

# 5-HTR1A 基因 rs6295 多态性与抑郁症伴自伤行为的相关研究

郁德波<sup>1</sup>, 林志雄<sup>2</sup>, 林举达<sup>2</sup>

(1.广东医科大学第一临床医学院, 广东 湛江 524001;

2.广东医科大学附属医院精神心理科, 广东 湛江 524001)

**摘要:**抑郁症是一种高发慢性的疾病,然而对抑郁症的病因及发病机制的了解仍然不足,其强大的遗传能力和遗传基础已从家庭、双胞胎和收养研究中得到很好的证实,5-HTR1A 启动子的 rs6295 多态性与抑郁症伴自伤行为有关。本文就 5-HTR1A 基因 rs6295 多态性与抑郁症伴自伤行为之间的发病机制、研究现状和治疗进展进行综述, 以期为预测抑郁障碍伴 NSSI 的遗传易感性提供参考依据。

**关键词:**人 5-羟色胺受体 1A; 抑郁症; 自伤行为; 基因多态性

中图分类号: R749.4+1

文献标识码: A

DOI: 10.3969/j.issn.1006-1959.2024.09.037

文章编号: 1006-1959(2024)09-0179-05

## Related Research on rs6295 Polymorphism of 5-HTR1A Gene and Depression with Self-injury Behavior

YU De-bo<sup>1</sup>, LIN Zhi-xiong<sup>2</sup>, LIN Ju-da<sup>2</sup>

(1.The First Clinical College of Medicine,Guangdong Medical University,Zhanjiang 524001,Guangdong,China;

2.Department of Psychiatry,Affiliated Hospital of Guangdong Medical University,Zhanjiang 524001,Guangdong,China)

**Abstract:** Depression is a chronic disease with high incidence. However, the etiology and pathogenesis of depression are still poorly understood. Its strong genetic ability and genetic basis have been well confirmed by family, twin and adoption studies, suggesting that rs6295 polymorphism of 5-HTR1A promoter is associated with depression with self-injury behavior. This article reviews the pathogenesis, research status and treatment progress of rs6295 polymorphism of 5-HTR1A gene and depression with self-injury behavior, in order to provide a reference for predicting the genetic susceptibility of depression with NSSI.

**Key words:** Human serotonin receptor 1A; Depression; Self-injury behavior; Gene polymorphism

抑郁症(depression)是一种高发慢性的疾病(终生患病率为 15%),据世界卫生组织称抑郁症的患病率逐年上升。目前,全球不同年龄和社会群体约有 3~3.5 亿人患有抑郁症,在全球疾病负担最重的疾病中排名第 2,到 2030 年将排名第 1<sup>[1]</sup>。一项流行病学研究表明<sup>[2]</sup>,青少年和成年人中抑郁发作的风险因素有所不同。例如,与成年抑郁症患者相比,抑郁症青少年经历了更多的童年虐待和忽视,甚至是犯罪行为。而且,抑郁症的青少年比成年发作的患者有更多的自我伤害行为和社会情感问题。非自杀性自伤(non-suicidal self-injury, NSSI)是指在无自杀意图的情况下直接和有意破坏人体,是青少年期间常见的健康问题<sup>[3]</sup>。抑郁障碍所产生的负

面情绪使得青少年利用自伤行为去缓解这种痛苦,甚至形成一种不良习惯,导致出现重复自伤行为。NSSI 在青少年抑郁障碍患者中的高患病率,不仅提示在当今中国不容忽视此现状,更给抑郁障碍的诊疗带来了巨大的挑战。探索 5-HTR1A 基因中 rs6295 位点与抑郁障碍伴非自杀性自伤行为之间的易感性,可为预测抑郁障碍伴 NSSI 的遗传易感性提供参考依据。

### 1 5-HT1A 的生物学特征和功能

血清素,也称为 5-羟色胺或 5-HT,是一种单胺型神经递质,由色氨酸羟化酶将色氨酸转化为 5-羟色胺,并经过 5-羟色胺脱羧酶在中枢神经元和肠道嗜铬细胞中合成。血清素主要存在于胃肠道、血小板和中枢神经系统中,并被广泛认为是幸福和快乐感觉的调节因素。在大脑中,血清素含量约占总量的 2%,其中 90%位于肠道嗜铬细胞和肌间神经丛,参与调节肠蠕动<sup>[4]</sup>。5-HT1A 受体 5-HT 受体的一种亚型,它与 5-羟色胺结合,由 5-HTR1A 基因编码。5-HT1A 在大脑、脾脏和新生儿肾脏中均有表达。

