

· 综述 ·

基于组学技术的抑郁症相关生物标志物研究进展

刘世钰, 赵亮, 陈俊, 张国庆 (第二军医大学第三附属医院药剂科, 上海 200438)

[摘要] 近年来, 抑郁症的发病率逐年上升, 严重危害着人类的身心健康。研究表明, 抑郁症发病机制复杂, 主要涉及机体的炎症、神经营养和代谢等过程。现今抑郁症的临床诊断缺乏充分的客观依据, 药物治疗效果差强人意, 因此, 生物标志物对于抑郁症的风险预测、分类、诊断以及预后显得尤为重要。近年来, 基因组学、转录组学、蛋白质组学、代谢组学等技术快速发展以及它们在疾病诊断方面的广泛应用, 为进一步筛选抑郁症相关生物标志物提供了可能。对有关运用组学技术手段研究抑郁症相关生物标志物的研究进展进行综述。

[关键词] 抑郁症; 基因组学; 生物标志物; 转录组学; 蛋白质组学; 代谢组学

[中图分类号] R749.4 **[文献标志码]** A **[文章编号]** 1006-0111(2018)03-0198-06

[DOI] 10.3969/j.issn.1006-0111.2018.03.002

Research progress in depression related biomarkers based on omics technology

LIU Shiyu, ZHAO Liang, CHEN Jun, ZHANG Guoqing (1. Department of Pharmacy, Third Hospital Affiliated to Second Military Medical University, Shanghai 200438, China)

[Abstract] In recent years, the incidences of depression increased year by year due to increased social pressure, which do serious harm to human being both physically and mentally. Studies have shown that the pathogenesis of depression is complicated, mainly related to body's inflammation, neurotrophic and metabolic processes. There were no sufficient objective bases for the clinical diagnosis of depression. The drug treatment result was not satisfactory. Therefore, biomarkers become more and more important in disease risk prediction, classification, diagnosis and prognosis. The rapid developments in genomics, transcriptomics, proteomics, metabolomics and their applications in the diagnosis make it possible to further screen for depression related biomarkers. This article reviewed the research progresses in depression related biomarkers with omics technologies.

[Key words] depression; genomics; biomarker; transcriptomics; proteomics; metabolomics

抑郁症 (depression) 是指由多种因素如心境障碍、遗传因素等引起的, 以显著而持久的心境低落、思维迟缓、认知功能损害、意志活动减退和躯体症状为主要临床特征的一类心境及情感障碍。随着社会压力的增加, 抑郁症已成为现代社会的常见病, 严重危害着人类的身心健康。随着人类对抑郁症病理认识的逐步深入, 抑郁症生物标志物的研究也取得了较大进展。与抑郁症相关的生物标志物主要有单胺类神经递质、促肾上腺皮质激素释放激素、细胞因子、脑源性神经营养因子等。但是现阶段可作为筛查或早期诊断抑郁症的生物标志物尚不多, 因此, 如何利用各种技术手段发现和验证更多可用于抑郁症早期诊断的生物标志物是现阶段抑郁症基础研究

的一个重大挑战和紧迫任务^[1-5]。

目前对于抑郁症诊断和治疗主要面临 2 个问题: 发病机制不明确以及诊断方法不确切。临床上抑郁症的诊断方式是依靠 24 项汉密尔顿抑郁量表 (HAMD-24) 以及专业医生的主观判断。然而, 抑郁症发病机制不明确, 而且临床症状差异性和个体之间变异性很大, 因此, 主要以患者临床症状为诊断依据的方法效果并不理想。随着近年来组学技术突飞猛进的发展, 针对抑郁症诊断的生物标志物研究取得快速发展, 让疾病的早期诊断和个体化治疗成为可能。本文对有关运用组学技术手段研究抑郁症相关生物标志物的研究进展进行综述。

1 基因组学

基因组学 (genomics) 是研究生物基因组的组成, 组内各基因的精确结构、相互关系以及表达调控的科学。抑郁症是由多种因素综合作用引发的疾病, 而遗传因素在其中起了至关重要的作用, 运用基

