

甲状腺功能相关基因多态性与抑郁障碍及抗抑郁治疗疗效的相关性研究

汪艳丽^a, 韩彩莉^b, 李卫^c, 谭文云^d, 徐盼盼^d, 张瑛琪^d, 苏冠丽^a, 靳小静^d

(河北医科大学第一医院 a. 精神卫生科; b. 医务处; c. 胃肠外科; d. 急诊科, 石家庄 050000)

摘要: **目的** 探讨甲状腺功能相关基因多态性 (single nucleotide polymorphism, SNP) 与抑郁障碍及抗抑郁治疗疗效的关系。**方法** 回顾性选择2015年3月~2021年6月于河北医科大学第一医院门诊或住院治疗的328例抑郁障碍患者为研究对象 (观察组), 并以患者的甲状腺功能分为异常组 ($n=141$) 和正常组 ($n=187$)。另招募同期健康志愿者536例作为对照 (对照组)。所有患者均接受8周治疗, 治疗前后采用汉密尔顿抑郁量表17项 (Hamilton depression scale 17, HAMD-17) 对抑郁状况进行评估, 根据疗效将患者分为缓解组 ($n=191$) 和非缓解组 ($n=137$), 比较两组患者的甲功相关基因 SNP 等位基因及基因型频率, 分析甲功相关基因不同等位基因及基因型与抗抑郁治疗疗效的关系。**结果** 对照组和观察组 rs2235544 位点 A 等位基因占比 49.53%, 55.34%, AA 基因型人群占比 23.13%, 32.01%, 差异具有统计学意义 ($\chi^2=5.486, 8.233$, 均 $P < 0.05$); 两组 rs2046045 位点 C 等位基因占比 82.28%, 92.23%, CC 基因型人群占比 66.98%, 86.59%, 差异具有统计学意义 ($\chi^2=33.567, 43.223$, 均 $P < 0.05$)。正常组和异常组 rs2235544 位点 A 等位基因占比 37.97%, 58.87%, AA 基因型人群占比 22.99%, 36.17%, 差异具有统计学意义 ($\chi^2=14.094, 6.825$, 均 $P < 0.05$); 两组 rs2046045 位点 C 等位基因占比 79.14%, 92.20%, CC 基因型人群占比 65.78%, 86.52%, 差异具有统计学意义 ($\chi^2=10.603, 18.311$, 均 $P < 0.05$)。缓解组和未缓解组 rs2235544 位点 A 等位基因占比 44.76%, 56.93%, AA 基因型人群占比 24.61%, 37.96%, 差异具有统计学意义 ($\chi^2=9.453, 7.984$, 均 $P < 0.05$); rs2046045 位点 C 等位基因占比 83.51%, 89.78%, CC 基因型人群占比 69.63%, 81.75%, 差异具有统计学意义 ($\chi^2=5.255, 0.648$, 均 $P < 0.05$)。rs2235544 位点的 AC, CC, AA 基因型患者治疗后 HAMD 总分为 4.87 ± 1.15 , 4.94 ± 1.06 和 8.63 ± 2.03 , 减分率为 79.59 ± 13.93 , 79.54 ± 14.82 和 62.96 ± 14.16 , 差异具有统计学意义 ($F=10.928, 5.678$, 均 $P < 0.05$)。rs2046045 位点的 AC, AA 和 CC 基因型患者治疗后 HAMD 总分为 4.98 ± 1.10 , 5.16 ± 1.23 和 7.54 ± 1.89 , 减分率为 79.04 ± 14.95 , 78.32 ± 15.07 和 66.95 ± 12.43 , 差异具有统计学意义 ($F=7.158, 2.212$, 均 $P < 0.05$)。rs2235544 位点的 CC, AC 和 AA 基因型的患者在焦虑/躯体化 ($5.14 \pm 1.22, 5.62 \pm 1.36$ 和 5.81 ± 1.79)、认知障碍 ($2.84 \pm 1.56, 4.97 \pm 1.69$ 和 5.13 ± 1.84)、绝望感 ($2.91 \pm 1.26, 4.83 \pm 1.65$ 和 5.57 ± 1.89) 方面比较, 差异具有统计学意义 ($F=2.735, 8.560, 10.338$, 均 $P < 0.05$)。rs2046045 位点的 AA, AC 和 CC 基因型的患者在认知障碍 ($3.05 \pm 1.24, 4.67 \pm 1.21$ 和 5.09 ± 1.22)、绝望感 ($2.87 \pm 1.19, 4.75 \pm 1.72$ 和 5.48 ± 1.92) 方面比较, 差异具有统计学意义 ($F=4.369, 3.576$, 均 $P < 0.001$)。**结论** 碘甲状腺原氨酸脱碘酶 I (DIO1) 基因 rs2235544 及 PDE8B 基因 rs2046045 多态性与抑郁障碍及抑郁症疗效相关; rs2235544 位点的 A 基因及 rs2046045 位点的 C 基因是抑郁障碍及抑郁症患者治疗效果不佳的危险因素。

关键词: 甲状腺功能相关基因多态性; 抑郁症

中图分类号: R749.41; Q786 文献标识码: A 文章编号: 1671-7414 (2023) 04-008-09

doi:10.3969/j.issn.1671-7414.2023.04.002

Association Study of Polymorphisms of Thyroid Function-related Genes with Depression and Antidepressant Efficacy

WANG Yanli^a, HAN Caili^b, LI Wei^c, TAN Wenyun^d, XU Panpan^d, ZHANG Yingqi^d, SU Guanli^a, JIN Xiaojing^d

(a. Department of Mental Health; b. Department of Emergency; c. Department of Gastrointestinal Surgery; d. Department of Emergency, the First Hospital of Hebei Medical University, Shijiazhuang 050000, China)

Abstract: Objective To explore the relationship between thyroid function related gene polymorphism (SNP) and depressive

基金项目: 2018 年度河北省医学科学研究重点课题计划 (20180213): 急性精神应激 (抑郁症) 与甲状腺功能的关系研究; 2020 年度河北医科大学第一医院“星火”青年科研项目计划表 (XH202013): 基于大数据分析及临床试验验证, 在外周血中确定与帕金森病相关的生物标记物。

