

## 论著·临床研究

# CREB1基因与抑郁症和双相Ⅱ型障碍的关联研究

施 波<sup>1</sup>, 陈建民<sup>1</sup>, 赵俊雄<sup>1</sup>, 唐 伟<sup>2</sup>, 范卫星<sup>1</sup>, 张程赓<sup>3</sup>, 张 晨<sup>4</sup>

1. 浙江省金华市第二医院精神科, 金华 321016; 2. 温州医科大学附属康宁医院精神科, 温州 325000; 3. 广东省韶关市粤北第三人民医院精神科, 韶关 512200; 4. 上海交通大学医学院附属精神卫生中心心境障碍科, 上海 200030

**[摘要]** **目的**·探讨 CREB1 基因与抑郁症和双相Ⅱ型障碍的相关性。**方法**·共纳入抑郁症患者 362 例, 双相Ⅱ型障碍患者 381 例以及健康志愿者 416 例。抑郁症组、双相Ⅱ型障碍组分别与健康对照组比较, 其性别、年龄及受教育年限间的差异均无统计学意义。采用汉密尔顿抑郁量表评估抑郁症患者的严重程度, 躁狂症状清单筛查抑郁症和双相Ⅱ型障碍患者的既往躁狂发作史; 采集每位入组对象的静脉血 2 mL, 采用离心柱型基因组 DNA 试剂盒提取外周血白细胞全基因组 DNA; 使用单碱基延伸法 (SNaPshot) 单核苷酸多态性 (single nucleotide polymorphism, SNP) 分型技术对 CREB1 基因标签 SNP rs10932201 和 rs3770704 位点进行分型; 利用 BRAINEAC 数据库分析 SNP 对脑内 CREB1 基因表达的影响。**结果**·抑郁症组、双相Ⅱ型障碍组与对照组 CREB1 基因 rs10932201 和 rs3770704 位点基因型的观察值和期望值 Hardy-Weinberg 平衡吻合度均良好 ( $P>0.05$ ); 连锁不平衡分析结果显示 rs10932201 和 rs3770704 位点之间具有较强的连锁不平衡, 且位于同一区块内 ( $r^2>0.4$ )。在 CREB1 基因 rs10932201 位点, 双相Ⅱ型障碍组与对照组等位基因分布频率相比, 差异具有统计学意义 ( $\chi^2=4.27, P=0.042$ ); 抑郁症组与对照组等位基因分布频率相比, 差异无统计学意义。抑郁症组、双相Ⅱ型障碍组分别与对照组基因型分布频率比较, 差异均无统计学意义。在 CREB1 基因 rs3770704 位点, 无论是等位基因还是基因型分布频率, 抑郁症组、双相Ⅱ型障碍组分别与对照组比较, 差异均无统计学意义; CREB1 基因 rs10932201 和 rs3770704 位点之间构建的单倍型中, A-T 单倍型在双相Ⅱ型障碍组中分布频率为 57.5%, 具有统计学意义 ( $\chi^2=4.07, P=0.044$ ); 表达数量性状分析结果显示 rs10932201 位点在颞叶皮层内与 CREB1 基因表达显著相关 ( $P=0.048$ )。**结论**·CREB1 基因 rs10932201 位点与双相Ⅱ型障碍有关, 可能是双相Ⅱ型障碍发生的风险因子, 但与抑郁症无关。

**[关键词]** CREB1 基因; 抑郁症; 双相Ⅱ型障碍; 多态性; 表达数量性状分析

**[DOI]** 10.3969/j.issn.1674-8115.2021.10.005 **[中图分类号]** R749.4 **[文献标志码]** A

## Association study of CREB1 gene with depression and bipolar disorder type II

SHI Bo<sup>1</sup>, CHEN Jian-min<sup>1</sup>, ZHAO Jun-xiong<sup>1</sup>, TANG Wei<sup>2</sup>, FAN Wei-xing<sup>1</sup>, ZHANG Cheng-cheng<sup>3</sup>, ZHANG Chen<sup>4</sup>

