

· 抑郁症专题 ·

微小RNA与抑郁症自杀机制及电休克疗法的研究进展

付晓倩 柳艳松 蔚然 钱正康

215137 苏州市广济医院临床心理科

通信作者: 钱正康, Email: qianzk01@126.com

DOI: 10.3969/j.issn.1009-6574.2020.02.006

【摘要】 微小RNA的表达水平与抑郁症自杀方面具有重要的关联,与此同时电休克疗法也可能影响抑郁症相关的某些基因,并可能影响疗效。因此探究微小RNA与抑郁症自杀以及电休克疗法的相互作用机制成为非常有价值的研究领域。目前相关研究已取得一定的成果,也有亟待解决的问题,为此对近年来研究发现的与抑郁症及其自杀相关的微小RNA表达特征,以及抑郁症对电休克疗法应答方面涉及的微小RNA进行回顾和综述。通过对相关文献的梳理与分析为未来的研究方向及临床应用提供借鉴。

【关键词】 抑郁症; 微小RNA; 自杀; 电休克疗法; 综述

基金项目: 苏州市科技局产业技术创新专项(SYSD2017136, SYSD2017140, SYSD2017141); 国家重点研发计划项目(2017YFE0103700); 江苏省卫生健康委科研项目(LGY2019013); 苏州市卫生计生委科技项目(LCZX201719); 苏州市临床医学专家团队引进项目(SZYJTD201812); 苏州市医学重点学科建设项目(Szxx201515)

-
- Yue DM, Li MG, Jin KH, et al. Parenting style: The preliminary revision of EMBU and its application in neurosis[J]. Chin Mental Health J, 1993, 7(3): 97-101.
- [9] 陈然,王瑜,余建英. PHQ-9在综合医院住院患者中信效度研究[J]. 四川精神卫生, 2017, 30(2): 149-153. DOI: 10.11886/j.issn.10073256.2017.02.013.
- Chen R, Wang Y, Yu JY. Evaluation of the reliability and validity of PHQ-9 in general hospital inpatients[J]. Sichuan Mental Health, 2017, 30(2): 149-153.
- [10] Brunner R, Kaess M, Parzer P, et al. Life-time prevalence and psychosocial correlates of adolescent direct self-injurious behavior: a comparative study of findings in 11 European countries[J]. J Child Psychol Psychiatry, 2014, 55(4): 337-348. DOI: 10.1111/jcpp.12166.
- [11] Monto MA, McRee N, Deryck FS. Nonsuicidal self-injury among a representative sample of US adolescents, 2015[J]. Am J Public Health, 2018, 108(8): 1042-1048. DOI: 10.2105/AJPH.2018.304470.
- [12] 陆心传,高蓉,刘璐璐,等.伴非自杀性自伤抑郁障碍青少年的知觉压力水平和焦虑特点研究[J].心理月刊, 2018(3): 12-13. DOI: 10.19738/j.cnki.psy.2018.03.008.
- Lu XC, Gao R, Liu LL, et al. A study on the characteristics of perceived stress and anxiety in adolescents with non suicidal self injury depression[J]. Psychological Monthly, 2018(3): 12-13.
- [13] 郑逗逗,毕晓姣,刘兰芬.抑郁障碍患者非自杀性自伤行为研究进展[J].精神医学杂志, 2019, 32(2): 157-160. DOI: 10.3969/j.issn.2095-9346.2019.02.018.
- Zheng DD, Bi XJ, Liu LF. Research progress of non suicidal self injury behavior in patients with depression[J]. Journal of Psychiatry, 2019, 32(2): 157-160.
- [14] 余慧,余亮.高职医学生非自杀性自伤行为与述情障碍、心理弹性的相关性[J].沈阳医学院学报, 2019, 21(5): 429-433. DOI: 10.16753/j.cnki.1008-2344.2019.05.010.
- Yu H, Yu L. The relationship between non-suicidal self-injury behavior and both alexithymia and resilience of medical students in higher vocational college[J]. Journal of Shenyang Medical College, 2019, 21(5): 429-433.
- [15] 邝立平,何秀梅,祖思萌,等.家庭不良教养方式对自伤行为的影响:完美主义的中介作用[J].中国特殊教育, 2017, 24(11): 87-91.
- Kuang LP, He XM, Zu SM, et al. The effect of inappropriate parenting styles on self-injury: the mediating effect of perfectionism[J]. Chinese Journal of Special Education, 2017, 24(11): 87-91.

(收稿日期: 2020-01-01)

(本文编辑: 赵金鑫)

Advances in the relationship between microRNAs and suicide diagnosis and treatment of depression

Fu Xiaolian, Liu Yansong, Wei Ran, Qian Zhengkang

Department of Clinical Psychology, Suzhou Guangji Hospital, Suzhou 215137, China

Corresponding author: Qian Zhengkang, Email: qianzk01@126.com

【Abstract】 The expression levels of microRNAs have a significant relationship with suicide in depression, while electroconvulsive therapy may also affect certain genes associated with depression and may affect outcomes. Therefore, exploring the interaction mechanism between microRNAs and suicidal in depression and electroconvulsive therapy has become a very valuable research field. At present, some achievements have been made in related researches, and there are also some problems to be solved urgently. Therefore, this paper reviews the microRNAs expression characteristics related to depression and suicide, as well as the microRNAs involved in the response of depression to electroconvulsive therapy. Through sorting out and analyzing the related literature, it provides reference for future research direction and clinical application.

