

## 六味地黄丸治疗围绝经期综合征的网络药理学研究

张 蕊

(南京市浦口区中医院内分泌科,江苏 南京 211800)

**摘要:**目的 利用网络药理学研究分析六味地黄丸治疗围绝经期综合征的作用机制。方法 通过 TCMSp 数据库获取其主要成分熟地黄、山药、山茱萸、泽泻、牡丹皮、茯苓的主要化学成分及靶点,根据 ADME 筛选其中活性成分,通过 Gencards、OMIM、DRUGBANK 数据库获取围绝经期综合征的主要靶点,利用 String 平台进行蛋白质相互作用分析,构建 PPI 网络。利用 Metascape 平台进行 GO 和 KEGG 富集分析,应用 Cytoscape 3.7.1 软件构建“六味地黄丸成分-围绝经期综合征靶点-通路”网络。结果 六味地黄丸治疗围绝经期综合征的有效活性成分为山奈酚、 $\beta$ -谷甾醇、豆甾醇及四氢石氨酸等,核心靶点有 NCOA2、PTGS2、PRKACA、PGR 等。六味地黄丸治疗围绝经期综合征的生物通路主要有雌激素信号通路、内分泌抵抗、胆碱能突触、血清素突触等。结论 六味地黄丸可能通过山奈酚、 $\beta$ -谷甾醇、豆甾醇及四氢石氨酸等成分作用于 NCOA2、PTGS2、PRKACA、PGR 等靶点干预雌激素信号通路、内分泌抵抗、胆碱能突触、血清素突触通路治疗围绝经期综合征。

**关键词:**六味地黄丸;围绝经期综合征;网络药理学

中图分类号:R285.5

文献标识码:A

DOI:10.3969/j.issn.1006-1959.2022.09.007

文章编号:1006-1959(2022)09-0028-06

## Internet Pharmacology Study of Liuwei Dihuang Pills in the Treatment of Perimenopausal Syndrome

ZHANG Rui

(Department of Endocrinology, Pukou District Hospital of Traditional Chinese Medicine, Nanjing 211800, Jiangsu, China)

**Abstract:** **Objective** To analyze the mechanism of Liuwei Dihuang pills in the treatment of perimenopausal syndrome by network pharmacology research. **Methods** The main chemical components and targets of Radix Rehmanniae, Chinese yam, Cornus officinalis, Alisma orientalis, Cortex Moutan and Poria cocos were obtained from the TCMSp database. The active components were screened according to ADME, and the main targets of perimenopausal syndrome were obtained through Gencards, OMIM and DRUGBANK databases. The protein interaction analysis was performed on the String platform to construct PPI network. Metascape platform was used for GO and KEGG enrichment analysis, and Cytoscape 3.7.1 software was used to construct the network of "Liuwei Dihuang Pill components-perimenopausal syndrome targets-pathways". **Results** The effective active ingredients of Liuwei Dihuang pills in the treatment of perimenopausal syndrome were kaempferol,  $\beta$ -sitosterol, stigmasterol and tetrahydrosarcosine, etc. The core targets were NCOA2, PTGS2, PRKACA, PGR, etc. The biological pathways of Liuwei Dihuang pills in the treatment of perimenopausal syndrome mainly included estrogen signaling pathway, endocrine resistance, cholinergic synapse, serotonin synapse, etc. **Conclusion** Liuwei Dihuang pills may act on NCOA2, PTGS2, PRKACA, PGR and other targets through kaempferol,  $\beta$ -sitosterol, stigmasterol and tetrahydrosarcosine, etc. to interfere with estrogen signaling pathways, endocrine resistance, cholinergic synapses, serotonin synaptic pathway to treat perimenopausal syndrome.