1. Department of Psychiatry, Jinhua Second Hospital, Jinhua, Zhejiang 321016, China; 2. Department of Psychiatry, The Affiliated Kangning Hospital of Wenzhou Medical University, Wenzhou, Zhejiang 325000, China; 3. Department of Psychiatry, Yuebei Third People's Hospital, Shaoguan, Guangdong 512200, China; 4. Division of Mood Disorders, Shanghai Mental Health Center, Shanghai Jiao Tong University School of Medicine, Shanghai 200030, China

**[Abstract]** **Objective**·To study the association of CREB1 gene with depression and bipolar disorder type II. **Methods**·Three hundred and sixty-two patients with depression, 381 patients with bipolar disorder type II and 416 healthy subjects were included. There were no significant differences in gender, age and year of education between depression group, bipolar disorder type II group and control group. Patients with severity of depression were evaluated by Hamilton Depression Rating Scale. Hypomania Check List-32 was used to screen the history of hypomanic episode of patients with depression and patients with bipolar disorder type II. A total of 2 mL of venous blood was collected from each subject, and whole genome of peripheral blood leukocyte DNA was extracted using a centrifugal column genomic DNA kit. Single nucleotide polymorphism (SNP) genotyping of SNaPshot was used to identify the rs10932201 and rs3770704 loci of CREB1 gene, and the effects of SNP on CREB1 expression in brain were analyzed using BRAINEAC database. **Results**·The genotypes of rs10932201 and rs3770704 of CREB1 gene in the depression group, bipolar disorder type II group and control group were well matched with Hardy-Weinberg equilibrium ( $P>0.05$ ). Linkage disequilibrium analysis showed that there was a strong linkage disequilibrium between rs10932201 and rs3770704 ( $r^2>0.4$ ). At the rs10932201 locus of CREB1 gene, there was a significant difference in allelic frequency between the bipolar disorder type II group and the control group ( $\chi^2=4.27, P=0.042$ ); there was no difference in allelic frequency between the depression group and the control group. There were no significant differences in either allelic or genotypic frequency of rs3770704 of CREB1 gene in the depression group and bipolar disorder type II group compared with the control group. In the haplotype constructed between rs10932201 and rs3770704 of CREB1 gene, the frequency of haplotype A-T in the bipolar disorder type II group was 57.5%, which was statistically significant ( $\chi^2=4.07, P=0.044$ ). Expression quantitative trait loci analysis showed that rs10932201 was associated with CREB1 gene expression in temporal cortex ( $P=0.048$ ).

**[基金项目]** 国家重点研发计划 (2018YFC1314300); 国家自然科学基金 (81771450, 81471358); 金华市科学技术局项目 (2015-3-063)。

**[作者简介]** 施 波 (1980—), 男, 副主任医师, 学士; 电子信箱: shibojinhua@163.com。

**[通信作者]** 张 晨, 电子信箱: zhangchen645@gmail.com。

**[Funding Information]** National Key Research and Development Plan (2018YFC1314300); National Natural Science Foundation of China (81771450, 81471358); Project of Science and Technology Bureau of Jinhua (2015-3-063).

**[Corresponding Author]** ZHANG Chen, Email: zhangchen645@gmail.com.

**[网络首发]** <https://kns.cnki.net/kcms/detail/31.2045.R.20210918.1709.004.html> (2021/9/22 15:18:15)



**Conclusion** The rs10932201 of *CREB1* gene is associated with bipolar disorder type II, and may be a risk factor for bipolar disorder type II, not depression.