【Key words】 Depression; MicroRNAs; Suicide; Electroconvulsive therapy; Review

Fund programs: Suzhou Science and Technology Bureau Industrial Technology Innovation Project (SYSD2017136, SYSD2017140, SYSD2017141); National Key Research and Development Project (2017YFE0103700); The Program of Jiangsu Commission of Health (LGY2019013); Science and Technology Project of Suzhou Health and Family Planning Commission (LCZX201719); Suzhou Clinical Medical Expert Team Introduction Project (SZYJTD201812); Suzhou Key Medical Discipline Construction Project (Szxk201515)

抑郁症是一种多因素起源的情绪障碍,包括遗传和环境因素,估计影响全球3.5亿人^[1]。其经常导致自杀,每年大约有100万人死于自杀,也就是每天有3 000人因抑郁症自杀^[2]。而自杀是全球最主要的死亡原因之一,并对社会造成沉重的情绪和公共卫生代价^[3]。近50%的患者在抗抑郁药物治疗后没有明显恢复,20%的患者对任何干预都没有反应^[4],这主要是由于对抑郁症的分子病理生理学基础理解不足造成的。研究表明,基因表达的改变,包括调节神经和结构可塑性的基因,可能在抑郁症的发病机制中起关键作用^[5]。基因表达受到各种各样非编码RNA转录产生的反义RNA、微小RNA (microRNAs, miRNAs) 和其他小分子RNA的调节,并与转录后和表观遗传机制相关,其中研究最广泛的是miRNAs^[6]。现通过检索及回顾近年来的文献,对与抑郁症及自杀相关的miRNAs表达特征,以及抑郁症对电休克疗法应答方面涉及的miRNAs作一综述。

一、miRNAs概述

miRNAs是一种约22个核苷酸的非编码RNA分子,通过调控数千个基因的信使RNA(messenger RNA, mRNA)表达,影响细胞的生长、增殖、分化、凋亡等重要生物学过程^[7]。它们易于从血浆和单核细胞中提取,性质稳定,这些特征有助于它们成为各种疾病的潜在诊断或预后工具^[8]。miRNAs是成年哺乳动物大脑中不可或缺的基因调控因子,是非编码基因转录本,通过与靶mRNA的3'-未翻译区结合来调控基因表达,从而抑制蛋白质合成或降解mRNA^[9]。最近的研究表明,miRNAs参与了神经可

塑性、神经发生和应激反应等的发生、发展过程^[7]。

二、miRNAs与抑郁症及自杀方面的关联

1. 脑部miRNAs与抑郁症及自杀方面的关联: Smalheiser等^[6]发现在抑郁自杀死亡者的前额叶皮层中,miRNAs的整体表达显著且普遍下调约17%,提示miRNAs可能参与了抑郁症和自杀的发病机制。下调的miRNAs在其mRNA靶点之间存在广泛的重叠,29个下调的miRNAs在健康对照组中没有一个是两两相关的,而在抑郁组中则形成了一个非常广泛的相互联系网络。提示虽然具体的miRNAs是否是独立的疾病危险因素,或者是否在症状学出现之前miRNAs就下调尚不明确,但是下调的miRNAs网络肯定调控了参与抑郁症发病机制的基因,因此miRNAs的测定可以有助于理解在抑郁和自杀中基因表达网络是如何重组的。

miR-34c-5p与单相抑郁症及个体行为绝望相关^[10]。Smalheiser等^[6]通过对18例未服药的抑郁症自杀死亡者和17例健康对照的miRNAs表达微阵列分析发现,抑郁自杀死亡者的前额叶皮层中,miR-34c-5p、miR-34a、miR-34b-5p和miR-399-3p表达降低。不过Lopez等^[11]发现,miR-34c-5p在自杀死亡者的前额叶皮层表达增加。以上结果表明某些miRNAs表达的变化可能与抑郁和自杀行为有关,尽管以上结果不尽一致,这可能与两项研究使用的脑区、样本量不完全一致有关,Smalheiser等^[6]分析的miRNAs在Brodman 9区,Lopez等^[11]研究的在Brodman 44区,自杀死亡者样本量分别为18例和15例。

