· 临床研究 ·

5-*HTTVNTR* 与自杀未遂精神病核心家系的相关性研究*甘 窈¹, 高新学², 艾 明¹, 陈建梅¹, 黎雪梅¹, 况 利^{1△}

(1. 重庆医科大学附属第一医院心理卫生中心 400016; 2. 山东省济宁市精神病防治院精神六科 272051)

摘要:目的 了解 5-羟色胺转运体(5-HTT)基因第二内含子多态性(5-*HTTVNTR*)与有精神病的自杀未遂核心家系的相关性。方法 应用聚合酶链反应(PCR)检测 5-*HTTVNTR*, 传递不平衡检验(TDT)分析自杀未遂精神病患者 5-*HTT* 基因的多态性位点。结果 5-*HTTVNTR* 多态性位点与自杀未遂精神病患者不存在连锁不平衡($\chi^2 = 2.38, P > 0.05$)。结论 5-*HTTVNTR* 多态性位点与自杀未遂精神病核心家系无明显相关性。

关键词:自杀未遂;精神病;等位基因;多态现象;遗传;色胺类

doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2011.17.008

文献标识码:A

文章编号:1671-8348(2011)17-1685-02

Study of correlation of 5-*HTTVNTR* and nuclear family with psychotic disorder and suicide attempts*Gan Yao¹, Gao Xinxue¹, Ai Ming¹, Cheng Jianmei¹, Li Xuemei¹, Kuang Li^{1△}

(1. Mental Health Center, First Affiliated Hospital, Chongqing Medical University, Chongqing 400016;

2. Sixth Department of Psychiatry, Jining Psychiatric Hospital, Jining, Shangdong 272051, China)

Abstract: Objective To explore the correlation of serotonin transporter gene 2 VNTR polymorphism(5-*HTTVNTR*) and nuclear family with psychotic disorder and suicide attempts. **Methods** Polymerase chain reaction(PCR) was employed to detect 5-*HTTVNTR* and transmission disequilibrium test(TDT) was used to analyze 5-*HTT* gene polymorphism in patients with psychotic disorder and attempted suicide. **Results** There was no linkage disequilibrium between 5-*HTTVNTR* and patients with psychotic disorder and suicide attempts($\chi^2 = 2.38, P > 0.05$). **Conclusion** There is no significant correlation between 5-*HTTVNTR* and nuclear family with psychotic disorder and suicide attempts.

Key words: suicide, attempt; psychotic disorder; alleles; polymorphism, genetic; tryptamines

自杀是一种因社会心理冲突而产生的蓄意终止自己生命,有目的、有计划的自我毁灭行为。自杀未遂定义为主动结束自己生命,未造成死亡的结局,包括决心自杀但未死亡和自杀意图不强而蓄意自伤^[1]。以往研究表明,5-羟色胺转运体(5-hydroxytryptamine transporter, 5-HTT)基因可能影响自杀未遂者体内的 5-羟色胺(5-hydroxytryptamine, 5-HT)的传递^[2]。目前,罹患精神病已被证明是自杀行为的危险因素^[3]。关于精神病自杀未遂核心家系的 5-*HTT* 基因研究在国内尚少,因此,本课题对 5-*HTT* 基因第二内含子多态性(serotonin transporter gene 2 VNTR polymorphism, 5-*HTTVNTR*)与有精神病的自杀未遂核心家系的相关性进行研究。

1 资料与方法

1.1 一般资料 研究对象来自 2007 年 1 月至 2008 年 3 月重庆医科大学附属第一医院心理卫生中心住院部、急诊科就诊的汉族自杀未遂者及其生物学父母。自杀未遂者纳入标准:(1)中国汉族人群;(2)年龄不小于 15 岁;(3)患有精神疾病(包括精神分裂症、情感性精神病以及其他精神疾病),并采用 DSM-IV-TR 轴 I 障碍用临床定式检查(structured clinical interview for DSM-IV-TR axis I disorders-patient, SCID-I/P)^[4] 进行评估及诊断。排除标准:排除蓄意自伤类自杀者。本研究共收集 86 个核心家系共 258 人(其中有精神病自杀未遂的核心家系 57 个)。将所有核心家系成员分成两组:患者组 86 例,其中男 38 例,女 48 例;年龄 16~45 岁,平均(32.6±11.8)岁;父母组 172 例,父、母各 86 例。

