

· 论著 ·

# 喹硫平对双相抑郁障碍患者外周血 PDLIM5 mRNA 表达的影响

肖佳维 翟云云 刘贺 相丹 孙思琦 刘忠纯

430061 武汉大学人民医院精神卫生中心

通信作者: 刘忠纯, Email: zcliu6@whu.edu.cn

DOI: 10.3969/j.issn.1009-6574.2019.04.002

**【摘要】** 目的 研究喹硫平对双相抑郁障碍患者外周血 PDLIM5 mRNA 表达的影响。方法 选择 21 例双相抑郁障碍患者(患者组)及 23 名患者的健康一级亲属(对照组), 患者组给予喹硫平治疗, 分别在治疗前及治疗 2 周、4 周和 8 周对受试者进行阿斯伯格抑郁评定量表(MADRS)评估, 检测外周血 PDLIM5 mRNA 的表达量。结果 治疗 2 周和 4 周后, 患者组 MADRS 评分与治疗前相比差异无统计学意义( $P > 0.05$ ); 治疗 8 周后, 患者组 MADRS 评分明显下降, 与治疗前相比差异有统计学意义( $P < 0.01$ )。治疗前, 患者组外周血中 PDLIM5 mRNA 水平显著低于对照组( $P < 0.01$ ); 治疗 2 周和 4 周后, 患者组外周血 PDLIM5 mRNA 表达量与治疗前相比无明显变化, 治疗 8 周后患者组外周血 PDLIM5 mRNA 表达量有所增加, 与治疗前相比差异有统计学意义( $P < 0.05$ )。喹硫平治疗前后患者组 MADRS 总分与外周血 PDLIM5 mRNA 表达水平无明显相关性( $P > 0.05$ )。结论 喹硫平可以有效改善双相抑郁障碍患者的抑郁症状, 但不影响外周血 PDLIM5 表达。

**【关键词】** 双相抑郁障碍; PDLIM5; 外周血; 喹硫平

**基金项目:** 国家重点研发计划(2018YFC1314600)

## Effects of quetiapine on peripheral PDLIM5 mRNA expression in patients with bipolar depression disorder

Xiao Jiawei, Zhai Yunyun, Liu He, Xiang Dan, Sun Siqi, Liu Zhongchun

Mental Health Center, Renmin Hospital of Wuhan University, Wuhan 430061, China

Corresponding author: Liu Zhongchun, Email: zcliu6@whu.edu.cn

**【Abstract】 Objectives** To investigate the effect of quetiapine on the expression of PDLIM5 mRNA in peripheral blood of patients with bipolar depression. **Methods** Totals of 21 bipolar depression patients (patient group) and 23 one-level relatives without mental health were recruited. Patients were treated with quetiapine for 8 weeks. Montgomery and Asperger Depression Rating Scale (MADRS) was evaluated and PDLIM5 mRNA expression level in peripheral blood was also tested before treatment and 2 weeks, 4 weeks, 8 weeks after treatment respectively. **Results** After 2 and 4 weeks of quetiapine treatment, there was no significant difference in MADRS score in patient group before and after treatment ( $P > 0.05$ ). After 8 weeks treatment, MADRS scores in patient group were significantly decreased, and the difference was statistically significant ( $P < 0.01$ ). Before treatment, PDLIM5 mRNA levels in peripheral blood of patient group were significantly lower than those in control group ( $P < 0.01$ ). After 2 and 4 weeks treatment, the expression of PDLIM5 mRNA in peripheral blood of patient group showed no significant change compared with that before treatment. The expression of PDLIM5 mRNA in peripheral blood of patient group increased after 8 weeks treatment, and the difference was statistically significant ( $P < 0.05$ ). There was no significant correlation between the total score of MADRS and the expression of PDLIM5 mRNA in peripheral blood of patients with bipolar depression before and after treatment, and the difference was not statistically significant ( $P > 0.05$ ). **Conclusions** Quetiapine can effectively improve the depressive symptoms of patients with bipolar depression but does not affect the expression of PDLIM5 in peripheral blood.