抑郁症自杀死亡者前额叶皮层ZDHHC21的

表达降低与5-羟色胺1A(5-HT1A)受体棕榈酰化状态减弱有关, Gorincki等^[12]对抑郁症自杀死亡者的脑组织样本分析发现miR-30e的表达增加, 而ZDHHC21的表达以及5-HT1A受体的棕榈酰化在前额皮质内减少, 提示miR-30e是ZDHHC21表达的负调控因子。此外, 该研究还发现在抑郁症自杀死亡者样本中内源性miR-30a表达也显著增加, miR-200a表达消失, 这为miRNAs在抑郁症病因学中作用的假说提供了强有力的支持。Jensen等^[13]在5-HT1B基因中发现了一个被miR-96负调控的元件(A-元素)。而5-HT1B与攻击行为有关, 是自杀行为的关键内表型^[14]。因此, 在未来的研究中评估miR-30a、miR-30e、miR-200a、miR-96等作为潜在生物标志物来探索抑郁症的自杀机制是非常有价值的。

多胺系统也被报道在自杀倾向中起作用^[15], Lopez等^[11]在抑郁症自杀完成者前额叶皮层发现了几种针对多胺基因SAT1和SMOX3'-未翻译区的miRNAs, 其中miR-139-5p、miR-320c与SAT1呈负相关, miR-34c-5p和miR-320c与SMOX呈负相关。这些结果表明miRNAs可以通过其转录后活性下调SAT1和SMOX, 进而揭示miRNAs通过影响多胺基因的表达而与抑郁症自杀密切相关。

TrkB-T1是一种缺乏酪氨酸激酶结构域的脑源性神经营养因子(brain-derived neurotrophic factor, BDNF)受体, 被发现在自杀死亡者的额叶皮层中下调^[14]。Mausion等^[16]对自杀死亡者(60%为抑郁)的尸检发现, miR-185和miR-491-3p表达水平的升高在一定程度上调节了自杀死亡者额叶皮层TrkB-T1的降低。Nock等^[17]发现即使考虑了社会人口的相关因素, 情绪障碍仍是自杀意念和企图的独立预测因素, 尽管自杀意念比自杀未遂更常见, 但他们发现29%有自杀意念和59%有明确自杀计划的受访者也试图自杀。除了精神疾病本身, 其他因素如执行功能的损伤也可能介导了从自杀意念到自杀未遂的转变^[17]。对这些认知区域(即前额叶皮层)的基因表达研究也表明了miRNAs系统在自杀行为中的潜在作用^[18-19], hsa-miR-185和hsa-miR-491-3p被发现在自杀者的前额叶皮层中上调^[18], 这与Mausion等^[16]的结果一致, 可以推测在自杀患者大脑中可能存在某些特异性miRNAs表达的改变, 但其介导自杀的具体机制仍需要进一步验证及探索。

虽然目前脑部miRNAs的表达水平研究结果不尽一致, 原因可能与测量的脑区、选择的样本库、样本量不尽一致等有关, 大部分的研究更加支持某些

miRNAs表达水平与抑郁症相关的基因表达呈负相关, 也就是说miRNAs更有可能对抑郁症及自杀相关基因进行负向调节, 仍需进一步研究miRNAs调节抑郁及自杀相关基因的机制。

2. 外周miRNAs与脑部miRNAs的相关性: miRNAs不仅在大脑基因表达微调中发挥关键作用, 体液循环的miRNAs也被应用于各种病理类型的检测^[9]。虽然miRNAs在体液中的功能和起源目前所知较少, 某些学者认为其在应对损害或应激时释放^[20]。尽管血清miRNAs不能通过血脑屏障, 但研究表明许多疾病与血脑屏障功能障碍有关, 从而导致屏障通透性升高, 使较大的分子(如miRNAs)能够进出大脑^[21]。miRNAs可以在血液和脑脊液等体液中检测到, 并且在健康条件下, 这些miRNAs稳定表达; 在病理条件下, miRNAs的表达则发生巨大变化^[14]。并且外周血细胞中miRNAs表达的变化与神经组织的变化相关, 在多种神经系统疾病中, 外周血和脑部miRNAs的变化之间存在显著相关性^[14], 因此外周miRNAs也被用于研究与抑郁症及自杀之间的关联。

3. 外周miRNAs在抑郁症及自杀中的作用: Sun等^[7]发现抑郁症患者NOTCH1基因显著降低, 而miR-34b-5p和miR-34c-5p的表达水平明显升高, 与NOTCH1基因表达呈负相关; 有自杀观念患者的miR-34b-5p和miR-369-3p表达水平明显低于无自杀观念的患者, 提示Notch相关的外周血miRNAs表达的差异可能参与了抑郁症发病机制, 并且miR-34b-5p和miR-369-3p水平与抑郁症自杀观念密切相关。而Notch信号通路通过调节神经干细胞的增殖、分化以及神经细胞轴突和树突的生长来影响神经元的可塑性^[22], 可能参与了抑郁症的发生, 并且海马Notch信号通路功能障碍可能是大鼠抑郁模型的潜在机制^[7]。以上表明外周血miRNAs的表达改变也可能与抑郁症及其自杀相关, 并且似乎也参与了抑郁症相关基因的负向调节, 这进一步验证了外周和脑部miRNAs的密切关联。

