

抑郁症影像遗传学研究进展

刘晓妍 程宇琪 沈宗霖 许秀峰

【摘要】影像遗传学应用影像学技术作为一种神经解剖内表型来评估基因单核苷酸多态性以及它们对不同脑区结构和功能的影响,对初步了解大脑结构、功能异常的遗传基础具有重要的桥梁作用。本文主要对抑郁症 5-羟色胺转运体基因(5-HTTLPR)、单胺氧化酶基因(MAOA)、色氨酸羟化酶基因(TPH)、5-羟色胺受体基因(5-HT1A、5-HT2A)等相关基因与海马、杏仁核、额叶、前扣带回皮层等相关脑区的影像学研究进行综述。

【关键词】抑郁症 基因 影像学

【中图分类号】R749.4 **【文献标识码】**A **【文章编号】**1673-2952(2016)02-0209-04

DOI:10.13479/j.cnki.jip.2016.02.003

抑郁症主要临床表现是情绪低落、兴趣减退、快感缺失,躯体症状常表现为失眠、食欲减退等。发病机制目前不明,可能与 5-羟色胺(5-HT)不足有关。5-HT 在中枢神经系统广泛分布,参与情感、学习、睡眠、记忆等复杂生理过程,因此参与 5-HT 合成、代谢、功能环路作用位点的基因是抑郁症研究的重要内容,包括 5-HT 转运体(5-HTT)、单胺氧化酶(MAOA)、色氨酸羟化酶(TPH2)、5-HT 受体(5-HT1A、5-HT2A 等)基因等。

目前没有发现抑郁症相关主要基因,与抑郁症发病相关的遗传可能源于多基因的微小贡献的交互作用,基因表达所导致的神经系统功能或结构改变并不等同疾病的临床表现。所以研究者们试图通过提出“内表型”这一概念克服行为水平或临床症状研究的困难。内表型是介于基因型和疾病临床表现之间的通路,由神经生理学、生物化学、内分泌、神经解剖学、认知或者神经心理学组成。神经影像学的技术能够将神经解剖学的内表型变得可视化。神经影像学是基因关联分析的一种,应用解剖、功能影像学的技术作为一种内表型来评估基因单核苷酸多态性以及它们对不同脑区结构和功能的影响,对初步了解大脑结构、功能异常的遗传基础具有重要的桥梁作用。本文主要对抑郁症 5-HT 相关基因与海马、杏仁核、额叶、前扣带回皮层等相关脑区的影像学研究进行综述。

1 5-HT 相关基因脑影像学

1.1 5-HTTLPR 基因与相关脑区的影像遗传学

研究

5-HTTLPR 基因(SLC6A4)位于人类 5-HTTLPR 基因的 5'端调控区(启动子区),由 44bp 插入/缺失所构成的功能性位点,存在 2 种等位基因即短型等位基因(S)和长型等位基因(L),三种基因型即 SS、SL、LL,它们可以影响 5-HTTLPR 基因启动子区域的活性,不同的基因型会导致 5-HTTLPR 的差异性表达,L 型等位基因的转录活性更高,LL 型比 SS 基因型和 SL 基因型有更高的转录产量。

海马是边缘系统中的一个重要结构,富含皮质激素受体,在机体长期处于应激状态时,糖皮质激素升高,海马为最主要的靶区域,其是中枢神经系统内受体密度最高的部位。当海马长期受到、过量的糖皮质激素攻击时,细胞内谷氨酸上升发生中毒、损害,从而抑郁症患者产生认知障碍、动力不足等。国内有学者采用慢性应激建立抑郁大鼠模型,随后取脑分离海马,测定海马区域的 5-HT 及其代谢产物的浓度,研究发现大鼠海马区域 5-HT 显著降低,证实了抑郁大鼠模型的海马区域出现 5-HT 递质的紊乱^[1]。同样在人类的影像研究中也证实了抑郁症患者的海马结构和功能出现改变。FrodI 等^[2]将 77 例抑郁症患者与健康对照进行研究发现,抑郁症人群中,LL 型纯合子患者与携带 S 等位基因的患者相比,双侧海马体积减小,然而在健康人群中,SS 型纯合子的人群与 L 等位基因携带者相比,海马体积减小,可能提示了 5-HTTLPR S 和 L 等位基因在抑郁症和正常人群中呈现出不同的作用。Rabl 等^[3]研

