

Taiwanese Society of Biological Psychiatry and Neuropsychopharmacology

生物精神

暨神經精神藥理學學會通

Taiwanese Society of Biological Psychiatry and Neuropsychopharmacology (TSBPN-Bulletin No15, APR, 2012)

電子版 http://www.biopsychi.org.tw/communicate/communicate.html



理事長的話

本人與秘書長杜培基醫師赴土耳其伊斯坦堡(Istanbul)參加第五屆國 際雙極性疾患會議International Society for Bipolar Disorders (ISBD)。 此會每兩年會在美國以外之地區舉行,台灣生物精神醫學暨神經精神藥 理學學會(TSBPN)之部分學會會員於一年半前,在TSBPN之下組成雙

極性疾患小組,並積極申請ISBD申請成為ISBD之團體會員,經ISBD總部認證並委請韓籍 Kyooseob Ha教授參加本學會ISBD台灣chapter之成立(99年9月18日)。然而可惜的是台灣僅 有2名會員為其正式會員,且有繳交會費。顯示本國參與ISBD之活動並未受到重視。反觀 韓國、日本及中國均有10-30多人參加此次會議。在Bipolar Disorder之研究正在興起之際, 實在值得我們學習與深思。

此次會議有幾個主題十分讓人感興趣,如兒童期之Bipolar之爭論、雙極性憂鬱症之 新型治療的轉譯醫學研究、DSM-5(ICD)之Bipolar Disorder診斷之update、Akiskal教授之 Bipolar Spectrum概念由temperament到基因之陳述、目前為美國Miami大學主任Charles Nemeroff教授之兒童期創傷與日後發展Bipolar Disorder之關聯研究以及泛文化Bipolar Disorder之Stigma的比較等。本人及杜醫師均在大會上做口頭及壁報之報告。專注於使用 MRI技術(VBM和Bayesion Classifier)針對單極性憂鬱症,雙極性為第一型和第二型疾患之 腦灰質密度加以區別並用來做為臨床分類之方法,以分類法與英國Frangou教授針對Bipolar 使用MR scans之pattern classification十分相似。均為一個先進做為區別憂鬱症和雙極性躁鬱 症之先進技術。

台灣雙極性疾患治療知指引在經過30多位同仁之努力下,由本會常務理事白雅美醫師 整理出來,即將發表,本人亦在38位同仁之協助下,完成雙極性疾患臨床病況及治療問卷 之分析,亦將隨治療指引一起呈現出來。5月19日為本會春季學術研討會,我們邀請到聞名 世界之美籍Wayne Drevets(奥克拉荷馬大學教授)及香港榮潤國教授之蒞臨,前者將以情感 性疾患之腦影像學之最新發展為題演講,後者則以睡眠相關之議題為主軸,請各位會員拭 目以待,並告知精神醫學界同仁踴躍參加。

蘇東平

文獻選讀及評論

題目:淺說精神科的血小板研究

作者:曾昱綸/中國醫藥大學附設醫院精神科

近三年來,我在中國醫藥大學執行一項有關憂鬱症或抗憂劑對血小板功能的研究計畫。 最常碰到的問題是,常有各科醫師會驚訝的問我這位精神科醫師:到底血小板和精神科有 什麼關係?因此,我也反省是否我正在往一條錯誤的方向上研究。姑且不論這種研究是否 有價值,在此我試圖用正向的角度介紹近年來在這個領域上的幾個研究結果。

歷史上,有關精神疾病與血小板的研究可追溯到1927年兩位德國精神科醫師的研究, Schindler發現某些精神疾病患者有皮下出血,而他相信能利用催眠暗示的方式誘發或緩解 這些出血現象。無獨有偶,Jacobi觀察到在壓力下的轉化症狀能解釋某些患者的出血現象。 數十年後,美國人觀察到在某些人格特質與情緒壓力下出血似乎是一種轉化現象。然而, 這些觀察性的研究並無理想的實驗室研究去證實並解釋其機轉,直到我們對血小板的生理 有一番了解後才有進展。對精神科研究血小板的歷史有興趣的讀者可查閱參考文獻(1)。

血小板是一種無核的細胞碎片,然而,它卻存有豐富的serotonin、alpha-2受體、MAO、serotonin transporter (SERT),甚至是benzodiazepine受體。除此之外,血小板也有其獨特的分泌或回收功能,更有精確調控的訊息傳遞路徑。上述的血小板細胞生理與神經突觸類似,因此被認為是一種可用以研究神經系統的周邊細胞。精神科醫師總是希望能找到周邊的生物指標來診斷精神疾病或追蹤治療反應,由於血小板富含serotonin與SERT,因此在與serotonin相關的精神疾病上研究最多。

在自般研究中發現,自般的憂鬱症患者其血小板的serotonin濃度低於非自般的憂鬱症患者;然而,非自般的憂鬱症患者其血小板的serotonin濃度卻又高於健康對照組;再同時比較SERT與5HT2A受體的活性後,研究人員並無法釐清血小板的serotonin系統與自殺行為是否有真正的關連(2)。在女性的暴食症研究中發現,該種患者其血小板對serotonin所誘發的鈣離子釋放遠低於健康對照組;此外,抗憂鬱劑的介入能反轉這個現象,這個研究暗示5HT2A受體在暴食症的病理機轉上可能有重要角色,並且能在血小板上被偵測(3)。在SERT的基因多型性研究發現,44-bp polymorphism與17-bp VNTR和血小板serotonin的回收無顯著相關(4)。若利用SSRI作為工具來研究5-HTTLPR polymorphisms的功能,則發現無LA-allele的憂鬱症患者其血小板中的serotonin濃度遠低於具有>=1 LA-allele的患者;但是SSRI抑制血小板的功能僅在<2 LA alleles的患者才有顯著影響。該研究並無說明患者的憂鬱症狀對SSRI治療的反應,但研究結果顯示若要用血小板來偵測對SSRI治療的反應時需考慮的問

