*NTRK2*基因与环境交互作用对抗抑郁药物疗效的影响

朱宇浩¹, 任德成¹, 贺光¹, 贺林¹, 孙学礼^{2*}, 余涛^{1*}

1. 上海交通大学Bio-X研究院, 遗传发育与精神神经疾病教育部重点实验室, 上海 200030;

2. 四川大学华西医院心理卫生中心, 成都 610041

* 联系人, E-mail: sunxueli58@163.com; yutao@sjtu.edu.cn

收稿日期: 2016-12-06; 接受日期: 2017-02-17; 网络版发表日期: 2017-03-24

摘要 对354名重性抑郁障碍患者*NTRK2*/*BDNF*基因多态性、生活事件、认知功能、神经内分泌指标与药物疗效相关性进行研究. 结果发现,*NTRK2* rs720141多态性与药物疗效有显著的相关性,治疗无效患者负性生活事件分数更高,工作记忆存在缺陷. 没有发现药物疗效与神经内分泌指标的相关性. Logistic回归模型发现,预测疗效的主要因素包括*NTRK2* rs720141多态性、工作记忆缺陷,以及负性生活事件,这些因素可以解释74.8%的药物疗效差异. 本研究为预测抗抑郁药物疗效提供了一种新的思路.

关键词 抗抑郁药物, *NTRK2*, 负性生活事件, 神经内分泌, 工作记忆

重性抑郁障碍(major depressive disorder, MDD)是一种常见的精神疾病,伴有持久的心境低落和认知功能障碍等特征^[1]. 尽管目前有许多抗抑郁药物,但是只有2/3的抑郁患者从中获益,还有1/3的抑郁患者疗效甚微甚至无效. 基于生物标记物对患者进行分组可以更好地预测患者抗抑郁药物疗效. 尽管没有可靠的预测因子^[2],但是最近的研究表明,综合遗传因素、生活环境、认知功能,以及内分泌指标等因素^[3,4],相比单因素模型可以更好地预测抗抑郁药物疗效. 本研究拟构建一个与抗抑郁药物疗效相关的综合预测模型.

遗传因素在预测抗抑郁药物疗效中扮演着至关重要的角色. 研究表明, *BDNF*/*NTRK2*信号通路与抑郁症发生相关^[5-7]. *BDNF*即脑源性神经营养因子(brain-derived neurotrophic factor, *BDNF*),是神经营养

因子家族中重要的成员之一,在中枢神经系统发育过程中,对神经元的活化、分化、生长发育起重要作用. *NTRK2*(*TrkB*)即神经营养性酪氨酸激酶2型受体,是*BDNF*的受体,具有受体酪氨酸激酶的活性. Meta分析表明,抑郁患者血清*BDNF*的水平显著低于正常对照,并且抗抑郁治疗6~8周后*BDNF*蛋白水平升高^[8]. 动物实验发现,应激会导致小鼠(*Mus musculus*)出现抑郁样行为,并且小鼠大脑海马区的*BDNF*/*TrkB*的mRNA表达降低,通过长期的抗抑郁治疗,可改善小鼠的抑郁症状以及提升海马组织的*BDNF*/*TrkB*的mRNA表达量^[9,10].

目前关于*BDNF*基因多态性与抗抑郁药物疗效的相关性研究较多. 一些研究发现*BDNF* Val66Met基因多态性可以预测抗抑郁药物的疗效^[11-13],而另一些研究

引用格式: 朱宇浩, 任德成, 贺光, 等. *NTRK2*基因与环境交互作用对抗抑郁药物疗效的影响. 中国科学: 生命科学, 2017, 47: 386-395
Zhu Y H, Ren D C, He G, et al. *NTRK2* gene-environment interaction for predicting antidepressant response in patients with major depressive disorder. Sci Sin Vitae, 2017, 47: 386-395, doi: [10.1360/N052017-00058](https://doi.org/10.1360/N052017-00058)

却没有发现BDNF基因多态性与预测抗抑郁药物疗效的相关性^[14,15]。目前NTRK2基因多态性对抗抑郁治疗作用的研究非常少。一项针对墨西哥裔美国人的研究发现,NTRK2基因中两个位于编码区的SNPs(rs2289657和rs56142442)与抗抑郁药物疗效相关^[16]。而目前在中国人群中,NTRK2基因多态性抗抑郁药物疗效的相关性尚未见报道。

神经内分泌被认为是MDD的内表型之一。许多研究报道抑郁症患者24 h血清皮质醇(cortisol, CORT)浓度和尿排泄CORT浓度增加。尸检发现, 抑郁症患者的下丘脑中促肾上腺皮质激素释放激素(corticotropin releasing hormone, CRH)神经元数量增加, 约为正常对照的4倍^[17]。一项临床综述报道CRH受体拮抗剂可成为一个新型的抗抑郁治疗药物^[18]。CORT和CRH可影响5-羟色胺系统^[19,20], 有研究报道血清CORT和促肾上腺皮质激素(adrenocorticotrophic hormone, ACTH)浓度可以作为抗抑郁药物疗效的预测因素。Brouwer等人^[21]研究发现, 下丘脑-垂体-肾上腺轴(hypothalamic-pituitary-adrenal axis, HPA轴)过度活跃可以预测抗抑郁药物治疗的疗效较差。然而另外两项研究并未发现HPA轴的与抗抑郁药物疗效的相关性^[22,23]。此外, 也有研究报道下丘脑-垂体-甲状腺腺轴(hypothalamo-pituitary-thyroid axis, HPT轴)与抑郁症相关^[24], 例如, 抑郁症患者血清促甲状腺激素(thyroid stimulating hormone, TSH)浓度降低, 游离甲状腺素(free thyroxine, FT4)浓度升高。然而, 目前尚无一致的证据支持HPA轴和HPT轴活性改变可以作为预测抗抑郁药物疗效的生物学标记^[23,25,26]。

