·综　　述·

抑郁症的病因学研究进展:关注于基因及基因-环境相互作用研究

陈碧君　陶明

抑郁症的全球总体患病率在8%~12%[1]。目前,抑郁症的临床治疗效果也不理想,抗抑郁药物一般需要几周才起效[2],所以亟需开发新的抗抑郁药物。抑郁症的病因学研究可以更好地了解疾病,并为新药的开发提供基础。抑郁症的家庭及双生子研究提示,抑郁症与遗传因素相关,遗传度为37%(95%*CI*:31%~42%)[3]。抑郁症是一个异质性较大的多基因影响的疾病,且抑郁症的发病不仅受基因因素影响,也受环境因素的影响。因此,本文阐述抑郁症基因研究、基因-环境相互作用研究的发展,旨在探讨目前抑郁症的基因研究、局限性及未来的研究方向。

1　抑郁症的基因研究

抑郁症属于复杂疾病,不符合孟德尔遗传规律,其发病是多种因素协同作用的结果。通常有两种鉴定疾病基因的基本方法。一种是基于家系的连锁分析,另一种是基于群体的关联分析。目前比较常见的是基于群体的关联分析,研究得最多的是候选基因研究及全基因组关联研究(genome-wide association studies,GWAS)。候选基因研究通常根据疾病发生的生物学假说来推测某个基因与疾病相关,然后寻找该基因附近的遗传标记,通常为单核苷酸多态性,通过病例-对照研究检测与该基因连锁的遗传标记在病例组与对照组中是否存在差异,来确定该基因是否为疾病易感基因。但是抑郁症候选基因研究的重复率一直很低。2016年Luo等[4]开展了一项候选基因重复性研究,也得出了较低的重复率(28%)。原因可能是之前的候选基因研究许多都是假阳性。

DOI:10.13558/j.cnki.issn1672-3686.2020.003.017

作者单位:310005　浙江杭州,浙江中医药大学附属第二医院临床心理科

通讯作者:陶明,Email:taoming@21.com

GWAS采用高通量基因分型技术,来检测成千上万的单核苷酸多态性,并且将它们与临床疾病和性状联系起来[5]。有关抑郁症的GWAS研究在寻找相关疾病位点的时候遇到了一些困难,许多研究未能得到显著性的结果[6]。例如,Sullivan等[7]进行的第一个大规模GWAS研究未达到全基因组研究标准的显著性水平。精神疾病基因组协会牵头开展的Meta分析(n=9 240)也未能找到与疾病相关的位点[8]。这可能是因为所有研究的样本量还不够大,因此无法得到足够的效力检测到微小效应。但是,近期CONVERGE(China, oxford and virginia commonwealth university experimental research on genetic epidemiology)研究[9]发现了10号染色体上的两个位点与疾病相关,但研究人员认为他们的成果归功于选取了相对同质且严重的病例。然而最近的两项研究采取了不同的策略。其中一个研究来自欧洲人群,他们招募了75 607个自我报告曾被临床诊断为抑郁症的病例及231 747个通过23andMe公司得到的自我报告未诊断过抑郁症的对照,从而得出了15个与抑郁症有关的位点[10]。另一研究整合了7个大型研究队列的Meta分析,最终发现44个达到全基因组显著性水平的位点。研究人员表示,大的样本量可以克服疾病异质性从而得出与抑郁症显著相关的位点。且这些结果位点与前额叶及前扣带回皮质的基因表达相符合[11]。

2　抑郁症的基因-环境相互作用研究

很多研究证实了抑郁症的发生与环境因素显著相关。压力性生活事件是导致抑郁症发生的环境因素之一[12,13]。抑郁症的基因-环境相互作用表现为遗传因素影响了个体对环境暴露的敏感性[14]。抑郁症的基因-环境的相互作用最早由Caspi等[15]研究发现,5-羟色胺转运体启动子区转录起始位点上游的

5-HTTLPR基因多态性可能影响了压力性生活事件对抑郁症的作用。同样暴露在压力性生活事件下，携带S等位基因的个体抑郁症的患病率及自杀率都比L等位基因纯合子个体高。后续也有许多有关5-HTTLPR基因与环境负性因素共同影响抑郁症发生的研究，包括一些Meta分析研究，但是结果并不一致[16~19]。最近的一项Meta分析纳入了更多的研究（n=51），样本量达51 449例，发现5-HTTLPR基因与应激事件相互作用增加抑郁症发病风险为1.18，95%CI 1.09~1.28，但是这样的效应并不显著[20]。