国内有研究发现抑郁症患者外周血单核细胞中的5种miRNAs被上调, 分别是miRNA-26b、miRNA-1972、miRNA-4485、miRNA-4498和miRNA-4743, 且这些miRNAs的预测靶点基因的效应, 包括轴突引导和延伸、突触传递、学习和记忆的变化均与抑郁症的病理生理学有关^[23]。另一项研究证明血浆中miR-144-5p的表达与抑郁症呈负相关, 并提示其起源于抑郁症的病理过程^[24]。孔令明等^[25]发现抑郁症患者进行4周抗抑郁药治疗

后, miR-1972、miR-4485、miR-4498、miR-4743、miR-874下调, 自杀意念显著减少, 推测抑郁症外周血 miRNAs 变化可能与自杀意念有关。以上研究也支持外周血 miRNAs 通过表达上调及负向调节抑郁相关基因, 进而与抑郁症的病理生理学相关, 并且某些 miRNAs 表达水平对抗抑郁药的反应可能有助于从不同层面阐明抑郁症的自杀机制。

还有人研究了外周血 miRNAs 的 3 个加工基因变异与抑郁症之间的关系, 其中 DGCR8 rs3757 的变异等位基因与自杀倾向风险增加和抗抑郁治疗反应改善有关, 而 AGO1 rs636832 的变异等位基因则与自杀倾向、自杀行为和复发风险降低有关^[26], 提示 miRNAs 加工基因多态性可能影响抑郁风险和治疗。

4. miRNAs 在抑郁症自杀相关机制中的作用: 目前对自杀行为的理解部分是基于应激-易损性模型。大量证据支持神经肽参与应激介导的疾病, 如抑郁症和自杀倾向^[27]。Aschrafi 等^[9]发现在抑郁症的自杀死亡者和慢性可变轻度应激行为绝望大鼠模型的 Edinger-Westphal 核中, miR-326 水平降低与尿皮质激素 1(Ucn1) 水平升高同时存在; 在应激完全恢复后, 大鼠的血清和 Edinger-Westphal 核中 miR-326 水平均恢复到非应激水平, 且人工培养的中脑神经元中 miR-326 水平的下调可增强 Ucn1 的表达水平, 其上调则可降低 Ucn1 的水平。这提示 miR-326 可作为中脑神经元 Ucn1 神经肽表达的上游调控因子, 测量血液或血浆中 miR-326 水平可能是压力相关行为和自杀易感性的可靠生物标志物。因为目前对自杀风险的评估具有较高的敏感性, 但特异性较低^[28], 因此这种类型的生物标志物值得在抑郁症自杀患者中评估, 目前 miRNAs 作为抑郁症的外周生物标志物的应用越来越受到重视, 但由于其异质性和复杂性而充满挑战。

综上, miRNAs 表达水平在抑郁症及自杀方面具有密切关联。miRNAs 通过协调和结合的方式调节大量 mRNA 靶标的翻译或稳定性, 具有调节疾病表型的能力^[29]。目前对抑郁症相关 miRNAs 的研究仍处于起步阶段, miRNAs 在抑郁症中作用的证据主要来自临床前研究, 由于 miRNAs 很容易在血清和血浆中检测到, 因此可被作为精神疾病的诊断标记^[14]。考虑到 miRNAs 作为神经发生和神经可塑性的潜在调控因子的作用, 以及 miRNAs 加工多态性可能有助于抑郁风险和治疗反应的研究^[30], 可以推测 miRNAs 成为一种诊断工具和新药靶点。抑郁症的遗传率约为 40%^[31], 检测抑郁症是否存在任何

miRNAs 表达改变或负责 miRNAs 加工基因的变异很有临床价值。目前 miRNAs 在抑郁症或伴自杀的抑郁患者中表达变化的研究结果尚缺乏一致性, 这可能与样本来源(来源有死后脑组织、外周血、动物模型等)、种族、样本量大小等有关, 由于抑郁症目前被认为部分与遗传及神经系统相关, 未来需要更高同质性及更大样本量等来验证既往结果及人体不同部位(如大脑和外周)miRNAs 表达的一致性, 进而阐明 miRNAs 对于抑郁症自杀机制研究或临床干预的应用价值。

miRNAs 被证明在抑郁症的发病和治疗过程中发挥了重要作用, 并且某些 miRNAs 的表达水平与抑郁症自杀方面具有重要关联; 电休克疗法作为难治性抑郁症及伴自杀风险抑郁症等复杂情况的一种重要而有效的治疗手段, 因此进一步研究 miRNAs 与抑郁症自杀及电休克疗法疗效之间的作用机制也很有必要。

三、miRNAs 与电休克疗法治疗抑郁症应答方面的关联

1. 电休克疗法简介: 电休克疗法(electroconvulsive therapy)是治疗严重的、难治的、有时甚至危及生命的抑郁症最有效的方法, 其缓解率约为 60%^[32], 虽然其作用机制尚不完全清楚^[33], 但是电休克疗法与多种通路和分子系统的改变有关, 其中之一是营养因子的改变, 包括 BDNF、色素上皮源性因子和血管内皮生长因子(vascular endothelial growth factor, VEGF)^[34]。尽管电休克疗法对治疗难治性抑郁症非常有效, 但急性期电休克疗法治疗后的持续反应率仍然只有约 79%^[35]。在寻找应答和无应答机制的过程中, 电休克疗法的作用模式需要在多个方面进一步阐明。