患者神经认知功能也可作为预测抗抑郁药物疗效的标记。神经认知功能存在缺陷的患者对抗抑郁药物的疗效较差。然而, 与抗抑郁药物疗效较差相关的特定类型认知缺陷仍然是未知的。Caligiuri等人^[27]发现, 运动迟缓且注意缺陷的患者抗抑郁药物疗效较差。Dunkin等人^[28]发现, 在威斯康辛卡片分类测验(Wisconsin card sorting test, WCST)中注意缺陷与工作记忆损害与抗抑郁药物疗效无关。Taylor等人^[29]发现, 在字母流畅性和普特鲁颜色命名测试中治疗无效患者评分较低, 而在WCST测试中没有差异。尽管之前研究表明特定的认知缺陷与抗抑郁药物疗效相关, 但是尚未有文献对抗抑郁药物治疗有效与无效患者认知功能进行全面的评估。本研究将从一系列神经心理学

测试来评估抗抑郁药物疗效并了解特定认知缺陷与抗抑郁疗效的相关性。

为了更好地预测抗抑郁药物的疗效, 本研究提出了一个综合预测模型。首先分别从遗传、环境因素、认知功能与神经内分泌指标等角度研究这些因素与抗抑郁药物疗效的相关性。其次, 基于阳性发现拟构建了一个综合以上因素的模型以提高预测抗抑郁药物疗效的准确率。

1 材料与方法

1.1 研究对象

本研究共纳入354名抑郁症患者。这些患者是四川大学华西医院心理卫生中心的门诊或住院病人, 年龄分布为18~55岁, 通过精神疾病诊断与统计手册第四版(DSM-IV)诊断为MDD, 最低汉密尔顿抑郁量表(Hamilton depression scale, HAMD)分数为18分。患者间没有血缘关系。本研究经四川大学机构伦理委员会批准, 并在患者签署知情同意书的情况下进行。

所有患者之前没有接受过治疗或者接受抗抑郁治疗不超过两周并且没有接受过电休克疗法(electric shock treatment, ECT)。所有患者都被随机的分成两组, 接受为期6周的选择性5-羟色胺再摄取抑制剂(selective serotonin reuptake inhibitor, SSRIs)治疗或者三环类抗抑郁药(tricyclic antidepressants, TCAs)治疗。SSRIs组患者会随机使用氟西汀、帕罗西汀或西酞普兰。TCAs组患者会随机使用阿米替林、多虑平和丙咪嗪。其中79.5%的患者接受SSRIs治疗; 20.5%的患者接受TCAs治疗。SSRIs组目标剂量20~60 mg/日; TCAs组目标剂量75~300 mg/日, 根据患者实际情况进行调整。对失眠者合并使用常规剂苯二氮卓类。

分别在治疗前(基线水平)和治疗后第1, 2, 4和6周后对患者进行HAMD抑郁量表分数评定。在患者接受6周治疗后, HAMD量表减分率>50%定义为有效; HAMD量表减分率≤50%定义为无效。

48项生活事件量表(life event scale, LES)被用来评估患者过去一年生活状况。量表内容包含有48条比较常见的生活事件可分为3类: (i) 家庭生活方面(28条), (ii) 工作学习方面(13条), (iii) 社交及其他方面(7条)。影响程度从毫无影响到影响极重被分为5级, 分别计

算正性生活事件得分、负性生活事件得分和总分。

1.2 认知功能评估

通过一系列神经心理学测验来评估患者与抑郁相关的认知功能。执行功能通过WCST和汉诺塔测验(tower of Hanoi, TOH)评估;专注度和处理速度通过连线测验A和连线测验B评估;语言记忆通过词语流畅性测验(verbal fluency test, VF)评估。此外,通过中国修订韦氏成人智力量表(Wechsler adult intelligence scale-revised in China, WAIS-RC)评估患者智力水平,WAIS-RC包括言语量表和操作量表^[30]。

1.3 神经内分泌指标评估

与HPA轴相关的神经内分泌指标包括CORT, ACTH, 与HPT轴相关的指标包括TSH、三碘甲状腺原氨酸(three iodine thyronine, T3)、甲状腺素(thyroxine, T4)、游离三碘甲状腺原氨酸(FT3)和FT4^[31]。神经内分泌检测主要是采集患者上午8点静脉血样。使用罗氏E170剂盒(瑞士)进行电化学发光分析, CORT正常值为147.3~609.3 nmol/L; T3正常值为1.3~3.1 nmol/L; FT3正常值为3.6~7.5 pmol/L; T4正常值为62~164 nmol/L; FT4正常值为12.0~22.0 pmol/L; TSH正常值为0.27~4.2 mU/L。CIS biointernational试剂盒(法国)检测ACTH, 进行酶联免疫吸附测定, 正常值为12~78 ng/L。

