

神经疾病

DOI: 10.13406/j.cnki.cyx.2014.02.015

5-羟色胺 2A 受体基因多态性 T102C 与抑郁症关系的 Meta 分析研究

周婵娟, 钟家菊, 李 丹, 房 亮, 杨 柳, 谢 鹏
(重庆医科大学附属第一医院神经内科, 重庆 400016)

【摘要】目的:综合评价 5-羟色胺(5-hydroxytryptamine, 5-HT)2A 受体基因多态性 T102C 与抑郁症的关系。**方法:**检索中国生物医学文献光盘数据库(CBMdisc)和 PubMed(2000 年 1 月至 2012 年 11 月)。根据纳入标准收集 5-HT2A 受体基因多态性与抑郁症研究的国内外文献。应用 RevMan 5.0 软件对符合条件的研究结果进行 Meta 分析。**结果:**共纳入 9 篇符合条件的文献, 累计疾病组 1 717 例、对照组 2 037 例。数据合并结果显示 5-HT2A 受体基因多态性纯合子突变 CC 型、杂合子突变 TC 型与抑郁症并无明显关联。**结论:**5-HT2A 受体基因多态性与 T102C 抑郁症并无明显关联, 可能并不是抑郁症的易感因素。

【关键词】抑郁症; 5-羟色胺 2A 受体基因; T102C; Meta 分析

【中图分类号】R749.4

【文献标志码】A

【收稿日期】2013-04-17

Meta analysis on the relationship between 5-hydroxytryptamine 2A receptor gene polymorphism T102C and depression

Zhou Chanjuan, Zhong Jiaju, Li Dan, Fang Liang, Yang Liu, Xie Peng

(Department of Neurology, The First Affiliated Hospital of Chongqing Medical University)

【Abstract】Objective: To assess the association of 5-hydroxytryptamine(5-HT)2A receptor gene polymorphism with depression by Meta analysis. **Methods:** Literatures on the relationship between 5-HT2A receptor gene polymorphism T102C and depression in CBMdisc and PubMed from January 2000 to December 2012 were taken as research objects. Software of RevMan 5.0 was employed to do Meta analysis. **Results:** Nine literatures were included, enrolling 1 717 for depression and 2 037 for healthy controls. The results showed that there was no significant association between 5-HT2A receptor gene polymorphism and depression including the allele contrast model, homozygote model and heterozygotes genotypes. **Conclusions:** There is no significant association between 5-HT2A receptor gene polymorphism and depression, 5-HT2A receptor single nucleotide polymorphism T102C may not confer the risk of depression as an independent risk factor.

【Key words】depression; 5-hydroxytryptamine 2A receptor gene; T102C; Meta analysis

作者介绍:周婵娟, Email: veromcachou@gmail.com,

研究方向: 抑郁症。

通信作者:谢 鹏, Email: xiepeng@cqmu.edu.cn。

基金项目:国家重大科学研究计划(973)资助项目(编号:2009CB918300)。

sponsible for the vascular events in patients under antiepileptic drug treatment? [J]. Epilepsy Res, 2009, 87(1): 54-58.

[11] 居春阳, 王琳晶, 朱雨岚. 高同型半胱氨酸血症在癫痫患者中的研究进展 [J]. 中华神经医学杂志, 2012, 11(4): 428-430.

[12] 许杰华, 胡海涛. 硒和谷胱甘肽过氧化物酶在癫痫病因中扮演重要角色 [J]. 国外医学(医学地理分册), 2008, 29(3): 108-110.

[13] 李守华, 张其梅. 丙戊酸钠对癫痫患者血同型半胱氨酸、叶酸、维生素 B12 水平的影响 [J]. 脑与神经疾病杂志, 2013, 21(2): 94-95.

[14] 张其梅, 夏 杰, 张建宇. 卡马西平对癫痫患者血同型半胱氨酸、叶酸、维生素 B12 水平的影响 [J]. 海南医学, 2013, 24(1): 11-12.