2. miRNAs 与抑郁症及电休克疗法相关基因和通路的关联: 生物信息学分析显示 miR-126-3p 和 miR-106a-5p 靶向的大量基因、分子和生物学过程以及信号通路与抑郁症和电休克疗法的潜在机制相关, 包括一些生长因子途径(VEGF、胰岛素样生长因子、TGF- β 、血小板衍生生长因子和表皮细胞生长因子)和涉及抑郁及神经可塑性的细胞周期调节途径^[36]。在特异性基因方面, VEGFA、SIRT1 和 E2F1 是 miR-126-3p 和 miR-106a-5p 共有的基因靶点^[37]。这提示 miR-126-3p 和 miR-106a-5p 可能通过靶向抑郁症及电休克疗法治疗相关的基因及通路而与两者密切相关。但是也有研究发现抑郁症患者外周血 E2F1 mRNA 水平明显低于健康对照组, 而电休克疗

法治疗后外周血 E2F1 和 SIRT1 mRNA 水平无明显变化^[34, 38]。一种理解是 E2F1 和 SIRT1 在抑郁症中可能不受这些 miRNAs 的直接调控, 外周血 E2F1 和 SIRT1 mRNA 水平下降可能是抑郁症的一个特征; 还有一种解释是 E2F1 和 SIRT1 在电休克治疗方面可能不受这些 miRNAs 的直接调控, 但并不排除其他治疗手段可能对其调节作用产生影响。目前关于 miRNAs 对靶基因调节的具体机制并不明朗, 仍需进一步研究。

3. miRNAs 表达变化在抑郁症不同亚型中对电休克疗法治疗反应的差异: Kolshus 等^[37]发现与健康对照组相比, 精神病性抑郁组的 miR-126-3P 和 miR-106-5P 基线表达水平较高, 经电休克疗法治疗后, 这些差异消失了。同时抑郁患者的基线 VEGFA mRNA 水平明显高于健康对照组, 电休克疗法治疗后, 精神病性抑郁组 VEGFA mRNA 水平下降, 而非精神病性患者组则没有明显改变^[37], 说明用电休克疗法治疗精神病性抑郁症和非精神病性抑郁症可能存在 miRNAs 和 VEGFA 水平的差异。此外, 电休克疗法被发现对精神病性抑郁症特别有效, 缓解率优于非精神病性抑郁症^[39]。精神病性抑郁症是否存在特异性 miRNAs, 通过对 mRNA 的调节而产生对电休克疗法的应答优势仍需进一步探索, 今后可以在抑郁症亚型(如精神病性抑郁和非精神病性抑郁)中深入研究电休克疗法对 miRNAs 及基因表达影响的情况, 以发现对抑郁症亚型更具针对性的治疗方法。

Kolshus 等^[37]还指出了与通常认为的 miRNA-mRNA 相互作用, 即 miRNAs 负调控其靶 mRNA 相反的情况, 在精神病性抑郁症中 VEGFA mRNA 水平反而升高。虽然这些 miRNAs 在 VEGFA mRNA 序列中有一个结合位点, 但它们也可以通过其他基因相互作用, 导致 VEGFA 表达增加^[40]。由于在抗抑郁药物治疗中没有发现这些变化, 因此 VEGFA 可能在电休克疗法应答中发挥了特殊作用^[41]。这说明 miRNAs 对于靶标的调控是较为复杂的, 需要进一步研究其对 mRNA 的调控机制。电休克疗法对于基因表达的影响可能有不同于抗抑郁药物的独特机制, 值得进一步研究。

Gururajan 等^[42]发现难治性抑郁症患者的 miRNA let-7b 的基线表达较对照组低约 40%, 在接受电休克疗法的难治性抑郁症患者中, let-7c 的基线表达也降低了约 50%; let-7b 和 let-7c 在 PI3K-Akt-mTOR 信号通路中调控 27 个基因的表达, 而 PI3K-Akt-mTOR 信号通路在抑郁症患者中存在功能障碍。

以上说明 let-7b 和 let-7c 可能通过调节抑郁相关通路的基因表达而对难治性抑郁症及其电休克疗法疗效产生了影响。该结果与 Kolshus 等^[37]发现的 miR-126-3P 和 miR-106-5P 在精神病性抑郁患者中表达升高的情况相反, 这可能与研究的抑郁类型不一致有关, 如 Kolshus 等^[37]针对的精神病性抑郁症, 而 Gururajan 等^[42]研究的是难治性抑郁症, 因此未来有必要在更加细化的抑郁亚型中研究 miRNAs 的表达模式。

