

# 去甲肾上腺素转运体基因多态性与中国南方汉族人群重性抑郁症的关联研究

喻妍<sup>1,2</sup>, 赵靖平<sup>2</sup>, 杨栋<sup>3</sup>, 吴仁容<sup>2</sup>, 郭文斌<sup>2</sup>

(1.湖南省人民医院临床心理科,湖南 长沙 410005;2.中南大学湘雅二医院精神卫生研究所,湖南 长沙 410011;3.湖南省第二人民医院,湖南 长沙 410007)

【摘要】目的:探讨去甲肾上腺素转运体(NET)基因多态性与中国南方汉族人群中重性抑郁症患者之间的关系。方法:采用高温连接酶检测反应法,检测 254 例抑郁症患者和 231 例正常对照者的 NET 基因 rs5569 位点基因型和等位基因分布。结果:①NET 基因 rs5569 位点基因型和等位基因频率在患者组和对照组的分布差异无统计学意义。②携带 rs5569TT 基因型患者的汉密尔顿抑郁量表(HAMD)睡眠障碍分值显著高于携带 CC、CT 基因型患者。携带 rs5569CC 基因型患者的汉密尔顿焦虑量表(HAMA)精神性焦虑因子分值显著低于 TT、CT 基因型患者。结论:未发现中国南方汉族人群 NET 基因 rs5569 多态性与重性抑郁症存在关联但 NET 基因 rs5569 多态性可能与症状群中睡眠障碍和精神性焦虑有关联。

【关键词】抑郁症;去甲肾上腺素转运体;基因

中图分类号: R395.1 文献标识码: A 文章编号: 1005-3611(2012)01-0029-03

## An Association Study Between Norepinephrine Transporter Gene and Major Depression in Southern Chinese Han Population

YU Yan, ZHAO Jing-ping, YANG Dong, et al

Hunan Provincial People's Hospital, Changsha 410005, China

【Abstract】Objective: To investigate the association between norepinephrine transporter(NET) gene and major depression in the southern Chinese Han population. Methods: A total of 254 major depressive disorder patients and 231 controls were tested. The ligase detection reaction was used to detect the SNP of rs5569. Results: ①No significant difference was found in genotype and allele frequencies of the SNP of rs5569 between case and control. ②Genotype TT scored significantly higher than genotype CC and CT on sleep disorder under HAMD. Genotype CC scored significantly lower than genotype TT and CT on psychic anxiety under HAMA. Conclusion: There is no association between major depressive disorder in the southern Chinese Han population and the rs5569 of NET gene. But, association is suspected between the rs5569 of NET gene and symptom clusters such as sleep disorder and psychic anxiety.

【Key words】Depression; Norepinephrine transporter; Gene

重性抑郁症发病中遗传因素起重要作用。越来越多的研究证实中枢神经递质去甲肾上腺素转运体功能异常与抗抑郁药物治疗反应关系密切,因而推测 NET 基因与重性抑郁症的发病可能存在重要的联系,并把它作为候选基因开展了一些研究,但结果不太一致<sup>[1-3]</sup>。研究显示<sup>[4]</sup>位于 NET 基因第九外显子的 rs5569 多态性位点与 NET 转运能力存在重要关联。本研究以中国南方汉族人群为对象,探讨 NET 基因 rs5569 多态性与重性抑郁症之间的关系。

## 1 对象与方法

### 1.1 对象

#### 1.1.1 患者组 中南大学湘雅二医院精神卫生研究

所及湖南省第二人民医院的门诊患者。纳入标准:①年龄在 18~65 周岁之间。②符合美国《诊断与统计手册:精神障碍》第四版(DSM-IV)的重性抑郁症诊断标准。③HAMD(17 项)总分>17 分。④汉族。排除标准:①脑器质性及躯体疾病所致精神障碍。②其他器质性原因或药物引起的继发性抑郁障碍,精神病性抑郁或双相情感障碍。共 254 例,男 126 例,女 128 例;平均年龄 30.5±10.8 岁。

