

5-HT_{1A}受体(C-1019)G基因多态性与 抑郁症相关性研究进展

李 宁¹ 综述 张建军^{2*}, 陈 虹¹ 审校

(1. 天津武警医学院, 天津 300162; 2. 中国医学科学院/协和医科大学药物研究所, 北京 100050)

摘要:大量研究证实, 5-羟色胺(5-HT)系统功能的降低和神经传递的减少是导致抑郁症等精神疾病的发病机制之一。近年来研究发现, 一种新的功能性5-HT_{1A}受体(C-1019)G基因多态性通过影响5-HT的神经传递, 在抑郁症、焦虑症、抑郁焦虑相关的人格障碍及其他相关精神疾病(如广场恐怖症、精神分裂症、物质应用障碍等)的发病机制中起着重要的作用。并与部分三环类抗抑郁药、5-羟色胺重摄取抑制剂等的效应应答个体差异有着密切的关系。本文仅就该方面的研究进展作一简要综述。

关键词:5-HT_{1A}受体; 基因多态性; 抑郁症; 精神疾病

中图分类号:R971 **文献标识码:**A **文章编号:**1001-0971(2006)03-0187-04

1 概述

抑郁症是由多种环境及基因因素相互作用所引起的一种复杂的临床病症。普通人群发病率为15%~20%。其中女性发病率为男性的2倍。有严重抑郁发作史的患者自杀率高达15%。已证实, 5-羟色胺(5-HT)系统参与情绪、心境、应激等方面的调节, 抑郁疾病及自杀行为的发病机制之一是脑内5-HT神经传递减少。中缝5-HT能神经元的负反馈抑制由5-HT_{1A}自主受体所介导。几种抗抑郁药物能够使5-HT_{1A}自主受体脱敏, 从而加强5-HT神经传递。正电子发射断层扫描术(PET)显示, 在情感和恐惧紊乱病人的前脑区域和中缝核, 与配体结合的5-HT_{1A}受体数量有一定程度的下降^[1, 2]。尸检中发现, 抑郁自杀患者脑内中缝核5-HT_{1A}自主受体密度增加, 而皮质、海马等前脑区域内的突触后位点则无此现象, 由此导致抑郁患者脑内5-HT能神经元活性显著降低^[3]。近年来研究表明, 5-HT_{1A}受体基因多态性与抑郁症等精神疾病密切相关^[4]。(C-1019)G单核苷酸多态性广泛存在于普通人群中, 位于人类5-HT_{1A}受体基因上游的转录调控区域中, 它与主要抑郁症及抑郁焦虑相关的人格特征有着密切的联

系, 也与抗抑郁药及抗焦虑药的药理效应相关联。本文就近年来5-HT_{1A}受体(C-1019)G基因多态性的研究进展作一简要综述。

2 5-HT_{1A}受体(C-1019)G基因多态性与抑郁症发病机制的相关性

2.1 5-HT_{1A}受体分布及功能

已知脑内5-HT参与多种生理病理过程, 其效应由大约14种受体所介导。其中5-HT_{1A}受体是哺乳类动物脑中表达最多的亚型之一^[5]。5-HT_{1A}受体由定位于人类染色体5q 11.2~5q 13(HTR_{1A})的无内含子基因所编码^[6]。5-HT_{1A}受体作为突触前自主受体和突触后受体同时起作用^[7]。自主受体定位于脑干中缝复合体的5-HT能神经元的胞体和树突上, 它们被5-HT或5-HT_{1A}激动剂激活后可以减少5-HT能神经元的放电频率, 继而减少神经末梢投射区域5-HT的合成、转运及释放。同时它还通过负反馈系统调节突触间的神经传递。突触后5-HT_{1A}受体广泛分布于有5-HT能神经传入的前脑区, 尤其是皮质、海马、中隔、杏仁体及下丘脑, 定位于神经元的轴突。它们的激活将引起细胞膜的超极化, 从而降低神经元的兴奋性。可以说5-HT_{1A}受体是5-HT系统神经传递的重要调节因素。动物实验证实, 5-HT_{1A}基因缺乏小鼠表现出焦虑样行为的增多^[8, 9], 而且5-HT_{1A}受体还参与在应激应答中起重要作用的下丘脑-垂体-肾上腺素(HPA)轴的调节^[10]。

收稿日期: 2005-11-10

作者简介: 李 宁, 女, 在读硕士研究生, 研究方向: 抗抑郁药物的开发, Tel: 13811755810, E-mail: zhengjingguniang@126.com

