

·综述· 文章编号 1000-2790(2005)03-0284-03

## 五羟色胺转运体基因多态性与情感障碍相关表现型的关联分析

孙建英<sup>1</sup>, 刘小龙<sup>1</sup>, 季建林<sup>2</sup> ( <sup>1</sup> 武警上海总队医院心理健康中心, 上海 201103, <sup>2</sup> 复旦大学附属中山医院, 上海 200032 )

**【摘要】** 综述近年来国外有关五羟色胺(5-HT)转运体基因的多态性研究近况, 以及与情感障碍、自杀行为等常见临床表现之间的关联结果。

**【关键词】** 五羟色胺, 情感障碍, 基因

**【中图分类号】** R749.4 **【文献标识码】** A

**0 引言** 近年来许多研究证据表明, 五羟色胺(5-HT)是一种重要的神经递质, 它与一系列行为问题有关, 例如睡眠、食欲、攻击性、营养摄入、记忆能力、神经内分泌和伤害性知觉等, 同时也与许多精神障碍有关, 例如焦虑症、情绪障碍、强迫障碍和自闭症等<sup>[1]</sup>。5-HT 需经突触前膜、突触后膜的多种5-HT受体亚型作用, 但仅一种蛋白质负责将5-HT再摄取入神经元突触前膜, 这种蛋白质是5-HT转运体。5-HT转运体能调节突触间隙5-HT浓度, 灭活脑内5-HT神经元释放出的5-HT的活性, 因而是5-HT神经能通路中的一种关键蛋白质。三环类抗抑郁药和5-HT再摄取抑制剂(SSRIs)在脑内结合的位点与5-HT在脑内结合的位点重叠, 因而减少5-HT的重吸收。未用药的抑郁症患者、双相障碍的未患病亲属中, 反复观察到其血小板5-HT转运体的水平降低, 因而可以假设5-HT转运体功能的降低是情感性障碍的一个内源表现型<sup>[2]</sup>。这些资料显示5-HT转运体在情感障碍的病理生理和对5-HT复合物的反应性中起到关键作用。本文综述近年来国外有关5-HT转运体基因的多态性与情感障碍临床表现之间的关联结果。

**1 5-HT转运体基因的多态性** 长期以来, 研究显示遗传因素参与双相障碍和单相抑郁的发病机制, 而5-HT转运体基因是情感障碍的一重要候选基因。5-HT转运体基因有2个重要的多态性。第1个多态性在第2个内含子, 其中有3个突变遗传因子, 即等位基因9, 10, 12(STin2.9, STin2.10, STin2.12), 它是这3个突变遗传因子的可变数目串联重复序列(VNTR)。有证据显示这个多态性是小鼠内5-HT转运体的转录调节因子, STin2.12与较高的转录水平相关联。第2个多态性在启动子区域, 5-HT转运体链接多态性区域(5-HTTLPR)有2个突变遗传因子, 即L和S的44个碱基对的插入缺失。成淋巴细胞系的5-HT跨膜转运率及5-HT转运体信使RNA的数目减少, 这些成淋巴细胞系与LL突变细胞相比携

带至少一副S遗传突变因子<sup>[2,3]</sup>。

最近, 有一些预初研究证实了这些多态性与抗抑郁药的疗效及抗抑郁药引发的躁狂有关联。但在情感障碍(单相、双相、抑郁症候群、季节性情感障碍)与5-HTTLPR及可变数目串联重复序列(VNTR)之间的关联存在许多结果不一致的报道<sup>[4]</sup>。

有研究报道5-HT转运体基因多态性与自闭症、乙醇依赖及精神分裂之间也有关联, 这些关联使得研究者需采用其他方法来进一步区分人格维度和临床特征。旨在解释5-HT转运体与明确分类的精神障碍之间的关联研究的不一致结果, 即5-HT转运体基因多态性与不同精神障碍的一些特征相关, 其中包括情感性障碍, 而不是直接与他们的临床表现相关<sup>[5]</sup>。