**【Key words】** Bipolar depression disorder; PDLIM5; Peripheral blood; Quetiapine

**Fund program:** National Key R&D Program of China (2018YFC1314600)

双相障碍是一类反复发作的慢性疾病,是加重人类负担的十大疾病之一<sup>[1]</sup>。由于目前没有治疗反应的临床或生物标记物预测因子,因此确定对治疗存在反应的生物学因子尤为重要。

双相抑郁障碍的药理学治疗包括使用抗抑郁药、锂盐、非典型抗精神病药(例如喹硫平、奥氮平)和抗惊厥药(例如丙戊酸盐、拉莫三嗪)。在加拿大心境和焦虑障碍治疗指南(Canadian Network for Mood and Anxiety Treatments, CANMAT)中推荐喹硫平作为双相抑郁障碍的一线治疗药物<sup>[2]</sup>。BOLDER研究表明,喹硫平在双相抑郁障碍中存在快速有效的治疗效果,并且通常耐受性良好<sup>[3]</sup>。

PDLIM5基因在脑的各个区域如海马、丘脑、下丘脑、皮质和杏仁核中表达。外周血白细胞中PDLIM5的下调可反映神经元中钙信号传导和神经可塑性的损害。遗传研究显示,PDLIM5是双相障碍和抑郁症的候选基因<sup>[4-5]</sup>。

在本研究中,我们观察了喹硫平对双相抑郁障碍患者的疗效,以及对外周血PDLIM5 mRNA表达水平的影响,来探讨喹硫平是否可以通过影响双相抑郁障碍患者外周血PDLIM5的表达来发挥治疗作用。

## 资料与方法

1.一般资料:研究对象包括27例患有双相抑郁障碍患者(患者组),男10例,女17例,平均(28.07±1.319)岁,病程(5.63±0.45)周;23名对照受试者(对照组),男9例,女14例,平均(30.52±2.042)岁。两组性别及年龄比较差异无统计学意义( $\chi^2=0.023$ ,  $P=0.879$ ;  $t=1.035$ ,  $P=0.306$ )。双相抑郁障碍患者来自武汉大学人民医院精神卫生中心门诊及住院患者。所有双相抑郁障碍患者符合美国精神障碍诊断与统计手册第五版(DSM-5)抑郁发作诊断标准,蒙哥马利和阿斯伯格抑郁评定量表(MADRS)总分≥20分,临床总体印象-疾病严重程度量表(CGI-S)的评分为4分(中度)或更高,杨氏躁狂评定量表(YMRS)总分≤8分。所有患者均有至少1次躁狂或混合发作史。排除标准:妊娠,近期自杀未遂,研究开始前3个月内使用过喹硫平治疗,过去6个月内有过电抽搐治疗以及精神发育迟滞的患者,特定的全身性疾病,如糖尿病、血脂异常、心血管疾病和神经系统疾病。整个试验过程中患者未服用其他抗精神病药或抗抑郁药,可根据患者睡眠情况酌量给予苯二氮草类药物。

对照受试者为没有精神疾病史,没有患有精神疾病的一级亲属。武汉大学人民医院医学伦理委员会批准了该研究项目,所有受试者在签署书面知情同意后纳入研究。

2.方法:双相抑郁障碍患者给予喹硫平口服,起始剂量100 mg/d,根据患者病情逐渐加量,第2周加量至300 mg/d或600 mg/d。在药物治疗前和喹硫平治疗2周、4周和8周后的4个时间点使用MADRS、YMRS、CGI-S和临床总体印象改善量表(CGI-I)评估。主要研究终点是基线和8周之间MADRS总分变化,次要疗效包括YMRS、CGI-S和CGI-I评分的反应和缓解率以及终点变化的基线。

使用Tempus Blood™ RNA Extraction试剂盒(Qiagen, Hilden, Germany)从血液中提取总RNA。所有样本的血液收集、储存、处理和RNA提取程序均遵循标准方案,NanoDrop(NanoDrop Technologies, Wilmington, DE, USA)测量RNA浓度和纯度,StepOnePlus™实时PCR系统定量检测PDLIM5基因的表达。GAPDH用作标准化的内部对照,每个样品均重复3次。比较Ct值法用于计算PDLIM5 mRNA表达的相对变化。比较Ct值法是利用荧光定量PCR技术来测量基因的相对表达量的最常用的方法。通过同时扩增目的基因和内参基因的基因片段,测定两种基因达到设定阈值时所经历的循环数之差,即两者的Ct值之差,继而通过数学公式计算出目的基因的相对量。