**Key words:** Liuwei Dihuang pills; Perimenopausal syndrome; network pharmacology

围绝经期综合征(perimenopausal syndrome)也称为更年期综合征。绝经的本质是卵巢功能的衰竭,而不是月经的有无。围绝经期是从临床表现、内分泌激素及生物学上出现绝经趋势到最后一次月经后 1 年的特殊生理阶段<sup>[1]</sup>。在这一时期,患者可能出现一系列表现为植物神经功能紊乱、伴有神经心理等改变的一组症候群<sup>[2]</sup>;就诊时常有诸多不适主诉,严重者影响其正常的工作、生活。现代医学治疗手段主要包括饮食、运动及心理干预、激素替代治疗及非激素类药物(如安定、谷维素等)。激素替代治疗有一定的适应证及禁忌证,同时要注意随访管理,评估心血管、静脉血栓、认知功能、肿瘤等相关疾病的风险与获益情况<sup>[3]</sup>。中医药治疗本病效果显著,且安全性高。近年来相关中成药亦开发颇多,六味地黄丸作为经典方剂,临床应用广泛,基于此,本研究主要通过网络药理学研究方法,探讨六味地黄丸通

过多成分、多靶点、多通路治疗围绝经期综合征的作用机制,现报道如下。

## 1 资料与方法

1.1 六味地黄丸中活性成分及相关靶点的筛选 通过 TCMSp 平台<sup>[4]</sup>检索六味地黄丸中六味中药(熟地黄、山药、山茱萸、泽泻、牡丹皮、茯苓)的化学成分,以口服利用度(oral bioavailability, OB)  $\geq 30\%$ ,同时满足类药性(drug-likeness, DL)  $\geq 0.18$  的 2 个 ADME 属性值为筛选条件,获取六味地黄丸中的活性化合物及相关靶点信息。

1.2 围绝经期综合征相关靶点筛选 在 GeneCards 数据库、OMIM 数据库检索“menopausal syndrome”潜在靶点信息,并进入 DRUGBANK 数据库寻找治疗围绝经期综合征的西药作用靶点加以补充。

1.3 六味地黄丸活性成分-围绝经期综合征靶点 PPI 网络构建 将六味地黄丸活性成分靶点与围绝经期综合征靶点取交集并绘制韦恩图。通过 STRING 11.0 数据库(<https://string-db.org>)将所得二者交集靶点信息构建蛋白质相互作用(PPI)网络模型<sup>[5]</sup>,设定生物种类为“Homo sapiens”,隐藏没有连线的节点,所有