**[Key words]** *CREB1* gene; depression; bipolar disorder type II; polymorphism; expression quantitative trait loci

抑郁发作是一种常见的心境障碍性疾病,以显著的情绪低落、兴趣减退、认知功能受损为主要特征,严重者可出现消极观念和行为<sup>[1]</sup>。抑郁症和双相Ⅱ型障碍是常见的抑郁发作类型;抑郁症指曾出现多次抑郁发作而无躁狂发作,双相Ⅱ型障碍指包含一次或以上重性抑郁发作以及至少一次轻躁狂发作的双相障碍(不能有躁狂发作或混合发作)<sup>[2]</sup>。在实际临床工作中,抑郁症、双相Ⅱ型障碍常因抑郁发作阶段症状相似而难以鉴别,甚至有双相Ⅱ型障碍患者在症状出现多年后确诊,对临床诊断和治疗造成极大的影响,给患者生命安全也带来潜在隐患。目前抑郁症和双相Ⅱ型障碍诊断仍依据临床症状学识别,无客观指标的支持,导致误诊率和漏诊率较高,因此探索可靠有效的生物标志物以提高抑郁症和双相Ⅱ型障碍鉴别的准确性及指导治疗策略已成为当前精神医学领域的重点和热点。基于抑郁症和双相Ⅱ型障碍的治疗方案和预后差异,目前认为两者间可能存在不同的发病机制,属于不同的疾病谱系<sup>[3]</sup>。本课题组在前期研究<sup>[4]</sup>中发现环腺苷酸(cyclic adenosine monophosphate, cAMP)反应元件结合蛋白1(cAMP responsive element-binding 1, *CREB1*)基因在抑郁症和双相障碍患者脑内的表达存在差异,提示*CREB1*基因可能具有鉴别抑郁症和双相Ⅱ型障碍的潜在价值。因此,本研究旨在探讨*CREB1*基因与抑郁症和双相Ⅱ型障碍的相关性。

## 1 对象与方法

### 1.1 研究对象

纳入2015年1月—2018年12月在浙江省金华市第二人民医院、温州医科大学附属康宁医院、广东省韶关市粤北第三人民医院和上海交通大学医学院附属精神卫生中心住院部及门诊治疗的抑郁症和双相Ⅱ型障碍患者。入组标准:①符合美国精神病协会《精神障碍诊断与统计手册(第4版)》(*Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders Fourth edition*, DSM-IV)中抑郁症或双相Ⅱ型障碍的诊断标准。②汉密尔顿抑郁量表(Hamilton Depression Rating Scale, HAMD)评分 $\geq 17$ 分。③抑郁症患者轻躁狂症状清单(Hypomania Check List-32, HCL-32)筛查阴性,双相Ⅱ型障碍患者HCL-32筛查阳性。④年龄18~45岁。⑤能够理解和遵守研究要求。

排除标准:①既往有躁狂发作史。②脑器质性精神障碍。③精神活性物质或非成瘾物质所致精神障碍。④患有严重的躯体疾病或神经系统疾病,近期外伤或近1周内有感染或发热者。⑤沟通困难者或不合作者。选取同期在上海市徐汇区龙华街道社区卫生服务中心参加体检的健康志愿者(无中枢神经系统疾病及各种躯体疾病史、精神疾病史和精神疾病家族史)。本研究经浙江省金华市第二人民医院伦理委员会审核批准(审批号:2018-01-02),所有入组对象均签署知情同意书。

本研究共纳入抑郁症患者362例,平均年龄( $34.0 \pm 8.7$ )岁,男性163例、女性199例,受教育年限( $12.7 \pm 1.8$ )年,首发年龄( $28.4 \pm 4.7$ )岁,病程( $36.2 \pm 14.9$ )个月;双相Ⅱ型障碍组患者381例,平均年龄( $33.5 \pm 7.4$ )岁,男性174例、女性207例,受教育年限( $12.1 \pm 2.2$ )年,首发年龄( $25.8 \pm 7.7$ )岁,病程( $32.1 \pm 12.9$ )个月;对照组共纳入健康志愿者416例,平均年龄( $35.1 \pm 7.4$ )岁,男性187例、女性229例,受教育年限( $11.9 \pm 1.4$ )年。抑郁症组、双相Ⅱ型障碍组分别与健康对照组比较,性别( $\chi^2 = 0.01$ ,  $P = 0.958$ ;  $\chi^2 = 0.04$ ,  $P = 0.831$ )、年龄( $t = -1.13$ ,  $P = 0.258$ ;  $t = -0.22$ ,  $P = 0.782$ )及受教育年限( $t = 0.64$ ,  $P = 0.517$ ;  $t = 0.11$ ,  $P = 0.912$ )间的差异均无统计学意义。

