

• 诊治分析 •

血清 miR-134、miR-16 水平对 SSRIs 治疗的
抑郁症患者疗效的影响

彭玲, 陈莹

【关键词】 抑郁症; 微小核糖核苷酸-134; 微小核糖核苷酸-16; 五羟色胺再摄取抑制剂

doi:10.3969/j.issn.1671-0800.2024.11.026

【中图分类号】 R749.4 【文献标志码】 A 【文章编号】 1671-0800(2024)11-1493-04

抑郁症 (major depressive disorder, MDD) 患者常伴有情绪、认知、躯体等方面障碍, 严重影响身体健康与社会生活质量^[1]。随着分子生物学、神经生物化学等学科不断发展, 分子标志物作为疾病预警、诊断、治疗评估等方面指标, 被越来越广泛地运用于抑郁症治疗领域。微小核糖核苷酸 (miRNAs) 3'-端非编码区可与靶基因结合, 起到调控基因转录水平的作用, 从而影响细胞分化、增殖、代谢及凋亡过程^[2]。本研究以五羟色胺再摄取抑制剂 (SSRIs) 药物治疗的抑郁症患者为研究对象, 追踪药物治疗 8 周的疗效及血清微小核糖核苷酸-134 (miR-134)、微小核糖核苷酸-16 (miR-16) 水平变化, 评估两种分子标志物对疗效的影响, 现报道如下。

1 资料与方法

1.1 样本选取 收集 2023 年 1—12 月于绍兴市第七人民医院进行 SSRIs 治疗的抑郁症患者 105 例, 纳入标准: (1) 符合美国精神疾病诊断统计手册第 5 版 (DSM-5) 抑郁发作的诊断标准^[3]; (2) 入组前未采用任何方式治疗; (3) 年龄 ≥ 18 岁; (4) 汉密尔顿抑郁量表 (HAMD-17) 评分 > 17 分, 中文版心境障碍问卷 (MDQ) < 7 分。排除标准: (1) 伴有严重心、肺、肝、肾疾病, 肿瘤, 血液病, 癫痫或风湿病等疾病者; (2) 存在精神活性物质滥用史, 精神分裂症病史或双相情感障碍者。本研究获得绍兴市第七人民医院伦理委员批准, 所有研究对象均同意参加本研究并签

署书面知情同意书。

1.2 治疗方法 患者以口服 SSRIs 药物为主要治疗方式, 根据症状特点、疾病严重程度、适应性及不良反应发生率等因素酌情调整药量, 治疗 8 周。部分患者接受心理治疗或物理干预治疗。

1.3 观察指标 收集患者治疗前人口学特征 (性别、年龄、受教育程度及体质量指数)、疾病与健康状况 [三高 (高血压、糖尿病、高血脂三者有其一或以上)、复发、抑郁症家族史及病程] 及治疗情况 (SSRIs 抗抑郁药物使用、联合用药、心理治疗及物理干预), 比较不同疗效患者治疗前后抑郁、焦虑状态缓解情况及血清 miR-134、miR-16 水平。

1.3.1 抑郁程度评估 运用 HAMD-17 评估患者抑郁程度, 该量表包含 17 个条目, 内容涵盖情绪、睡眠、工作状态、焦虑、躯体症状、疑病及激越等方面, 7 分 < HAMD-17 ≤ 17 分提示轻度抑郁, 17 分 < HAMD-17 ≤ 24 分提示中度抑郁, > 24 分提示重度抑郁^[4]。

1.3.2 焦虑程度评估 运用汉密尔顿焦虑量表 (HAMA) 评估患者焦虑程度, 该量表包含 14 个条目, 14 分 < HAMA ≤ 21 分提示存在焦虑, 21 分 < HAMA ≤ 29 分提示明显焦虑, > 29 分提示严重焦虑^[5]。

1.3.3 疗效判定 通过 HAMD-17 减分率评估疗效^[3]: HAMD-17 评分改善水平 < 25%, 为治疗无效; 评分改善 ≥ 25%, 为治疗有效。