題(5)。

上述幾個試圖利用血小板作為生物指標的研究並不十分成功,部份原因或許是因為我們對serotonin與SERT的功能仍無法真正掌握。我們不禁疑問:serotonin通過 SERT 這樣的現象對細胞有何意義?幸運的是,也許血小板能做為一個研究該問題的平台。

最早是由柏林Max-Planck-Institute的Walther等人利用血小板做為研究對象發現,他們證明經由SERT回收的serotonin會在細胞質內與small GTPase作用,進而調控細胞功能;值得注意的是,這種作用是一種稱為serotonylation的化學作用(6)。這與我們所知serotonin與其5HT受體結合作用的概念不同。經由serotonylation修飾後的small GTPase才能執行其訊息傳遞的功能,這樣的概念就如同蛋白質磷酸化後才能執行功能一般。之後,美國Vanderbilt大學的Blakely團隊發現,在血小板上,SERT與血小板凝集時最關鍵的醣蛋白glycoprotein IIb/IIIa間有交互作用,serotonin通過SERT會調節glycoprotein IIb/IIIa的活性,進而影響血小板凝集功能(7)。除此之外,serotonin通過 SERT本身就會影響SERT的磷酸化與結構,這會進一步調控SERT的down-regulation與其下游的訊息傳遞分子;在其他的monoamine transporter,如DAT與NET也能看到類似的現象(8)。我們的研究發現,在眾多的活化物質中,SSRI對膠原蛋白刺激血小板活化的抑制作用最專一(9),意謂著serotonin通過SERT或SRI作用於SERT對特定的活化路徑有其作用。最近我們更進一步證明SRI會影響GPVIFCR γ -ITAM-Syk路徑(尚未發表之結果)。另一方面,義大利Padova大學的Pavanetto等人利用藥理的方式證明,在血小板上,Syk會調控SERT的功能(10)。

綜合上述,利用血小板的實驗模式能協助我們釐清許多有關serotonin與SERT相關的知識,這些結果如何擴展與應用於神經科學或精神疾患仍待繼續研究。值得關注的是,在心血管疾病與相關藥物的領域中這些研究已被注意,如已有藥理學者將citalopram修飾為N-methyl-citalopram以提高親水性,藉由其存於血液循環中的性質冀望能成為新一類的抗血小板藥物(11)。

參考文獻

- 1. Camacho A and Dimsdale JE. Psychosom Med 2000; 62:326-36.
- 2. Roggenbach J, et al. J Neural Transm 2007; 114:479-87.
- 3. Woeckel L, et al. J Neural Transm 2009; 116:89-95.
- 4. Kaiser R, et al. Am J Med Genet 2002; 114:323-8.
- 5. Abdelmalik N, et al. J Thromb Haemost 2008; 6:2168-74.
- 6. Walther DJ, et al. Cell 2003; 115:851-62.
- 7. Carneiro AMD, et al. J Clin Invest 2008; 118:1544-52.
- 8. Steiner JA, et al. Traffic 2008; 9:1393-402.
- 9. Tseng YL, et al. Thromb Res 2010; 126:517-23.
- 10. Pavanetto M, et al. Cell Physiol Biochem 2011; 27:139-48.
- 11. Bismuth-Evenzal Y, et al. Biochem Pharmacol 2010; 80:1546-52.

生物精神醫學新知

題目:經前症候群/經前不悅症與NMDA受體

經前症候群 premenstrual syndrome (PMS) 以及經前不悦症 premenstrual dysphoric disorder (PMDD) 在生育年齡女性相當常見,盛行率分別約為 10.3% 以及 3.1%。其對於生活品質有顯著影響,並且與PMS嚴重程度有關。目前常用的第一線治療為 selective serotonin reuptake inhibitors (SSRIs),然而有40%的PMDD患者對於SSRIs的治療反應並不佳,口服避孕藥也無法增加PMDD患者對於治療的反應率。PMDD症狀當中,易怒、憂鬱、緊張及情緒起伏大等情緒症狀對於SSRIs治療反應較好;相對地,身體症狀諸如乳房脹痛、食慾改變和缺乏體力等對於SSRIs反應並未明顯優於安慰劑。況且,SSRIs常見的副作用包括頭痛、疲倦、失眠、焦慮、性慾降低及性功能障礙等,容易導致婦女服藥的遵從性不佳。

PMDD病理機轉

PMDD病理機轉仍然不明,且欠缺較為直接的證據。Hormones可能扮演其中某些角色。 Glutamate receptor N-methyl-D-aspartate (NMDA) 亞型也可能是其中一個重點。

NMDA受體與認知功能之相關性

認知功能之改變是精神疾病常見的症狀,而阻斷NMDA受體會造成行為及認知功能之影響。

雌激素會調控血清素之活性

未切除生殖器官的母大鼠及公大鼠的實驗中,雌激素會調控腦部血清素之活性,且在較高的雌激素濃度之下,5HT2A受體的密度也隨之升高。切除生殖器官的母大鼠及公大鼠在額葉及nucleus accumbens,其5HT2A mRNA的量及受體的密度會上升。

NMDA受體與雌激素之關聯

切除生殖器官的大鼠,補充 17β -estradiol,可增加海馬迴NMDA受體及glutamate之傳導,但卻會降低NMDA受體在紋狀體、額葉及nucleus accumbens等處之結合。此外, 17β -estradiol會增加海馬迴NMDA受體與其促動劑之結合,但卻降低NMDA受體與其抑制劑之結合。

