

· 定性系统综述 ·

抑郁症的蛋白质组学生物标记物

唐莉¹, 宋映旭^{1,2}, 杨雪^{1,3}, 杨俊杰^{1,3}, 唐文诚¹, 何淼泉¹

(1. 四川省精神卫生中心·绵阳市第三人民医院, 四川 绵阳 621000;

2. 西南医科大学, 四川 泸州 646000;

3. 川北医学院, 四川 南充 637000)

【摘要】 本文目的是对应用蛋白质组学技术发现的抑郁症生物标记物进行综述, 以为抑郁症特异性生物标记物的确认提供参考。抑郁症是一种常见的心理疾病, 诊断和疗效评估依赖于临床主观判断, 缺乏客观的诊断工具。蛋白质组学是发现和验证生物标记物的主要方法, 本文综述了抑郁症患者脑组织、脑脊液及血液中的蛋白质组学生物标记物, 以及抑郁症生物标记物筛选的最新策略。

【关键词】 抑郁症; 蛋白质组学; 生物标记物

开放科学(资源服务)标识码(OSID):



微信扫描二维码

听独家语音释文

与作者在线交流

中图分类号: R749.4

文献标识码: A

doi: 10.11886/scjsws20220301001

Proteomic biomarkers of depression

Tang Li¹, Song Yingxu^{1,2}, Yang Xue^{1,3}, Yang Junjie^{1,3}, Tang Wencheng¹, He Miaquan¹

(1. Sichuan Mental Health Center·The Third People's Hospital of Mianyang, Mianyang 621000, China;

2. Southwest Medical University, Luzhou 646000, China;

3. North Sichuan Medical College, Nanchong 637000, China)

【Abstract】 This study aims to review the biomarkers of depression discovered by proteomic techniques to guide the identification of specific biomarkers for depression. Depression is a common psychological disease, and its diagnosis and efficacy evaluation rely on subjective clinical evaluation, lacking objective diagnostic tools. Proteomics is the primary method to discover and verify biomarkers. This study reviews proteomic biomarkers in brain tissue, cerebrospinal fluid and blood of patients with depression, as well as the latest strategies for screening biomarkers of depression.

【Keywords】 Depression; Proteomics; Biomarker

抑郁症是一种发病率高、复发率高的情感性精神障碍, 以心境低落、兴趣丧失以及精力缺乏为核心症状, 严重影响个体的社会功能。世界卫生组织(WHO)2017年发布的报告指出, 世界范围内抑郁症患者超过3亿, 全球平均患病率约为4.4%^[1]。中国精神卫生调查结果显示^[2], 我国有超9500万抑郁症患者, 抑郁症的终身患病率为6.9%, 并存在低龄化趋势。抑郁症的诊断主要基于临床医生对患者的访谈以及对临床症状的主观评估, 而缺乏血液标本检测、影像学检查等客观的诊断工具。因此, 抑郁症客观诊断生物标记物的探索获得了广泛关注。

理想的生物标记物应具备敏感性、特异性及可测量的特点, 以帮助临床医生对抑郁症进行诊断,

并预测治疗反应。蛋白质组学是机体在特定的时间和环境条件下表达的所有蛋白质, 体现了基因组学的动态过程, 可检测在基因或转录水平无法检测到的体内疾病相关的改变, 并有助于阐明疾病背后的生物学机制, 是发现和验证生物标记物的首选方法^[3]。双向凝胶电泳联合质谱(2DE-MS)是蛋白质组学的基础, 后来液相色谱-串联质谱(LC-MS/MS)、稳定同位素标签(ICAT、iTRAQ、ICPL和TMT等)及非标记定量的应用, 实现了对几乎所有蛋白质的定量检测^[4]。用于抑郁症患者蛋白质组学研究的临床样本主要包括脑组织、脑脊液、血液、尿液、粪便、唾液和泪液, 多种抑郁症生物标记物被发现, 包括单胺类神经递质[如5羟色胺(5-HT)等]、肿瘤坏死因子(TNF- α)、C反应蛋白(CRP)以及脑源性神经营养因子(BDNF)等^[5]。本文对更具临床指导意义且报道较多的脑组织、脑脊液和血液样本中的蛋白质组

基金项目: 四川省卫健委课题(项目名称: 应用组学技术筛选MECT治疗抑郁症客观生物学指标的临床研究, 项目编号: 19PJ054)