[15] 江 志, 张 洁, 杨理明, 等. 癫痫儿童服用丙戊酸钠或卡马西

平后血同型半胱氨酸的变化 [J]. 儿科科学杂志, 2012, 18(2): 1-4.

[16] Wolters C, Hickstein M, Flintermann A, et al. Cognitive performance in relation to vitamin status in healthy elderly German women—the effect of 6-month multivitamin supplementation [J]. Preventive Medicine, 2005, 41(1): 253-259.

[17] Sazgar M, Bourgeois BF. Aggravation of epilepsy by antiepileptic drugs [J]. Pediatr Neurol, 2005, 33(4): 227-234.

[18] Miller J, Nielsen GM, Tvedegaard KC, et al. A meta-analysis of cerebrovascular disease and hyperhomocysteinemia [J]. Scand J Clin Lab Invest, 2000, 60(6): 491-499.

(责任编辑: 冉明会)

抑郁症是指某种不愉快的心境和一定身体器官的功能紊乱,其发病率高、复发率高、致残率高、自杀率高给社会造成了极大的经济负担。既往的大量神经生物学和精神药理学研究结果表明,中枢神经系统 5-羟色胺(5-hydroxytryptamine, 5-HT)功能改变与抑郁症的病理生理机制密切相关。5-HT_{2A}受体在嗅球、海马、额叶皮质等脑区中密集分布,与人类许多精神活动有关,与许多抗抑郁药有不同的亲和力。5-HT_{2A}受体基因定位于第 13 号染色体长臂 14-21 区域(13q14-21)^[1],目前发现存在有 6 种多态性,其中以 T102C 突变率较高,具有较高的病理生理研究价值。5-HT_{2A}受体基因多态性 T102C 与抑郁症的关系在国内外有了一些研究,但是结论尚不一致。本研究试图通过 5-HT_{2A}受体基因与抑郁症关系的 Meta 分析,进一步探讨 5-HT_{2A}受体基因多态性 T102C 与抑郁症的关系。

1 资料与方法

1.1 研究对象

以 5-HT_{2A}受体基因多态性和抑郁症关系病例对照研究的国内外文献作为研究对象。抑郁症患者为病例组,常规体检正常者为对照组。

1.2 资料来源

以中国生物医学文献光盘数据库(CBMdisc)、PubMed 为文献信息来源,采用主题词和自由词相结合的检索方式,检索 2000 年至 2012 年发表的关于 5-HT_{2A}受体基因多态性与抑郁症研究的国内外文献。国内文献从 CBMdisc(2000 年 1 月至 2012 年 12 月)检索,检索策略为“(5-羟色胺 2A 受体[扩展全部树]/全部副主题词 or 5-羟色胺 2A 受体 or 5-HT_{2A})”and(抑郁症[扩展全部树]/全部副主题词 or 抑郁[扩展全部树]/全部副主题词 or 抑郁),共检出文献 16 篇(以在期刊上的发表日期为准)。国外文献从 PubMed 数据库中检索,检索策略为“(5-hydroxytryptamine 2A receptor”[Mesh] or 5-hydroxytryptamine 2A receptor or 5-HT_{2A} receptor) and (Depression”[Mesh] or Depressive Disorder”[Mesh] or Depressive Disorder or Depression),共检出文献 37 篇。检索结果套录相关字段,进行 5-HT_{2A}受体基因多态性与抑郁症关系的文献计量学分析。

1.3 纳入标准及质量评价

研究满足以下标准的方可进行 Meta 分析:①研究的类型均为病例对照试验,病例组为抑郁症患者(同时伴发其他疾病的排除),对照组为健康人群或同期就诊的不伴有抑郁症的人群;②研究方向和内容包括 5-HT_{2A}受体基因 T102C 多态

