

· 论著 ·

基于双相障碍患者转录组的基因富集及免疫细胞浸润分析

王晓博 王育梅 张天乐 谢婷婷 苏昱

050031 石家庄, 河北医科大学第一医院精神科(王晓博、张天乐、苏昱); 071030 保定市第一中心医院临床心理科(王晓博); 250021 济南, 山东第一医科大学附属山东省立医院心理科(王育梅、谢婷婷)

通信作者: 王育梅, Email: wangym@bjmu.edu.cn

DOI: 10.3969/j.issn.1009-6574.2025.07.002

【摘要】目的 探讨双相障碍(BD)患者外周血单个核细胞(PBMC)中 mRNA 的整体表达情况并进行免疫浸润分析。**方法** 选取 2022 年 10 月—2023 年 7 月河北医科大学第一医院精神卫生中心就诊的 24 例 BD 患者和 12 名健康对照(HC)者为研究对象。使用微阵列分析 36 名入组者 PBMC 中全基因组基因表达谱, 进行基因本体(GO)和京都基因与基因组百科全书(KEGG)途径富集分析, 此外, 本研究还进行了蛋白质-蛋白质相互作用(PPI)分析, 并且利用基因集变异分析(GSEA)评估免疫细胞浸润及其相互关系。**结果** 在 BD 患者与 HC 者比较中, 共发现 304 个差异表达基因(DEGs), 其中 217 个基因上调, 87 个基因下调。通过富集分析, 提示与细胞外基质、应激反应、肝素结合以及免疫炎症等方面相关的生物过程及信号通路在 BD 患者中上调; 在 IL-17 信号通路中, 与 HC 者相比, BD 患者中 *Jun*、*Fosb*、*Fosl1*、*TNFAIP3*、*NFKB1A*、*CXCL2*、*CXCL8*、*IL6* 和 *IL17C* 基因表达上调, 实时定量反转录 PCR(qRT-PCR)分析结果显示, *Jun*、*Fosb*、*Fosl1*、*NFKB1A*、*TNFAIP3*、*CXCL2* 和 *CXCL8* 基因表达在 BD 中均上调, 但只有 *Jun*、*Fosl1*、*NFKB1A*、*CXCL2* 和 *CXCL8* 基因表达差异有统计学意义(均 $P < 0.05$)。免疫浸润分析显示, 中枢记忆 CD4⁺ T 细胞($P=0.010$)、嗜酸性粒细胞($P=0.038$)和肥大细胞($P=0.029$)在 BD 患者中浸润增加, 效应记忆 CD8⁺ T 细胞与活化 CD8⁺ T 细胞、T 滤泡辅助细胞呈正相关($r=0.56$ 、 0.58 , 均 $P < 0.05$)。**结论** 本研究整合了转录组学和免疫微环境分析, 揭示 BD 患者外周免疫系统的特征性变化, 提示外周免疫系统可能通过趋化因子引发的炎症反应参与 BD 的发病机制。此外, 免疫浸润分析显示 BD 患者存在慢性免疫激活状态。

【关键词】 双相障碍; 差异表达基因; IL-17 通路; 免疫炎症反应; 免疫浸润分析

基金项目: 河北省卫生健康创新专项(21377712D); 保定市科技计划项目(2341ZF258)

Transcriptome-based gene enrichment and immune cell infiltration analysis in patients with bipolar disorder Wang Xiaobo, Wang Yumei, Zhang Tianle, Xie Tingting, Su Yu

Psychiatry Department, the First Hospital of Hebei Medical University, Shijiazhuang 050031, China (Wang XB, Zhang TL, Su Y); Department of Clinical Psychology, Baoding First Central Hospital, Baoding 071030, China (Wang XB); Department of Psychology, Shandong Provincial Hospital Affiliated to Shandong First Medical University, Jinan 250021, China (Wang YM, Xie TT)

Corresponding author: Wang Yumei, Email: wangym@bjmu.edu.cn

【Abstract】Objective To explore the overall expression of mRNA in peripheral blood mononuclear cell (PBMC) of patients with bipolar disorder (BD) and analyze the immune infiltration. **Methods** From October 2022 to July 2023, 24 patients with BD and 12 healthy controls (HC) attending the Mental Health Center of the First Hospital of Hebei Medical University were selected for the study. Genome-wide gene expression profiles in PBMC of 36 enrollees were analyzed using microarrays for Gene Ontology (GO) and Kyoto Encyclopedia of Genes and Genomes (KEGG) pathway enrichment analysis. Protein-protein interaction (PPI) analysis was performed and immune cell infiltration and its interrelationships were assessed using gene set variation analysis (GSEA). **Results** A total of 304 differentially expressed genes (DEGs) were identified in BD versus HC comparisons, of which 217 genes were upregulated and 87 genes were downregulated. Enrichment analysis suggested that

biological processes and signaling pathways related to extracellular matrix, stress response, heparin binding, and immune inflammation were upregulated in BD group. In the IL-17 pathway, *Jun*, *Fosb*, *Fosl1*, *TNFAIP3*, *NFKBIA*, *CXCL2*, *CXCL8*, *IL6*, and *IL17C* gene expression was upregulated in BD patients compared to HC. Real-time quantitative reverse transcription PCR (qRT-PCR) analysis showed that *Jun*, *Fosb*, *Fosl1*, *NFKBIA*, *TNFAIP3*, *CXCL2* and *CXCL8* gene expression were upregulated in BD, but only *Jun*, *Fosl1*, *NFKBIA*, *CXCL2* and *CXCL8* changes were statistically significant (all $P < 0.05$). Immune infiltration analysis showed that central memory CD4⁺ T cells ($P=0.010$), eosinophils ($P=0.038$) and mast cells ($P=0.029$) were infiltrated increased in BD group, and there were positive correlations between effector memory CD8⁺ T cells and activated CD8⁺ T cells and T follicular helper cells, and the differences were statistically significant ($r=0.56, 0.58$, both $P < 0.05$). **Conclusions** This study integrates transcriptomics and immune microenvironment analysis to reveal characteristic changes in the peripheral immune system of BD patients, suggesting that the peripheral immune system may be involved in the pathogenesis of BD through chemokine-induced inflammatory responses. Immune infiltration analysis reveals the presence of a chronic immune activation state in patients with BD.