作者简介: 汪艳丽 (1987-), 女, 学士, 主管护师, 研究方向: 精神心理疾病的治疗与护理, E-mail: 476483585@qq.com。

通讯作者: 靳小静 (1986-), 女, 博士, 主治医师, 研究方向: 精神医学、内分泌学及急诊医学, E-mail: Xiaojing1987623@163.com。

disorder and antidepressant treatment. **Methods** 328 patients with depressive disorder treated in the outpatient or inpatient department of the First Hospital of Hebei Medical University from March 2015 to June 2021 were retrospectively selected as the study subjects (observation group), and 536 healthy volunteers were recruited as the control group. All patients were treated for 8 weeks. Before and after treatment, the depression status was assessed by Hamilton Depression Scale 17 (HAMD-17). According to the curative effect, the patients were divided into remission group ($n=191$) and non remission group ($n=137$). The SNP alleles and genotype frequencies of nail function related genes in the two groups were compared, and the relationship between different alleles and genotypes of nail function related genes and the efficacy of antidepressant treatment was analyzed. **Results** The proportion of a allele at rs2235544 locus in the control group and the observation group (49.53%, 55.34%), and the proportion of AA genotype population (23.13%, 32.01%), the differences were statistically significant ($\chi^2=5.486$, 8.233, all $P < 0.05$). The proportion of C allele at rs2046045 locus (82.28%, 92.23%) and the proportion of CC genotype population (66.98%, 86.59%) in the two groups were statistically significant ($\chi^2=33.567$, 43.223, all $P < 0.05$). The proportion of a allele at rs2235544 locus in normal group and abnormal group (37.97%, 58.87%), and the proportion of AA genotype population (22.99%, 36.17%), the differences were statistically significant ($\chi^2=14.094$, 6.825, all $P < 0.05$). The proportion of C allele at rs2046045 locus (79.14%, 92.20%) and the proportion of CC genotype population (65.78%, 86.52%) in the two groups were statistically significant ($\chi^2=10.603$, 18.311, all $P < 0.05$). The proportion of a allele at rs2235544 locus in remission group and non remission group (44.76%, 56.93%), and the proportion of AA genotype population (24.61%, 37.96%), the differences were statistically significant ($\chi^2=9.453$, 7.984, all $P < 0.05$). The proportion of C allele at rs2046045 locus (83.51%, 89.78%), and the proportion of CC genotype population (69.63%, 81.75%), the differences were statistically significant ($\chi^2=5.255$, 0.648, all $P < 0.05$). After treatment, the total score of HAMD in patients with AC, CC and AA genotypes at rs2235544 was 4.87 ± 1.15 , 4.94 ± 1.06 and 8.63 ± 2.03 , and the reduction rate was 79.59 ± 13.93 , 79.54 ± 14.82 and 62.96 ± 14.16 , the differences were statistically significant ($F=10.928$, 5.678, all $P < 0.05$). After treatment, the total score of HAMD in patients with AC, AA and CC genotypes at rs2046045 was 4.98 ± 1.10 , 5.16 ± 1.23 and 7.54 ± 1.89 , and the reduction rate was 79.04 ± 14.95 , 78.32 ± 15.07 and 66.95 ± 12.43 , the differences were statistically significant ($F=7.158$, 2.212, all $P < 0.05$). There were significant differences in anxiety / somatization (5.14 ± 1.22 , 5.62 ± 1.36 and 5.81 ± 1.79), cognitive impairment (2.84 ± 1.56 , 4.97 ± 1.69 and 5.13 ± 1.84), and despair (2.91 ± 1.26 , 4.83 ± 1.65 and 5.57 ± 1.89) among patients with CC, AC and AA genotypes at rs2235544, the differences were statistically significant ($F=2.735$, 8.560, 10.338, all $P < 0.05$). Compared with patients with AA, AC and CC genotypes at rs2046045, there were significant differences in cognitive impairment (3.05 ± 1.24 , 4.67 ± 1.21 and 5.09 ± 1.22) and despair (2.87 ± 1.19 , 4.75 ± 1.72 and 5.48 ± 1.92), the differences were statistically significant ($F=4.369$, 3.576, all $P < 0.001$). **Conclusion** The polymorphisms of DIO1 gene rs2235544 and PDE8B gene rs2046045 were associated with the efficacy of depression and depression. The C gene at rs2235544 and the A gene at rs2046045 were risk factors for depressive disorders and poor treatment effects in patients with depression.

Keywords: thyroid function-related gene; depression

抑郁症是一种心理、情感障碍疾病，是患病率最高的精神疾病之一，主要表现为情绪难以自控、认知或行为改变、兴趣减退等，严重威胁患者的身心健康，对家庭与社会均造成巨大伤害^[1]。数据显示，我国居民终生抑郁症患病率约为13.2%，其中重度抑郁症的自杀死亡率高达15%~25%^[2]。抑郁症发病机制复杂，具体病因尚未明确，其中遗传因素与内分泌紊乱是公认的抑郁症危险因素^[3]。

甲状腺是人体内最大的内分泌腺，可合成甲状腺激素，具有调节机体代谢，维持内分泌平衡的重要作用^[4]。甲状腺功能减弱会使人出现情绪低落、反应迟钝、言语低沉、智力下降等症状，甚至会导致抑郁症^[5]。临床研究表明^[6]，抑郁症患者存在下丘脑-垂体-甲状腺轴功能低下，体内激素水平显著低于健康人群。另有研究发现基因单核苷酸多态性

(single nucleotide polymorphism, SNP)与甲状腺功能密切相关^[7]，如磷酸二酯酶8B(phosphodiesterase 8B, PDE8B)、戴帽蛋白肌Z系B(recombinant capping protein muscle Z line beta, CAPZB)、核受体亚家族3C组成员2(nuclear receptor subfamily 3 group C member 2, NR3C2)、磷酸二酯酶10A(phosphodiesterase 10A, PDE10A)和碘甲腺原氨酸脱碘酶I(recombinant deiodinase, iodothyronine, type I, DIO1)等基因。然而这些基因SNP与抑郁症之间的关系尚存在较大争议，不同基因型与抗抑郁治疗的疗效之间的关系还未见报道。对此，本研究旨在探讨甲功相关基因SNP与抑郁障碍及抗抑郁治疗疗效的相关性，以期探寻抑郁症病因提供数据支持，为抑郁症的防控提供理论依据。

1 材料与方法

1.1 研究对象 回顾性选择2015年3月~2021年6月于河北医科大学第一医院门诊或住院治疗的抑郁障碍患者为研究对象,并记录患者年龄、性别、体重指数(body mass index, BMI)、慢性病史、吸烟史、饮酒史等基本资料。入选标准:①年龄为18~70周岁;②确诊为抑郁障碍;③研究所需资料齐全。排除标准:①并发自身免疫性疾病、严重肝肾功能不全或恶性肿瘤;②既往有精神药物滥用史;③其他精神疾病患者,如精神分裂症或双相障碍等;④孕产期或哺乳期女性;⑤研究所需资料缺失。另招募同期健康志愿者作为对照组,要求18~70周岁,无严重躯体疾病,本人及一级亲属无任何精神疾病史。将抑郁障碍患者纳入研究组($n=328$),健康志愿者纳入对照组($n=536$)。观察组与对照组间年龄($t=1.494$)、BMI($t=1.650$)、性别($\chi^2=0.222$)、吸烟($\chi^2=0.285$)、饮酒($\chi^2=0.104$)、高血压($\chi^2=0.026$)、糖尿病($\chi^2=0.360$)的差别无统计学意义(均 $P>0.05$)。本研究经我院伦理委员会审核并批准,所有研究对象均对本研究知情同意,并签字确认。