1.4 SNP筛选和关联分析

使用酚氯仿法提取静脉血白细胞DNA。根据dbSNP数据库(<http://www.ncbi.nlm.nih.gov>)与相关抑郁症易感基因的研究报道,从两个基因(*BDNF*, *NTRK2*)中筛选出9个SNPs^[7,32]。9个SNPs中, rs7124442位于3'非翻译区(untranslated region, UTR),两个SNPs(rs6265, rs2289657)位于外显子区域,4个SNPs(rs1221, rs716893, rs720141, rs7816)位于内含子区域,rs908867位于启动子区域,rs925946位于启动子下游。通过MassArray Analyzer 4系统(Sequenom iPLEX assay, 美国)质谱分析法进行SNP基因型分析。所有探针和引物都是通过MassARRAY Assay Design 3.0(Sequenom, 美国)软件设计。样本DNA都是通过PCR扩增,然后对PCR的产物进行单碱基延伸反应。然后对延伸产物进行基质辅助激光解析电离飞行时间质谱(matrix-assisted laser

desorption/ionization time of flight, MALDI-TOF)分析。通过TYPER4.0软件分型并输出结果。

1.5 数据分析

通过 SHEsis(<http://analysis.bio-x.cn/SHEsis-Main.htm>)分析上述基因SNPs位点基因型频数分布是否符合哈迪温伯格平衡^[33]。对多重检验后 P 值进行错误发现率(false discovery rate, FDR)校正。使用Haploview进行单倍型分析以及连锁不平衡分析,对结果进行置换检验校正(重复次数为50000次)。符合正态分布采用 t 检验,不符合则采用Mann-Whitney U 检验。对多变量采用多元方差分析(multivariate analysis of variance, MANOVA)。采用Logistic回归分析基因多态性、认知功能,以及负性生活事件对抗抑郁药物疗效的预测作用。应用统计软件SPSS17.0进行统计分析。

2 结果

2.1 临床特征

抗抑郁药物治疗有效和无效病人的人口学和临床特征如表1所示。其中治疗有效患者为260人,治疗无效患者为94人。MANOVA分析发现,治疗有效患者与无效患者在年龄、体重指数(body mass index, BMI)、抑郁发作次数、性别、婚姻状况和家族史方面并无显著差异。两组的LES评分存在显著的差异($P=0.004$)。事后检验发现,无效患者相比有效患者负性生活事件得分更高($P=0.01$)。

2.2 遗传关联分析

对*BDNF*和*NTRK2*基因的9个SNP位点分析。由于严重偏离了哈迪-温伯格平衡,rs7124442和rs7816两个SNP位点($P=0.01$, $P<0.001$)被删除。3个SNP位点(rs1221, rs716893, rs720141)与抗抑郁治疗效果有显著的相关性(表2)。经FDR校正后只有*NTRK2* rs720141单核苷酸多态性还有显著的相关性($P=0.046$),治疗无效的患者有更高的等位基因A和AA基因型频率(OR=1.63, 95% CI=1.15~2.31; OR=2.83, 95% CI=1.44~5.550)。在单倍型分析中发现,*NTRK2*基因中rs716893和rs720141有较强的连锁不平衡($r^2=0.980$),在抗抑郁治疗有效患者中C-G单倍型频率更高(校正后 $P=0.035$,表3),而在无效患者中T-A单倍型频率更高(校正后 $P=0.029$,表3)。

表 1 比较抗抑郁药物治疗有效和无效患者的人口学和临床特征

	有效 (N=260)		无效 (N=94)		P 值
	$\bar{x}$	SD	$\bar{x}$	SD	
汉密尔顿抑郁量表	24.48	4.95	24.15	4.72	
年龄	35.43	13.43	34.98	11.98	0.772
BMI	21.64	3.04	21.87	3.46	0.565
抑郁发作次数	1.52	0.83	1.38	0.76	0.151
生活事件					0.004
总分	26.33	30.66	35.04	42.15	0.054
正性事件分数	4.88	9.81	2.95	8.85	0.165
负性事件分数	21.73	27.30	32.09	37.90	0.010
	人数	%	人数	%	
性别					0.810
男	121	46.5	42	44.7	
女	139	53.5	52	55.3	
婚姻状况					0.997
单身	96	37.4	34	37.0	
已婚	144	56.0	52	56.5	
离婚或再婚	17	6.6	6	6.5	
家族史					0.711
无	222	88.1	78	86.7	
有	30	11.9	12	13.3	

表 2 治疗 6 周后 *BDNF*, *NTRK2* 基因多态性与抗抑郁药物疗效的关联分析

基因	SNP rs#	基因型频率 (%)			P 值	FDR 校正*	等位基因频率 (%)		P 值	FDR 校正
<i>BDNF</i>	rs6265	AA	AG	GG	0.1827	0.2557	A	G	0.0678	0.1187
		有效	59(23.7)	121(48.6)			239(48.0)	259(52.0)		
	rs908867	AG	GG		0.2646	0.3087	A	G	0.2777	0.3239
		有效	22(8.9)	224(91.1)			22(4.5)	470(95.5)		
	rs925946	GG	GT	TT	0.4216	0.4216	G	T	0.1869	0.2616
		有效	226(89.7)	25(9.9)			477(94.6)	27(5.4)		
<i>NTRK2</i>	rs1221	AG	GG		0.0225	0.0788	A	G	0.0261	0.0608
		有效	18(7.1)	234(92.9)			18(3.6)	486(96.4)		
	rs2289657	GG	GT	TT	0.1716	0.3003	G	T	0.5015	0.5015
		有效	217(85.4)	33(13.0)			467(91.9)	41(8.1)		
	rs716893	CC	CT	TT	0.0280	0.0653	C	T	0.0176	0.0615
		有效	120(47.4)	108(42.7)			348(68.8)	158(31.2)		
	rs720141	AA	AG	GG	0.0066	0.0460	A	G	0.0064	0.0447
		有效	21(8.4)	106(42.6)			148(29.7)	350(70.3)		
		无效	19(20.7)	37(40.2)			75(40.8)	109(59.2)		
		无效	19(20.7)	37(40.2)			75(40.8)	109(59.2)		

