

多巴胺转运体基因多态性与难治性强迫症的关联分析

周云飞 胡纪泽 张亚林 刘铁榜 刘妹 余常红 闫小华

【摘要】 目的 探讨汉族人群中难治性强迫症与非难治性强迫症多巴胺转运体可变数目串联重复区(DATVNTR)基因多态性差异。方法 采用聚合酶链反应(PCR)和限制性片断长度多态性(RFLP)技术,检测 51 例难治性强迫症和 59 例非难治性强迫症的 DAT 基因型,并比较 2 组之间的 DAT 基因多态性差异。结果 难治性强迫症 7/10、7/11、8/11、9/9、9/10、10/10、10/11、11/11DATVNTR 基因型频率(0.0%、2.0%、0.0%、5.9%、2.0%、74.5%、5.9%、9.8%)和非难治性强迫症组(3.4%、3.4%、1.7%、6.8%、6.8%、59.5%、5.1%、3.4%)差异无显著性($\chi^2 = 6.126, P = 0.525$),且难治性强迫症 7, 8, 9, 10, 11DATVNTR 等位基因频率(1.0%、0.0%、6.9%、78.4%、13.7%)和非难治性强迫症组(3.4%、0.8%、10.2%、77.1%、8.5%)等位基因频率亦差异无显著性($\chi^2 = 4.349, P = 0.364$)。结论 在汉族人群中,DATVNTR 基因多态性与难治性强迫症无明显关联。

【关键词】 难治性强迫症; 多巴胺转运体; 基因多态性

Association analysis between dopamine transporter polymorphism and refractory obsessive-compulsive disorder ZHOU Yun-fei, HU Ji-ze, ZHANG Ya-lin, et al. Shenzhen Kangning Hospital, Shenzhen 518003, China

【Abstract】 Objective To explore the difference of dopamine transporter variable number tandem repeat (DATVNTR) polymorphism between refractory and non-refractory obsessive-compulsive disorder (OCD) in the Han nationality. **Methods** 51 refractory OCD patients and 59 non-refractory OCD patients were took part in this study. The gene polymorphism of DAT in all subjects was genotyped directly via polymerase chain reaction(PCR) and restriction fragment length polymorphism(RFLP) technique, and to compare the differences of DAT polymorphism between refractory and non-refractory OCD. **Results** There were no significant differences between refractory OCD(0.0% , 2.0% , 0.0% , 5.9% , 2.0% , 74.5% , 5.9% , 9.8%) and non-refractory OCD(3.4% , 3.4% , 1.7% , 6.8% , 6.8% , 59.5% , 5.1% , 3.4%) in 7/10, 7/11, 8/11, 9/9, 9/10, 10/10, 10/11, 11/11 frequencies of genotype($\chi^2 = 6.126, P = 0.525$), and no significant differences between refractory OCD(1.0% , 0.0% , 6.9% , 78.4% , 13.7%) and non-refractory OCD(3.4% , 0.8% , 10.2% , 77.1% , 8.5%) in 7, 8, 9, 10, 11 frequencies of allele ($\chi^2 = 4.349, P = 0.364$) for DAT. **Conclusion** The results suggested that there were no significant association between DATVNTR gene polymorphism and refractory OCD.

【Key words】 Refractory Obsessive-compulsive disorder; Dopamine transporter; Gene polymorphism

临床实践发现,大约 40%~60% 的强迫症患者五羟色胺受体重量摄取抑制剂治疗无效,而典型抗精神病药与氯丙咪嗪合用可使部分对氯丙咪嗪治疗疗效不好的强迫症得到缓解。虽然有前期研究发现,汉族人群中多巴胺转运体(DAT)基因多态性基因型和等位基因与强迫症无明显关联^[1],但其不同 DAT 基因多态性是否影响强迫症的药物治疗呢?本研究通过比较难治性强迫症和非难治性强迫症的 DAT 基因多态性差异,来判断难治性强迫症与非难治性强迫症是否具有异质性,为难治性强迫症的治疗提供理论依据。