1.3.4 血清 miR-134、miR-16 水平测定 于治疗前后抽取患者晨起空腹外周血 5 ml, 静置 30 min, 2 h 内分离取血清, 5 000 r/min 离心 7 min (离心半径 8 cm) 后分装, 置于 -80 °C 冷冻保存。样本充分解冻后, 以预冷的 PBS 缓冲液进行冲洗。TRIzol 法提取

基金项目: 绍兴市卫生健康科技计划项目 (2022KY056)

作者单位: 312000 浙江省绍兴, 绍兴市第七人民医院

通信作者: 彭玲, Email: PL363089259@163.com

RNA, 严格按照试剂盒说明进行操作。以乙醇沉淀法对提取的RNA进行纯化浓缩,采用实时荧光定量逆转录-聚合酶链反应(qRT-PCR)测量血清miR-134、miR16水平。

1.4 统计方法 运用SPSS 23.0 统计软件进行数据分析,经Kolmogorov-Smirnov 正态性检验得到本次研究所有计量资料指标均为非正态,以 $M(P_{25}, P_{75})$ 表示,组间比较采用Mann-Whitney U 检验;计数资料以例数(%)表示,组间比较采用 χ^2 检验;相关分析采用Spearman 相关分析;影响因素分析采用Logistic 回归分析。 $P < 0.05$ 表示差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组基线资料比较 随访8周期间,失访5例,失访率4.76%。根据疗效将患者分为有效组(57例)和无效组(43例)。两组性别差异有统计学意义($P < 0.05$),年龄、受教育程度及体质指数差异均无统计学意义(均 $P > 0.05$),见表1。两组复发、有抑郁家族史占比差异均有统计学意义(均 $P < 0.05$),“三高”占比、本次病程差异均无统计学意义(均 $P > 0.05$),见表2。两组SSRIs抗抑郁药物使用、联合用药、心理治疗及物理干预情况差异均无统计学意义(均 $P > 0.05$),见表3。

2.2 两组抑郁、焦虑评分及血清miR-134、miR-16水平比较 两组抑郁、焦虑及血清miR-134、miR-16改善情况差异均有统计学意义(均 $P < 0.05$),见表4。

2.3 血清miR-134、miR-16改善水平与抑郁、焦虑评分改善程度的相关性分析 血清miR-134、miR-16改善水平与抑郁、焦虑评分改善程度呈负相关($r = -0.618, -0.545, -0.661, -0.630$, 均 $P < 0.05$)。

2.4 血清miR-134、miR-16改善水平对疗效的影响 以疗效(有效=1,无效=0)为因变量,性别(男=1,女=0)、复发(是=1,否=0)、抑郁家族史(是=1,否=0),血清miR-134、miR-16改善水平作为自变量,行Logistic 回归分析。排除混杂因素影响,最终得到血清miR-134、miR-16改善水平为疗效的影响因素(均 $P < 0.05$),见表5。

3 讨论

抑郁症全球发病人数高达3.22亿,占全球疾病负担总量的7.5%,是全球疾病负担最高的非致命性疾病^[6]。我国抑郁症终身患病率为6.8%^[7],对公共卫生系统造成严重威胁。抑郁症症状复杂多样,患者间特异性高^[8]。认知障碍、情绪低落等症状可发生于多种精神障碍性疾病中,这使单一的症状评估,无法覆盖抑郁症患者心理社会功能,且针对性较弱^[9]。鉴

表1 两组人口学特征比较

组别	性别[例(%)]		年龄(岁)	受教育程度[例(%)]			体质指数(kg/m ²)
	男	女		初中及以下	高中	大专及以上	
有效组($n=57$)	32(56.14)	25(43.86)	30.00(26.00, 35.50)	31(54.39)	12(21.05)	14(24.56)	21.40(19.23, 22.58)
无效组($n=43$)	14(32.56)	29(67.44)	33.00(28.00, 42.00)	19(44.19)	12(27.91)	12(27.90)	20.42(19.25, 21.40)
$\chi^2(Z)$ 值	5.49		(1.79)	1.10			(1.49)
P 值	< 0.05		> 0.05	> 0.05			> 0.05