作者简介:张蕊(1993.10-),女,安徽寿县人,硕士,住院医师,主要从事中医药防治内分泌及代谢性疾病的研究



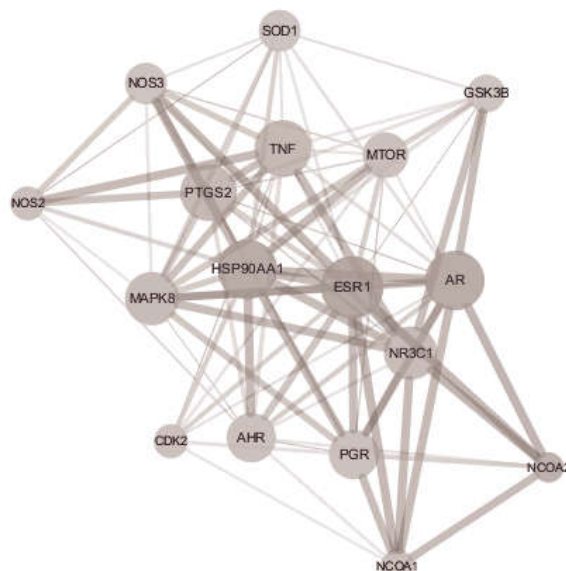


图 2 PPI 网络核心模块

2.4 六味地黄丸活性成分-围绝经期综合征靶点的富集分析 将交集靶点输入 MetaScape 数据平台进行 GO 及 KEGG 富集分析, 所得数据输入微生信网站进行可视化, 结果显示多个靶点的功能参与围绝经期综合征的治疗。六味地黄丸主要参与的生物学过程包括细胞对有机环状化合物的反应 (cellular response to organic cyclic compound)、循环系统过程 (circulatory system process)、对类固醇激素的反应 (response to steroid hormone)、神经递质水平的调节 (regulation of neurotransmitter levels); 参与 KEGG 通路主要有雌激素信号通路 (estrogen signaling pathway)、内分泌抵抗 (endocrine resistance)、胆碱能突触 (cholinergic synapse)、血清素突触 (serotonergic synapse) 等; 相关靶点治疗围绝经期综合征的细胞成分有树突 (dendrite)、突触后 (postsynapse)、受体复合物 (receptor complex)、过氧化物酶体 (peroxisome)

等; 生物功能主要有核受体活性 (nuclear receptor activity)、突触后神经递质受体活性 (postsynaptic neurotransmitter receptor activity)、儿茶酚胺结合 (catecholamine binding)、激素结合 (hormone binding) 等, 见图 3。

2.5 六味地黄丸活性成分-围绝经期综合征靶点-通路网络图的构建 将所得成分、靶点、通路信息输入 CytoScape 3.7.1 构建六味地黄丸成分-围绝经期综合征靶点-通路网络, 有 163 个节点, 461 条边; 通过 CytoScape 3.7.1 内置的 NetworkAnalyzer 分析预测显示, 山奈酚为六味地黄丸治疗围绝经期综合征的主要成分, 其次为  $\beta$ -谷甾醇、豆甾醇及四氢石氨酸等, 见表 2。NCOA2、PTGS2、PRKACA、PGR、PTGS1 为预测六味地黄丸治疗围绝经期综合征主要的靶点。根据连接度截取前 10 位靶点信息见表 3。

