



神經及精神醫學研究中心 Center for Neuropsychiatric Research

劉瞳夏 (劉玉麗研究員實驗室)

前言

劉玉麗研究員實驗室主要進行成癮精神疾病及神經退化性疾病的臨床研究。我主要負責實驗室的資料庫建立與數據統計分析工作，前述臨床研究包含藥癮(海洛因成癮、酒癮、愷他命)、重度憂鬱症與臺灣人體生物資料庫之健康參與者調查問卷及全基因型鑑定資料、失智症及中風研究的收案等數個資料庫。

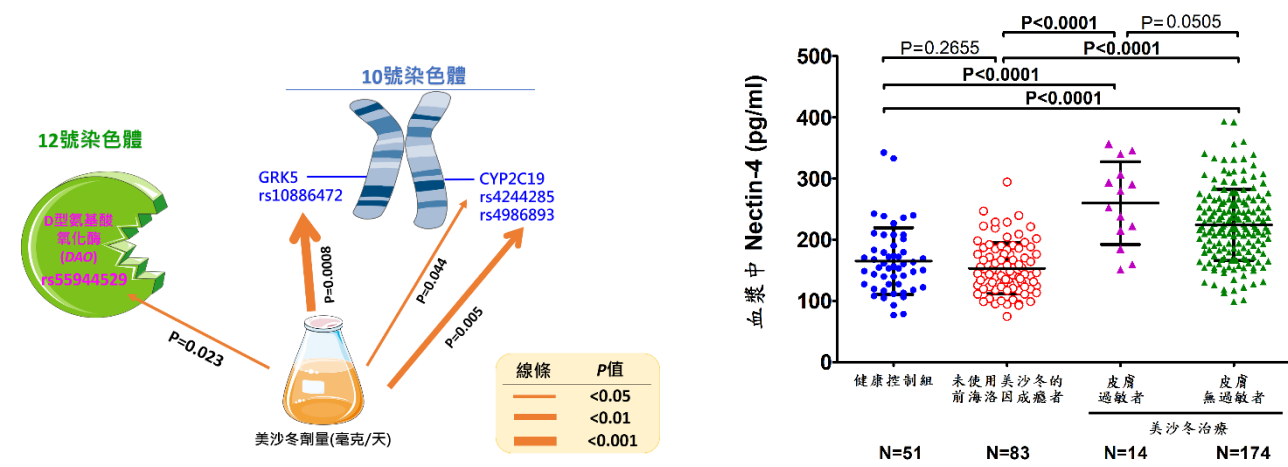
瞳夏執行的統計工作中，主要分析項目為上述臨床研究中的(1)全基因分析並依據所發現的相關基因及路徑分析，找出與候選基因有顯著關聯的變項，並針對找到基因所轉譯的蛋白質實驗數據進行生物指標分析。(2)負責問卷、醫學生化檢驗項目、基因表現量及血漿細胞激素相關發炎因子等實驗數據的分析。

上次獲獎後持續參與的工作項目及內容如下：

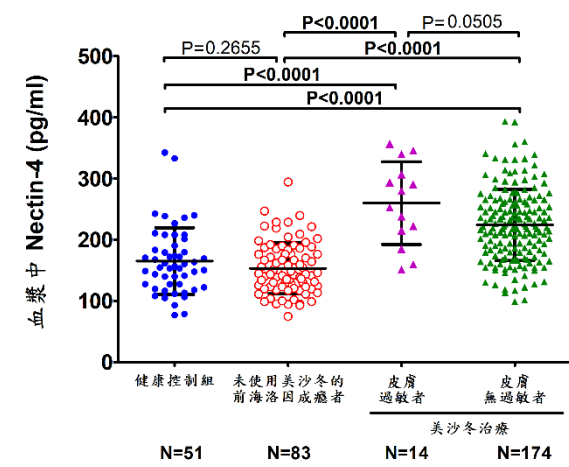
研究工作執行能力

1. 海洛因成癮患者之美沙冬替代療法橫斷面研究

在王聲昌醫師主導收案的海洛因成癮患者之美沙冬替代療法的橫斷面研究中，研究調節美沙冬劑量的機制，發現OPRD1和DAO兩個基因與美沙冬劑量和血漿濃度有關，其中瞳夏為第一作者的文章探討DAO基因，於2021年12月21日被Journal of Human Genetics接受；當時我們同時考慮過去曾報告與美沙冬劑量有關的基因，使用複迴歸分析發現，除了GRK5和CYP2C19之外，DAO也在美沙冬劑量調節中扮演腳色(圖一)。另外，也發現血漿中Nectin-4可能是持續使用鴉片類藥物的指標(圖二)。以上文章分別發表於Journal of Human Genetics. doi: 10.1038/s10038-021-01008-7, doi: 10.1038/s10038-019-0718-x以及PLoS One. 15(6), e0234549。