抑郁障碍诊断标准^[8]:采用美国精神医学学会出版的《精神障碍诊断与统计手册》第4版对抑郁障碍的诊断标准,即汉密尔顿抑郁量表17项(Hamilton depression scale 17, HAMD-17) ≥ 18 分。

抑郁障碍临床缓解标准:患者治疗8周后进行HAMD-17评估(焦虑/躯体化、体重、认知障碍、

日夜变化、阻滞、睡眠障碍、绝望感等7项因子分反映症状表型),若HAMD-17评分 ≤ 7 ,则被认为临床缓解,否则视为未缓解。根据缓解状况,将抑郁障碍患者分为缓解组和未缓解组。

1.2 仪器与试剂 DNA提取试剂盒(天根生化科技有限公司,北京);漩涡震荡器(英国BIBBY公司);台式离心机、移液枪(德国Eppendorf公司);S1000TM热循环仪(美国BIORAD公司);SNP基因分型试剂盒及TaqManPCR混合试剂盒(Thermo Fisher Scientific,美国)。

1.3 方法

1.3.1 标本采集及处理:患者入院次日清晨7时空腹采集外周静脉血2 ml于抗凝管中,置于 -20°C 医用冰箱保存备用。

1.3.2 甲状腺功能相关基因的多态性检测:①应用Assay designer软件设计引物序列,见表1。②采用DNA提取试剂提取患者组织样本中总DNA(使用多功能微孔板荧光分析仪,分别吸取2 μl DNA样本进行 $A_{260\text{nm}}/A_{280\text{nm}}$ 检测,比值 ≥ 1.7 说明提取DNA纯度符合要求)。③于兼容384孔板的PCR仪上设定PCR反应条件(94°C 4 min, 94°C 20 s, 56°C 30 s, 72°C 1 min, 72°C 3 min),启动PCR反应。采用TaqMan assays(Thermo Fisher Scientific,美国)对各甲功相关基因SNP进行基因分型。本研究基因分型成功率约为99.52%,重复测量10%的样品进行质控,一致率为100%。

表1 进行SNP基因型分型的PCR引物

SNP位点	多态性	引物序列
rs2235544	A/C	F:5'-ACGTTGGATGCCCTGCAAGAGAAACGAATC-3' R:5'-ACGTTGGATGACCTCTTGCAACTAACCTCC-3'
rs10032216	C/T	F:5'-ACGTTGGATGCCCTTTCCACTCATGGAAGA-3' R:5'-ACGTTGGATGGCAAAACATATTGCTTTTGA-3'
rs10799824	A/G	F:5'-ACGTTGGATGGGCCCGAGTTGTCTAAGTAA-3' R:5'-ACGTTGGATGGAGCACAGCTTGTCTCAAACC-3'
rs2046045	A/C	F:5'-ACGTTGGATGTGGAGAGCTTGTGAAAAGG-3' R:5'-ACGTTGGATGTCGACGTCAGTCTCTCCAAG-3'
rs753760	C/G	F:5'-ACGTTGGATGGGCATGATTAAAGCATCACC-3' R:5'-ACGTTGGATGGTGAAGGAATCTCTTCCAGC-3'

1.3.3 治疗方法:采用单一抗抑郁药治疗抑郁障碍患者,每位患者治疗8周:其中服用安非他酮149例,阿格美拉汀31例,文拉法辛38例,度洛西汀34例,帕罗西汀76例。

1.4 统计学分析 统计分析采用SPSS 20.0统计软件进行。计数资料用 $n(\%)$ 表示,组间比较采用 χ^2 检验;符合正态分布的计量资料用均数 \pm 标准差($\bar{x}\pm s$)表示,两组组间比较采用独立样本 t

检验。多态性位点基因型频率使用Hardy-Weinberg遗传平衡定理进行检验。 $P<0.05$ 为差异具有统计学意义。

2 结果

2.1 候选甲功相关基因SNP的基本信息 本研究共入选5个与甲状腺功能相关的SNP,其基本信息见表2。5个SNP均符合Hardy-Weinberg平衡,差异无统计学意义($P>0.05$)。

表2 观察组与对照组实验室检查结果对比

SNPs	对应基因	染色体	基因位置	A1/A2	HWE P
rs2235544	DIO1	1	53909897	A/C	0.658
rs10032216	NR3C2	4	148748354	C/T	0.392
rs10799824	CAPZB	1	19514680	A/G	0.617
rs2046045	PDE8B	5	77239986	A/C	0.263
rs753760	PDE10A	6	165632995	C/G	0.621

2.2 观察组与对照组各甲功相关基因 SNP 等位基因及基因型频率比较 见表3。比较观察组与对照组各甲功相关基因 SNP 等位基因及基因型频率, 结果显示对照组和观察组 rs2235544 位点 A 等位基因占比 49.53%, 55.34%, AA 基因型人群占比 23.13%, 32.01%, 差异均有统计学意义 ($\chi^2=5.486$, 8.233, 均 $P < 0.05$); 两组 rs2046045 位点 C 等位基因占比 82.28%, 92.23%, CC 基因型人群占比 66.98%, 86.59%, 差异均有统计学意义 ($\chi^2=33.567$, 43.223, 均 $P < 0.05$)。

表3 观察组与对照组各甲功相关基因 SNP 等位基因及基因型频率比较 [n (%)]

SNPs	等位基因	观察组 ($n=328$)	对照组 ($n=536$)	χ^2	P	基因型	观察组 ($n=328$)	对照组 ($n=536$)	χ^2	P
rs2235544	A	363(55.34)	531(49.53)	5.486	0.019	AA	105(32.01) ^{ab}	124(23.13) ^a	8.233	0.016
	C	293(44.66)	541(50.47)			AC	153(46.65)	283(52.80)		
						CC	70(21.34)	129(24.07)		
rs10032216	C	80(12.20)	135(12.59)	0.059	0.808	CC	9(2.74)	15(2.80)	0.583	0.747
	T	576(87.80)	937(87.41)			CT	62(18.90)	105(19.59)		
						TT	257(78.35)	416(77.61)		
rs10799824	A	99(15.09)	149(13.90)	0.471	0.493	AA	5(1.52)	8(1.49)	0.583	0.747
	G	557(84.91)	923(86.10)			AG	89(27.13)	133(24.81)		
						GG	234(71.34)	395(73.69)		
rs2046045	A	51(7.77)	190(17.72)	33.567	<0.001	AA	7(2.13)	13(2.43)	43.223	<0.001
	C	605(92.23)	882(82.28)			AC	37(11.28)	164(30.60)		
						CC	284(86.59) ^{cd}	359(66.98) ^{cd}		
rs753760	C	119(18.14)	173(16.14)	1.162	0.281	CC	9(2.74)	16(2.99)	2.034	0.362
	G	537(81.86)	899(83.86)			CG	101(30.79)	141(26.31)		
						GG	218(66.46)	379(70.71)		