表3 抗抑郁药物治疗有效和无效患者单倍型频率和相关分析^{a)}

rs716893	rs720141	rs908867	rs925946	无效(频率)	有效(频率)	χ^2	P值	OR[95%CI]*	χ^{2**}	校正P值**
C	G			109.00(0.592)	342.00(0.695)	6.924	0.009	0.625 [0.439–0.888]	6.134	0.035
T	A			75.00(0.408)	147.00(0.299)	6.924	0.009	1.601 [1.126–2.276]	6.941	0.029
		A	T	12.00(0.066)	19.99(0.041)	1.836	0.176	1.657 [0.793–3.464]		
		G	G	167.00(0.918)	460.99(0.949)	1.836	0.176	0.604 [0.289–1.262]		

a) *: 小于3%单倍型频率被删除. OR: 优势率; CI: 置信区间; **: 置换检验校正; 重复次数 $n=50000$

2.3 认知功能分析

抗抑郁治疗有效与无效患者认知功能比较见表4. MANOVA分析发现, 治疗有效和无效患者WCST测量结果显著不同($P<0.05$). 事后分析发现, 相比较治疗有效患者, 治疗无效患者错误应答数($P=0.018$), 特别是持续错误数($P=0.033$)更高. 其他文章也报道过持续错误数是最能体现WCST结果的指标^[34]. 抗抑郁治疗药物疗效与其他认知测量结果没有显著的相关性.

2.4 神经内分泌指标分析

本研究评估了是否抗抑郁药物疗效的临床结果与神经内分泌指标有关, 结果如表5所示. 未发现神经内分泌指标CORT, ACTH, TSH, T3, T4, FT3和FT4与抗抑郁药物疗效的相关性.

2.5 综合模型分析

目前的分析发现, *NTRK2* rs720141单核苷酸多态性、WCST测验的持续错误数和负性事件得分可以预测抗抑郁治疗效果. 通过这些数据, 使用Logistic回归建立了一个综合模型. Logistic回归分析发现在控制了混杂因素(HAMD基线分数、性别和年龄)的影响后, 抗抑郁治疗疗效与*NTRK2* rs720141的单核苷酸多态性($P=0.001$, OR=3.155, 95%CI=1.579~6.303)、WCST持续错误数($P=0.012$, OR=0.967, 95%CI=0.943~0.993)和负性生活事件($P=0.017$, OR=0.990, 95%CI=0.982~0.998)相关(表6), 这3个影响因素可以解释药物疗效74.8%的差异. 在交互分析回归模型中, *NTRK2* rs720141的单核

苷酸多态性和负性生活事件($P=0.024$, OR=0.996, 95%CI=0.992~0.999), *NTRK2* rs720141的单核苷酸多态性和WCST持续错误数($P=0.012$, OR=0.984, 95%CI=0.972~0.997)有显著的交互作用.

3 讨论

本研究拟综合遗传、环境因素、认知功能与神经内分泌指标等因素预测抗抑郁药物的疗效. 结果显示, *NTRK2* rs720141单核苷酸多态性, 以及单倍型C-G与抗抑郁药物疗效相关. 并且负性生活事件得分越高会导致抗抑郁药物疗效越差. 在认知模型中, 通过WCST测验发现, 工作记忆缺陷的患者药物疗效较差. 没有发现疗效和神经内分泌指标之间的相关性. 通过构建logistic回归模型, *NTRK2* rs720141单核苷酸多态性, WCST持续错误数和负性生活事件分数可预测抗抑郁药物疗效, 综合以上因素可以解释74.8%的抗抑郁药物疗效的差异.

本研究发现, *NTRK2* rs720141单核苷酸多态性可以预测抗抑郁药物疗效. 在控制年龄、性别和基线HAMD分数后, Logistic回归分析发现*NTRK2* rs720141位点AA基因型患者对抗抑郁治疗无效的可能性是AG/GG基因型患者的3倍. 两篇关于白种人的药物基因组学研究也发现*NTRK2*基因多个位点(包括rs720141)的单核苷酸多态性与抗抑郁药物疗效相关^[16,35]. *NTRK2*基因与突触可塑性和突触传递的长时程抑制(long-term depression, LTD)和长时程增强(long-term potentiation, LTP)相关^[36], LTD和LTP在抑郁症发病机制中有重要作用^[37–39]. Bayer等人^[40]采用反转录-聚合酶链式反应

表 4 抗抑郁药物治疗有效和无效患者认知功能比较

测试	方法	有效		无效		P 值
		$\bar{x}$	SD	$\bar{x}$	SD	
连线测验 A	完成时间	54.076	26.583	60.446	43.262	0.234
连线测验 B	完成时间	88.335	57.097	95.278	76.862	0.409
词语流畅性测验	正确词汇	16.682	5.310	16.307	5.276	0.594
WCST 卡片	完成分类数	4.522	1.907	4.069	2.044	0.085
	错误应答数	16.000	12.522	20.139	13.944	0.018
	持续错误数	7.056	8.749	10.583	12.901	0.033
	随机错误数	9.186	6.645	9.556	7.136	0.686
TOH	总移动次数	9.646	2.309	9.764	1.979	0.709
	平均计划时间	6.521	5.500	8.060	9.865	0.230
	平均执行时间	31.111	17.472	33.981	21.815	0.279
韦氏智力量表	智商	102.975	15.577	103.607	13.671	0.788
	言语智商	105.333	16.153	106.224	15.270	0.715
	操作智商	98.944	14.151	98.017	12.042	0.657