另一个被研究得较多的基因是脑源性神经营养因子（brain derived neurotrophic factor，BDNF）基因。研究发现，如果编码脑源性神经营养因子蛋白的基因启动子区第66位密码子由缬氨酸突变为甲硫氨酸（称为单核苷酸多态性rs6265），将会影响BDNF的活性[21]。有假设认为，生活中的应激事件作用于个体，会使其脑组织中BDNF水平降低，从而导致情感障碍及抑郁症的发生[22]。但是有关BDNF-Val66Met基因多态性与压力性生活事件是否相互作用而导致抑郁症发生的研究也未能得到一致的结果[23~26]。最近的一项Meta分析结果显示BDNF-Val66Met基因多态性与压力性生活事件相互作用导致抑郁症的发生（$P<0.05$）[27]。

关于抑郁症发病的另外一个假说为“激素诱导”理论，即下丘脑-垂体-肾上腺皮质轴的过度激活可能是暴露于应激事件后导致抑郁发生的重要机制。应激源作用于大脑皮层，然后激活下丘脑-垂体-肾上腺皮质轴，导致肾上腺皮质释放皮质醇，皮质醇再负反馈作用于大脑，与胞质中的糖皮质激素受体（glucocorticoid receptors，GR）复合物结合[28]。而GR是一个胞质受体，它受一系列伴侣蛋白的调节，最主要的一个蛋白是FK506结合蛋白51（FKBP5），由FKBP5基因编码。基于以上理论，很多学者进行了FKBP5基因多态性与压力性生活事件相互作用影响抑郁症发病风险的研究及Meta分析，结果显示，FKBP5基因单核苷酸多态性（rs1360780）可能与躯体虐待相互作用，引起抑郁症患病风险增加。表现为基因型TT个体比基因型为CC/CT的个体更易罹患抑郁症[29]。

3 结论

从候选基因研究、GWAS研究以及基因-环境相互作用研究可得出，抑郁症是由许多有着微小效应的基因共同作用而引起的疾病，它并没有一个主效基因。因此也给抑郁症的基因研究带来了一定的困难，它需要的样本量极大，这样才能得到效力较高的结果。因此，由基因研究到解释抑郁症这一疾病的生物学过程，不仅要依靠全基因组关联研究，还需要进行多基因与环境相互作用研究及一些分子生物学的研究。而且，抑郁症具有很强的表型异质性，而这给关联研究带来了一定的困难。如果有一种抑郁症亚型与基因的关联性较大，那么，基因研究可能更易获得显著性的结果。相对非特异的、复发性的及早期发生的抑郁症，提示与基因的关联性更大[30]。目前全基因组关联研究所面临的另一个问题是，在满足研究效力（80%）的前提下，选择一个合适的样本量。一种方法是，尽量选取临床上严重的抑郁症亚型，其患病率较小，所需的样本量也不需太大；另一种方法是尽量增大样本量，如采用自我诊断抑郁症的方法。

参考文献

1 Flint JKK. The genetics of major depression[J]. Neuron, 2014, 81(5): 484-503.

2 Nabavi SM, Daglia M, Braidy N, et al. Natural products, micronutrients, and nutraceuticals for the treatment of depression: A short review[J]. Nutr Neurosci, 2017, 20(3): 180-194.

3 Sullivan PF, Neale MC, Kendler KS. Genetic epidemiology of major depression: review and meta-analysis[J]. Am J Psychiatry, 2000, 157(10): 1552-1562.

4 Luo X, Stavrakakis N, Penninx BW, et al. Does refining the phenotype improve replication rates? A review and replication of candidate gene studies on major depressive disorder and chronic major depressive disorder[J]. Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet, 2016, 171(2): 215-236.

5 Pearson TA, Manolio TA. How to interpret a genome-wide association study[J]. Jama, 2008, 299(11): 1335-1344.

6 Levinson DF, Mostafavi S, Milaneschi Y, et al. Genetic studies of major depressive disorder: Why are there no genome-wide association study findings and what can we do about it?[J]. Biol Psychiatry, 2014, 76(7): 510-512.

7 Sullivan PF, De Geus EJ, Willemsen G, et al. Genome-wide association for major depressive disorder: A possible role for the presynaptic protein piccolo[J]. Mol Psychiatry, 2009, 14(4) 359-375.

8 Ripke S, Wray NR, Lewis CM, et al. A mega-analysis of genome-wide association studies for major depressive disorder[J]. Mol Psychiatry, 2013, 18(4): 497-511.

9 Consortium C.Sparse whole-genome sequencing identifies two loci for major depressive disorder[J].Nature,2015,523(7562):588-591.