当然, 精神症状与遗传因素关联不一致的结果也可以归因于由种族分层偏移而导致的高假阴性率和假阳性率。这点很重要, 尤其是5-HT转运体基因的启动子标记作为5-HTTLPR突变因子在不同的种族中往往有相当大的差异。因此, 在评价关联的研究结果时, 国外有学者提出, 需综合考虑: ①基因的异质性; ②5-HT转运体基因与其他易感因素的相互作用; ③精神病学诊断中未知的遗传因素; ④对照组的选择标准; ⑤标本大小与效力估计; ⑥不同研究设计(如转运不平衡试验、病例/对照、多标记单倍体试验)有各自优缺点<sup>[6]</sup>。

**2 情感障碍** 至今共有15项研究报道了第2个内含子上的可变数目串联重复序列与单相和双相情感障碍之间的关联, 另有14项研究报道了5-HTTLPR的启动子标记在单相和双相情感性障碍中的作用, 还有5项为家系设计研究与多标记分析。研究人群样本种族分别有: 高加索、亚洲、南美和混合人种<sup>[7]</sup>。

大多数5-HT转运体基因多态性阳性联系结果显示5-HTTLPR中的S遗传突变因子与VNTR中的STin2.12是情感性障碍的易感遗传突变因子。这些相关反复观察到的在情感性障碍患者及未受影响的第一代亲属中减弱的5-HT转运体功能是一致的。然而许多其他独立的研究并未发现有关联。有学者认为这些不一致结果可以解释为: 阴性结果的研究缺乏效力, 以及基因的异质性和表现型的不确定性<sup>[8]</sup>。

事实上, 表现型的不确定性一直是精神病学围绕基因研究的重要焦点之一。至今尚未知是否每个5-HT转运体的多态性有一个通常的病情表现型(行为维度), 是否影响几种独立疾病表现型的表达, 以及是否与情感性障碍的亚型有关。已有学者预测, 未来的双相情感障碍的基因研究应该聚焦于根据发病年龄而确定的亚型。

**2.1 双相抑郁症** 有报道显示双相情感障碍与第2内含子VNTR中的STin2.12突变因子之间有遗传突变关联。这个发现在多个互相独立的研究样本中得到了证实。然而, 这种关联在另一些研究中未得到证实, 例如印度的50个双相患者与同种族的50个对照组之间, 中国汉族的137个患者与其匹配的362个对照组之间, 及其他几个高加索人群的独立样本<sup>[9]</sup>。

有两组独立的大样本研究显示5-HTTLPR的S遗传突变因子与双相性情感障碍有关联, 但也有两者之间无关联的报

收稿日期 2004-04-26; 修回日期 2004-07-05

作者简介 孙建英(1972-), 女(汉族), 浙江省萧山市人, 硕士, 主治医师。Tel.(021)62429837 Email.drjianying@yahoo.com.cn

道。而 Meta 分析提示这两者之间存在关联<sup>[4]</sup>。在 22 组三联研究及另外 133 组三联研究中未发现优先转移。所谓三联研究,即父母—子代三联,包括一个发病先证者及其父母双方,因为三联这种方法不会产生种族分层偏移,这种方法将父母亲中突变因子的分布与不是由父母遗传的突变因子亚型进行比较(内部对照)<sup>[9]</sup>。

更多的证据支持 5-HT 转运体基因多态性和双相性情感障碍之间存在关联,有两个家系研究单倍体分析包含至少两处标记。在给定的人群中筛选候选基因多标记单倍体方法更有意义,这个方法显示双相情感障碍与包含 S 遗传突变因子的单倍体的关联有意义。

Belliver 等<sup>[10]</sup>认为 5-HT 转运体基因的两种多态性和双相障碍的不同亚型有关联,因而用样本的基因异质性来解释两种标记得到不一致结果就称为可能。5-HTTLPR 的 S 遗传突变因子与伴有精神病性特征的双相情感障碍的早期发病之间的关联也支持双相情感障碍的表现型与基因型之间有异质性的存在,同样的 S 遗传突变因子与双相情感障碍伴有暴力自杀行为之间也存在关联。