### 1.2 DNA提取和位点选择

采集每位入组对象的静脉血2 mL,乙二胺四乙酸抗凝备用,采用离心柱型基因组DNA试剂盒(DP304型,北京天根生物有限公司)提取外周血白细胞全基因组DNA。*CREB1*基因标签单核苷酸多态性(single nucleotide polymorphism, SNP)选择参考本课题组前期工作<sup>[5]</sup>,简述如下:根据HapMap基因型数据库中的中国北京汉族人群数据进行SNP标签选择;根据条件决定系数 $r^2 > 0.8$ ,最小等位基因频率(minor allele frequency, MAF)  $> 20\%$ ,筛选得到2个SNP标签rs10932201和rs3770704;采用单碱基延伸法(SNaPshot) SNP分型技术对rs10932201和rs3770704位点进行分型。实验流程同前,所有样本按10%比例随机重复进行质量控制,结果显示基因分型结果重复率为100%。

### 1.3 基因表达数量性状分析

采用英国脑表达联盟(United Kingdom Brain

Expression Consortium, UKBEC) 的公共在线数据库 BRAINEAC (<http://peana-od.inf.um.es:8080/UKBECv12/>) 分析 SNP 对脑内 CREB1 基因表达数量性状 (expression quantitative trait loci, eQTL) 的影响。该数据库对 10 个以上的大脑脑区进行 mRNA 定量, 研究人脑多个区域基因表达的调节和选择性剪切。

1.4 统计学方法

采用 Epidata 3.0.2 软件建立数据库, 用双人录入法进行数据输入和逻辑检错。使用 SPSS 17.0 统计软件对数据进行分析。定量资料用  $\bar{x} \pm s$  表示, 采用 *t* 检验分析进行组间比较。定性资料以频数表示, 组间比较采用  $\chi^2$  检验。Hardy-Weinberg 吻合度检验运用在线软件 (<http://www.kursus.kvl.dk/shares/vetgen/Popgen/genetik/applets/kitest.htm>) 计算。Hardy-Weinberg 检验中  $P>0.05$  表示符合平衡检验。采用 SHEsis 遗传分析软件进行单位点遗传关联分析, 分别比较组间各 SNPs 的等位基因和基因型频率差异。使用 Haploview 4.1 软件进行连锁不平衡分析, 并构建单倍型, 用  $r^2$  值衡量各 SNP 位点间的连锁不平衡程度。采用双侧检验,  $P<0.05$  表示差异具有统计学意义。

2 结果

2.1 Hardy-Weinberg 平衡和连锁不平衡检验

抑郁症组、双相 II 型障碍组与对照组 CREB1 基因 rs10932201 和 rs3770704 位点基因型的观察值和期望值 Hardy-Weinberg 平衡吻合度均良好 ( $P>0.05$ ), 表明本研究收集到的样本来自大的群体, 个体间随机分配, 不存

在明显自然选择、迁移等因素对遗传平衡的影响, 具有群体代表性。连锁不平衡分析结果显示 rs10932201 和 rs3770704 位点之间具有较强的连锁不平衡 ( $r^2>0.4$ ), 且位于同一区块内 (图 1)。

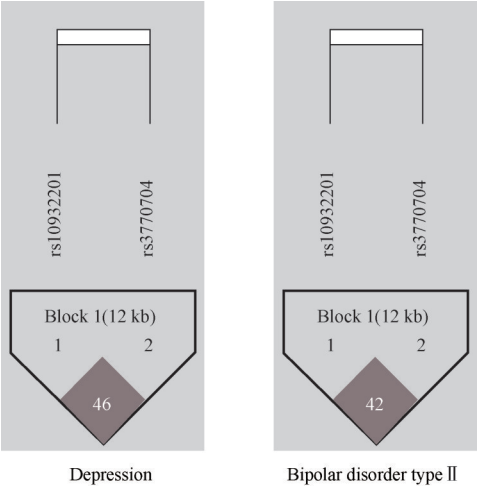


图1 抑郁症组和双相 II 型障碍组 CREB1 基因标签 SNP 位点之间的连锁不平衡  
Fig 1 Linkage disequilibrium between the tagSNPs of CREB1 gene in the depression group and bipolar disorder type II group

