

脑源性神经营养因子基因多态性对帕罗西汀治疗2型糖尿病伴抑郁、焦虑症状患者疗效的影响[△]

刘广军*, 曹音, 成金罗, 杨科春(南京医科大学附属常州第二人民医院, 江苏常州 213003)

中图分类号 R587.2 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2013)28-2618-03

DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2013.28.09

摘要 目的:探讨脑源性神经营养因子(BDNF)基因多态性对帕罗西汀治疗2型糖尿病伴抑郁、焦虑症状患者疗效的影响。方法:选择52例血糖控制不理想的2型糖尿病伴有抑郁、焦虑症状的患者,测定其BDNF基因类型,并按照基因类型分组,各组患者均在常规降糖治疗基础上使用帕罗西汀,每日晨服1次,每次20 mg,疗程4周。观察并比较各组患者治疗前后汉密尔顿抑郁量表(HAMD)、汉密尔顿焦虑量表(HAMA)评分和血糖水平。结果:携带Met/Met基因患者12例,占23.08%;Val/Val基因患者15例,占28.85%;Val/Met基因患者25例,占48.08%。不同基因组患者治疗后抑郁、焦虑症状均有改善,HAMD、HAMA每周的评分与上一周比较,差异均有统计学意义($P < 0.01$),但组间同期比较差异无统计学意义($P > 0.05$)。治疗后各组血糖均较治疗前显著下降($P < 0.05$),但各组间比较差异无统计学意义($P > 0.05$)。结论:帕罗西汀能有效改善2型糖尿病患者的抑郁、焦虑症状,促进血糖的控制,BDNF基因多态性与帕罗西汀疗效可能无相关性。

关键词 帕罗西汀;2型糖尿病;抑郁;焦虑;脑源性神经营养因子;基因多态性

Effects of BDNF Gene Polymorphism on Therapeutic Efficacy of Paroxetine in the Treatment of Depression and Anxiety in Patients with Type 2 Diabetes

LIU Guang-jun, CAO Yin, CHENG Jin-luo, YANG Ke-chun (The Affiliated Changzhou Second People's Hospital of Nanjing Medical University, Jiangsu Changzhou 213003, China)

ABSTRACT OBJECTIVE: To investigate the effects of BDNF gene polymorphism on therapeutic efficacy of paroxetine in the treatment of depression and anxiety in patients with type 2 diabetes. METHODS: Types of BDNF gene were determined. 52 type 2 diabetes patients with depression and unsatisfactory blood glucose control were divided into several groups. On the basis of conventional hypoglycemic treatment, those groups were treated with paroxetine 20 mg per time each morning for 4 weeks. Changes of Hamilton depression scale (HAMD) and Hamilton anxiety scale (HAMA) were observed before and after treatment. RESULTS: 12 patients possessed Met/Met gene, accounting for 23.08%; 15 patients possessed Val/Val gene, accounting for 28.85%; 25 patients possessed Val/Met, accounting for 48.08%. The symptoms of depression were all improved in different gene groups. The scores of both HAMD and HAMA had statistical significance before and after treatment ($P < 0.01$); but there was no statistical significance among groups ($P > 0.05$). CONCLUSIONS: Paroxetine effectively improve the symptom of depression and blood glucose control in type 2 diabetic patients. It is not suggested that BDNF polymorphism associates with therapeutic efficacy of paroxetine.

KEY WORDS Paroxetine; Type 2 diabetes; Depression; Anxiety; BDNF; Gene polymorphism

2型糖尿病患者多存在明显的抑郁及焦虑情绪^[1],这种不良情绪可使患者对胰岛素的敏感性降低而诱发胰岛素抵抗,从而加重糖尿病病情。帕罗西汀(Paroxetine)为苯基哌啶型抗抑郁药,是强力的、高选择性的5-羟色胺(5-HT)再摄取抑制剂,口服可吸收完全,但血药浓度较低。该药在健康受试者体内吸收慢^[2],消除也较缓慢,且不同个体之间血药浓度及药动学参数有很大差异。脑源性神经营养因子(BDNF)属于神经生长因子(NGF)家族,是5-HT能神经元的生长因子。西酞普兰也是一种用于治疗抑郁症的高选择性的5-HT再摄取抑制剂。国外有研究^[3]发现,BDNF基因的单核苷酸多态性(SNP)位点(Val66Met)与抑郁、焦虑等精神症状有关,并且已证明其基因的多态性与5-HT再摄取抑制剂西酞普兰的药效有关。为