NMDA受體與血清素

一些研究指出:某幾種血清素受體於動物模型中,以NMDA受體抑制劑所造成的精神病症 狀及認知功能缺損扮演重要的角色。

雌激素之限制

但雌激素可能有導致癌症之風險,因此大大的限制了將它運用在調節人類中樞神經傳導之 領域。

精神分裂症之負性症狀與情感性疾病之憂鬱症狀

精神分裂症中的負性症狀與情感性疾病之憂鬱的症狀,具有症狀學上的相似性。

NMDA受體促進劑在精神分裂症與憂鬱症狀之治療

臨床試驗中NMDA受體促進劑已被嘗試作為精神分裂症的輔助治療,已知其相當安全,且除了對活性、負性症狀有幫助外,其中有一種NMDA受體促進劑sarcosine(一種內源性glycine transporter抑制劑)還能改善精神分裂症患者常見的憂鬱症狀。動物實驗也發現glycine transporter-I抑制劑能夠減緩大鼠的憂鬱及焦慮情形。

PMS/PMDD治療之展望

Glutamatergic神經傳導及NMDA受體在情緒疾病中的角色較少被研究,因此,憂鬱症狀與glutamatergic失調的關聯性值得深入探討。NMDA受體促進劑或許有可能對PMS/PMDD之治療帶來新的契機。

參考文獻

- 1. Tschudin, S., P. C. Bertea, et al. "Prevalence and predictors of premenstrual syndrome and premenstrual dysphoric disorder in a population-based sample." Arch Womens Ment Health. 2010;13(6):485-94.
- 2. Freeman. Luteal phase administration of agents for the treatment of premenstrual dysphoric disorde. CNS drugs. 2004;18(7):453-68.
- 3. Halbreich U. Selective serotonin reuptake inhibitors and initial oral contraceptives for the treatment of PMDD: effective but not enough. CNS Spectr. 2008;13(7):566-72.
- 4. Eriksson E, Ekman A, et al. Escitalopram administered in the luteal phase exerts a marked and dose-dependent effect in premenstrual dysphoric disorder. J Clin Psychopharmacol. 2008;28(2):195-202.
- 5. Luisi, A. F. and J. E. Treatment of premenstrual dysphoric disorder with selective serotonin reuptake inhibitors. Pharmacotherapy. 2003;23(9):1131-40.
- Michal Arad and Ina Weiner. Sex-Dependent Antipsychotic Capacity of 17 β-Estradiol in the Latent Inhibition Model:
 A Typical Antipsychotic Drug in Both Sexes, Atypical antipsychotic Drug in Male. Neuropsychopharmacology. 2010;35:2179-92.
- 7. Meltzer HY, Horiguchi M, et al. The role of serotonin in the NMDA receptor antagonist models of psychosis and cognitive impairment. Psychopharmacology (Berl). 2011;213(2-3):289-305.
- 8. Frye MA, Tsai GE, et al. Low cerebrospinal fluid glutamate and glycine in refractory affective disorder. Biol Psychiatry. 2007; 15;61(2):162-6.
- 9. Lane HY, Chang YC, et al. Sarcosine or D-serine add-on treatment for acute exacerbation of schizophrenia: a randomized, double-blind, placebo-controlled study. Arch Gen Psychiatry. 2005;62(11):1196-204.
- 10.Lin CH, Lane HY, Tsai GE (2012): Glutamate signaling in the pathophysiology and therapy of schizophrenia. Pharmacology, Biochemistry and Behavior 100(4):665-677
- 11. Lane HY, Tsai G, Lin E (2012): Rapid antidepressant effects of ketamine on circadian gene expression. Personalized Medicine 9(1): 15-16.

題目: Reliability and validity of three Chinese-version tasks of the Mayer-Salovey-Caruso Emotional Intelligence Test

作者: 馬維芬, 蔡果荃, 張倍禎, 藍先元

出處: Journal of Clinical Nursing; 2010: 19: 2656-2658.

背景:解決情緒相關問題的能力,是治療與照護精神分裂症或情感性精神疾病患者重要的成 效指標之一。然而,文獻中對台灣病患此能力的評估並無適當的量表可供使用。

目的:本研究目的於檢視中文版Mayer-Salovey-Caruso情緒智商量表(MSCEIT)中三個分量表: face task (FT), emotional-management task (EMT) and emotional-relations task (ERT)等共49題之信效度檢視。

方法:研究採橫斷式研究法,以方便取樣針對滿18歲以上之成年人,共3個研究群體。第1個研究群體(G1:53名大學生與研究生)參與檢視研究之穩定信度測試。第2個研究群體(G2:40名警衛與清潔人員),以及第3個研究群體(G3:38臨床精神分裂症與情感性精神疾患之病患)參與量表之效度分析。另外G3除研究工具的個人資料表與MSCEIT之3分量表外,另加Wong and Law 的情緒智商量表 (WLEIS)作為校標關聯效度之檢視。

結果:總研究個案平均年齡為 29.9 歲,教育程度為13.91年。G1的6星期間隔之再測信度關聯性以intra-class correlation coefficients分析為 0.76,信賴區間範圍0.337- 0.802。內在一致性在情緒處理(EMT+ERT)於三個族群分別為0.71, 0.73, 與0.81。ERT與EMT(r=0.53, P<.01)及FT(r=0.37, p<.05)具有統計上之中度關聯性。另外,G3中,WLEIS 分數與FT, EMT及ERT具有正相關,但只有EMT相關達統計意義。

結論:本研究提供FT,EMT,及ERT三個分量表之穩定信度、內在一致性信度、效標關聯效度、以及跨樣本效度之實證資料,顯示FT、EMT、以及ERT在台灣精神分裂症與情感性精神分裂症患者的情緒處理能力評估上,具有信賴的信效度。

臨床應用: 中文版MSCEIT的FT, EMT, 及ERT三分量表, 適合使用於台灣嚴重精神疾病患者之解決情緒相關問題能力的評量工具。

關鍵字:情緒智商、工具發展、MSCEIT

題目:以精神分裂型人格簡式中文量表篩檢大學生疑似罹患精神疾病之敏感性與特 異性

Sensitivity and specificity of the Chinese version of the Schizotypal Personality Questionnaire-Brief for identifying undergraduate students susceptible to psychosis

> 作者:馬維芬,吳博倫,楊淑如,鄭光甫,邱顯財,藍先元 出處: International Journal of Nursing Studies 2010; 47: 1535-1544