学生物标记物进行综述,以期为抑郁症的特异性生物标记物的确认提供参考。

1 资料与方法

1.1 资料来源与检索策略

1.1.1 资料来源

于2022年1月在中国知网、万方数据知识服务平台、维普中文期刊服务平台和PubMed数据库进行计算机检索,检索时限为建库至2022年1月。

1.1.2 检索策略

检索主题词:抑郁症(depression)、抑郁障碍(depressive disorder)、蛋白质组学(proteomics);中文检索式:抑郁症 and 蛋白质组学,抑郁障碍 and 蛋白质组学;英文检索式:((depression) OR (depressive disorder) AND proteomics)。

1.2 文献纳入与排除标准

纳入标准:①研究对象符合抑郁症诊断标准,研究样本为抑郁症患者脑组织、脑脊液或血液,研究方法为蛋白质组学的相关文献;②文献观点准确详实,具有科学性、前瞻性、创新性;③公开发表的中英文文献。排除标准:①重复发表或重复检出的文献;②无法获得全文的文献。

1.3 文献筛选与质量评估

严格按照文献纳入和排除标准进行文献检索与筛选。删除重复文献后,通过阅读文献题目和摘要进行初步筛选,再阅读全文进行二次筛选。对于存在争议的文献,征求专家意见,若研究内容相似,则取证据等级较高的文献。文献整体质量较好,目的明确,方法与结论清楚,但同质性较差,不适合进行Meta分析,故作定性描述。

2 结果

2.1 纳入文献基本情况

初步检索共获取文献970篇,其中英文文献798篇,中文文献172篇;最早的文献发表于2000年,最新的文献发表于2021年。通过删除重复文献,对标题、摘要及全文进行阅读筛选,最终纳入文献56篇,其中研究样本为抑郁症患者脑组织的文献有9篇、脑脊液14篇、血液33篇。文献筛选流程见图1。

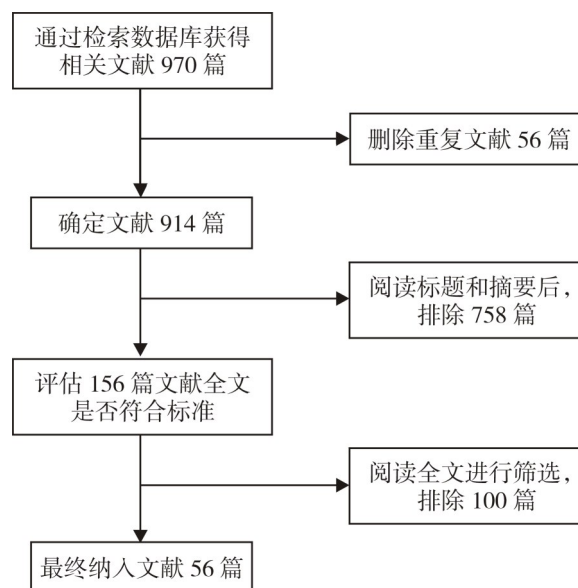


图1 文献筛选流程图

2.2 抑郁症患者脑组织的蛋白质组学研究

抑郁症的发生与大脑功能失调有关,对脑组织的研究有助于对抑郁症进一步认识。Johnston-Wilson等^[6]利用双向凝胶电泳、多变量分析和蛋白质测序对19例重度抑郁症患者额叶皮层组织的研究表明,碳酸酐酶和天冬氨酸转氨酶上调,神经胶质原纤维酸性蛋白和果糖二磷酸缩醛酶C下调。Beasley等^[7]对重度抑郁症患者前扣带皮层进行分析,鉴定出乌头酸水合酶、苹果酸脱氢酶、ATP合酶等19种蛋白质。线粒体分裂蛋白(Drp1)、突触小体相关蛋白29(SNAP29)、谷氨酸脱羧酶抗体67(GAD-67)、谷氨酸受体1(mGluR1)和氨基酸转运蛋白3(EAAT3)可能是重度抑郁症不同病程期(发作期、缓解期和复发期)的特征性蛋白^[8]。

一项对重度抑郁症患者死后大脑 Brodmann 10 区进行的靶向蛋白质组学分析,鉴定了11个可能的生物标记物:特异性GTP活化酶、锚定蛋白3(ANK3)、钙调素依赖性蛋白激酶II- β 亚基及 γ 亚基、丝裂原活化蛋白激酶8(MAPK8)等^[9]。Gottschalk等^[10]关于重度抑郁症患者大脑 Brodmann10 区的研究发现了524种差异蛋白,其中参与谷氨酸代谢途径的许多蛋白均出现上调。同样,在重度抑郁症患者大脑 Brodmann9 区也存在39个差异蛋白,这些差异蛋白主要与能量代谢和突触功能有关^[11]。Martins-de-Souza等^[12]对重度抑郁症患者死后背外侧前额叶皮层磷酸化蛋白组学研究显示,有90个蛋白存在不同水平的磷酸化,主要与突触传递和细胞结构相关。