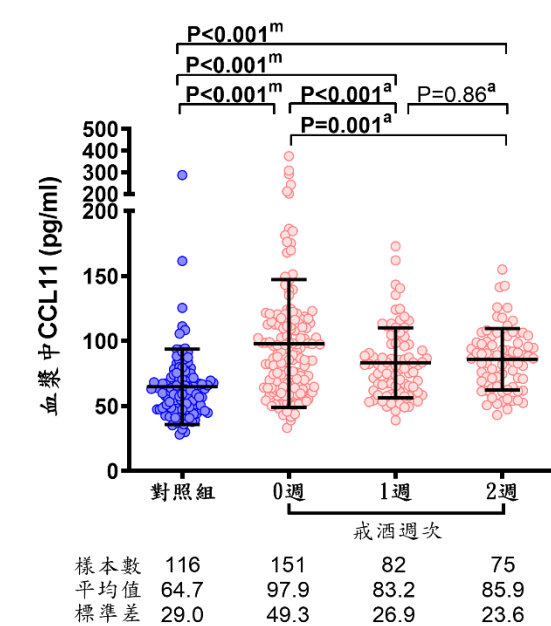
圖一、複迴歸分析發現與美沙冬劑量有關的基因有GRK5, CYP2C19和DAO



圖二、血漿中Nectin-4濃度於年齡和性別相仿的健康控制組、未使用美沙冬的前海洛因成癮者、美沙冬治療下自我報告皮膚過敏者、皮膚無過敏者間的差異。

2. 臺灣人體生物資料庫研究

由於酒類買賣合法，在台灣的文化中即使是一般民眾，也可能有過量飲酒的問題，而過量飲酒的分子機制有部分可藉由代謝變化來解釋，因此台中榮總精神科陳逸群醫師探討正常人的飲酒問題在基因上的作用機轉。使用臺灣人體生物資料庫中18,363名數據，其中過量飲酒者有1,945名。瞳夏以全基因組關聯研究(GWAS)分析過量飲酒和慢性飲酒指標性蛋白質γ-GT，來確定過量飲酒的易感基因。分析結果發現有基因編碼DNA的48個位點中，與過量飲酒和γ-GT有顯著相關的基因包括CUX2、ALDH2和BRAP。其中ALDH2的rs671位點只要帶一個以上的G對偶基因，就會增加過量飲酒的風險；而BRAP的rs3782886位點帶一個以上的C對偶基因，則會降低過量飲酒的風險。本篇文章發表於Scientific Reports. 10:18118。



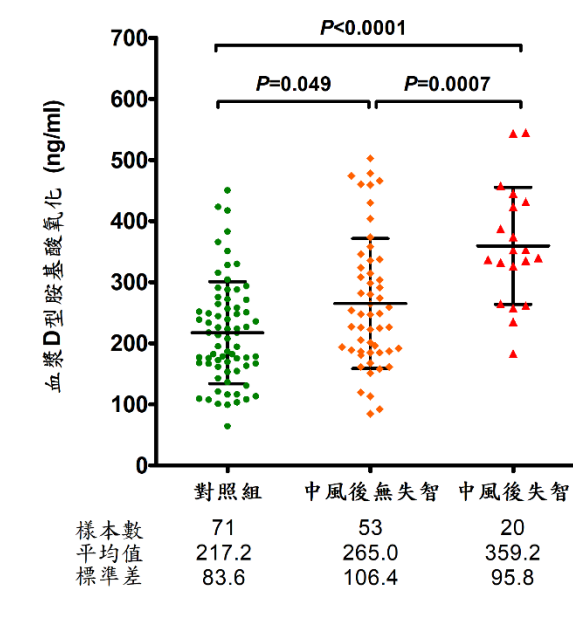
圖三、AD患者在戒酒1週和2週後的血漿中CCL11含量變化(校正年齡、性別和吸煙年數之重複測量分析)與非AD對照組比較(曼惠特尼U檢定)。