性和抑郁症发病的关联性,基因型为 TT 型、杂合子突变 TC 型和纯合子突变 CC 型 3 种;③完全抗抑郁药研究的排除;④同一作者同一年的研究只选择其一;⑤同时排除数据不全、病例报告、综述性文献等;⑥各文献研究方法、诊断标准以及对对照组人群的选择标准相似;⑦符合 Hardy-Weinberg 遗传平衡定律。

1.4 分析方法

阅读文献,按 Meta 分析的要求进行数据的搜集,主要纳入的是病例数和各种基因型的相关数据。对纳入的研究进行 Meta 分析后,根据森林图得出的 P 值进行异质性检验,若 $P \geq 0.1$,各研究结果同质性较好,则采用固定效应模型进行分析;否则采用随机效应模型进行分析,并计算 OR 值及 95% 可信区间。应用 RevMan 5.0 软件完成数据的统计和分析。

2 结果

2.1 纳入文献特征及文献方法学质量评价

通过检索,共收入 9 篇文献,其中中文文献 5 篇,英文文献 4 篇,文献基本情况见表 1。对各研究的基因型进行 Hardy-Weinberg 遗传平衡检验发现 9 项研究均符合 Hardy-Weinberg 遗传平衡定律,此外文章同质性较好,说明本研究纳入的文献质量较高,这也说明本研究的结果具有很高的可靠性。最后对 9 项研究数据汇总结果为抑郁症组 1 717 例,对照组 2 037 例。

2.2 5-HT_{2A}受体基因多态性与抑郁症关联性分析

9 项研究数据结果分析:共有 3 754 例研究个体,其中抑郁症组 1 717 例,对照组 2 037 例。(1)C 基因突变(TT vs. TC+CC)与抑郁症。异质性分析提示各研究间同质性较好($\chi^2=9.60, P=0.29$),因此选用固定效应模型计算合并 OR 值及 95%CI 为 1.03(0.89~1.20)。总效应测定结果 $Z=0.42, P=0.67$,抑郁症病例组和健康对照组间的差异无统计学意义(图 1)。(2)杂合子突变基因型(TT vs. TC)与抑郁症的关系。异质性分析提示各研究间同质性较好($\chi^2=8.69, P=0.37$),因此选用固定效应模型计算合并 OR 值及 95%CI 为 1.01(0.86~1.18),总效应测定结果 $Z=0.65, P=0.51$,抑郁症组和对照组间的差异无统计学意义(图 2)。(3)纯合子突变基因型(TT vs. CC)与抑郁症的关系。异质性分析提示各研究间同质性较好($\chi^2=10.91, P=0.21$),因此选用固定效应模型计算合并 OR 值及 95%CI 为 1.06(0.88~1.28),总效应测定结果 $Z=0.65, P=0.51$,抑郁症组和对照组间的差异无明显统计学意义(图 3)。

2.3 发表偏倚估计

用 RevMan 5.0 软件绘制 5-HT_{2A}受体基因 T102 多态性中 C 基因突变、杂合子突变 TC 型、纯合子突变 CC 型对抑郁症发生文献的漏斗图,发表偏倚分析可见漏斗图各点分布对称,无显著发表偏倚。见图 4~6。

表 1 5-羟色胺受体 2A 基因 T102C 入选文献

Tab.1 Studies of 5-HT2A receptor polymorphism and depression included in current Meta-analysis

作者及年份	分类	例数 (<i>n</i>)	基因型			等位基因		Hardy-Weinberg平衡
			TT	TC	CC	T	C	
李雪丽 (2009) ^[2]	抑郁组	123	62	48	13	172	74	符合
	对照组	122	45	54	23	144	100	
刘晋丽 (2008) ^[3]	抑郁组	375	110	186	79	406	344	符合
	对照组	374	92	196	86	380	368	
许国勤 (2006) ^[4]	抑郁组	281	73	132	76	278	284	符合
	对照组	219	64	99	56	227	211	
蔡军 (2004) ^[5]	抑郁组	79	25	43	11	93	65	符合
	对照组	102	30	46	26	106	98	
汪广剑 (2002) ^[6]	抑郁组	125	40	65	20	145	105	符合
	对照组	109	38	53	18	129	89	
Kishi (2009) ^[7]	抑郁组	325	87	154	84	328	322	符合
	对照组	802	220	386	196	826	778	
Khait (2005) ^[8]	抑郁组	152	43	57	52	143	161	符合
	对照组	63	20	29	14	69	57	
Minov (2001) ^[9]	抑郁组	173	31	90	51	152	192	符合
	对照组	121	26	56	39	108	134	
Bondy (2000) ^[10]	抑郁组	84	12	49	23	73	95	符合
	对照组	125	27	58	40	112	138	