背景:早期介入性措施可以改善精神疾病患者的治療效果,以減少認知感受與情緒及行為處理能力的受損。其中早期發現患者可能罹患精神疾病的方法之一是檢視其是否具有精神分裂型人格之特徵。精神分裂型人格之特徵可以藉由精神分裂型人格簡式量表來檢測。然而,目前較少有合適的量表可供台灣民眾作為精神疾病患者早期症狀之篩檢。

目的:本研究目的是檢測精神分裂型人格簡式中文量表對篩檢大學生疑似罹患精神疾病之敏感性與特異性

設計:本研究分為兩階段的橫斷式調查研究。

研究場所與對象:本研究針對台灣地區某醫藥大學之618名學生,以自填式問卷量表採方便取樣。其中,54位參與者於兩週後完成同一份問卷之再測信度來檢視問卷的一致性,以及其中80位參與者接受疑似罹患精神疾病的會談檢視。

資料收集與分析:在第一階段中,所有參與者問卷總分在前6.5%高分者歸類為高分組 (n=40),控制組(n=40)則由其餘低於15得分之受試者中依照性別比例隨機挑選,兩組共80位學生進入第二階段精神會談評估。量表分析以組內相關係數(intraclass correlation coefficients) 與Kuder-Richardson formula 20來測試其信度,以及以勝算比(odds-ratio)與接受者操作特徵曲線(receiver operating characteristic curves)檢視量表之敏感性及特異性。

結果:此22題的精神分裂型人格簡式中文量表之兩星期再測信度達0.82,內部一致度達0.76。以接受者操作特徵曲線最大值0.83,以及最大勝算比24.4來共同估計量表,得出最佳篩檢分數為17分。量表17分來篩檢大學生疑似罹患精神疾病的敏感度可達80.0%以及特異性可達85.9%。

結論:精神分裂型人格簡式中文量表為一具有信度的檢測工具,但若要單獨應用於篩檢疑似罹患精神疾病的患者還需要更詳盡檢視量表之心理測量特質後始可被建議使用。建議未來合併其他檢測工具來共同對年輕成人罹患精神疾患的篩檢,以提昇篩檢之準確性來做預防的治療。

關鍵字:精神分裂型人格簡式中文量表、精神疾病、篩檢、敏感性、特異性

題目: 精神分裂症患者服用抗精神病藥物後出現遲發性運動不能與褪黑激素第一甲型與第一乙型受體基因之基因型變異的關聯性研究

Analysis of genetic variations in the human melatonin receptor (MTNR1A, MTNR1B) genes and antipsychotics-induced tardive dyskinesia in schizophrenia

作者: 賴奕菁、陳茂良、王瑛杰、陳震宇、廖定烈、白雅美、林朝誠、陳姿婷、劉英杰 出處: The World Journal of Biological Psychiatry 2011; 12(2): 143-148.

目的:曾有研究指出紋狀體 (striatum) 內的多巴胺傳導 (dopamine transmission)改變,似會影響抗精神病藥物引發之遲發性運動不能 (tardive dyskinesia, TD) 的發生。在大腦中,褪黑激素對於多巴胺傳導具有調節的作用。此外,過去的動物實驗發現給予褪黑激素可以有效減少抗精神病藥物導致類似人類 TD 的現象,也曾有數個臨床報告,包括一個雙盲、以安慰劑為控制組的臨床研究,發現褪黑激素可有效降低患者的 TD 嚴重度。在人腦的紋狀體,褪黑激素主要是透過兩個受體進行神經傳導,包括:褪黑激素第一甲型 (MTNR1A) 與第一乙型受體 (MTNR1B)。所以,本研究企圖驗證兩種褪黑激素受體基因 (MTNR1A, MTNR1B) 上的序列變異與抗精神病藥物引發之TD之間有無相關。

方法:本研究團隊以異常不自主運動量表 (Abnormal Involuntary Movement Scale, AIMS) 評估長期接受傳統抗精神病藥物治療之精神分裂症住院患者後,僅對完全沒有不自主運動表現的病患 (無TD組) 與符合TD診斷標準之病患 (TD組) 進行收案。進一步分析其 MTNR1A 與MTNR1B 兩個基因中,共計分析六個標籤單核酸變異點 (single nucleus polymorphisms, SNPs) 之基因型檢定。

結果:共計418個精神分裂症住院患者符合收案條件且完成基因型分析,共計TD組有256人,無TD組為162人。個別之基因半套體分析 (haplotype analysis)顯示 MTNR1A基因上的半套體 rs11721818-A/rs2375801-T/rs6553010-G與無TD具有顯著相關 (permutation P=0.037)。且在 TD 與無 TD 組間,MTNR1A 基因上的整體半套體頻次分布具有明顯的組間差異 (permutation P=0.045)。

結論:本研究顯示褪黑激素受體MTNR1A基因上之半套體ATG與長期使用抗精神病藥物後出現TD與否具有顯著相關。此研究結果尚需在其他國家或族群進行進一步的驗證。

研究心得:在目前以非典型抗精神病藥物為治療主流的趨勢下,想要進行TD的研究已經愈來愈困難。不僅因為TD的發生率降低導致收案困難,更讓研究者難以回答的是,病人是因為體質 (基因?)的關係沒有產生TD,還是因為用了較不會引發TD的抗精神病藥物才沒有產生TD? 本研究團隊以最嚴苛的標準挑選出長期使用「典型抗精神病藥物」卻完全沒有不自主運動的病患,與確實是TD的病患挑選出來,以極端的兩群表現型 (phynotype) 來分析與褪黑激素受體之基因型 (genotype) 間的關聯性。本研究因在挑選標準上的嚴謹度以及單一種族樣本數目具有一定優勢,故得以獲得審稿者青睞而予以刊登。

題目: Gender differences in the effects of peroxisome proliferator-activated receptor γ2 gene polymorphisms on metabolic adversity in patients with schizophrenia or schizoaffective disorder