* 通讯作者: 张建军, 女, 教授, 硕士生导师, 研究方向: 神经精神药理学, Tel: 010-63182392, E-mail: jjzhang@imm.ac.cn

2.2 α (-1019)G 基因表达及调节

1999年,Wu等^[11]在Parks等^[12]报道的5-HT_{1A}受体基因5'端序列的基础上,首次发现并报道了在5-HT_{1A}受体基因上游调控区内一个共同的 α (-1018)G基因多态性,后被定义为 α (-1019)G基因多态性。它存在于该区域内一个26bp的不完全的回文结构中,可能是一个蛋白质-DNA相互作用的位点。体外实验表明,转录调控因子NUDR/NESF-1和Hes5对 α (-1019)区域的转录活性及5-HT_{1A}启动子具有很强的抑制作用^[13]。NUDR和Hes5在胚胎期RN46A细胞中有表达,但仅有NUDR在成年脑组织包括中脑-中缝、海马及皮质中表达。体外实验表明,Hes5在神经生长期起作用,而在成年脑内表达较弱,所起的作用机制尚不清楚。包含有NUDR的核蛋白复合体的结合位点正好位于回文序列中-1016与-1019之间(包含 α (-1019)),对5-HT_{1A}回文序列有很强的转录抑制作用。这种由NUDR结合所诱导的转录抑制可显著减少中缝RN46A细胞内5-HT_{1A}RNA、蛋白质及结合位点的水平^[13]。有趣的是,NUDR根据细胞类型和启动子序列不同,能分别以阻遏物或增强子起作用。在海马及中隔等前脑区中NUDR与基因调控区的结合加强而非抑制突触后5-HT_{1A}受体的转录活性。其表达及结合诱导的转录增强可引起突触后5-HT_{1A}受体水平的上调^[7]。

2.3 α (-1019)G 基因多态性与抑郁症发病机制的相关性

Lemond等^[13]研究了129例抑郁症患者及134例正常对照血清样本中提取的DNA,利用聚合酶链反应(PCR)技术分析了其中的5-HT_{1A}基因抑制区域,发现了在-1019位一个单核苷酸C/G的改变。实验显示, α (-1019)等位基因在抑郁症组的出现频率要远高于正常对照组。而且,5-HT_{1A}纯合的G(-1019)等位基因在抑郁症出现的频率至少是对照组的2倍,而在102例自杀患者中更高达4倍。进一步的体外实验显示,NUDR与G(-1019)的结合率远远低于 α (-1019),故其对基因转录及5-HT_{1A}启动子的抑制作用显著减低。中缝核5-HT_{1A}自主受体表达相应提高。同时, α (-1019)在突触前的脱抑制作用反而减少了NUDR所加强的突触后细胞5-HT_{1A}受体的转录,引起突触后5-HT_{1A}受体表达水平降低。这些改变的综合效应必将引起末梢投射区域5-HT系统神经传递的减少,使 α (-1019)等位基因的携带者更易于罹患抑郁症、焦虑症等精神性疾病。其后,

Strobel等^[14]对284例健康志愿者通过人格量表(NEO)及立体人格问卷(TPQ)评价其人格特征,结果发现,携带G等位基因的在抑郁焦虑层面的NEO神经过敏症患者的得分远远高于C等位基因携带者。且G等位基因同时显示出较高的TPQ损伤回避指数,该项研究显示,5-HT_{1A}受体转录调控区 α (-1019)G功能基因多态性与抑郁表型的易感性密切相关。进一步证实了 α (-1019)G基因多态性在抑郁症的发病机制方面所起的不可忽视的作用。

3 5-HT_{1A}受体 α (-1019)G 基因多态性与抗抑郁药效应之间的相关性

3.1 5-HT_{1A}受体脱敏假说

5-HT_{1A}受体脱敏假说可以较好地解释部分抗抑郁药延迟效应^[15]。在给予5-羟色胺重摄取抑制剂(SSRI)2~3周后,出现5-HT_{1A}自主受体的内在化或缺失,导致5-HT_{1A}自主受体负反馈系统功能丧失,神经末梢突触间隙内5-HT浓度增加,而突触后受体仍存在,可增强5-HT神经传递,SSRI开始起效。这种5-HT_{1A}自主受体的逐步内在化即5-HT_{1A}自主受体的脱敏作用,是抗抑郁药及抗焦虑药起效的关键,但其作用机制尚不完全清楚。

