

5-羟色胺 2A 受体基因多态性与抗抑郁药物治疗反应的关联研究

杨栋¹, 赵靖平², 喻妍³, 吴仁容²

(1.湖南省第二人民医院,长沙 410007;2.中南大学湘雅二医院,长沙 410011;3.湖南省人民医院,长沙 410005)

【摘要】 目的:探讨中国汉族抑郁症患者 5-羟色胺 2A(5-HT_{2A})受体基因 rs6311 多态性与抗抑郁药物疗效的关系。方法:对符合美国《诊断与统计手册:精神障碍》第四版(DSM-IV)重性抑郁障碍诊断标准的 121 例抑郁症患者予以艾司西酞普兰或帕罗西汀治疗,疗程 6 周。采用高温连接酶检测反应法(LDR)检测 5-HT_{2A}受体基因 rs6311 位点,分析其与抗抑郁药物疗效的关系。结果:①5-HT_{2A}受体基因 rs6311 位点 T 等位基因、TT 基因型在无效组的频率显著高于有效组($P<0.05$)。②携带 rs6311 位点 TT 基因型患者的汉密尔顿抑郁量表(HAMD)减分值和减分率均显著低于携带 CC 基因型患者($P<0.05$)。结论:5-HT_{2A}受体基因 rs6311 位点多态性可能与 5-羟色胺再摄取抑制剂(SSRIs)疗效有关,T 等位基因、TT 基因型可能为疗效差的预测因子。

【关键词】 抗抑郁药物疗效; 5-HT_{2A}受体; 基因

中图分类号: R395.1

文献标识码: A

文章编号: 1005-3611(2013)01-0051-03

Association Study of 5-HT_{2A} Receptor Gene Polymorphisms with Antidepressants Treatment Response

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

Second People's Hospital of Hunan Provincial, Changsha 410007, China

【Abstract】 Objective: To investigate the association between 5-HT_{2A} receptor gene rs6311 polymorphism and antidepressants treatment response of the Han nationality in China. **Methods:** 121 major depressive disorder patients who met DSM-IV criterion were given antidepressant drugs for six weeks (escitalopram, paroxetine). 5-HT_{2A} receptor gene rs6311 polymorphism was genotyped by the ligase detection reaction. **Results:** ①The frequencies of T allele and TT genotype of rs6311 were higher in non-responder group than that in responder group($P<0.05$). ②The HAMD decreasing score and decreasing score rate of the patients with TT genotype of rs6311 were lower than those with CC genotype of rs6311 ($P<0.05$). **Conclusion:** The rs6311 of 5-HT_{2A} receptor gene may be related with the treatment response to SSRIs. T allele and TT genotype is likely to be a predictive factor of the worse treatment response to SSRIs.

【Key words】 Antidepressant response; 5-HT_{2A} receptor; Gene

尽管有越来越多的抗抑郁药物相继问世,但仍有许多患者对各种抗抑郁药物反应不佳。大量研究发现^[1],抑郁症患者对抗抑郁药物的疗效反应具有遗传异质性,提示遗传因素在抗抑郁药物个体差异中起重要作用。近年来,5-HT_{2A}受体基因日益受到关注,成为遗传药理学研究热点^[2]。5-HT_{2A}受体基因 rs6311(-1438A/G)位点是唯一位于启动子区域的结构性多态性变异^[3]。本研究以中国汉族抑郁症患者为对象,探讨 5-HT_{2A}受体基因 rs6311 位点多态性与抗抑郁药物疗效之间的关系。

1 对象与方法

1.1 对象

对象为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患者年龄在 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)重性抑郁障碍的诊断标准;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,有酒或其他物质依赖、滥用证据者;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;③有严重的自杀倾向者;④一年内有过胃溃疡、慢性腹泻等胃肠道疾病、肝胆疾病(慢性肝炎、肝硬化、胆道结石等)、原发性慢性肾病、肾功能不全等影响抗抑郁药物正常吸收、代谢、分布和排泄功能的疾病患者;⑤最近 6 个月内接受过电抽搐治疗(ECT)或使用过长效作用的抗精神病药物,最近 4 周内用过任何抗精神病药物或抗抑郁药物。以上研究对象均征得本人或监护人对本研究的知情同意。共

