

5-羟色胺转运体基因多态性与抑郁的关系研究进展

郭晓, 明庆森, 姚树桥

(中南大学湘雅二医院医学心理学研究所, 长沙 410011)

【摘要】 抑郁症作为一种复杂的情感性精神障碍,其病因及病理机制至今尚未完全阐明。5-羟色胺(5-HT)系统可能在抑郁的起病及发展中起重要作用,许多研究者在探索 5-羟色胺转运体基因启动子区域连锁多态性(5-HTTLPR)与抑郁的关系上作了大量工作,已有许多研究成果出现,本文对以往的相关研究做一个综述。

【关键词】 5-HTTLPR; 应激; 抑郁

中图分类号: R395.1

文献标识码: A

文章编号: 1005-3611(2013)04-0532-03

Research Progress of Relationship Between Serotonin Transporter Gene Promoter Region Polymorphism and Depression

GUO Xiao, MING Qing-sen, YAO Shu-qiao

Medical Psychological Institute, Second Xiangya Hospital, Central South University, Changsha 410011, China

【Abstract】 Depression is a complex mental disorder, and its pathological mechanism has not yet been elucidated. The serotonin (5-HTT) system may play an important role in the onset and course of depression. Many researchers have made a lot of studies on the relationship between serotonin transporter gene promoter region polymorphism (5-HTTLPR) and depression, and have reported many research findings. Here is to make a review about the past related studies.

【Key words】 5-HTTLPR; Stress; Depression

抑郁症是以显著而持久的情感低落为主要特征的情感性精神障碍。尽管许多研究者对其病因、发病机制及影响因素进行了广泛深入的研究,但作为一种复杂的精神疾病,抑郁的病理机制至今尚未完全阐明。许多的研究者一致认为,遗传因素与环境因素均参与了抑郁的发生与发展过程。其中,5-羟色胺(5-HT)作为一种参与调节一系列生理及心理活动如情绪、认知、生物周期节律等的重要神经递质,可能在抑郁的发病过程中起重要作用^[1,2]。目前,在参与 5-HT 系统调控的基因中,5-羟色胺转运体(5-HTT)基因得到了研究者的特别关注,这是由于 5-HTT 多分布于中枢神经系统的突触前膜,参与突触间隙的 5-HT 的再摄取,也是目前临床广泛应用的抗抑郁药选择性 5-羟色胺受体阻滞剂类(SSRIS)的作用靶点^[2]。

1 5-HTT 基因多态性

人类 5-HTT 基因(也称 SLC6A4)位于第 17 号染色体 q11.1-q12,包含 14 个外显子^[3]。5-HTT 功能性多态性位点有两个:启动子连锁多态性区域(serotonin transporter gene linked polymorphic region, 5-HTTLPR)^[4]和第 2 内含子(STin2)可变数目串联重复序列(variable number of tandem repeats, VNTR)^[5]。其中被研究最多的是 5-HTTLPR,该多态性常见的有两种等位基因:长等位基因(L)和短等位基因(S),由 44 个碱基对(bp)插入或缺失形成^[4],其中 L 等位基因有更高的转录活性,LL 基因型比 SS 基因型个体有更高的 mRNA 转录量和 5-HTT 蛋白表达量^[6]。

2 5-HTTLPR 与抑郁关系的研究

早在 1996 年,Collier 等人^[7]的研究首次提出了 5-HTTLPR

与抑郁间可能的关联:对来自欧洲三个研究中心的 454 例单相和双相障碍患者与 570 名健康人进行对照研究,发现情感障碍患者组的 S 等位基因和 SS 基因型均高于正常对照组。随后更多的研究对 5-HTTLPR 与抑郁之间的关联进行了检验。许多研究验证了 Collier 等人的结果,这些研究虽然来自不同的人群,采用不同的研究方法,但几乎一致地发现导致 5-HTT 低表达的 S 等位基因或 SS 基因型可以独立地提高抑郁症状或抑郁症发病率^[8-11]。2010 年,一项 meta 分析对来自欧洲人群和东亚人群的研究分别进行检验,证实了 5-HTTLPR 与抑郁之间的显著关联^[12]。但是,也有一些研究并不支持以上的结论。如,2005 年, Gillespie 等人^[13]做的一个大样本的双生子研究(包含 1206 名双生子)并没有发现 5-HTTLPR 能够影响抑郁的证据。同样,一项长达 30 年的大样本追踪研究同样也未能发现 5-HTTLPR 对抑郁发病率的影响^[14]。另外,2009 年的一项包括了 26 个研究的 meta 分析也并不支持 5-HTTLPR 基因型与抑郁症存在关联^[15]。