3.统计学方法:使用SPSS 20.0统计软件进行数据分析。使用Kolmogorov-Smirnov检验MADRS、YMRS、CGI-S、CGI-I得分和PDLIM5 mRNA表达分布的正态性。采用 $\chi^2$ 检验、 $t$ 检验、Pearson进行统计分析。进行Pearson相关系数检测以研究治疗2周、4周及8周后PDLIM5 mRNA表达与MADRS评分之间的相关性, $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

## 结 果

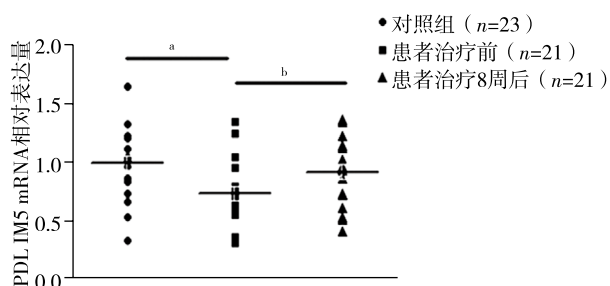
1.双相抑郁障碍患者喹硫平治疗前后MADRS、YMRS、CGI-S和CGI-I评分比较:见表1。试验过程中有6例双相抑郁障碍患者主动退出该研究,共21例患者完成该试验。在喹硫平治疗8周后,患者MADRS评分明显下降,与治疗前相比差异有统计学意义( $P<0.01$ ),所有次要疗效变量(包括YMRS、CGI-S和CGI-I)也较治疗前有显著变化。

2.两组PDLIM5 mRNA表达水平比较:见图1。

治疗前,患者组外周血中PDLIM5 mRNA水平显著低于对照组( $P=0.003$ )。治疗8周后患者组外周血PDLIM5 mRNA表达量有所增加,与治疗前相比差异有统计学意义( $P=0.039$ )。

表1 双相抑郁障碍患者喹硫平治疗前后各量表评分比较(分,  $\bar{x} \pm s$ )

组别	例数	MADRS	YMRS	CGI-S	CGI-I
治疗前	21	28.10 ± 0.52	4.76 ± 0.40	4.57 ± 0.18	4.33 ± 0.20
治疗8周后	21	15.43 ± 0.64	3.52 ± 0.33	2.86 ± 0.14	6.76 ± 0.21
<i>t</i> 值		15.381	3.055	7.539	-8.476
<i>P</i> 值		<0.001	0.021	<0.001	<0.001



注:与对照组比较,<sup>a</sup> $P < 0.01$ ;与治疗前比较,<sup>b</sup> $P < 0.05$

图1 两组受试者外周血PDLIM5 mRNA表达量比较

3. 双相抑郁障碍患者MADRS评分与外周血PDLIM5 mRNA表达量的相关性分析:见表2。喹硫平治疗前及治疗2周、4周、8周双相抑郁障碍患者组MADRS评分与外周血PDLIM5 mRNA表达水平差异无统计学意义。

表2 双相抑郁障碍患者MADRS评分与PDLIM5 mRNA相对定量水平的相关性

时间	MADRS (分, $\bar{x} \pm s$ )	PDLIM5 mRNA ( $\bar{x} \pm s$ )	Pearson相关系数( <i>r</i> )	<i>P</i> 值
治疗前	28.10 ± 0.52	0.72 ± 0.06	0.135	0.559
治疗2周	23.76 ± 0.53	0.73 ± 0.05	0.346	0.124
治疗4周	19.19 ± 0.68	0.80 ± 0.06	0.393	0.078
治疗8周	15.43 ± 0.64	0.88 ± 0.07	0.429	0.052