收集 121 例,以 HAMD 评分作为评估疗效的指标,将研究对象分为无效组(HAMD 减分率 $<50\%$)和有效组(HAMD 减分率 $\geq 50\%$)。减分率=(基线总分-治疗 6 周末总分)/基线总分 $\times 100\%$ 。无效组 21 例,男 14 例,女 7 例;年龄 18~54 岁,平均年龄 33.55 ± 9.86 岁。有效组 100 例,男 58 例,女 42 例;年龄 18~65 岁,平均年龄 29.69 ± 11.20 岁。以上指标两组间比较差异均无统计学意义($P>0.05$)。

1.2 研究方法

1.2.1 治疗方法 对入组患者分别予以艾司西酞普兰、帕罗西汀常规剂量治疗,严重失眠者可合用小剂量苯二氮卓类药物,随访时间为 6 周。

1.2.2 DNA 提取 抽取静脉血 2ml,乙二胺四乙酸抗凝,常规氯仿-饱和酚白细胞提取法提取 DNA。

1.2.3 基因型检测和分析 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。5-HT_{2A} 受体基因 rs6311 引物和折返引物分别为 5'-ATGTCCTCGGAGTGCTGTG-3'和 5'-TAGCCACCCTGAGCCTATGT-3'。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,位点的分型截图见图 1。

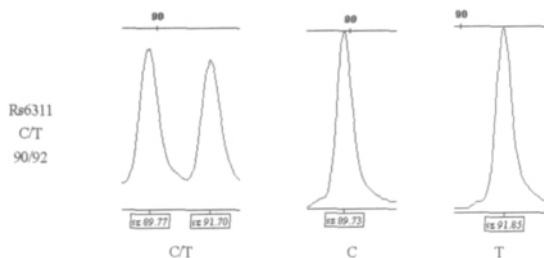


图 1 5-HT_{2A} 受体基因 rs6311 位点分型截图

1.2.4 统计学处理 全部数据采用 SPSS15.0 进行统计。人口学资料的分析用 t 、 χ^2 检验。采用 Hardy-Weinberg 平衡法则进行基因型吻合度检验。 χ^2 检验用于比较有效组与无效组之间基因型分布及等位基因频率。单因素方差分析用于两组各基因型间 HAMD 得分比较,重复测量方差分析用于比较不同基因型疗效差异。

2 结果

2.1 Hardy-Weinberg 平衡分析

经 χ^2 检验,患者 5-HT_{2A} 受体基因 rs6311 位点

的实际基因分布与 Hardy-Weinberg 平衡状态下的理论分布差异无统计学意义($P>0.05$),表明符合该平衡法则,具有群体代表性。

2.2 有效组与无效组 5-HT_{2A} 受体基因 rs6311 位点基因型及等位基因频率的比较

如表 1 所示,有效组与无效组比较,rs6311 位点基因型分布的差异有统计学意义($P<0.05$),无效组 TT 基因型频率显著高于有效组($P<0.01$);rs6311 位点等位基因频率的差异有统计学意义($P<0.05$),无效组 T 等位基因频率显著高于有效组。

表 1 有效组与无效组 rs6311 位点基因型及等位基因频率的比较(例数,%)

组别	N	基因型(%)			等位基因(%)	
		CC	CT	TT	C	T
有效组	100	18(18.0)	55(55.0)	27(27.0)	91(45.5)	109(54.5)
无效组	21	1(4.8)	7(33.3)	13(61.9)**	9(21.4)	33(78.6)
χ^2		9.923			8.295	
P		0.007			0.004	

注:与有效组相比,** $P<0.01$

2.3 5-HT_{2A} 受体基因 rs6311 各基因型患者之间各个时点 HAMD 平均分、减分率和减分率比较

如表 2、3 和图 2 所示,rs6311 各基因型患者之间各个时点 HAMD 平均分比较差异有统计学意义($P<0.05$),CC 与 TT、CT 与 TT 组间比较差异有统计学意义($P=0.015<0.05$; $P=0.012<0.05$)。rs6311 各基因型患者之间各个时点 HAMD 平均减分率和减分率比较差异均有统计学意义($P<0.05$)。CC 与 TT 组间平均减分率比较差异有统计学意义($P=0.015<0.05$);CC 与 TT、CT 与 TT 组间平均减分率比较差异有统计学意义($P=0.007<0.05$; $P=0.036<0.05$)。携带 rs6311 位点 TT 基因型患者的 HAMD 减分率和减分率均显著低于携带 CC 基因型患者。