此,笔者探讨了BDNF基因多态性对帕罗西汀治疗2型糖尿病伴抑郁、焦虑症状患者疗效的影响,以为临床用药提供依据。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选择2008—2010年在我院住院的糖尿病伴有抑郁、焦虑症状的患者52例,其中男性20例,女性32例。所有患者均符合1999年世界卫生组织(WHO)专家委员会公布的2型糖尿病诊断标准,即符合糖尿病症状,且任意时间血浆葡萄糖 ≥ 11.1 mmol/L,或空腹血浆葡萄糖 ≥ 7.0 mmol/L,或葡萄糖耐量试验2 h血浆葡萄糖 > 11.1 mmol/L;均无酮症酸中毒、高渗性昏迷、感染和严重的心脑血管疾病,无神经系统疾病及精神病史,女性患者为非妊娠期;病程均为2~10年;所有患者均常规采用降糖药物及降压、降血脂药物治疗半年以上。采用汉密尔顿抑郁量表(HAMD,17项)和汉密尔顿焦虑量表(HAMA,14项)评价患者的抑郁和焦虑状态,HAMD ≥ 17 分为抑郁状态,HAMA ≥ 14 分为焦虑状态。本研究中所有患者均符合抑郁、焦虑

[△] 基金项目:江苏省卫生厅医学科技发展基金资助项目(No.200707)

* 副主任药师,本科。研究方向:药事管理、临床药学。电话:0519-81087628。E-mail:liugj66@163.com

症状。本研究经我院伦理委员会批准,所有患者或家属均签署了知情同意书。

1.2 研究方法

采集患者肘静脉血 5 ml(用肝素抗凝),采用天根生化科技(北京)有限公司生产的天根基因组提取试剂盒提取基因组 DNA。采用聚合酶链反应-限制性片段长度多态性(Polymerase chain reaction-restriction fragment length polymorphism, PCR-RFLP)检测 COMT 基因 Val66Met 位点多态性,引物序列如下:扩增上游引物 5'-AGA AGA GGA GGC TCC AAA GG-3'和扩增下游引物 5'-AAA CAT CCG AGG ACA AGG TG-3'。聚合酶链反应(PCR)体积为 25 μ l,其中 DNA 模板 150 ng,10 PCR buffer 2.5 μ l,引物各 1 μ l(6.25 pmol/ μ l),Taq 酶 2.5 U(5 U/ μ l)。PCR 反应条件:95 $^{\circ}$ C 预变性 3 min,95 $^{\circ}$ C 30 s,60 $^{\circ}$ C 30 s,72 $^{\circ}$ C 30 s,共 40 个循环,然后 72 $^{\circ}$ C 下延伸 7 min,4 $^{\circ}$ C 下保存。PCR 扩增产物为 164 bp。采用美国 Applied Biosystems 公司的 ABI 3730xl 全自动 DNA 测序仪测定基因型。根据患者的基因型分为 Met/Met、Val/Val、Val/Met 基因组。

所有纳入研究的对象在常规降血糖、降血压、降血脂治疗同时,接受糖尿病健康教育,并予以抗抑郁药帕罗西汀治疗,20 mg,qd,每日晨起口服,疗程为 4 周。

1.3 观察指标

测定患者治疗前后的空腹血糖、餐后 2 h 血糖。采用 HAMD、HAMA 分别于入组前及治疗第 1、2、3、4 周末评定患者的抑郁、焦虑程度。

1.4 统计学方法

采用 SPSS 16.0 统计软件进行数据统计。治疗前、后数据以 $\bar{x} \pm s$ 表示,采用 *t* 检验。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 基因多态性分布

经检测,携带 Met/Met 基因患者 12 例,占 23.08%,平均年龄(66.00 \pm 10.52)岁;Val/Val 基因患者 15 例,占 28.85%,平均年龄(61.67 \pm 10.17)岁;Val/Met 基因患者 25 例,占 48.08%,平均年龄(59.24 \pm 12.40)岁。