国内学者的研究同样存在争议。宋亚静等人^[16]在中国汉族人群中研究表明,S 等位基因可能是抑郁症易感基因,特别是女性,SS 基因型可能是抑郁症易感基因型。而范长河等人^[17]却发现汉族人群中,L 等位基因型可能与抑郁症存在关联。也有研究认为 5-HTTLPR 与抑郁症之间没有关联,如范娟^[18]发现,虽然抑郁症患者中携带 SS 基因型的个体自杀风险比 LL 和 SL 基因型的个体高,但是 5-HTTLPR 与青少年抑郁症之间并无明显关联。因此,对于 5-HTTLPR 是否直接影响抑郁症状或者抑郁症的发病率,目前仍未形成统一结论。

3 5-HTTLPR 和应激交互作用与抑郁的关系研究

近年来,遗传因素与环境因素间的相互作用成为抑郁研

【基金项目】 十一五国家科技支撑计划课题(2009BA177B02)

通讯作者:姚树桥, Email: shuqiaoyao@163.com

究的热点。环境因素中,应激是一个不可忽视的因素,特别是应激性生活事件在抑郁的发生发展中起着至关重要的作用,以往的研究对此得出了比较肯定的结论^[19,20]。虽然应激与抑郁之间有着密切的关系,但并非所有遭受应激事件的个体都会出现抑郁症状,因此,一些其它的易感因素诸如遗传因素应该与应激一起参与解释和预测抑郁的发生和发展。

2003 年,Caspi 及其同事^[21]首次报告了 5-HTTLPR 与生活事件的交互作用对成人抑郁的影响,通过对包含 1037 人的样本进行长达 23 年的追踪,发现携带一个或两个 S 等位基因的个体在遭受应激性生活事件的情况下,会比只携带一个 L 等位基因的个体出现更多抑郁症状、更高的抑郁症诊断率和自杀率。之后,许多研究者在多种人群中,运用多种研究设计对这一结果进行了验证。有一些研究得出了与 Caspi 相一致的结论。比如:2006 年,Zalsman 等人^[22]发现导致 5-HTTLPR 低表达的 S 等位基因的个体在遭受应激性生活事件后会表现出更高的抑郁症状;2007 年,Kim 等人^[23]在韩国老年人和 Cervilla^[10]在西班牙成人中的研究均证实生活在生活应激下,SS 基因型的个体比 SL 型和 LL 型有更高的抑郁症发病率;Hammen 等人^[24]发现携带 S 等位基因的女性,在 15 岁时遭受慢性家庭应激后,会在 20 岁时有着更高的抑郁症状。同样,2011 年的一项包括了 56 个研究的 meta 分析也证明了 5-HTTLPR 能够调节应激与抑郁的关系,而且 5-HTTLPR 与应激的这一交互作用比较稳定^[25]。当然,也有不少研究者的研究并不支持 Caspi 的结论。比如,Chipman 等人^[26]的研究显示,5-HTTLPR 与童年期不幸经历或者近期的生活应激对抑郁症状均无交互效应;2005 年 Gillespie 等人^[13]所做的包含 1206 名双生子和 2010 年 Coventry 等人^[27]的包含 3243 个体的两个大样本研究均未发现 5-HTTLPR 与应激事件之间的交互作用对抑郁症发病率的影响;另一项长达 30 年且包含 893 样本的长时追踪研究也没有发现 5-HTTLPR 与不利的生活事件的相互作用能够影响抑郁的发病率^[14];2009 年,Risch^[15]的一项 meta 分析也并不支持 5-HTTLPR 与应激之间存在交互作用。此外,一项在中国人群中的研究却发现,遭受负性生活事件后,LL 基因型的个体反而会更倾向于患抑郁症^[28]。因此,就目前来看,5-HTTLPR 与应激的相互作用是否能够影响抑郁以及 5-HTTLPR 怎样调节应激与抑郁之间的关系,已有的研究结论尚无法统一。

4 讨 论

尽管许多研究者在相关领域作了大量的研究,在一定程度上探讨了 5-HTTLPR 和应激在抑郁发生发展中的机制,但是对于 5-HTTLPR 与抑郁的关系以及 5-HTTLPR 与应激对抑郁的交互作用,至今仍然存在争论。本文总结了以往的相关研究,认为以下几种解释可能是目前研究争议的原因。一,不同的研究所纳入的被试的种族、地区的差异可能会使研究结论不同,例如,5-HTTLPR 等位基因及基因型在不同人群之间的分布有很大差异,如 L 等位基因在白种人中的频率为 29%~43%,但在东亚人中只占 1%~13%,这种差异可能会对研究结果特别是对病例对照研究的结果造成很大的影响。