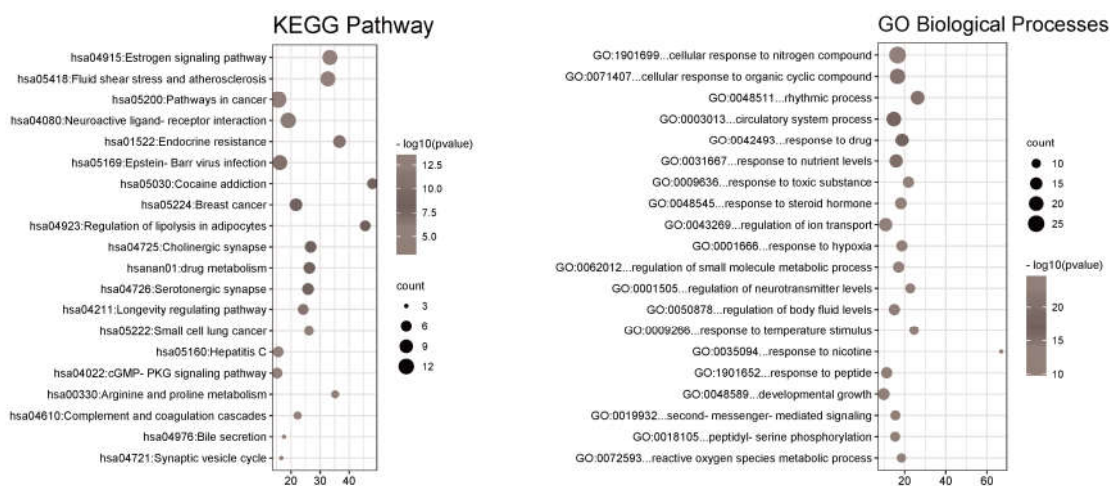


图 3 六味地黄丸治疗围绝经期综合征靶点富集分析

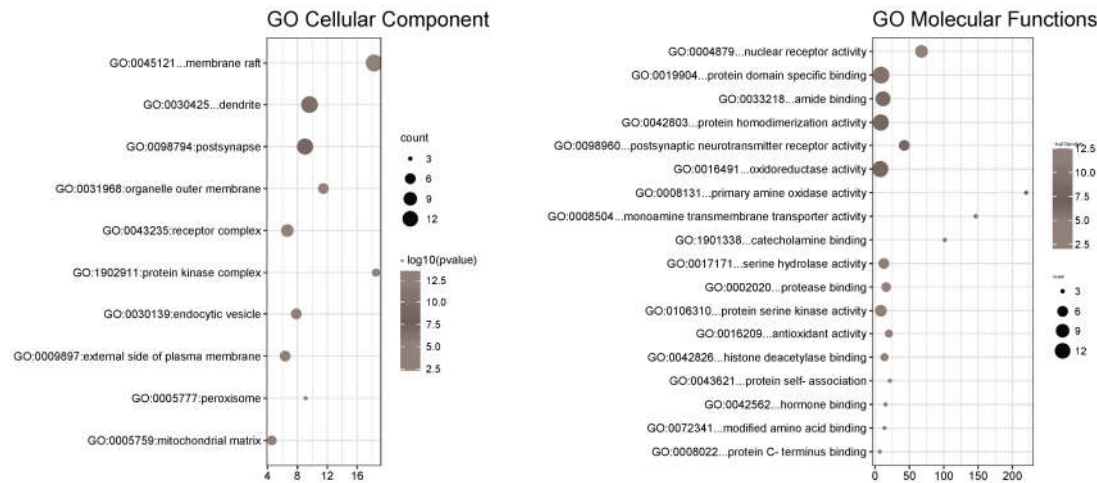


图 3 六味地黄丸治疗围绝经期综合征靶点富集分析(续)

表 2 六味地黄丸主要活性成分网络节点参数

标记	MOLID	成分名	连接度	介度	紧密度
MDP4	MOL000422	山奈酚	42	0.260 948 33	0.45
SZY12	MOL000358	β-谷甾醇	32	0.131 004 2	0.415 384 62
A2	MOL000449	豆甾醇	30	0.170 743 69	0.424 083 77
SZY11	MOL008457	四氢石氨酸	28	0.078 366 5	0.382 075 47
SY3	MOL000322	卡舒勒酮	27	0.078 673 93	0.391 304 35
SY4	MOL005430	汉西酮 C	22	0.045 938 99	0.380 281 69
FL6	MOL000296	常春藤素	22	0.075 259 82	0.382 075 47
SY1	MOL001559	胡椒龙胺	11	0.021 105 5	0.318 897 64
SZY9	MOL005530	羟基奎宁	10	0.007 711 33	0.356 828 19

表 3 六味地黄丸主要活性成分靶点网络节点特征参数

靶点	连接度	介度	紧密度
NCOA2	20	0.122 143 28	0.443 835 62
PTGS2	19	0.092 714 4	0.443 835 62
PRKACA	17	0.070 564 86	0.420 779 22
PGR	16	0.104 663 15	0.414 322 25
PTGS1	14	0.043 911 11	0.410 126 58
HSP90AA1	12	0.025 114 74	0.379 391 1
NR3C2	10	0.059 857 59	0.329 938 9
ADRB2	9	0.021 639 08	0.369 020 5
CHRM3	9	0.020 625 41	0.375 870 07
TP53	9	0.010 217 9	0.301 675 98

3 讨论

《素问·上古天真论》有云“女子七岁，肾气盛，齿更发长，二七天癸至，任脉通，太冲脉盛，月事以时下，……七七任脉虚，太冲脉衰少，天癸竭，地道不通”，此为中医古籍中对于月经的认识，而绝经前后诸证并无相对应的病名，多根据其临床表现的不同，归属于“百合病”“郁病”“脏躁”“汗证”范畴。因此，对于其病因病机的认识有多个不同角度的阐释。肾藏先天之精，主生长发育、生殖，主一身之阴阳，故而