2.2 抑郁症组、双相 II 型障碍组与对照组 CREB1 基因 rs10932201 和 rs3770704 位点多态性比较

在 CREB1 基因 rs10932201 位点, 双相 II 型障碍组与对照组等位基因分布频率相比, 差异具有统计学意义 ( $\chi^2=4.27, P=0.042$ ), 抑郁症组与对照组等位基因分布频率相比, 差异无统计学意义; 抑郁症组、双相 II 型障碍组分别与对照组基因型分布频率比较, 差异无统计学意义 (表 1)。在 CREB1 基因 rs3770704 位点, 无论是等位基因还是基因型分布频率, 抑郁症组、双相 II 型障碍组分别与对照组比较, 差异均无统计学意义 (表 2)。

表 1 抑郁症和双相 II 型障碍组分别与对照组 CREB1 基因 rs10932201 基因型和等位基因频率分布比较 (n, %)

Tab 1 Comparison of genotypic and allelic frequencies in rs10932201 loci of CREB1 gene between the depression, bipolar II disorder and control groups, respectively (n, %)

SNP	Depression group/n (%)	Bipolar II disorder group/n (%)	Control group/n (%)	$\chi^2/P$ value (depression group vs control group)	$\chi^2/P$ value (bipolar II disorder group vs control group)
Genotype				1.03/0.603	5.36/0.069
G/G	50 (13.9)	64 (17.0)	48 (11.5)		
G/A	176 (48.8)	182 (48.3)	204 (49.0)		
A/A	135 (37.4)	131 (34.7)	164 (39.4)		
Allele				0.78/0.378	4.27/0.042
G	276 (38.2)	310 (41.1)	300 (36.1)		
A	446 (61.8)	444 (58.9)	532 (63.9)		

2.3 CREB1 基因 rs10932201 和 rs3770704 位点之间单倍型分析

表 3 显示 CREB1 基因 rs10932201 和 rs3770704 位点之间构建的单倍型中, A-T 单倍型在双相 II 型障碍组中

分布频率为 57.5%, 与对照组相比差异具有统计学意义 ( $\chi^2=4.07, P=0.044$ ), 其余单倍型分布频率在抑郁症组或双相 II 型障碍组中与对照组相比差异无统计学意义。

表2 抑郁症和双相Ⅱ型障碍组分别与对照组 *CREB1* 基因 rs3770704 位点基因型和等位基因频率分布比较 (n, %)

Tab 2 Comparison of genotypic and allelic frequencies in rs3770704 loci of *CREB1* gene between the depression, bipolar Ⅱ disorder and control groups, respectively (n, %)

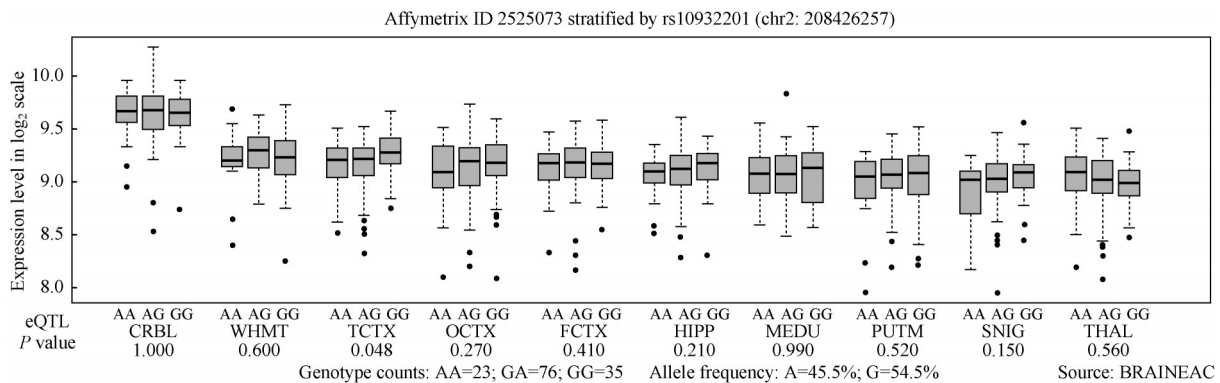
SNP	Depression group/n (%)	Bipolar Ⅱ disorder group/n (%)	Control group/n (%)	$\chi^2/P$ value (depression group vs control group)	$\chi^2/P$ value (bipolar Ⅱ disorder group vs control group)
Genotype				3.30/0.193	4.33/0.113
C/C	23 (6.4)	31 (8.2)	19 (4.6)		
C/T	149 (41.6)	135 (35.6)	155 (37.4)		
T/T	186 (52.0)	213 (56.2)	240 (58.0)		
Allele				3.14/0.081	1.16/0.218
C	195 (27.2)	197 (26.0)	193 (23.3)		
T	521 (72.8)	561 (74.0)	635 (76.7)		