Peroxisome proliferator-activated receptor γ2基因變異型與精神分裂症患者合併代謝 異常之關聯性呈現性別差異

作者:陳俊興、盧孟良、郭柏秀、陳柏妤、邱智強、高崇峰、黃名琪

出處: Progress in Neuro-Psychopharmacology & Biological Psychiatry 2011;35:239-245

目的:精神分裂患者較之一般民眾具有較高的代謝症候群盛行率,並且是一重要健康議題。 Peroxisome proliferator-activated receptor γ 2 (PPAR γ 2)乃為一與代謝問題異常有關的候選基因,本研究旨於探討PPAR γ 2基因在Pro12Ala和C161T這兩個點上的變異型和精神分裂症患者合併代謝症候群的相關性。

方法:共有600位符合精神分裂症或情感性精神分裂症診斷的個案加入研究(309位男性與291位女性),接受代謝相關症候的測量以及Pro12Ala和C161T基因變異型之檢定。我們比較具有不同基因型的個案在代謝相關指標表現之差異。

結果:在整個樣本內,12Ala與161T之同基因座基因型頻率(allele frequency)分別為4.4%與24.7%。兩個基因變異型對肥胖或代謝相關指標之呈現皆無顯著之效應。然而,以性別分層資料後,女性具12Ala allele者比不具12Ala allele者有較高的危險會有腹部肥胖(OR = 4.0,95% CI = 1.1-14.2, p = 0.04)與高血壓。而男性具161T allele者較之不具161T allele者則有較低之胰島素值had (p = 0.02)與較低之高密度脂蛋白膽固醇值(p = 0.05)。然而女性具161T allele者有較高的體重(p = 0.04)、腹圍(p = 0.05)、與收縮壓(p = 0.01),並且有較高的高血壓危險性(OR = 2.0,95% CI = 1.1-3.5, p = 0.02). 單倍體分析(haplotype analyses) 顯示PPAR γ 2基因多型性和男性血中高密度脂蛋白膽固醇值與女性的血壓情形有顯著相關。

結論:本研究未發現PPAR γ 2在Pro12Ala和C161T這兩個點的基因變異型和精神分裂症患者的代謝症候群或肥胖有相關,但進一步分析卻顯示性別特殊性(gender-specific)的基因效應在某些代謝指標上有影響。

研究心得:本研究探討PPAR γ 2基因多型性對精神分裂症患者合併具有代謝異常的可能影響,結果發現此基因效應(genetic effect)具有性別特殊性的表現。故本文建議相關的基因相關研究應考慮性別因素。

作者: 黃名琪, 台北市立聯合醫院精神科主治醫師

中文摘要

題目:阿茲海默症之NMDA神經傳導系統變化

作者: 黃干真

中國醫藥大學附設醫院精神醫學部主治醫師

隨著人口老化,失智症人口之比例逐年增加,失智症之相關病理生理變化及治療逐漸受到重視。阿滋海默症(Alzheimer's disease)為常見之失智症原因之一,其致病機轉複雜,涉及許多神經傳導系統異常。NMDA(N-Methyl-D-aspartate)神經傳導系統被認為在神經可塑性、記憶形成及學習行為中扮演重要的角色。本文將回顧阿滋海默症的NMDA傳導系統變化之相關文獻。

NMDA受體為一四聚體,主要由2個NR1和2個NR2次單位所組成,少數的NMDA受體則由2個NR1和2個NR3次單位所組成,而每一種次單位又各有其次分類(subtype)或異構物 (isoform)。NMDA受體活化會造成鈣離子內流後而引發續之訊息傳導,包括calmodulindependent kinase II (CaMKII)、PKA(Protein Kinase A)、MAPK(Mitogen-Activated Protein Kinase)/ ERK(Extracellular signal-Regulated Kinase)等路徑,最後再經由cAMP Response Element Binding protein (CREB)改變細胞之基因轉錄和蛋白合成,形成長期增益(Long term potentiation, LTP)等電生理變化。這些變化被認為是神經可塑性及記憶形成之生理基礎。

NMDA受體活化可由受體結合及膜電位變化調控。NMDA受體需要與麩胺酸(glutamate)和甘胺酸(glycine)結合後才能活化,麩胺酸結合的位置在NR2次單位而甘胺酸結合處在NR1次單位。不同的NMDA受體組成具有不同之結合力、分佈及功能性。在突觸表面上,這些NMDA受體的組成比例及分佈為一動態之變化且受精密之調控,此過程稱為NMDA trafficking,NMDA trafficking異常與許多精神疾病相關,包括:精神分裂症、阿茲海默症…等。

NMDA神經傳導系統對記憶、學習及神經可塑性形成十分重要。 動物實驗顯示增進 NMDA功能會增強LTP及相關記憶形成;而破壞海馬迴的NMDA受體功能將影響神經可塑性、記憶與學習。但另一方面,NMDA受體若被麩胺酸過度活化會造成鈣離子過度流入而導致細胞死亡及神經毒性,此現象稱為麩胺酸興奮毒性(glutamate excitotoxicity)。由此可知,NMDA傳導系統功能過低或過高對神經細胞皆有不好之影響,此矛盾現象(NMDA paradox)背後的確切機轉及調控目前仍不明,可能與不同之訊息傳導路徑有關。

在阿滋海默症上也可見到此矛盾之NMDA異常變化現象。雖然麩胺酸興奮毒性為目前主流的阿茲海默症神經生理病理機轉理論之一,但另外也有研究指出,在老化或失智的腦部可見NMDA受體表現、活性及相關LTP降低等現象。而類似的情形在 β 類澱粉(阿茲海默症的致

病病理表徵)與NMDA功能間的關係上也可見。部分研究指出NMDA受體活化會促進 β 類澱粉(阿茲海默症的致病病理表徵)製造並與 β 類澱粉引起之突觸減損有關。此外, β 類澱粉也會促進NMDA活性。但其它研究顯示NMDA活化可減少 β 類澱粉製造,且 β 類澱粉沉積會干擾NMDA受體表現、NMDA神經傳導及相關LTP。

