

双相障碍 MECT 疗效与 ADCY-2 基因 rs326174 位点多态性的关系

黄成兵 石文杰 孙太鹏 孙晖 尹岸民 于名超 薛永 陈雪菲

223001 淮安市第三人民医院精神科

通信作者: 石文杰, Email: shiwenjie197948@126.com

DOI: 10.3969/j.issn.1009-6574.2018.05.012

【摘要】 目的 探讨汉族人群中腺苷酸环化酶-2(ADCY-2)基因 rs326174 位点多态性与双相障碍患者改良性电抽搐治疗(MECT)疗效之间的关系。方法 入组 100 例双相障碍患者,随机数字表法分为 MECT 组和非 MECT 组各 50 例,使用 TaqMan 基因分型技术检测 ADCY-2 基因 rs326174 位点多态性,采用大体评定量表(GAS)评估疗效,对所得结果进行统计分析。结果 两组患者均检测出 A、C 两种等位基因,共 AA、AC、CC 3 种基因型,基因型分布无差异。基线时,两组间 GAS 评分差异无统计学意义($P > 0.05$);而治疗后第 1, 2, 4 周末,MECT 组 GAS 评分均显著高于非 MECT 组,差异有统计学意义($P < 0.05$)。MECT 组内比较,基线时和第 4 周末,不同基因型的患者 GAS 评分之间差异无统计学意义($P > 0.05$);第 1, 2 周末,3 组基因型患者间 GAS 评分比较,AA 型 > AC 型 > CC 型,差异有统计学意义($P < 0.05$)。结论 MECT 是治疗双相障碍的有效方法,ADCY2 基因多态性可能与 MECT 治疗的疗效存在关联性。

【关键词】 双相障碍; 改良性电抽搐治疗; 腺苷酸环化酶 2; 基因多态性

基金项目: 淮安市重点研发计划(社会发展)计划(HAS2015034)

Association of the effect of modified electroconvulsive therapy with polymorphism of rs326174 loci in ADCY-2 gene in patients with bipolar disorder Huang Chengbing, Shi Wenjie, Sun Taipeng, Sun Hui, Yin Anmin, Yu Mingchao, Xue Yong, Chen Xuefei

Department of Psychiatry, The Third People's Hospital of Huai'an, Jiangsu Province, Huai'an 223001, China

Corresponding author: Shi Wenjie, Email: shiwenjie197948@126.com

【Abstract】 Objective To investigate the association of the effect of modified electroconvulsive therapy with polymorphism of rs326174 loci in ADCY-2 gene in Chinese patients with bipolar disorder. **Methods** A total of 100 patients with bipolar disorder (BPD) were distributed into MECT group and non MECT group by random number table method with 50 cases in each group. The polymorphism of rs326174 loci in ADCY-2 gene was detected by TaqMan genotyping. The efficacy was evaluated by the General Rating Scale(GAS). The results were statistically analyzed. **Results** There was no difference in genotype distribution between the two groups. A and C alleles were both detected in two groups. There were three genotypes: AA, AC and CC. At baseline, there was no statistically significant difference in GAS score between the two groups ($P > 0.05$), while GAS score in group MECT were significantly higher than those in non MECT group at the first weekend, the second weekend and the fourth weekend after treatment ($P < 0.05$). In the MECT group, there was no statistical difference in the GAS score among the three genotypes of patients before treatment and the fourth weekend after treatment ($P > 0.05$). At both end of the first and second week, the score of GAS in three genotypes from high to low were AA, AC and CC genotype, and the difference was statistical significant ($P < 0.05$). **Conclusions** MECT is an effective method for the treatment of bipolar disorder. The polymorphism of ADCY2 gene may be associated with efficacy of MECT.