作者简介:郁德波(1994.12-),男,广东湛江人,硕士研究生,主要从事精神疾病机制及治疗研究

通讯作者:林举达(1961.3-),男,广东阳春人,本科,主任医师,硕士生导师,主要从事精神疾病机制及治疗研究

5-HT<sub>1A</sub> 受体是大脑中血清素信号传导的重要介质,作为 G 蛋白偶联受体,它是调节 5-羟色胺合成和神经传递的中缝核自身受体,也分布于接受中缝核输入的区域(如额叶皮层、杏仁核、海马体)<sup>[5]</sup>。5-HT<sub>1A</sub> 受体在神经元突触前表达为负调节 5-HT 神经元作用的自受体,自身受体能通过激活 G 蛋白内向整流钾通道来降低神经元放电率,从而调节血清素的合成和释放。而在海马体、皮质和边缘系统中非血清素能神经元的突触后表达为具有相反作用的异受体,这种介导 5-HT 的抗抑郁作用至关重要。

## 2 5-HT<sub>1A</sub> 受体失调与抑郁障碍

由于 5-HT<sub>1A</sub> 自身受体抑制血清素能活性,而异受体介导 5-HT 作用,因此 5-HT<sub>1A</sub> 受体的整体抑制对血清素系统具有相反的作用。虽然敲除 5-HT<sub>1A</sub> 异受体会导致抑郁表型,但 5-HT<sub>1A</sub> 自身受体的特异性抑制会导致血清素活性增加、抗抑郁表型和抗抑郁药反应增强<sup>[6]</sup>。在使用选择性血清再吸收抑制剂(selective serotonin reuptake inhibitor, SSRI)进行长期治疗期间,5-HT<sub>1A</sub> 自身受体变得脱敏,而突触后 5-HT 受体仍然敏感,从而导致增强的 5-HT 神经传递。在 5-HT<sub>1A</sub> 受体功能的动物模型中,敲除小鼠 5-HT<sub>1A</sub> 受体基因会导致焦虑行为增加<sup>[7]</sup>。此外,缺失 5-HT<sub>1A</sub> 的小鼠对慢性 SSRI 治疗没有反应。在敲除 5-HT<sub>1A</sub> 的小鼠中,挽救出生后大脑 5-HT<sub>1A</sub> 受体表达可恢复正常的焦虑表型,而在出生后第 13~34 d 药物阻断 5-HT<sub>1A</sub> 受体会诱导成年出现焦虑表型。这些发现表明,突触后 5-HT<sub>1A</sub> 受体在早期发育过程中对焦虑行为的形成起着关键作用。因此,在出生后发育过程中突触后 5-HT<sub>1A</sub> 受体的增加可减少焦虑的表现,而成年小鼠中突触前 5-HT<sub>1A</sub> 自身受体的增加诱导了抑郁样表型和抗抑郁药抗性。人类发育过程中 5-HT<sub>1A</sub> 自体 and 异体受体的类似变化可能由 rs6295 多态性诱导,并可能导致焦虑或抑郁表型<sup>[8]</sup>。

## 3 5-HT<sub>1A</sub> 在抑郁症伴自伤行为中的可能机制

抑郁症单胺假说是一种被广泛接受的理论框架,它认为抑郁症的主要原因是大脑内神经递质单胺水平降低所导致的神经调节失衡<sup>[9]</sup>。然而,随着对抑郁症的深入研究,越来越多的证据表明抑郁症的发病机制是一个多因素综合作用的结果。然而对抑郁症的病因发病机制的了解仍然不足,迄今为止还没有出现明确的家族传播模式。因此候选基因研究