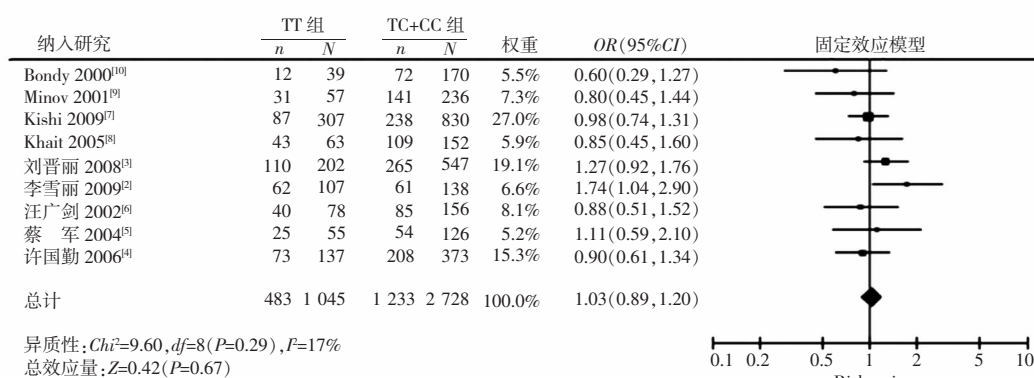


图 1 TT vs. TC+CC 序列森林图

Fig.1 Forest plot for TT vs. TC+CC

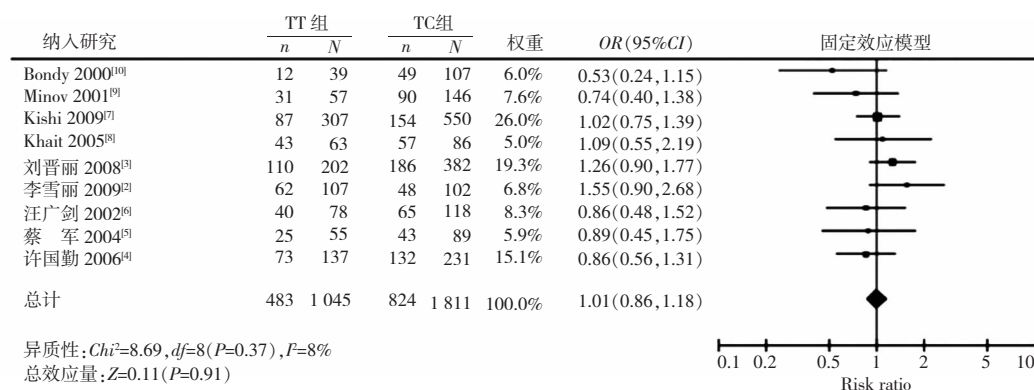


图 2 TT vs. TC 序列森林图

Fig.2 Forest plot for TT vs. TC

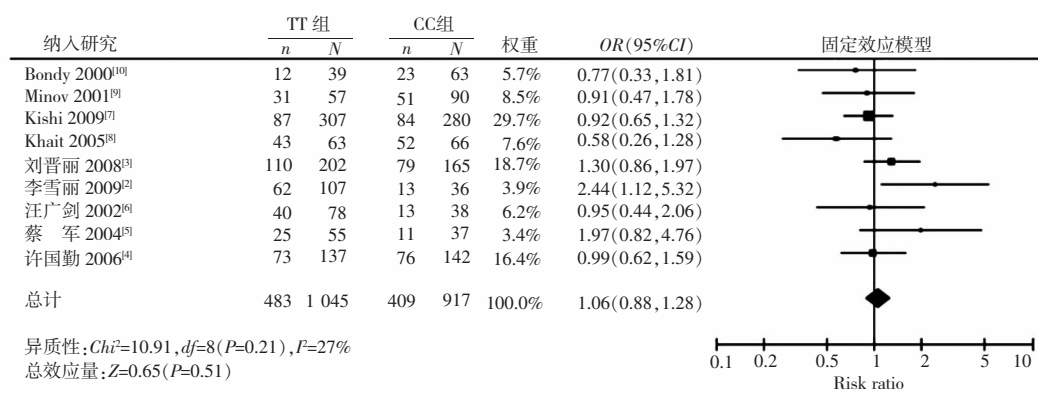


图 3 TT vs. CC 序列森林图

Fig.3 Forest plot for TT vs. CC

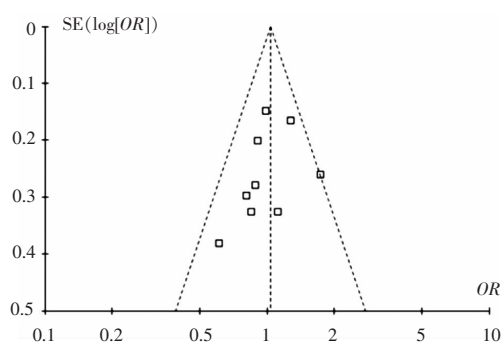


图 4 C 基因突变 (TT vs. TC+CC) 漏斗图

Fig.4 Funnel plot for TT vs. TC+CC

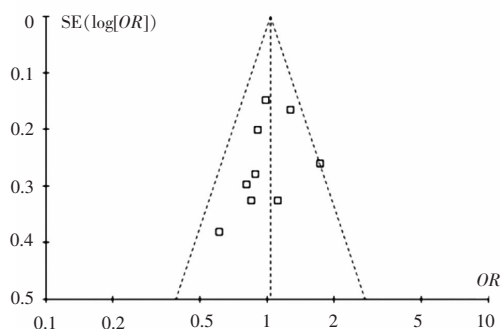


图 5 杂合子突变基因型 (TT vs. TC) 漏斗图

Fig.5 Funnel plot for TT vs. TC

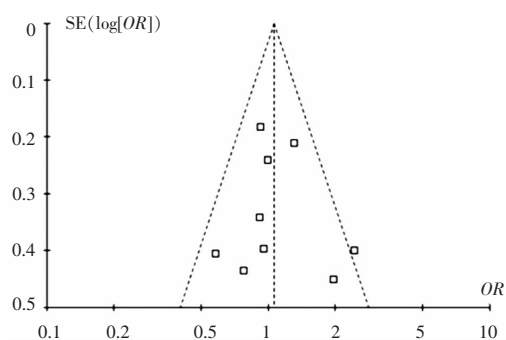


图 6 纯合子突变基因型 (TT vs. CC) 漏斗图

Fig.6 Funnel plot for TT vs. CC

3 讨论