3.2 α (-1019)G 基因多态性对 5-HT 受体拮抗剂药效的影响

Serretti等^[16]评价了262例抑郁症患者(其中单相抑郁症151例,双相抑郁症111例)用氟伏沙明(flvoxamine)治疗前及6周后抑郁症状的严重程度,结果发现在双相抑郁患者中,5-HT_{1A}基因多态性与药物效应之间有一定的关系:即携带 α (-1019)G等位基因的个体对氟伏沙明的应答较差。Lemond等^[17]对154例主要抑郁症患者分别给予SSRI氟西汀(fluxetine),去甲肾上腺素重摄取抑制剂奈法唑酮(nefazodone)及5-HT_{1A}激动剂氟班色林(flibanserine)4周后,发现在携带 α (-1019)G纯合子组群中,氟班色林及综合抗抑郁药的疗效要明显低于 α (-1019)C携带者。且在无效组中, α (-1019)G基因型所占比例是 α (-1019)C的2倍。这些研究结果显示,5-HT_{1A}受体基因多态性在抗抑郁药疗效的个体差异方面起着不可忽视的作用。

目前的观点认为,SSRI或5-HT_{1A}受体激动剂可以直接或间接地使接受治疗的患者5-HT_{1A}自主受体脱敏。在 α (-1019)C基因型中由NUDR/DEAF-1介导的结合与抑制作用,在 α (-1019)G纯合子基因型

中可能丧失,由此引起 5-HT_{1A}自主受体水平的上升。而且,在抗抑郁药作用过程中 C/C 基因型的转录抑制可能是慢性激动剂诱导的 5-HT_{1A}自主受体脱敏化的机制之一。而在 G/G 基因型中所预测的 5-HT_{1A}自主受体转录抑制可能会阻止或减少这种功能性脱敏化的程度,从而产生机体对抗抑郁药不敏感。

4 5-HT_{1A}受体 C(-1019)G 基因多态性与其他精神性疾病的关系

Rothe 等^[18]对 134 例伴有或不伴有广场恐怖症的恐惧症患者的研究发现,伴随广场恐怖症的恐惧症与 5-HT_{1A}受体 C(-1019)G 密切相关。为基因多态性在广场恐怖症亚型可能的作用机制方面所起作用提供了证据。Huang 等^[19]对 5-HT_{1A}受体 C(-1019)G 基因多态性与前脑 5-HT_{1A}受体配体结合的病理生理学进行了研究,发现在大规模的精神病人样本中,C(-1019)G 基因多态性与精神分裂症及物质应用障碍显著相关,但并未发现其与单相抑郁症、双向抑郁症、酒精中毒、恐惧症及自杀倾向之间有明显的关系。这种等位基因的变异可以很好地解释在精神分裂症患者脑中 5-HT_{1A}结合率比正常人大 15%~80%。同时也证明了物质应用障碍发病机制与 5-HT 系统有密切关系。Huang 等^[19]的实验结论与 Lemonde 等^[17]研究结果的差异,归结为可能是由于正常对照组基因型分布的不同所引起。目前,更多的研究还正在进行中。

5 结语

5-HT 系统功能的降低和神经传递的减少是导致抑郁症等精神性疾病的发病机制之一,它受到胞体树突 5-HT_{1A}自主受体的负反馈抑制,5-HT_{1A}自主受体的脱敏假说可以较好地解释部分抗抑郁药的延迟效应。位于 5-HT_{1A}受体基因上游调控区内的 C(-1019)G 基因多态性的表达,与抑郁症、焦虑症及其他一些精神性疾病的发病机制有一定的相关性,并且能够在一定程度上影响抗抑郁药物效应应答的个体差异性。C(-1019)G 基因多态性是近年来才被发现的,并引起了广泛的关注。尽管现有的研究并未得到较完全统一的结论,同时由于在啮齿类动物体内缺乏该基因,进行大规模动物实验的难度很大,仍需要大样本的人群试验对该理论进一步完善。

越来越多的抑郁相关候选基因的调控区域及多态性的识别与鉴定可以根据不同的潜伏期、严重度、药物

治疗效果、相关并发症(自杀和焦虑)等将抑郁症做一个更为精确详细的分类。并且在 5-HT 能神经通路上越来越多的功能性基因变异体的发现为正在兴起的复杂表型的遗传学理论提供了更多相关的资料。