表 5 抗抑郁药物治疗有效和无效患者神经内分泌指标的比较。

	有效		无效		P 值
	$\bar{x}$	SD	$\bar{x}$	SD	
CORT(nmol/L)	414.638	130.263	402.700	110.762	0.663
ACTH(ng/L)	30.575	14.315	33.237	18.175	0.487
TSH(mU/L)	2.602	1.718	3.316	1.916	0.065
T3(nmol/L)	4.457	0.817	4.568	0.784	0.524
T4(nmol/L)	16.135	3.625	15.181	2.163	0.188
游离T3(pmol/L)	1.608	0.337	1.702	0.296	0.290
游离T4(pmol/L)	90.572	22.061	96.614	17.989	0.294

表 6 控制年龄、性别和HAMD基线分数后分析NTRK2 rs720141单核苷酸多态性, 负性生活事件与WCST持续错误数交互作用对抗抑郁药物疗效的预测作用

	回归系数	标准误	Wald值	P值	比值比	95%置信区间
rs720141 AA AG/GG	1.149	0.353	10.588	0.001	3.155	1.579~6.303
负性生活事件	-0.01	0.004	5.732	0.017	0.99	0.982~0.998
持续分类错误数	-0.033	0.013	6.27	0.012	0.967	0.943~0.993
rs720141多态性和负性生活事件交互作用	-0.005	0.002	5.068	0.024	0.996	0.992~0.999
rs720141多态性和持续分类错误数交互作用	-0.016	0.006	6.256	0.012	0.984	0.972~0.997
性别	-0.069	0.265	0.068	0.795	0.933	0.555~1.569
年龄	0.002	0.011	0.035	0.851	1.002	0.981~1.024
HAMD基线分数	0.035	0.028	1.539	0.215	1.035	0.98~1.093

(reverse transcription-polymerase chain reaction, RT-PCR)的方法发现,与正常对照相比接受抗抑郁药物治疗患者小脑区的*NTRK2*的mRNA水平增加约3.6倍。尸检发现,自杀患者的大脑前额叶皮质和海马区中*NTRK2*的mRNA水平显著降低^[41]。动物实验研究发现,急性或者慢性抗抑郁药物治疗可诱导脑内(特别是前额叶、前扣带回与海马区)TrkB信号通路的激活,以及环磷腺苷效应元件结合蛋白(cAMP-response element binding protein, CREB)的磷酸化^[9]。转基因小鼠过表达截断的*NTRK2*表现为脑内TrkB信号通路活性降低,以及抗抑郁药物治疗的不敏感^[9]。因此,*NTRK2*基因的多态性可以作为预测抗抑郁药物疗效的生物标记。没有发现*BDNF*基因的3个SNPs(rs6265, rs908867和rs925946)位点与抗抑郁药物疗效相关。然而,最近的两项Meta分析的研究表明,*BDNF* rs6265(Val66Met)的多态性与疗效相关^[32,42]。这种差异可能是因为本研究样本量较小从而导致检验效能较低。考虑到*BDNF*和*NTRK2*在抗抑郁药物作用机制中的重要性,扩大样本量进一步研究是不可避免的。

目前研究发现工作记忆与抗抑郁药物疗效相关。WCST是目前广泛用于工作记忆测量的工具^[43]。本研究发现,在控制HAMD基线分数、性别和智力水平后,工作记忆缺陷患者对药物治疗的疗效较差。既往神经心理学研究发现首发抑郁患者存在工作记忆缺陷^[44-46]。结构功能、静息态影像学研究发现,抑郁症患者的工作记忆相关脑区如侧前额叶(dorsolateral prefrontal cortex, DLPFC)和前扣带回(anterior cingulate cortex, ACC)灰质体积,以及神经连接与正常对照存在差异^[47-49]。例如,Dunkin等人^[28]发现,大脑前额叶执行功能以及工作记忆损害可预测特定类型抗抑郁药物的疗效。此外,Kalayam和Alexopoulos^[50]通过听觉诱发电位P300检测发现工作记忆缺陷可以预测患者抗抑郁药物疗效较差。综上所述,可以认为工作记忆的缺陷可以作为抗抑郁药物疗效的预测标记。

研究发现,病前负性生活事件与抗抑郁药物疗效较差相关。动物实验和临床研究表明,负性生活事件可以预测抑郁症的发生和复发^[51-53]。然而,负性生活事件与抗抑郁药物疗效的相关性还没有一致性的结果。有文献报道,负性生活事件可预测抗抑郁药物疗

效较差^[54],而另一些文献报道经历负性生活事件的患者药物疗效较佳^[55]。还有其他文献报道两者没有相关性^[56,57]。这些结果的差异可能与诊断标准、生活事件的评估标准以及药物效果评价不同有关。为了证实本研究结果,进一步研究需要考虑上述提及的不同混杂因素对药物疗效的影响。

通过Logistic回归构建了一个预测抗抑郁药物疗效的综合模型。在控制抑郁症状的严重程度、性别、年龄等混合因素,发现*NTRK2* rs720141单核苷酸多态性、WCST测量工作记忆和负性生活事件是预测抗抑郁药物疗效最佳的生物标记。此外,本研究发现*NTRK2* rs720141单核苷酸多态性和负性生活事件存在显著的交互作用。