对抑郁症和双相情感障碍患者死后垂体的蛋

白质组学分析显示,与对照组和双相情感障碍患者相比,重度抑郁症患者存在激素原转化酶羧基肽酶 E 和脯氨酸寡肽酶转化酶水平降低,提示重度抑郁症患者的垂体可能发生激素原加工的改变;重度抑郁症患者垂体激素促阿片黑皮质素(POMC)和甘丙肽(galanin)水平未见升高,而在双相障碍患者中升高^[13]。Capuano 等^[14]研究表明,胰岛素样生长因子结合蛋白(IGFBP-5)与老年抑郁症有关。

2.3 抑郁症患者脑脊液的蛋白质组学研究

脑脊液直接与大脑接触,可能是准确反映中枢神经系统状态的物质。Brunner 等^[15]在 2005 年首次对抑郁症患者脑脊液进行双向凝胶电泳-蛋白质组学分析,比较了 7 例有自杀倾向和 7 例无自杀倾向的重度抑郁症患者,结果显示,有自杀倾向者脑脊液中存在一种分子量为 33 kDa、等电点为 5.2 的特征性蛋白,但由于分离所得的蛋白量较少,无法在质谱中鉴定。另一项使用表面增强激光解吸电离飞行时间质谱(SELDI-MS)对不同精神疾病患者的脑脊液进行研究,结果表明,重度抑郁症患者脑脊液中神经分泌蛋白(VGF)和分泌粒蛋白 II(SCG2)的水平发生了改变^[16]。另一项研究检测到属于同一蛋白家族的脑脊液分泌粒蛋白 I(SCG1)水平降低^[17]。在老年女性抑郁症患者脑脊液中检测到神经丝轻链蛋白(NFL)水平较高^[18],与对重度抑郁症患者脑组织研究的结果一致^[9-10]。Kern 等^[19]研究显示,重度抑郁症患者脑脊液中白介素-8(IL-8)和白介素-6(IL-6)水平均存在差异。Franzen 等^[20]研究表明,炎症蛋白如 IL-6 和转录激活因子 3(STAT3)等均与重度抑郁症相关。

BDNF 被认为是抑郁症潜在的生物标记物。Diniz 等^[21]研究显示,老年抑郁症患者脑脊液 BDNF 水平下降,但在 Martinez 等^[22]的研究中,抑郁症患者与对照组脑脊液 BDNF 水平无显著差异。脑脊液下丘脑分泌素-1(Hcrt-1)与抑郁发作之间没有相关性,可能不推荐将 Hcrt-1 作为抑郁症的特异性生物标记物^[23]。Deuschle 等^[24]研究也表明,重度抑郁症患者和阿尔茨海默病患者脑脊液中 Hcrt-1 水平差异无统计学意义。在 Pomara 等^[25]的研究中,老年重度抑郁症患者的脑脊液中 β 淀粉样蛋白 42(β -Amyloid 42)水平低于健康对照组,与其他研究报道的结果不同。Maccarrone 等^[26]使用蛋白质芯片技术测量脑脊液中预先选定的 19 个生物标记物,以鉴别健康个体和双相情感障碍、精神分裂症和抑郁症患者。Al Shweiki

等^[27]研究显示,重度抑郁症患者脑脊液中膜突触蛋白(NRXN3)、接触素相关蛋白(CNTNAP4)和谷氨酸离子受体 AMPA 型亚基(GRIA4)等 8 种蛋白的水平较低。

2.4 抑郁症患者血液的蛋白质组学研究

2.4.1 抑郁症特异性生物标记物的发现

早期的研究主要以未治疗的首发抑郁症患者为对象,应用 2DE-MS 比较其与健康对照组之间的差异蛋白^[28-34]。在抑郁症患者血浆中发现了胰岛素、基质金属蛋白酶-9(MMP-9)、肿瘤坏死因子(TNF)受体、载脂蛋白 D(ApoD)、载脂蛋白 B-100(ApoB100)、铜蓝蛋白以及 IL-5、IFN- γ 、IL-13 等炎症因子,在血清中发现了纤维蛋白原 α (FGA)、激肽原 1(KNG1)等多个差异蛋白。部分学者致力于筛选抑郁症特异性诊断标记物,通过检测重度抑郁症、双相情感障碍和精神分裂症患者血清和血浆中的差异蛋白来实现^[35-37],结果显示, α -酸性糖蛋白、甘露糖受体 C2、巯基氧化酶以及载脂蛋白 A1(ApoA1)等可能是抑郁症与双相情感障碍的差异蛋白。