4. miRNAs 在大鼠电休克刺激中的表达改变: Ryan 等^[43]在电休克大鼠模型中发现, 急性和慢性电休克刺激后, 大鼠齿状回中与 BDNF 相关的 miR-212 水平均显著升高; 并且慢性电休克刺激后, 血液中 miR-212 水平的升高与齿状回中的 miR-212 水平呈正相关。该动物实验表明 miR-212 的改变可能与电休克刺激对 BDNF 的调节有关, 血液和大脑中 miR-212 表达的改变有一致性, 可以作为电休克刺激反应的一个指标, 这提示在临床上也可以进一步寻找类似的可作为电休克疗法疗效指标的 miRNAs。

目前关于电休克疗法对抑郁症自杀相关 miRNAs 影响的研究较少且结果不尽一致, 这可能与疾病亚型、种族差异、样本量大小等有关, 未来需要样本量更大、病种更加细化、同质性更高的研究进一步验证既往结果。虽然尚不清楚外周 miRNAs 表达的变化是由于电休克疗法机制相关的外周或中枢效应, 还是由于血脑屏障的破坏, 电休克疗法对大脑可能的中枢效应是否可以从外周测量也不确定^[37], 但是考虑到中枢生物标志物的不实用性, 如果大脑的一些信号被传输到外周, 从生物标志物的角度来看可能是有价值的。目前关于电休克疗法遗传学的研究仍处于早期阶段, 未来需要更大规模的标准化方法和统计分析研究, 这些基于遗传和表观遗传信息的个体化治疗方法可以减少个体痛苦, 降低未来抑郁症治疗的医疗成本和经济负担^[35]。由于 miRNAs 可以调节多个基因的表达, 因此研究电休克疗法治疗对于抑郁自杀相关 miRNAs 表达的影响, 从不同层面探索抑郁症自杀行为发生的可能机制和优化治疗很有意义。

四、小结及展望

综上, miRNAs 被发现对抑郁症的发病和治疗过程中发挥了重要作用, 并且某些 miRNAs 的表达水平与抑郁症自杀方面具有重要关联。因为 miRNAs 很容易在血清或血浆中检测到, 所以可被作为抑郁症的诊断标记, 但目前对抑郁症自杀相关 miRNAs

的研究仍处于起步阶段。考虑到自杀是抑郁症的一种严重的后果,因此检测抑郁症自杀患者中是否存在任何 miRNAs 表达的改变或负责 miRNAs 加工基因的变异,寻找可能的抑郁自杀相关的生物标记物意义重大。

电休克疗法作为重度和伴有自杀风险或行为的抑郁症较为有效的治疗方法,被发现对抑郁相关的某些 miRNAs 表达产生了一定程度的影响,并且某些 miRNA 变化可能与疗效相关。目前国内外电休克疗法对抑郁自杀相关 miRNAs 影响的研究很少,有必要进一步探索电休克疗法对抑郁症自杀相关 miRNAs 表达的影响,以及在抑郁自杀人群中发现对电休克疗法应答较好的特异性 miRNAs,从治疗层面来探索自杀行为可能的发生机制,为更及时有效的治疗提供参考。

总之,未来通过对抑郁自杀相关 miRNAs 的检测以及电休克疗法对自杀相关 miRNAs 的影响,可以更全面深入地从不同层面探索抑郁症自杀行为可能的发生机制,并更加有针对性、精准地进行个体化治疗,改善伴自杀风险抑郁症患者的疗效及预后。

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 文献整理与论文撰写为付晓倩,论文修订为柳艳松、蔚然,钱正康审核