【Key words】 Bipolar disorder; Differentially expressed genes; IL-17 pathway; Immune inflammatory response; Immune infiltration analysis

Fund programs: Hebei Provincial Health Innovation Special Project (21377712D); Science and Technology Planning Project of Baoding City (2341ZF258)

双相障碍(bipolar disorder, BD)是一种严重的精神疾病,主要以抑郁情绪和躁狂/轻躁狂交替发作的精神疾病,其发病率和致残率均较高^[1-3]。既往研究显示,内在的遗传易感性和外在的环境因素在BD发病中具有重要作用^[4]。研究提示,BD的遗传率为60%~85%,突显了遗传因素在BD中的重要作用^[2, 5-6]。尽管目前对BD发病机制有一定了解,但其遗传基础仍难以准确阐述,这进一步强调了探索BD发生及发展的生物学机制的必要性。利用微阵列技术进行基因表达研究,为寻找复杂疾病的遗传因素带来了更多的希望。既往对BD基因表达研究主要集中在死后患者脑组织上,而对患者疾病发作期进行实时分析存在一些局限性^[7-9]。目前研究表明,外周血和脑组织的基因表达模式具有相似性,这为纵向研究提供了一种侵入性较小且更容易获得的途径^[10]。本研究旨在利用微阵列技术,比较BD患者与健康对照(health control, HC)者外周血单个核细胞(peripheral blood mononuclear cell, PBMC)中基因表达差异,同时对差异表达的基因进行了基因本体论(Gene Ontology, GO)和京都基因与基因组百科全书(Kyoto Encyclopedia of Genes and Genomes, KEGG)的富集分析,以及蛋白质-蛋白质相互作用(protein-protein interaction, PPI)分析,以识别BD的信号通路和关键基因。此外,本研究通过基因集变异分析(gene set variation analysis, GSVA)评估了样本中免疫细胞浸润情况,并进一步分析了各类免疫细胞之间的相互作用,以期为深入探讨BD的发病机制和临床治疗提供新的靶点。

资料与方法

一、一般资料

选取2022年10月—2023年7月在河北医科大学第一医院精神卫生中心就诊的24例BD患者(其中12例躁狂期和12例抑郁期)为BD组,选取同期12名性别和年龄相匹配的HC者作为HC组。BD组纳入标准:(1)年龄18~60岁;(2)符合ICD-10中BD诊断标准^[11];(3)至少近2周末接受治疗;排除标准:(1)有其他精神障碍者,如抑郁症或精神分裂症;(2)有可能影响炎症标志物的疾病,包括急性炎症疾病和代谢综合征,如自身免疫疾病、感染、血液疾病、糖尿病和心力衰竭;(3)在过去6个月内有物质滥用或依赖病例。HC组纳入标准:(1)年龄18~60岁;(2)无精神障碍者;(3)无可能影响炎症标志物的疾病者,包括急性炎症疾病和代谢综合征,如自身免疫疾病、感染、血液疾病、糖尿病和心力衰竭。本研究获得河北医科大学第一医院伦理审查委员会的批准(批准号:20220908)。所有参与者均签署了书面知情同意书。所有收集的数据都严格保密和匿名处理,以保护参与者的隐私。

二、研究方法

1. 方法:(1)收集一般人口学资料和临床资料。采用自制一般人口学统计表收集BD组和HC组姓名、性别、年龄、体重指数等。(2)临床症状评估。①HAMD-24:采用HAMD-24评估抑郁症临床症状。该量表包含焦虑/躯体化、体重、认知障碍、日夜变化、迟缓、睡眠障碍、绝望感7个因子,该量表以总分作为判断抑郁症严重程度的标准。其中,0~7分无抑郁,8~20分轻度抑郁,21~35分中度抑郁,>35分为

严重抑郁^[12]。②杨氏躁狂量表(Young Mania Rating Scale, YMRS): 用来评定躁狂发作及严重程度, 该量表包括情绪、活动水平、睡眠、言语、注意力以及冲动等方面。结果判定标准: 0~5 分为正常, 6~12 分为轻度, 13~19 分为中度, 20~29 分为重度, 30 分及以上为极重度^[13]。(3)PBMC 提取。采集患者入院后次日清晨 6:00—8:00 空腹(禁食 12 h 后)状态下的左侧手臂肘静脉 5 ml 血样离心后提取 PBMC, 并保存于 -80℃。(4)RNA 提取和芯片分析。在生物分析仪 2100 系统(Agilent Technologies)上使用 Agilent 高灵敏度 DNA 检测进行定量, 利用上海个人生物技术有限公司提供的 NovaSeq 6000 平台(Illumina)对制备的测序文库进行测序。(5)基因表达分析。通过 topGO 软件(2.50.0 版本)进行 GO 富集分析鉴定, 通过 ClusterProfiler 软件(版本 4.6.0)对差异表达基因(differentially expressed genes, DEGs)进行 KEGG 富集分析, 重点关注显著富集的通路($P < 0.05$); 利用 STRING 数据库进行 PPI 分析, 阐明目标基因之间的相互关系, 从而深入了解它们之间潜在的功能关联。(6)为了验证 mRNA 的差异表达, 对 30 名参与者(BD: $n=20$, HC: $n=10$)的部分关键基因进行实时定量反转录 PCR(quantitative real-time PCR, qRT-PCR)验证。使用 TRIzol 试剂(Invitrogen, CA, USA)从每个样品中提取 1 μ g 的总 RNA 进行逆转录。(7)应用 GSVA 进行免疫细胞浸润分析。