1.2 测评工具 测评工具为自编家系调查表、分子遗传学研

究家庭问卷(family interview for genetic studies, FIGS)以及肖水源自杀意念调查表^[5]。

1.3 研究方法

1.3.1 基因组 DNA 的制备 采集肘静脉血 5 mL, 采用常规酚-氯仿法抽提全血标本基因组 DNA。

1.3.2 引物 5-*HTTVNTR* 多态性位点引物参考文献^[6]。上游引物:5'-GTC GTT GCC GCT CTG AAT GC-3', 下游引物:5'-GAG GGA CTG AGC TGG ACA ACC AC-3', 由上海生物工程技术有限公司合成。聚合酶链反应(polymerase chain reaction, PCR)扩增试剂盒亦由上海生物工程技术有限公司提供。

1.3.3 PCR 反应 PCR 反应体系为 PCR 反应液共 50 μ L, 含 50~100 ng 基因组 DNA, 10 pmol 引物, 1U TaTaRa Ex Taq 酶, 10 $\times$ Ex Taq 缓冲液(不含 Mg²⁺), 2.5 mmol/L dNTPs 及 1.5 mmol/L MgCl₂, 用双蒸水补充至 50 μ L。PCR 反应条件为 95 $^{\circ}$ C 预变性 4 min, 94 $^{\circ}$ C 变性 60 s, 61 $^{\circ}$ C 退火 60 s, 72 $^{\circ}$ C 延伸 1 min, 再 72 $^{\circ}$ C 延伸 10 min, 共 35 个循环。将 PCR 产物置于 2% 琼脂糖凝胶中电泳分离, 以溴乙锭染色法检视各区带, 与相对分子质量标准物比较各片段的大小。

1.4 统计学处理 一般资料应用 SPSS13.0 统计软件进行分析。遗传学资料采用 Spielman RS 编写的传递不平衡检验(transmission disequilibrium test, TDT)原理, 运用 Genehunter 2.1 软件进行分析。用 Hardy-Weinberg 平衡检验分析基因型频率和基因频率。计数资料用 χ^2 检验, 以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 Hardy-Weinberg 平衡的吻合度检验 5-*HTTVNTR* 多态性位点: 父母组与患者组基因型频率和等位基因频率的总体分布比较差异均无统计学意义($\chi^2 = 0.939, P = 0.33; \chi^2 = 4.892, P = 0.087$), 见表 1。

表 1 患者组及父母组 5-*HTTVNTR* 基因型及等位基因频率的分布[n(%)]

组别	n	基因型			等位基因	
		10/10	10/12	12/12	10	12
患者组	86	13(15.1)	32(37.2)	41(47.7)	58(33.7)	114(66.3)
父母组	172	21(12.2)	89(51.7)	62(36.0)	131(38.1)	213(61.9)

2.2 自杀未遂精神病患者 5-*HTT* 基因的 2 个多态性位点 TDT 分析 在 57 个有精神病自杀未遂核心家系中有 71 个杂合子父母纳入 5-*HTTVNTR* 多态性位点的分析, 其中, 有 29 个 10 等位基因和 42 个 12 等位基因传给了患病子女($\chi^2 = 2.38, P > 0.05$)。提示 5-*HTTVNTR* 多态性位点与有精神病自杀未遂者不存在连锁不平衡。

表 2 自杀未遂精神病患者 5-*HTTVNTR* 各位点的 TDT 分析(个)

等位基因	传递	不传递
10	29	42
12	42*	29*

*: $P > 0.05$, 与 10 等位基因比较。

3 讨 论

5-*HTT* 基因第二内含子区存在 17 bp 可变数目串联重复多态性(即 5-*HTTVNTR*)。目前, 5-*HTTVNTR* 与精神病及自杀行为的家族遗传研究甚少, 且关联性尚不确切。本研究通过 PCR 技术在 5-*HTTVNTR* 位点扩增出两个等位基因 10 repeat(简称 10)与 12 repeat(简称 12)组成 3 种基因型 10/10、10/12 及 12/12, 267 bp 片段为 10 repeat, 301 bp 为 12 repeat。研究表明 5-*HTTVNTR* 位点与自杀未遂精神病患者间不存在连锁不平衡。