二,样本年龄的影响,不同研究样本之间年龄的差异,或者是同一个研究所纳入样本的年龄范围过大都会对研究结果造成影响。例如,虽然在整个人群内,5-HTTLPR 及 5-HTTLPR 与应激的交互作用对抑郁的影响存在争议,但是在青少年人群中的研究却得到了比较一致的结论^[18,29,30]。三,性别的影响,许多研究发现 5-HTTLPR 与应激对抑郁的交互作用在女性中比较明显^[24,31,32],而有些研究并没有检验性别效应,在研究中混合了性别间的差异,从而对研究的结果造成影响。四,不同研究之间对应激的评估存在差异。测评方法上,有的研究采用自评问卷法,有的采用临床访谈法;对所评估的应激的时间跨度上,有的研究只测查发生于过去一个月的生活事件,有的却考察终身的的生活事件;对应激的评估内容,有的研究测量的是急性应激事件,而有的却考虑慢性的家庭应激。这些对应激评估的差异,可能会最终导致研究结论的不同。五,5-HTT 基因的其它多态性位点以及其它基因的多态性位点未被研究,而抑郁作为复杂遗传疾病,可能受多基因调控,这样就使得在研究中最好应综合分析多个基因位点的联合作用。

参 考 文 献

- Schloss P, Williams DC. The serotonin transporter: A primary target for antidepressant drugs. *Journal of Psychopharmacology*, 1998, 12(2): 115-121
- Tamminga CA, Nemeroff CB, Blakely RD, et al. Developing novel treatments for mood disorders: accelerating discovery. *Biological Psychiatry*, 2002, 52(6): 589-609
- Ramamoorthy S, Bauman AL, Moore KR, et al. Antidepressant- and cocaine-sensitive human serotonin transporter: Molecular cloning, expression, and chromosomal localization. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 1993, 90(6): 2542-2546
- Heils A, Teufel A, Petri S, et al. Allelic variation of human serotonin transporter gene expression. *Journal of Neurochemistry*, 1996, 66(6): 2621-2624
- Ogilvie AD, Battersby S, Fink G, et al. Polymorphism in serotonin transporter gene associated with susceptibility to major depression. *Lancet*, 1996, 347(9003): 731-733
- Lesch K P, Bengel D, Heils A, et al. Association of anxiety-related traits with a polymorphism in the serotonin transporter gene regulatory region. *Science*, 1996, 274(5292): 1527-1531
- Collier DA, Stöber G, Li T, et al. A novel functional polymorphism within the promoter of the serotonin transporter gene: Possible role in susceptibility to affective disorders. *Molecular Psychiatry*, 1996, 1(6): 453
- Hoefgen B, Schulze TG, Ohlraun S, et al. The power of sample size and homogenous sampling: Association between the 5-HTTLPR serotonin transporter polymorphism and major depressive disorder. *Biological Psychiatry*, 2005, 57(3): 247-251