【Key words】 Bipolar disorder; Modified electroconvulsive therapy; Adenylate cyclase 2; Gene polymorphism

Fund program: Huai'an Science and Technology Development Plan (social development)(HAS2015034)

双相障碍一种高患病率、高复发率、高致残率的重性精神疾病,给患者、家庭和社会都带来沉重

负担^[1]。双相障碍的具体发病机制尚不明确,随着分子生物学技术的发展,目前遗传学研究已深入到

基因水平。有报道提出腺苷酸环化酶-2 (adenylate cyclase 2, ADCY-2) 基因多态性的表达及相互调控可能参与了双相障碍的发病过程, 环腺苷酸系统功能减退导致抑郁, 反之则导致躁狂^[2]。改良性电抽搐治疗(modified electroconvulsive therapy, MECT) 近年来广泛应用于临床, 虽然治疗的作用机制尚未明确, 但对双相障碍起效快、疗效好, 成了研究的热点^[3-4]。本研究试图通过探讨ADCY-2 基因rs326174位点多态性与双相障碍患者MECT疗效的相关性, 为MECT治疗双相障碍提供更多理论支持。

一、对象与方法

1. 研究对象: 均来源于2015年7月—2016年12月淮安市第三人民医院就诊的双相障碍患者。入组标准: (1)符合国际疾病分类第10版(ICD-10)中双相障碍诊断标准; (2)入组前3个月内未服用任何抗精神病药和(或)心境稳定剂治疗; (3)入组前无重大躯体疾病史; (4)无MECT禁忌证; (5)年龄18~60岁; (6)患者或监护人签署知情同意书。排除标准: (1)既往服用抗精神病药和/或心境稳定剂过敏的患者; (2)合并严重或不稳定的躯体疾病和对药物不能耐受者; (3)孕妇或哺乳期妇女。

共入组100例双相障碍患者, 根据入组顺序编号, 并采用随机数法分为MECT组和非MECT组各50例。MECT组: 男24例, 女26例, 年龄18~59岁, 平均(36.5±11.2)岁, 12例本次为抑郁发作, 37例本次为躁狂发作, 1例本次为混合发作; 非MECT组: 男20例, 女30例, 年龄18~60岁, 平均(37.8±12.8)岁, 16例本次为抑郁发作, 33例本次为躁狂发作, 1例本次为混合发作。两组间性别、年龄、本次临床相等情况比较, 差异无统计学意义($P > 0.05$)。

本研究经淮安市第三人民医院伦理委员会批准。所有入组患者和其监护人均签署知情同意书。

2. 研究方法: (1)临床诊断工具。采用简明国际神经精神访谈^[5](Mini-International Neuropsychiatric Interview, MIND)作为临床诊断工具, 这是由Sheehan和Lecrubier教授设计的针对DSM-IV和ICD-10中16种轴I精神疾病的简短的结构式访谈, 具有较好的信效度以及较高的研究者之间一致性, 且可以在短时间内[平均(18.7±11.6)min]完成。经过简单的培训后, 该量表可被临床医生熟练使用, 已被广泛用于临床实践中。(2)自编调查问卷和量表评定。采用自编调查问卷采集患者的姓名、性别、年龄等一般情况。鉴于所入组的双相障碍患者既有抑郁发作, 也有躁狂发作, 单一的抑郁或躁