表3 *CREB1* 基因 rs10932201 和 rs3770704 位点单倍型与抑郁症和双相Ⅱ型障碍的相关性

Tab 3 Association of *CREB1* gene rs10932201 and rs3770704 haplotypes with depression and bipolar Ⅱ disorder groups

Haplotype rs10932201 and rs3770704	Depression group/%	Control group/%	$\chi^2$ value	<i>P</i> value	Bipolar Ⅱ disorder group/%	Control group/%	$\chi^2$ value	<i>P</i> value
A-T	61.5	62.3	0.70	0.430	57.5	62.3	4.07	0.044
G-C	23.6	21.7	3.54	0.059	21.7	21.7	1.84	0.176
G-T	13.4	14.4	1.27	0.215	14.4	14.4	1.36	0.258
A-C	1.5	1.6	0.01	0.942	1.4	1.6	0.06	0.797

2.4 rs10932201 位点与脑内 *CREB1* 基因表达的关系 (temporal cortex, TCTX) 内与 *CREB1* 基因表达显著相关  
eQTL 分析结果显示, rs10932201 位点在颞叶皮层 ( $P=0.048$ ) (图2)。



Note: SNIG—substantia nigra, PUTM—putamen, MEDU—medulla, THAL—thalamus, OCTX—occipital cortex, HIPP—hippocampus, FCTX—frontal cortex, WHMT—intralobular white matter, CRBL—cerebellar cortex.

图2 rs10932201 位点对各脑区 *CREB1* 基因表达的影响

Fig 2 Effect of rs10932201 on expression of *CREB1* gene in different brain regions

### 3 讨论

既往研究<sup>[2]</sup>报道环磷酸腺苷通路、丝裂原活化蛋白激酶通路、钙依赖蛋白激酶和葡萄糖合激酶通路3通路形成了CREB的上游通路, CREB作为这4条通路的交汇点调节其下游通路脑源性神经营养因子 (brain derived neurotrophic factor, *BDNF*) 等基因的表达, 影响神经可塑性和大脑功能。*CREB1* 基因是CREB的编码基因, 定位于染色体 2q32-q34 区域。前期多项研究<sup>[6-8]</sup>报道,

*CREB1* 基因与抑郁症和双相障碍有关, 而且 *CREB1* 基因多态性在欧洲人群和中国汉族人群呈现明显的分布差异。本课题组最近一项研究<sup>[4]</sup>显示, *CREB1* 基因 mRNA 表达水平在抑郁症和双相障碍患者中的差异有统计学意义。本研究结果显示 *CREB1* 基因 rs10932201 位点与抑郁症无显著性关联, 这与之前的研究<sup>[9]</sup>结果一致, 抑郁症核心家系研究也发现 *CREB1* 基因 rs10932201 位点与抑郁症无显著性关联。然而, 本研究发现 *CREB1* 基因 rs10932201 位点 G 等位基因分布频率与双相Ⅱ型障碍有关, 提示



rs10932201位点可能影响了双相II型障碍的发生风险;单倍型分析也显示 *CREBI* 基因 rs10932201 和 rs3770704 位点之间构建的 A-T 单倍型仅与双相II型障碍具有显著性相关;进一步的 eQTL 分析显示 rs10932201 位点多态性影响 TCTX 的 *CREBI* 基因 mRNA 表达量,提示 rs10932201 位点多态性具有生物学功能,可能是双相II型障碍发生的风险因子。

神经影像学<sup>[11]</sup>显示,未服药的双相抑郁患者 TCTX 功能明显下降。TCTX 参与多种神经认知加工过程,如执行功能等<sup>[12]</sup>。既往研究<sup>[13]</sup>报道 rs10932201 位点与场景记忆和执行功能有关,该位点的变异与个体认知的水平直接相关。因此,rs10932201 位点多态性可能通过影响 TCTX 中 *CREBI* 基因 mRNA 表达水平导致 CREB