[作者简介] 刘世钰, 硕士研究生, Tel: 15618084179, Email: l_sysysy@163.com

[通讯作者] 张国庆, 博士生导师, 研究方向: 药物分析, Tel: (021) 81875571

因组学技术可以在 DNA 层面上筛查可能的潜在生物标志物,为进一步从基因层面上诊断和治疗抑郁症提供了可能。

Watanabe 等^[6]选取了 25 名抑郁症患者和 25 名健康志愿者,使用基因芯片检查白细胞样本中 40 个候选基因的 mRNA 水平,筛选出 7 组在抑郁症患者与健康者之间存在明显差异的基因,经分析后,确定 5 组基因作为抑郁症的潜在生物标志物,包括:人血小板衍生生长因子 C、5-羟色胺转运体、GTP 酶激活蛋白 24、肌蛋白、人组蛋白脱乙酰基酶 5 (PDGFC、SLC6A4、ARHGAP24、PRNP 和 HDAC5),诊断试验的敏感性和特异性分别为 80% 和 92%。重复性研究结果一致,敏感性为 85%,特异性为 89%。Fuchikami^[7]检测了脑源性神经营养因子(BDNF)基因启动子上 2 个 CpG(I 和 IV)的甲基化谱,分析了 20 名日本重症抑郁患者和 18 例健康对照组的外周血基因组 DNA,从 CpG I 的甲基化谱的树状图分析发现,基于 BDNF 基因 CpG I 的 DNA 甲基化谱可能是抑郁症的有价值的诊断生物标志物。Fan^[8]使用涵盖 723 个人类 MicroRNA(miRNA)的基因芯片,确定了 26 个在重度抑郁障碍(MDD)患者的外周血单核细胞(PBMC)中显著表达的 miRNA。并在 81 例 MDD 患者和 46 例健康对照组中进行实时定量逆转录聚合酶链反应(qRT-PCR),分析证实 5 种 miRNA(miRNA-26b、miRNA-1972、miRNA-4485、miRNA-4498 和 miRNA-4743)表达上调。通过受试者工作特征曲线(ROC)分析,这 5 种 miRNA 的 ROC 曲线下面积(AUC)为 0.636 [95% 置信区间(CI):0.58,0.90]。miRNA 靶基因预测和功能注释分析表明,上述 miRNA 在神经系统和脑功能相关的几种通路中有显著的富集,支持差异调控的 miRNA 可能参与 MDD 发展机制的假说。由此得出结论,PMBCs 中 miRNA 的差异表达可能参与 MDD 发病的多个阶段。因此,5 种外周血单核细胞 miRNA 可能作为 MDD 诊断的潜在特异性生物标志物。

基于目前的研究,采用基因组学筛选的生物标志物有待进一步确证和反复推敲,抑郁症作为一种多基因遗传病,需要筛选更多的抑郁症相关易感基因,并在此基础上开发抑郁症的基因诊断方法,根据不同的易感基因研究不同的药物作用靶点,并对抑郁症人群进行基因检查,得出个性化治疗方案。

2 转录组学

转录组学(transcriptomics)是一门在整体水平

上研究细胞中基因转录过程及转录调控规律的学科。以 DNA 为模板合成 RNA 的转录过程是基因表达的第一步,也是基因表达调控的关键环节。与基因组不同的是,转录组的定义中包含了时间和空间的限定,不仅不同功能的细胞基因表达不尽相同,而且同一细胞在不同的生长时期及生长环境下,其基因表达情况也不完全相同。因此,仅从基因层面上寻找相关生物标志物是不够的,需要进一步从转录层面研究抑郁症发生发展相关的分子机制,为抑郁症的诊断和寻找抑郁症治疗靶点提供新的依据。

Cui 等^[9]在 138 名 MDD 患者和 63 名健康者中随机选取 5 名 MDD 患者和 5 名健康对照者的 PBMC 的长链非编码 RNA(long non-coding RNA, lncRNA)进行 RNA 芯片分析,确定 MDD 患者 PBMC 中差异表达的 lncRNA,并使用 qRT-PCR 进行验证。然后在接受标准抗抑郁药治疗的 138 例 MDD 患者中,随机选择 30 例 lncRNA,并根据患者使用 3 周和 6 周抗抑郁药后的表现重新测验和评估症状,得出 6 个 lncRNA(TCONS_00019174、ENST00000566208、NONHSAG045500、ENST00000517573、NONHSAT034045 和 NONHSAT142707),与对照组相比,MDD 患者的这 6 种 lncRNA 显著下调,确定了 PBMC 中 6 种 lncRNA 可作为 MDD 诊断和治疗反应的潜在生物标志物。Gururajan^[10]选取 20 名健康者,并分别采用电惊厥(ECT)和氯胺酮(KET)各治疗 20 名抑郁症患者,使用汉密尔顿抑郁评定量表(HDRS)评分;并使用 miRNA 芯片检测血液中的 miRNA 含量,qRT-PCR 进行验证。2 种治疗方法都降低了 HDRS 评分,与对照组相比,接受 2 种治疗的抑郁症患者的 let-7b 的基线表达水平都降低了约 40%,在接受 ECT 治疗的患者中,miRNA let-7c 的基线表达也降低了约 50%,最终确定 miRNA let-7b 和 miRNA let-7c 可以作为重症抑郁症的候选生物标志物。Powell 等^[11]从受试者血液中直接提取 RNA,并使用 87 个炎症相关基因的引物合成 cDNA,运用方差分析测试 90 例实验组标本的转录差异,使用 *t* 检验评估 35 例验证组中转录差异的可靠性。在 2 组中确定了 2 个最显著且可靠的生物标志物趋化因子(CC 基序)、配体 24(CCL24)。Herve 等^[12]利用全基因组芯片分析获得对照组、抑郁症组、氟西汀治疗组、氟西汀对照组各 8 只小鼠的转录特征,并通过 RT-qPCR 验证,再与 10 名重度抑郁症发作(MDE)患者和 10 名健康对照者的血液样品测定结果比对。通过方差分析显示候选生物标志物血管紧张素 II 激