动物研究和临床研究表明,遗传因素与抑郁症状的产生以及认知缺陷相关,而这些效应受环境因素的影响^[58-60]。比如,Juhasz等人^[60]发现,*BDNF-NTRK2*信号通路相关的基因突变会放大负性生活事件和认知缺陷的作用,增加患抑郁症的发生风险。然而,目前遗传与环境交互作用对抗抑郁药物疗效影响的研究较少。Mandelli等人^[61]发现,病前应激事件与5-羟色胺转运体基因(*HTTLPR*)的交互作用可预测抗抑郁药物的疗效。大样本($N=811$)的队列研究报道负性生活事件可以预测SSRIs抗抑郁药物的疗效,*5-HTTLPR*和*STin4*基因多态性可调节应激生活事件的影响^[62]。综上,遗传和环境因素的交互作用可预测抗抑郁药物的疗效。

本研究存在以下局限性:(i)样本量相对较小,采用了两类抗抑郁药物(SSRIs, TCAs),很难发现与特定抗抑郁药物相关的预测因素。所以在今后的研究中应使用单一抑郁药物,以及在大样本中对结果进行验证。(ii)生活事件的评估存在记忆偏倚,因此有必要采用前瞻性的队列研究以更准确地了解环境因素对药物疗效的影响。(iii)本研究只包括两个基因的9个SNPs,还需要纳入更多的SNPs位点,如功能性SNPs位点, tagSNPs位点等。

本研究发现,*NTRK2* rs720141多态性,工作记忆和负性生活事件与抗抑郁药物疗效相关。与传统药物基因组学研究相比,综合遗传因素、环境因素,以及认知功能指标可有效地提高抗抑郁药物疗效的准确率。这为抑郁症的个体化治疗提供新的思路 and 方向。

参考文献

- 1 Friedman R A. Grief, depression, and the DSM-5. *N Engl J Med*, 2012, 366: 1855–1857
- 2 Phillips M L, Chase H W, Sheline Y I, et al. Identifying predictors, moderators, and mediators of antidepressant response in Major Depressive Disorder: neuroimaging approaches. *Am J Psychiatry*, 2015, 172: 124–138
- 3 Spronk D, Arns M, Barnett K J, et al. An investigation of EEG, genetic and cognitive markers of treatment response to antidepressant medication in patients with major depressive disorder: a pilot study. *J Affect Disord*, 2011, 128: 41–48
- 4 Rojas P S, Fritsch R, Rojas R A, et al. Serum brain-derived neurotrophic factor and glucocorticoid receptor levels in lymphocytes as markers of antidepressant response in major depressive patients: a pilot study. *Psychiatry Res*, 2011, 189: 239–245
- 5 Castrén E, Rantamäki T. The role of BDNF and its receptors in depression and antidepressant drug action: reactivation of developmental plasticity. *Devel Neurobiol*, 2010, 70: 289–297
- 6 Kostic M, Canu E, Munjiza A, et al. Three-way interaction of 5-HTTLPR, BDNF Val66Met and COMT Val158Met polymorphisms and its effect on regional gray matter volume in patients with Major Depressive Disorder. *Neurology*, 2015, 84: P2.156
- 7 Li Z, Zhang Y, Wang Z, et al. The role of *BDNF*, *NTRK2* gene and their interaction in development of treatment-resistant depression: data from multicenter, prospective, longitudinal clinic practice. *J Psychiatric Res*, 2013, 47: 8–14
- 8 Sen S, Duman R, Sanacora G. Serum brain-derived neurotrophic factor, depression, and antidepressant medications: meta-analyses and implications. *Biol Psychiatry*, 2008, 64: 527–532
- 9 Saarelainen T, Hendolin P, Lucas G, et al. Activation of the TrkB neurotrophin receptor is induced by antidepressant drugs and is required for antidepressant-induced behavioral effects. *J Neurosci*, 2003, 23: 349–357
- 10 Gardier A M. Mutant mouse models and antidepressant drug research: focus on serotonin and brain-derived neurotrophic factor. *Behav Pharmacol*, 2009, 20: 18–32
- 11 Rajewska-Rager A, Skibinska M, Szczepankiewicz A, et al. Association between polymorphisms of Val66Met in the *BDNF* gene and the response to escitalopram and nortriptyline treatment in the light of the neurodevelopmental hypothesis of depression. *Psychiatr Pol*, 2008, 42: 915–923
- 12 Tianwen W, Bei Y, Shaorong C. Brain-derived neurotrophic factor gene polymorphism (G196A) and paroxetine response in female depressive disorder. *Progr Obstetr Gynecol*, 2008, 8: 008
- 13 Zou Y F, Wang Y, Liu P, et al. Association of brain-derived neurotrophic factor genetic Val66Met polymorphism with severity of depression, efficacy of fluoxetine and its side effects in Chinese major depressive patients. *Neuropsychobiology*, 2010, 61: 71–78
- 14 Domschke K, Lawford B, Laje G, et al. Brain-derived neurotrophic factor (BDNF) gene: no major impact on antidepressant treatment response. *Int J Neuropsychopharm*, 2010, 13: 93–101
- 15 Kang R H, Chang H S, Wong M L, et al. Brain-derived neurotrophic factor gene polymorphisms and mirtazapine responses in Koreans with major depression. *J Psychopharmacol*, 2010, 24: 1755–1763
- 16 Dong C, Wong M L, Licinio J. Sequence variations of ABCB1, SLC6A2, SLC6A3, SLC6A4, CREB1, CRHR1 and NTRK2: association with major depression and antidepressant response in Mexican-Americans. *Mol Psychiatry*, 2009, 14: 1105–1118
- 17 Raadsheer F C, Hoogendijk W J, Stam F C, et al. Increased numbers of corticotropin-releasing hormone expressing neurons in the hypothalamic paraventricular nucleus of depressed patients. *Neuroendocrinology*, 1994, 60: 436–444
- 18 Holsboer F, Ising M. Central CRH system in depression and anxiety—Evidence from clinical studies with CRH1 receptor antagonists. *Eur J Pharmacol*, 2008, 583: 350–357
- 19 Holsboer F, Barden N. Antidepressants and hypothalamic-pituitary-adrenocortical regulation. *Endocrine Rev*, 1996, 17: 187–205
- 20 De Kloet E R, Vreugdenhil E, Oitzl M S, et al. Brain corticosteroid receptor balance in health and disease. *Endocrine Rev*, 1998, 19: 269–301
- 21 Brouwer J P, Appelhof B C, van Rossum E F C, et al. Prediction of treatment response by HPA-axis and glucocorticoid receptor polymorphisms in major depression. *Psychoneuroendocrinology*, 2006, 31: 1154–1163
- 22 Hatzinger M, Hemminger U M, Baumann K, et al. The combined DEX-CRH test in treatment course and long-term outcome of major depression. *J Psychiatric Res*, 2002, 36: 287–297
- 23 Bschor T, Adli M, Baethge C, et al. Lithium augmentation increases the ACTH and cortisol response in the combined DEX/CRH test in unipolar major depression. *Neuropsychopharmacology*, 2002, 27: 470–478
- 24 方辉, 周江宁. 多组配对受体调节应激反应在抑郁症发病中的作用和分子机制. *中国科学: 生命科学*, 2017, 47: 78
- 25 Hofmann P J, Nutzinger D O, Kotter M R, et al. The hypothalamic-pituitary-thyroid axis in agoraphobia, panic disorder, major depression and normal controls. *J Affect Disorders*, 2001, 66: 75–77
- 26 Fava M, Labbate L A, Abraham M E, et al. Hypothyroidism and hyperthyroidism in major depression revisited. *J Clin Psychiatry*, 1995, 56: 186–192