水平变化,进而影响下游 BDNF 通路。本课题组在前期研究<sup>[14]</sup>中发现 BDNF 与双相II型障碍有关。那么,在基因水平上 *CREBI* 基因与 *BDNF* 基因在双相II型障碍的发生过程中是否存在交互作用有待于进一步的研究。

本研究存在一定局限性:首先,本研究作为遗传学研究,样本量较小,未来有必要扩大样本量开展深入研究。其次,本研究选择的标签 SNP 最小等位基因频率设为大于 20%,难以全面覆盖 *CREBI* 基因。综上所述,本研究结果显示 *CREBI* 基因 rs10932201 位点与双相II型障碍有关,可能是双相II型障碍发生的风险因子,但与抑郁症无关。在后续研究中我们将继续扩大 SNP 选择范围,尤其是稀有突变,以验证本研究结果,并进一步揭示 *CREBI* 基因在双相II型障碍发病机制中的作用。

## 参 · 考 · 文 · 献

- [1] 史一凡,黄佳,方贻儒. 吡格列酮抗抑郁作用研究进展[J]. 上海交通大学学报(医学版), 2019, 39(12): 1456-1459.
- [2] Patoz MC, Hidalgo-Mazzei D, Pereira B, et al. Patients' adherence to smartphone apps in the management of bipolar disorder: a systematic review[J]. Int J Bipolar Disord, 2021, 9(1): 19.
- [3] Perich T, Hadzi-Pavlovic D, Frankland A, et al. Are there subtypes of bipolar depression?[J]. Acta Psychiatr Scand, 2016, 134(3): 260-267.
- [4] Xiao X, Zhang C, Grigoriu-Serbanescu M, et al. The cAMP responsive element-binding *CREBI* gene increases risk of major psychiatric disorders[J]. Mol Psychiatry, 2018, 23(9): 1957-1967.
- [5] Tang W, Yang F, Lu WH, et al. Association study of *CREBI* and *CBP* genes with Alzheimer's disease in Han Chinese[J]. Asia Pac Psychiatry, 2017, 9(3). Doi: 10.1111/appy.12274.
- [6] Li M, Liu S, D'Arcy C, et al. Interactions of childhood maltreatment and genetic variations in adult depression: a systematic review[J]. J Affect Disord, 2020, 276: 119-136.
- [7] Amidfar M, de Oliveira J, Kucharska E, et al. The role of *CREB* and *BDNF* in neurobiology and treatment of Alzheimer's disease[J]. Life Sci, 2020, 257: 118020.
- [8] Aguilar E, Monreal JA, Palao DJ. Pharmacogenetics in psychiatry: clinical case of resistant depression and a previous history of multiple adverse effects[J]. Actas Esp Psiquiatr, 2017, 45(6): 303-306.
- [9] Wang JQ, Mao L. The ERK pathway: molecular mechanisms and treatment of depression[J]. Mol Neurobiol, 2019, 56(9): 6197-6205.
- [10] 刘晓华,徐一峰,崔东红,等. 抑郁症与 cAMP 反应元件结合蛋白基因的关联研究[J]. 中华医学遗传学杂志, 2010, 27(3): 263-266.
- [11] Angelescu I, Brugger SP, Borgan F, et al. The magnitude and variability of brain structural alterations in bipolar disorder: a double meta-analysis of 5534 patients and 6651 healthy controls[J]. J Affect Disord, 2021, 291: 171-176.
- [12] Agah E, Asgari-Rad N, Ahmadi M, et al. Evaluating executive function in patients with temporal lobe epilepsy using the frontal assessment battery[J]. Epilepsy Res, 2017, 133: 22-27.
- [13] Wolf C, An Y, Tanaka T, et al. Cross-sectional and longitudinal effects of *CREBI* genotypes on individual differences in memory and executive function: findings from the BLSA[J]. Front Aging Neurosci, 2017, 9: 142.
- [14] Zhao GQ, Zhang C, Chen J, et al. Ratio of mBDNF to proBDNF for differential diagnosis of major depressive disorder and bipolar depression[J]. Mol Neurobiol, 2017, 54(7): 5573-5582.

[收稿日期] 2020-07-20

[本文编辑] 包玲