国内外对精神病患者的研究表明 5-*HTTVNTR* 基因与精神病自杀行为无关^[7-12]。Yen 等^[13] 比较了中国台湾 160 例抑郁症患者及 169 名正常人, 结果也提示 5-*HTTVNTR* 与自杀行为无明显关联。Kohlrausch 等^[14] 研究药物对精神分裂症患者 5-*HTTVNTR* 的影响时, 也未得到相关性的结果。上述研究与本研究结果一致。尽管 5-*HTT* 与某些精神病间存在关联, 精神病本身是多基因的遗传疾病, 但其中 5-*HTTVNTR* 可能与精神疾病没有关系。此外, 有报道显示自杀性家族史是自杀行为的明显特征^[15]。有研究对有或无自杀行为的精神障碍患者进行比较, 发现其中自杀未遂患者的亲属中有自杀行为现象比较普遍, 自杀行为的风险与遗传因素及家族倾向有关^[16]。高树贵等^[17] 对 5-*HTTVNTR* 基因型与情感性精神障碍的家系研究也说明二者之间不存在连锁不平衡。因此, 目前为数不多的家系研究提示, 5-*HTTVNTR* 与自杀行为的家族遗传性不一定相关。

由于本研究以家族作为对象, 样本收集相对困难, 且主要研究其传递是否存在不平衡, 故在自杀未遂精神病患者中没有细分患有何种精神疾病。因此, 5-*HTTVNTR* 与有精神病的

自杀未遂核心家系的相关性还有待进一步更深入细致的研究与分析。

参考文献:

- [1] 李献云, 费立鹏, 王玉萍, 等. 冲动性与非冲动性自杀未遂的比较[J]. 中国神经精神疾病杂志, 2003, 29(1): 27-31.
- [2] Bah J, Lindström M, Westberg L, et al. Serotonin transporter gene polymorphisms: effect on serotonin transporter availability in the brain of suicide attempters[J]. Psychiatry Res, 2008, 162(3): 221-229.
- [3] Dodig-Curkovic K, Curkovic M, Radic J, et al. Suicidal behavior and suicide among children and adolescents-risk factors and epidemiological characteristics[J]. Coll Antropol, 2010, 34(2): 771-777.
- [4] First MB, Spitzer RL, Gibbon M, et al. DSM-IV-TR 轴 I 障碍定式临床检查患者版(SCID-I/P)[M]. 李涛, 周茹英, 胡峻梅, 等, 译. 成都: 四川大学华西医院心理卫生研究所, 2002.
- [5] 徐慧兰, 肖水源, 冯姗姗, 等. 中南大学大学生自杀意念及其危险因素研究[J]. 中国流行病学杂志, 2004, 25(4): 288-291.
- [6] Glatz K, Mössner R, Heils A, et al. Glucocorticoid-regulated human serotonin transporter(5-*HTT*) expression is modulated by the 5-*HTT* gene-promotor-linked polymorphic region[J]. J Neurochem, 2003, 86(5): 1072-1078.
- [7] Bellivier F, Szöke A, Henry C, et al. Possible association between serotonin transporter gene polymorphism and violent suicidal behavior in mood disorders[J]. Biol Psychiatry, 2000, 48(4): 319-322.
- [8] Ho LW, Furlong RA, Rubinsztein JS, et al. Genetic associations with clinical characteristics in bipolar affective disorder and recurrent unipolar depressive disorder[J]. Am J Med Genet, 2000, 96(1): 36-42.
- [9] Hranilovic D, Stefulj J, Furac I, et al. Serotonin transporter gene promoter(5-*HTTLPR*) and intron 2(VNTR) polymorphisms in Croatian suicide victims[J]. Biol Psychiatry, 2003, 54(9): 884-889.
- [10] Jernej B, Stefulj J, Hranilovic D, et al. Intronic polymorphism of tryptophan hydroxylase and serotonin transporter: indication for combined effect in predisposition to suicide[J]. J Neural Transm, 2004, 111(6): 733-738.
- [11] Jollant F, Buresi C, Guillaume S, et al. The influence of four serotonin-related genes on decision-making in suicide attempters[J]. Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet, 2007, 144B(5): 615-624.
- [12] Shen Y, Li H, Gu N, et al. Relationship between suicidal behavior of psychotic inpatients and serotonin transporter gene in Han Chinese[J]. Neurosci Lett, 2004, 372(1/2): 94-98.
- [13] Yen FC, Hong CJ, Hou SJ, et al. Association study of serotonin transporter gene VNTR polymorphism and mood disorders, onset age and suicide attempts in a Chinese sample[J]. Neuropsychobiology, 2003, 48(1): 5-9.
- [14] Kohlrausch FB, Salatino-Oliveira A, Gama (下转第 1688 页)