注: ^a 表示 rs2235544 中观察组和对照组 AA 基因型与 AC 基因型比较, $\chi^2=14.719$, 100.132, 均 $P < 0.05$; ^b 表示 rs2235544 中观察组 AA 基因型与 CC 基因型比较, $\chi^2=9.547$, $P < 0.05$; ^c 表示 rs2046045 中观察组和对照组 CC 基因型与 AA 基因型比较, $\chi^2=473.890$, 492.840, 均 $P < 0.05$; ^d 表示 rs2046045 中观察组和对照组 CC 基因型与 AC 基因型比较, $\chi^2=372.176$, 141.968, 均 $P < 0.05$ 。

2.3 甲状腺功能异常组和正常组各甲功相关基因 SNP 等位基因及基因型频率比较 见表4。依据患者的甲状腺功能是否异常将观察组 328 例患者分为异常组 ($n=141$) 和正常组 ($n=187$)。比较两组各甲功相关基因 SNP 等位基因及基因型频率, 结果显示正常组和异常组 rs2235544 位点 A 等位基因占比 (37.97%, 58.87%), AA 基因型人群占比 (22.99%, 36.17%), 差异具有统计学意义 ($\chi^2=14.094$, 6.825, 均 $P < 0.05$); 两组 rs2046045 位点 C 等位基因占比 (79.14%, 92.20%), CC 基因型人群占比 (65.78%, 86.52%), 差异具有统计学意义 ($\chi^2=10.603$,

18.311, 均 $P < 0.05$)。

2.4 缓解组与未缓解组各甲功相关基因 SNP 等位基因及基因型频率比较 见表5。比较缓解组与未缓解组各甲功相关基因 SNP 等位基因及基因型频率, 结果显示缓解组和未缓解组 rs2235544 位点 A 等位基因占比 (44.76%, 56.93%), AA 基因型人群占比 (24.61%, 37.96%), 差异具有统计学意义 ($\chi^2=9.453$, 7.984, 均 $P < 0.05$); rs2046045 位点 C 等位基因占比 (83.51%, 89.78%), CC 基因型人群占比 (69.63%, 81.75%), 差异具有统计学意义 ($\chi^2=5.255$, 0.648, 均 $P < 0.05$)。

表 4 甲状腺功能异常组和正常组各甲功相关基因 SNP 等位基因及基因型频率比较 [n (%)]

SNPs	等位基因	异常组 (n=141)	正常组 (n=187)	χ^2	P	基因型	异常组 (n=141)	正常组 (n=187)	χ^2	P
rs2235544	A	166(58.87)	142(37.97)	14.094	<0.001	AA	51(36.17) ^b	43(22.99) ^{ab}	6.825	0.009
	C	116(41.13)	232(62.03)			AC	64(45.39)	83(44.39)		
						CC	26(18.44)	61(32.62)		
rs10032216	C	40(14.18)	54(14.44)	0.004	0.948	CC	5(3.55)	7(3.74)	0.009	0.925
	T	242(85.82)	320(85.56)			CT	26(18.44)	35(18.72)		
						TT	110(78.01)	145(77.54)		
rs10799824	A	44(15.60)	58(15.51)	0.001	0.981	AA	3(2.13)	4(2.14)	0.000	0.994
	G	238(84.40)	316(84.49)			AG	38(26.95)	51(27.27)		
						GG	100(70.92)	132(70.59)		
rs2046045	A	21(7.80)	78(20.86)	10.603	0.001	AA	3(2.13)	7(3.74)	18.311	<0.001
	C	261(92.20)	296(79.14)			AC	16(11.35)	57(30.48)		
						CC	122(86.52) ^{cd}	123(65.78) ^{cd}		
rs753760	C	50(17.73)	66(17.65)	0.004	0.948	CC	4(2.84)	5(2.67)	0.008	0.929
	G	232(82.27)	308(82.35)			CG	42(29.79)	56(29.95)		
						GG	95(67.38)	126(67.38)		

注：^a表示 rs2235544 中正常组 AA 基因型与 AC 基因型比较， $\chi^2=19.150$, $P < 0.05$ ；^b表示 rs2235544 中异常组与正常组 AA 基因型与 CC 基因型比较， $\chi^2=11.166$, 4.315, 均 $P < 0.05$ ；^c表示 rs2046045 中异常组和正常组 CC 基因型与 AA 基因型比较， $\chi^2=203.485$, 158.655, 均 $P < 0.05$ ；^d表示 rs2046045 中异常组和正常组 CC 基因型与 AC 基因型比较， $\chi^2=159.448$, 46.654, 均 $P < 0.05$ 。

表 5 缓解组与未缓解组各甲功相关基因 SNP 等位基因及基因型频率比较 [n (%)]

SNPs	等位基因	缓解组 (n=191)	未缓解组 (n=137)	χ^2	P	基因型	缓解组 (n=191)	未缓解组 (n=137)	χ^2	P
rs2235544	A	171(44.76)	156(56.93)	9.453	0.002	AA	47(24.61) ^{ab}	52(37.96) ^b	7.984	0.018
	C	211(55.24)	118(43.07)			AC	77(40.31)	52(37.96)		
						CC	67(35.08)	33(24.09)		
rs10032216	C	56(14.66)	37(13.50)	0.175	0.675	CC	8(4.19)	5(3.65)	0.151	0.927
	T	326(85.34)	237(86.50)			CT	40(20.94)	27(19.71)		
						TT	143(74.87)	105(76.64)		
rs10799824	A	49(12.83)	45(16.42)	1.681	0.195	AA	4(2.09)	3(2.19)	2.232	0.345
	G	333(87.17)	229(83.58)			AG	41(21.47)	39(28.47)		
						GG	146(76.44)	95(69.34)		
rs2046045	A	63(16.49)	28(10.22)	5.255	0.022	AA	5(2.62)	3(2.19)	0.648	0.039
	C	319(83.51)	246(89.78)			AC	53(27.75)	22(16.06)		
						CC	133(69.63) ^{cd}	112(81.75) ^{cd}		
rs753760	C	59(15.45)	48(17.52)	0.502	0.478	CC	6(3.14)	4(2.92)	0.863	0.644
	G	323(84.55)	226(82.48)			CG	47(24.61)	40(29.20)		
						GG	138(72.25)	93(67.88)		