2. 统计学方法: 采用 SPSS 27.0 统计软件进行数据处理及统计分析。采用 Kolmogorov Smirnov 方法进行正态分布检验, 符合正态分布的计量资料采用均数 $\pm$ 标准差($\bar{x} \pm s$)表示, 两组间比较采用独立样本 t 检验; 不符合正态分布的计量资料, 采用中位数、四分位数 [$M(P_{25}, P_{75})$] 表示, 采用 Mann-Whitney U 检验进行组间比较; 计数资料用频数、百分数(%)表示, 组间比较采用 χ^2 检验; 采用 Spearman 相关分析免疫细胞的相关性分析。双侧检验, 以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

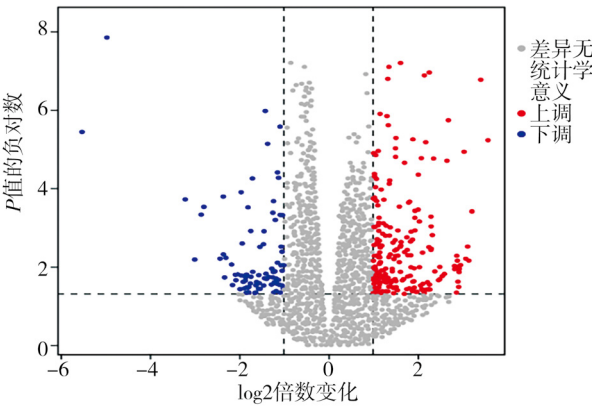
结 果

- 1. BD 组和 HC 组的人口学资料比较: 两组年龄、性别和体重指数比较, 差异均无统计学意义(均 $P > 0.05$), 见表 1。
- 2. DEGs 的鉴定: 转录组测序后, BD 组和 HC 组共鉴定出 304 个 DEGs, 其中 217 个基因上调, 87 个基因下调。BD 组和 HC 组 DEGs 火山图见图 1。

表 1 BD 组和 HC 组的人口学资料比较

组别	例数	年龄 (岁, $\bar{x} \pm s$)	性别[例(%)]		体重指数 (kg/m^2 , $\bar{x} \pm s$)
			男	女	
BD 组	24	31.96 $\pm$ 10.99	10(42.00)	14(58.00)	23.59 $\pm$ 2.13
HC 组	12	30.58 $\pm$ 9.77	5(42.00)	7(58.00)	23.87 $\pm$ 2.71
t/χ^2 值		0.377		0.000	-0.279
P 值		0.701		1.000	0.780

注: BD 双相障碍; HC 健康对照



注: 红点表示上调基因, 蓝点表示下调基因; BD 双相障碍; HC 健康对照

图 1 BD 组和 HC 组差异表达基因火山图

- 3. GO 富集分析: GO 富集分析将富集的 GO 术语分为 3 个主要领域: 生物过程(biological processes, BP)、细胞成分(cellular components, CC)和分子功能(molecular functions, MF)。对 BD 组和 HC 组 DEGs 进行 GO 富集分析, CC 中的细胞外基质成分上调, 表明结构或信号传导发生变化; BP 促肾上腺皮质激素释放激素相关的应激反应通路突显, 提示存在氧化应激反应; 在 MF 中突出肝素结合, 影响生长因子相互作用或凝血, 结果展示了归一化富集分数(normalized enrichment score, NES)上调的前 20 个显著的生物学过程, 见图 2。
- 4. KEGG 富集分析: 对 BD 组和 HC 组比较的 DEGs 进行 KEGG 富集分析, 以描绘这些基因参与的功能途径。该分析强调了具体途径: IL-17 信号通路为最显著的富集通路, 结果展示了 BD 上调的前 20 个信号通路, 见图 3。
- 5. PPI 网络分析: 在 BD 组和 HC 组比较中, DEGs 所构建的 PPI 网络突出了 Jun、Fosb、Fosl1、NFKBIA、IL-6 和 CXCL8 等蛋白被确定为在 BD 中起关键作用, 强调了该疾病中信号通路和炎症过程中复杂的相互作用, 见图 4。PPI 分析中所有突出显示的 DEGs 主要富集在 IL-17 信号通路中, 见图 5。
- 6. IL-17 信号通路上部分关键基因的 qRT-PCR 验证首先对转录组测序分析: 在 BD 组患者中 IL-17 信