[基金项目]国家自然科学基金(81160171)。

[作者工作单位]昆明医科大学第一附属医院精神科(昆明,650032)。

[第一作者简介]刘晓妍(1990.11-),女,黑龙江哈尔滨人,在读硕士,研究方向:生物精神病学。

[通信作者]许秀峰(E-mail:xfxu2004@sina.com)。

究 5-HTTLPR 和环境因素对海马体积的影响,发现 S 等位基因携带者经历的早期负性生活事件时海马体积较小,作者认为早期的生活事件会产生持久性的情绪问题, S 等位基因携带者对应激事件更加敏感,所以在早期可能会影响神经元发育导致海马体积的减小。

杏仁核与抑郁症关系密切,它可能通过引发对负性情绪加工的偏倚起作用。情绪面孔匹配任务是多年来研究情绪加工偏倚的 fMRI 模式, Demaree 等^[4]对不同基因型的抑郁症患者任务态中血氧水平依赖变化进行比较,发现 S 等位基因携带者在面对恐惧面孔时,其杏仁核激活明显。在健康人群中做同样的研究, S 等位基因携带者在面对恐惧的面孔时杏仁核同样是激活的。5-HTTLPR 的 S 等位基因可能增加了杏仁核的活性。

前扣带回与边缘系统存在重要连接,对选择注意、工作记忆、语言等功能具有执行控制作用,可能是执行神经网络中的一个高级调控结构。Canli 等^[5]发现携带 S 等位基因的健康人显示出前扣带回皮层灰质密度较低,这个区域富含 5-HT 转运蛋白, S 等位基因携带者的杏仁核 - 前扣带回皮层的功能连接减弱^[6]。在一组抑郁症患者和健康对照的研究中,抑郁症病人中 S 等位基因携带者同样杏仁核 - 前扣带回皮层解偶联^[7]。5-HTTLPR 基因的 S 等位基因对海马和杏仁核体积的影响目前仍然是有争议的,然而 S 等位基因与杏仁核功能激活的研究结果具有一致性,杏仁核是对恐惧事件的辨识和反应的结构,我们推测 S 等位基因对负调节情绪的神经活动产生了影响,导致杏仁核持续性的激活,使其携带者对负性情绪更加敏感,从而为情感障碍的发生提供了潜在的神经基础。

1.2 MAOA 基因与相关脑区的影像遗传学研究

单胺氧化酶 A 存在于星形胶质细胞和神经元细胞中,是促进 5-羟色胺、多巴胺、去甲肾上腺素分解代谢的酶。MAOA 位于 X 染色体,位于 X 短臂 11.23 ~ 11.4,在其启动子区域有一 30bp 可变数目串联重读序列(u-VNTR)的多态性,能够选择性的影响蛋白的转录因此影响酶的活性。u-VNTR 的多态性被认为是 MAOA 功能性的遗传标记,有 2, 3, 3.5, 4 和 5 次重复等位基因,长等位基因 3.5R、4R 和 5R 转录活性大于短等位基因 3R,既往研究认为,低活性的短(L)等位基因在抑郁症的发病机制中为风险因素,MAOA 基因主要影响杏仁核 - 额叶皮层 - 边

缘系统(包括前扣带回)功能环路,这个环路与抑郁症关系密切。

女性抑郁症患者的患病率高于男性患者,所以研究 X 染色体上的候选基因具有独特意义。LEE 等^[8]对 MAOA 不同等位基因是否对大脑功能存在影响进行研究, 3R/3R 基因型健康女性人群在面对恐惧面孔时海马的活性增高。MAOA-L 基因型在健康女性中呈现出线性趋势,当面对恐惧面孔时, 3R/3R 基因型携带者的杏仁核活性增加, 4R/4R 基因型携带者杏仁核的活性降低。有研究报道健康的 MAOA-L 女性携带者(包括 3R 或者 5R 携带者)的杏仁核的体积减少^[9]。