参 考 文 献

- [1] Drevets WC, Frank E, Price JC, et al. PET imaging of serotonin 1A receptor binding in depression[J]. *Biol Psychiatry*, 1999, 46(10): 1375-1387.
- [2] Sargent PA, Kjaer KH, Bench CJ, et al. Brain serotonin 1A receptor binding measured by positron emission tomography with [¹¹C]WAY-100635: effects of depression and antidepressant treatment[J]. *Arch Gen Psychiatry*, 2000, 57(2): 174-180.
- [3] Stockmeier CA, Shapiro LA, Dilley GE, et al. Increase in serotonin-1A autoreceptors in the midbrain of suicide victims with major depression-postmortem evidence for decreased serotonin activity[J]. *J Neurosci*, 1998, 18(18): 7394-7401.
- [4] Arias B, Arranz MJ, Gasto C, et al. Analysis of structural polymorphisms and C-1018G promoter variant of the 5-HT_{1A} receptor gene as putative risk factors in major depression[J]. *Mol Psychiatry*, 2002, 7(9): 930-932.
- [5] Aznar S, Qian Z, Shah R, et al. The 5-HT_{1A} serotonin receptor is located on calbindin- and parvalbumin-containing neurons in the rat brain[J]. *Brain Res*, 2003, 959(1): 58-67.
- [6] Albert PR, Zhou QY, Van Tol HH, et al. Cloning, functional expression, and mRNA tissue distribution of the rat 5-hydroxytryptamine 1A receptor gene[J]. *J Biol Chem*, 1990, 265(10): 5825-5832.
- [7] Albert PR, Lemonde S. 5-HT_{1A} receptors, gene repression, and depression: guilt by association[J]. *Neuroscientist*, 2004, 10(6): 575-593.
- [8] Groenink L, Mos J, Van der Gugten J, et al. The 5-HT_{1A} receptor is not involved in emotional stress-induced rises in stress hormones[J]. *Pharmacol Biochem Behav*, 1996, 55(2): 303-308.
- [9] Li Q, Holmes A, Ma L, et al. Medial hypothalamic 5-hydroxytryptamine (5-HT)_{1A} receptors regulate neuroendocrine responses to stress and exploratory locomotor activity: application of recombinant adenovirus containing 5-HT_{1A} sequences[J]. *J Neurosci*, 2004, 24(48): 10868-10877.
- [10] Carrasco GA, Van de Kar LD. Neuroendocrine pharmacology of stress[J]. *Eur J Pharmacol*, 2003, 463(1-3): 235-272.
- [11] Wu S, Comings DE. A common C-1018G polymorphism in the human 5-HT_{1A} receptor gene[J]. *Psychiatr Genet*, 1999, 9(2): 105-106.
- [12] Parks CL, Shenk T. The serotonin 1a receptor gene contains a TATA-less promoter that responds to MAZ and Sp1[J]. *J Biol Chem*, 1996, 271(8): 4417-4430.
- [13] Lemonde S, Turecki G, Bakish D, et al. Impaired repression at a 5-hydroxytryptamine 1A receptor gene polymorphism associated with major depression and suicide[J]. *J Neurosci*, 2003, 23(25): 8788-8799.

剂,如腺苷蛋氨酸、水飞蓟素、小柴胡汤、复方861等即为多靶点药物。然而,由于HSC所处的位置和数量,以及细胞因子、粘附分子受体等分布的广泛性,提高药物作用于HSC的选择性成为一个难点。因此,在未来的研究中应注意解决药物作用的选择性问题。

参 考 文 献

[1] Safadi R, Friedman SL. Hepatic fibrosis - role of hepatic stellate cell activation[J]. *Med Gen Med*, 2002, 4(3): 27.

[2] Friedman SL. Liver fibrosis - from bench to bedside[J]. *J Hepatol*, 2003, 38(Suppl 1): S38 - S53.

[3] Wu D, Cederbaum AI. Alcohol, oxidative stress, and free radical damage[J]. *Alcohol Res Health*, 2003, 27(4): 277 - 284.

[4] Tuma DJ, Casey CA. Dangerous byproducts of alcohol breakdown-focus on adduct[J]. *Alcohol Res Health*, 2003, 27(4): 285 - 290.

[5] Tuma DJ. Role of malondialdehyde-acetaldehyde adducts in liver injury[J]. *Free Radic Biol Med*, 2002, 32(4): 303 - 308.

[6] Apte M. Oxidative stress: does it "initiate" hepatic stellate cell activation or only "perpetuate" the process?[J]. *J Gastroenterol Hepatol*, 2002, 17(10): 1045 - 1048.