2.4.2 抑郁症诊断及疗效评估标记物的筛选

多项研究将抑郁症患者与双相情感障碍患者进行比较^[38-42],或者对比抑郁症患者治疗前后血液蛋白质组学的变化^[43-46],以筛选可鉴别诊断或疗效预测的标记物。Kittel-Schneider 等^[38]使用多路复用免疫法分析重度抑郁症和双相情感障碍患者血清,结果显示血小板衍生生长因子-BB(PDGF-BB)和血小板应答蛋白-1(TSP-1)为差异蛋白。在另一项使用酶联免疫吸附法(ELISA)检测的研究中,PDGF-BB 也被认为是重度抑郁症和双相情感障碍的差异蛋白^[39]。另有研究显示,Ras 相关蛋白 7a(rab7a)、Rho 相关蛋白激酶 2(ROCK2)、输出蛋白-7(Exportin-7)^[40]以及胆固醇酯转移蛋白(CETP)、丝氨酸蛋白酶 2(MASP2)和 ApoD^[41]是鉴别重度抑郁症和双相情感障碍的特异性生物标记物。Martins-de-Souza 等^[42]使用免疫印迹法对 41 例重度抑郁症患者血浆进行检测,结果表明 FGA 可作为抗抑郁药的疗效指标。研究表明,未经药物治疗的重度抑郁症患者血浆中氧化应激生物标记物谷胱甘肽血红蛋白(GS-Hb)水平较高,但接受选择性 5-羟色胺再摄取抑制剂(selective serotonin reuptake inhibitors,SSRIs)治疗六周后与治疗前相比,差异无统计学意

义^[43]。锌 α 2糖蛋白(ZA2G)和角蛋白II型细胞骨架(K2C1)这两种炎症相关蛋白以及甲状腺素和甲状腺素结合球蛋白也可用于重度抑郁症的诊断和疗效评估^[44-45]。

2.4.3 抑郁症特异性生物标记物的验证

一些研究通过ELISA法测定抑郁症患者血清/血浆中特定蛋白的差异^[47-51],结果显示 α 1-抗胰蛋白酶(α 1-AT)、BDNF、皮质醇、TNF、铜蓝蛋白、 α 胰蛋白酶抑制剂重链H4(ITIH4)可能是抑郁症的特征蛋白^[47-48]。45个与凝血和炎症相关的差异蛋白、促炎因子和血栓前表型上调均与抑郁症患者的自杀行为相关^[49]。细胞粘素C(TNC)水平升高可能增加抑郁症患者的自杀风险^[50]。Tao等^[51]研究显示,青少年首发抑郁症患者血清超敏C反应蛋白(hs-CRP)和TNF- α 与对照组相比差异无统计学意义,组胺水平高于对照组。还有一些研究应用质谱方法对一组包含多个可能的生物标记物进行验证^[52-57]。铜蓝蛋白等部分因子在不同研究中的表达结果相反^[48,52]。Lee等^[53]采用LC-MS对10例重度抑郁症患者和10例健康对照组的血清进行定量质谱分析,再在25例患者和25例健康对照组中进行验证,鉴定了一个由6种蛋白质组成的血清生物标记物组:ApoD、ApoB、维生素D结合蛋白(VDBP)、铜蓝蛋白、角蛋白和纤维蛋白1,对重度抑郁症的诊断准确率为68%。但上述研究鉴定出的蛋白各不相同。

2.4.4 抑郁症生物标记物检测面板的研发

抑郁症的发生是多种因素综合作用所致,学者们认为未来可开发一种用于检测多个生物标记物的检测面板。世界生物精神病学会联合会(WFSBP)遗传学工作组于2017年发表的共识论文也指出,许多重度抑郁症和抗抑郁药物反应的标记物已经在遗传、表观遗传、基因表达和蛋白水平上进行了研究,9个血清生物标记物组(包括BDNF、皮质醇和可溶性TNF- α 受体II型)在鉴别重度抑郁症和健康对照组中显示出良好的敏感性和特异性,但仍需进一步证实。未来的检测可能包括不同类型生物标记物的组合,并针对重度抑郁症亚型或病理进行特异性检测^[58]。Shin等^[59]分析了重度抑郁症、双相情感障碍和健康对照组的血浆样本各72例,建立了包含9个与神经、氧化应激、免疫和炎症生物功能有关的蛋白质的诊断模型。Shi等^[60]研究显示,CRP、抗凝血酶III(AT-III)、ITIH4和VDBP可准确