3. 愷他命和酒精依賴患者研究

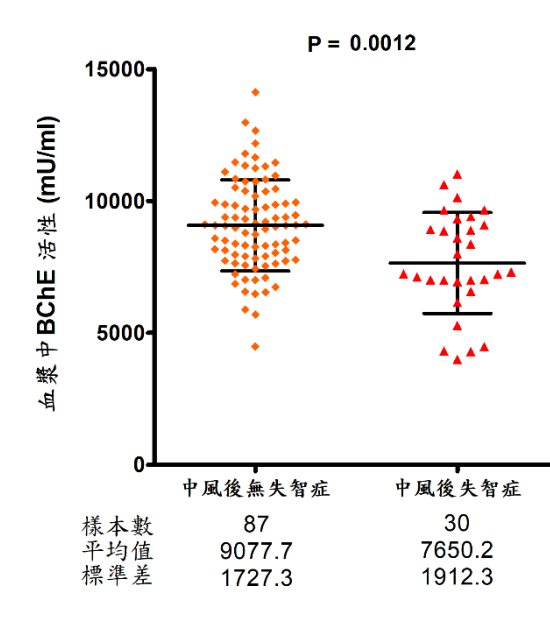
台北市立聯合醫院松德院區成癮防治科黃名琪醫師收案的愷他命和酒精依賴患者研究中，發現許多重要的生物指標，包括長期和大量使用愷他命，神經軸突會發生損害，而若是愷他命濫用者合併憂鬱症，神經軸突的損傷更為嚴重，並發現血漿Nectin-4濃度可能做為愷他命長期使用的生物指標。而長期飲酒會引發身體發炎(血漿CCL11濃度增加)，停酒將使發炎趨緩(圖三)、神經軸突損害降低、影響其骨骼形成的血清中P1NP會增加；並且戒治期間P1NP的增加可以做为改善酒精渴望、酒精復發風險、憂鬱和焦慮狀態的指標。以上生物指標文章分別於World J Biol Psychiatry. doi: 10.1080/15622975.2021.1907709, Environmental Toxicology and Pharmacology. doi: 10.1016/j.etap.2021.103714, 以及 Brain Behavior and Immunity. doi: 10.1016/j.bbi.2021.09.016發表。

4. 缺血性中風病患

劉玉麗老師與林口長庚失智症科陳怡君醫師合作，分析缺血性中風病患的認知功能狀況及相關生理變化，發現中風後罹患失智症病患血漿中D型胺基酸氧化酶(D-amino acid oxidase, DAO)的濃度，比中風後無失智症的病患或健康者顯著的增高(圖四)，也許可視為是中風後失智症的獨立指標，未來或可用來預測失智風險，進一步預防失智症的發生。此外，也觀察副交感神經傳導物質對於慢性缺血性中風的免疫因子調控機制，評估其代謝酵素：血漿中的丁醯膽鹼酯酶(BChE)活性的濃度，結果發現在中風後失智症病人顯著低於中風後無失智症病人(圖五)。以上文章分別於Journal of Clinical Medicine. doi: 10.3390/jcm8111778, Frontiers in Neurology. doi: 10.3389/fneur.2019.00402發表。



圖四、中風後罹患失智症病患血漿中D型胺基酸氧化酶(D-amino acid oxidase, DAO)的濃度增高。



圖五、中風後罹患失智症病患血漿中BChE活性的濃度低於中風後無失智症病人。

研究室管理能力

瞳夏在實驗室中已經建立各類神經及精神疾病的基因體數據資料庫，並負責軟體採購事宜及軟體保管，除了各類分析軟體之外，近兩年開始撰寫實驗室研究成果發佈在神經及精神醫學中心的研究新知網頁。

並且於上次獲獎之後，仍然持續不斷向合作的老師們學習新的統計方法及技術，內容說明如下：

1. 向台灣大學公衛學院流行病學與預防醫學研究所 郭柏秀老師學習“基因型插補資料庫之品質控制 (Quality Control, QC)方法”，並將此技術應用於2020年發表在Scientific Reports. 10:18118的文章。
 2. 向本院生統組鄒小蕙老師學習尋找ROC curve (Receiver operating characteristic curve)最佳切點的計算方法。
 3. 向本院生統組鍾仁華老師學習：
 - (1) 前瞻性研究之重複量數相關分析 (Repeated-measures correlation (rmCORR) analysis)方法
 - (2) 使用統計軟體R進行依變項之常態轉換方法 (The rank-based inverse normal transformation)
- 以上第2、3項的分析方法之應用，發表於Brain Behavior and Immunity. 99:83-90。