活人类 RhoA 交换因子 (ARHGEF1)、胞嘧啶核苷酸 N-乙酰神经氨酸合成酶 (CMAS)、免疫球蛋白结合蛋白 2 (IGHMBP2)、多聚腺嘌呤结合蛋白核 1 (PABPN1)。Hennings 等^[13]选择了 12 个抗抑郁治疗无效者和耐受者,并在入院时、治疗 2 周和 5 周后,分析外周血中的表达谱,使用 RNA 芯片检测,确定了 127 个与治疗反应有关的可能标志物,并进一步分析 142 例抑郁症住院患者,发现其类视黄醇相关性孤儿受体 α (ROR α) 的表达降低 ($P=6.23 \times 10^{-4}$),拟作为评价抗抑郁药物疗效的生物标志物。

运用转录组学技术研究抑郁症的转录组信息,系统了解可能的抑郁症基因表达调控的规律,构建基因调控网络,已经成为当前生物医学领域备受关注的热点问题。它能够从整体到细胞,甚至可在蛋白质与基因水平进行较为全面的评价,从而可以高效地发现与抑郁相关的潜在生物标志物。

3 蛋白质组学

蛋白质组学 (proteomics) 指在大规模水平上研究蛋白质的特征,包括蛋白质的表达水平,翻译后的修饰,蛋白质之间的相互作用等,由此获得蛋白质水平上关于疾病发生、细胞代谢等过程的整体而全面的认识。此前常用于筛选生物标志物的方法是基因组学,随着人类基因组测序的完成,人们发现基因的表达方式错综复杂,基因组学难以回答人类关于生命活动的诸多问题,而蛋白质是基因功能的实施者,通过了解蛋白质的结构、定位,蛋白质间的相互作用和蛋白质的功能会更有利于了解生命现象的本质。近年来,运用蛋白质组学技术从蛋白质层面上寻找抑郁症的潜在标志物,为研究抑郁症的发病机制,进而研发抗抑郁药物提供了新的思路^[14]。

Bot^[15]研究了荷兰 1 589 名参与者,包括 687 名现患 (current) 重度抑郁障碍 (cMDD) 者,482 名缓解的 (remitted) 重度抑郁障碍 (rMDD) 者和 420 名健康对照者,检测了 16 个 cMDD 潜在相关标志物,其中 7 个与 MDD 相关。它们是和细胞通讯、信号转导过程有关的胰腺多肽、巨噬细胞迁移抑制因子、白细胞介素-1 受体拮抗剂和腱生蛋白 C,以及参与免疫应答的生长调节型 α 蛋白和 cMDD 蛋白质代谢相关的 von Willebrand 分析因子。这些发现可能有助于发现血清中的潜在抑郁症生物标志物。宋轶任等^[16]运用比较蛋白质组学的方法,对双相 II 型情感障碍患者及单相抑郁症患者的血浆蛋白进行比较分析,确定补体 C3、C4BP α 和 CFI 这 3 个补体蛋白作为鉴别诊断双相 II 型情感障碍和抑郁症的潜在