鉴别重度抑郁症。Kim等^[61]研究表明,血小板碱性蛋白(PPBP)、血小板第4因子(PF4)、甘油醛-3-磷酸脱氢酶(GAPDH)和胸腺素 β 4(T β 4)在重度抑郁症患者血浆中表达更高,而凝血因子XIII A1(FXIII A1)在双相情感障碍患者中表达更高。

2.5 抑郁症生物标记物的最新筛选策略

部分学者对蛋白质组数据与基因组数据关联并进行二次分析,筛选抑郁症生物标记物。Wingo等^[62]将抑郁症全基因组关联研究(GWAS)的结果($n=500\ 199$)与人脑蛋白质组($n=376$)进行蛋白质组关联研究,随后采用孟德尔随机化方法,确定了19个与抑郁症因果关系一致的基因,它们通过各自顺式调节的脑蛋白丰度发挥作用,关联分析确定了染色体分离样蛋白(CSE1L)、人钙结合线粒体载体蛋白(SLC25A12)和人蛋白酶体 β 亚基4型(PSMB4)等25个与抑郁症相关的大脑蛋白质。Liu等^[63]对两个独立大脑蛋白质组学研究(样本量分别为376和152)进行了全基因组关联分析,确定了抑郁症等常见精神疾病调节基因及风险蛋白。Cheng等^[64]完成了血浆蛋白数据集($n=3\ 301$)全基因组关联研究,采用连锁不平衡评分回归分析方法,对3 283个血浆蛋白进行遗传相关性分析。这种对蛋白质组与基因组数据关联分析的研究方式可能有助于抑郁症生物标记物的确定。

3 小结与展望

本文梳理了应用蛋白质组学技术发现的抑郁症患者脑组织、脑脊液和血液中的生物标记物的相关研究。当前已发现了大量的生物标记物,但由于疾病的异质性特点,现有文献报道在研究对象、样本量、检测方法以及统计分析等方面各不相同,得到的结果不尽相同;同时,研究结果也显示,抑郁症的发生是多系统多因子作用的结果,其特异性生物标记物应该是一组含有多个因子,可能包括神经内分泌类(如皮质醇、BDNF)、氧化应激类(如铜蓝蛋白、皮质醇)、免疫相关因子(如PPBP、T β 4)、炎症因子(如白介素类、CRP、TNF- α)以及PDGF-BB、TSP-1、载脂蛋白等。通过关联基因组数据对现有抑郁症蛋白质组数据进行二次筛选,可为后期的确认研究提供参考。未来需要通过多组学技术相结合的大样本临床研究以及高通量统计分析来实现抑郁症生物标记物的确认。

