

多巴胺 D2 受体-141C Ins/Del 多态与海洛因渴求的关系

邵春红^{1,2}, 江开达², 李一峰^{*}, 赵敏², 林灵^{*}, 徐一峰², 王秋颖²

(1. 复旦大学附属华山医院精神科, 上海 200040; 2. 上海市精神卫生中心, 上海 200030)

【摘要】目的: 探讨多巴胺 D2 受体-141C Ins/Del 基因多态与线索诱发海洛因渴求程度的关系。方法: 对戒断期 380 名海洛因依赖者实施线索诱发渴求实验, 采用 PCR-RFLP 技术检测其 DRD₂-141C Ins/Del 基因多态, 比较不同基因型与线索诱发海洛因渴求程度的关系。结果: DRD₂-141C Ins/Del 三种多态基因型中, 线索暴露前后海洛因渴求程度的差异均无显著性($P>0.05$)。结论: DRD₂-141C Ins/Del 基因多态可能与线索诱发海洛因渴求的易感性无关。

【关键词】海洛因依赖; 线索; 渴求; 多巴胺 D₂ 受体; 多态性

中图分类号: B845.4

文献标识码: A

文章编号: 1005-3611(2005)03-0309-03

Relationship between DRD₂-141C Ins/Del Polymorphism and Heroin Craving

SHAO Chun-hong, JIANG Kai-da, LI Yi-feng, et al

Department of Psychiatry, Hua Shan Hospital, Fudan University, Shanghai 200040, China

【Abstract】Objective: To explore the relationship between DRD₂-141C Ins/Del polymorphism and heroin craving. Methods: 380 heroin addicts who were under abstinence were given the cue-elicited heroin craving experiment. And then we detected the polymorphism of DRD₂-141C Ins/Del for them by using PCR-RFLP. We compared the relationship between genotypes of DRD₂-141C Ins/Del and heroin craving before and after cue exposure. Results: No significant difference has been found between heroin craving before and after cue-exposure in three genotypes of DRD₂-141C Ins/Del. Conclusion: D₂ receptor gene-141C Ins/Del polymorphisms may have no association with the susceptibility of heroin craving.

【Key words】Heroin Dependence; Cue; Craving; Dopamine D₂ receptor; Polymorphism

连锁或关联研究发现, 某些神经递质基因多态与物质成瘾易感性有关, 并提出许多可能与成瘾易感性相关的“候选基因”, 如多巴胺受体基因、五羟色胺受体基因、 μ 阿片受体基因、-氨基丁酸受体基因和乙酰胆碱受体基因等^[1]。但由于既往研究均以成瘾为临床表型, 有的研究支持这些受体基因多态与物质成瘾有关^[2-5], 有的研究则不支持^[6-10], 结果颇不一致。寻找狭义、特异的临床症状作为表型成为近年来新的主张, 渴求已成为研究关注的新的内源表型之一^[11]。多巴胺 D₂ 受体-141C Ins/Del (DRD₂-141C Ins/Del) 基因多态是位于启动子区的插入/缺失多态, 该基因多态是否与物质成瘾的渴求程度有关尚未见报道。我国吸毒者主要以使用海洛因为主, 为此, 本研究的目的旨在探讨该基因多态是否与线索诱发海洛因渴求的程度有关。

1 对象与方法

1.1 研究对象

自 2002 年 10 月至 2004 年 1 月, 对上海市自愿戒毒中心 380 例自愿戒毒的戒断期海洛因依赖者进行研究。入组标准: 符合 DSM-IV 海洛因依赖诊断标

准, 完成生理脱毒, 无明显稽延性戒断症状, 汉族, 上海人, 知情同意。排除标准: 无严重内科疾病; 无血液性系统疾病; 无神经系统疾病; 除海洛因依赖外无其它精神疾病。其中男性 261 人, 女性 119 人; 年龄 17-48 岁(平均 31.9 \pm 6.16 岁); 受教育年限以初中为主; 婚姻状况以未婚为主; 无职业者占 80.6%; 平均吸毒时间为 4.69 \pm 3.29 月; 平均吸毒剂量为 0.67g \pm 0.4 g/d; 吸毒方式以注射混合烫吸为主, 占 55.9%; 平均成瘾时间为 7.66 \pm 2.12 月; 平均戒毒次数 3.74 \pm 4.38 次; 本次平均操守时间为 2.63 \pm 0.31 月。