生物标志物。曹莉莎等^[17]研究采用同位素标记相对和绝对定量 (ITRAQ) 结合液相色谱串联质谱 (LC-MS/MS) 技术快速有效地进行蛋白质组学研究,鉴定出 5 109 个蛋白,差异蛋白 33 个,其中 8 个蛋白表达上调,25 个蛋白表达下调。对研究抑郁症的发生、发展机制以及发现新的生物标志物提供了有力平台。詹远等^[18]运用蛋白质组学技术检测卒中后抑郁症患者血浆,发现卒中后抑郁患者 haptoglobin 蛋白表达量增加,以及 haptoglobin 蛋白表达量降低,联合二者的改变可以作为临床上卒中患者产生抑郁症状风险增加的诊断标志物。Zhan^[19]基于相对和绝对定量 (iTRAQ) 的定量蛋白质组学方法从中风后抑郁 (PSD) 样本得到相关的 6 种蛋白质:载脂蛋白 A-IV (ApoA-IV)、载脂蛋白 C-II (ApoC-II)、C-反应蛋白 (CRP)、凝溶胶蛋白、触珠蛋白和富含亮氨酸的 α -糖蛋白 (LRG),并用 Western 印迹验证,最终确定降低的触珠蛋白水平和增加的凝溶胶蛋白水平的组合,可以作为检测中风后患者的 PSD 风险增加的生物标志物组。Lee 等^[20]鉴定了由 6 种蛋白质组成的血浆标志物 (serum biomarker) 组:载脂蛋白 D、载脂蛋白 B、维生素 D 结合蛋白、铜蓝蛋白、hornerin 和 profilin 1,用于区分 MDD 患者时,诊断准确性为 68%。陈宇等^[21]采用反相蛋白芯片检测方法,比较了 162 例首发未用药抑郁症患者与 203 例健康对照者的 19 个蛋白表达谱,发现 MIP-1beta、Eotaxin、MMP-9、Apo-B100、Apo-H 组成的生物标志物组,其中 MIP-1beta 和 Eotaxin 的表达在抑郁症患者血浆中升高,MMP-9、Apo-B100、Apo-H 在抑郁症患者中表达降低。这些差异蛋白主要与炎症、脂质代谢以及酶相关。徐红波等^[22]基于 iTRAQ 技术筛选抑郁症相关血浆蛋白,认为 Apo B100 和 A2M 可能是潜在的抑郁症生物标志物。胡永波等^[23]通过双向凝胶电泳和质谱分析,共得到 6 个在抑郁症模型组表达上调和 10 个在模型组表达下调的蛋白质,有可能成为潜在的抑郁症生物标志物。颜因等^[24]采用蛋白质组学方法研究氟西汀对慢性轻度的不可预见性应激反应 (chronic unpredictable mild stress, CUMS) 大鼠影响,鉴定出 5 109 个蛋白质,41 个差异表达的蛋白质,其中 36 个蛋白质表达上调,5 个蛋白质表达下调,筛选得到 4 个可能与氟西汀抗抑郁作用密切相关的差异蛋白,分别是 neuronal calcium sensor 1 (NCS-1)、receptor-type tyrosine-protein phosphatase zeta、neurocan core protein 和 sodium-and chloride-dependent GABA transporter。

随着蛋白质组学研究技术的不断更新和研究数据的大量积累,越来越多的生物标志物被发现。尽管如此,由实验室筛选出来的潜在标志物最终能否运用于临床还需要大量的研究和反复的实验验证。

4 代谢组学

代谢组学(metabolomics)是对生物体内小分子代谢物进行定量分析,并分析比较不同病理生理状态下体内小分子代谢产物的状态,全面监测多条与疾病相关的代谢通路,进而寻找有价值的生物标志物,揭示其病理过程。众所周知,抑郁症是由遗传、环境等多种因素引起的疾病,基因与蛋白质的表达紧密相连,进而影响机体内小分子代谢物。代谢物则更多地反映了细胞所处的环境,这又与细胞的营养状态、药物和外界环境污染物的作用,以及其他外界因素的影响密切相关。采用代谢组学技术能够在基因组学、转录组学、蛋白质组学的基础上,为抑郁症的发病机制提供最直接的证据,为寻找生物标志物提供有力的手段。