逐渐成为广泛的研究途径。有研究报告了异常基因表达或基因的单核苷酸多态性(SNP)与抑郁症的发生有关<sup>[10]</sup>,尤其是位于 5 号染色体(5q11.2-13)长臂上的 HTR1A 基因在过去十年中被认为是自杀易感性的候选基因。rs6295(C-1019G)是 5-HT<sub>1A</sub> 基因研究最多的 SNP 之一。这种多态性(rs6295)是该基因的启动子区域,在一个 26bp 的回文区域内,负责调节 HTR1A 转录。C 等位基因是 26 回文序列的一部分,该回文通过 NUDR(核变形的表皮自调节因子)连接转录因子(deformed epidermal auto-regulatory factor 1, Deaf-1),而 G 等位基因则消除了 NUDR 的抑制作用,这诱导了 5-HT<sub>1A</sub> 自身受体表达,导致突触前缝核中 5-HT<sub>1A</sub> 自受体水平升高<sup>[11]</sup>。因此,G 等位基因导致 5-HT<sub>1A</sub> 自身受体表达的终生改变,从而调整了血清素系统的基调,并影响认知和情绪反应的发展,从而增加罹患抑郁症或其他精神病的风险<sup>[12]</sup>。Cheetham SC 等<sup>[13]</sup>通过对自杀者死后获得的脑组织中进行了测量发现,与健康对照者相比,抑郁症自杀受害者的海马体和杏仁核中的 5-HT<sub>1A</sub> 受体数量减少,受体亲和力降低。海马体在学习和记忆、情境恐惧条件反射和神经内分泌调节中起着至关重要的作用,这表明海马体的减少与抑郁症的表型和认知能力下降有关。对长期患有抑郁障碍和双向情感障碍患者大脑的死后研究发现存在神经元萎缩,前额叶皮层、扣带回和颞叶结构体积减少,以及海马体体积减少 19%<sup>[14]</sup>。相关研究表明,抑郁症患者的皮质和海马体中 5-HT 合成和 5-HT 异源受体减少。Parks CL 等<sup>[15]</sup>敲除了 3 种不同小鼠的 5-HT<sub>1A</sub> 受体基因,结果发现小鼠的焦虑行为增加,这间接表明 5-HT<sub>1A</sub> 受体表达的改变会导致动物模型出现类似焦虑和抑郁的行为。Kishi T 等<sup>[16]</sup>共纳入 15 项研究,包括 4297 例患者和 5435 名健康对照者,从基因型分布来看,患者的 GG 基因型和 G 等位基因频率高于健康对照者,具有 GG 基因型的人的 5-HT<sub>1A</sub> 自受体水平更高。基于此证据,研究者推测自受体的过度表达,以及 GG(rs6295)基因型可能激活 Deaf1 的功能,因此 GG 基因型患者的大脑中突触后 5-HT<sub>1A</sub> 异受体表达降低,这将打破了 5-HT 自受体与异受体的某种平衡关系。以上研究结果表明,G 等位基因诱导个体 5-HT<sub>1A</sub> 自身受体表达,从而导致异受体表达降低,异受体与情绪、压力反应的调节存在密切关联,因此增加罹患抑郁症的风险。

#### 4 5-HTR1A 基因 rs6295 多态性与抑郁症伴自伤行为的相关性

目前有许多研究发现抑郁症伴自伤行为患者 rs6295 的表达存在差异,Wu Y 等<sup>[16]</sup>以中国人群为研究对象,结果发现病例组基因型分布及基因频率均与对照组存在显著性差异。相关研究结果随后在亚洲人群中得到重复验证,Kishi T 等<sup>[17]</sup>共纳入 8 项研究,结果表明在亚洲人群中 5-HTR1A 基因 rs6295 多态性与抑郁障碍相关,可能是罹患抑郁症的一个潜在危险因素。该基因多态性可能通过抑制突触前中缝神经元中的 5-HT1A 启动子来调节体内 5-HTR1A 基因表达,从而导致受体调节功能障碍。此外,Beste C 等<sup>[18]</sup>发现 CC 基因型相较 CG 及 GG 基因型,其对应激的反应更加强烈,表明 GG 基因型可能跟消极情绪相关。这些数据提供了重要证据,表明 rs6295 多态性在抑郁症伴自伤行为具有功能性作用,并导致抑郁症患者中 5-HT1A 受体水平的改变,增加了发病风险。关于 5-HTR1A 基因多态性与抑郁的研究,也存在阴性的结果,一项关于 rs6295 的研究分析认为没有证据表明这种变异与抑郁症患者自杀之间存在关联<sup>[19]</sup>。Huang YY 等<sup>[20]</sup>通过对 241 例尸检病例前额叶皮层中检测发现 rs6295 多态性与抑郁症、自杀未遂没有显著关联,死后大脑样本中发现前额叶皮层中的 5-HT1A 受体结合比率和自伤人员与基因型无关。但不能因此否定 5-HTR1A 基因与抑郁症伴自伤行为存在易感性,也可能是其他候选基因位点存在相互作用。