[7] Wheeler MD. Endotoxin and Kupffer cell activation in alcoholic liver disease[J]. *Alcohol Res Health*, 2003, 27(4): 300 - 306.

[8] Sung CK, She H, Xiong S, et al. Tumor necrosis factor-alpha inhibits peroxisome proliferator-activated receptor gamma activity at a posttranslational level in hepatic stellate cells[J]. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol*, 2004, 286(5): G722 - G729.

[9] Neuman MG. Cytokines - central factors in alcoholic liver disease [J]. *Alcohol Res Health*, 2003, 27(4): 307 - 316.

[10] Pinzani M, Marra F. Cytokine receptors and signaling in hepatic stellate cells[J]. *Semin Liver Dis*, 2001, 21(3): 397 - 416.

[11] Kato J, Sato Y, Inui N, et al. Ethanol induces transforming growth factor-alpha expression in hepatocytes, leading to stimulation of collagen synthesis by hepatic stellate cells[J]. *Alcohol Clin Exp Res*, 2003, 27(8 Suppl): S85 - 63S.

[12] Rachfal AW, Brigstock DR. Connective tissue growth factor (CTGF/CCN2) in hepatic fibrosis[J]. *Hepatol Res*, 2003, 26(1): 1 - 9.

[13] Rockey DC. Vascular mediators in the injured liver[J]. *Hepatology*, 2003, 37(1): 4 - 12.

[14] Bataller R, Schwabe RF, Choi YH, et al. NADPH oxidase signal transduces angiotensin II in hepatic stellate cells and is critical in hepatic fibrosis[J]. *J Clin Invest*, 2003, 112(9): 1383 - 1394.

[15] Xu J, Fu Y, Chen A. Activation of peroxisome proliferator-activated receptor-gamma contributes to the inhibitory effects of curcumin on rat hepatic stellate cell growth[J]. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol*, 2003, 285(1): G20 - G30.

[16] Hazra S, Xiong S, Wang J, et al. Peroxisome proliferator-activated receptor-gamma induces a phenotypic switch from activated to quiescent hepatic stellate cells[J]. *J Biol Chem*, 2004, 279(12): 11392 - 11401.

[17] Senoo H. Structure and function of hepatic stellate cells[J]. *Med Electron Microsc*, 2004, 37(1): 3 - 15.

[18] Eng FJ, Friedman SL. Fibrogenesis I. New insights into hepatic stellate cell activation: the simple becomes complex[J]. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol*, 2000, 279(1): G7 - G11.

[19] Tsukamoto H, Lu SC. Current concepts in the pathogenesis of alcoholic liver injury[J]. *FASEB J*, 2001, 15(8): 1335 - 1349.

[20] Wu J, Zern MA. Hepatic stellate cells: a target for the treatment of liver fibrosis[J]. *J Gastroenterol*, 2000, 35(9): 665 - 672.

(上接第189页)

[14] Strobel A, Gutknecht L, Rothe C, et al. Allelic variation in 5-HT_{1A} receptor expression is associated with anxiety- and depression-related-personality traits[J]. *J Neural Transm*, 2003, 110(12): 1445 - 1453.

[15] Albert PR, Lembo P, Storrington JM, et al. The 5-HT_{1A} receptor: signaling, desensitization, and gene transcription[J]. *Neuropsychopharmacology*, 1996, 14(1): 19 - 25.

[16] Serretti A, Artioli P, Lorenzi C, et al. The C(-1019)G polymorphism of the 5-HT_{1A} gene promoter and antidepressant response in mood disorders: preliminary findings [J]. *Int J Neuropsychopharmacol*, 2004, 7(4): 453 - 460.

[17] Lemonde S, Du L, Bakish D, et al. Association of the C(-1019)G 5-HT_{1A} functional promoter polymorphism with antidepressant response [J]. *Int J Neuropsychopharmacol*, 2004, 7(4): 501 - 506.

[18] Rothe C, Gutknecht L, Freitag C, et al. Association of a functional 1019C > G 5-HT_{1A} receptor gene polymorphism with panic disorder with agoraphobia [J]. *Int J Neuropsychopharmacol*, 2004, 7(2): 189 - 192.

[19] Huang YY, Battistuzzi C, Oquendo MA, et al. Human 5-HT_{1A} receptor C(-1019)G polymorphism and psychopathology [J]. *Int J Neuropsychopharmacol*, 2004, 7(4): 441 - 451.

欢迎订阅

欢迎投稿

欢迎刊登广告