参考文献

- [1] World Health Organization. Depression and other common mental disorders: global health estimates [M]. Geneva: World Health Organization, 2017: 7-8.
- [2] Lu J, Xu X, Huang Y, et al. Prevalence of depressive disorders and treatment in China: a cross-sectional epidemiological study [J]. *Lancet Psychiatry*, 2021, 8(11): 981-990.
- [3] Hernández B, Pennington SR, Parnell AC. Bayesian methods for proteomic biomarker development [J]. *EuPA Open Proteomics*, 2015, 9(C): 54-64.
- [4] Oliveira BM, Coorsen JR, Martins-de-Souza D. 2DE: the phoenix of proteomics[J]. *J Proteomics*, 2014, 104: 140-150.
- [5] Silva-Costa LC, Carlson PT, Guest PC, et al. Proteomic markers for depression[J]. *Adv Exp Med Biol*, 2019, 1118: 191-206.
- [6] Johnston-Wilson NL, Sims CD, Hofmann JP, et al. Disease-specific alterations in frontal cortex brain proteins in schizophrenia, bipolar disorder, and major depressive disorder. The atlanley neuropathology consortium [J]. *Mol Psychiatry*, 2000, 5(2): 142-149.
- [7] Beasley CL, Pennington K, Behan A, et al. Proteomic analysis of the anterior cingulate cortex in the major psychiatric disorders: evidence for disease-associated changes [J]. *Proteomics*, 2006, 6(11): 3414-3425.
- [8] Scifo E, Pabba M, Kapadia F, et al. Sustained molecular pathology across episodes and remission in major depressive disorder[J]. *Biol Psychiatry*, 2018, 83(1): 81-89.
- [9] Wesseling H, Gottschalk MG, Bahn S. Targeted multiplexed selected reaction monitoring analysis evaluates protein expression changes of molecular risk factors for major psychiatric disorders [J]. *Int J Neuropsychopharmacol*, 2014, 18(1): pyu015.
- [10] Gottschalk MG, Wesseling H, Guest PC, et al. Proteomic enrichment analysis of psychotic and affective disorders reveals common signatures in presynaptic glutamatergic signaling and energy metabolism [J]. *Int J Neuropsychopharmacol*, 2014, 18(2): pyu019.
- [11] Martins-de-Souza D, Guest PC, Harris LW, et al. Identification of proteomic signatures associated with depression and psychotic depression in post-mortem brains from major depression patients [J]. *Transl Psychiatry*, 2012, 2(3): e87.
- [12] Martins-de-Souza D, Guest PC, Vanattou-Saifouline N, et al. Phosphoproteomic differences in major depressive disorder postmortem brains indicate effects on synaptic function [J]. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci*, 2012, 262(8): 657-666.
- [13] Stelzhammer V, Alsaif M, Chan MK, et al. Distinct proteomic profiles in post-mortem pituitary glands from bipolar disorder and major depressive disorder patients [J]. *J Psychiatr Res*, 2015, 60: 40-48.
- [14] Capuano AW, Wilson RS, Honer WG, et al. Brain IGFBP-5 modifies the relation of depressive symptoms to decline in cognition in older persons [J]. *J Affect Disord*, 2019, 250: 313-318.
- [15] Brunner J, Bronisch T, Uhr M, et al. Proteomic analysis of the CSF in unmedicated patients with major depressive disorder reveals alterations in suicide attempters [J]. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci*, 2005, 255(6): 438-440.
- [16] Huang JT, Leweke FM, Oxley D, et al. Disease biomarkers in cerebrospinal fluid of patients with first-onset psychosis [J]. *PLoS Med*, 2006, 3(11): e428.
- [17] Ditzen C, Tang N, Jastorff AM, et al. Cerebrospinal fluid biomarkers for major depression confirm relevance of associated pathophysiology [J]. *Neuropsychopharmacology*, 2012, 37(4): 1013-1025.
- [18] Gudmundsson P, Skoog I, Waern M, et al. Is there a CSF biomarker profile related to depression in elderly women [J]. *Psychiatry Res*, 2010, 176(2-3): 174-178.
- [19] Kern S, Skoog I, Börjesson-Hanson A, et al. Higher CSF interleukin-6 and CSF interleukin-8 in current depression in older women. Results from a population-based sample [J]. *Brain Behav Immun*, 2014, 41: 55-58.
- [20] Franzen AD, Lam TT, Williams KR, et al. Cerebrospinal fluid proteome evaluation in major depressive disorder by mass spectrometry [J]. *BMC Psychiatry*, 2020, 20(1): 481.
- [21] Diniz BS, Teixeira AL, Machado-Vieira R, et al. Reduced cerebrospinal fluid levels of brain-derived neurotrophic factor is associated with cognitive impairment in late-life major depression [J]. *J Gerontol B Psychol Sci Soc Sci*, 2014, 69(6): 845-851.
- [22] Martinez JM, Garakani A, Yehuda R, et al. Proinflammatory and "resiliency" proteins in the CSF of patients with major depression [J]. *Depress Anxiety*, 2012, 29(1): 32-38.
- [23] Schmidt FM, Arendt E, Steinmetzer A, et al. CSF-hypocretin-1 levels in patients with major depressive disorder compared to healthy controls [J]. *Psychiatry Res*, 2011, 190(2-3): 240-243.
- [24] Deuschle M, Schilling C, Leweke FM, et al. Hypocretin in cerebrospinal fluid is positively correlated with Tau and pTau [J]. *Neurosci Lett*, 2014, 561: 41-45.
- [25] Pomara N, Bruno D, Sarreal AS, et al. Lower CSF amyloid beta peptides and higher F2-isoprostanes in cognitively intact elderly individuals with major depressive disorder [J]. *Am J Psychiatry*, 2012, 169(5): 523-530.
- [26] Maccarrone G, Ditzen C, Yassouridis A, et al. Psychiatric patient stratification using biosignatures based on cerebrospinal fluid protein expression clusters [J]. *J Psychiatr Res*, 2013, 47(11): 1572-1580.
- [27] Al Shweiki MR, Oeckl P, Steinacker P, et al. Proteomic analysis reveals a biosignature of decreased synaptic protein in cerebrospinal fluid of major depressive disorder [J]. *Transl Psychiatry*, 2020, 10(1): 144.
- [28] Domenici E, Willé DR, Tozzi F, et al. Plasma protein biomarkers for depression and schizophrenia by multi analyte profiling of case-control collections [J]. *PLoS One*, 2010, 5(2): e9166.
- [29] Xu HB, Zhang RF, Luo D, et al. Comparative proteomic analysis of plasma from major depressive patients: identification of proteins associated with lipid metabolism and immunoregulation [J]. *Int J Neuropsychopharmacol*, 2012, 15