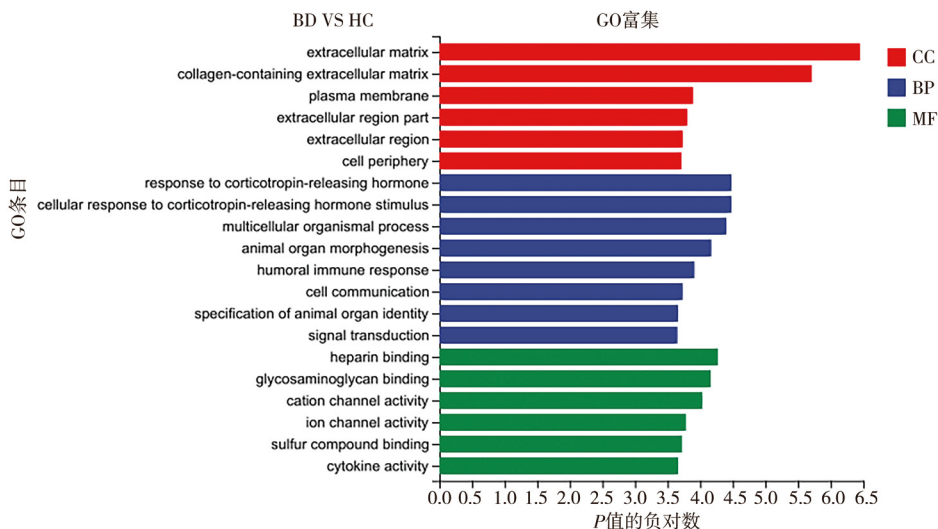


图2 BD组和HC组差异表达基因的GO富集分析图

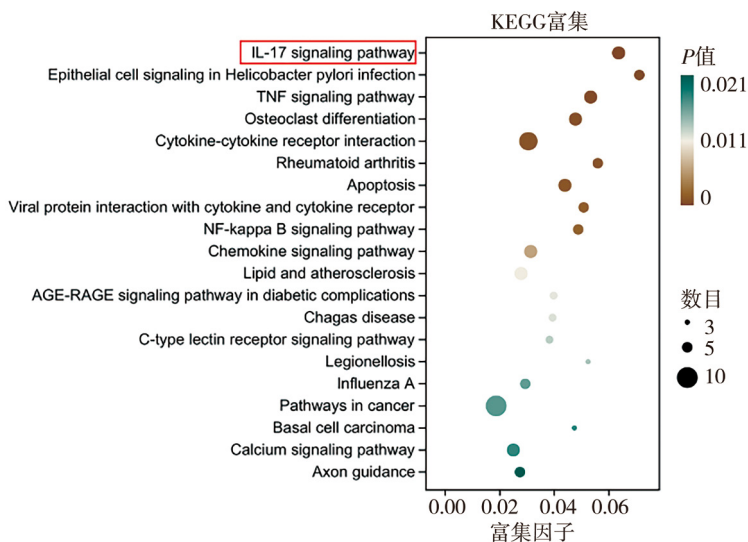


图3 BD组和HC组差异表达基因的KEGG富集分析图

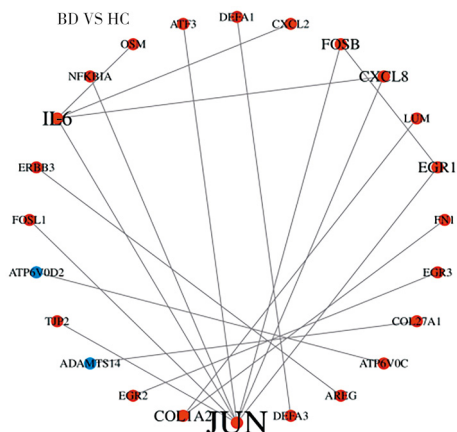
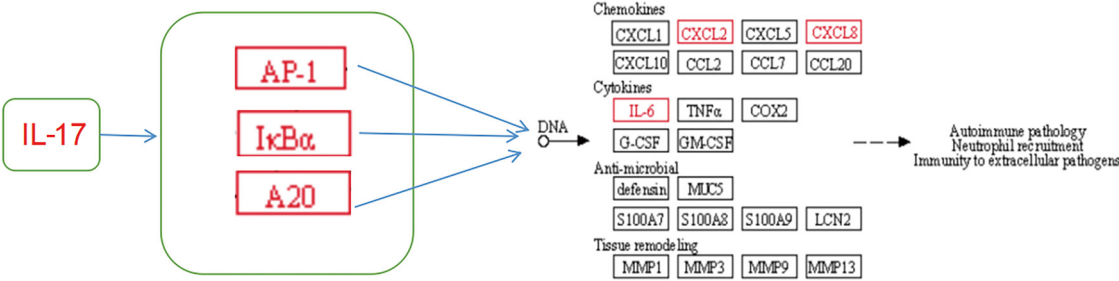


图4 BD组和HC组差异表达基因的蛋白质-蛋白质相互作用网络分析

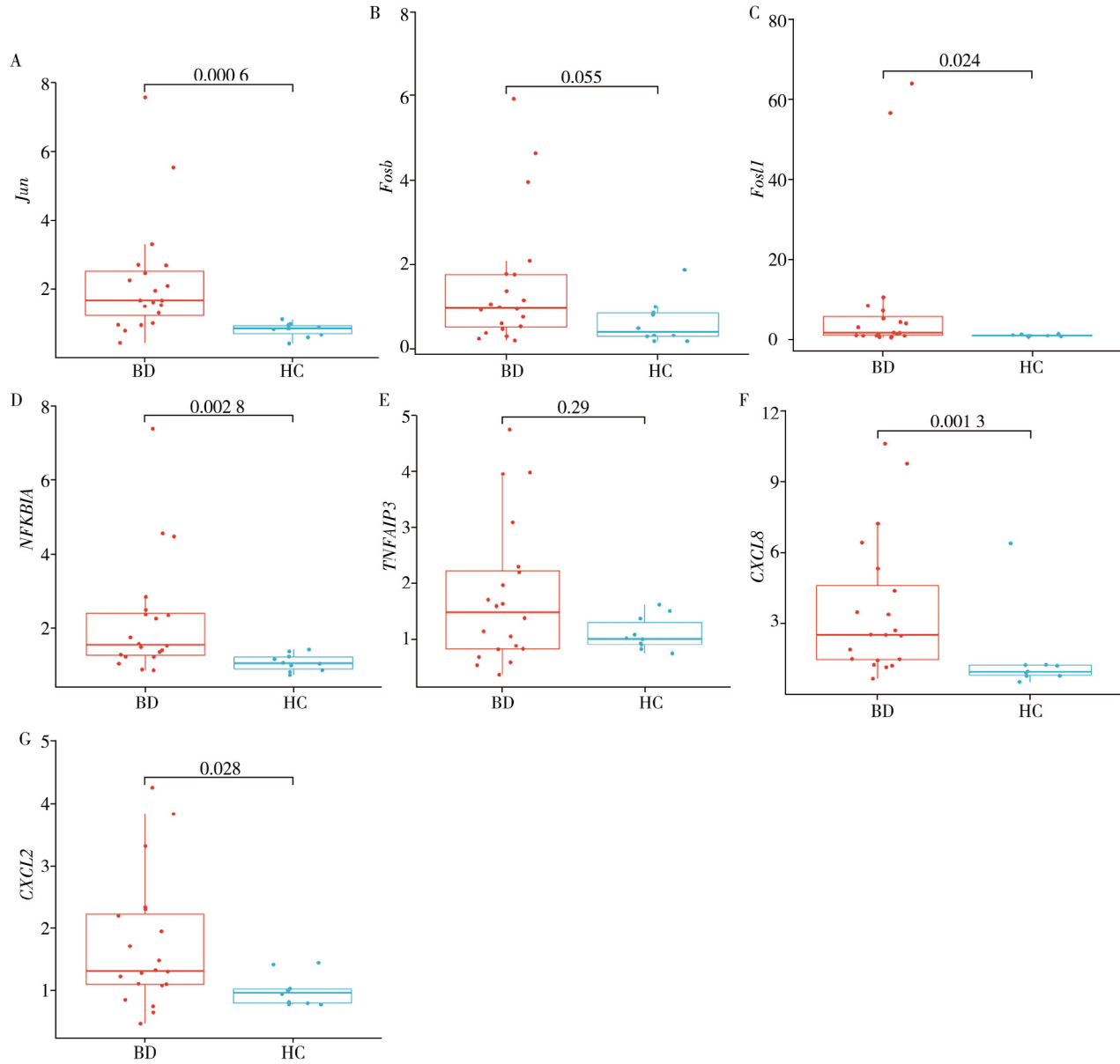
号通路内的基因(*Jun*、*Fosb*、*Fosl1*、*NFKBIA*、*TNFAIP3*、*IL6*、*CXCL8*、*CXCL2*、*IL17C*)显著上调, qRT-PCR验证了IL-17信号通路上部分关键基因*Jun*、*Fosb*、*Fosl1*、*NFKBIA*、*TNFAIP3*、*CXCL2*和*CXCL8*表达; 结果提示以上基因表达在BD中均上调, 但只有*Jun*、*Fosl1*、*NFKBIA*、*CXCL2*和*CXCL8*基因表达差异有统计学意义(均 $P < 0.05$), 见图6。