1.2 研究方法

1.2.1 研究工具 成瘾行为调查表^[12]: 包括人口学资料、毒品依赖自评问卷、吸毒时间、首吸年龄、吸毒方式、剂量、戒毒次数等。渴求量表(单项 Likert 分级法)^[13]: 10cm 长线段, 五点等分, 最左端标上一点不想, 最右端标上十分想, 中间有等分标记点, 但为避免所标数字对被试者的影响, 均不标出具体数字。

主观戒断反应问卷: 参照戒断反应量表编制而成。包括全身不适、打哈欠、发热、发冷、流泪、鸡皮疙瘩、出汗、烦躁不安。若出现反应, 每项症状均按无、轻度、中度、重度分别给予 0、1、2、3 分, 记累计得分。0: 无反应; 1: 偶有反应; 2: 稍有反应; 3: 明显反应。海洛因相关环境线索(白色粉末状海洛因模拟物、锡

【基金项目】上海市卫生局科技发展基金(项目编号:01417)

* 复旦大学生命学院遗传所

纸、针管、打火机及止血带等)。

1.2.2 研究程序 诱发实验由作者本人在单独房间针对每个被试者独立进行。统一指导语,被试者放松训练 5 min 后,呈现 Likert 线段,告知被试最左端表示一点不想,最右端表示十分想,被试者依据当时感受,选择线段上符合自己渴求程度的任何一点,作为基线值。然后暴露于摆放各种吸毒用具的场景下(包括锡纸、针管、止血带及白色粉末状海洛因模拟物),被试者完成模拟吸毒操作后,再呈现另一张纸上的 Likert 线段,询问渴求程度,做为诱发后渴求分值,观测及询问戒断反应并做评分。诱发实验完成后给予放松训练以消除诱发后的不适感。

1.2.3 基因型检测 抽取 2ml 静脉血,EDTA 抗凝,用 DNA Extraction Kit(上海华舜)提取外周全血基因组 DNA,经琼脂糖凝胶电泳检测。DRD₂ 基因-141C Ins/Del 位点位于启动子区,引物按 Li^[14]报道设计,上海申友公司合成。PCR 扩增引物,反义:5'-ACTAGTGATCAGACAGTGAGG-3';正义:5'-TACACGTGTGAGACTTCAGTTC-3'。PCR 反应总体积为 25 μ l,1.85mmol·L⁻¹MgCl₂,200 μ mol·L⁻¹dNTPs,引物各 1 μ mol·L⁻¹,0.5U Taq DNA 聚合酶(上海申友),模板 DNA 20ng。PCR 扩增条件为 94 5min,94 30s,59 30s,72 30s,35 个循环,最后 72 7min。取 50ng PCR 反应产物,用 0.3 μ l BstNI 内切酶消化。消化产物在含有 EB 的 2%琼脂糖凝胶中电泳(75V,1h),紫外灯下观察结果,照相。

1.3 统计方法

本研究为横断面研究。所有资料均由 SPSS10.0 统计软件处理,根据 Hardy-Weinberg 定律,² 检验了解三种多态基因型的遗传平衡吻合程度;采用单因素方差分析比较不同多态基因型基线渴求及主观戒断反应差异,以基线渴求为协变量,采用协方差分析比较不同多态基因型间诱发渴求程度的差异。

2 结 果

经 Hardy-Weinberg 遗传平衡检验,三种多态基因型的人群均符合 Hardy-Weinberg 遗传平衡 ($\chi^2=1, P>0.05$)。表明被试者来自大的群体,个体间随机婚配,不存在明显自然选择、迁移等因素对遗传平衡的影响。依赖组 DRD₂-141C Ins/Del 多态基因型与海洛因渴求程度关系,见附表。

附表显示,DRD₂-141C Ins/Del 三种多态基因型与线索暴露前后渴求程度的差异均无显著性 ($P>0.05$)。

附表 DRD₂-141C Ins/Del 多态基因型对暴露前后渴求程度的影响($\bar{x} \pm s$)