- (10): 1413–1425.
- [30] Alawam K, Dudley E, Donev R, et al. Protein and peptide profiling as a tool for biomarker discovery in depression [J]. *Electrophoresis*, 2012, 33(24): 3830–3834.
- [31] Diniz BS, Sibille E, Ding Y, et al. Plasma biosignature and brain pathology related to persistent cognitive impairment in late-life depression [J]. *Mol Psychiatry*, 2015, 20(5): 594–601.
- [32] Chan MK, Cooper JD, Bot M, et al. Identification of an immune-neuroendocrine biomarker panel for detection of depression: a joint effects statistical approach [J]. *Neuroendocrinology*, 2016, 103(6): 693–710.
- [33] Gadad BS, Jha MK, Grannemann BD, et al. Proteomics profiling reveals inflammatory biomarkers of antidepressant treatment response: findings from the CO-MED trial [J]. *J Psychiatr Res*, 2017, 94: 1–6.
- [34] Kang G, Zhang Y, Liu R, et al. Fibrinogen and kininogen are potential serum protein biomarkers for depressive disorder [J]. *Clin Lab*, 2019, 65(10): 1887–1893.
- [35] Chen J, Huang C, Song Y, et al. Comparative proteomic analysis of plasma from bipolar depression and depressive disorder: identification of proteins associated with immune regulatory [J]. *Protein Cell*, 2015, 6(12): 908–911.
- [36] Ren J, Zhao G, Sun X, et al. Identification of plasma biomarkers for distinguishing bipolar depression from major depressive disorder by iTRAQ-coupled LC-MS/MS and bioinformatics analysis [J]. *Psychoneuroendocrinology*, 2017, 86: 17–24.
- [37] Schwarz E, Guest PC, Rahmoune H, et al. Identification of a biological signature for schizophrenia in serum [J]. *Mol Psychiatry*, 2012, 17(5): 494–502.
- [38] Kittel-Schneider S, Hahn T, Haenisch F, et al. Proteomic profiling as a diagnostic biomarker for discriminating between bipolar and unipolar depression [J]. *Front Psychiatry*, 2020, 11: 189.
- [39] Idemoto K, Ishima T, Niitsu T, et al. Platelet-derived growth factor BB: a potential diagnostic blood biomarker for differentiating bipolar disorder from major depressive disorder [J]. *J Psychiatr Res*, 2021, 134: 48–56.
- [40] Rhee SJ, Han D, Lee Y, et al. Comparison of serum protein profiles between major depressive disorder and bipolar disorder [J]. *BMC Psychiatry*, 2020, 20(1): 145.
- [41] Lee H, Rhee SJ, Kim J, et al. Predictive protein markers for depression severity in mood disorders: a preliminary trans-diagnostic approach study [J]. *J Psychiatr Res*, 2021, 142: 63–72.
- [42] Martins-de-Souza D, Maccarrone G, Ising M, et al. Plasma fibrinogen: now also an antidepressant response marker? [J]. *Transl Psychiatry*, 2014, 4(1): e352.
- [43] Mathew B, Srinivasan K, Johnson P, et al. Elevated levels of glutathionyl haemoglobin as an oxidative stress marker in patients with major depressive disorder [J]. *Indian J Med Res*, 2019, 149(4): 497–502.
- [44] Choi H, Mun S, Joo EJ, et al. Serum proteomic analysis of major depressive disorder patients and their remission status: Novel biomarker set of zinc- α -2-glycoprotein and keratin type II cytoskeletal I [J]. *Int J Biol Macromol*, 2021, 183: 2001–2008.
- [45] Woo HI, Park J, Lim SW, et al. Alteration of transthyretin and thyroxine-binding globulin in major depressive disorder: multiple reaction monitoring-based proteomic analysis [J]. *J Transl Med*, 2021, 19(1): 34.
- [46] Kim EY, Ahn HS, Lee MY, et al. An exploratory pilot study with plasma protein signatures associated with response of patients with depression to antidepressant treatment for 10 weeks [J]. *Biomedicines*, 2020, 8(11): 455.
- [47] Papakostas GI, Shelton RC, Kinrys G, et al. Assessment of a multi-assay, serum-based biological diagnostic test for major depressive disorder: a pilot and replication study [J]. *Mol Psychiatry*, 2013, 18(3): 332–339.
- [48] Lee J, Joo EJ, Lim HJ, et al. Proteomic analysis of serum from patients with major depressive disorder to compare their depressive and remission statuses [J]. *Psychiatry Investig*, 2015, 12(2): 249–259.
- [49] Yang Y, Chen J, Liu C, et al. The extrinsic coagulation pathway: a biomarker for suicidal behavior in major depressive disorder [J]. *Sci Rep*, 2016, 6: 32882.
- [50] Peng R, Dai W, Li Y. High serum levels of tenascin-C are associated with suicide attempts in depressed patients [J]. *Psychiatry Res*, 2018, 268: 60–64.
- [51] Tao R, Fu Z, Xiao L. Chronic food antigen-specific IgG-mediated hypersensitivity reaction as a risk factor for adolescent depressive disorder [J]. *Genomics Proteomics Bioinformatics*, 2019, 17(2): 183–189.
- [52] Stelzhammer V, Haenisch F, Chan MK, et al. Proteomic changes in serum of first onset antidepressant drug-naïve major depression patients [J]. *Int J Neuropsychopharmacol*, 2014, 17(10): 1599–1608.
- [53] Lee MY, Kim EY, Kim SH, et al. Discovery of serum protein biomarkers in drug-free patients with major depressive disorder [J]. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*, 2016, 69: 60–68.
- [54] Wang Q, Su X, Jiang X, et al. Discovery of serum protein biomarkers in drug-free patients with major depressive disorder [J]. *Neuroscience*, 2016, 330: 291–325.
- [55] Chan MK, Cooper JD, Bot M, et al. Identification of an immune-neuroendocrine biomarker panel for detection of depression: a joint effects statistical approach [J]. *Neuroendocrinology*, 2016, 103(6): 693–710.
- [56] Kim EY, Lee MY, Kim SH, et al. Diagnosis of major depressive disorder by combining multimodal information from heart rate dynamics and serum proteomics using machine-learning algorithm [J]. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*, 2017, 76: 65–71.
- [57] Han SYS, Cooper JD, Ozcan S, et al. Integrating proteomic, sociodemographic and clinical data to predict future depression diagnosis in subthreshold symptomatic individuals [J]. *Transl Psychiatry*, 2019, 9(1): 277.
- [58] Fabbri C, Hosak L, Mössner R, et al. Consensus paper of the