2.2 不同基因型患者治疗前后 HAMD、HAMA 评分比较

各组患者治疗第 1、2、3、4 周末 HAMD 和 HAMA 评分与上一周比较,差异均有统计学意义($P < 0.01$);治疗 4 周后各组患者间评分比较,差异无统计学意义($P > 0.05$),详见表 1。

表 1 不同基因型患者治疗前后 HAMD、HAMA 评分比较(分, $\bar{x} \pm s$)

Tab 1 Comparison of scores of HAMD among different gene groups before and after treatment(score, $\bar{x} \pm s$)

时间	Met/Met组(n=12)		Val/Val组(n=15)		Val/Met组(n=25)	
	HAMD评分	HAMA评分	HAMD评分	HAMA评分	HAMD评分	HAMA评分
治疗前	22.92 \pm 1.73	21.25 \pm 2.14	24.07 \pm 3.41	22.40 \pm 4.14	23.24 \pm 1.45	21.96 \pm 1.62
治疗第1周末	20.58 \pm 2.11*	18.58 \pm 1.98*	21.80 \pm 2.54*	20.20 \pm 3.55*	21.20 \pm 1.32*	19.72 \pm 1.59*
治疗第2周末	16.83 \pm 2.52*	15.58 \pm 2.15*	16.53 \pm 2.70*	16.27 \pm 3.45*	16.84 \pm 1.80*	16.32 \pm 1.91*
治疗第3周末	12.92 \pm 2.19*	11.50 \pm 1.31*	12.53 \pm 2.47*	11.53 \pm 2.56*	12.48 \pm 1.78*	11.96 \pm 1.46*
治疗第4周末	9.00 \pm 1.35**	8.50 \pm 1.31**	9.07 \pm 1.28**	8.47 \pm 1.36**	8.64 \pm 1.19**	8.44 \pm 1.16**

与上一周比较: * $P < 0.01$; 组间比较: # $P > 0.05$

vs. last week: * $P < 0.01$; vs. other group: # $P > 0.05$

2.3 不同基因型患者治疗前后血糖变化比较

与治疗前比较,治疗后所有患者空腹血糖、餐后 2 h 血糖均显著降低,差异有统计学意义($P < 0.01$);但不同基因组间比较,差异无统计学意义($P > 0.05$),详见表 2。

3 讨论

表 2 不同基因型患者治疗前后血糖变化比较(mmol/L, $\bar{x} \pm s$)

Tab 2 Comparison of the changes of blood glucose among different gene groups before and after treatment(mmol/L, $\bar{x} \pm s$)

时间	Met/Met组(n=12)		Val/Val组(n=15)		Val/Met组(n=25)	
	空腹血糖	餐后 2 h 血糖	空腹血糖	餐后 2 h 血糖	空腹血糖	餐后 2 h 血糖
治疗前	15.50 \pm 1.30	21.29 \pm 1.53	14.73 \pm 2.57	21.09 \pm 3.16	14.30 \pm 1.57	20.77 \pm 2.14
治疗第4周末	7.59 \pm 0.32**	8.28 \pm 0.31**	7.79 \pm 0.44**	8.53 \pm 0.43**	7.56 \pm 0.43**	8.42 \pm 0.39**

与治疗前比较: * $P < 0.01$; 组间比较: # $P > 0.05$

vs. before treatment: * $P < 0.01$; vs. other group: # $P > 0.05$

抑郁症是各种原因引起的以抑郁为主要症状的一组心境障碍或情感障碍性疾病,临床上以心境低落、思维迟缓、认知功能损害、意志活动减退和躯体症状为主,约 15% 的患者伴有自杀倾向。国外有研究^[4]发现,糖尿病患者发生抑郁的比例是非糖尿病患者的 2 倍,约 30% 的糖尿病患者存在不同程度的抑郁,其中 10% 的患者有重度抑郁。刘彦君等^[5]的研究表明,糖尿病患者抑郁患病率为 38.3%。