## 讨 论

喹硫平是一种二苯并硫氮杂类衍生物,其抗抑郁的作用机制尚不清楚,可能与皮质区5-HT<sub>2A</sub>受体的拮抗作用和前额叶皮质中5-HT<sub>1A</sub>的部分激动作用有关,并与该区域细胞外多巴胺释放增加有关<sup>[6]</sup>,或通过喹硫平代谢物抑制去甲肾上腺素再摄取转运蛋白导致的去甲肾上腺素的突触再摄取减少<sup>[7]</sup>。

细胞信号级联在神经递质系统的调节中起重要作用,并且也是与双相障碍的病理生理学有关精神药物的靶标,精神药物激活信号级联反应可以改变基因表达,从而产生积极的治疗效果<sup>[8]</sup>。本研究与既往研究一致,喹硫平治疗8周后双相抑郁障碍患者MADRS评分显著降低,提示其治疗双相抑郁障碍的有效性。

全基因组扫描研究显示,PDLIM5基因与抑郁症、双相障碍等疾病相关<sup>[9-10]</sup>。PDLIM5在精神疾病的发病机制中发挥重要作用,有研究表明与健康对照组相比,在抑郁症患者中PDLIM5的表达下调<sup>[11-12]</sup>。多种研究证据表明,PDLIM5通过激活N型钙离子通道,引起钙离子流动,可以导致海马神经元释放脑源性神经营养因子(brain-derived neurotrophic factor, BDNF),从而参与调节抑郁症的发病<sup>[13]</sup>。Iga等<sup>[14]</sup>报道抑郁症患者外周血中PDLIM5 mRNA水平显著低于健康对照组,经过选择性5-羟色胺再摄取抑制剂(selective serotonin reuptake inhibitors, SSRIs)治疗后表达量可恢复至正常水平。与既往的研究结果一致,本研究发现与对照组相比,双相抑郁障碍患者外周血PDLIM5 mRNA表达量下降。本研究进一步发现给予双相抑郁障碍患者喹硫平治疗8周后,患者的抑郁症状明显缓解,外周血PDLIM5 mRNA表达量有所增加,但与对照组相比仍较低。

本研究旨在研究喹硫平治疗是否可以改变双相抑郁障碍患者PDLIM5的表达。结果表明,经过喹硫平治疗后患者的抑郁症状得到缓解,但治疗前后双相抑郁障碍患者的MADRS评分与外周血PDLIM5 mRNA表达水平无明显相关性。使用抗精神病药后患者体内PDLIM5表达水平发生变化,这可能与疾病状况的差异有关。我们的研究表明,喹硫平可改善双相抑郁障碍的抑郁症状,但与PDLIM5之间缺乏相关性。

在这项研究中,使用喹硫平单药治疗双相抑郁障碍患者没有增加躁狂发作风险,治疗8周后YMRS的平均总分也有所改善,表明抑郁发作的双相抑郁障碍患者可以用喹硫平治疗而不增加躁狂发作风险。

综上所述,本研究表明双相抑郁障碍患者外周血PDLIM5 mRNA表达量下调,PDLIM5可以作为双相抑郁障碍的潜在生物学标记物而被进一步研究。喹硫平作为有效的治疗药物改善双相抑郁障碍患者的抑郁症状,但不影响患者外周血PDLIM5表达水平的变化。本研究样本量相对较小,不能排除Ⅱ型错误的可能性,需要进一步进行更大样本量的功能研究。

**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** 研究设计为肖佳维、刘忠纯, 研究执行、数据收集为肖佳维、刘贺、翟云云、孙思琦, 论文撰写为肖佳维, 论文修订为相丹, 刘忠纯审核