表 2 rs6311 各基因型患者之间各个时点 HAMD 平均分比较(分, $\bar{x}\pm s$)

	CC	CT	TT	F	P
治疗前	24.00 \pm 3.20	23.47 \pm 3.77	24.60 \pm 3.98		
第一周末	22.00 \pm 3.59	21.63 \pm 4.92	23.02 \pm 3.58		
第二周末	16.58 \pm 4.90	17.42 \pm 5.37	19.93 \pm 5.85	4.363	0.025
第四周末	9.42 \pm 4.69	11.34 \pm 5.25	13.78 \pm 6.40		
第六周末	5.47 \pm 3.99	6.98 \pm 5.41	9.98 \pm 7.21		

表 3 rs6311 各基因型患者之间 HAMD 平均减分率和减分率比较

	第一周末	第二周末	第四周末	第六周末	F	P
减分率						
CC	2.00 \pm 2.27	7.42 \pm 4.50	14.58 \pm 5.37	18.53 \pm 5.03	3.085	0.049
CT	1.84 \pm 2.61	6.05 \pm 4.53	12.13 \pm 5.61	16.48 \pm 6.05		
TT	1.58 \pm 1.89	4.58 \pm 4.72	10.83 \pm 6.00	14.63 \pm 6.92		
减分率 (%)						
CC	8.33 \pm 8.55	30.95 \pm 18.61	60.58 \pm 18.89	76.98 \pm 17.00	4.295	0.016
CT	8.35 \pm 12.78	25.93 \pm 19.07	51.50 \pm 21.47	70.25 \pm 21.91		
TT	6.03 \pm 7.13	19.15 \pm 18.62	44.31 \pm 23.20	60.11 \pm 26.63		

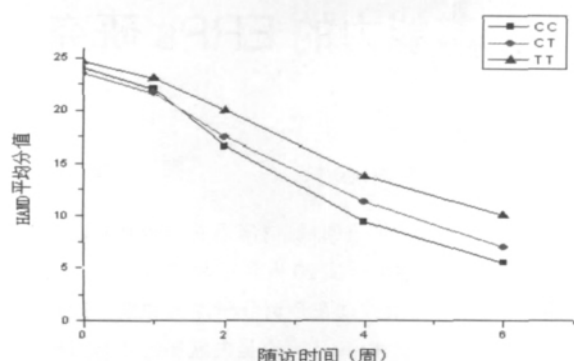


图2 rs6311 各基因型抗抑郁药物疗效比较

3 讨 论

目前抗抑郁药物主要作用于 5-羟色胺神经递质系统, 因此相关的受体基因成为药物遗传学的主要候选基因。5-HT_{2A} 受体基因位于 13q14-21, 大小约为 20kbp, 由被两个内含子分隔开的三个外显子组成, 其中 rs6311C/T(-1438G/A) 多态性是唯位于启动子区域并影响启动子活性的结构多态性变异。近年来, 关于 5-HT_{2A} 受体基因-1438G/A 多态性与抗抑郁药物疗效关联性研究, 国外研究较多, 但结果不太一致。Sota 等在对 66 名日本重性抑郁症患者用氟西汀治疗 6 周后发现, 有效者和无效者的-1438G/G、-1438G/A、-1438A/A 基因型及等位基因频率均无差异^[4]。Kang 在对米氮平治疗的 101 例韩国抑郁症患者研究发现-1438G/G 携带者睡眠症状改善较差, 但与米氮平的总体疗效无关^[5]。但 Kato 研究发现 5-HT_{2A} 受体基因-1438G/A 多态性同帕罗西汀和氟伏沙明的治疗反应有关, -1438G/G 携带者疗效较好, 并与帕罗西汀恶心副反应相关^[6]。Choi 研究报道-1438G/A 多态性同西酞普兰的治疗反应有关, G 等位基因与抑郁核心症状及精神性焦虑的改善相关, -1438G/G 携带者对西酞普兰疗效较好, 而-1438G/A、-1438A/A 基因型携带者的疗效较差^[7]。本研究对中国汉族抑郁症患者进行了 5-HT_{2A} 受体基因 rs6311 位点多态性与抗抑郁药物疗效的相关性分析。