7. 免疫浸润分析: 利用GSVA研究BD组和HC组样本中28种免疫细胞的浸润水平。生成的热图表明了所有样品中各种免疫细胞之间的关系, 见图7。该分析揭示了BD组和HC组之间免疫细胞浸润的显著差异。中枢记忆 $CD4^+$ T细胞($P=0.010$)、嗜酸性



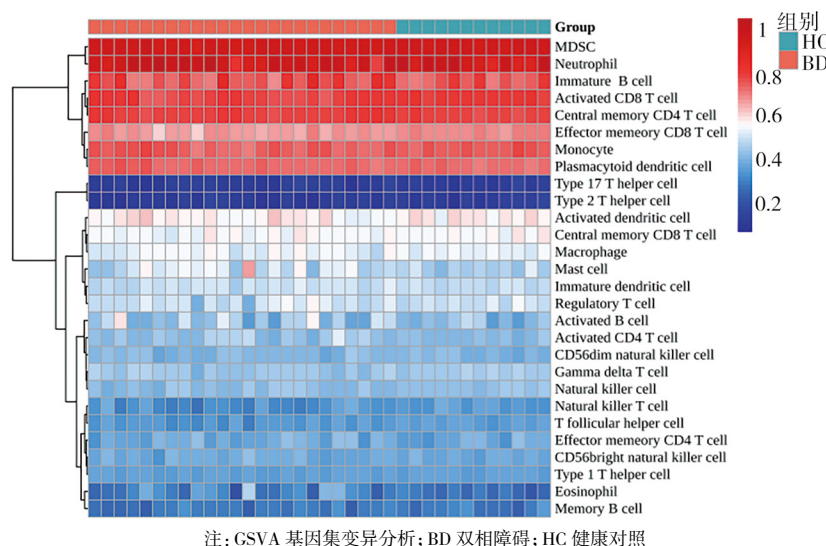
注：红色表示上调的转录本；IL-17 白细胞介素 17；BD 双相障碍；HC 健康对照

图 5 IL-17 信号通路在 BD 组和 HC 组中富集图



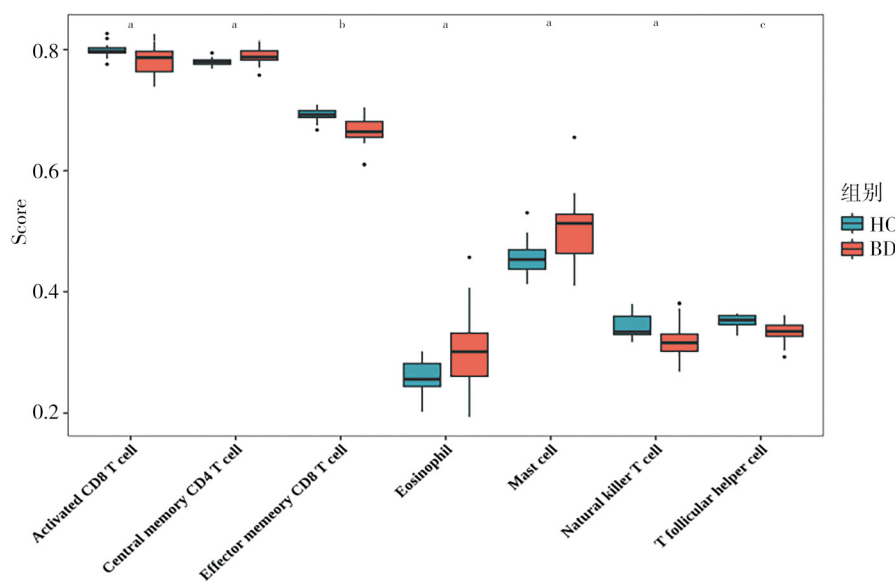
注：A 为 BD 组和 HC 组 qRT-PCR 验证关键基因 *Jun* 的 mRNA 表达水平比较；B 为 BD 组和 HC 组 qRT-PCR 验证关键基因 *Fosb* 的 mRNA 表达水平比较；C 为 BD 组和 HC 组 qRT-PCR 验证关键基因 *FosI* 的 mRNA 表达水平比较；D 为 BD 组和 HC 组 qRT-PCR 验证关键基因 *NFKBIA* 的 mRNA 表达水平比较；E 为 BD 组和 HC 组 qRT-PCR 验证关键基因 *TNFAIP3* 的 mRNA 表达水平比较；F 为 BD 组和 HC 组 qRT-PCR 验证关键基因 *CXCL8* 的 mRNA 表达水平比较；G 为 BD 组和 HC 组 qRT-PCR 验证关键基因 *CXCL2* 的 mRNA 表达水平比较；BD 双相障碍，n=20；HC 健康对照，n=10；qRT-PCR 实时定量反转录聚合酶链式反应