- WFSBP Task Force on Genetics: genetics, epigenetics and gene expression markers of major depressive disorder and antidepressant response [J]. *World J Biol Psychiatry*, 2017, 18 (1): 5-28.
- [59] Shin D, Rhee SJ, Lee J, et al. Quantitative proteomic approach for discriminating major depressive disorder and bipolar disorder by multiple reaction monitoring-mass spectrometry [J]. *J Proteome Res*, 2021, 20(6): 3188-3203.
- [60] Shi Y, Song R, Wang L, et al. Identifying plasma biomarkers with high specificity for major depressive disorder: a multi-level proteomics study [J]. *J Affect Disord*, 2020, 277: 620-630.
- [61] Kim H, Rhee SJ, Lee H, et al. Identification of altered protein expression in major depressive disorder and bipolar disorder patients using liquid chromatography-tandem mass spectrometry [J]. *Psychiatry Res*, 2021, 299: 113850.
- [62] Wingo TS, Liu Y, Gerasimov ES, et al. Brain proteome-wide association study implicates novel proteins in depression pathogenesis [J]. *Nat Neurosci*, 2021, 24(6): 810-817.
- [63] Liu J, Li X, Luo XJ. Proteome-wide association study provides insights into the genetic component of protein abundance in psychiatric disorders [J]. *Biol Psychiatry*, 2021, 90 (11) : 781-789.
- [64] Cheng S, Guan F, Ma M, et al. An atlas of genetic correlations between psychiatric disorders and human blood plasma proteome [J]. *Eur Psychiatry*, 2020, 63(1): e17.
- (收稿日期:2022-03-01)
(本文编辑:陈霞)

说 明

本刊2020年第33卷第6期《绵阳市居家在管精神分裂症患者药物治疗现状调查》一文由四川省基层卫生事业发展研究中心2018年立项项目资助(项目名称:居家在管精神分裂症患者治疗现状及影响因素调查研究,项目编号:SWFZ18-Y-21)。