额叶普遍参与情绪面孔的加工处理,抑郁症患者负性面部表情识别时额叶激活,在正性情绪加工过程中额叶活动减弱,与抑郁症负性认知理论一致。Benjamin 等^[10]研究正常人群的 MAOA 不同等位基因的脑功能影像学显示静息态下携带低活性等位基因型 L 的正常被试大脑前额叶、小脑显示更高的活性,而在执行任务时,其额中回、背侧前扣带皮层的部分脑区活性降低,携带高活性 H 等位基因(MAOA-H)被试的后扣带回活性增强。Guo^[11]等研究人员发现,与携带低活性 L 等位基(MAOA-L)患者相比,在面对负性情绪时,携带高活性 H 等位基因的抑郁症患者额中回、左侧额下回的脑区激活程度增高。上述研究表明 MAOA 基因的多态性可影响情绪调节脑区及神经环路的功能活动进而影响个体对负性情绪的调节,从而增加了情感障碍及自杀发生的易感性。

1.3 TPH 基因与相关脑区的影像遗传学研究

色氨酸羟化酶将色氨酸转化成 5-羟色胺,其基因位于人类 11 号染色体短臂上(11p15.3-p14)。目前研究发现存在 2 种亚型即 TPH1 和 TPH2, TPH2 是与 TPH1 高度同源的蛋白。TPH1 主要分布在外周,部分在脑区表达, TPH2 只在中枢神经系统的 5-HT 能神经元中表达,是大脑中 TPH 的主要类型。国内有学者对 TPH2 基因与情感障碍关系的元分析研究发 rs4570625 G 等位基因是抑郁症的危险因子^[12]。

为了进一步探求出 TPH2 基因如何影响情绪调节, InoueH 等^[13]研究正常人群的 TPH2 不同基因型的脑影像学改变,发现与 GG 纯合子的携带者相比, TPH2 rs4570625 T 等位基因携带者的海马体积减小。在应对恐惧和悲伤等负性刺激时, TPH2 rs4570625 携带 T 等位基因的个体与杏仁体活性增加^[14]。然而,

LEE 等^[15]在研究亚洲人 TPH2 rs4570625 这个位点时却发现相反的结果, GG 纯合子的人群在面对悲伤的面孔刺激时紧张的反应更大, T 等位基因携带者的反应最弱。TPH2 通过影响 5-HT 合成, 继而影响正常人海马和杏仁核结构和功能改变的病理过程, 其研究结果的不一致, 可能与样本量、种族、分析方法不一致有关。目前暂无抑郁症患者关于 TPH 基因与脑影像学改变的关系研究, 需进一步探索。

1.4 5-HT1A 基因与相关脑区的影像遗传学研究

5-HT1A 受体主要分布于中缝背核、海马、额叶皮层等部位。中缝核 5-HT1A 自身受体密度高于非抑郁症人群, 可能导致了 5-HT 系统功能活动的降低, 5-HT 含量减少, 出现抑郁症状, 5-HT1A rs6295 多态性的 5-HT1A 基因启动子伴随着较高的 5-HT1A 受体的表达, 从而增加抑郁症患病率, 自杀患者中更高达 4 倍。

有学者^[16]选取 26 名难治性抑郁症患者及 27 名对照, 研究 5-羟色胺相关基因是否会影响大脑结构, 研究发现 5-HT1A (rs6295) C 等位基因携带者海马体积较小。在研究杏仁核与基因关系中, Dannlowski^[17]选取 27 名抑郁症患者观察其在面对欢乐、悲伤和愤怒的面孔时杏仁核的反应, 结果携带 G 等位基因携带者杏仁核活性明显增加。然而在正常人群中, G 等位基因携带者在面对恐惧的事物时杏仁核活性降低^[18]。可能提示了同种等位基因在正常人和抑郁症患者中起相反的作用。

1.5 5-HT2A 基因与相关脑区的影像遗传学研究

5-HT2A 受体广泛分布在中枢神经系统, 参与情绪和行为的调节。5-HT2A 受体基因位于染色体 (13q14-q21), 其 rs6313 基因多态性与其他多态性位于同一连锁不平衡区, 常作为 DNA 多态性遗传标记, 当 T 等位基因突变为 C 等位基因可以降低 5-HT2A 受体的表达, 导致 5-HT2A 受体的亲和力下降, 但是 5-HT2A 受体基因 rs6313 基因突变对脑区活动的影响以及增加抑郁症发生的易感性目前机制尚不清楚。