2.2 单相抑郁症 除了一份研究(汉族中国人中)外,未发现 STin2.12 与单相抑郁症之间存在相关。单相障碍与 5-HTTLPR 的 S 遗传突变因子之间的联系既有阳性报道,也有阴性结果的报道<sup>[11]</sup>。有关阴性结果的样本大小范围是从 18 个对象到 125 个对象,如同前面,这些阴性结果也缺乏效力。

2.3 季节性情感障碍(SAD) 有研究报道了季节性情感障碍与 5-HTTLPR 的 S 遗传突变因子相关,他们使用了 97 例患者与 71 例对照组。另有研究报道了 236 例健康的样本中,神经症和季节性情感障碍均与 5-HTTLPR 的遗传突变因子相关,同样也有阴性结果的报告<sup>[12]</sup>。

这种 5-HTTLPR 与 SAD 或季节性的抑郁症状之间关联研究报道的不一致性可能是由于基因的异质性及研究中小样本量而致的阴性结果有关。

2.4 与抗抑郁药疗效的相关研究 抑制 5-HT 再摄取产生疗效的抗抑郁药其作用的重要靶蛋白是 5-HT 转运体,因而必然要探索 5-HTTLPR 与抗抑郁药治疗抑郁症疗效之间的关联。已有 5 项研究报道了 L 突变因子与氟伏沙明、帕罗西汀治疗抑郁症的反应性,以及与完全睡眠剥夺治疗抑郁症的反应性相关。Kim 等在大样本的韩国抑郁症患者中发现 S 遗传突变因子与氟伏沙明、帕罗西汀的治疗效果有关,并且还发现抗抑郁药的反应与 VNTR 的 STin2.12 有关联。不过,也有一项研究报道去甲替林的疗效与 5-HTTLPR 之间无关联<sup>[13]</sup>。

另有研究显示 5-HTTLPR 的 S 遗传突变因子与抗抑郁药导致躁狂的双相患者有关联,并且有统计学上的显著性,不过,这些结果仍需在完全独立的样本中进一步得到证实。有学者提出,应用临床及功能性神经影像学检查,将会阐明 5-HT 转运体基因的作用,以及它是如何影响抗抑郁药的正常和异常药理反应。

3 自杀性行为 许多研究发现 5-HT 功能的改变与自杀行为发生密切相关,即 5-HT 能神经递质的浓度降低与自杀行为更

相关,而不是与原发精神障碍的诊断相关,在暴力自杀的患者中也得到证实,因而自杀性行为也是 5-HT 转运体基因多态性的一个重要候选表现型。

有 6 项互相独立的研究报道了 5-HTTLPR 的 S 遗传突变因子与自杀性行为之间存在关联,另有 4 项研究未检测到两者之间的关联,但在暴力自杀行为及完全自杀亚型中,均得到阳性结果。所有得到阴性结果的研究中,除了一项研究外,均未将暴力自杀行为纳入其中<sup>[8]</sup>。

上述遗传数据与生化和神经影像学研究结果基本一致,提示 5-HT 浓度降低与暴力性自杀行为之间有关联,但 5-HTTLPR 如何影响自杀行为的易感性或影响情感性障碍至今仍然不清楚。Mann 等对完全自杀行为者进行基因和前额叶皮质 5-HT 转运体的结合状况研究,发现严重抑郁及自杀患者中 5-HTTLPR 基因型与前额叶皮质 5-HT 转运体结合的下降无关联,但该研究存在严重的局限性(即包含了种族的基因异质性样本)<sup>[14]</sup>。

4 与焦虑相关的基因特征 人格特征存在部分的遗传性,可由多维人格评估量表测量后观察到,约 30%~60% 的变异归因于基因,另外,人格维度可能代表精神疾病的易感性表达。Lesch 等<sup>[8]</sup>首先报道 5-HTTLPR 的 S 遗传突变因子与神经症性人格特征有关联,采用艾森克神经症外向-开放人格问卷(NEO-PI)和焦虑自测问卷测量了健康的高加索人与健康的日本人。用三维人格问卷测量酒依赖犯罪的家庭亦发现 5-HTTLPR 与焦虑相关的特征之间有关联,在帕金森患者样本中也有类似的关联报道。当然,也有许多不一致的研究报道,其原因可能为人格特征评估工具的差异、小样本,或者 5-HTTLPR 与性别、人种及精神病理学的相互作用影响造成阴性与阳性结果的不一致<sup>[15]</sup>。