表2 两组疾病与健康状态比较

组别	“三高” ^a [例(%)]		复发[例(%)]		抑郁家族史[例(%)]		本次病程(个月)
	是	否	是	否	是	否	
有效组($n=57$)	10(17.54)	47(82.46)	21(36.84)	36(63.16)	14(24.56)	43(75.44)	4.00(3.00, 5.00)
无效组($n=43$)	12(27.91)	31(72.09)	25(58.14)	18(41.86)	19(44.19)	24(55.81)	3.00(2.00, 5.00)
$\chi^2(Z)$ 值	1.53		4.48		4.27		(1.27)
P 值	> 0.05		< 0.05		< 0.05		> 0.05

注:a 为高血压、糖尿病、高血脂三者有其一或以上,即为“是”

表3 两组治疗情况比较

组别	SSRIs 抗抑郁药物					联合用药		心理治疗		物理干预	
	帕罗西汀	氟伏沙明	舍曲林	西酞普兰	其他	是	否	是	否	是	否
有效组($n=57$)	9(15.79)	12(21.05)	17(29.82)	8(14.04)	11(19.30)	17(29.82)	40(70.18)	13(22.81)	44(77.19)	8(14.04)	49(85.96)
无效组($n=43$)	12(27.91)	5(11.63)	9(20.93)	7(16.28)	10(23.25)	11(25.58)	32(74.42)	6(13.95)	37(86.05)	7(16.28)	36(83.72)
χ^2 值	4.01					0.22		1.25		0.10	
P 值	> 0.05					> 0.05		> 0.05		> 0.05	

表 4 两组抑郁评分、焦虑评分、血清 miR-134 和 miR-16 水平改善情况比较

组别	HAMD 评分 (治疗后-治疗前,分)	HAMA 评分 (治疗后-治疗前,分)	miR-134 (治疗后-治疗前)	miR-16 (治疗后-治疗前)
有效组($n=57$)	-18.00(-20.50,-16.00)	-5.00(-6.00,-4.00)	0.21(0.17,0.24)	0.02(0.01,0.03)
无效组($n=43$)	-9.00(-11.00,-7.00)	-2.00(-3.00,-1.00)	0.12(0.08,0.18)	0.01(-0.01,0.01)
Z 值	7.58	8.21	5.36	5.37
P 值	< 0.05	< 0.05	< 0.05	< 0.05

表 5 血清 miR-134、miR-16 改善水平对疗效的 Logistic 回归分析

变量	B 值	标准误	wald χ^2 值	P 值	OR 值	95%CI
男性	-2.093	2.115	0.980	> 0.05	0.123	0.002 ~ 7.782
复发	-0.247	1.687	0.021	> 0.05	0.781	0.029 ~ 21.323
家族抑郁史	4.277	2.570	2.770	> 0.05	72.021	0.468 ~ 11 090.108
miR-134 改善水平 ^a	0.062	0.027	5.212	< 0.05	1.064	1.009 ~ 1.122
miR-16 改善水平 ^a	0.585	0.214	7.461	< 0.05	1.795	1.180 ~ 2.732
常量	-21.878	9.306	5.527	< 0.05		

注:a 为改善情况,即治疗后-治疗前的差值

于上述原因,抑郁症的诊断、治疗及预后评估指标逐渐由单一的症状指标向综合性多元化发展。随着分子科学的不断进步,学者们试图通过治疗过程中分子生物学标志物水平的改变,挖掘药物治疗效果在分子生物学层面的作用机制。