图 6 BD 组和 HC 组 qRT-PCR 验证关键基因的 mRNA 表达水平比较



注: GSVA 基因集变异分析; BD 双相障碍; HC 健康对照

图7 利用GSVA生成BD组和HC组免疫细胞之间的热图



注: ^a $P < 0.05$, ^b $P < 0.001$, ^c $P < 0.01$; GSVA 基因集变异分析; BD 双相障碍; HC 健康对照; Score 代表免疫细胞在样本中的相对丰度或活性

图8 利用GSVA生成BD组和HC组免疫细胞浸润差异图

粒细胞($P=0.038$)和肥大细胞($P=0.029$)在BD组中浸润增加。相反,自然杀伤T细胞($P=0.015$)、T滤泡辅助细胞($P=0.003$)和活化CD8⁺T细胞($P=0.038$)在BD组样本中显著减少,效应记忆CD8⁺T细胞在BD组中也显著减少($P < 0.001$),见图8;免疫细胞类型之间存在显著相关性:效应记忆CD8⁺T细胞与活化CD8⁺T细胞之间呈正相关($r=0.56$),与T滤泡辅助细胞之间呈正相关($r=0.58$)。嗜酸性粒细胞与肥大细胞呈正相关($r=0.64$),肥大细胞与T滤泡辅助细胞呈负相关($r=-0.53$);肥大细胞与效应记忆CD8⁺T细胞呈负相关($r=-0.52$),突出了BD免疫景观中的复杂关系,见图9。

讨论

本研究探讨了BD患者与HC者之间基因表达差异及其潜在的免疫炎症机制。通过对BD患者PBMC中的mRNA进行转录组测序分析,结果显示在BD患者与HC者比较中共识别出304个DEGs,其中有217个基因表达上调,87个基因表达下调,这些DEGs可能是BD患者发病潜在的生物标志物,为理解其病理机制提供了新的视角。免疫细胞的浸润分析揭示了BD患者的免疫病理特征。研究结果为BD患者的个体化治疗提供了依据,也加深了对BD的分子机制及免疫炎症在其病理过程中的理解。



注：右侧颜色梯度代表r值，颜色越红，两者的正相关性越强；颜色越紫，两者的负相关性越强；GSVA 基因集变异分析；BD 双相障碍

图9 利用GSVA生成BD组免疫细胞相关性分析图

本研究通过对DEGs行GO富集分析，提示BD可能通过信号传导和氧化应激反应、免疫炎症等多种通路影响其发展。而KEGG富集分析结果显示，IL-17信号通路是较为显著的富集通路，表明BD患者发病可能与免疫系统之间存在相关性，并将炎症与精神疾病联系起来。既往研究表明，氧化应激会损害生物分子，进一步导致线粒体和多巴胺系统功能障碍，而这些损伤机制在BD患者中可能持续存在^[14]。炎症和氧化应激是情绪障碍神经递质失调的主要影响因素，进而触发情绪障碍的发生和发展^[15]。本研究发现氧化应激反应和免疫炎症通路的异常与已知的BD发病机制存在相似性，强调了它们在BD发展中的重要性；此外，特定的免疫炎症通路在BD中可能持续存在，突显了它们在该疾病生物学过程中的重要性，亟须深入研究以阐明其作用机制。

IL-17信号通路通过调控关键的细胞信号分子，如NF-κB激活因子1(activator 1, ACT1)、肿瘤坏死因子受体相关因子6(tumor necrosis factor receptor-associated factor 6, TRAF6)、NF-κB、AP1组分(如*Jun*、*Fosb*、*TNFAIP3*)，在生物效应中发挥关键作用^[16-19]。新兴的蛋白质组学分析表明，IL-17信号通路在精神分裂症、BD和重度抑郁症中有着共同的生物学角色^[20]。此外，已有研究确定IL-17信号通路是精神分裂症和BD及其并发症(2型糖尿病)的共有免疫通

路^[21]。IL-17依赖性的诱导型一氧化氮合酶激活对小胶质细胞激活及内皮细胞生长具有重要的作用，可能引发神经炎症反应^[22]。以上研究强调了IL-17信号通路在BD发病机制中的具有一定作用，而本研究结果则证实了这一观点。本研究发现在BD患者中IL-17信号通路的关键基因(*Jun*、*Fosb*、*Fosl1*、*TNFAIP3*、*NFKBIA*、*CXCL2*、*CXCL8*、*IL6*和*IL17C*)显著上调，并且部分上调的基因进一步行qRT-PCR验证分析。其研究强调了IL-17信号通路在BD疾病中可能起着关键的作用，并为未来研究BD的分子机制提供了理论基础。

BD患者特定通路成分水平的升高加深了研究者对该疾病的理解。激活蛋白-1(activator protein-1, AP-1)是一组二聚体转录因子，包括*Jun*、*Fos*、激活转录因子(activating transcription factor, ATF)和肌筋膜神经性纤维肉瘤(myofascial neurofibrosarcoma, MAF)亚基^[23-24]。淋巴细胞内AP-1信号的改变可能反映了抗抑郁药物治疗的影响^[25]。本研究发现，BD患者的AP-1转录因子亚基(*Jun*、*Fosb*和*Fosl1*)水平显著升高，这一结果强调了AP-1与BD可能存在一定关联。综上提示AP-1的激活可能在BD的免疫炎症反应和神经发展中发挥重要作用，AP-1参与这些过程进一步强调了其在BD机制中的重要性，同时提示AP-1在基因调控、免疫反应与神经发育之间在BD中的相互作用值得深入研究。