- 9 Nobile M, Cataldo MG, Giorda R, et al. A case-control and family-based association study of the 5-HTTLPR in pediatric-onset depressive disorders. *Biological Psychiatry*, 2004, 56(4): 292-295
- 10 Cervilla JA, Molina E, Rivera M, et al. The risk for depression conferred by stressful life events is modified by variation at the serotonin transporter 5HTTLPR genotype: Evidence from the Spanish PREDICT-Gene cohort. *Molecular Psychiatry*, 2007, 12(8): 748-755
- 11 Gonda X, Juhasz G, Laszik A, et al. Subthreshold depression is linked to the functional polymorphism of the 5HT transporter gene. *Journal of Affective Disorders*, 2005, 87(2): 291-297
- 12 Clarke H, Flint J, Attwood AS, et al. Association of the 5-HTTLPR genotype and unipolar depression: A meta-analysis. *Psychological medicine*, 2010, 40(11): 1767
- 13 Gillespie NA, Whitfield JB, Williams B, et al. The relationship between stressful life events, the serotonin transporter (5-HTTLPR) genotype and major depression. *Psychological Medicine*, 2005, 35(1): 101-111
- 14 Fergusson DM, Horwood LJ, Miller AL, et al. Life stress, 5-HTTLPR and mental disorder: Findings from a 30-year longitudinal study. *The British Journal of Psychiatry*, 2011, 198(2): 129-135
- 15 Risch N, Herrell R, Lehner T, et al. Interaction between the serotonin transporter gene (5-HTTLPR), stressful life events, and risk of depression. *JAMA: the journal of the American Medical Association*, 2009, 301(23): 2462-2471
- 16 宋亚静, 张兰, 殷宏. 5-羟色胺转运体基因多态性和抑郁症的发病、性别、严重程度及自杀行为的相关性. *西安交通大学学报*, 2008, 29(6): 674-678
- 17 范长河, 李雪丽, 贾福军, 等. 中国汉族人群中 5-羟色胺转运体相关多态区基因多态性与抑郁症的关联研究. *中国行为医学科学*, 2008, 17(12): 1080-1082
- 18 范娟, 王立伟, 禹顺英, 等. 5-羟色胺转运体基因多态性与青少年抑郁症的关联研究. *上海精神医学*, 2007, 19(2): 88-91
- 19 Kendler KS, Karkowski LM, Prescott CA. Causal relationship between stressful life events and the onset of major depression. *American Journal of Psychiatry*, 1999, 156(6): 837-841
- 20 Yang J, Yao S, Zhu X, et al. The impact of stress on depressive symptoms is moderated by social support in Chinese adolescents with subthreshold depression: A multi-wave longitudinal study. *Journal of Affective Disorders*, 2010, 127(1-3): 113-121
- 21 Caspi A, Sugden K, Moffitt T E, et al. Influence of life stress on depression: Moderation by a polymorphism in the 5-HTT gene. *Science*, 2003, 301(5631): 386-389
- 22 Zalsman G, Huang Y, Oquendo M, et al. Association of a triallelic serotonin transporter gene promoter region(5-HTTLPR) polymorphism with stressful life events and severity of depression. *American Journal of Psychiatry*, 2006, 163(9): 1588-1593
- 23 Kim JM, Stewart R, Kim SW, et al. Interactions between life stressors and susceptibility genes(5-HTTLPR and BDNF) on depression in Korean elders. *Biological Psychiatry*, 2007, 62(5): 423-428
- 24 Hammen C, Brennan P A, Keenan-Miller D, et al. Chronic and acute stress, gender, and serotonin transporter gene-environment interactions predicting depression symptoms in youth. *Journal of Child Psychology and Psychiatry*, 2010, 51(2): 180-187
- 25 Karg K, Burmeister M, Shedden K, et al. The serotonin transporter promoter variant(5-HTTLPR), stress, and depression meta-analysis revisited: Evidence of genetic moderation. *Archives of General Psychiatry*, 2011, 68(5): 444-454
- 26 Chipman P, Jorm AF, Prior M, et al. No interaction between the serotonin transporter polymorphism(5-HTTLPR) and childhood adversity or recent stressful life events on symptoms of depression: Results from two community surveys. *American Journal of Medical Genetics Part B: Neuropsychiatric Genetics*, 2007, 144(4): 561-565
- 27 Coventry WL, James MR, Eaves LJ, et al. Do 5HTTLPR and stress interact in risk for depression and suicidality? Item response analyses of a large sample. *American Journal of Medical Genetics Part B: Neuropsychiatric Genetics*, 2010, 153(3): 757-765
- 28 Zhang K, Xu Q, Xu Y, et al. The combined effects of the 5-HTTLPR and 5-HTR1A genes modulates the relationship between negative life events and major depressive disorder in a Chinese population. *Journal of Affective Disorders*, 2009, 114(1-3): 224-231
- 29 Araya R, Hu X, Heron J, et al. Effects of stressful life events, maternal depression and 5-HTTLPR genotype on emotional symptoms in pre-adolescent children. *American Journal of Medical Genetics Part B: Neuropsychiatric Genetics*, 2009, 150(5): 670-682
- 30 Hankin BL, Jenness J, Abela JRZ, et al. Interaction of 5-HTTLPR and idiographic stressors predicts prospective depressive symptoms specifically among youth in a multiwave design. *Journal of Clinical Child and Adolescent Psychology*, 2011, 40(4): 572-585
- 31 Eley TC, Sugden K, Corsico A, et al. Gene-environment interaction analysis of serotonin system markers with adolescent depression. *Molecular Psychiatry*, 2004, 9(10): 908-915
- 32 Sjöberg R, Nilsson KW, Nordquist N, et al. Development of depression: Sex and the interaction between environment and a promoter polymorphism of the serotonin transporter gene. *International Journal of Neuro-Psychopharmacology*, 2006, 9(4): 443-450