5 评价注意点 在评价 5-HT 转运体基因变异体在行为表现型当中的基因多效性作用和分析解释结果时,需考虑:① 种族偏移是基因联系研究中的主要偏移来源。因不同种族间 5-HTTLPR 遗传突变因子出现频率存在相当大的差异,因此在基因关联研究中必须引起重视。例如 S 遗传突变因子在非拉丁美洲裔白人中的出现率为 0.41,与太平洋岛屿亚洲裔人的出现率(0.64)、拉丁美洲裔(0.56)、非洲裔美国人(0.35)等有相当大的差别。这种种族遗传突变频率变异增加了假阳性与假阴性的结果<sup>[9]</sup>。② 缺乏效力(如样本数过少)可致假阴性结果的增加。由于几种基因和非基因易感性因素的相互作用,行为的表现型可能相当复杂。基因的易感性因素可能会起到调节的作用,但小样本研究可能会是假阴性,因此,如果在大样本(至少 200 个研究对象)研究中出现阴性结果才能考虑可接受<sup>[15]</sup>。③ 入组标准偏移。在选择病例组和对照组时,对病例组和对照组应用严格的人选标准是一个基本原则,以防止由于错误分类对照组而致病例组稀释或由于错误分类病例组而致对照组稀释。此类分类错误在临床精神病学研究中尤其普遍。

6 小结 目前有关 5-HT 转运体基因多态性在行为表现型的研究方面得到了比较一致的结果,阐明了这个多态性与几种常见精神障碍相关,既是易感因子又是影响临床表达的因素,尤其是低水平 5-HTTLPR 的 S 遗传突变因子变异与临床表现的严重程度相关,例如对焦虑和情感障碍的易感性、对暴力行为(包含暴力自杀性行为)及抗抑郁药反应性差的危险性。总之,有关基因关联的真阴性结果和真阳性结果可能由于人群历史而致基因异质性地长期共存,并且在特殊的一些人群中可能存在着特殊的基因易感性因素,或许 5-HT 转运体基因多态性的研究今后将能澄清这些问题。

#### 【参考文献】

- [1] Murphy DL, Lemer A, Rudnick G, et al. Serotonin transporter: Gene, genetic disorders, and pharmacogenetics[J]. *Mol Interv*, 2004, 4(2): 109-123.
- [2] Mellerup E, Bennike B, Bolwing T, et al. Platelet serotonin transporter and the transporter gene in control subjects, unipolar patients and bipolar patients[J]. *Acta Psychiatr Scand*, 2001; 103: 229-233.
- [3] Greemberg BO, Li Q, Lucas FR, et al. Association between the serotonin transporter promoter polymorphism and personality traits in a primarily female population sample[J]. *Am J Med Genet*, 2000; 96: 202-216.
- [4] Johansson E, Smedh C, Partonen T, et al. Seasonal affective disorder and serotonin-related polymorphisms[J]. *Neuobiol Dis*, 2001; 8: 351-357.
- [5] Kim DK, Lim SW, Lee S, et al. Serotonin transporter gene polymorphism and antidepressant response[J]. *Neuroreport*, 2000; 11: 215-219.
- [6] Fitch D, Lesage A, Seguin M, et al. Suicide and the serotonin transporter gene[J]. *Mol Psychiatry*, 2001; 6: 127-128.