1.1.2 对照组 中南大学湘雅二医院健康体检中心健康体检者,既往无精神疾病史及精神疾病阳性家族史。共 231 例,男 112 例,女 119 例;平均年龄 32.0±8.3 岁。患者组和对照组在性别及年龄组成上无显著差异。以上研究对象均无血缘关系,并征得本人或监护人对本研究的知情同意。

### 1.2 方法

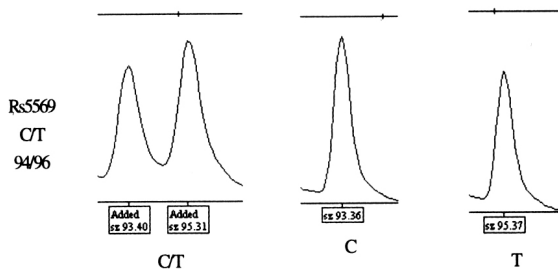
【基金项目】国家十五攻关课题(2004DA7210A21)

通讯作者:赵靖平

1.2.1 DNA 提取 抽取静脉血 2ml, EDTA 抗凝, 常规氯仿-饱和酚白细胞提取法提取 DNA。

1.2.2 NET 基因 rs5569 多态性检测 由上海翼和生物技术有限公司完成, 采用高温连接酶检测反应基因芯片 (ligation detection reaction technique, LDR) 技术测定基因多态性。NET 基因 rs5569 引物和折返引物分别为 5'-GTGAAGAGTTTCCGGTGTCG-3' 和 5'-TCCAGGGAGACCCTAATTCC-3'。LDR 的探针序列分别为 rs5569\_modify P-GGCCTGGCAGAT-GACTTCCAGGTCCTTTTTTTTTTTTTTTTTTTTTT - FAM; rs5569\_CTTTCTTTTTTTTTTTTTTTTTTTTGGGAGGCATGGAGGCTGTCATCACG; rs5569\_TTTTTTTTTT TTTTTTTTTTTTTTTGGGAGGCATGGAGGCTGTCAT CACA。LDR 反应原理为高温连接酶一旦检测到 DNA 与互补的两条寡聚核苷酸接头对应处存在着基因点突变类型的碱基错配, 则连接反应就不能进行, 通过温控循环该特异性连接反应可反复进行, 达到线性扩增的效果。

用 Genemapper 进行数据分析, 位点的分型截图见附图。



附图 NET 基因 rs5569 位点分型截图

### 1.3 统计学处理

全部数据采用 SPSS15.0 进行统计。

## 2 结 果

### 2.1 2 组 Hardy-Weinberg 平衡分析

患者组和对照组 NET 基因 rs5569 位点的实际基因分布与 Hardy-Weinberg 平衡状态下的理论分布差异均无统计学意义 ( $\chi^2=0.030, P=0.999$ ;  $\chi^2=0.049, P=0.976$ ), 表明均符合该平衡法则, 具有群体代表性。

### 2.2 2 组 NET 基因 rs5569 位点基因型频率及等位基因型频率的比较

患者组 rs5569 基因型频率为 CC 型占 51.1%, C/T 型占 40.6%, TT 型占 8.2%; 正常对照组基因型频率为 CC 型占 48.1%, C/T 型占 43.3%, TT 型占

8.7%。两组间基因型频率及等位基因型频率比较无显著性差异 ( $\chi^2=0.477, P=0.788$ ;  $\chi^2=0.361, P=0.548$ ), 详见表 1。

表 1 患者组与对照组 rs5569 位点基因型及等位基因频率的比较

组别	例数	基因型 (%)			等位基因 (%)	
		CC	CT	TT	C	T
患者组	254	130 (51.1)	103 (40.6)	21 (8.2)	363 (71.5)	145 (28.5)
对照组	231	111 (48.1)	100 (43.3)	20 (8.7)	322 (69.7)	140 (30.3)