抑郁症是一种常见的精神障碍性疾病,具有较高的遗传性。据统计,重型抑郁症的遗传度约为40%~50%,这意味着在机体发育过程中某种或某些基因型突变可以增加抑郁症的发病风险^[11]。位于突触后膜的5-HT_{2A}受体是7次跨膜受体超家族中的一员,可以通过多个细胞的信号转导通路参与大脑多种生理功能的调节,因此成为抗抑郁治疗的重要靶点,该受体基因也成为抑郁症发病相关的候选基因之一^[12]。5-HT_{2A}受体基因存在有6种多态性,其中以T102C突变率较高且最常见。T102C多态性位于第一外显子区域中,沉默子胸腺嘧啶T被胞嘧啶C替换,而胞嘧啶C是可以被甲基化修饰的从而降低基因的表达^[13],其表达降低被认为是导致神经精神疾病发病风险增高的易感因素之一,参与构成神经精神疾病的病理生理过程,包括焦虑症、精神分裂症、强迫症、抑郁症等。近年来,国内外学者对5-羟色胺2A受体基因和抑郁症关系的研究相对较多,但是各研究结果显示的并不一致。神经影像学提示5-HT_{2A}受体C等位基因可以导致抑郁症大脑扣带回等脑区灰质密度异常^[14-15],唐勇等^[16]亦发现5-HT_{2A}受体C等位基因可能与抑郁症右侧额叶亚区的损害性改变密切相关。陈翠等^[17]研究提示5-HT_{2A}受体T102C基因可能是卒中后抑郁的易感基因,部分研究也发现5-HT_{2A}受体基因T102C多态性可能与抑郁症甚至与抗抑郁药物应答及效用密切相关,C等位基因能够增加抑郁症患病风险^[18-19]。但是,也有研究显示5-HT_{2A}受体基因T102C多态性与抑郁症无明显关联^[20],甚至有的研