导致抑郁症患者出现自伤行为的诱因可能千差万别,但研究人员已经提出了一些常见的危险因素包括低社会经济地位、低教育水平、不良的童年环境和经历、青春期的的人际关系困难等,以及神经生物学和遗传方面如血清素系统的遗传脆弱性。自伤的危险因素可以从两个维度进行概念化,“素质压力”模型得到普遍认可。例如遗传负荷、围产期和早期生活经历、神经生物学障碍和人格特征等远期因素构成了个体自伤的“素质”。如急性应激事件、精神障碍、环境或社会因素构成“压力”成分则是近端因素。因此,素质的组成部分使个体在压力条件下更容易受到伤害,一个人素质的决定因素是个人对自伤行为的遗传易感性。Lemond S 等<sup>[21]</sup>研究发现自杀未遂者与 rs6295 变体之间存在关联,其中自杀未遂者携带 GG 基因型的可能性是其 4 倍,相关研究者解释

这可能是抑郁症患者前额皮质中 HTR1A 基因启动子区域甲基化增加。这些研究提示 rs6295 多态性与抑郁症伴自伤行为密切相关。

#### 5 5-HTR1A 基因 rs6295 多态性与抑郁症治疗的关联研究

药物遗传学是研究个体基因可能影响其对临床药物治疗反应的学科,其中包括与药物代谢和靶向相关的因素。因为 5-HTR1A 基因与选择性 5-羟色胺再吸收抑制剂 SSRI 治疗机制有关,所以 HTR1A 基因的遗传变异可能是 SSRI 药物遗传学研究的候选对象。5-HTR1A 基因位于染色体 15q11 区域,是一个编码 422 个氨基酸蛋白质的无内含子基因<sup>[22]</sup>。rs6295 多态性影响治疗结果的精确机制似乎涉及它位于 5-HTR1A 基因的转录调节启动子区域内的事实。rs6295 多态性的 C 等位基因促进 NUDR/Deaf-1 转录抑制因子的结合。rs6295 的 G 等位基因破坏 NUDR/Deaf-1 结合,有利于中缝中的 HTR1A 基因表达,这会促进 5-羟色胺神经元放电及其相关的突触后 5HTR1A 下调和 5-羟色胺能传递的减弱<sup>[23]</sup>。成功的抑郁症药物治疗也与人体树突状 5HTR1A 受体功能(脱敏)和密度的降低有关。因此,编码该受体的基因变异可能在确定治疗结果的最终表型方面发挥关键作用<sup>[24]</sup>。通过针对特定的转录因子,有可能反向调节 5-HT1A 自体 and 异体受体的表达,协同增加血清素能神经传递以治疗抑郁症。Lemond S 等<sup>[25]</sup>对 118 例患者实施 3 种不同的治疗方案(氟西汀、奈法唑酮联合叫咪洛尔、氟班色林单独治疗),研究结果证明了 5-HTR1A rs6295 多态性与抗抑郁反应的关联,其在研究中发现 GG 基因型患者对 SSRI 药物无反应的可能性是 CC 基因型患者的 2 倍。Kato M 等<sup>[26]</sup>对 100 例重度复发性抑郁症日本患者设计了一项为期 6 周的随机研究,使用汉密尔顿抑郁量表(HAM-D)评估临床反应,结果发现 5-HTR1A rs10042486 与日本重度抑郁症受试者的治疗反应之间存在关联。在精神分裂症中也观察到相同的关联,Crisafulli C 等<sup>[27]</sup>报道显示,rs10042486 与精神分裂症和阳性和阴性综合量表总分的临床改善有关。研究表明<sup>[28]</sup>,携带 rs6295CC 基因型的抑郁症患者对氟西汀治疗的反应优于其他等位基因携带。以上研究表明 5-HTR1A 基因 rs6295 多态性与抗抑郁药的治疗反应有关,尤其是选择性 5-羟色胺再摄取抑制剂。