既往研究表明, BD患者的免疫细胞及其功能存在异常。在BD患者中, 免疫细胞比例失调并受到情绪波动的影响^[26]。研究表明, BD患者的PBMC和淋巴细胞功能失调, 可能是其调节炎症反应能力下降的原因^[27]。为了进一步研究免疫细胞在BD中的作用, 本研究利用CIBERSORT反卷积方法分析了BD患者免疫细胞浸润情况, 提示BD患者的中枢记忆CD4⁺T细胞、嗜酸性粒细胞和肥大细胞比例显著高于HC者。本研究结果与现有基础研究结果一致, 揭示了BD中可能存在的免疫机制。例如BD患者的自然杀伤细胞数量减少, 可能导致炎症细胞失控激活^[28]。单细胞免疫分析显示, 喹硫平和丙戊酸钠治疗BD患者后可触发抗炎反应, 治疗后促炎肥大细胞和嗜酸性粒细胞减少, 可能通过抑制髓系介导的免疫信号通路来缓解炎症反应, 进而改善临床症状^[29]。BD患者中T细胞淋巴亚群比例失调和功能改变可能与BD疾病的发展相关, 维持T细胞的免疫稳态对整体治疗有好处^[30]。本研究探索了在BD中28种免疫细胞之间的相关性, 提示效应记忆CD8⁺T细胞与活化CD8⁺T细胞及T滤泡辅助细胞之间存在正相关关系。相反, 肥大细胞与滤泡辅助性T细胞和效应记忆CD8⁺T细胞之间呈负相关, 表明BD中不同免疫细胞之间可能存在复杂的相互作用, 以上研究表明免疫细胞之间在BD中既有协同作用, 又有拮抗作用, 共同影响疾病进展。目前, 关于BD中免疫细胞类型相关性的基础研究尚未得到广泛验证, 因此本研究的结果具有一定的参考价值。这些结果为理解BD中复杂的免疫细胞动力学提供了基础参考, 并为未来探索免疫细胞的关系提供了理论基础。

本研究全面探讨了BD患者转录组学研究, 尤其关注了IL-17信号传导对免疫反应变化的影响。本研究将炎症过程与精神疾病联系起来的趋势基本一致, 深化了对BD分子机制的理解, 强调了免疫系统在其病理中的重要性。然而, 本研究存在一定局限性: 首先, 本研究样本量相对较小, 未来的研究应扩大样本量, 提高研究结果的可靠性和适用性; 其次, 本研究未考虑BD患者的临床特征差异, 这些可能对基因表达和免疫机制有一定影响; 此外, 本研究采用横断面设计, 未能评估BD患者在不同阶段的基因表达和免疫特征变化。

综上所述, 本研究整合了转录组学和免疫微环境分析, 揭示了BD患者外周免疫系统的特征性变化, 提示外周免疫系统可能通过趋化因子引发的炎症反应参与BD的发病过程, 而免疫浸润分析则反映了BD患者的慢性免疫激活状态。

利益冲突 文章所有共同作者认可文章无相关利益冲突

作者贡献声明 选题设计为王育梅, 病例收集及实验操作为张天乐、谢婷婷、苏昱, 资料整理及论文撰写为王晓博

参 考 文 献

- [1] Pereira AC, Oliveira J, Silva S, et al. Inflammation in bipolar disorder (BD): identification of new therapeutic targets[J]. *Pharmacol Res*, 2021, 163: 105325. DOI: 10.1016/j.phrs.2020.105325.
- [2] McIntyre RS, Berk M, Brietzke E, et al. Bipolar disorders[J]. *Lancet*, 2020, 396(10265): 1841-1856. DOI: 10.1016/s0140-6736(20)31544-0.
- [3] Vieta E, Berk M, Schulze TG, et al. Bipolar disorders[J]. *Nat Rev Dis Primers*, 2018, 4: 18008. DOI: 10.1038/nrdp.2018.8.
- [4] Craddock N, Sklar P. Genetics of bipolar disorder[J]. *Lancet*, 2013, 381(9878): 1654-1662. DOI: 10.1016/s0140-6736(13)60855-7.
- [5] Smoller JW, Finn C. Family, twin, and adoption studies of bipolar disorder[J]. *Am J Med Genet C Semin Med Genet*, 2003, 123c(1): 48-58. DOI: 10.1002/ajmg.c.20013.
- [6] Johansson V, Kuja-Halkola R, Cannon TD, et al. A population-based heritability estimate of bipolar disorder - In a Swedish twin sample[J]. *Psychiatry Res*, 2019, 278: 180-187. DOI: 10.1016/j.psychres.2019.06.010.
- [7] Bezchlibnyk YB, Wang JF, McQueen GM, et al. Gene expression differences in bipolar disorder revealed by cDNA array analysis of post-mortem frontal cortex[J]. *J Neurochem*, 2001, 79(4): 826-834. DOI: 10.1046/j.1471-4159.2001.00628.x.
- [8] Iwamoto K, Kakiuchi C, Bundo M, et al. Molecular characterization of bipolar disorder by comparing gene expression profiles of postmortem brains of major mental disorders[J]. *Mol Psychiatry*, 2004, 9(4): 406-416. DOI: 10.1038/sj.mp.4001437.
- [9] Sequeira A, Morgan L, Walsh DM, et al. Gene expression changes in the prefrontal cortex, anterior cingulate cortex and nucleus accumbens of mood disorders subjects that committed suicide[J]. *PLoS One*, 2012, 7(4): e35367. DOI: 10.1371/journal.pone.0035367.
- [10] Tylee DS, Kawaguchi DM, Glatt S. On the outside, looking in: a review and evaluation of the comparability of blood and brain "omes"[J]. *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet*, 2013, 162b(7): 595-603. DOI: 10.1002/ajmg.b.32150.
- [11] Kaltenboeck A, Winkler D, Kasper S. Bipolar and related disorders in DSM-5 and ICD-10 [J]. *CNS Spectr*, 2016, 21(4): 318-323. DOI: 10.1017/S1092852916000079.
- [12] 汤毓华, 张明园. 汉密顿抑郁量表(HAMD) [J]. *上海精神医学*, 1984(2): 61-64.
- [13] Favre S, Aubry JM, Gex-Fabry M, et al. Translation and validation of a French version of the Young Mania Rating Scale (YMRS) [J]. *Encephale*, 2003, 29(6): 499-505.
- [14] Madireddy S, Madireddy S. Therapeutic interventions to mitigate mitochondrial dysfunction and oxidative stress-induced damage in patients with bipolar disorder[J]. *Int J Mol Sci*, 2022, 23(3): 1844. DOI: 10.3390/ijms23031844.
- [15] Morris G, Sominsky L, Walder KR, et al. Inflammation and nitro-oxidative stress as drivers of endocannabinoid system aberrations in mood disorders and schizophrenia[J]. *Mol*