帕罗西汀能选择性抑制 5-HT 再摄取,提高神经突触间隙内 5-HT 的浓度而发挥抗抑郁作用。帕罗西汀临床广泛用于治疗 2 型糖尿病伴抑郁、焦虑症状,但疗效存在个体差异。越来越多的证据表明,BDNF 参与了精神异常的病理生理过程。BDNF 属于 NGF 家族,在成年哺乳动物脑内广泛表达,在神经系统发育和功能维持中具有至关重要的作用。BDNF 是 5-HT 能神经元的生长因子,应激可致 BDNF 下降,低水平的 BDNF 也能影响 5-HT 的含量,从而参与抑郁症的形成^[6]。BDNF 基因位于 11 号染色体短臂 11p14,由 11 个外显子组成。BDNF 基因编码一个前体肽,此肽经过蛋白酶水解形成成熟的 BDNF 蛋白。BDNF 基因 SNP 位点(Val66Met)与抑郁、焦虑等精神疾病有关。Choi MJ 等^[9]研究发现,BDNF Val66Met 多态性与西酞普兰的疗效有关。Reiji Y 等^[7]的研究却发现,血清 BDNF 水平只是抑郁的一种生物学状态指标,帕罗西汀疗效和 BDNF 基因多态性无关。虽然有关 BDNF 基因多态性的多项研究结果不一致,BDNF 是否与抑郁症、抗抑郁药疗效有关,目前尚存在争论,但其潜在的功能多态性依然是目前的研究热点之一。

本研究通过研究 BDNF 基因位点(Val66Met)上 Val/Val、Val/Met 和 Met/Met 3 种基因多态性对帕罗西汀疗效的影响,发现三组治疗结果无显著性差异,表明 BDNF 基因多态性与帕罗西汀的疗效可能并不相关。这一结果与 Reiji Y 等^[7]的研究一致,但与吴天文等^[8]对女性患者使用帕罗西汀抗抑郁治疗的结果不一致。考虑可能与性别、发病年龄、病种及轻重程度、抽样误差、样本数量等有关,上述结论尚需进一步研究。本研究同时表明,不同基因型治疗后 HAMD、HAMA 评分均较治疗前减少,血糖得到有效控制,说明帕罗西汀能有效改善 2 型糖尿病伴抑郁、焦虑患者的症状。本研究结果与宋兵福、孙洪军、曹秀文等^[9-11]关于 2 型糖尿病患者加用帕罗西汀治疗能有效改善抑郁症状和改善血糖报道结果一致。

本研究结果表明,帕罗西汀能有效改善糖尿病患者伴发的抑郁、焦虑症状,疗效显著,依从性好,并能促进血糖控制。但 BDNF 基因多态性可能与帕罗西汀疗效无关,此结论尚需进一步大样本研究证实。

参考文献

- [1] 孙冰,孙海玲,班博,等.行为干预对 2 型糖尿病患者生活质量心理状况和代谢性指标控制的影响[J].中国行为医学科学,2005,14(2):175.
- [2] 彭文兴,符棘玉,蒋丽丽,等.HPLC-MS 法测定血浆中的

氟伏沙明对比氯米帕明治疗强迫症的疗效与安全性的Meta分析^Δ

何敏^{1*}, 白菁², 王艳涛^{1#}, 杨荣梅¹(1. 杭州市第七人民医院, 杭州 310013; 2. 空军杭州航空医学鉴定训练中心, 杭州 310007)

中图分类号 R749; R971.4 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2013)28-2620-04

DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2013.28.10

摘要 目的: 系统评价氟伏沙明对比氯米帕明治疗强迫症(OCD)的疗效与安全性。方法: 计算机检索中国期刊全文数据库、万方数据库、维普数据库, 收集国内公开发表的关于氟伏沙明对比氯米帕明治疗OCD的随机对照试验(RCT), 对纳入研究进行方法学评价后, 采用Rev Man 4.2统计学软件进行Meta分析。结果: 共纳入11项RCT, 合计625例患者。Meta分析结果显示, 氟伏沙明治疗强迫症的总有效率[OR=1.12, 95%CI(0.80, 1.55), P=0.51]、痊愈率[OR=1.20, 95%CI(0.80, 1.80), P=0.38]与氯米帕明比较, 差异无统计学意义; 但氟伏沙明组的不良反应发生率显著低于氯米帕明组, 两组比较差异有统计学意义(P<0.05)。结论: 氟伏沙明治疗OCD疗效与氯米帕明相当, 但安全性更好。