国内有研究学者对抑郁症患者的年龄、性别、教育年限与健康对照匹配后进行基因分型和任务态的磁共振扫描, 发现 CC 纯合子的患者与 T 等位基因携带者相比, 其右额中回灰质密度降低^[19]。也有研究发现, CC 纯合子的抑郁症患者与 T 等位基因携带者相比, 面对恐怖的面孔时, 其右侧额中回的激活强度明显增高^[20]。C 等位基因携带者的患者对恐惧

有注意偏向。因此, 5-HT2A 受体基因多态性可能通过影响额叶的神经功能活动而参与抑郁症的神经生物机制和病理过程, 其 C 等位基因可能参杂了保护性代偿等因素作用, 从而影响患者的执行功能、决策等认知过程和情感处理过程。

2 小结

基因影像学可以运用脑结构和功能成像技术来探讨基因多态性、脑结构和功能及行为之间的关系, 从“基因-脑-行为”的模式揭示复杂行为背后潜在的神经生物基础。本文中我们回顾了 5-HT 基因影像学的最新发现, 这些基因多态性能够影响健康人群和抑郁症患者的海马、杏仁核、额叶、前扣带回的结构和功能。通过对基因多态性与脑结构和功能影像的关联研究, 加强了人们对脑功能的认识, 为精神疾病的诊断提供一定的参考依据。然而目前的脑功能磁共振研究多采用任务态模式完成, 患者在任务完成幅度、精度、效能以及持续时间上较正常对照本身存在明显差别, 刺激任务模式受到多种自身因素影响。

综上, 虽然已经有大量的研究数据探索抑郁症的基因、环境、脑结构和功能的交互作用, 但是关于抑郁症的神经生物机制仍未形成一致性结论, 有待进一步探索。

参考文献

1. 唐亚梅, 陈春梅, 刘勇, 等. CUMS 抑郁模型大鼠脑组织 DA、5-HT 及其代谢产物的浓度变化. 湖南师范大学学报 (医学版), 2012 ; (03) : 57-60+64.
2. Frodl T, Koutsouleris N, Bottlender R, et al. Reduced gray matter brain volumes are associated with variants of the serotonin transporter gene in major depression. Mol Psychiatry, 2008 ; 13 (12) : 1093-1101.
3. Rabl U, Meyer BM, Diers K, et al. Additive gene-environment effects on hippocampal structure in healthy humans. J Neurosci. 2014 ; 34 (30) : 9917-9926.
4. Demaree HA, Pu J, Jesberger J, et al. 5HTTLPR predicts left fusiform gyrus activation to positive emotional stimuli. Magn Reson Imaging, 2009 ; 27 (4) : 441-448.
5. Canli T, Omura K, Haas BW, et al. Beyond affect: a role for genetic variation of the serotonin transporter in neural activation during a cognitive attention task. Proc Natl Acad Sci USA. 2005 ; 102 (34) : 12224-12229.
6. Pezawas L, Meyer-Lindenberg A, Drabant EM, et al. 5-HTTLPR polymorphism impacts human cingulate-amygdala interactions: a genetic susceptibility mechanism for depression.