究结果认为 5-HT_{2A} 受体 C 等位基因是抑郁症发病的保护因子^[2]。

本研究首次采用 Meta 分析对 5-HT_{2A} 受体基因 T102C 多态性与抑郁症的关联性进行分析,通过加大样本量,对符合纳入标准的 9 项资料的 1 717 例抑郁症患者和 2 037 例对照者应用 Meta 分析方法对 5-HT_{2A} 受体基因多态性 T102C 多态性与抑郁症的关联进行荟萃分析。结果显示同 TT 型相比,不论是杂合子突变基因型 TC 型,还是纯合子突变基因型 CC 型,都与抑郁症发病无显著关系,其中 C 基因携带型 OR 值及 95%CI 为 1.03(0.89~1.20),杂合子突变基因型为 1.01(0.86~1.18),纯合子突变基因型 1.06(0.88~1.28),差异均未达到统计学意义。研究结果说明 T102C 多态性中胞嘧啶 C 基因型可能并不是抑郁症发病的易感基因,与抑郁症发病无显著关系。

但是,本研究也存在一定的局限性,原因如下:

①纳入的各研究选择的抑郁症诊断标准略有不同;②抑郁症的严重程度存在差异;③部分研究只选择某一年龄段,而大部分研究没有年龄限定。同时研究结果只涉及单个基因多态性与抑郁症的关系,而未深入考虑到多个基因之间和基因-环境因素的交互作用。因此,为得到较全面、合理的结论,仍需开展大量的多中心及大样本的病例对照研究,5-HT_{2A} 受体基因 T102C 多态性与抑郁症发病的关系作用机理还需进一步探讨。