从肾论治为基本大法。六味地黄丸系宋代医家钱乙从《金贵要略》的肾气丸加减而成。去温阳之桂、附，用治肾怯诸证。经历代医家应用，指出六味地黄丸主治肝肾不足，且有三阴并治之效。何若苹<sup>[7]</sup>认为围绝经期综合征病机为肾阴不足，临症多选用六味地黄丸加减治疗本病，灵活辨证加减运用均有良好效果。胡桂梅<sup>[8]</sup>研究显示，应用六味地黄丸加减结合健康指导治疗及仅应用六味地黄丸加减治疗的总有效率均大于 70%。张改芝<sup>[9]</sup>研究显示，经六味地黄丸治疗组总有效率达 96.42%，明显优于对谷维素+维生素 B<sub>1</sub> 治疗的 62.50%。伍三妹等<sup>[10]</sup>研究显示，六味地黄丸联合谷维素治疗组总有效率为 84.5%，优于尼尔雌醇对照组的 75.2%。由此可见，六味地黄丸治疗围绝经期综合征有一定的理论基础，且临床疗效良好。

本研究应用网络药理学方法，探讨六味地黄丸治疗 MPS 的作用机制，结果显示山奈酚、β-谷甾醇、豆甾醇、四氢石氨酸、卡舒勒酮、汉西酮 C、常春藤素等活性成分为六味地黄丸治疗围绝经期综合征潜在成分。研究证实<sup>[11,12]</sup>，异黄酮、黄酮是植物雌激素，山奈酚属于黄酮类化合物，是一种选择性雌激素受体调节剂，细胞实验发现不同浓度下的山奈酚可选择



性激动雌激素受体。有动物实验发现<sup>[13]</sup>,山奈酚可抑制卵巢切除引起的骨质减少大鼠模型的骨质流失,改善骨质疏松。 $\beta$ -谷甾醇和豆甾醇均为植物甾醇,属于植物类固醇,研究发现<sup>[14]</sup>,植物甾醇可降低绝经后女性心血管疾病及骨质疏松风险。植物甾醇酯可改善胆碱能活性,对饮食诱导的认知缺陷大鼠有神经保护作用<sup>[15]</sup>。豆甾醇可以改善氯胺酮诱导的小鼠行为、生化和组织病理学改变,具有治疗精神症状方面的潜在作用<sup>[16]</sup>。四氢石氨酸是一种吲哚类生物碱,可选择性拮抗 $\alpha$ -2肾上腺能受体拮抗剂,阻断升压反应<sup>[17,18]</sup>。吲哚生物碱在尼日利亚用于治疗精神疾病,与奥氮平有相当的抗精神病效果,且具有抗焦虑作用<sup>[19,20]</sup>。动物实验显示<sup>[21,22]</sup>,常春藤素具有抗抑郁活性成分,可保护小鼠免受卵巢切除术诱导的骨质流失,改善绝经后骨质疏松。以上研究结果表明六味地黄丸主要成分中含有植物雌激素可从病因出发治疗围绝经期综合征,同时可兼顾围绝经期女性其他系统疾病,如循环系统心血管疾病风险、骨质疏松、焦虑抑郁神经系统症状等,体现了中药复方通过多成分干预疾病的特点。