参 考 文 献

- [1] Jo WK, Zhang Y, Emrich HM, et al. Glia in the cytokine-mediated onset of depression: fine tuning the immune response[J]. *Front Cell Neurosci*, 2015, 9: 268. DOI: 10.3389/fncel.2015.00268.
- [2] Brites D, Fernandes A. Neuroinflammation and Depression: Microglia Activation, Extracellular Microvesicles and microRNA Dysregulation[J]. *Front Cell Neurosci*, 2015, 9: 476. DOI: 10.3389/fncel.2015.00476.
- [3] Turecki G. The molecular bases of the suicidal brain[J]. *Nat Rev Neurosci*, 2014, 15(12): 802-816. DOI: 10.1038/nrn3839.
- [4] Warden D, Rush AJ, Trivedi MH, et al. The STAR*D Project results: a comprehensive review of findings[J]. *Curr Psychiatry Rep*, 2007, 9(6): 449-459. DOI: 10.1007/s11920-007-0061-3.
- [5] Dwivedi Y. Brain-derived neurotrophic factor: role in depression and suicide[J]. *Neuropsychiatr Dis Treat*, 2009, 5: 433-449. DOI: 10.2147/ndt.s5700.
- [6] Smalheiser NR, Lugli G, Rizavi HS, et al. MicroRNA expression is down-regulated and reorganized in prefrontal cortex of depressed suicide subjects[J]. *PLoS One*, 2012, 7(3): e33201. DOI: 10.1371/journal.pone.0033201.
- [7] Sun N, Lei L, Wang Y, et al. Preliminary comparison of plasma notch-associated microRNA-34b and -34c levels in drug naive, first episode depressed patients and healthy controls[J]. *J Affect Disord*, 2016, 194: 109-114. DOI: 10.1016/j.jad.2016.01.017.
- [8] Mitchell PS, Parkin RK, Kroh EM, et al. Circulating microRNAs as stable blood-based markers for cancer detection[J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2008, 105(30): 10513-10518. DOI: 10.1073/pnas.0804549105.
- [9] Aschrafi A, Verheijen JM, Gordebeke PM, et al. MicroRNA-326 acts as a molecular switch in the regulation of midbrain urocortin 1 expression[J]. *J Psychiatry Neurosci*, 2016, 41(5): 342-353. DOI: 10.1503/jpn.150154.
- [10] Miller BH, Schultz LE, Long BC, et al. Quantitative trait locus analysis identifies Gabra3 as a regulator of behavioral despair in mice[J]. *Mamm Genome*, 2010, 21(5/6): 247-257. DOI: 10.1007/s00335-010-9266-6.
- [11] Lopez JP, Fiori LM, Gross JA, et al. Regulatory role of miRNAs in polyamine gene expression in the prefrontal cortex of depressed suicide completers[J]. *Int J Neuropsychopharmacol*, 2014, 17(1): 23-32. DOI: 10.1017/S1461145713000941.
- [12] Gorinski N, Bijata M, Prasad S, et al. Attenuated palmitoylation of serotonin receptor 5-HT1A affects receptor function and contributes to depression-like behaviors[J]. *Nat Commun*, 2019, 10(1): 3924. DOI: 10.1038/s41467-019-11876-5.
- [13] Jensen KP, Covault J, Conner TS, et al. A common polymorphism in serotonin receptor 1B mRNA moderates regulation by miR-96 and associates with aggressive human behaviors[J]. *Mol Psychiatry*, 2009, 14(4): 381-389. DOI: 10.1038/mp.2008.15.
- [14] Dwivedi Y. Pathogenetic and therapeutic applications of microRNAs in major depressive disorder[J]. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*, 2016, 64: 341-348. DOI: 10.1016/j.pnpbp.2015.02.003.
- [15] Fiori LM, Gross JA, Turecki G. Effects of histone modifications on increased expression of polyamine biosynthetic genes in suicide[J]. *Int J Neuropsychopharmacol*, 2012, 15(8): 1161-1166. DOI: 10.1017/S1461145711001520.
- [16] Maussion G, Yang J, Yerko V, et al. Regulation of a truncated form of tropomyosin-related kinase B (TrkB) by Hsa-miR-185* in frontal cortex of suicide completers[J]. *PLoS One*, 2012, 7(6): e39301. DOI: 10.1371/journal.pone.0039301.
- [17] Nock MK, Borges G, Bromet EJ, et al. Cross-national Prevalence and Risk Factors for Suicidal Ideation, Plans and Attempts[J]. *Br J Psychiatry*, 2008, 192(2): 98-105. DOI: 10.1192/bjp.bp.107.040113.
- [18] Serafini G, Pompili M, Hansen KF, et al. The Involvement of microRNAs in Major Depression, Suicidal Behavior, and Related Disorders: A Focus on miR-185 and miR-491-3p[J]. *Cell Mol Neurobiol*, 2014, 34(1): 17-30. DOI: 10.1007/s10571-013-9997-5.
- [19] Smalheiser NR, Lugli G, Zhang H, et al. Expression of microRNAs and Other Small RNAs in Prefrontal Cortex in Schizophrenia, Bipolar Disorder and Depressed Subjects[J]. *PLoS One*, 2014, 9(1): e86469. DOI: 10.1371/journal.pone.0086469.
- [20] Mendell JT, Olson EN. MicroRNAs in Stress Signaling and Human Disease[J]. *Cell*, 2012, 148(6): 1172-1187. DOI: 10.1016/j.cell.2012.02.005.
- [21] Weis SM. Vascular Permeability in Cardiovascular Disease and Cancer[J]. *Curr Opin Hematol*, 2008, 15(3): 243-249. DOI: 10.1097/MOH.0b013e3282f97d86.
- [22] Mizutani K, Yoon K, Dang L, et al. Differential Notch Signalling Distinguishes Neural Stem Cells From Intermediate Progenitors[J].