武冬等^[25]通过核磁共振(NMR)技术检测患者粪便中的代谢物质,发现了一系列抑郁症相关的粪便差异代谢物。夏小涛等^[26]发现抑郁症患者血清中7种氨基酸显著升高,而葡萄糖水平显著降低,帕罗西汀有显著的回调作用,因此,这7种组分可被确定为潜在生物标志物。和昱辰等^[27]采用超高效液相色谱-质谱法(UPLC-MS/MS)和气相色谱-质谱法(GC-MS)联用技术,对MDD患者血清代谢物进行筛选,得到30种潜在生物代谢标志物。田俊生等^[28]采用NMR技术分析大鼠粪便,得到30种内源性代谢产物,模型组中谷氨酰胺、乳酸、天冬氨酸的含量明显增加,而尿嘧啶、酪氨酸、苯丙氨酸的含量明显降低,且与对照组相比差异显著($P<0.05$, $P<0.01$)。马致洁等^[29]分析大鼠血清,筛选得到11个与姜黄素抗抑郁功效相关的生物标志物,同时涉及到7条代谢通路。杜红丽^[30]分别采用大鼠缺血再灌注小鼠模型和CUMS大鼠模型,并应用知母、百合总皂苷对模型进行干预。从小鼠的血清中鉴别得到16个与大鼠缺血再灌注诱导的抑郁相关的差异代谢物质,从海马组织中鉴别得到43个差异代谢物质。从大鼠的血清及海马组织中分别鉴别得到31、32个与慢性轻度的不可预知刺激诱导与抑郁相关的差异代谢物质,有望成为潜在的抑郁症标志物。赵思俊等^[31]在患者血清和尿液中共寻找出17个与抑郁症相关的潜在生物标志物,给予沙棘籽油干预后,上述差异代谢物均出现了不同程度的回调,

接近对照组水平。刘彩春等^[32]研究逍遥散抗抑郁主要通过参与机体神经递质合成、能量代谢以及肠道菌群代谢发挥药效,血液中乳酸、氧化三甲胺、草酸、硬脂酸、4-羧基-2,3-烯基己二酸、肌酐、硫脲醚和乙酰磷酸可作为逍遥散抗抑郁疗效的潜在生物标志物。陈建军等^[33]运用联合代谢组学研究男女特异性抑郁症标志物,得到6个潜在标志物(m-羟基苯乙酸苯酯、丙二酸盐、乙醇酸、次黄嘌呤、异丁酸盐和壬二酸)。冯光明等^[34]研究采用核磁代谢组学技术发现抑郁症患者血浆中的亮氨酸、异亮氨酸、缬氨酸等10种物质水平降低,而乳酸和N-7酰糖蛋白水平升高,可能作为抑郁症患者待选潜在生物标志物。周新雨等^[35]采用超高效液相色谱串联四级杆-飞行时间质谱(UHPLC-Q-TOF/MS)非靶向代谢组学方法,在青少年抑郁症未用药患者血浆中发现37种代谢差异物,青少年抑郁症未用药患者与健康对照者之间37种代谢差异物。

郑姝宁等^[36]研究血浆代谢组学,研究表明模型组大鼠血浆中缬氨酸和亮氨酸的浓度显著升高,丙氨酸、脯氨酸、色氨酸、酪氨酸、软脂酸、硬脂酸和亚油酸的浓度显著降低。氟西汀对油酰胺和脂肪酸代谢紊乱具有很好的改善作用。尿液代谢组学研究表明,模型组大鼠尿液中缬氨酸、马尿酸和苯丙氨酸的浓度显著升高,酪氨酸、丙烷三羧酸和色氨酸的浓度显著降低。而氟西汀能够全面调节上述尿液代谢物的异常,油酰胺能够降低尿液中缬氨酸、马尿酸的浓度,并升高丙烷三羧酸的浓度,从而找到与抑郁症疾病以及氟西汀和油酰胺抗抑郁作用相关的生物标志物。郭晓擎等^[37]研究得出模型组能引起大鼠尿液中醋酸、丙酮酸、琥珀酸、2-氧化戊二酸、柠檬酸、甘氨酸等含量的变化,这些有望成为抑郁症相关的潜在生物标志物。彭国苕等^[38]研究逍遥散治疗患者的尿液代谢组学,发现酪氨酸、马尿酸、苯丙氨酸、丙氨酸和柠檬酸的定量测定可以用于对逍遥散抗抑郁疗效的评价。康雷等^[39]从代谢组学角度开展肿瘤共病抑郁的研究,发现荷瘤小鼠血清中乙酰肉碱和油酰胺的含量较正常小鼠显著降低,氟西汀处理后可增加荷瘤小鼠血清中的乙酰肉碱和油酰胺的含量,氟西汀对这2种潜在生物标志物有明显的调节作用。彭杨等^[40]研究抑郁症患者尿液代谢组学结果显示,ASS1蛋白质在抑郁症患者尿液中表达显著下降,ROC曲线AUC=0.784,灵敏度和特异度分别为83.3%、76.7%。吴玉等^[41]研究抑郁小鼠模型组,共发现20种差异代谢物,其中6种代谢物含量显著减低,14种代谢物含量显著升高。麦提喀斯

