

· 综述 ·

抑郁症的影像遗传学研究进展

侯正华 袁勇贵

抑郁症是一种常见的、威胁生命安全的慢性疾病,患病率约为 10%, 15% 的抑郁症患者自杀身亡^[1]。世界卫生组织预测,至 2020 年,抑郁症将成为非衰老性死亡和残疾的第 2 大原因^[2],并将跃居全球疾病负担的第 2 位^[3]。为有效地防治抑郁症,人类一直在探寻其具有高度一致性的病理生理学机制。人类基因序列图谱的绘制完成及功能磁共振成像 (functional magnetic resonance imaging, fMRI) 技术的快速发展,为认识功能基因序列的变异对人类生物学特性的影响提供了巨大帮助。抑郁症患者多存在大脑高级认知及情感信息处理过程的功能障碍,其基因多态性与主观评估症状的相关性较小,测定情感相关脑区功能较主观评估更为科学客观,故研究基因多态性与相应脑区功能的相关性意义更大^[4]。影像遗传学 (imaging genetics) 是遗传关联分析方法的 1 种,利用神经影像技术来检查不同基因变异型的人群间脑部活动的差异,去理解大脑、行为、遗传之间的相互关系,从而更好地理解精神疾病的生物学机制^[5]。现对近年来影像遗传学在抑郁症研究领域的进展综述于下。

一、抑郁症结构 MRI 的影像遗传学研究

1. 脑源性神经营养因子 (brain derived neurotrophic factor, BDNF) 基因: BDNF 是抑郁症神经可塑性假说中的重要因子,在生理学模型和动物模型中均能调节海马的可塑性^[6]。模型动物的抑郁状态与脑 BDNF 水平下降有关,通过 BDNF 中枢给药则可以逆转抑郁状态^[7]。但阻断腹侧被盖区的 BDNF 活性也显示出抗抑郁效应^[8]。目前,为何中枢给予 BDNF 可发挥抗抑郁效应,阻断 BDNF 活性也可表现出抗抑郁作用的机制尚未明确。常见的 BDNF 基因 5' 端多态性 (Val66Met) 影响 BDNF 前体的胞内转运,调节 BDNF 蛋白分泌^[9]及海马功能^[10]。Pezawas 等^[11]报道,在健康人群中,甲硫氨酸 (Met) 等位基因携带者较缬氨酸 (Val) 纯合子型携带者的海马体积明显减小,且与性别、年龄无关。提示这种变化可能发生于成年之前。然而, Nemoto 等^[12]却发现,携带 Met 等位基因的受试者比 Val 纯合子型携带者更易受到年龄影响而出现背外侧前额皮质体积缩小。Frodil 等^[13-14]报道, Met 等位基因可导致老年人白质高信号区体积增大,携带 Met 等位基因的抑郁症患者和健康对照组均存在海马体积

减小。Taylor 等^[15]报道, Met 等位基因携带者的白质高信号区体积较 Val 纯合子型携带者明显增大。另外, Bueller 等^[16]报道,使用基于体素的形态测定法 (voxel based morphometry, VBM) 发现, Met 基因携带者与 Val 纯合子型携带者相比,海马体积明显减小。上述提示 Met 等位基因影响海马发育及白质完整性,增加罹患抑郁症的风险。

2. 5-羟色胺转运基因启动序列 (serotonin transporter-linked promoter region, 5-HTTLPR) 基因: Cervilla 等^[17]报道, 5-HTTLPR S 等位基因携带者抑郁症患病率较其他基因型高,且与年龄、性别、家族史等无关。此外, Ruhé 等^[18]报道,在使用选择性 5-羟色胺再摄取抑制剂 (SSRIs) 治疗抑郁症时,药物对 5-羟色胺转运体的占有率在 5-HTTLPR L/L 等位基因携带者中较高,从而对抗抑郁剂治疗反应较好。近年来, Taylor 等^[19]报道,早发性 (发病年龄 < 55 岁) 抑郁症患者中携带 S 等位基因者海马体积减小。Hickie 等^[20]报道 S 等位基因携带者尾状核体积减小。Steffens 等^[21]还报道,老年抑郁症患者中 L/S 基因型携带者病变的白质体积较纯合子型增高。这些提示 5-HTTLPR 的多态性不同程度的影响抑郁症发病和治疗效果以及预后。