SSRIs 作为五羟色胺(5-HT)再摄取抑制剂,是抑郁症一线治疗药物。但由于基因多态性等影响,超过 1/3 患者对 SSRIs 治疗不敏感,临床约 40%的患者短期治疗后难以达到预期效果^[10-11]。有研究指出,不论抑郁症患者接受何种治疗方案,症状缓解率仅为 30%~50%,最佳治疗方案需经医生多次尝试方可最终确定,此过程需要花费数月至几年^[12]。本研究治疗随访周期较短(8 周),随访期内疗效不良患者比例为 43%,与以往研究结果一致。

miR-134 可通过对树突棘的调节作用,对突触传递功能产生影响^[13];miR-16 可上调五羟色胺表达水平,从而抑制抑郁症状的产生^[14]。研究发现,外周 miR-134、miR-16 水平与抑郁症发病关系密切,或具有预判治疗疗效的潜在生物学价值^[15]。本研究结果显示,SSRIs 药物治疗 8 周后,患者 HAMD、HAMA 评分显著下降,血清 miR-134、miR-16 水平显著上升。其中血清 miR-134 改善程度与 HAMD、HAMA 评分改善水平呈中度负相关($r=-0.618$ 、 -0.545 ,均 $P<0.05$);血清 miR-16 改善水平与 HAMD、HAMA 评分改善程度亦呈中度负相关($r=-0.661$ 、 -0.630 ,均 $P<0.05$)。剔除混杂偏倚,得到血清 miR-134、miR-16 的改善程度对患者疗效具有显著影响,这提示血清

miR-134、miR-16 水平的改变影响疗效。

综上所述,血清 miR-134、miR-16 水平变化是影响 SSRIs 治疗抑郁症患者疗效的重要因素,患者神经递质水平的提高和突触传递功能的加强,可有效缓解患者情绪症状。

利益冲突 所有作者声明无利益冲突

参 考 文 献

- [1] LUPPA M, HEINRICH S, ANGERMEYER M C, et al. Cost-of-illness studies of depression: A systematic review[J]. J Affect Disord, 2007, 98(1/2): 29-43.
- [2] 贾丹,谢艳萍.乳腺癌患者血清 miRNA-21 和 miRNA-4534 水平变化及其对病理特征和预后影响[J]. 中国基层医药,2023,30(1): 11-15.
- [3] BATTLE D E. Diagnostic and statistical manual of mental disorders (DSM)[J]. CodaS, 2013, 25(2): 191-192.
- [4] 梁结连,张武,林金兵,等.乳腺癌改良根治术患者术前术后抑郁评分和血清 5-HT 测定的临床意义[J]. 国际医药卫生导报,2021,27(19):3004-3008.
- [5] 武君芳,郭凤莲,柴琨,等.沙盘游戏在儿童青少年焦虑性情绪障碍中的应用效果[J].中国实用医刊,2023,50(9):71-74.
- [6] BANDOSZ P, AHMADI-ABHARI S, GUZMAN-CASTILLO M, et al. Potential impact of diabetes prevention on mortality and future burden of dementia and disability: A modelling study[J]. Diabetologia, 2020, 63(1): 104-115.
- [7] HUANG Y Q, WANG Y, WANG H, et al. Prevalence of mental disorders in China: A cross-sectional epidemiological study[J]. Lancet Psychiatry, 2019, 6(3): 211-224.
- [8] HO C S H, LIM L J H, LIM A Q, et al. Diagnostic and predictive applications of functional near-infrared spectroscopy for major depressive disorder: A systematic review[J]. Front Psychiatry, 2020, 11: 378.
- [9] 杨浩,张宁.心理社会功能作为抑郁症远期疗效指标的意义及其评估[J].中华精神科杂志,2023,56(1):11-16.

- [10] KULIKOV A V, GAINETDINOV R R, PONIMASKIN E, et al. Interplay between the key proteins of serotonin system in SSRI antidepressants efficacy[J]. Expert Opin Ther Targets, 2018, 22(4): 319-330.
- [11] 马惠莹,徐一凡,刘志芬,等. 节律相关基因 CRY2、ARNTL 多态性与选择性 5-羟色胺再摄取抑制剂疗效的关联研究[J]. 中国神经精神疾病杂志, 2019, 45(5): 293-298.
- [12] 陈晓瑜,胡逸儒,张宾. 抑郁症疗效的深度学习预测模型[J]. 中华行为医学与脑科学杂志, 2022, 31(11): 1041-1045.
- [13] 李静,韩永凯,苏静,等. MiR-134 调控 CREB/BDNF 通路参与脑卒中后抑郁的作用机制研究[J]. 天津医药, 2021, 49(1): 16-21.
- [14] 邵秋静,冀紫阳,董娇,等. 外周血中微 RNA-16 和微 RNA-124 表达水平对抑郁症患者治疗效果的影响[J]. 新乡医学院学报, 2022, 39(4): 318-322, 329.
- [15] 马燕妮,张程程. 精神分裂症、双相情感障碍和抑郁症的跨疾病 miRNA 分子标记研究进展[J]. 中华医学遗传学杂志, 2022, 39(5): 548-554.