- Nature, 2007, 449(7160): 351-355. DOI: 10.1038/nature06090.
- [23] Fan HM, Sun XY, Guo W, et al. Differential Expression of microRNA in Peripheral Blood Mononuclear Cells as Specific Biomarker for Major Depressive Disorder Patients [J]. J Psychiatr Res, 2014, 59: 45-52. DOI: 10.1016/j.jpsychires.2014.08.007.
- [24] Wang X, Sundquist K, Hedelius A, et al. Circulating microRNA-144-5p Is Associated With Depressive Disorders [J]. Clin Epigenetics, 2015, 7(1): 69. DOI: 10.1186/s13148-015-0099-8.
- [25] 孔黎明, 姚高峰, 何明骏, 等. 抗抑郁药对自杀意念的影响及其与miRNA表达水平的关系 [J]. 解放军预防医学杂志, 2019, 37(7): 9-11.
- Kong LM, Yao GF, He MJ, et al. Effects of Antidepressants on Suicide in Depressive Patients and Its Association with Expression Level of miRNA in Peripheral Blood Mononuclear Cells [J]. J Prev Med Chin PLA, 2019, 37(7): 9-11.
- [26] He Y, Zhou Y, Xi Q, et al. Genetic Variations in microRNA Processing Genes Are Associated With Susceptibility in Depression [J]. DNA Cell Biol, 2012, 31(9): 1499-1506. DOI: 10.1089/dna.2012.1660.
- [27] Binder EB, Nemeroff CB. The CRF System, Stress, Depression and Anxiety-Insights From Human Genetic Studies [J]. Mol Psychiatry, 2010, 15(6): 574-588. DOI: 10.1038/mp.2009.141.
- [28] Guilloux JP, Bassi S, Ding Y, et al. Testing the Predictive Value of Peripheral Gene Expression for Nonremission Following Citalopram Treatment for Major Depression [J]. Neuropsychopharmacology, 2015, 40(3): 701-710. DOI: 10.1038/npp.2014.226.
- [29] Lages E, Ipas H, Guttin A, et al. MicroRNAs: Molecular Features and Role in Cancer [J]. Front Biosci (Landmark Ed), 2012, 17: 2508-2540. DOI: 10.2741/4068.
- [30] Dwivedi Y. Emerging Role of microRNAs in Major Depressive Disorder: Diagnosis and Therapeutic Implications [J]. Dialogues Clin Neurosci, 2014, 16(1): 43-61.
- [31] Sullivan PF, Neale MC, Kendler KS. Genetic Epidemiology of Major Depression: Review and Meta-Analysis [J]. Am J Psychiatry, 2000, 157(10): 1552-1562. DOI: 10.1176/appi.ajp.157.10.1552.
- [32] UK ECT Review Group. Efficacy and Safety of Electroconvulsive Therapy in Depressive Disorders: A Systematic Review and Meta-Analysis [J]. Lancet, 2003, 361(9360): 799-808. DOI: 10.1016/S0140-6736(03)12705-5.
- [33] Sienaert P. Mechanisms of ECT: Reviewing the Science and Dismissing the Myths [J]. J ECT, 2014, 30(2): 85-86. DOI: 10.1097/YCT.0000000000000118.
- [34] McGrory CL, Ryan KM, Kolshus E, et al. Peripheral Blood E2F1 mRNA in Depression and Following Electroconvulsive Therapy [J]. Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry, 2019, 89: 380-385. DOI: 10.1016/j.pnpbp.2018.10.011.
- [35] Benson-Martin JJ, Stein DJ, Baldwin DS, et al. Genetic Mechanisms of Electroconvulsive Therapy Response in Depression [J]. Hum Psychopharmacol, 2016, 31(3): 247-251. DOI: 10.1002/hup.2531.
- [36] Krishnan V, Nestler EJ. The Molecular Neurobiology of Depression [J]. Nature, 2008, 455(7215): 894-902. DOI: 10.1038/nature07455.
- [37] Kolshus E, Ryan KM, Blackshields G, et al. Peripheral Blood microRNA and VEGFA mRNA Changes Following Electroconvulsive Therapy: Implications for Psychotic Depression [J]. Acta Psychiatr Scand, 2017, 136(6): 594-606. DOI: 10.1111/acps.12821.
- [38] McGrory CL, Ryan KM, Kolshus E, et al. Peripheral Blood SIRT1 mRNA Levels in Depression and Treatment With Electroconvulsive Therapy [J]. Eur Neuropsychopharmacol, 2018, 28(9): 1015-1023. DOI: 10.1016/j.euroneuro.2018.06.007.
- [39] Petrides G, Fink M, Husain MM, et al. ECT Remission Rates in Psychotic Versus Nonpsychotic Depressed Patients: A Report From CORE [J]. J ECT, 2001, 17(4): 244-253. DOI: 10.1097/00124509-200112000-00003.
- [40] Fish JE, Santoro MM, Morton SU, et al. miR-126 Regulates Angiogenic Signaling and Vascular Integrity [J]. Dev Cell, 2008, 15(2): 272-284. DOI: 10.1016/j.devcel.2008.07.008.
- [41] Clark-Raymond A, Halaris A. VEGF and Depression: A Comprehensive Assessment of Clinical Data [J]. J Psychiatr Res, 2013, 47(8): 1080-1087. DOI: 10.1016/j.jpsychires.2013.04.008.
- [42] Gururajan A, Naughton ME, Scott KA, et al. MicroRNAs as Biomarkers for Major Depression: A Role for let-7b and let-7c [J]. Transl Psychiatry, 2016, 6(8): e862. DOI: 10.1038/tp.2016.131.
- [43] Ryan KM, O'Donovan SM, McLoughlin DM. Electroconvulsive Stimulation Alters Levels of BDNF-associated microRNAs [J]. Neurosci Lett, 2013, 549: 125-129. DOI: 10.1016/j.neulet.2013.05.035.

(收稿日期: 2019-11-04)

(本文编辑: 戚红丹)