	基因型			F	P
	Del/Del (n=39)	Ins/Del (n=101)	Ins/Ins (n=240)		
基线渴求	1.12 \pm 1.87	1.72 \pm 2.07	1.55 \pm 1.88	1.220	0.297
诱发渴求	2.42 \pm 3.40	2.56 \pm 2.92	2.12 \pm 2.54	0.850	0.428
戒断反应	2.16 \pm 2.70	1.50 \pm 2.13	1.50 \pm 2.14	1.477	0.230

3 讨 论

目前认为,物质依赖是遗传和环境因素相互作用所致。随着遗传学技术水平的发展,物质成瘾中的遗传因素的研究也更加细化。既往主要以成瘾为临床表型进行研究,但由于成瘾是一种复杂的异质性综合征,其内部有许多不同的临床表现,不同的行为性状可能涉及不同基因的介导。因此,近来有学者主张应该选择局限、狭义的临床症状作为研究表型。

渴求是一种内在的、对特定物质或经历的强烈渴望感^[9],对于维持成瘾者持续用药和戒断后复吸具有重要作用,渴求的个体差异很大,所以,渴求已经成为值得关注的新的临床表型。渴求主要与中脑皮质边缘多巴胺奖赏通路的敏感化有关,因此渴求的遗传学研究主要集中在 DA 受体基因。Hutchison 等研究^[11,16]显示,DRD₄ exon 48bpVNTR 长重复基因型与线索诱发的对香烟和酒精的渴求程度有关。我们新近的研究也显示,线索诱发海洛因渴求程度与 DRD₂ TaqI A 基因多态有关^[7]。因此,本文又对多巴胺 D₂ 受体的另一基因多态进行了探讨。

-141C Ins/Del 是位于多巴胺 D₂ 受体启动子区的一个插入/缺失多态,有研究^[14]显示,该基因多态可能会影响 DRD₂ 受体的转录效能。那么,该基因多态是否会通过对 DRD₂ 受体的转录效能的调节而影响线索诱发海洛因的渴求程度呢?正是基于这样一种假设我们进行了本研究。然而,本研究显示,DRD₂-141C Ins/Del 三种多态基因型的被试者暴露于海洛因相关线索后,诱发的渴求程度并没有显著差异,也就是说,我们并未发现 DRD₂-141C Ins/Del 基因多态与线索诱发的海洛因渴求的易感性有关。由于该基因多态与对成瘾物质渴求的关系尚未见报道,所以,我们推测这一结果可能是由于尽管该基因多态性位于启动子区,但可能它对 DRD₂ 受体转录效能影响较小,尚不能达到引起渴求明显变化的程度。此外,我们对该结果的另一种推测是由于海洛因依赖的异质性因素,这一基因多态可能参与了与海洛因成瘾有关的其它行为性状的介导,而没有参与