本研究筛选得到 NCOA2、PTGS2、PRKACA、PGR、PTGS1、HSP90AA1、NR3C2、ADRB2、CHRM3、TP53 等为六味地黄丸治疗围绝经期综合征的核心靶点。NCOA2,也称 SRC-2,为核激素受体(包括类固醇、甲状腺、类视黄醇和维生素 D 受体)的转录共激活剂。核受体共激活剂家族包括 3 个不同但功能和结构相关的成员,即 SRC-1/NcoA1、SRC-2/NCOA2/TIF2 和 SRC-3/RAC3。在 SRC-2 基因缺失小鼠子宫的微阵列研究表明<sup>[23]</sup>,SRC-2 参与雌激素、Wnt 和骨形态发生蛋白(BMP)生长因子信号通路的调节以及孕激素抑制的特定基因的表达。PTGS2,也称 COX2,PTGS1 为 PTGS2 的旁系同源物,二者均为前列腺素合成的关键酶。前列腺素在调节分娩中起重要作用,研究发现<sup>[24,25]</sup>,COX 在排卵、受精、着床和蜕膜等生殖功能中具有重要作用,COX2 缺陷小鼠会出现不育、排卵及受精缺陷。雌激素的动脉粥样硬化保护作用是通过前列腺素  $I_2$ (PG  $I_2$ )的产生和 COX2 的激活引起的,COX2 与雌激素的关系可解释心脏病的性别差异及围绝经期女性心血管疾病风险增加<sup>[26]</sup>。PRKACA 是 cAMP 依赖性蛋白激酶催化亚基  $\alpha$ ,基因编码蛋白激酶 A 的催化亚基之一,大量的激素、神经递质和其他信号物质利用腺苷 3',5' 环磷酸腺苷(cAMP)作为细胞内的第二信使,cAMP 参与许多不同的生理反应,包括细胞生长和分化、神经递质的突触释放和离子通道传导等<sup>[27,28]</sup>。PGR 为孕激素受体,该基因编码的蛋白质介导孕酮的生理作用,在排卵前卵泡的颗粒细胞中被诱导以响应 LH 激

增,并且已被证明对排卵至关重要<sup>[29]</sup>。NR3C2,也称盐皮质激素受体 MR,是 PGR 的旁系同源物,二者及雄激素、糖皮质激素受体均为 NR3C 类的核激素受体,MR 主要介导醛固酮对盐和水平衡的作用,与围绝经期高血压及水肿症状有相关性。HSP90AA1 为热休克蛋白 90Alpha Family A 类成员,该基因编码的蛋白质是一种可诱导的分子伴侣,参与诸多信号通路,维持着几种核激素受体,如雌激素受体<sup>[30]</sup>。ADRB2、CHRM3 均为 G 蛋白偶联受体超家族的成员。在性腺切除的 ADRB2 缺陷小鼠中,骨吸收无法增加,可见交感神经信号的完整性对于性腺衰竭引起的骨吸收增加是必要的<sup>[31]</sup>。CHRM3 存在于全身的平滑肌、心肌、外分泌腺以及中枢和外周神经系统的神经元中,研究发现<sup>[32]</sup>,CHRM3 对快速眼动睡眠至关重要。

KEGG 富集分析结果显示,六味地黄丸主要通过雌激素信号通路、内分泌抵抗、胆碱能突触、血清素突触等信号通路治疗围绝经期综合征。雌激素可调节月经周期和生殖、骨密度、脑功能、胆固醇动员、乳房组织和性器官的发育以及控制炎症。雌激素信号通路主要负责控制女性生殖系统的功能,以及在青春期和性成熟期间出现的第二性征的发育<sup>[33]</sup>。乙酰胆碱作为中枢神经系统、神经节和神经肌肉接头的胆碱能突触的递质,胆碱能突触对记忆功能、成瘾、焦虑和情绪调节至关重要<sup>[34]</sup>。血清素(5-HT)介导的调节活动会影响大脑的各种功能,包括工具性和认知性,其与精神疾病的病理生理学有关,例如精神分裂症、抑郁症、广泛性焦虑症、恐慌症和强迫症等<sup>[35,36]</sup>。上述报道侧面说明了本研究预测结果的可靠性。

综上所述,本研究筛选出的多个靶点及其生物学进程、信号通路均与围绝经期综合征生理病理变化密切相关。六味地黄丸中的多个活性成分,作用于多个靶点,通过多种信号通路干预围绝经期综合征。本研究初步探讨了六味地黄丸治疗围绝经期综合征的作用机制,因中药复方成分复杂,同一靶点富集于多个通路,具有多种生物功能,是否存在竞争或协同机制尚不明确,仍有待进一步研究。