3. 儿茶酚胺邻位甲基转移酶 (catechol-O-methyltransferase, COMT) 基因: COMT 酶可灭活儿茶酚胺类物质, 5-羟色胺能抗抑郁剂主要通过激活去甲肾上腺素能和多巴胺能系统而发挥作用,而 COMT Val (108/158) Met 多态性则会影响 COMT 酶的活性,从而对抗抑郁剂的疗效产生影响^[22]。Benedetti 等^[22]在高加索人群发现, Met 基因型对帕罗西汀治疗抑郁症具有促进作用。Perlis 等^[23]指出, COMT 基因多态性与度洛西汀抗抑郁治疗过程中症状的改善有关联。Huuhka 等^[24]报道,抑郁症患者中 Val/Val 基因型携带者对电休克治疗的疗效优于 Met/Met 携带者。Domschke 等^[25]指出 COMT 158Val 险基因携带者抑郁病情较重且药物治疗效果较差,但电休克治疗效果较好。这些提示 COMT 基因多态性在抑郁症的发病和治疗中具有重要作用。近来, Pan 等^[26]通过 MRI 研究发现,抑郁症患者中 COMT 158Val 携带者双侧壳核体积增大。目前仍需要深入研究 COMT 基因在抑郁症发病过程中对基底节的影响及其多态性对抗抑郁剂疗效的影响。

4. 精神分裂症断裂-1 型 (disrupted in schizophrenia-1, DISC1) 基因: DISC1 基因最早发现于 1 个患有多种精神疾病的苏格兰家系中,之后又发现此基因在多个种族中都与精神疾病有关联。DISC1 在大脑皮层发育中通过微管动力蛋白

DOI: 10. 3760/cma. j. issn. 1006-7884. 2009. 03. 023

基金项目: 南京市医学重点科技发展项目 (zkx07018)

作者单位: 210029 南京医科大学附属南京脑科医院精神科

通信作者: 袁勇贵, Email: yygyh2000@sina. com

和 DISC1 动力蛋白复合物起关键作用。Hashimoto 等^[27]在对日本抑郁症患者与健康组的大样本对照研究中发现携带 cys704 等位基因携带者的扣带回皮层灰质体积减小和前额白质分数各向异性 (fraction anisotropy, FA) 减少。提示 DISC1 基因 ser704cys 多态性与抑郁症遗传易感性有关。

二、抑郁症 fMRI 的影像遗传学研究

1. BDNF 基因: 抑郁症患者观看恐怖面容时左侧杏仁核反应增加, 而悲伤表情可导致抑郁症患者右侧梭状回、左侧壳核、左侧海马回^[28]及杏仁核、腹侧纹状体和前扣带回的反应增加, 而健康对照组的反应降低^[29]。提示这些区域在情感处理中具有重要作用。Montag 等^[30]报道, 在观看愉快和悲伤图片时, BDNF Met 携带者比非 Met 携带者的杏仁核反应性更高, Met 基因携带者可能比 Val 纯合子型携带者对抑郁症具有更高的易感性。

2. 5-HTTLPR 基因: 在面对应激生活体验等不利因素时, 5-HTTLPR 它对杏仁核反应活性具有潜在调节作用。Hariri 等^[31]最早阐述 5-HTTLPR S 等位基因携带者比 L 等位基因者表现出明显的杏仁核活性增高。Gilad 等^[32]对健康受试者中也发现, S 等位携带者杏仁核活性增高。Heinz 等^[33]报道, 5-HTTLPR S 等位基因健康携带者在观看负性情感图片时, 杏仁核高度活跃且杏仁核与腹内侧前额皮质联系增强。Dannlowski 等^[34]报道, 携带 5-HTTLPR S/L 等位基因的健康者和抑郁症患者在面对不同情感面容时均出现杏仁核反应性增强, 并与其所需住院治疗时间显著相关。人类在面对恐怖刺激时, 扣带回和杏仁核间的反馈环路是大脑消除负性情绪重要结构, Pezawas 等^[35]报道, S 等位基因携带者的扣带回和杏仁核的灰质体积减小, 从而对抑郁症具有更高遗传易感性。Frodl 等^[36]报道, 携带风险基因 (S/L) 的抑郁症患者在面对喜、怒、哀表情时双侧杏仁核反应性明显增强。这些风险基因可能是通过在情感过程中起关键作用的脑区异常神经活动来介导, 且可能具有累积效应。

综上所述, 复发性抑郁症患者海马体积缩小是目前较一致的发现, 这支持神经再生可塑性假说。健康人群和抑郁症人群均存在的 BDNF 基因多态性与海马体积的关系, 提示 BDNF 基因在大脑发育过程中具有重要作用。而 5-HTTLPR 多态性与海马体积的关系只在抑郁症患者中发现, 这种关联性佐证了基因突变可调节应激对海马体积的影响。影像遗传学发现在抑郁症发病过程中, 应激、神经发育和疾病发生间存在相互联系, 且 BDNF 基因、COMT 基因和 5-HTTLPR 基因的多态性之间可能存在相互作用, 而影响抑郁症的发病及预后。这些风险基因在大脑产生异常的情感和认知活动的过程中可能具有累积效应。此外, 尚不清楚是抑郁症导致了大脑相关区域发生结构改变, 还是脑部结构改变在抑郁症发生之前就已作为易感因素而存在。对于 COMT 基因、DISC-1 基因与抑郁症相关性的 fMRI 研究资料仍然缺乏。fMRI 研究中发现的杏仁核反应性增加与 5-HTTLPR 多态性有关, 提示在情感活动中, 大脑关键区域的异常神经活动可能会调控