渴求性状的调节。

参 考 文 献

- 1 Hardie TL. The genetics of substance abuse. AACN Clin Issues, 2002, 13: 511- 22
- 2 Holter M, Cohen H. Excess of dopamine D₄ exon VNTR seven repeat allele in opioid - dependence subjects. Mol Psychiatry, 1997, 2: 251- 254
- 3 Li T, Liu XH, Sham P, et al. Association study of the dopamine D₄ exon VNTR and heroin abuse in Chinese subjects. Mol Psychiatry, 1997, 2: 413- 416
- 4 赵敏,杨德森,郝伟,等. 5-HT_{2A}受体基因-1438A/G多态性与海洛因依赖的关系. 中国药物依赖性杂志, 2000, 9: 283 - 284
- 5 曹莉萍,李涛,刘协和. 海洛因依赖与多巴胺 D₂受体基因的关联分析. 中华精神科杂志, 2003, 36: 31- 33
- 6 Li T, Liu X, Zhao J, et al. Allelic association analysis of the dopamine D₂, D₃, 5-HT_{2A}, and GABA (A) gamma2 receptors and serotonin transporter genes with heroin abuse in Chinese subjects. AM J Med Genet 2002,114: 329- 335
- 7 曹莉萍,李涛,许珂,等. 海洛因依赖与5-HT_{2A}受体基因-1438A/G多态性的相关研究.中国药物依赖性杂志, 2002, 11:266- 268
- 8 Li T, Zhu ZH, Liu XH, et al. Association analysis of polymorphisms in the DRD₄ gene and heroin abuse in Chinese subjects. Am J Medical Genetics, 2000, 96: 616- 621
- 9 Gelernter J,Kranzler H, Satel SL. No association between D₂ dopamine receptor (DRD₂) alleles or haplotypes and cocaine dependence or severity of cocaine dependence in European- and Africans. Biol Psychiatry,1999, 45:340- 345
- 10 Franke P, Nthen MM, Wang T, et al. DRD₄ exon VNTR polymorphism susceptibility factor for heroin dependence? Results of a case- control and a family- based association approach. Molecular Psychiatry, 2000, 5: 101- 104
- 11 Hutchison KE, McGeary J, Smolen A, et al. The DRD₄ VNTR polymorphism moderates craving after alcohol consumption. Health Psychol, 2002, 21:139- 146
- 12 李旭,赵敏,王祖承,等. 海洛因依赖者环境诱发渴求感的相关因素研究.中国临床心理卫生杂志 2002,10(1):289- 291
- 13 Ingmar HA, Hein A, Chris W, et al. Cue reactivity and effects of exposure in abstinent posttreatment drug users. Journal of Substance Abuse Treatment, 1999, 16: 81- 85
- 14 Ishiguro H, Arinami T, Saito T, et al. Association study between the - 141C Ins/Del and TaqI A polymorphisms of the dopamine D₂ receptor gene and alcoholism.Alcohol Clin Exp Res, 1998, 22:845- 848
- 15 邵春红,江开达,徐一峰. 物质渴求的神经生物学研究. 中华精神科杂志, 2003, 36: 190- 192
- 16 Hutchison KE, LaChance H, Niaura R, et al. The DRD₄ VNTR polymorphism influences reactivity to smoking cues. J Abnormal Psychology 2002, 111:134- 143
- 17 邵春红,江开达,赵敏,等. DRD₂- 141Taq A 基因多态性与线索诱发海洛因渴求程度的关联分析.上海精神医学, 2004, 2(1):10 -14

(收稿日期:2004- 12- 31)

(上接第 306 页)

生活时期,他们在心理上可能更倾向于寻求校园中同伴朋友的支持和帮助。此外,初到陌生环境,个体的不安全感增加,也可能促使个体努力与周围同学建立良好的人际关系等方式来获得归属感与认同感。

除支持满意度差异不明显外,理工科学生在支持数量、两种主要支持来源及支持性质上都明显低于其他三个专业的学生。这可能与调查对象所处的学校环境以及理工科专业自身的特点有关。因为理工科学生专业性较强,学业负担较重,功课占据了他们大部分时间,生活方式简单,人际关系单一,奋斗目标单纯。

参 考 文 献

- 1 Irwin GS, Henry ML, Robert BB, Barbara RS. Assessing social support:the social support questionnaire.Journal of Personality and Social Psychology,1983,44(1)
- 2 Wong,Daniel FK. Difficulties and patterns of social support of mature college students in Hong Kong:implications for student guidance and counseling services.British Journal of Guidance & Counselling,1997,25(3):377
- 3 刘广珠.577名大学生获得社会支持情况的调查.中国心理卫生杂志,1998,12(3):175- 176
- 4 陈文莉,王光状,褚庆柱.理工科大学生心理健康研究.山东教育学院学报 2001,2:64- 70
- 5 Florian,Victor;Mikulincer,Mario. Effects of adult attachment style on the perception and search for social support. Journal of Psychology,1995,129(6):665
- 6 Nan lin, Alfred Dean, Walter. Social support,life events and depression,1986
- 7 Irwin GS, Barbara RS. A brief measure of social support: practical and theoretical implications. Journal of Social and Personality relationships,1987.4
- 8 Irwin GS,Barbara RS,et al.Social Support: Theory,Research and Applications.U.S. and Canada,Kluwer Boston,1985
- 9 Sheldon CS,Leonard S. Social Support and Health. Orlando, Fla,Academic Press,1985

(收稿日期:2004- 12- 24)