注：^a表示 rs2235544 中缓解组 AA 基因型与 AC 基因型比较， $\chi^2=10.746$, $P < 0.05$ ；^b表示 rs2235544 中缓解组和未缓解组 AA 基因型与 CC 基因型比较， $\chi^2=5.001$, 6.157, 均 $P < 0.05$ ；^c表示 rs2046045 中缓解组和未缓解组 CC 基因型与 AA 基因型比较， $\chi^2=185.873$, 178.036, 均 $P < 0.05$ ；^d表示 rs2046045 中缓解组和未缓解组 CC 基因型与 AC 基因型比较， $\chi^2=67.062$, 118.305, 均 $P < 0.05$ 。

2.5 各甲功相关基因 SNP 不同基因型间 HAMD-17 总分及减分率比较 见表 6。比较各甲功相关

基因 SNP 不同基因型治疗前后的 HAMD-17 总分及减分率,结果显示 rs2235544 位点的 AC, CC 和 AA 基因型患者治疗后 HAMD 总分为 4.87 ± 1.15 , 4.94 ± 1.06 和 8.63 ± 2.03 , 减分率为 79.59 ± 13.93 , 79.54 ± 14.82 和 62.96 ± 14.16 , 差异具有统计学意

义 ($t=10.928$, 5.678 , 均 $P < 0.05$)。s2046045 位点的 AC, AA 和 CC 基因型患者治疗后 HAMD 总分为 (4.98 ± 1.10 , 5.16 ± 1.23 和 7.54 ± 1.89), 减分率为 (79.04 ± 14.95 , 78.32 ± 15.07 和 66.95 ± 12.43), 差异均有统计学意义 ($F=7.158$, 2.212 , 均 $P < 0.05$)。

表 6 各甲功相关基因 SNP 不同基因型间 HAMD-17 总分及减分率比较

SNPs		治疗前	治疗后	<i>F</i>	<i>P</i>	减分率	<i>F</i>	<i>P</i>
rs2235544	AA	23.48 ± 2.52	$8.63 \pm 2.03^*$			62.96 ± 14.16^{ab}		
	AC	23.67 ± 2.63	$4.87 \pm 1.15^*$	10.928	< 0.001	79.59 ± 13.93	5.678	< 0.001
	CC	23.96 ± 2.88	$4.94 \pm 1.06^*$			79.54 ± 14.82		
rs10032216	CC	23.79 ± 2.59	$6.26 \pm 1.62^*$			73.92 ± 12.87		
	CT	23.24 ± 2.10	$6.23 \pm 1.47^*$	0.571	0.570	73.35 ± 12.58	0.373	0.710
	TT	23.71 ± 2.53	$6.46 \pm 1.74^*$			72.90 ± 13.34		
rs10799824	AA	23.49 ± 2.56	$6.28 \pm 1.64^*$			73.16 ± 11.58		
	AG	23.30 ± 2.18	$6.43 \pm 1.70^*$	0.274	0.785	72.59 ± 12.21	0.23	0.819
	GG	23.85 ± 2.72	$6.19 \pm 1.51^*$			73.83 ± 11.76		
rs2046045	AA	23.62 ± 2.57	$5.16 \pm 1.23^*$			78.32 ± 15.07		
	AC	23.55 ± 2.49	$4.98 \pm 1.10^*$	7.158	< 0.001	79.04 ± 14.95	2.212	0.029
	CC	23.46 ± 2.51	$7.54 \pm 1.89^*$			66.95 ± 12.43^{cd}		
rs753760	CC	23.81 ± 2.74	$6.35 \pm 1.68^*$			73.89 ± 13.70		
	CG	23.59 ± 2.53	$6.49 \pm 1.54^*$	0.685	0.495	72.63 ± 12.84	0.712	0.479
	GG	23.32 ± 2.21	$6.60 \pm 1.82^*$			71.98 ± 11.99		

注: *表示与治疗前比较, 均 $P < 0.05$; ^a表示 rs2235544 组 AA 基因型与 AC 基因型比较, $t=8.871$, $P < 0.05$; ^b表示 rs2235544 组 AA 基因型与 CC 基因型比较, $t=8.068$, $P < 0.05$; ^c表示 rs2046045 组 CC 基因型与 AA 基因型比较, $t=2.529$, $P < 0.05$; ^d表示 rs2046045 组 CC 基因型与 AC 基因型比较, $t=7.015$, $P < 0.05$ 。

2.6 各甲功相关基因 SNP 不同基因型与抑郁症状表型的关系 见表 7。rs2235544 位点的 CC, AC 和 AA 基因型的患者在焦虑 / 躯体化 (5.14 ± 1.22 , 5.62 ± 1.36 和 5.81 ± 1.79)、认知障碍 (2.84 ± 1.56 , 4.97 ± 1.69 和 5.13 ± 1.84)、绝望感 (2.91 ± 1.26 , 4.83 ± 1.65 和 5.57 ± 1.89) 方面比较, 差异均有统计学意义 ($F=2.735$, 8.560 , 10.338 , 均 $P < 0.05$)。rs2046045 位点的 AA, AC 和 CC 基因型的患者在认知障碍 (3.05 ± 1.24 , 4.67 ± 1.21 和 5.09 ± 1.22)、绝望感 (2.87 ± 1.19 , 4.75 ± 1.72 和 5.48 ± 1.92) 方面比较, 差异具有统计学意义 ($F=4.369$, 3.576 , 均 $P < 0.001$)。

3 讨论

抑郁症是指由于长期负面情绪或机体某器官发生功能障碍而引起的一种病理精神状态或慢性应激状态, 发病率高且发病年龄跨度大, 其发病机制与神经内分泌异常、单胺类神经递质及其受体异常、免疫机制异常、氨基酸或肽类功能失衡等多种因素有关^[9], 对人们的生命健康造成严重威胁, 对家庭与社会也是一种沉重的负担。由于基层医疗机构,

患者本人及其亲友对抑郁症缺乏正确的认识, 以致抑郁症一直以来都存在高患病率、低诊断率和低治疗率的现象^[10]。另外, 由于抑郁症防治效果差, 患者数量仍以 11.3% 的增长率逐年增加^[11], 因此对抑郁症进行早期防控已然迫在眉睫。