但是关于 5-HTR1A 基因 rs6295 多态性与抗抑郁的治疗研究也存在阴性的结果。国内一项研究<sup>[29]</sup>对 290 例重度抑郁症患者随机选择 SSRI(氟西汀、帕罗西汀、西酞普兰或舍曲林)进行治疗,治疗 6 周后,共存在 220 例反应者和 70 例无反应者(120 例缓解者和 170 例未缓解者),发现 5 种 5-HTR1A 和 5-HTR2A 基因多态性中的任何一种与抗抑郁药物反应或缓解之间没有关联。同样,研究结果显示<sup>[30]</sup>,5-HTR1A 基因 rs6295 多态性和抗抑郁反应之间没有关联。对于不同的抗抑郁药物,这些有争议和不确定的结果的主要原因包括不同的种族人群、不同的人伍样本、不同的临床反应评估和小样本研究。

## 6 总结

5-HTR1A 基因在抑郁障碍中的作用受到人们的关注,本文综述了近年来 5-HTR1A 基因 rs6295 多态性位点在抑郁障碍和自伤行为中的研究进展,主要从生物学构造、病理机制、多态性等方面阐明 rs6295 与抑郁障碍及自伤行为的关系,发现 rs6295 多态性与抑郁症伴自伤行为的发病存在相关性,但具体机制尚不清楚。5-HT1A 受体的转录调控可能是新型治疗方法的一个有吸引力的靶标。未来的研究中,要在扩大样本量的基础上,全面探究 5-HTR1A 基因在抑郁障碍和自伤行为中的作用。

## 参考文献:

- [1]Xia L,Yao S.The Involvement of Genes in Adolescent Depression: A Systematic Review[J].Front Behav Neurosci,2015,9:329.
- [2]Jaffee SR,Moffitt TE,Caspi A,et al.Differences in early childhood risk factors for juvenile-onset and adult-onset depression[J].Arch Gen Psychiatry,2002,59(3):215-222.
- [3]Spirito A,Esposito-Smythers C.Attempted and completed suicide in adolescence[J].Annu Rev Clin Psychol,2006,2:237-266.
- [4]Hirschfeld RM.History and evolution of the monoamine hypothesis of depression[J].J Clin Psychiatry,2000,61 Suppl 6:4-6.
- [5]Savitz J,Lucki I,Drevets WC.5-HT (1A) receptor function in major depressive disorder[J].Prog Neurobiol,2009,88(1):17-31.
- [6]Richardson-Jones JW,Craige CP,Nguyen TH,et al.Serotonin-1A autoreceptors are necessary and sufficient for the normal formation of circuits underlying innate anxiety[J].J Neurosci,2011,31(16):6008-6018.
- [7]Ramboz S,Oosting R,Amara DA,et al.Serotonin receptor 1A knockout: an animal model of anxiety-related disorder[J].Proc Natl Acad Sci U S A,1998,95(24):14476-14481.
- [8]Albert PR,Fiori LM.Transcriptional dys-regulation in anxiety and major depression: 5-HT1A gene promoter architecture as a therapeutic opportunity[J].Curr Pharm Des,2014,20(23):3738-3750.
- [9]Levinson DF.The genetics of depression: a review[J].Biol Psychiatry,2006,60(2):84-92.
- [10]Bufalino C,Hepgul N,Aguglia E,et al.The role of immune genes in the association between depression and inflammation: a review of recent clinical studies[J].Brain Behav Immun,2013,31:31-47.
- [11]Kishi T,Yoshimura R,Fukuo Y,et al.The serotonin 1A receptor gene confer susceptibility to mood disorders: results from an extended meta-analysis of patients with major depression and bipolar disorder[J].Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci,2013,263(2):105-118.
- [12]Jacobsen KX,Czesak M,Deria M,et al.Region-specific regulation of 5-HT1A receptor expression by Pet-1-dependent mechanisms in vivo[J].J Neurochem,2011,116(6):1066-1076.
- [13]Cheetham SC,Crompton MR,Katona CL,et al.Brain 5-HT1 binding sites in depressed suicides[J].Psychopharmacology (Berl),1990,102(4):544-548.
- [14]Bremner JD,Narayan M,Anderson ER,et al.Hippocampal volume reduction in major depression[J].Am J Psychiatry,2000,157(1):115-118.
- [15]Parks CL,Robinson PS,Sibille E,et al.Increased anxiety of mice lacking the serotonin1A receptor[J].Proc Natl Acad Sci U S A,1998,95(18):10734-10739.
- [16]Wu Y,Xu Y,Sun Y,et al.Association between the serotonin 1A receptor C (-1019)G polymorphism and major depressive disorder in the northern Han ethnic group in China[J].Chin Med J (Engl),2008,121(10):874-876.
- [17]Kishi T,Tsunoka T,Ikeda M,et al.Serotonin 1A receptor gene and major depressive disorder: an association study and meta-analysis[J].J Hum Genet,2009,54(11):629-633.
- [18]Beste C,Domschke K,Kolev V,et al.Functional 5-HT1a receptor polymorphism selectively modulates error-specific sub-processes of performance monitoring[J].Hum Brain Mapp,2010,31(4):621-630.
- [19]Angles MR,Ocaña DB,Medellín BC,et al.No association between the HTR1A gene and suicidal behavior: a meta-analysis[J].Braz J Psychiatry,2012,34(1):38-42.
- [20]Huang YY,Battistuzzi C,Oquendo MA,et al.Human 5-HT1A receptor C(-1019)G polymorphism and psychopathology[J].Int J Neuropsychopharmacol,2004,7(4):441-451.
- [21]Lemondé S,Turecki G,Bakish D,et al.Impaired repression at a 5-hydroxytryptamine 1A receptor gene polymorphism associ-