- Neurobiol, 2022, 59(6): 3485-3503. DOI: 10.1007/s12035-022-02800-y.
- [16] Chiu R, Boyle WJ, Meek J, et al. The c-Fos protein interacts with c-Jun/AP-1 to stimulate transcription of AP-1 responsive genes[J]. Cell, 1988, 54(4): 541-552. DOI: 10.1016/0092-8674(88)90076-1.
- [17] McGeachy MJ, Cua DJ, Gaffen SL. The IL-17 family of cytokines in health and disease[J]. Immunity, 2019, 50(4): 892-906. DOI: 10.1016/j.immuni.2019.03.021.
- [18] Garg AV, Ahmed M, Vallejo AN, et al. The deubiquitinase A20 mediates feedback inhibition of interleukin-17 receptor signaling[J]. Sci Signal, 2013, 6(278): ra44. DOI: 10.1126/scisignal.2003699.
- [19] Amatya N, Garg AV, Gaffen SL. IL-17 signaling: the yin and the yang[J]. Trends Immunol, 2017, 38(5): 310-322. DOI: 10.1016/j.it.2017.01.006.
- [20] Fernandes BS, Dai Y, Jia P, et al. Charting the proteome landscape in major psychiatric disorders: from biomarkers to biological pathways towards drug discovery[J]. Eur Neuropsychopharmacol, 2022, 61: 43-59. DOI: 10.1016/j.euroneuro.2022.06.001.
- [21] Bharadhwaj VS, Mubeen S, Sargsyan A, et al. Integrative analysis to identify shared mechanisms between schizophrenia and bipolar disorder and their comorbidities[J]. Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry, 2023, 122: 110688. DOI: 10.1016/j.pnpbp.2022.110688.
- [22] Zhou T, Liu Y, Yang Z, et al. IL-17 signaling induces iNOS+ microglia activation in retinal vascular diseases[J]. Glia, 2021, 69(11): 2644-2657. DOI: 10.1002/glia.24063.
- [23] Schonthaler HB, Guinea-Viniegra J, Wagner E. Targeting inflammation by modulating the Jun/AP-1 pathway[J]. Ann Rheum Dis, 2011, 70 Suppl 1: i109-i112. DOI: 10.1136/ard.2010.140533.
- [24] Eferl R, Wagner EF. AP-1: a double-edged sword in tumorigenesis[J]. Nat Rev Cancer, 2003, 3(11): 859-68. DOI: 10.1038/nrc1209.
- [25] Spiliotaki M, Salpeas V, Malitas P, et al. Altered glucocorticoid receptor signaling cascade in lymphocytes of bipolar disorder patients[J]. Psychoneuroendocrinology, 2006, 31(6): 748-760. DOI: 10.1016/j.psyneuen.2006.02.006.
- [26] Koureta A, Asimakopoulos LO, Bozikas VP, et al. Immune cell ratios are higher in bipolar affective than unipolar depressive disorder and modulated by mood episode: a retrospective, cross-sectional study[J]. Brain Sci, 2023, 13(3): 448. DOI: 10.3390/brainsci13030448.
- [27] Zhu Y, Owens SJ, Murphy CE, et al. Inflammation-related transcripts define "high" and "low" subgroups of individuals with schizophrenia and bipolar disorder in the midbrain[J]. Brain Behav Immun, 2022, 105: 149-159. DOI: 10.1016/j.bbi.2022.06.012.
- [28] Haarman BC, Burger H, Doorduyn J, et al. Volume, metabolites and neuroinflammation of the hippocampus in bipolar disorder - a combined magnetic resonance imaging and positron emission tomography study[J]. Brain Behav Immun, 2016, 56: 21-33. DOI: 10.1016/j.bbi.2015.09.004.
- [29] Qi L, Qiu Y, Li S, et al. Single-cell immune profiling reveals broad anti-inflammation response in bipolar disorder patients with quetiapine and valproate treatment[J]. iScience, 2023, 26(7): 107057. DOI: 10.1016/j.isci.2023.107057.
- [30] Chen Z, Huang Y, Wang B, et al. T cells: an emerging cast of roles in bipolar disorder[J]. Transl Psychiatry, 2023, 13(1): 153. DOI: 10.1038/s41398-023-02445-y.
- (收稿日期: 2024-10-06)
(本文编辑: 王影)

· 消息 ·

欢迎订阅2025年《神经疾病与精神卫生》杂志

《神经疾病与精神卫生》杂志是神经、精神科学及精神卫生领域科技类学术性期刊,国内外公开发刊,2006年被中国科学技术信息研究所收录为中国科技论文统计源期刊(中国科技核心期刊)。本刊坚持党的出版方针和卫生工作方针,遵循学科发展规律,以提高杂志质量、扩大社会效益为使命,及时反映科学研究的重大进展,更好地促进国内外学术交流。主要读者对象为广大神经科学、精神科学及精神卫生领域中从事基础、临床医学、教学、科研的工作者及学生。报道内容包括相关各学科领先的教学、科研成果及临床诊疗经验。主要栏目有专家论坛(述评)、论著、学术交流、短篇报道、综述、病例报告、会议纪要、国内外学术动态等。

《神经疾病与精神卫生》杂志国内邮发代号为82-353,由北京市邮政局发行;国外发行代号M1690,由中国国际图书贸易总公司发行。每期定价15.00元,全年180.00元。欢迎直接通过本社订阅。

银行汇款 开户行:中国建设银行齐齐哈尔市建华支行 户名:《神经疾病与精神卫生》杂志社
账号:23001626251050500949
联系电话:(010)83191160