下丘脑 - 垂体 - 甲状腺轴在神经内分泌中发挥着重要作用, 相当一部分的抑郁症患者会同时伴随不同程度的甲状腺功能异常。有研究发现超过 40% 甲减患者发生抑郁症状^[12], 而部分抑郁症患者外周血中甲状腺激素并无异常却在脑内处于甲减状态。甲减的症状与抑郁症十分相似, 主要体现为情绪低落、反应迟钝、记忆力下降等, 因而往往由于甲减的发生使抑郁症患者病情加重。有研究发现, 在经过正规治疗 4 周后, 抑郁症患者血清中的三碘甲状腺原氨酸 (triiodothyronine, T3)、甲状腺素 (thyroxine, T4)、游离甲状腺素 (Free thyroxine, FT4) 以及 (free triiodothyronine, FT3) 均有不同程度的上升, 促甲状腺激素 (thyroid stimulating hormone, TSH) 有所降低。另有研究显示, 重度抑郁患者血清中 FT4 显著降低, 在经过 8 周的治疗后水平上升且趋于正

常水平。这提示,甲状腺相关激素在抑郁症中发挥着重要作用,调节抑郁症患者的甲状腺相关激素水平对于患者的病情好转具有重要意义。近年来临床开始尝试将甲状腺激素用于抑郁症的辅助治疗中,并取得了一定的成效,但是不同的患者治疗效果存

在明显差异。随着遗传学的迅速发展,抑郁症的遗传学基础逐渐被阐明,越来越多的研究者发现了 SNP 与抑郁症治疗效果的关系。因此,探究甲状腺功能相关的 SNP 与抑郁障碍及抗抑郁药治疗效果的关系对于临床治疗抑郁症具有重要意义。

表 7 各甲功相关基因 SNP 不同基因型与抑郁症症状表型的关系

SNPs		<i>n</i>	焦虑 / 躯体化	体重	认知障碍	日夜变化	阻滞	睡眠障碍	绝望感
rs2235544	AA	105	5.81 ± 1.79	0.81 ± 0.42	5.13 ± 1.84	0.67 ± 0.32	6.84 ± 1.45	0.67 ± 0.32	5.57 ± 1.89
	AC	153	5.62 ± 1.36	0.83 ± 0.39	4.97 ± 1.69	0.67 ± 0.29	6.78 ± 1.39	0.67 ± 0.29	4.83 ± 1.65
	CC	70	5.14 ± 1.22	0.81 ± 0.51	2.84 ± 1.56	0.71 ± 0.26	6.81 ± 1.36	0.71 ± 0.26	2.91 ± 1.26
	<i>F</i>		2.735	0.392	8.560	0.871	0.137	0.871	10.338
	<i>P</i>		0.007	0.695	< 0.001	0.385	0.891	0.385	< 0.001
rs10032216	CC	9	5.16 ± 1.37	0.79 ± 0.36	3.03 ± 1.27	0.66 ± 0.27	6.79 ± 1.53	0.70 ± 0.24	2.87 ± 1.25
	CT	62	5.15 ± 1.47	0.80 ± 0.37	2.98 ± 1.31	0.70 ± 0.23	6.77 ± 1.49	0.71 ± 0.25	2.83 ± 1.26
	TT	257	5.17 ± 1.54	0.81 ± 0.35	3.02 ± 1.26	0.65 ± 0.28	6.78 ± 1.50	0.69 ± 0.26	2.90 ± 1.28
	<i>F</i>		0.019	0.168	0.023	0.105	0.020	0.114	0.069
	<i>P</i>		0.985	0.866	0.981	0.916	0.984	0.910	0.945
rs10799824	AA	5	5.18 ± 1.46	0.82 ± 0.29	2.94 ± 1.33	0.70 ± 0.31	6.80 ± 1.49	0.69 ± 0.28	2.79 ± 1.42
	AG	89	5.17 ± 1.53	0.80 ± 0.36	2.96 ± 1.30	0.68 ± 0.29	6.81 ± 1.51	0.70 ± 0.27	2.80 ± 1.39
	GG	234	5.19 ± 1.60	0.79 ± 0.37	3.00 ± 1.32	0.71 ± 0.30	6.79 ± 1.52	0.71 ± 0.28	2.82 ± 1.37
	<i>F</i>		0.014	0.180	0.101	0.074	0.015	0.158	0.048
	<i>P</i>		0.989	0.857	0.920	0.941	0.988	0.875	0.961
rs2046045	AA	7	5.06 ± 1.40	0.77 ± 0.46	3.05 ± 1.24	0.71 ± 0.28	6.83 ± 1.51	0.72 ± 0.29	2.87 ± 1.19
	AC	37	5.48 ± 1.43	0.79 ± 0.43	4.67 ± 1.21	0.70 ± 0.27	6.82 ± 1.49	0.70 ± 0.29	4.75 ± 1.72
	CC	284	5.87 ± 1.44	0.80 ± 0.45	5.09 ± 1.22	0.69 ± 0.28	6.81 ± 1.50	0.71 ± 0.30	5.48 ± 1.92
	<i>F</i>		1.289	0.174	4.369	0.187	0.035	0.087	3.576
	<i>P</i>		0.198	0.862	< 0.001	0.852	0.972	0.931	< 0.001
rs753760	CC	9	5.15 ± 1.51	0.79 ± 0.39	2.98 ± 1.23	0.67 ± 0.33	6.80 ± 1.50	0.71 ± 0.30	2.82 ± 1.43
	CG	101	5.16 ± 1.49	0.78 ± 0.41	2.99 ± 1.24	0.69 ± 0.30	6.80 ± 1.49	0.69 ± 0.28	2.84 ± 1.38
	GG	218	5.18 ± 1.50	0.80 ± 0.42	3.01 ± 1.20	0.68 ± 0.31	6.78 ± 1.47	0.70 ± 0.29	2.85 ± 1.44
	<i>F</i>		0.157	0.070	0.073	0.195	0.04	0.101	0.061
	<i>P</i>		0.875	0.944	0.942	0.845	0.968	0.919	0.951

研究显示^[13-14],由DIO1基因编码的1型脱碘酶在FT4转化为FT3的过程中发挥重要作用,因此极有可能通过1型脱碘酶影响体内FT3的浓度,最终对机体产生各种影响。既往研究^[15]发现,rs2235544位于DIO1基因的内含子3中,该位点与机体FT3,FT4的循环平衡密切相关^[16-17]。这提示rs2235544位点的基因型不同会对机体内甲状腺相关激素的变化造成一定影响。本研究结果显示,rs2235544位点A等位基因及AA基因型在抑郁障碍患者中占比显著高于健康对照组,而抑郁障碍患