统计学意义($\chi^2=11.72, P<0.01$)。

在 48 例应用单一 DAA 的患者中,转相 14 例,转相率为 29.2%;63 例使用单一 SSRI 的患者中,转相 8 例,转相率为 12.7%;DAA 与 SSRI 联合应用 39 例中,转相 19 例,转相率为 48.7%。DAA 与 SSRI 比较, $\chi^2=4.65, P<0.01$;DAA 联合 SSRI 与 SSRI 比较, $\chi^2=16.06, P<0.01$;DAA 联合 SSRI 与 DAA 比较, $\chi^2=3.49, P<0.05$ 。

3 讨论

双相抑郁患者在接受抗抑郁剂治疗的过程中,容易出现转相,其转相率为 23.0%~39.6%^[3],即这部分双相抑郁患者在使用抗抑郁药治疗过程中引发躁狂发作。本研究也发现,即使部分患者联合使用了心境稳定剂(碳酸锂或丙戊酸钠),也有约 1/3 的双相抑郁患者在抗抑郁治疗的过程中出现转相现象。

不同抗抑郁药物之间的转相效应有所差异。研究表明传统 TCA、单胺氧化酶抑制剂(monoamine oxidase inhibitors, MAOI)导致躁狂出现的危险性比较高^[3,8]。本研究使用 TCA 导致躁狂的转相率为 29.2%,而本研究仅涉及住院治疗期间的转相率,其实际转相率可能会更高。

SSRI 是近年来应用较多的抗抑郁剂。Peet^[9] 研究发现 SSRI 的转相率为 3.7%,而 TCA 的转相率为 11.2%,前者与安慰剂的转相率(4.2%)相仿,TCA 的转相率是氢溴酸西酞普兰(SSRI 类)转相率的 12 倍^[5],从总体上来看,TCA 的转相率为 SSRI 的 3 倍以上^[5,9]。提示 TCA 是容易导致躁狂发作的抗抑郁剂^[10],而 SSRI 在转相率方面是相对安全的^[6]。本研究结果显示 SSRI 的转相率为 12.7%,显著低于 DAA 的 29.2%。

文拉法辛和米氮平是涉及 5-HT 和去甲肾上腺素(norepinephrine, NE)的新型抗抑郁药物,有研究显示米氮平引起躁狂发作有剂量依赖性特点,但是由于病例较少,还难以说明问题^[6]。本研究将文拉法辛和 TCA 都作为 DAA,主要是基于其相似的作用机制^[7],提示 DAA 对双相抑郁症的转躁效应比较明显。

有研究发现抗抑郁剂引起躁狂发作的概率是安慰剂的 2 倍,而 2 种以上抗抑郁剂联合使用会使这种概率大为增加^[3,11]。本研究结果显示联合应用 DAA 和 SSRI,会增加双相抑郁症的转相概率,且高达 48.7%,超过单一使用 DAA 和 SSRI。另外,SSRI 类药物可增加药物之间的相互作用,引起 TCA 血浓度升高 2~3 倍,这不仅增加药物的不良反应,更可能引起后果严重的 5-HT 综合征。以上研究结果均说明联合抗抑郁剂治疗会增加双相抑郁症的转相概率,建议双相抑郁症患者尽量避免联合用药。