注: 2 组间比较,  $P>0.05$

### 2.3 NET 基因 rs5569 多态性与抑郁症相关症状群的关联分析

结果显示, 携带 rs5569TT 基因型患者的 HAMD 睡眠障碍分值显著高于携带 CC/CT 基因型患者。携带 rs5569CC 基因型患者的 HAMA 精神性焦虑因子分值显著低于 TT/CT 基因型患者。详见表 2。

表 2 患者组 NET 受体基因 rs5569 三种基因型各量表因子分值比较

项目		均数		
		CC (n=130)	CT (n=103)	TT (n=21)
HAMD	焦虑/躯体化	1.20±0.32	1.22±0.30	1.26±0.27
	体重	0.77±0.88	0.80±0.84	0.76±0.89
	认知障碍	1.54±0.59	1.55±0.56	1.49±0.58
	阻滞	1.98±0.38	1.95±0.40	2.13±0.42
	睡眠障碍	1.17±0.57	1.21±0.60	1.59±0.54 <sup>#</sup>
HAMA	躯体性焦虑	0.92±0.55	1.04±0.51	0.95±0.41
	精神性焦虑	1.80±0.43 <sup>#</sup>	1.95±0.44	2.05±0.51

注: # 组间比较,  $P<0.05$

## 3 讨 论

大量研究发现重性抑郁症患者可能存在中枢 NE 功能不足, 而抑郁症的发生可能与脑中 NE 不足密切相关。NET 可以使突触间隙的 NE 重吸收回突触前膜, 对突触间隙的 NE 水平的调整起着重要作用<sup>[5-7]</sup>。有动物实验研究显示, 把应激状态的大鼠敲除 NET 基因表达后, 大鼠表现为比正常时更明显的抑郁、焦虑, 提示 NET 与抑郁障碍的发生存在一定的关联<sup>[8-10]</sup>。另外, Klimek 等尸检发现抑郁障碍患者蓝斑区的 NET 联结位点表达低<sup>[11]</sup>。这些研究提示脑内 NET 水平改变可能导致中枢 NE 失调而引起抑郁症发生, 因此 NET 基因为抑郁障碍分子遗传学研究的关键候选基因之一。

NET 基因位于染色体 16q12.2, 长约 45kb, 包含 12 个外显子。NET 基因第九外显子 1287G/A 多态性是一沉默突变位点<sup>[12]</sup>, 基因代码为 rs5569。既往关于 NET 基因 1287G/A (rs5569C/T) 多态性与重性抑郁症的相关性研究结果不太一致。Owen 等<sup>[3]</sup>以加拿大人为研究对象, 分析 NET 基因 1287G/A 多态性与抑

郁患者的关系,发现正常对照与患者该等位基因无明显不同,对这些患者按有无自杀观念进行分层分析也无显著性差异。Zill 等<sup>[1]</sup>对 193 例抑郁症患者和 136 例正常对照进行研究,发现无论 1287G/A 基因型还是等位基因在患者与正常对照之间分布均无显著性差异,结果与 Leszczynska-Rodziewicz 以及 Inoue 等<sup>[13,14]</sup>一致。Chang<sup>[15]</sup>以中国汉族人群为研究对象,对 216 例抑郁症和 210 例健康人研究也未发现 1287G/A 多态性与抑郁症有关联。国内孙宁<sup>[16]</sup>等关于-182C/T 和 1287G/A 两位点单倍体研究却显示患者组 C-A 单倍型频率明显高于对照组,提示 NET 基因可能为重性抑郁症的易感基因。

本研究结果显示 NET 基因 rs5569 位点基因型分布及等位基因频率在患者组与正常对照组之间的差异无显著性。然而,与临床症状群相关性分析显示携带 rs5569 位点 TT 基因型患者 HAMD 睡眠障碍分值明显高于携带 CC、CT 基因型患者;携带 rs5569 位点 CC 型患者 HAMA 精神性焦虑因子分值明显低于携带 TT、CT 基因型患者,提示 rs5569 位点 TT 基因型可能为中国南方汉族人群中重性抑郁症患者的睡眠障碍的危险因素,CC 基因型可能为精神性焦虑症状的保护因素。