木·尼扎木丁等^[42]发现异常黑胆质成熟剂(ASM_q)对抑郁症代谢物的影响,ASM_q低、中、高剂量组大鼠血浆中肉毒碱、乳酸、β-羟丁酸、肌酸、丙酮酸、丙氨酸、极低密度脂蛋白(VLDL)、络氨酸、糖蛋白、苯丙氨酸、丙酮、甲酸、不饱和脂类含量下降($P < 0.05$),β-葡萄糖、组氨酸、苯丙氨酸、α-葡萄糖含量显著升高($P < 0.05$)。田俊生等^[43]代谢组学研究结果表明,氟西汀及逍遥散干预后大鼠盲肠组织中丙氨酸、丝氨酸、谷氨酸等含量降低,氟西汀组棕榈酸、硬脂酸含量升高,且与模型组比较具有显著性差异($P < 0.05$, $P < 0.01$)。陈磊等^[44]发现 CUMS 模型大鼠尿液中甘氨酸和丙酮酸含量显著升高,醋酸、琥珀酸、2-氧化戊二酸和柠檬酸含量显著降低($P < 0.05$, $P < 0.01$),复方柴归方超临界 CO₂ 提取物能够明显调节 CUMS 程序引起的 6 种生物标志物的含量变化,使其恢复正常。金志国等^[45]利用代谢组学探讨四逆散抗抑郁作用的机制,共筛查出 22 个生物标志物,涉及 6 个主要的生物代谢通路。郭秉荣等^[46]建立慢性轻度的不可预知应激反应配合孤养抑郁模型,发现大鼠海马组织中谷氨酸(Glu)、天冬氨酸(Asp)、甘氨酸(Gly)、γ-氨基丁酸(GABA)、N-乙酰天门冬氨酸(NAA)等 10 种潜在生物标志物。

代谢组学发展至今,不仅发现了大量有价值的抑郁症特异性相关生物标志物以及抑郁症相关代谢通路,而且联合其他组学技术对抑郁症生物信息学进行了整合分析^[47-49]。由于抑郁症患者体内代谢物受外界环境等客观因素影响较大,真正把代谢组学技术运用到临床抑郁症的诊断和治疗必定还有很长的路要走。

5 总结

基因组学、转录组学、蛋白质组学、代谢组学四大组学是系统生物学的重要组成部分,近年来组学技术快速发展并广泛应用于生物标志物的筛选,关于抑郁症生物标志物的研究国内外层出不穷,但是目前抑郁症的组学研究还存在一定问题。首先,机体代谢组受到的影响因素多,波动范围较大,如何从庞大的数据信息中剔除干扰因素和无关变量,从而鉴定出准确度、灵敏度和特异性高的标志物,是一个十分重要的课题。其次,抑郁症生物标志物研究所需的样本采集有一定难度,动物抑郁症模型毕竟无法完全替代人类,以后还要进行大量临床研究,暂不适用于临床诊断。最后,通过组学手段鉴定得到的预测性指标,尚且缺乏更大规模的临床验证,真正应用于临床尚需时日,而且生物标志物的验证需要排

除大量假阳性结果的可能性,这也是抑郁症生物标志物研究的重点和难点。

由于抑郁症发病机制复杂且尚未明确,传统的单一生化指标无法满足临床诊断和治疗的需求,而组学的研究手段则更为系统地研究了抑郁症的发病机制,为发现该病潜在的生物标志物提供了可能,组学研究具有以下优点^[50]:①从基因、RNA、蛋白质、代谢物多方面监测多个因素水平的变化,可以提供更为全面、准确的评估,有利于了解疾病状态以及特征,更加准确地诊断和治疗抑郁症;②可以根据患者存在差异的生物标志物检查结果,为临床个体化给药治疗提供参考依据;③组学技术近乎无创的检测方法,对机体损伤小,患者依从性高。

笔者通过对近年来组学技术运用于抑郁症生物标志物的研究进行综述,从基因、转录、蛋白质、代谢层面汇总了大量有潜力的生物标志物,组学生物标志物相对于传统生物标志物,对人体状态有更为整体、全面的监控,更易于建立一个系统的抑郁症发病机制筛查网络。组学生物标志物与传统生化生物标志物相结合,能够更客观、快速、灵敏、准确地诊断抑郁症,弥补临床上抑郁症主观性诊断的不足。鉴于组学生物标志物的诸多优点和广阔的应用前景^[51],相信研究人员将会找到具有更高特异性和准确性,并能够运用于一线临床的组学生物标志物,这将极大地促进抑郁症的诊断及治疗。