对象与方法

一、对象

所有病例均来自深圳市康宁医院和中南大学湘雅

二院精神卫生研究所 2003 年 3 月至 2006 年 8 月的门诊和住院病人。纳入标准:①年龄为 18~60 岁;②入组前未服抗精神病药物,如一直服药物者则予 2 周的洗药期;③均为汉族;④符合 CCMD3 及 ICD-10 关于强迫症的诊断标准。排除标准:①有脑器质性疾病和重大躯体疾病史,有药物依赖及精神活性物质使用证据;②符合精神分裂症、情感性精神障碍、抑郁症等其他精神障碍诊断。再将 110 例强迫症以投币法分为如下 2 组:难治性强迫症组:共 51 例。纳入标准^[2]:①经过至少二种有效剂量的口服 SSRI 治疗无效,其中一种经氯丙咪嗪(≥ 150 mg/d)治疗,另一种经其他 SSRI 类药物治疗:氟西汀(≥ 20 mg/d)、氟伏沙明(≥ 200 mg/d)、舍曲林(≥ 150 mg/d)、或赛乐特(≥ 40 mg/d),②每种药物疗程至少 12 周,③无效定义为经治疗后 YBOCS 分下降至少 35% 以下。非难治性强迫症共 59 例,难治性强迫症组和非难治性强迫症组一般资料匹配。见表 1。

基金项目:深圳市科技计划资助项目(200702033)

作者单位:518003 深圳,深圳市康宁医院(周云飞、胡纪泽、刘铁榜、余常红、闫小华);中南大学湘雅二医院精神卫生研究所(张亚林);深圳市人民医院(刘妹)

表 1 难治性强迫症与非难治性强迫症一般资料比较($\bar{x} \pm s$)

组别	例数	年龄(岁)	发病年龄(岁)	受教育程度(年)	病程(年)
非难治性强迫症组	59	28.71 ± 10.65	20.56 ± 8.00	11.02 ± 2.95	9.47 ± 3.34
难治性强迫症组	51	28.00 ± 9.80	20.29 ± 8.72	9.76 ± 2.25	9.98 ± 3.45
t 值		0.235	0.113	1.579	0.798
P 值		0.815	0.911	0.120	0.352

二、方法

1. DNA 的提取: 抽取静脉血 5 ml, EDTA 抗凝; 4℃ 冰箱保存, 1 周内用酚氯仿法提取外周血基因组 DNA。

2. DAT 基因 3' VNTR 多态性的 Amp- FLP 分析: 参照 Vandenberg 等^[1] 报告的方法, 上游引物: 5'-TGTGCTGTAGGGAACGGCCTGAG-3', 下游引物: 5'-CTTCCTGGAGGTCACGGCTCAAGG-3'。反应总体积 20 μl, 含 300 ng DNA, 1 U TaqDNA 聚合酶, 引物各 5 pmol, 200 μmol/L dNTP, 2 倍 GC 液 10 μl。PCR 扩增条件为: 94℃ 预变性 5 min, 94℃ 45 s, 62℃ 30 s, 72℃ 延伸 1 min, 共 35 个循环。最后在 72℃ 下延伸 10 min。

3. 耶鲁-布朗强迫量表(YBOCS): 量表包括三个因子: 强迫思维分量表分、强迫行为分量表分和强迫总分。

4. 统计方法: 全部资料用 SPSS 12.0 软件统计处理。对群体数据作 Hardy-weinberg 平衡吻合度检测, 群体间等位基因和基因型频率的比较采用 χ^2 检测和 Fisher 确切双侧 P 检验。

结 果

一、多巴胺可变量目串联重复区分子遗传学分析

本研究检测到 DATVNTR 基因多态性有 5 种等位基因: 7 等位基因(360bp)、8 等位基因(400bp)、9 等位基因(440bp)、10 等位基因(480bp)、11 等位基因(520bp)。8 种基因型: 7/10、7/11、8/11、9/9、9/10、10/10、11/10、11/11。

二、难治性强迫症与非难治性强迫症的 DATVNTR 多态性基因型和等位基因频率分布的比较

2 组的观察值和期望吻合度良好, 均符合 Hardy-weinberg 遗传平衡法则。经双向无序 R × C 表的 Fisher 确切双侧概率法检验发现, 难治性强迫症与非难治性强迫症组的基因型频率的总体分布比较差异无显著性($\chi^2 = 6.126, df = 7, P > 0.05$); 2 组等位基因频率的总体分布比较亦差异无显著性($\chi^2 = 4.349, df = 4, P > 0.05$)。见表 2。