由于本研究样本量较小,未发现 NET 基因 rs5569 位点多态性与重性抑郁症存在显著关联,关于睡眠障碍因子以及精神性焦虑因子是否为其症状学表型,还有待扩大样本量进一步论证。

#### 参 考 文 献

- Zill P, Engel R, Baghai TC, et al. Identification of a naturally occurring polymorphism in the promoter region of the norepinephrine transporter and analysis in major depression. *Neuropsychopharmacology*, 2002, 26(4): 489-493
- Sun N, Xu Y, Wang Y, et al. The combined effect of norepinephrine transporter gene and negative life events in major depression of Chinese Han population. *J Neural Transm*, 2008, 115(12): 1681-1686
- Owen D, Du L, Bakish D, et al. Norepinephrine transporter gene polymorphism is not associated with susceptibility to major depression. *Psychiatry Res*, 1999, 87(1): 1-5
- Jönsson EG, Nöthen MM, Gustavsson JP, et al. Polymorphisms in the dopamine, serotonin, and norepinephrine transporter genes and their relationships to monoamine metabolite concentrations in CSF of healthy volunteers. *Psychiatry Res*, 1998, 79(1): 1-9
- Kitayama S, Dohi T. Cellular and molecular aspects of monoamine neurotransmitter transporters. *Jpn J Pharmacol*, 1996, 72(3): 195-208
- Pörzgen P, Bönisch H, Brüss M. Molecular cloning and organization of the coding region of the human norepinephrine transporter gene. *Biochem Biophys Res Commun*, 1996, 227(2): 642-643
- Tellioglu T, Robertson D. Genetic or acquired deficits in the norepinephrine transporter: Current understanding of clinical implications. *Expert Rev Mol Med*, 2001, 19: 1-10
- Inazu M, Takeda H, Matsumiya T. Functional expression of the norepinephrine transporter in cultured rat astrocytes. *J Neurochem*, 2003, 84(1): 136-144
- Haller J, Bakos N, Rodriguiz RM, et al. Behavioral responses to social stress in noradrenaline transporter knockout mice: effects on social behavior and depression. *Brain Res Bull*, 2002, 58(3): 279-284
- Wang YM, Xu F, Gainetdinov RR, et al. Genetic approaches to studying norepinephrine function: Knockout of mouse norepinephrine transporter gene. *Biol Psychiatry*, 1999, 46(9): 1124-1130
- Klimek V, Stockmeier C, Overholser J, et al. Reduced levels of norepinephrine transporters in the locus coeruleus in major depression. *J Neurosci*, 1997, 17(21): 8451-8458
- Stöber G, Nöthen MM, Pörzgen P, et al. Systematic search for variation in the human norepinephrine transporter gene: Identification of five naturally occurring missense mutations and study of association with major psychiatric disorders. *Am J Med Genet*, 1996, 67(6): 523-532
- Leszczyńska-Rodziewicz A, Czerski PM, Kapelski P, et al. A polymorphism of the norepinephrine transporter gene in bipolar disorder and schizophrenia: Lack of association. *Neuropsychobiology*, 2002, 45(4): 182-185
- Inoue K, Itoh K, Yoshida K, et al. No association of the G1287A polymorphism in the norepinephrine transporter gene and susceptibility to major depressive disorder in a Japanese population. *Biol Pharm Bull*, 2007, 30(10): 1996-1998
- Chang CC, Lu RB, Chen CL, et al. Lack of association between the norepinephrine transporter gene and major depression in a Han Chinese population. *J Psychiatry Neurosci*, 2007, 32(2): 121-128
- 孙宁,徐勇,孙俊伟,等. 去甲肾上腺素转运体基因与中国汉族人群重性抑郁症关联分析. *中国神经精神疾病杂志*, 2007, 33(7): 416-419

(收稿日期:2011-09-04)