有研究还发现在双相抑郁症治疗中,未联合应用心境稳定剂是造成抗抑郁剂转相的主要因素之一^[3-4],本研究结果显示转相与未转相者比较,前者联合应用心境稳定剂的概率明显高

于后者。因此,在国内外的双相抑郁症治疗指南中,都强调联合应用心境稳定剂,并推荐作为一线治疗方案^[12],其主要目的就是在改善抑郁症状的同时,预防躁狂症状的出现。

参考文献:

- [1] Kessler RC,郭万军,曾卓谦,等.世界精神卫生调查行动及其对中国精神障碍流行病学研究的提示[J].中国神经精神疾病杂志,2010,36(7):385-388.
- [2] 金卫东,陈炯,邢葆平,等.抗抑郁药物引发转相的临床流行病学调查(1):转相率及其在不同类型抑郁症中的差异[J].药物流行病学杂志,2005,14(4):217-219.
- [3] 金卫东,倪建良,王鹤秋.抗抑郁药引起躁狂:理论与实践问题[J].国外医学精神病学分册,2004,31(2):103-106.
- [4] Boerlin HL, Gitlin MJ, Zoellner LA, et al. Bipolar depression and antidepressant-induced mania: a naturalistic study[J]. J Clin Psychiatry, 1998, 59(7): 374-379.
- [5] Barak Y, Kimhi R, Weizman R. Is selectivity for serotonin uptake associated with a reduced emergence of manic episodes in depressed patients[J]. Int Clin Psychopharmacol, 2000, 15(1): 53-56.
- [6] Vieta E, Martinez-Arán A, Goikolea JM, et al. A randomized trial comparing paroxetine and venlafaxine in the treatment of bipolar depressed patients taking mood stabilizers[J]. J Clin Psychiatry, 2002, 63(6): 508-512.
- [7] 金卫东,沈莹,陈虹.抗抑郁治疗的疗效评价及各类抗抑郁药的疗效比较[J].山东精神医学,2003,16(4):248-250.
- [8] Bottlender R, Rudolf D, Strauss A, et al. Antidepressant-associated manic states in acute treatment of patients with bipolar-I depression[J]. Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci, 1998, 248(6): 296-300.
- [9] Peet M. Induction of mania with selective serotonin re-uptake inhibitors and tricyclic antidepressants[J]. Br J Psychiatry, 1994, 164(4): 549-550.
- [10] Mundo E, Cattaneo E, Russo M, et al. Clinical variables related to antidepressant-induced mania in bipolar disorder[J]. J Affect Disord, 2006, 92(2/3): 227-230.
- [11] Post RM, Ketter TA, Pazzaglia PJ, et al. Rational polypharmacy in the bipolar affective disorders[J]. Epilepsy Res Suppl, 1996, 11: 153-180.
- [12] 金卫东.双相障碍的药物治疗方案与流程[J].国外医学精神病学分册,2005,32(2):69-72.

(收稿日期:2011-03-30 修回日期:2011-05-17)

(上接第 1686 页)

CS, et al. Influence of serotonin transporter gene polymorphisms on clozapine response in Brazilian schizophrenics[J]. J Psychiatr Res, 2010, 44(16): 1158-1162.

[15] Mann JJ, Bortinger J, Oquendo MA, et al. Family history of suicidal behavior and mood disorders in probands with mood disorders[J]. Am J Psychiatry, 2005, 162(9): 1672-1679.

[16] Snarr JD, Heyman RE, Slep AM. Recent suicidal ideation

and suicide attempts in a large-scale survey of the U. S. Air Force: prevalences and demographic risk factors[J]. Suicide Life Threat Behav, 2010, 40(6): 544-552.

[17] 高树贵,刘少文,蔡贵庆,等.5-羟色胺转运体基因第 2 内含子 VNTR 与情感性精神障碍的连锁不平衡分析[J].浙江医学,2004,26(7):483-486.

(收稿日期:2011-03-30 修回日期:2011-05-03)