狂症状严重程度量表均不足以评估全部患者的病情, 故选用大体评定量表(Global Assessment Scale, GAS)作为临床评估工具, 该量表适合于各类精神疾病的成年患者, 可以反映病情严重程度, 也可用于疗效评估。在同类量表中, 它是应用最为广泛的一种。只有病情严重程度一个项目, 采用百分制评分, 得分越低, 病情越重。分别于基线时和第1、2、4周末各测评一次^[6]。(3)分子生物学检测。①DNA提取: 研究对象于入组次日清晨空腹采取肘静脉血5 ml, EDTA抗凝, 离心处理后, 取上清液-80℃保存待检; 所有标本采集完成后, 采用TIANGEN公司的AxyPrep-96全血基因组DNA试剂盒提取DNA, 紫外分光光度计测DNA的浓度和纯度。②PCR扩增和基因型检测: 使用TaqMan基因分型技术检测, PCR扩增引物及探针序列由南京骥骜生物技术有限公司合成。取1 μl DNA模板, 加入2.5 μl TaqMan® Universal PCR Master M、上下游引物各0.25 μl、探针1和探针2各0.125 μl、去离子水1.25 μl, 在ABI 9700 PCR仪上进行PCR反应: 预反应50℃ (2 min), 95℃ (10 min); PCR扩增95℃ (15 s), 60℃ (1 min), 45个循环; 读取基因分型结果。(4)治疗方法。本研究采用真实世界研究设计, 对治疗用药并不做规定, 两组患者均由主治医师根据患者病史、治疗史和当前症状, 对照《中国双相障碍治疗指南》^[7], 以循证为基础制定的个性化药物治疗方案。非MECT组仅采用药物治疗; MECT组在使用药物治疗的基础上联合MECT, 使用美国产醒脉通电抽搐治疗仪(Thymatron System IV)实施MECT, 由治疗师、麻醉师各一名共同完成。隔天1次上午进行, 总疗程10次。

3. 统计学方法: 采用SPSS 19.0统计软件进行数据分析。根据Hardy-Weinberg平衡定律检验遗传平衡吻合度, 评估样本是否具有群体代表性。计数资料用例(%)表示, 组间比较采用 χ^2 检验; 计量资料以均数±标准差($\bar{x} \pm s$)表示, 两组间比较采用独立样本 t 检验, 多组间比较采用单因素方差分析。统计分析结果均以双侧检验, $P < 0.05$ 表示差异有统计学意义。

二、结果

1. 研究样本吻合度检验: 采用Hardy-Weinberg平衡检验检测样本的群体代表性, 结果显示符合H-W平衡定律($P > 0.05$), 提示所调查的样本达到了遗传平衡、来自于整体, 无人口迁移等干扰群体特征因素, 能代表群体性。

2. 基因型检测结果: 见表1。检测发现, 两组患者中, ADCY2基因 rs326174位点检测出A、C两种等位基因, 共AA、AC、CC 3种基因型。两组间基因型分布差异无统计学意义。

表1 两组患者基因型检测结果比较(例)

组别	例数	AA	AC	CC
MECT组	50	20	19	11
非MECT组	50	18	24	8

注: $\chi^2=1.16, P=0.56$

3. 两组患者不同时点 GAS 评分比较: 见表2。结果显示, 基线时, 两组间 GAS 评分比较差异无统计学意义($P > 0.05$); 而治疗后第1、2、4周末, MECT组 GAS 评分均显著高于非MECT组, 差异有统计学意义($P < 0.05$)。

4. 不同基因型 MECT 组患者各时点间 GAS 评分比较: 见表3。结果显示, 基线时和第4周末, 不同基因型的患者 GAS 评分之间比较差异无统计学意义($P > 0.05$); 第1周末和第2周末, 3组基因型患者间 GAS 评分比较, AA型 > AC型 > CC型, 差异有统计学意义($P < 0.05$)。

讨论 MECT是指多参数监护下经麻醉诱导注入肌松药后实行的无抽搐电痉挛治疗技术, 被证实是抗精神疾病治疗中快速、有效的重要手段之一^[8]。目前 MECT 治疗双相障碍的具体机制尚不明确, 以往有报道认为电休克治疗的可能作用机制与有效增加脑部神经递质如多巴胺、5-HT、去甲肾上腺素等的释放及相关神经受体的敏感性有关^[9]。本研究发现,

给予联合电休克治疗组的双相障碍患者在第1、2、4周末的 GAS 分均较非 MECT 组高, 证实了 MECT 是治疗双相障碍的有效方法, 能够更快、更有效地治疗双相障碍。