### 参 考 文 献

- [ 1 ] 王永良, 王育梅, 高媛媛, 等. 双相障碍残留症状的研究现状[ J ]. 神经疾病与精神卫生, 2017, 17(6): 381-383. DOI: 10.3969/j.issn.1009-6574.2017.06.001.  
Wang YL, Wang YM, Gao YY, et al. Research progress of residual symptoms of bipolar disorder[ J ]. Journal of Neuroscience and Mental Health, 2017, 17(6): 381-383.
- [ 2 ] Yatham LN, Kennedy SH, O'Donovan C, et al. Canadian Network for Mood and Anxiety Treatments (CANMAT) guidelines for the management of patients with bipolar disorder: consensus and controversies[ J ]. Bipolar Disord, 2005, 7 Suppl 3: 5-69. DOI: 10.1111/j.1399-5618.2005.00219.x.
- [ 3 ] Thase ME, Montgomery S, Papakostas GI, et al. Quetiapine XR monotherapy in major depressive disorder: a pooled analysis to assess the influence of baseline severity on efficacy[ J ]. Int Clin Psychopharmacol, 2013, 28(3): 113-120. DOI: 10.1097/YIC.0b013e32835fb971.
- [ 4 ] Kato T, Iwayama Y, Kakiuchi C, et al. Gene expression and association analyses of LIM (PDLIM5) in bipolar disorder and schizophrenia[ J ]. Mol Psychiatry, 2005, 10(11): 1045-1055. DOI: 10.1038/sj.mp.4001719.
- [ 5 ] Zhao T, Liu Y, Wang P, et al. Positive association between the PDLIM5 gene and bipolar disorder in the Chinese Han population [ J ]. J Psychiatry Neurosci, 2009, 34(3): 199-204. DOI: 10.1016/j.jpsychires.2008.11.005.
- [ 6 ] Carlborg A, Thureson M, Ferntoft L, et al. Characteristics of bipolar disorder patients treated with immediate- and extended-release quetiapine in a real clinical setting: a longitudinal, cohort study of 1761 patients[ J ]. Ther Adv Psychopharmacol, 2015, 5(1): 13-21. DOI: 10.1177/2045125314560740.
- [ 7 ] McIntyre RS, Soczynska JK, Woldeyohannes HO, et al. A preclinical and clinical rationale for quetiapine in mood syndromes[ J ]. Expert Opin Pharmacother, 2007, 8(9): 1211-1219. DOI: 10.1517/14656566.8.9.1211.
- [ 8 ] Jensen NH, Rodriguiz RM, Caron MG, et al. N-desalkylquetiapine, a potent norepinephrine reuptake inhibitor and partial 5-HT1A agonist, as a putative mediator of quetiapine's antidepressant activity[ J ]. Neuropsychopharmacology, 2008, 33(10): 2303-2312. DOI: 10.1038/sj.npp.1301646.
- [ 9 ] Liu ZC, Zhu F, Yao LH, et al. PDLIM5 gene polymorphisms and short term antidepressant response in Chinese major depressive disorders[ J ]. Int J Clin Exp Med, 2013, 6(8): 677-682. DOI: 10.1155/2013/392578.
- [ 10 ] Camp NJ, Lowry MR, Richards RL, et al. Genome-wide linkage analyses of extended Utah pedigrees identifies loci that influence recurrent, early-onset major depression and anxiety disorders[ J ]. Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet, 2005, 135B(1): 85-93. DOI: 10.1002/ajmg.b.30177.
- [ 11 ] Zain MA, Jahan SN, Reynolds GP, et al. Peripheral PDLIM5 expression in bipolar disorder and the effect of olanzapine administration[ J ]. BMC Med Genet, 2012, 13: 91. DOI: 10.1186/1471-2350-13-91.
- [ 12 ] Watanabe SY, Iga J, Ishii K, et al. Biological tests for major depressive disorder that involve leukocyte gene expression assays[ J ]. J Psychiatr Res, 2015, 66-67: 1-6. DOI: 10.1016/j.jpsychires.2015.03.004.
- [ 13 ] Balkowiec A, Katz DM. Cellular mechanisms regulating activity-dependent release of native brain-derived neurotrophic factor from hippocampal neurons[ J ]. J Neurosci, 2002, 22(23): 10399-10407. DOI: 10.1523/jneurosci.22-23-10399.2002.
- [ 14 ] Iga J, Ueno S, Yamauchi K, et al. Gene expression and association analysis of LIM (PDLIM5) in major depression [ J ]. Neurosci Lett, 2006, 400(3): 203-207. DOI: 10.1016/j.neulet.2006.02.044.

(收稿日期: 2018-11-12)

(本文编辑: 戚红丹)