- 27 Caligiuri M P, Gentili V, Eberson S, et al. A quantitative neuromotor predictor of antidepressant non-response in patients with major depression. *J Affect Disorders*, 2003, 77: 135–141
- 28 Dunkin J J, Leuchter A F, Cook I A, et al. Executive dysfunction predicts nonresponse to fluoxetine in major depression. *J Affect Disorders*, 2000, 60: 13–23
- 29 Taylor B P, Bruder G E, Stewart J W, et al. Psychomotor slowing as a predictor of fluoxetine nonresponse in depressed outpatients. *Am J Psychiatry*, 2006, 163: 73–78
- 30 Ma X, Wang Q, Sham P C, et al. Neurocognitive deficits in first-episode schizophrenic patients and their first-degree relatives. *Am J Med Genet*, 2007, 144B: 407–416
- 31 Min W, Li T, Ma X, et al. Monoamine transporter gene polymorphisms affect susceptibility to depression and predict antidepressant response. *Psychopharmacology*, 2009, 205: 409–417
- 32 Zou Y F, Ye D Q, Feng X L, et al. Meta-analysis of BDNF Val66Met polymorphism association with treatment response in patients with major depressive disorder. *Eur Neuropsychopharmacol*, 2010, 20: 535–544
- 33 Lin L, Yang W, Chen E, et al. *MIC* gene polymorphism and haplotype diversity in Li nationality of Southern China. *Tissue Antigens*, 2015, 85: 45–49
- 34 Greve K W, Stickler T R, Love J M, et al. Latent structure of the Wisconsin Card Sorting Test: a confirmatory factor analytic study. *Arch Clin Neuropsychol*, 2005, 20: 355–364
- 35 Hennings J, Kohli M, Czamara D, et al. BDNF and NTRK2 polymorphisms and antidepressant treatment outcome. *Pharmacopsychiatry*, 2011, doi: 10.1055/s-0031-1292496
- 36 Minichiello L. TrkB signalling pathways in LTP and learning. *Nat Rev Neurosci*, 2009, 10: 850–860
- 37 Wassermann E M, Lisanby S H. Therapeutic application of repetitive transcranial magnetic stimulation: a review. *Clin Neurophysiol*, 2001, 112: 1367–1377
- 38 Kuhn M, Mainberger F, Feige B, et al. State-dependent partial occlusion of cortical LTP-like plasticity in major depression. *Neuropsychopharmacology*, 2016, 41: 1521–1529
- 39 Wolf E, Kuhn M, Normann C, et al. Synaptic plasticity model of therapeutic sleep deprivation in major depression. *Sleep Med Rev*, 2016, 30: 53–62
- 40 Bayer T A, Schramm M, Feldmann N, et al. Antidepressant drug exposure is associated with mRNA levels of tyrosine receptor kinase B in major depressive disorder. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*, 2000, 24: 881–888
- 41 Dwivedi Y, Rizavi H S, Conley R R, et al. Altered gene expression of brain-derived neurotrophic factor and receptor tyrosine kinase B in post-mortem brain of suicide subjects. *Arch Gen Psychiatry*, 2003, 60: 804–815
- 42 Kato M, Serretti A. Review and meta-analysis of antidepressant pharmacogenetic findings in major depressive disorder. *Mol Psychiatry*, 2010, 15: 473–500
- 43 Hartman M, Steketee M C, Silva S, et al. Wisconsin Card Sorting Test performance in schizophrenia: the role of working memory. *Schizophrenia Res*, 2003, 63: 201–217
- 44 Harvey P O, Le Bastard G, Pochon J B, et al. Executive functions and updating of the contents of working memory in unipolar depression. *J Psychiatric Res*, 2004, 38: 567–576
- 45 Hinkelmann K, Moritz S, Botzenhardt J, et al. Cognitive impairment in major depression: association with salivary cortisol. *Biol Psychiatry*, 2009, 66: 879–885
- 46 Taylor Tavares J V, Clark L, Cannon D M, et al. Distinct profiles of neurocognitive function in unmedicated unipolar depression and bipolar II depression. *Biol Psychiatry*, 2007, 62: 917–924
- 47 Okada G, Okamoto Y, Morinobu S, et al. Attenuated left prefrontal activation during a verbal fluency task in patients with depression. *Neuropsychobiology*, 2003, 47: 21–26
- 48 Videbech P, Ravnkilde B, Kristensen S, et al. The Danish PET/depression project: poor verbal fluency performance despite normal prefrontal activation in patients with major depression. *Psychiatry Res*, 2003, 123: 49–63
- 49 Gruber O, von Cramon D Y. The functional neuroanatomy of human working memory revisited. *NeuroImage*, 2003, 19: 797–809
- 50 Kalayam B, Alexopoulos G S. Prefrontal dysfunction and treatment response in geriatric depression. *Arch Gen Psychiatry*, 1999, 56: 713–718
- 51 Kessler R C. the effects of stressful life events on depression. *Annu Rev Psychol*, 1997, 48: 191–214
- 52 Rojo-Moreno L, Livianos-Aldana L, Cervera-Martínez G, et al. The role of stress in the onset of depressive disorders. A controlled study in a Spanish clinical sample. *Soc Psychiatry Psychiatr Epidemiol*, 2002, 37: 592–598
- 53 Stroud C B, Davila J, Moyer A. The relationship between stress and depression in first onsets versus recurrences: a meta-analytic review. *J*