既往有研究报道 MECT 治疗情感性精神障碍的疗效可能与 TPH 基因、多巴胺 D2 基因、BDNF 基因等存在多态性有关, 这些相关基因的表达和相互调控可能有效调节脑部神经递质的功能, 从而影响电休克治疗的疗效^[10-12]。ADCY 是环腺苷酸信号传导通路中的重要组成成分, ADCY-2 与脑内 5-HT 等单胺类神经递质的跨膜信号转导关系密切。本研究中, MECT 治疗前, 不同 ADCY-2 基因型的患者之间疾病严重程度比较差异无统计学意义; 但治疗第1、2周末, 3组基因型患者间 GAS 评分比较差异有统计学意义, AA型 > AC型 > CC型, 提示 AA 基因型携带者对电休克疗法更敏感, 起效更快; 治疗第4周末, 不同 ADCY-2 基因型的患者 GAS 得分间比较差异无统计学意义, 未发现 ADCY-2 基因 rs326174 多态性与 MECT 的远期疗效的差异。这一结果可以解释为何临床特征相似的患者经 MECT 治疗后疗效却不相同, 也支持了双相障碍发病机制的第二信使失衡假说, 即认为双相障碍发病可能与环腺苷酸系统不平衡关系密切^[13]。

由于双相障碍的发病机制以及电休克治疗机制的复杂性, 从遗传学角度探讨 MECT 治疗双相障碍的作用机制具有重要的临床意义。但是由于本研究只是在小样本人群中实施, 缺乏大样本的数据支持, 还需要进一步扩大样本量、加强对混杂因素调控,

表2 两组患者不同时点 GAS 评分比较(分, $\bar{x} \pm s$)

组别	例数	基线时	治疗后		
			第1周末	第2周末	第4周末
MECT组	50	18.20 ± 2.87	24.80 ± 2.17	34.84 ± 2.13	49.36 ± 3.94
非MECT组	50	17.60 ± 2.87	23.42 ± 2.34	34.00 ± 1.66	47.54 ± 3.98
t值		1.04	3.04	2.19	2.29
P值		0.29	0.03	0.03	0.02

表3 不同基因型 MECT 组患者各时点 GAS 评分比较(分, $\bar{x} \pm s$)

基因型	例数	基线时	治疗后		
			第1周末	第2周末	第4周末
AA	20	19.20 ± 2.96	25.55 ± 2.21	35.60 ± 2.28	49.75 ± 4.11
AC	19	17.63 ± 2.79	24.74 ± 1.93	34.11 ± 1.73	49.53 ± 3.86
CC	11	17.36 ± 2.54	23.55 ± 2.06	33.73 ± 2.19	48.36 ± 3.95
F值		2.136	3.309	2.560	0.456
P值		0.129	0.025	0.047	0.637

探讨相关的问题,为MECT治疗双相障碍提供更多的理论支持。

利益冲突 文章所有作者共同认可文章无相关利益冲突

作者贡献声明 构思与设计为石文杰、黄成兵,提供案例、数据搜集和数据整理为石文杰、黄成兵、孙太鹏、孙晖、尹岸民、于名超,分子生物学检测和分析为薛永、陈雪菲,论文撰写为石文杰,数据分析、数据解释、论文修订为黄成兵