关键词 氟伏沙明; 氯米帕明; 强迫症; Meta分析

Meta-analysis of Efficacy and Safety of Fluvoxamine and Clomipramine in the Treatment of Obsessive-compulsive Disorder

HE Min¹, BAI Jing², WANG Yan-tao¹, YANG Rong-mei¹(1. Hangzhou Seventh People's Hospital, Hangzhou 310013, China; 2. Aviation Medical Evaluation & Training Center of Airforce in Hangzhou, Hangzhou 310007, China)

ABSTRACT OBJECTIVE: To compare the efficacy and safety of fluvoxamine and clomipramine in the treatment of obsessive-compulsive disorder. METHODS: Retrieved from CNKI, Wanfang database, VIP database, domestic published RCT about fluvoxamine vs. clomipramine in the treatment of obsessive-compulsive disorder were collected, and the methodology of included studies was evaluated. Rev Man 4.2 statistical software was used for Meta-analysis. RESULTS: A total of 11 RCT were included, involving 625 patients. Meta-analysis showed that the total effective rate [OR=1.12, 95%CI(0.88, 1.55), P=0.51] and cure rate [OR=1.20, 95%CI(0.80, 1.80), P=0.38] of fluvoxamine were not statistically significant different from those of clomipramine; the incidence of ADR in fluvoxamine group was significantly lower than in clomipramine group, there was statistical significance (P<0.05). CONCLUSIONS: Efficacy of fluvoxamine is similar to clomipramine in the treatment of obsessive-compulsive disorder, but shows better safety.

KEY WORDS Fluvoxamine; Clomipramine; Obsessive-compulsive disorder; Meta-analysis

- 帕罗西汀及人体内药动学研究[J]. 中国药理学杂志, 2003, 38(11):868.
- [3] Choi MJ, Kang RH, Lim SW, *et al.* Brain-derived neurotrophic factor gene polymorphism (Val66Met) and citalopram response in major depressive disorder[J]. *Brain Res*, 2006, 1118(1):176.
- [4] 徐娜, 王建华. 糖尿病并发抑郁症的研究进展[J]. 国际内分泌代谢杂志, 2007, 27(1):50.
- [5] 刘彦君, 宋晓菲, 王爱红, 等. 2型糖尿病患者抑郁患病情况调查[J]. 中国糖尿病杂志, 2004, 12(2):123.
- [6] Miczek KA. Commentary on Fuchs *et al* examining novel concepts of the pathophysiology of depression in the chronic psychosocial stress paradigm in tree shrews[J]. *Behav Pharmacol*, 2004, 15(5-6):365.
- [7] Reiji Y, Taro K, Akihito S, *et al.* The brain-derived neurotrophic factor (BDNF) polymorphism Val66Met is associated with neither serum BDNF level nor response to selective serotonin reuptake inhibitors in depressed Japanese patients[J]. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*, 2011, 35(4):1022.
- [8] 吴天文, 杨蓓, 蔡少荣, 等. BDNF基因多态性与女性抑郁症帕罗西汀治疗反应的关系[J]. 现代妇产科进展, 2008, 17(8):585.
- [9] 宋兵福, 伍毅, 陈一郡, 等. 帕罗西汀对2型糖尿病伴发抑郁患者疗效观察[J]. 山东精神医学, 2006, 19(4):255.
- [10] 孙洪军. 帕罗西汀治疗糖尿病伴发焦虑抑郁障碍对照研究[J]. 临床心身疾病杂志, 2007, 13(1):11.
- [11] 曹秀文. 帕罗西汀治疗2型糖尿病并抑郁患者的疗效观察[J]. 中国卫生产业, 2007, 48(35):74.
- Δ 基金项目: 空军后勤部卫生部队科研课题(No. BKJ10R019)
* 药师, 本科。研究方向: 临床药学。电话: 0571-85121040
通信作者: 主管药师, 本科。研究方向: 医院药学、临床药学。
电话: 0571-85126611。E-mail: wangyt168@126.com
- (收稿日期: 2012-11-29 修回日期: 2013-04-10)