服務表現

1. 暑期學生之生物統計及軟體分析教學

每年暑假均有國內外學校的學生主動申請到劉老師實驗室實習，因此瞳夏每年都會帶著學生們進行基礎統計及統計、繪圖軟體等教學，下圖為2019與2020年暑期生照片；2021年度因COVID-19疫情影響，劉老師實驗室的三位暑期生接受遠距教學，使用視訊上課與遠端連線分析數據。

2. 申請科技部及院內外IRB相關事宜

定期參與院內舉辦之醫學研究倫理講習會、統計及繪圖相關課程與小額採購實務在職教育訓練，並在劉玉麗老師和名醫院合作醫師的計畫中，協助申請院內外IRB送件程序。

3. 參與院內服務

擔任精神及精神醫學研究中心的“防護團暨防災自衛編組”避難引導班隊員，定期參與防護團民防人員教育訓練。



具體研究成果

國際期刊論文：

Liu, TH, Tsou, HH, Chung, RH, Liu, SC, Wang, SC, Kuo, HW, Fang, CP, Chen, ACH, Liu, YL. Association of the D-amino Acid Oxidase Gene with Methadone Dose in Heroin Dependent Patients under Methadone Maintenance Treatment. Journal of Human Genetics. 2022:1-6. doi.org/10.1038/s10038-021-01008-7. (2020IF=3.172)

Huang, MC, Chung, RH, Lin, PH, Kuo, HW, Liu, TH, Chen, YY, Chen, ACH, Liu, YL. (2022) Increase in plasma CCL11 (Eotaxin-1) in patients with alcohol dependence and changes during detoxification. Brain Behavior and Immunity. 99:83-90. doi.org/10.1016/j.bbi.2021.09.016 (2020 IF=7.217)

Chang, HM, Chen, PY, Fang, CP, Liu, TH, Wu, CT, Hsu, YC, Kuo, HW, Liu, YL, Huang, MC. (2021/7) Increased nectin-4 levels in chronic ketamine abusers and the relationship with lower urinary tract symptoms. Environ Toxicol Pharmacol. 2021 Jul 22; 87:103714. (2020 IF=4.860)

Liu, YL, Bavato, F, Chung, AN, Liu, TH, Chen, YL, Huang, MC, Quednow, B. B. (2021) Neurofilament light chain as novel blood biomarker of disturbed neuroaxonal integrity in patients with ketamine dependence. World J Biol Psychiatry. 2021 Apr 27:1-9. (2020 IF=4.132)

Chen, IC, Kuo, PH, Yang, AC, Tsai, SJ, Liu, TH, Liu, HJ, Lan, TH, Chen, HM, Huang, HN, Chung, RH, Liu, YL. (2020) CUX2, BRAP and ALDH2 are associated with metabolic traits in people with excessive alcohol consumption. Scientific Reports. 10:18118. (2019 IF=3.998)

Fang, CP, Liu, TH, Chung, RH, Tsou, HH, Kuo, HW, Wang, SC, Liu, CC, Liu, SC, Chen, ACH, Liu, YL. (2020) Genetic variants in NECTIN4 encoding an adhesion molecule are associated with continued opioid use. PLoS One. 15(6), e0234549. (2019 IF=2.740)

Fang, CP, Wang, SC, Tsou, HH, Chung, RH, Hsu, YT, Liu, SC, Kuo, HW, Liu, TH, Chen, ACH, Liu, YL. (2020) Genetic polymorphisms in the opioid receptor delta 1 (OPRD1) gene are associated with methadone dose in methadone maintenance treatment for heroin dependence. Journal of Human Genetics. 65:381-386. (2019 IF=2.831)

Chen, YC, Chou, WH, Fang, CP, Liu, TH, Tsou, HH, Wang, Y, Liu, YL. (correspondence) (2019) Serum level and activity of butyrylcholinesterase: A biomarker for post-stroke dementia. J. Clin. Med. 8, 1778. (2018 IF=5.688)

Chen, YC, Chou, WH, Tsou, HH, Fang, CP, Liu, TH, Tsao, HH, Hsu, WC, Weng, YC, Wang, Y, Liu, YL. (2019) A post-hoc study of D-amino acid oxidase in blood as an indicator of post-stroke dementia. Front. Neurol. 10:402 (2018 IF=2.635)

國際研討會論文：

Liu, TH, Liao, PY, Kuo, HW, Wang, SC, Tsou, HH, Liu, YL. (2021) CD81 is associated with amphetamine use in patients receiving methadone maintenance treatment. International College of Neuropsychopharmacology (CINP), 2021 Virtual Congress. 26 - 28 February. Poster 336.