10 Hyde CL, Nagle MW, Tian C, et al.Identification of 15 genetic loci associated with risk of major depression in individuals of European descent[J]. Nat Genet, 2016, 48(9):1031-1036.

11 Wray NR, Ripke S, Mattheisen M, et al.Genome-wide association analyses identify 44 risk variants and refine the genetic architecture of major depression[J]. Nat Genet,2018,50(5): 668-681.

12 Kendler KS, Karkowski-Shuman L. Stressful life events and genetic liability to major depression: Genetic control of exposure to the environment? [J]. Psychol Med, 1997,27(3): 539-547.

13 Hammen C.Stress and depression[J].Annu Rev Clin Psychol,2005,1: 293-319.

14 Uher R.Gene-environment interactions in common mental disorders: An update and strategy for a genome-wide search[J].Soc Psychiatry Psychiatr Epidemiol,2014, 49(1): 3-14.

15 Caspi A, Sugden K, Moffitt TE, et al. Influence of life stress on depression: Moderation by a polymorphism in the 5-HTT gene[J].Science,2003,301(5631):386-389.

16 Dalton ED, Hammen CL, Najman JM, et al.Genetic susceptibility to family environment: BDNF Val66met and 5-HTTLPR influence depressive symptoms[J].J Fam Psychol,2014,28(6):947-956.

17 Karg K, Burmeister M, Shedden K, et al. The serotonin transporter promoter variant (5-HTTLPR), stress, and depression meta-analysis revisited: Evidence of genetic moderation[J].Arch Gen Psychiatry,2011,68(5):444-454.

18 Risch N, Herrell R, Lehner T, et al. Interaction between the serotonin transporter gene (5-HTTLPR), stressful life events, and risk of depression: A meta-analysis[J].Jama,2009,301(23): 2462-2471.

19 Gao Z, Yuan H, Sun M, et al. The association of serotonin transporter gene polymorphism and geriatric depression: A meta-analysis[J]. Neurosci Lett, 2014, 578: 148-152.

20 Bleys D, Luyten P, Soenens B, et al.Gene-environment interactions between stress and 5-HTTLPR in depression: A meta-analytic update[J]. J Affect Disord, 2018, 226: 339-345.

21 Baj G, Carlino D, Gardossi L, et al.Toward a unified biological hypothesis for the BDNF Val66Met-associated memory deficits in humans: A model of impaired dendritic mRNA trafficking[J].Front Neurosci,2013,7: 188.

22 Elzinga BM, Molendijk ML, Oude Voshaar RC, et al.The impact of childhood abuse and recent stress on serum brain-derived neurotrophic factor and the moderating role of BDNF Val66Met[J]. Psychopharmacology (Berl), 2011,214(1):319-328.

23 Harkness KL, Strauss J, Michael Bagby R, et al. Interactions between childhood maltreatment and brain-derived neurotrophic factor and serotonin transporter polymorphisms on depression symptoms[J]. Psychiatry Res, 2015, 229(1-2):609-612.

24 Gutierrez B, Bellon JA, Rivera M, et al.The risk for major depression conferred by childhood maltreatment is multiplied by BDNF and SERT genetic vulnerability: Areplication study[J].J Psychiatry Neurosci,2015,40(3): 187-196.

25 Webb C, Gunn JM, Potiriadis M, et al.The brain-derived neurotrophic factor val66Met polymorphism moderates the effects of childhood abuse on severity of depressive symptoms in a time-dependent manner[J]. Front Psychiatry,2016,7:151.

26 Zhang L, Li Z, Chen J, et al.The BDNF Val66Met polymorphism interacts with maternal parenting influencing adolescent depressive symptoms: Evidence of differential Susceptibility Model[J]. J Youth Adolesc, 2016, 45(3): 471-483.

27 Zhao M, Chen L, Yang J, et al.BDNF Val66Met polymorphism, life stress and depression: A meta-analysis of gene-environment interaction[J]. J Affect Disord, 2018, 227: 226-235.

28 Holsboer F.The corticosteroid receptor hypothesis of depression[J]. Neuropsychopharmacology, 2000, 23(5): 477-501.

29 Wang Q, Shelton RC, Dwivedi Y.Interaction between early-life stress and FKBP5 gene variants in major depressive disorder and post-traumatic stress disorder: A systematic review and meta-analysis[J]. J Affect Disord, 2018,225: 422-428.

30 Flint J, Kendler KS.The genetics of major depression[J]. Neuron,2014,81(3):484-503.

(收稿日期　2019-12-20)

(本文编辑　蔡华波)