者中甲状腺功能异常的患者中A等位基因及AA基因型的占比显著高于甲状腺功能正常的患者,这提示rs2235544基因多态性与抑郁障碍患者的甲状腺功能存在密切联系,因此我们推测rs2235544基因多态性可进一步影响抗抑郁药物的疗效。通过对比不同基因型患者的抗抑郁疗效可知,未缓解患者rs2235544位点A等位基因及AA基因型在抑郁障碍患者中的占比显著高于缓解的患者。此外,在rs2235544患者中,与AC,CC基因型患者相比,AA基因型患者在治疗后HAMD总分更高,减分

率更低。这提示, rs2235544 基因多态性与抗抑郁药物的疗效有关, A 基因为抑郁障碍及抑郁症患者治疗效果不佳的危险基因。究其原因, 这可能是由于 rs2235544 位点的多态性改变了 DIO1 基因的活性, 从而使 FT4 和 FT3 的转化速度减慢, 降低了机体甲状腺功能, 导致甲减症状加重, 从而影响抑郁症患者的治疗效果。因此, 针对携带 rs2235544 位点 A 等位基因的患者来说, 通过多种甲状腺相关激素进行联合治疗会比单纯 FT4 或 FT3 治疗具有更大的优势。PDE8B 基因位于第 5 号染色体, 是在人体甲状腺中表达量最高的基因。研究显示^[18], PDE8B 基因的表达可催化水解 cAMP, 从而使反应链断裂, 降低甲状腺球蛋白及 T3, T4 水平。另有研究显示^[19], PDE8B 基因内含子 1 中的 rs4704397, rs6885099 及 rs2046045 的多态性与甲状腺相关激素密切相关。其中 rs2046045 位点的多态性可影响 cAMP 水平以及血清 TSH 水平的变化, rs2046045 位点的 C 等位基因与甲状腺功能的衰退存在密切关系。在本研究中, 我们发现 PDE8B 基因的 rs2046045 位点 C 等位基因及 CC 基因型在抑郁障碍患者中占比显著高于健康对照组, 而抑郁障碍患者中甲状腺功能异常的患者中 C 等位基因及 CC 基因型的占比显著高于甲状腺功能正常的患者, 提示 rs2046045 基因多态性与抑郁障碍患者的甲状腺功能密切相关。通过对比不同基因型患者的抗抑郁疗效可知, 未缓解患者 rs2235544 位点 C 等位基因及 CC 基因型在抑郁障碍患者中的占比显著高于缓解的患者。与 AA, AC 基因型患者相比, CC 基因型患者在治疗后 HAMD 总分更高, 减分率更低。这提示 rs2046045 位点的 C 基因为抑郁障碍及抑郁症患者治疗效果不佳的危险基因。究其原因, 本研究推测这可能是由于 rs2046045 位点的多态性通过刺激 TSH 使 cAMP 的降解失活, 造成信号被阻断, 从而导致甲状腺功能降低, 影响治疗效果。因此, 在携带 rs2046045 位点 C 等位基因的患者治疗中应特别注意 cAMP 水平以及血清 TSH 的变化。此外, 本研究还发现, rs2235544 各基因型的患者在焦虑/躯体化、认知障碍、绝望感之间存在显著差异, AA 型患者的焦虑/躯体化、认知障碍、绝望感得分显著高于 AC, CC 基因型; rs2046045 各基因型的患者在认知障碍、绝望感之间存在显著差异, CC 型患者的认知障碍、绝望感得分显著高于 AA, AC 基因型, 提示 rs2235544 位点 A 等位基因和 rs2046045 位点 C 等位基因与抑郁症单一症状或某一临床表型以及病情的严重程度相关, 这进一步说明了 rs2235544 位点 A 等位基因和 rs2046045 位点 C 等位基因为影响抑郁症患者治疗疗效的危险

基因。

本研究存在以下局限性: ①本研究为单中心研究且研究样本数量有限, 因此所得结论还需多中心及更大样本的研究对其进行验证及补充; ②由于研究条件所限, 本研究仅检测了上述 5 个与甲状腺功能相关的 SNP 位点, 希望今后能对其他 SNP 位点进行深入研究以提高对基因多样性影响甲状腺功能的认识。

综上所述, DIO1 基因 rs2235544 及 PDE8B 基因 rs2046045 多态性与抑郁障碍及抑郁症疗效相关; rs2235544 位点的 A 基因及 rs2046045 位点的 C 基因是抑郁障碍及抑郁症患者治疗效果不佳的危险因素。

参考文献:

- [1] 魏云凤, 张媛, 乔娟, 等. 5-HTTLPR 基因多态性及人格特征量值与难治性抑郁症易感性的相关研究[J]. 现代检验医学杂志, 2020, 35(1): 43-48.
WEI Yunfeng, ZHANG Yuan, QIAO Juan, et al. Correlation of 5-HTTLPR gene polymorphism personality traits and the susceptibility of resistant depression[J]. Journal of Modern Laboratory Medicine, 2020, 35(1): 43-48.
- [2] GERAGHTY A W A, SANTER M, BEAVIS C, et al. 'I mean what is depression?' A qualitative exploration of UK general practitioners' perceptions of distinctions between emotional distress and depressive disorder[J]. BMJ Open, 2019, 9(12): e032644.
- [3] VAN KRUGTEN FCW, GOORDEN M, VAN BALKOM A J L M, et al. The decision tool unipolar depression(DTUD): a new measure to facilitate the early identification of patients with major depressive disorder in need of highly specialized care[J]. BMC Psychiatry, 2019, 19(1): 179.
- [4] LIVHITS M J, ZHU C Y, KUO E J, et al. Effectiveness of molecular testing techniques for diagnosis of indeterminate thyroid nodules: a randomized clinical trial[J]. JAMA Oncology, 2021, 7(1): 70-77.
- [5] DUVAL F, MOKRANI M C, ERB A, et al. Thyroid axis activity and dopamine function in depression [J]. Psychoneuroendocrinology, 2021, 128: 105219.
- [6] VARELLA A C, BENSEÑOR I M, JANOVSKY C C, et al. Thyroid-stimulating hormone levels and incident depression: Results from the ELSA-Brasil study[J]. Clinical Endocrinology(Oxf), 2021, 94(5): 858-865.
- [7] HIROKAWA T, ARIMASU Y, CHIBA T, et al. Regulatory single nucleotide polymorphism increases TERT promoter activity in thyroid carcinoma cells[J]. Pathobiology, 2020, 87(6): 338-344.
- [8] CHEN Qinghua, ZHAO Wenqing, LI Qun, et al. The influence of family therapy on psychological stress and social adaptability of depressed patients[J]. Work, 2021, 69(2): 613-624.
- [9] HWANG H J. Towards modern depressive disorder: professional understanding of depression in interwar Britain[J]. Uisihak, 2019, 28(3): 787-820.