【参考文献】

- [1] 李爱玲,宋健.生物标志物分类及其在临床医学中的应用[J].中国药理学与毒理学杂志,2015,29(1):7-13.
- [2] 王睿,黄树明.抑郁症发病机制研究进展[J].医学研究生学报,2015,27(12):1332-1336.
- [3] 虞萌,黄家恺,巴俊强,等.生物标志物的筛查方法及研究进展[J].医学综述,2017,23(05):867-871.
- [4] 苑杰.抑郁症生物标志物研究进展[J].国际精神病学杂志,2015,6(02):103-107.
- [5] 朱立静,孙冰婷,宗阳,等.抑郁症组学生物标志物的研究进展[J].中国医院药学杂志,2016,36(23):2131-2134.
- [6] Watanabe SY, Iga J, Ishii K, et al. Biological tests for major depressive disorder that involve leukocyte gene expression as says[J]. J Psychiatr Res,2015,66-67:1-6.
- [7] Fuchikami M, Morinobu S, Segawa M, et al. DNA methylation profiles of the brain-derived neurotrophic factor (BDNF) gene as a potent diagnostic biomarker in major depression[J]. PLoS ONE,2011,6(8):e23881.
- [8] 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.
- [9] Cui X, Sun X, Niu W, et al. Long non-coding RNA: potential diagnostic and therapeutic biomarker for major depressive