参 考 文 献

- [1] 佟钙玉,赵宗峰,邹韶红,等.双相障碍患者DNA甲基化水平分析[J].神经疾病与精神卫生,2017,17(6):392-395. DOI: 10.3969/j.issn.1009-6574.2017.06.004.
Tong GY, Zhao ZF, Zou SH, et al. Analysis of DNA methylation in bipolar disorder patients[J]. Journal of Neuroscience and Mental Health, 2017, 17(6): 392-395.
- [2] Savitz J, van der Merwe L, Ramesar R. Hypomanic, cyclothymic and hostile personality traits in bipolar spectrum illness: a family-based study[J]. J Psychiatr Res, 2008, 42(11): 920-929. DOI: 10.1016/j.jpsychires.2007.10.011.
- [3] Medda P, Toni C, Luchini F, et al. Catatonia in 26 patients with bipolar disorder: clinical features and response to electroconvulsive therapy [J]. Bipolar Disord, 2015, 17(8): 892-901. DOI: 10.1111/bdi.12348.
- [4] 胡蕊,赵宏文,王冉,等.丙戊酸钠注射液与无抽搐电休克治疗中老年双相情感障碍躁狂发作疗效的对比[J].中国老年学杂志,2015,35(5):1158-1159. DOI: 10.3969/j.issn.1005-9202.2015.05.003.
Hu R, Zhao HW, Wang R, et al. Comparison of the curative effect of sodium valproate and modified electroconvulsive therapy for manic episode in middle-aged and senior patients with bipolar disorder[J]. Chinese Journal of Gerontology, 2015, 35(5): 1158-1159.
- [5] 黄悦琦,洪武,邱美慧,等.中国双相情感障碍不同躁狂发作亚型危险因素的现状调查[J].中国心理卫生杂志,2015,29(12):927-932. DOI: 10.3969/j.issn.1000-6729.2015.12.008.
Huang YQ, Hong W, Qiu MH, et al. A cross-sectional study of risk factors of various subtypes of current manic episode[J]. Chinese Mental Health Journal, 2015, 29(12): 927-932.
- [6] 曹瑞想,马辉,杨华,等.抑郁症临床治愈的指标及其有效性研究[J].中华精神科杂志,2014,47(4):212-216. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1006-7884.2014.04.005.
Cao RX, Ma H, Yang H, et al. The operational criterion and its Validity of remission of major depressive disorder[J]. Chin J Psychiatry, 2014, 47(4): 212-216.
- [7] 汪作为,马燕桃,陈俊,等.中国双相障碍防治指南:基于循证的选择[J].中华精神科杂志,2017,50(2):96-100. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1006-7884.2017.02.003.
Wang ZW, Ma YT, Chen J, et al. China bipolar disorder prevention guidelines: evidence-based choices[J]. Chin J Psychiatry, 2017, 50(2): 96-100.
- [8] Kessler U, Schoeyen HK, Andreassen OA, et al. The effect of electroconvulsive therapy on neurocognitive function in treatment-resistant bipolar disorder depression[J]. J Clin Psychiatry, 2014, 75(11): e1306-1313. DOI: 10.4088/JCP.13m08960.
- [9] Cumper SK, Ahle GM, Liebman LS, et al. Electroconvulsive therapy (ECT) in Parkinson's disease: ECS and dopamine enhancement[J]. J ECT, 2014, 30(2): 122-124. DOI: 10.1097/YCT.0000000000000142.
- [10] Viikki M, Kampman O, Illi A, et al. TPH1 218A/C polymorphism is associated with major depressive disorder and its treatment response[J]. Neurosci Lett, 2010, 468(1): 80-84. DOI: 10.1016/j.neulet.2009.10.069.
- [11] Malabade R, Taranalli AD. Calotropis procera: A potential cognition enhancer in scopolamine and electroconvulsive shock-induced amnesia in rats[J]. Indian J Pharmacol, 2015, 47(4): 419-424. DOI: 10.4103/0253-7613.161269.
- [12] Kampman O, Leinonen E. Efficacy of electroconvulsive therapy: is it in the BDNF gene?[J]. Pharmacogenomics, 2013, 14(12): 1365-1368. DOI: 10.2217/pgs.13.114.
- [13] Mühleisen TW, Leber M, Schulze TG, et al. Genome-wide association study reveals two new risk loci for bipolar disorder[J]. Nat Commun, 2014, 5: 3339. DOI: 10.1038/ncomms4339.

(收稿日期:2018-04-01)

(本文编辑:赵静姝)