收稿日期: 2024-05-06

(本文编辑: 孙海儿)

超声造影对类风湿性关节炎滑膜炎的早期诊断价值

从惠琴, 李巧凤

【关键词】 类风湿性关节炎; 滑膜炎; 超声造影; 敏感度

doi: 10.3969/j.issn.1671-0800.2024.11.027

【中图分类号】 R593.22; R445.1 【文献标志码】 A 【文章编号】 1671-0800(2024)11-1496-04

类风湿性关节炎(rheumatoid arthritis, RA)以滑膜炎为病理基础,并逐渐出现骨破坏,最终导致关节畸形^[1]。目前尚无根治 RA 的方法,患者若缺乏针对性治疗可出现关节功能丧失,严重影响患者的日常生活和生活。2010ACR/EULAR RA 分类标准指出滑膜炎可由超声等提供依据^[2]。大量研究证实,超声检查对 RA 滑膜增厚及血管翳形成具有较高敏感性,在 RA 的早期诊断中价值较高^[3-4]。但超声检查对操作医师技术存在依赖性,且无法清晰显示结构复杂的关节,如腕关节。随着造影技术的发展,超声造影(contrast enhanced ultrasound, CEUS)逐渐应用于关节疾病的诊断,在常规超声基础上静脉注射超声对比剂,观察组织的微血管灌注信息,分辨力明显高于常规超声,可达到对病变早发现、早诊断的目的^[5-6]。为此,本研究采用 CEUS 对早期 RA 滑膜炎进行诊断,以探讨其在 RA 滑膜炎早期诊断中的价值,现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取 2022 年 1 月至 2024 年 1 月湖

州第三人民医院收治的 60 例疑似 RA 患者作为研究对象,均以关节痛为主诉,表现为关节疼痛、肿胀、晨僵等,经临床初步检查怀疑为 RA。其中男 17 例,女 43 例;年龄 34 ~ 67 岁,平均(45.6±6.9)岁。本研究获得湖州第三人民医院医学伦理委员会批准,所有研究对象均同意参加本研究并签署书面知情同意书。

1.2 纳入及排除标准 纳入标准: (1)疑似 RA, ≥1 个关节有滑膜炎证据; (2)年龄 > 18 岁; (3)关节、肢体无畸形; (4)就诊前未曾服用过改善病情的抗风湿药、糖皮质激素及生物制剂,接受 CEUS 检查; (5)检查前 7 d 安静状态下无典型心绞痛、心律失常等心脏相关疾病。排除标准: (1)存在关节造影禁忌证,如关节及穿刺部位皮肤有炎症、关节内骨折或出血、对比剂过敏者; (2)妊娠及哺乳期女性; (3)X 线检查显示典型类风湿骨破坏征象者; (4)合并其他风湿性疾病者; (5)精神、认知异常,无法配合研究者; (6)外伤病史或痛风性关节炎、骨关节炎、系统性红斑狼疮等引起的关节肿痛者; (7)合并恶性肿瘤者。

1.3 方法

1.3.1 基线资料及体格检查 记录患者性别、年龄、体质量指数(BMI)、病程等资料,详细了解患者病史,记录有无晨僵及其持续时间。进行关节体格检查,记录患者疼痛、肿胀关节及总数量。

基金项目: 浙江省医药卫生科技计划项目(2021KY1099)

作者单位: 313000 浙江省湖州,湖州第三人民医院

通信作者: 从惠琴, Email: Xiongminrong1983@163.com