#### 参考文献:

- [1]中华医学会妇产科学分会绝经学组.绝经期管理与激素补充治疗临床应用指南(2012版)[J].中华妇产科杂志,2013,48(10):795-799.
- [2]世界中医药学会联合会,中华中医药学会.国际中医临床实践指南更年期综合征(2020-10-11)[J].世界中医药,2021,16(2):190-192.
- [3]谢梅青,陈蓉,任慕兰.绝经管理与绝经激素治疗中国指南(2018)[J].中华妇产科杂志,2018,53(11):729-739.
- [4]Ru J, Li P, Wang J, et al. TCMSP: a database of systems pharma-

cology for drug discovery from herbal medicines [J]. *J Cheminform*, 2014(6):13.

[5] Szklarczyk D, Gable AL, Lyon D, et al. STRING v11: protein-protein association networks with increased coverage, supporting functional discovery in genome-wide experimental datasets [J]. *Nucleic Acids Res*, 2019, 47(D1): D607–D613.

[6] Zhao X, Zhang L, Wang J, et al. Identification of key biomarkers and immune infiltration in systemic lupus erythematosus by integrated bioinformatics analysis [J]. *J Transl Med*, 2021, 19(1):35.

[7] 李振兴, 何若苹. 何若苹治疗围绝经期综合征经验浅析 [J]. *浙江中医药大学学报*, 2018, 42(2): 108–110.

[8] 胡桂梅. 运用六味地黄丸加减结合健康指导治疗妇女围绝经期综合征临床疗效观察 [J]. *实用中西医结合临床*, 2015, 15(5): 49–50.

[9] 张改芝. 六味地黄丸治疗围绝经期综合征 112 例 [J]. *第四军医大学学报*, 2008, 29(15): 1376–1376.

[10] 伍三妹, 周秀清. 六味地黄丸治疗围绝经期综合征 226 例临床疗效观察 [J]. *中国药物与临床*, 2004, 4(10): 797–798.

[11] Cos P, De Bruyne T, Apers S, et al. Phytoestrogens: recent developments [J]. *Planta Med*, 2003, 69(7): 589–599.

[12] Wang J, Fang F, Huang Z, et al. Kaempferol is an estrogen-related receptor alpha and gamma inverse agonist [J]. *FEBS Lett*, 2009, 583(4): 643–647.

[13] Nowak B, Matuszewska A, Nikodem A, et al. Oral administration of kaempferol inhibits bone loss in rat model of ovariectomy-induced osteopenia [J]. *Pharmacol Rep*, 2017, 69(5): 1113–1119.

[14] Granado-Lorencio F, Lagarda MJ, García-López FJ, et al. Effect of  $\beta$ -cryptoxanthin plus phytosterols on cardiovascular risk and bone turnover markers in post-menopausal women: a randomized crossover trial [J]. *Nutr Metab Cardiovasc Dis*, 2014, 24(10): 1090–1096.

[15] Rui X, Wenfang L, Jing C, et al. Neuroprotective effects of phytosterol esters against high cholesterol-induced cognitive deficits in aged rat [J]. *Food Funct*, 2017, 8(3): 1323–1332.

[16] Yadav M, Parle M, Jindal DK, et al. Protective effects of stigmasterol against ketamine-induced psychotic symptoms: Possible behavioral, biochemical and histopathological changes in mice [J]. *Pharmacol Rep*, 2018, 70(3): 591–599.

[17] Rukachaisirikul T, Chokchaisiri S, Suebsakwong P, et al. A New Ajmaline-type Alkaloid from the Roots of *Rauvolfia serpentina* [J]. *Nat Prod Commun*, 2017, 12(4): 495–498.

[18] Cachet X, Porée FH, Michel S, et al. Tetra-hydro-alstonine [J]. *Acta Crystallogr Sect E Struct Rep Online*, 2013, 69 (Pt 9): 1389–1390.

[19] Johnson LE, Balyan L, Magdalany A, et al. The Potential for Kratom as an Antidepressant and Antipsychotic [J]. *Yale J Biol Med*, 2020, 93(2): 283–289.