下转第 232 页

参考文献

1. Lawrence AJ, Patel B, Morris RG, et al. Mechanisms of cognitive impairment in cerebral small vessel disease multimodal MRI results from the St George's Cognition and Neuroimaging in Stroke (SCANS) study. *PLoS one*, 2013, 8(4): e61014.
2. Poels MMF, Ikram MA, Van der Lugt A, et al. Cerebral microbleeds are associated with worse cognitive function The Rotterdam Scan Study. *Neurology*, 2012, 78(5): 326-333.
3. 刘远洪, 梁金花, 马娜, 等. 脑微出血对急性缺血性卒中患者认知障碍的影响. *中国实用神经疾病杂志*, 2014, 17(14): 48-50.
4. 陈桂玲, 张宗军, 张龙江, 等. 磁敏感加权成像对脑微出血的检测及与认知功能障碍关系的研究. *中华老年心脑血管病杂志*, 2012, 14(3): 227-230.
5. 汪国宏, 吴竹青, 王小强, 等. 脑微出血的危险因素及其对认知功能影响的临床研究. *中华老年心脑血管病杂志*, 2014, 16(7): 736-739.
6. 袁书田, 田涛, 杨艳红. 双相障碍 型稳定期患者认知功能评估及相关因素分析. *国际精神病学杂志*, 2015, 42(3): 37-40.
7. Martinez-Ramirez S, Greenberg SM, Viswanathan A. Cerebral microbleeds: overview and implications in cognitive impairment. *Alzheimers Res Ther*. 2014, 6(3): 33.
8. Uiterwijk R, Huijts M, Staals J, et al. Subjective cognitive failures in patients with hypertension are related to cognitive performance and cerebral microbleeds. *Hypertension*, 2014, 64(3): 653-657.
9. 任海燕, 陈旭. 脑微出血与认知功能障碍的相关性研究. *中华老年心脑血管病杂志*, 2014, 16(3): 280-283.
10. Park JH, Seo SW, Kim C, et al. Pathogenesis of cerebral microbleeds: In vivo imaging of amyloid and subcortical ischemic small vessel disease in 226 individuals with cognitive impairment. *Annals of neurology*, 2013, 73(5): 584-593.
11. Zhang M, Chen M, Wang Q, et al. Relationship between cerebral microbleeds and cognitive function in lacunar infarct. *Journal of International Medical Research*, 2013, 41(2): 347-355.

(收稿日期 2015年10月14日)

上接第211页

- Nat Neurosci. 2005, 8(6): 828-834.
- Costafreda SG, McCann P, Saker P, et al. Modulation of amygdala response and connectivity in depression by serotonin transporter polymorphism and diagnosis. *J Affect Disord*. 2013; 150(1): 96-103.
- Lee BT, Ham BJ. Monoamine oxidase A-uVNTR genotype affects limbic brain activity in response to affective facial stimuli. *Neuroreport*, 2008, 19(5): 515-519.
- Meyer-Lindenberg A, Weinberger DR. Intermediate phenotypes and genetic mechanisms of psychiatric disorders. *Nat Rev Neurosci*. 2006, 7(10): 818-827.
- Clemens B, Voss B, Pawliczek C, et al. Effect of MAOA Genotype on Resting-State Networks in Healthy Participants. *Cereb Cortex*, 2015, 25(7): 1771-1781.
- Guo H, Ren Y, Zhao N, et al. Synergistic effect of 5-HT2A receptor gene and MAOA gene on the negative emotion of patients with depression. *Clin Physiol Funct Imaging*, 2014, 34(4): 277-281.
- 何小燕, 姚树桥, 刘衍华, 等. TPH2 基因与情感障碍关系的元分析研究. *国际精神病学杂志*, 2011, (02): 92-97.
- Inoue H, Yamasue H, Tochigi M, et al. Effect of tryptophan hydroxylase-2 gene variants on amygdala and hippocampal volumes. *Brain Res*. 2010, 1331: 51-57.
- Canli T, Congdon E, Gutknecht L, et al. Amygdala responsiveness is modulated by tryptophan hydroxylase-2 gene variation. *J Neural Transm*. 2005, 112(11): 1479-1485.
- Lee BT, Ham BJ. Serotonergic genes and amygdala activity in response to negative affective facial stimuli in Korean women. *Genes Brain Behav*. 2008, 7(8): 899-905.
- Phillips JL, Batten LA, Tremblay P, et al. Impact of monoamine-related gene polymorphisms on hippocampal volume in treatment-resistant depression. *Acta Neuropsychiatr*. 2015; 1-9.
- Dannlowski U, Ohrmann P, Bauer J, et al. Serotonergic genes modulate amygdala activity in major depression. *Genes Brain Behav*. 2007, 6(7): 672-676.
- Fakra E, Hyde LW, Gorka A, et al. Effects of HTR1A C(-1019)G on amygdala reactivity and trait anxiety. *Arch Gen Psychiatry*, 2009, 66(1): 33-40.
- 唐勇, 张婧, 刘海燕, 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. *临床精神医学杂志*, 2011, 21(5): 291-294.
- Guo H, Ren Y, Zhao N, et al. Synergistic effect of 5-HT2A receptor gene and MAOA gene on the negative emotion of patients with depression. *Clin Physiol Funct Imaging*, 2014, 34(4): 277-281.

(收稿日期 2015年10月12日)