抑郁症遗传易感性, 但这些假说仍需要深入研究来验证。

目前, 仍缺乏对抑郁症患者和对照组进行前瞻性的随访研究, 来检查其在抑郁症发作期和缓解期的脑部结构和功能变化。这需要对患者进行数年随访来确定是否多次抑郁发作可导致大脑功能区域发生结构改变, 或是这些结构改变导致了抑郁症持续存在或反复发作。

参 考 文 献

- [1] Davison GC, Neal JM, Kring AM. Abnormal Psychology. 9th edition. New York: John Wiley & Sons, Inc. 2004: 267-317.
- [2] Holden C. Global survey examines impact of depression. Science, 2000, 288: 39-40.
- [3] Murray CJ. Global and regional descriptive epidemiology of disability: incidence, prevalence, healthy expectancies and years lived with disability//Murray CJ, Lopez AD. The global burden of disease. Global burden of disease and injury series, Vol 1. Cambridge, MA: Harvard University Press, 1997: 201-246.
- [4] Hariri AR, Weinberger DR. Imaging genomics. Br Med Bull, 2003, 65: 259-270.
- [5] 袁勇贵, 张志翔. 影像基因组学在精神疾病研究中的应用. 中华精神科杂志, 2007, 40: 248-250.
- [6] Lu B, Gottschalk W. Modulation of hippocampal synaptic transmission and plasticity by neurotrophins. Prog Brain Res, 2000, 128: 231-241.
- [7] Nibuya M, Morinobu S, Duman RS. Regulation of BDNF and trkB mRNA in rat brain by chronic electroconvulsive seizure and antidepressant drug treatments. J Neurosci, 1995, 15: 7539-7547.
- [8] Berton O, Mcclung CA, Dileone RJ, et al. Essential role of BDNF in the mesolimbic dopamine pathway in social defeat stress. Science, 2006, 311: 864-868.
- [9] Egan MF, Kojima M, Callicott JH, et al. The BDNF Val66Met polymorphism affects activity-dependent secretion of BDNF and human memory and hippocampal function. Cell, 2003, 112: 257-269.
- [10] Hariri AR, Goldberg TE, Mattay VS, et al. Brain-derived neurotrophic factor Val66Met polymorphism affects human memory-related hippocampal activity and predicts memory performance. J Neurosci, 2003, 23: 6690-6694.
- [11] Pezawas L, Verchinski BA, Mattay VS, et al. The brain derived neurotrophic factor Val66Met polymorphism and variation in human cortical morphology. J Neurosci, 2004, 24: 10099-10102.
- [12] Nemoto K, Ohnishi T, Mori T, et al. The Val66Met polymorphism of the brain-derived neurotrophic factor gene affects age-related brain morphology. Neurosci Lett, 2006, 397: 25-29.
- [13] Frodl T, Möller HJ, Meisenzahl E. Neuroimaging genetics: new perspectives in research on major depression? Acta Psychiatr Scand, 2008, 12: 1-10.
- [14] Frodl T, Schule C, Schmitt G, et al. Association of the brain-derived neurotrophic factor Val66Met polymorphism with reduced hippocampal volumes in major depression. Arch Gen Psychiatry, 2007, 64: 410-416.
- [15] Taylor WD, Zuchner S, Mcquoid DR, et al. The brain-derived neurotrophic factor Val66Met polymorphism and cerebral white matter hyperintensities in late-life depression. Am J Geriatr Psychiatry, 2008, 16: 263-271.
- [16] Bueller JA, Aftab M, Sen S, et al. BDNF Val66Met allele is associated with reduced hippocampal volume in healthy subjects. Biol Psychiatry, 2006, 59: 812-815.
- [17] Cervilla JA, Rivera M, Molina E, et al. The 5-HTTLPR s/s genotype at the serotonin transporter gene (SLC6A4) increases the