参 考 文 献

- [1] Hsieh CL, Bowcock AM, Farrer LA, et al. The serotonin receptor subtype 2 locus HTR2 is on human chromosome 13 near genes for esterase D and retinoblastoma-1 and on mouse chromosome 14[J]. Somatic Cell Molecular Genetics, 1990, 16(6): 567-574.
- [2] 李雪丽, 范长河, 贾福军, 等. 5-羟色胺 2A 受体基因多态性与抑郁症的关联研究[J]. 神经疾病与精神卫生, 2009, 9(1): 11-14.
- [3] 刘晋丽, 王彦芳, 孙宁, 等. 中国北方汉族人群 5-羟色胺 2A 受体基因的 T102C 多态性与重性抑郁症的关联研究[J]. 中国神经精神疾病杂志, 2008, 34(3): 181-182.
- [4] 许国勤, 李一峰. 5-HT_{2A} 受体基因多态性与单相抑郁及其自杀行为的关系[J]. 上海精神医学, 2006, 18(3): 161-163.
- [5] 蔡军, 陆峥, 江三多, 等. 5-羟色胺 2A 受体基因多态性与抑郁症的关联[J]. 临床精神医学杂志, 2004, 14(3): 129-130.
- [6] 汪广剑, 仲爱芳, 张理义, 等. 单相抑郁症与 5-羟色胺 2A 受体基因多态性的关联研究[J]. 四川精神卫生, 2002, 15(3): 147-148.
- [7] Kishi T, Kitajima T, Tsunoka T, et al. Genetic association analysis of serotonin 2A receptor gene (HTR2A) with bipolar disorder and major depressive disorder in the Japanese population[J]. Neurosci Res, 2009, 64(2): 231-234.
- [8] Khait VD, Huang YY, Zalsman G, et al. Association of serotonin 5-HT_{2A} receptor binding and the T102C polymorphism in depressed and healthy Caucasian subjects[J]. Neuropsychopharmacology, 2005, 30(1): 166-172.
- [9] Minov C, Bachai TC, Schule C, et al. Serotonin-2A-receptor and -transporter polymorphisms: lack of association in patients with major depression[J]. Neurosci Lett, 2001, 303(2): 119-122.
- [10] Bondy B, Kuznik J, Bachi T, et al. Lack of association of serotonin-2A receptor gene polymorphism (T102C) with suicidal ideation and suicide[J]. Am J Med Genet, 2000, 96(6): 831-835.
- [11] Krishnan V, Nestler EJ. Linking molecules to mood: new insight into the biology of depression[J]. Am J Psychiatry, 2010, 167(11): 1305-1320.
- [12] Quesseveur G, Nguyen HT, Gardier AM, et al. 5-HT₂ ligands in the treatment of anxiety and depression[J]. Expert Opin Investig Drugs, 2012, 21(11): 1701-1725.
- [13] De LV, Likhodi O, Kennedy JL, et al. Differential expression and parent of origin effect of the 5-HT_{2A} receptor gene C102T polymorphism: Analysis of suicidality in schizophrenia and bipolar disorder[J]. American Journal of Medical Genetics Part B: Neuropsychiatric Genetics, 2007, 144(3): 370-374.
- [14] Jokela M, Lehtimäki T, Keltikangas J, et al. The influence of urban/rural residency on depressive symptoms is moderated by the serotonin receptor 2A gene[J]. Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet, 2007, 144B(7): 918-922.
- [15] 张婧, 刘海燕, 姚志剑, 等. 5-羟色胺 2A 受体基因 T102C 多态性与抑郁症患者大脑灰质密度的相关性[J]. 中国神经精神疾病杂志, 2011, 37(4): 210-213.
- [16] 唐勇, 张婧, 卢青, 等. 5-羟色胺 2A 受体基因与抑郁症患者额叶亚区关系的影像学研究[J]. 临床精神医学杂志, 2011, 21(5): 291-294.
- [17] 陈翠, 刘振华, 陈爱敏, 等. 5-羟色胺 2A 受体 T102C 基因多态性与卒中后抑郁的关联研究[J]. 中华神经医学杂志, 2011, 10(11): 1119-1121.
- [18] Kishi T, Yoshimura R, Kitajima T, et al. HTR2A is associated with SSRI response in major depressive disorder in a Japanese cohort[J]. Neuromolecular Med, 2010, 12(3): 237-242.
- [19] Rajewska RA, Dmitrak WM, Kapelski P, et al. Association between polymorphisms of ins/del in the 5-HTT gene and T102C in the 5HT_{2A} gene and the drug response for escitalopram and nortriptyline in depressed patients[J]. Psychiatr Pol, 2008, 42(6): 903-914.
- [20] 江开达, 江三多, 王红霞, 等. 单相抑郁症中 5-HT_{2A} 受体基因及 MAOA 型基因的相互影响[J]. 中国神经精神疾病杂志, 1999, 25(2): 90-92.

(责任编辑:唐秋姗)