[20] Rosales PF, Bordin GS, Gower AE, et al. Indole alkaloids: 2012 until now, highlighting the new chemical structures and biological activities [J]. *Fitoterapia*, 2020(143): 104558.

[21] Wang YS, Shen CY, Jiang JG. Antidepressant active ingredients from herbs and nutraceuticals used in TCM: pharmacological mechanisms and prospects for drug discovery [J]. *Pharmacol*

*Res*, 2019(150): 104520.

[22] Tian K, Su Y, Ding J, et al. Hederagenin protects mice against ovariectomy-induced bone loss by inhibiting RANKL-induced osteoclastogenesis and bone resorption [J]. *Life Sci*, 2020 (244): 117336.

[23] Jeong JW, Lee KY, Han SJ, et al. The p160 steroid receptor coactivator 2, SRC-2, regulates murine endometrial function and regulates progesterone-independent and -dependent gene expression [J]. *Endocrinology*, 2007, 148(9): 4238–4250.

[24] Ananthathmakula P, Winuthayanon W. Prostaglandin-Endoperoxide Synthase 2 (PTGS2) in the Oviduct: Roles in Fertilization and Early Embryo Development [J]. *Endocrinology*, 2021, 162(4): bqab025.

[25] Zhao L, Yang L, Zhang J, et al. Bmal1 promotes prostaglandin E2 synthesis by upregulating Ptg2 transcription in response to increasing estradiol levels in day 4 pregnant mice [J]. *Am J Physiol Endocrinol Metab*, 2021, 320(4): E747–E759.

[26] Shah BH. Estrogen stimulation of COX-2-derived PGI2 confers atheroprotection [J]. *Trends Endocrinol Metab*, 2005, 16(5): 199–201.

[27] Turnham RE, Scott JD. Protein kinase A catalytic subunit isoform PRKACA: History, function and physiology [J]. *Gene*, 2016, 577(2): 101–108.

[28] Neves-Zaph SR. Phosphodiesterase Diversity and Signal Processing Within cAMP Signaling Networks [J]. *Adv Neurobiol*, 2017(17): 3–14.

[29] Akison LK, Robker RL. The critical roles of progesterone receptor (PGR) in ovulation, oocyte developmental competence and oviductal transport in mammalian reproduction [J]. *Reprod Domest Anim*, 2012(47 Suppl 4): 288–296.

[30] Ruden DM, Xiao L, Garfinkel MD, et al. Hsp90 and environmental impacts on epigenetic states: a model for the trans-generational effects of diethylstilbestrol on uterine development and cancer [J]. *Hum Mol Genet*, 2005(14 Spec No 1): R149–R155.

[31] Azadpour N, Tartibian B, Kosar SN. Effects of aerobic exercise training on ACE and ADRB2 gene expression, plasma angiotensin II level, and flow-mediated dilation: a study on obese postmenopausal women with prehypertension [J]. *Menopause*, 2017, 24(3): 269–277.

[32] Niwa Y, Kanda GN, Yamada RG, et al. Muscarinic Acetylcholine Receptors Chrm1 and Chrm3 Are Essential for REM Sleep [J]. *Cell Rep*, 2018, 24(9): 2231–2247.e7.

[33] Fuentes N, Silveyra P. Estrogen receptor signaling mechanisms [J]. *Adv Protein Chem Struct Biol*, 2019(116): 135–170.

[34] Prado MAM, Marchot P, Silman I. Preface: Cholinergic Mechanisms [J]. *J Neurochem*, 2017, 142(Suppl 2): 3–6.

[35] González-Burgos I, Feria-Velasco A. Serotonin/dopamine interaction in memory formation [J]. *Prog Brain Res*, 2008(172): 603–623.

[36] Graeff FG. Serotonergic systems [J]. *Psychiatr Clin North Am*, 1997, 20(4): 723–739.

收稿日期: 2021-08-03; 修回日期: 2021-08-30

编辑/杜帆