(下转第 58 页)

- [12] 张莹, 张益敏, 张悦晟, 等. 巩固治疗前多参数流式微小残留病检测对初诊预后中等 NPM1-CEBPA-FLT3-ITD- 年轻成人急性髓系白血病患者预后意义 [J]. 中华血液学杂志, 2019, 40(7): 597-601.
ZHANG Ying, ZHANG Yimin, ZHANG Yuesheng, et al. Prognostic significance of minimal residual disease before post-remission therapy in younger adult acute myeloid leukemia patients with intermediate risk and negative of FLT3-ITD, NPM1 and biallelic CEBPA mutations[J]. Chinese Journal of Hematology, 2019, 40(7): 597-601.
- [13] FERENTINOS P, MARATOU E, ANTONIOU A, et al. P.0121 Comparing interleukin-1 beta mononuclear lysates and plasma assays in major depression and antidepressant response[J]. European Neuropsychopharmacology, 2021, 53(supplement1): S88-S89.
- [14] ZHANG Lijian, ZHUANG Xiaoqing, KOTITALO P, et al. Intravenous transplantation of olfactory ensheathing cells reduces neuroinflammation after spinal cord injury via interleukin-1 receptor antagonist[J]. Theranostics, 2021, 11(3): 1147-1161.
- [15] 刘文倩, 董成亚, 刘向荣. 白细胞介素 4 诱导蛋白 1(IL4I1) 在免疫调节中的作用研究进展 [J]. 细胞与分子免疫学杂志, 2021, 37(1): 79-83.
LIU Wenqian, DONG Chengya, LIU Xiangrong. The role of IL4I1 in immunoregulation: An update[J]. Chinese Journal of Cellular and Molecular Immunology, 2021, 37(1): 79-83.
- [16] HTWE P, AUNG H, KYWE B, et al. Endotoxin acts synergistically with clostridioides difficile toxin B to increase interleukin 1 β production: a potential role for the intestinal biome in modifying the severity of *C. difficile* colitis[J]. Journal of Infectious Diseases, 2021, 224(9): 1556-1565.
- [17] KYRARGYRI V, MADRY C, RIFAT A, et al. P2Y13 receptors regulate microglial morphology, surveillance, and resting levels of interleukin 1 β release[J]. Glia, 2020, 68(2): 328-344.
- [18] PACHATHUNDIKANDI S K, BLASER N, BRUNS H, et al. *Helicobacter pylori* avoids the critical activation of NLRP3 inflammasome-mediated production of oncogenic mature IL-1 β in human immune cells[J]. Cancers, 2020, 12(4): 803.
- [19] KOEZUKA S, HATA Y, OTSUKA H, et al. Lobectomy for lung cancer in a myelodysplastic syndrome patient with decreasing platelet aggregation: report of a case[J]. Journal of Cardiothoracic Surgery, 2018, 13(1): 89.
- [20] 陈伟凤, 徐昕, 徐茂忠. CAG 化疗联合地西他滨对高危骨髓增生异常综合征患者 HGB,WBC,PLT 水平的影响及安全性分析 [J]. 现代医学与健康研究, 2020, 4(24): 7-9.
CHEN Weifeng, XU Xin, XU Maozhong. Effect of CAG chemotherapy combined with decitabine on HGB,WBC and PLT levels in high-risk patients with myelodysplastic syndromes and its safety analysis[J]. Modern Medicine and Health Research Electronic Journal, 2020, 4(24): 7-9.
- [21] YIN Congcong, HE Na, LI Peng, et al. Polymorphisms of interleukin-1 β rs16944 confer susceptibility to myelodysplastic syndromes[J]. Life Sciences, 2016, 165: 109-112.

收稿日期: 2022-11-03

修回日期: 2023-01-12

(上接第15页)

- [10] KOO K M, KIM K. Effects of physical activity on the stress and suicidal ideation in Korean adult women with depressive disorder[J]. International Journal of Environmental Research and Public Health, 2020, 17(10): 3502.
- [11] HE Cancan, GONG Liang, YIN Yingying, et al. Amygdala connectivity mediates the association between anxiety and depression in patients with major depressive disorder[J]. Brain Imaging and Behavior, 2019, 13(4): 1146-1159.
- [12] PÁPAI A, COŞA L E, COZMA M M, et al. The role of coping strategies, depression and anxiety in thyroid disease[J]. Orvosi Hetilap, 2021, 162(7): 262-268.
- [13] ZHAO Xinke, ZHANG Rongcheng, JIANG Hugang, et al. Combined use of low T3 syndrome and NT-proBNP as predictors for death in patients with acute decompensated heart failure[J]. BMC Endocrine Disorders, 2021, 21(1): 140.
- [14] TAROZA S, RASTENYTĖ D, BURKAUSKAS J, et al. Deiodinases, organic anion transporter polypeptide polymorphisms and symptoms of anxiety and depression after ischemic stroke[J]. Journal of Stroke and Cerebrovascular Diseases, 2020, 29(9): 105040.
- [15] COSTANTINE M M, SMITH K, THOM E A, et al. Effect of thyroxine therapy on depressive symptoms among women with subclinical hypothyroidism[J]. Obstetrics and Gynecology, 2020, 135(4): 812-820.
- [16] BUNEVICIUS A, LAWS E R, SAUDARGIENE A, et al. Common genetic variations of deiodinase genes and prognosis of brain tumor patients[J]. Endocrine, 2019, 66(3): 563-572.
- [17] LEI Rong, SUN Yan, LIAO Jiawen, et al. Sex hormone levels in females of different ages suffering from depression[J]. BMC Women's Health, 2021, 21(1): 215.
- [18] 周玉侠, 牛婷婷, 吴玉苏, 等. 山东省 18 家新生儿疾病筛查中心实验室 TSH 和 17 α -OHP 项目室内质控数据室间比对分析 [J]. 现代检验医学杂志, 2019, 34(2): 140-143, 146.
ZHOU Yuxia, NIU Tingting, WU Yusu, et al. Inter-laboratory comparison of internal quality control data of neonatal disease screening indicators TSH and 17 α -OHP in 18 newborn screening laboratory in Shandong province[J]. Journal of Modern Laboratory Medicine, 2019, 34(2): 140-143, 146.
- [19] VACCARINO V, BADIMON L, BREMNER J D, et al. Depression and coronary heart disease: 2018 position paper of the ESC working group on coronary pathophysiology and microcirculation[J]. European Heart Journal, 2020, 41(17): 1687-1696.

收稿日期: 2022-05-23

修回日期: 2022-12-09