本研究结果显示, 5-HT_{2A} 受体基因 rs6311 位点多态性可能与 SSRI 疗效存在关联, T 等位基因、TT 基因型在无效组的频率显著高于有效组, 携带 TT 基因型患者的 HAMD 减分值和减分率均显著低于携带 CC 基因型患者, 提示携带 rs6311 位点 T 等位基因、TT 基因型的患者 SSRI 疗效较差。既往大量研究发现 5-HT_{2A} 受体与抗抑郁治疗反应关系密切, SSRI 下调 5-HT_{2A} 受体^[8,9], 使抑郁症状好转。有研

究指出长期使用阻断突触前膜对 5-HT 再摄取作用的 SSRI 类药物可导致皮层 5-HT_{2A} 受体的密度下降^[10]。5-HT_{2A} 受体基因 rs6311 位点是唯一位于启动子区域的多态性位点, 其修饰启动子活性^[3], 而启动子的变异可能有区别的改变转录, 影响受体数目和结合功能, 导致疗效差异。

综上所述, 本研究显示 5-HT_{2A} 受体基因 rs6311 位点多态性可能与 SSRI 疗效存在关联, T 等位基因、TT 基因型可能为疗效差的预测因子。

参 考 文 献

- 1 Sullivan PF, Neale MC, Kendler KS. Genetic epidemiology of major depression: Review and meta-analysis. *Am J Psychiatry*, 2000, 157(10):1552-1562
- 2 Kato T. Molecular genetics of bipolar disorder and depression. *Psychiatry Clin Neurosci*, 2007, 61(1): 3-19
- 3 Parsons MJ, D'Souza UM, Arranz MJ, et al. The -1438A/G polymorphism in the 5-hydroxytryptamine type 2A receptor gene affects promoter activity. *Biol Psychiatry*, 2004, 56(6): 406-410
- 4 Sato K, Yoshida K, Takahashi H, et al. Association between -1438G/A promoter polymorphism in the 5-HT(2A) receptor gene and fluvoxamine response in Japanese patients with major depressive disorder. *Neuropsychobiology*, 2002, 46(3): 136-140
- 5 Yamauchi M, Miyara T, Matsushima T, et al. Desensitization of 5-HT_{2A} receptor function by chronic administration of selective serotonin reuptake inhibitors. *Brain Res*, 2006, 1067(1): 164-169
- 6 Kato M, Fukuda T, Wakeno M, et al. Effects of the serotonin type 2A, 3A and 3B receptor and the serotonin transporter genes on paroxetine and fluvoxamine efficacy and adverse drug reactions in depressed Japanese patients. *Neuropsychobiology*, 2006, 53(4): 186-195
- 7 Choi MJ, Kang RH, Ham BJ, et al. Serotonin receptor 2A gene polymorphism(-1438A/G) and short-term treatment response to citalopram. *Neuropsychobiology*, 2005, 52(3): 155-162
- 8 Yatham LN, Liddle PF, Dennie J, et al. Decrease in brain serotonin₂ receptor binding in patients with major depression following desipramine treatment: A positron emission tomography study with fluorine-18-labeled setoperone. *Arch Gen Psychiatry*, 1999, 56(8): 705-711
- 9 Maj J, Bijak M, Dziedzicka-Wasylewska M, et al. The effects of paroxetine given repeatedly on the 5-HT receptor subpopulations in the rat brain. *Psychopharmacology(Berl)*, 1996, 127(1): 73-82
- 10 Meyer JH, Kapur S, Eisfeld B, et al. The effect of paroxetine on 5-HT(2A) receptors in depression: An[(18)F] setoperone PET imaging study. *Am J Psychiatry*, 2001, 158(1): 78-85

(收稿日期:2012-07-19)