ated with major depression and suicide [J]. *J Neurosci*, 2003, 23 (25): 8788–8799.

[22] Kobilka BK, Frielle T, Collins S, et al. An intronless gene encoding a potential member of the family of receptors coupled to guanine nucleotide regulatory proteins [J]. *Nature*, 1987, 329 (6134): 75–79.

[23] Badamasi IM, Lye MS, Ibrahim N, et al. Serotonergic receptor gene polymorphism and response to selective serotonin reuptake inhibitors in ethnic Malay patients with first episode of major depressive disorder [J]. *Pharmacogenomics J*, 2021, 21 (4): 498–509.

[24] Masiran R, Sidi H, Mohamed Z, et al. Female sexual dysfunction in patients with major depressive disorder (MDD) treated with selective serotonin reuptake inhibitor (SSRI) and its association with serotonin 2A–1438 G/A single nucleotide polymorphisms [J]. *J Sex Med*, 2014, 11 (4): 1047–1055.

[25] Lemonde S, Du L, Bakish D, et al. Association of the C (–1019)G 5-HT1A functional promoter polymorphism with antidepressant response [J]. *Int J Neuropsychopharmacol*, 2004, 7 (4): 501–506.

[26] Kato M, Fukuda T, Wakeno M, et al. Effects of the serotonin type 2A, 3A and 3B receptor and the serotonin transporter genes on paroxetine and fluvoxamine efficacy and adverse drug

reactions in depressed Japanese patients [J]. *Neuropsychobiology*, 2006, 53 (4): 186–195.

[27] Crisafulli C, Chiesa A, Han C, et al. Case–control association study for 10 genes in patients with schizophrenia: influence of 5HT1A variation rs10042486 on schizophrenia and response to antipsychotics [J]. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci*, 2012, 262 (3): 199–205.

[28] Yu YW, Tsai SJ, Liou YJ, et al. Association study of two serotonin 1A receptor gene polymorphisms and fluoxetine treatment response in Chinese major depressive disorders [J]. *Eur Neuropsychopharmacol*, 2006, 16 (7): 498–503.

[29] Dong ZQ, Li XR, He L, et al. 5-HT1A and 5-HT2A genetic polymorphisms and SSRI antidepressant response in depressive Chinese patients [J]. *Neuropsychiatr Dis Treat*, 2016, 12: 1623–1629.

[30] Zhao X, Huang Y, Li J, et al. Association between the 5-HT1A receptor gene polymorphism (rs6295) and antidepressants: a meta-analysis [J]. *Int Clin Psychopharmacol*, 2012, 27 (6): 314–320.

收稿日期: 2023–03–23; 修回日期: 2023–04–28

编辑/王萌