- risk for depression in a large cohort of primary care attendees; the PREDICT-gene study. *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet*, 2006, 141B: 912-917.
- [18] Ruhé HG, Ooteman W, Booij J, et al. Serotonin transporter gene promoter polymorphisms modify the association between paroxetine serotonin transporter occupancy and clinical response in major depressive disorder. *Pharmacogenet Genomics*, 2009, 19: 67-76.
- [19] Taylor WD, Steffens DC, Payne ME, et al. Influence of serotonin transporter promoter region polymorphisms on hippocampal volumes in late-life depression. *Arch Gen Psychiatry*, 2005, 62: 537-544.
- [20] Hickie IB, Naismith SL, Ward PB, et al. Serotonin transporter gene status predicts caudate nucleus but not amygdala or hippocampal volumes in older persons with major depression. *J Affect Disord*, 2007, 98: 137-142.
- [21] Steffens DC, Taylor WD, McQuoid DR, et al. Short/long heterozygotes at 5-HTTLPR and white matter lesions in geriatric depression. *Int J Geriatr Psychiatry*, 2008, 23: 244-248.
- [22] Benedetti F, Colombo C, Pirovano A, et al. The catechol-O-methyltransferase Val (108/158) Met polymorphism affects antidepressant response to paroxetine in a naturalistic setting. *Psychopharmacology (Berl)*, 2009, 203: 155-160.
- [23] Perlis RH, Fijal B, Adams DH, et al. Variation in catechol-O-methyltransferase is associated with duloxetine response in a clinical trial for major depressive disorder. *Biol Psychiatry*, 2009, 65: 785-791.
- [24] Huuhka K, Anttila S, Huuhka M, et al. Dopamine 2 receptor C957T and catechol-o-methyltransferase Val158Met polymorphisms are associated with treatment response in electroconvulsive therapy. *Neurosci Lett*, 2008, 448: 79-83.
- [25] Domschke K, Zavorotnyy M, Diemer J, et al. COMT Val158Met influence on electroconvulsive therapy response in major depression. *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet*, 2009, [2009-03-23]. <http://www3.interscience.wiley.com/cgi-bin/fulltext/122270770/HTMLSTART>.
- [26] Pan CC, McQuoid DR, Taylor WD, et al. Association analysis of the COMT/MTHFR genes and geriatric depression: an MRI study of the putamen. *Int J Geriatr Psychiatry*, 2009, [2009-02-23]. <http://www3.interscience.wiley.com/cgi-bin/fulltext/122211615/PDFSTART>.
- [27] Hashimoto R, Numakawa T, Ohnishi T, et al. Impact of the DISC1 Ser704Cys polymorphism on risk for major depression, brain morphology and ERK signaling. *Hum Mol Genet*, 2006, 5: 3024-3033.
- [28] Surguladze S, Brammer MJ, Keedwell P, et al. A differential pattern of neural response toward sad versus happy facial expressions in major depressive disorder. *Biol Psychiatry*, 2005, 57: 201-209.
- [29] Fu CH, Williams SC, Cleare AJ, et al. Attenuation of the neural response to sad faces in major depression by antidepressant treatment: a prospective, event-related functional magnetic resonance imaging study. *Arch Gen Psychiatry*, 2004, 61: 877-889.
- [30] Montag C, Reuter M, Newport B, et al. The BDNF Val66Met polymorphism affects amygdala activity in response to emotional stimuli: Evidence from a genetic imaging study. *NeuroImage*, 2008, 42: 1554-1559.
- [31] Hariri AR, Drabant EM, Munoz KE, et al. A susceptibility gene for affective disorders and the response of the human amygdala. *Arch Gen Psychiatry*, 2005, 62: 146-152.
- [32] Gilad GM, Gilad VH. Stress-induced dynamic changes in mouse brain polyamines: role in behavioral reactivity. *Brain Res*, 2002, 943: 23-29.
- [33] Heinz A, Braus DF, Smolka MN, et al. Amygdala-prefrontal coupling depends on a genetic variation of the serotonin transporter. *Nat Neurosci*, 2005, 8: 20-21.
- [34] Dannlowski U, Ohrmann P, Bauer J, et al. 5-HTTLPR biases amygdala activity in response to masked facial expressions in major depression. *Neuropsychopharmacology*, 2008, 33: 418-424.
- [35] Pezawas L, Meyer-Lindenberg A, Drabant EM, et al. 5-HTTLPR polymorphism impacts human cingulate-amygdala interactions: a genetic susceptibility mechanism for depression. *Nat Neurosci*, 2005, 8: 328-334.
- [36] Frodl T, Meisenzahl EM, Zill P, et al. Reduced hippocampal volumes associated with the long variant of the serotonin transporter polymorphism in major depression. *Arch Gen Psychiatry*, 2004, 61: 177-183.

(收稿日期:2008-12-29)

(本文编辑:杨小昕)

· 简讯 ·

欢迎邮购《中华精神科杂志》

《中华精神科杂志》为季刊,邮发代号 2-69,2009 年定价为 14.00 元,全年 56.00 元。汇款地址:北京东四邮局 100010-58 信箱,中华医学会杂志社出版发行部,邮政编码:100010;电话:010-85158299,010-85158339;Email:info@cma.org.cn。请用正楷详细注明所购杂志名称、年卷期号及册数。

(中华精神科杂志编辑部)