以往依據麩胺酸興奮毒性理論為基礎來發展NMDA拮抗劑治療阿茲海默症並不如預期順利。大部分的NMDA拮抗劑會引起精神病症狀、認知功能受損等副作用,目前臨床上核准用來治療阿茲海默症之NMDA拮抗劑只有memantine。Memantine與其它NMDA拮抗劑不同之處在於其與NMDA受體親合力較低、解離速度較快,所以其可避免鈣離子過度流入之興奮毒性但仍可維持NMDA之生理活性。因此目前認為要促進腦部功能需維持適當之NMDA活性,也就是在不導致麩胺酸興奮毒性之情況下適度增強NMDA活性。因此以NMDA調節劑(NMDA modulator)之概念發展失智症治療藥物將為另一發展趨勢。

參考文獻

- 1. Kalia LV, Kalia SK, Salter MW. NMDA receptors in clinical neurology: excitatory times ahead. The Lancet Neurology. 2008;7(8):42-755.
- 2. Tang YP, Shimizu E, Dube GR, Rampon C, Kerchner GA, Zhuo M, Liu G, Tsien JZ. Genetic enhancement of learning and memory in mice. Nature. 1999; 401(6748): 63-9.
- 3. Collingridge GL, Bliss TV. Memories of NMDA receptors and LTP. Trends Neurosci. 1995;18(2):54-6.
- 4. Parsons CG, Stoffler A, Danysz W. Memantine: a NMDA receptor antagonist that improves memory by restoration of homeostasis in the glutamatergic system--too little activation is bad, too much is even worse. Neuropharmacology. 2007;53(6):699-723.
- 5. Butterfield DA, Pocernich CB. The glutamatergic system and Alzheimer's disease: therapeutic implications. CNS Drugs. 2003;17(9):641-52.
- 6. Schaeffer EL, Gattaz WF. Cholinergic and glutamatergic alterations beginning at the early stages of Alzheimer disease: participation of the phospholipase A2 enzyme. Psychopharmacology (Berl). 2008; 198(1):1-27.
- Snyder EM, Nong Y, Almeida CG, Paul S, Moran T, Choi EY, Nairn AC, Salter MW, Lombroso PJ, Gouras GK, Greengard P. Regulation of NMDA receptor trafficking by amyloid-beta. Nat. Neurosci. 2005;8(8):1051-8.
- 8. Hoey SE, Williams RJ, Perkinton MS. Synaptic NMDA receptor activation stimulates alpha-secretase amyloid precursor protein processing and inhibits amyloid-beta production. J. Neurosci. 2009;29(14):4442-60.
- Shankar GM, Bloodgood BL, Townsend M, Walsh DM, Selkoe DJ, Sabatini BL. Natural oligomers of the Alzheimer amyloid-beta protein induce reversible synapse loss by modulating an NMDA-type glutamate receptor-dependent signaling pathway. J. Neurosci. 2007;27(11):2866-75.
- 10. Yamin G. NMDA receptor-dependent signaling pathways that underlie amyloid beta-protein disruption of LTP in the hippocampus. J. Neurosci. Res. 2009;87(8):1729-36.
- 11. Chen HS, Lipton SA. The chemical biology of clinically tolerated NMDA receptor antagonists. J. Neurochem. 2006;97(6):1611-26.

中文摘要

題目: ABCB1, CYP2B6, OPRM1, ANKK1及DRD2 基因多型性對漢人族群病人美沙冬治療的影響

作者: 洪靚娟1, 2, 謝右文1, 2, 黃柏豪3, 邱睦涵3, 謝宗仁4, 黃介良5*, 藍先元5, 6*

1Department of Pharmacy, College of Pharmacy, China Medical University; 2Department of Pharmacy, China Medical University Hospital; 3Graduate Institute of Drug Safety, College of Pharmacy, China Medical University; 4Division of Biostatistics, College of Public Health, National Taiwan University; 5Department of Psychiatry, China Medical University Hospital; 6 Institute of Clinical Medical Science, College of Medicine, China Medical University, Taichung, Taiwan

美沙冬替代療法是目前最廣泛使用之鴉片類藥物戒癮治療。但是因為最適化美沙冬劑量存在著極大的個體差異,臨床治療時存在許多問題。本研究之目標是希望透過探討調控美沙冬藥物動力學及藥物藥效學的相關基因對methadone治療維持劑量的整合性影響,提供臨床醫師治療時的參考依據。

本研究共收納321位鴉片類藥物成癮的患者及202位健康受試者,由血液中萃取及純化去氧核醣核酸 (DNA),使用及時螢光定量聚合酶連鎖反應(real-time PCR)及聚合酶連鎖反應-限制片段長度多態性(PCR-RFLP)來做基因型的檢測。

統計分析結果顯示,帶有ABCB1 rs1045642C>T或CYP2B6 rs3745274G>T變異型對偶基因的受試者與帶有野生型基因型之受試者相較,傾向需要較高劑量的美沙冬 (p值皆小於0.0001)。另一方面,帶有DRD2 rs1799978A>G或rs6275C>T變異型對偶基因的受試者與帶有野生型基因型之受試者相較,有兩倍的機會需要較低劑量的美沙冬 (p值等於0.001)。在單套子基因型(haplotype)分析方面,當ABCB1 rs1128503-rs1045642-rs2032582組合之基因型為CTG時,較傾向需要較高劑量美沙冬;而CYP2B6 rs3745274-rs2279343組合之基因型為GA或GG時,亦較傾向需要較高劑量美沙冬;進一步以校正影響因子後的多重回歸模式證明ABCB1, CYP2B6, OPRM1, ANKK1及DRD2的基因變異與美沙冬的最適劑量有顯著相關性 (校正後的相關係數 = 53%)。

本研究結果證實個體間美沙冬劑量需求的差異是由多基因共同影響所造成,而非單基因 的影響可解釋。若是能夠應用於臨床,將能使病人能夠得到個體最適化醫療。

(From Hung CC, Chiou MH, Huang BH, Hsieh YW, Hsieh TJ, Huang CL, Lane HY. Impact of genetic polymorphisms in ABCB1, CYP2B6, OPRM1, ANKK1 and DRD2 genes on methadone therapy in Han Chinese patients. Pharmacogenomics. 2011 Nov;12(11):1525-33.)