讨 论

有研究认为脑内五羟色胺系统和多巴胺系统参与了 OCD 的形成和治疗, 5-HTT 和 DAT 可能在 OCD 发病中发挥重要作用^[1]。有研究表明, 5-HTTLPR 基因多态性的 L 等位基因与强迫症相关联, 是强迫症的危险因子^[3]。但不同 5-HTTLPR 基因型强迫症的强迫思维及强迫行为症状严重程度差异无显著性^[4]。Szechtman 等^[5,6] 的

表 2 难治性强迫症与非难治性强迫症的 DATVNTR 基因多态性分布比较(例, %)

组别	例数	基因型							
		7/10	7/11	8/11	9/9	9/10	10/10	10/11	11/11
非难治性强迫症组	59	2(3.4)	2(3.4)	1(1.7)	4(6.8)	4(6.8)	41(59.5)	3(5.1)	2(3.4)
难治性强迫症组	51	0(0.0)	1(2.0)	0(0.0)	3(5.9)	1(2.0)	38(74.5)	3(5.9)	5(9.8)
χ^2 值		6.126							
P 值		0.525 ^a							
组别	例数	等位基因(%)							
		7	8	9	10	11			
非难治性强迫症组	59	4(3.4)	1(0.8)	12(10.2)	91(77.1)	10(8.5)			
难治性强迫症组	51	1(1.0)	0(0.0)	7(6.9)	80(78.4)	14(13.7)			
χ^2 值		4.349							
P 值		0.361 ^b							

注: df = 7, ^aP > 0.05; df = 4, ^bP > 0.05

研究表明: 长期给老鼠服用多巴胺 D2 受体激动剂喹吡罗可导致产生强迫性检查, 且与人类的强迫性检查极为相似。强迫症的动物模型显示多巴胺激动剂可引起动物产生类似强迫行为, 如拟多巴胺药苯丙胺和可卡因可引起强迫症状, 而抗多巴胺药氟哌啶醇能强化 5-HT 回收抑制剂的抗强迫作用, 亦提示强迫症与多巴胺功能亢进有关^[7]。

目前研究结果多显示强迫症患者与 DAT 基因多态性无关^[1]。本研究结果显示, 在汉族人群中, 难治性强迫症与非难治性强迫症的 DATVNTR 基因多态性差异无显著性, 提示 DATVNTR 基因多态性与强迫症的难治性无明显关联。虽然在动物实验中多巴胺激动剂可产生类似于人类的强迫行为, 但人类强迫症的发病与 DAT 无关。同时还有证据显示, 单用多巴胺拮抗剂 α -甲基酪氨酸治疗对强迫症的核心症状无效^[7], 亦支持本研究结果。但是强迫症的多巴胺功能亢进的机理已为许多研究结果所支持, 故而仍有必要进一步从研究样本的异质性、研究材料、思路和方法等因素考察进行研究。

参 考 文 献

- 1 周云飞, 张亚林, 胡纪泽, 等. 多巴胺转运体基因多态性与强迫症的关联分析. 中国行为医学科学, 2006, 15: 586-587.
- 2 Hollander E, Bienstock CA, Koran LM, et al. Refractory obsessive-compulsive disorder: state-of-the-art treatment. J Clin Psychiatry, 2002, 63: 20-29.
- 3 周云飞, 张亚林, 胡纪泽, 等. 五羟色胺转运体启动子区基因多态性与强迫症的关联分析. 临床精神医学杂志, 2007, 17: 76-78.
- 4 周云飞, 张亚林, 胡纪泽, 等. 五羟色胺转运体多态性与强迫症患者临床症状及认知功能的关系. 中国行为医学科学, 2007, 16: 804-806.
- 5 Szechtman H, Culver K, Eillam D. Role of dopamine system in OCD: implications from a novel psychostimulant-induced animal model. Pol J Pharnal, 1999, 51: 55-56.
- 6 Szechtman H, Sulis W, Eilam D. Quinpirole induces compulsive checking behavior in rats: a potential animal model of obsessive-compulsive disorder(OCD). Behavioral Neuroscience, 1998, 112: 1475-1485.
- 7 David R, Rosenberg DR, Keshavan MS, et al. Toward a neurodevelopmental model of of obsessive-compulsive disorder. Biol Psychiatry, 1998, 43: 623-640.

(收稿日期: 2007-12-19)
(本文编辑: 冯学泉)