- [7] Bondy P, Erfurth A, de Jonge S, et al. Possible association of the short allele of the serotonin transporter promoter gene polymorphism (5-HTTLPR) with violent suicide[J]. *Mol Psychiatry*, 2000; 5: 193-195.
- [8] Thierry N, Willeit M, Praschak-Rieder N. Serotonin transporter promoter gene polymorphic region (5-HTTLPR) and personality in female patients with seasonal affective disorder and in healthy controls[J]. *Eur Neuropsychopharmacol*, 2004; 14(1): 53-58.
- [9] Mann JJ. Neurobiology of suicidal behaviour[J]. *Nat Rev Neurosci*, 2003; 4(10): 819-828.
- [10] Belliver F, Leroux M, Henry C, et al. Serotonin transporter gene polymorphism influences age at onset in patients with bipolar affective disorder[J]. *Neurosci Lett*, 2002; 334(1): 17-20.
- [11] Peters EJ, Slager SL, McGrath PJ, et al. Investigation of serotonin-related genes in antidepressant response[J]. *Mol Psychiatry*, 2004; 9(9): 879-889.
- [12] Szekely A, Ronai Z, Nemoda Z, et al. Human personality dimensions of persistence and harm avoidance associated with DRD4 and 5-HTTLPR polymorphisms[J]. *Am J Med Genet*, 2004; 126B(1): 106-110.
- [13] Jacob CP, Strobel A, Hohenberger K, et al. Association between allelic variation of serotonin transporter function and neuroticism in anxious cluster C personality disorders[J]. *Am J Psychiatry*, 2004; 161(3): 569-572.
- [14] Schinka JA, Busch RM, Robichaux-Keene N. A meta-analysis of the association between the serotonin transporter gene polymorphism (5-HTTLPR) and trait anxiety[J]. *Mol Psychiatry*, 2004; 9(2): 197-202.
- [15] Moret C. Impact of gene polymorphisms on depression and its treatment[J]. *Drugs*, 2004; 7(6): 558-562.

编辑 袁天峰

· 研究简报 · 文章编号 1000-2790(2005)03-0286-02

## 胃癌及其癌前病变组织中 p16 及 p53 蛋白的表达

肖凤<sup>1</sup>, 王伴青<sup>2</sup>, 温永顺<sup>3</sup> (井冈山学院<sup>1</sup> 基础部病理学教研室; <sup>2</sup>解剖学教研室; <sup>3</sup>学报编辑部, 江西吉安 343000)

【摘要】目的 探讨抑癌基因 p16、p53 蛋白表达在胃癌发生发展过程中的意义。方法 应用免疫组织化学 SP 法检测 15 例正常胃黏膜组织, 20 例轻度不典型增生, 16 例中度不典型增生, 12 例重度不典型增生, 12 例早期胃癌和 42 例进展期胃癌中 p16、p53 蛋白的表达情况。结果 p16、p53 蛋白在正常胃黏膜组织、轻度不典型增生、中度不典型增生、重度不典型增

生、早期胃癌及进展期胃癌中阳性率分别为 100.0%、90.0%、81.2%、6.2%、50.0%、16.7%、41.7%、58.3%、35.7%、73.8%。随着胃黏膜病变的进展, p16 蛋白的阳性率逐渐下降, 而 p53 蛋白的阳性表达则与 p16 相反, 其阳性率逐渐上升。p16 和 p53 蛋白在癌前病变与胃癌之间的阳性表达以及它们在早期胃癌和进展期胃癌之间的表达均有显著差异 ( $P < 0.05$ )。结论 p16、p53 蛋白表达与胃癌发生发展有关, 在此过程中它们的表达呈明显负相关。

【关键词】胃肿瘤; 癌前状态; p16 蛋白; p53 蛋白; 免疫组化  
【中图分类号】R735.2 【文献标识码】A

0 引言 胃癌的发生发展是一个多因素和多阶段逐步演化的过程, 该过程涉及多种原癌基因的激活和抑癌基因的失活。多种肿瘤抑制基因(multiple tumor suppressor gene 1, MTS1)又称 p16 基因, 其在黑色素瘤、胰腺癌及胃癌等肿瘤中均检测到 p16 基因的高频率突变与缺失<sup>[1]</sup>。抑癌基因 p53 的缺失或突变已被证实是许多肿瘤发生的重要原因之一, 突变型 p53 基因可促进细胞增殖与转化。目前联合检测 p16、p53 蛋白表达在胃癌发生发展过程中的变化规律的报道甚少。为探讨 p16、

收稿日期 2004-08-12; 修回日期 2004-12-18

基金项目 井冈山学院科研基金(2002-0197)

通讯作者: 肖凤(1965-), 女(汉族), 江西省吉安市人, 硕士, 副教授, 副主任医师。Tel: (0796) 8830318 Email: xiaofeng196510@tom.com