生物精神醫學會暨神經藥理學會101 年春季學術研討會 keynote speaker: Wayne C. Drevets 簡介

本次生物精神醫學會暨神經藥理學會101 年春季學術研討邀請 到美國關於情感性精神病研究的重量級學者Wayne C. Drevets蒞臨 演講,請會員不要錯過。Drevets教授目前是Oklahoma University精 神部教授及大腦研究中心主持人。他在Kansas University 獲得M,D. 後,在聖路易的華盛頓大學醫學院接受住院醫師訓練,並繼續在 此獲得精神部副教授職位。由於在華盛頓大學的Marcus Raichle 是

現代腦影像以及功能性腦造影的先驅,在他指導下 Drevets 發表的一系列關於焦慮症與重鬱症的正子成像術(Positron emission tomography)研究,首先提出膝下前扣帶迴(subgenu anterior cingulate cortex)代謝異常在重鬱症所扮演重要角色(圖一),並發表在nature,這篇文章目前被引用1760次,逐見其重要性。之後他移往匹茲堡大學進一步得到神經傳導受體相關的影像訓練。2001年他到美國國家衛生研究院擔任情緒與焦慮影像研究的主持人(Chief of the Section on Neuroimaging in Mood and Anxiety Disorders)。2009他加入新成的the Laureate Institute for Brain Research (LIBR)並擔任院長領導一個跨領域的團隊針對情感性精神病的神經影像、基因以及治療作研究,並探討其在在神經生理、藥理、和結構異常的相互關係。最近的研究特別重視整個前額葉/邊緣系統迴路的異常可能是情感性精神病的核心問題。

目前 Drevets 教授的主要研究主題包括 1)情感性精神疾病的神經生理病理特徵;2)找出造成情感性精神病異常的神經迴路;3)基因變異對於情感性精神病的致病危險的影響;4)研究抗憂鬱症治療與情緒穩定劑治療的神經機制;5)發展對於憂鬱症的新的治療。

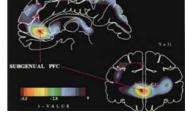


圖 - Drevets et al.,(1997). Nature

參考資料

- 1. Drevets WC, Videen TO, MacLeod AK, Haller JW, Raichle ME. PET images of blood flow changes during anxiety: correction. Science, 256:1696, 1992.
- 2. Drevets WC, Burton H, Simpson JR*, Videen TO, Snyder AZ, Raichle ME. Blood flow changes in human somatosensory cortex during anticipated stimulation. Nature, 373: 249-252, 1995.
 - Drevets WC, Price JL, Simpson JR*, Todd RD, Reich T, Vannier M, Raichle ME. Subgenual prefrontal cortex abnormalities in mood disorders. Nature, 386:824-827, 1997.
- 3. Drevets WC. Neuroimaging Studies of Mood Disorders: Implications for a neural model of major depression. Biol. Psychiatry 48: 813-829, 2000
- 4. Manji H, Drevets WC, Charney D. The cellular neurobiology of depression. Nature Medicine, 7 (5): 541-547, 2001
- 5. Szczepanik J, Martin-Soelch C, Zarate C, Furey M, Drevets W, "Presence of monetary incentive decreases response accuracy on a spatial working memory task in bipolar and unipolar depressed subjects". Bipolar Disorders, 2011 June; 13 Supplement 1:97
- Furey M, Nugent A, Speer A, Drevets W, Zarate C," Mood state predictors of antidepressant response to scopolamine". Biological Psychiatry 2011;69:1S-290S 137
- Szczepanki J, Drevets W, Nugent A, Zarate C, Furey M," Scopolamine influences attention and emotional processing biases in depression". Biological Psychiatry 2011;69:1S-290S 475
- 8. Salehi B, Van der Veen JW, Shen J, Neumeister A, Drevets W, Goldman D, Hasler G. "Associations between prefrontal GABA and a TPH2 panic disorder risk allele, and between prefrontal NAA and a BDNF biopolar disorder risk allele". Biological Psychiatry 2011;69:1S-290S 507
- Carlson P, DiazGranados N, Nugent A, Ibrahim L, Luckenbaugh D, Tinsley R, Brutsche N, Herscovitch P, Manji H, Zarate C, Drevets W. "Altered habenula activity following ketamine administration in treatment-resistant major depression". Biological Psychiatry 2011;69:18-290S 537
- 10. Turner A, Furey M, Drevets W, Zarate C, Nugent A, "Association between hippocampal volume and verbal memory in unmedicated depressed patients and healthy controls". Biological Psychiatry 2011;69:1S-290S 588

台灣生物精神醫學暨神經精神藥理學學會2012春季會

Mood Disorder: From Neural Circuitry to Clinical Treatment

Outstate (do total)

時 間: 2012 年5 月19 (星期六)

地點:台北榮總致德樓第一會議室

主辦單位: 台灣生物精神醫學暨神經精神藥理學學會

協辦單位: 台北榮總人體試驗委員會

台灣憂鬱症防治協會

學分及訓練證明:

本課程申請台灣精神醫學學分、公務人員學分及GCP訓練證明中

報名:座位有限·敬請提早利用email或電話報名

email: psygrace1@gmail.com 電話/傳真: 2871-4424

學會網址: http://www.biopsychi.org.tw/index.html

時間	主題	演講者	主持人					
08:30~09:00	報 到							
09:00~09:10	開幕致詞	蘇東平 理事長						
09:10~10:00	Modulation of Fear Memory	簡伯武 教授 成功大學藥理所講座教授兼醫學院副院長	林式穀 理事					
10:00~10:50	Interface of Sleep Disorders and Psychiatry	榮潤國 Y.J Wing, Director, Sleep Assessment Unit, Professor, Department of Psychiatry, The Chinese University of Hong Kong,	沈武典 教授					
10:50~11:10	Break							
11:10~12:10	Multimodal Neuroimaging Studies of Reward Processing in Depression	Wayne C. Drevets Director and President, Laureate Institute for Brain Imaging Oxley Professor of Neuroscience Research The University of Oklahoma College of Medicine Tulsa, Oklahoma	蘇東平理縣					
12:10~01:30	午餐(壁報展示)							
01:30~02:00	Bipolar Consensus 台灣本地雙極性疾患藥物治療共識 結論報告	白雅美 理事						
02:00~02:40	壁報論文頒獎及報告: (1) Prediction and Prevention of Interferon-induced Depression in Patients with Chronic Hepatitis C Viral Infection: The Role of Omega-3 Fatty Acids (2) Hypofrontality and Disrupted Prefronto-Thalamo-Limbic Circuit as Neural Signatures for Refractory Major Depression	論文得獎者: 蘇冠實 中國醫藥大學的設醫院精神醫學部一般精神科主任 李正達 台北榮總精神部主治醫師	劉嘉逸 主任					
02:40~03:00								
03:00~04:00	GCP 訓練證明 1, 研究期中資料監查	韓志平 教授中山醫學大學婦產科						
04:00~05:00	GCP 訓練證明 2,人體研究法及其影響	曾育裕 ^{台灣醫事法學會理事長}	藍先元 並					
05:00~05:20	閉幕致詞	蘇東平 理事長						

關於情緒相關疾病的影像研究、動物模式、與藥物的治療是生物精神醫學的重要主題。本次春季研討會邀請到目前國際上關於憂鬱症之神經機制研究的權威Wayne C. Drevets 教授,針對憂鬱症患者對於正向獎賞處理的多模式影像研究發表演講,請會員不要錯過。另外邀請到香港中文大學睡眠評估中心的主持人榮潤國教授以及成功大學講座教授簡伯武教授,分別針對精神疾病與睡眠問題的複雜關係以及情緒相關的記憶改變的神經機制與動物模式發表演講,精彩可期。

本會在2010年成立bipolar chapter並正式加入International Society of Bipolar Disorder(ISBD)後,即開始進行台灣雙極性疾患治療共識的擬定,經過多次邀請國內臨床醫師一起及分組討論後,已經有了台灣本土的結論,將在本次研討會中報告,歡迎臨床醫師踴躍參與討論。本次春季研討會內容兼顧最新研究結果與臨床實用,歡迎大家踴躍參加。

中	類別	會員	通訊處	住址	户籍	學歷	姓名	台灣生
華	□贊助會員	□個人會員					別性	物精神醫學照
民	員	員				經歷	年 出 月 生	宣神經精神藥
國								不理學學人
年		請列	電 話 (公)	_			貫 籍	曾個人會品
月		請列兩位會員為推薦人					縣 省	台灣生物精神醫學暨神經精神藥理學學會個人會員入會申請書
日		推薦人	e-mail	_		現	統身一份	
						職	編證號	

收件人:

啟

印刷品

此刊物為醫療教育刊物,歡迎來函免費索取,並請傳閱。謝謝!

1	. 理事長的話	1
2	文獻選讀及評論	
	淺說精神科的血小板研究中國醫藥大學附設醫院精神科 / 曾昱綸	2
3	. 生物精神醫學新知	
	經前症候群/經前不悅症與NMDA受體	4
4	. 本土研究及心得分享	
	a) Reliability and validity of three Chinese-version tasks of the Mayer-Salovey-Caruso Emotional Intelligence Test /	6
	馬維芬,蔡果荃,張倍禎,藍先元	
	b) 以精神分裂型人格簡式中文量表篩檢大學生疑似罹患精神疾病之敏感性與特異性/	7
	馬維芬,吳博倫,楊淑如,鄭光甫,邱顯財,藍先元	
	c) 精神分裂症患者服用抗精神病藥物後出現遲發性運動不能與褪黑激素第一甲型與第一乙型受體基因之基因型變異的	8
	關聯性研究/ 賴奕菁、陳茂良、王瑛杰、陳震宇、廖定烈、白雅美、林朝誠、陳姿婷、劉英杰	
	d) 基因變異型與精神分裂症患者合併代謝異常之關聯性呈現性別差異 / 陳俊興、盧孟良、郭柏秀、陳柏妤、邱智強、	
	高崇峰、黃名琪	9
5	. 中文摘要	
	a) 阿茲海默症之NMDA神經傳導系統變化	10
	b) 基因多型性對漢人族群病人美沙冬治療的影響 / 洪靚娟、謝右文、黃柏豪、邱睦涵、 謝宗仁、黃介良、藍先元	12
6	. 101 年春季學術研討會及 keynote speaker :Wayne C. Drevets 簡介	13

台灣生物精神醫學暨神經精神藥理學學會通訊 第十五期

發行人:蘇東平主編:盧孟良理事長:蘇東平秘書長:杜培基

常務理事:沈武典、劉嘉逸、白雅美、藍先元

理事: 邱南英、林式穀、藍祚鴻、盧孟良、張明永、胡海國、林清華、蔡長哲、劉興政、吳景寬

常務監事:陳益乾

監事: 李文貴、陳志根、陳坤波、歐陽文貞

秘書: 黃嘉敏

發行所: 台灣生物精神醫學暨神經精神藥理學學會編輯處: 台北市石牌路二段201號 台北榮總精神部

電話/傳真:(02)2871-4424

E-mail: psygrace1@gmail.com 學會網址: http://www.biopsychi.org.tw/

郵政劃撥:戶名:台灣生物精神醫學暨神經精神藥理學學會

帳號: 19742461