- Abnorm Psychol, 2008, 117: 206–213
- 54 Brugha T S, Bebbington P E, Stretch D D, et al. Predicting the short-term outcome of first episodes and recurrences of clinical depression. *J Clin Psychiatry*, 1997, 58: 298–306
- 55 Reno R M, Halaris A E. The relationship between life stress and depression in an endogenous sample. *Compr Psychiatry*, 1990, 31: 25–33
- 56 Honkalampi K, Honkalampi K, Hintikka J, et al. Adverse childhood experiences, stressful life events or demographic factors: which are important in women's depression? A 2-year follow-up population study. *Aust N Z J Psychiatry*, 2005, 39: 627–632
- 57 Bock C, Bukh J D, Vinberg M, et al. Do stressful life events predict medical treatment outcome in first episode of depression? *Soc Psychiat Epidemiol*, 2009, 44: 752–760
- 58 Nestler E J, Gould E, Manji H. Preclinical models: status of basic research in depression. *Biol Psychiatry*, 2002, 52: 503–528
- 59 Krishnan V, Nestler E J. The molecular neurobiology of depression. *Nature*, 2008, 455: 894–902
- 60 Juhasz G, Dunham J S, McKie S, et al. The CREB1-BDNF-NTRK2 pathway in depression: multiple gene-cognition-environment interactions. *Biol Psychiatry*, 2011, 69: 762–771
- 61 Mandelli L, Marino E, Pirovano A, et al. Interaction between SERTPR and stressful life events on response to antidepressant treatment. *Eur Neuropsychopharmacol*, 2009, 19: 64–67
- 62 Keers R, Uher R, Huezio-Diaz P, et al. Interaction between serotonin transporter gene variants and life events predicts response to antidepressants in the GENDEP project. *Pharmacogenomics J*, 2011, 11: 138–145

***NTRK2* gene-environment interaction for predicting antidepressant response in patients with major depressive disorder**

ZHU YuHao¹, REN DeCheng¹, HE Guang¹, HE Lin¹, SUN XueLi² & YU Tao¹

¹ Key Laboratory for the Genetics of Developmental and Neuropsychiatric Disorders, Ministry of Education, Bio-X Institutes, Shanghai Jiao Tong University, Shanghai 200030, China;

² Mental Health Center, West China Hospital of Sichuan University, Chengdu 610041, China

This study is intended to ascertain whether SNPs in genes *NTRK2* and *BDNF*, life events, as well as baseline cognitive and neuroendocrine measures can predict antidepressant treatment in Han Chinese people. We conducted a case-control study by 354 patients with major depressive disorder (MDD). We found *NTRK2*-rs720141 polymorphism was significantly associated with antidepressant response. The scores of negative life events were higher in non-responders than responders. In the cognitive model, only the deficit in working memory as measured by Wisconsin Card Sorting Test (WCST) could identify treatment. We failed to detect any association between neuroendocrine parameters and antidepressant response. By using logistic regression, we found that a main effect on predicting treatment response was apparent for rs720141 genotype, deficit in working memory and the scores of negative life events. The combination of the three factors revealed the 74.8% explanation for the variance. Our research will be a new method for prediction of antidepressant treatment outcome.

antidepressant, *NTRK2*, negative life events, neuroendocrine, working memory

doi: 10.1360/N052017-00058