Liu, YL, Huang, MC, Liu, TH, Kuo, HW. (2021) Plasma neurofilament light chain increase is associated with severity of alcohol dependence and compulsivity in active alcohol dependent patients. International College of Neuropsychopharmacology (CINP) 2021 Virtual Congress. 26 - 28 February. P382.

Kuo, HW, Liu, TH, Chen, ACH, Liu, YL. (2021) Genetic variants and the expression of APBB2 are associated with plasma CCL11 level. International College of Neuropsychopharmacology (CINP) 2021 Virtual Congress. 26 - 28 February. P027.

Liu, SC, Chen, YY, Liu, TH, Chen, ACH, Liu, YL. (2021) POLR2A is one of genes associated with methadone dose and its plasma concentration. International College of Neuropsychopharmacology (CINP) 2021 Virtual Congress. 26 - 28 February. Poster P342.

Fang, CP, Liu, TH, Chung, RH, Tsou, HH, Kuo, HW, Wang, SC, Liu, SC, Chen, ACH, Lin, YF, Liu, YL. (2021) Genetic variants in NECTIN4 encoding an adhesion molecule are associated with methadone dose and skin irritation. International College of Neuropsychopharmacology (CINP), 2021 Virtual Congress. 26 - 28 February. Poster 176.

Huang, CY, Huang, MC, Liu, TH, Kuo, HW, Tsou, HH, Liu, YL. (2021) Genetic variants on GABRD are associated with childhood emotional abuse in ketamine dependent patients. International College of Neuropsychopharmacology (CINP), 2021 Virtual Congress. 26 - 28 February. Poster 035.

Lin, YF, Liu, YL, Liu, TH, Fang, CP, Kuo, HW. (2021) Genetic variants on GABAA receptor Delta subunit are associated with amphetamine use in heroin dependent patients under methadone maintenance treatment. International College of Neuropsychopharmacology (CINP), 2021 Virtual Congress. 26 - 28 February. Poster 296.

Liu, YL, Chen, YC, Chou, WH, Tsou, HH, Liu, TH, Kuo, HW, Fang, CP, Liu, CC. Alteration of Inflammatory Factors between Chronic Stroke and Post-stroke Dementia – A cross-sectional study. Alzheimer's Association International Conference (AAIC), virtual event. ID-36566

Liu, YL, Yang, BZ, Liu, CC, Chung, RH, Wang, SC, Kuo, HW, Liu, TH, Fang, CP, Tsou, HH (2019) ADGRV1 associated with synthetic opioid methadone treatment responses. The 14th World Federation of Societies of Biological Psychiatry (WFSBP), Vancouver, Canada, P39-001.

國內研討會論文：

Liu, YL, Huang, MC, Tsao, M, Chung, RH, Liu, TH, Kuo, HW. (2021) Serum Procollagen Type 1 N-terminal Propeptide (P1NP) Bone Formation Marker Increase was Associated with Mood and Relapse Improvement during Detoxification of Alcohol Dependent patients (APFP 2021Taipei) Poster L024.

Liu, YL, Huang, MC, Tsao, M, Kuo, HW, Liu, TH. (2021) Neutrophil biomarker myeloperoxidase in alcohol dependence. Taiwanese Society of Biological Psychiatry and Neuropsychopharmacology (TSBPN)(台灣生物精神醫學暨神經精神藥理學學會) 2021 2 Oct. P9

Liu, YL, Huang, MC, Chung, RH, Tsou, HH, Liu, TH, Chen, YY, Kuo, HW, Liu, SC (2020/9) Combined Plasma CCL11 and Cotinine Levels to Predict Alcohol Dependence. 1st Taiwan Society for Neuroscience (TSFN) in Taipei, Sept. 12, Poster 33. (台灣生物精神醫學暨神經精神藥理學學會/臨床/20200727100339)

Liu, YL, Liu, TH, Sun, Eric, Fang, CP, Kuo, HW (2019) DNA-Directed RNA Polymerases Genetic Polymorphisms are Associated with Methadone Dose. The 34th Joint Annual Conference of Biomedical Science in Taipei, PH007.