- disorder[J]. *Med Sci Monit*, 2016, 22, 5240-5248.
- [10] 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.
- [11] Powell TR, McGuffin P, D'Souza UM, et al. Putative transcriptomic biomarkers in the inflammatory cytokine pathway differentiate major depressive disorder patients from control subjects and bipolar disorder patients[J]. *PLoS One*, 2014, 9(3):e91076.
- [12] Herve M, Bergon A, Le Guisquet AM, et al. Translational identification of transcriptional signatures of major depression and antidepressant response[J]. *Front Mol Neurosci*, 2017, 10:248.
- [13] Hennings JM, Uhr M, Klengel T, et al. RNA expression profiling in depressed patients suggests retinoid-related orphan receptor alpha as a biomarker for antidepressant response[J]. *Transl Psychiatry*, 2015, 5(3):e538.
- [14] 李林蔚, 丁德馨, 李广悦, 等. 蛋白质组学技术在筛选生物标志物方面的应用研究进展[J]. *中南医学科学杂志*, 2015, 43(03):322-325.
- [15] Bot M, Chan MK, Jansen R, et al. Serum proteomic profiling of major depressive disorder[J]. *Transl Psychiatry*, 2015, 5(7):e599.
- [16] 宋轶任. 双相 II 型情感障碍患者与抑郁症患者的血浆比较蛋白质组学研究[D]. 重庆: 重庆医科大学, 2016.
- [17] 曹莉莎, 张芳, 罗文, 等. 抑郁大鼠海马组织的比较蛋白质组学研究[J]. *中国药理学通报*, 2016, 32(5):697-702.
- [18] 詹远. 基于 iTRAQ 技术的卒中后抑郁症患者血浆蛋白质组学研究[D]. 重庆: 重庆医科大学, 2014.
- [19] Zhan Y, Yang YT, You HM, et al. Plasma-based proteomics reveals lipid metabolic and immunoregulatory dysregulation in post-stroke depression[J]. *European Psychiatry*, 2014(29):307-315.
- [20] Lee MY, Eun YK, Kim SH, et al. Discovery of serum protein biomarkers in drug-free patients with major depressive disorder[J]. *Biological Psychiatry*, 2016(69):60-68.
- [21] 陈宇. 基于蛋白芯片技术筛选抑郁症血浆的诊断标志物[D]. 重庆: 重庆医科大学, 2014.
- [22] 徐红波. 基于 iTRAQ 技术筛选抑郁症相关血浆蛋白和氨基酸的初步研究[D]. 重庆: 重庆医科大学, 2012.
- [23] 胡永波, 周健, 刘海朋, 等. 抑郁模型大鼠海马突触的差异蛋白质组学分析[J]. *世界科技研究与发展*, 2011, 31(2):305-310.
- [24] 颜因, 曹莉莎, 李敏, 等. 氟西汀作用于慢性温和不可预见性应激大鼠海马组织前后的差异蛋白质组学研究[J]. *川北医学院学报*, 2016, 31(3):336-341.
- [25] 武冬. 基于代谢组学的抑郁症患者粪便研究[D]. 重庆: 重庆医科大学, 2016.
- [26] 夏小涛, 孙宁, 刘彩春. 基于 ¹H NMR 代谢组学的抑郁症生物标志物发现及帕罗西汀干预作用[J]. *药学报*, 2016, 51(4):595-599.
- [27] 和昱辰. 抑郁症患者血清代谢物及组学的初步研究[D]. 重庆: 第三军医大学, 2014.
- [28] 田俊生, 史碧云, 冯光明, 等. 慢性温和不可预见性应激抑郁模型大鼠粪便 ¹H-NMR 代谢组学研究[J]. *中草药*, 2013, 44(22):3170-3176.
- [29] 马致洁, 张祎, 董捷鸣, 等. 基于代谢组学方法的姜黄素抗抑郁作用生物标志物初步筛查[J]. *中国中药杂志*, 2017, 42(18):3596-3601.
- [30] 杜红丽. 知母百合协同抗抑郁的代谢组学研究[D]. 上海: 第二军医大学, 2016.
- [31] 赵思俊, 赵晓喆, 向欢, 等. 基于代谢通路调控的沙棘籽油抗抑郁作用机制研究[J]. *中草药*, 2017, 48(13):2682-2690.
- [32] 刘彩春. 逍遥散临床治疗抑郁症的血浆代谢组学研究[D]. 太原: 山西大学, 2016.
- [33] 陈建军. 筛选抑郁症性别差异性诊断标志物[D]. 重庆: 重庆医科大学, 2016.
- [34] 冯光明. 逍遥散治疗抑郁症的临床观察及 ¹H-NMR 代谢组学研究[D]. 太原: 山西大学, 2014.
- [35] 周新雨. 儿童青少年抑郁症的临床治疗及血浆代谢组学研究[D]. 重庆: 重庆医科大学, 2016.
- [36] 郑姝宁. 抗抑郁药物氟西汀和活性化合物油酰胺作用机制的代谢组学研究[D]. 沈阳: 沈阳药科大学, 2011.
- [37] 郭晓擎. 复方柴归方抗抑郁有效组分筛选及其药效学评价研究[D]. 太原: 山西大学, 2013.
- [38] 彭国荏. 基于尿液代谢组学的逍遥散抗抑郁临床疗效分析[D]. 太原: 山西大学, 2015.
- [39] 康雷, 江涛, 葛新星, 等. 荷瘤抑郁样模型小鼠的血清代谢组学研究[J]. *现代生物医学进展*, 2014, 14(1):42-46.
- [40] 彭扬. 抑郁症患者尿液比较蛋白质组学研究[D]. 重庆: 重庆医科大学, 2013.
- [41] 吴玉. 抑郁模型小鼠前额叶的代谢组学研究[D]. 重庆: 重庆医科大学, 2016.
- [42] 提喀斯木·尼扎, 木丁麦合苏木·艾克木, 买吾拉尼江·依孜布拉, 等. 基于代谢组学方法研究异常黑胆质成熟剂对抑郁症大鼠血浆代谢的影响[J]. *新疆医科大学学报*, 2014, 39(1):1-6.
- [43] 田俊生, 左亚妹, 孙海峰, 等. GC-MS 代谢组学分析逍遥散干预抑郁模型大鼠盲肠代谢物组的变化规律[J]. *中草药*, 2015, 46(13):1931-1936.
- [44] 陈磊, 郑晓芬, 高晓霞, 等. 代谢组学研究复方柴归方超临界 CO₂ 提取物抗抑郁作用及其机制[J]. *中国中药杂志*, 2014, 39(14):2744-2750.
- [45] 金志国, 刘炜. 四逆散干预抑郁大鼠的生物标志物筛选与代谢通路分析[J]. *中药药理与临床*, 2017, 33(4):10-13.
- [46] 郭秉荣, 杨岚, 刘佳丽, 等. 慢性不可预见性温和应激配合孤养抑郁模型大鼠海马的代谢组学研究[J]. *中国药理学杂志*, 2013(14):1160-1164.
- [47] 于牡丹, 肖云峰, 王玉华. 代谢组学在中药复方研究中的应用进展[J]. *中南药学*, 2016, 121(2):182-185.
- [48] 杨中良. 代谢组学在中医中药领域的应用进展[J]. *中国科技核心期刊*, 2015, 35(1):204-206.
- [49] 曹蓓. 代谢组学在临床研究中的应用及进展[J]. *生命科学*, 2010, 22(8):761-771.
- [50] 陈文才, 高燕红, 杨杏芬. 代谢组学中生物标志物确认方法研究进展[J]. *中国职业医学*, 2015, 42(4):446-450.
- [51] 杨钦焱, 周敏, 罗春琼, 等. 抑郁症的诊断研究进展[J]. *国际精神病学杂志*, 2014, 41(2):100-102.