

5-羟色胺转运体基因多态性与生活事件对青少年抑郁情绪的影响

王艳芬, 马丽荣, 张芸

西北民族大学医学院, 甘肃 兰州 730030

【摘要】 目的 探讨青少年抑郁情绪与 5-羟色胺转运体基因启动子区多态性(5-HTTLPR)及生活事件之间的关系,为青少年精神卫生领域研究提供实证依据。**方法** 于 2013 年 9 月至 2014 年 1 月期间,随机选取兰州市 537 名健康中学生开展抑郁量表(CES-D)、青少年生活事件自评量表(ASLEC)等问卷调查,并刮取口腔黏膜进行 DNA 提取及 5-HTTLPR 基因分型。**结果** 中学生 5-HTTLPR 的 SS,SL 和 LL 3 种基因型检出率分别为 56.43%,36.31%,7.26%。女生抑郁得分(42.12 ± 10.29)高于男生(38.40 ± 8.83)($t = -4.438, P < 0.01$)。5-HTTLPR 3 种基因型抑郁得分差异无统计学意义($F = 1.998, P = 0.137$)。生活事件对男、女生抑郁情绪有影响(t 值分别为 $-5.159, -7.720, P$ 值均 < 0.01),未发现 5-HTTLPR 基因型和生活事件对男、女生抑郁情绪存在交互作用(F 值分别为 $1.147, 1.133, P$ 值均 > 0.05)。**结论** 5-HTTLPR 与健康青少年抑郁情绪相关性还需进一步探讨。

【关键词】 多态性,单核苷酸;生活变动事件;抑郁;学生

【中图分类号】 R 395.6 R 749.4⁺1 **【文献标识码】** A **【文章编号】** 1000-9817(2016)07-1005-04

The impact of Serotonin transporter gene linked polymorphic region and life events on adolescents' depression mood/
WANG Yanfen, MA Lirong, ZHANG Yun. Medical School of Northwest University for Nationalities, Lanzhou(730030), China

【Abstract】 Objective The effect of serotonin transporter gene linked polymorphic region (5-HTTLPR) and life events on adolescent's depression mood was investigated. **Methods** Totally 568 healthy Han middle school students were enrolled randomly from Sep, 2013 to Jan, 2014 in Lanzhou city. All the participants finished CES-D (Center for Epidemiological studies Depression Scale) and ASLEC (Adolescent Self-Rating Life Events Check List). DNA was extracted from buccal mucous and 5-HTTLPR was genotyped. The effects of life events, 5-HTTLPR genotypes, and their G-E interaction effect on adolescents' depression were analyzed with ANOVA. **Results** The checking rates of middle school students about 5-HTTLPR three genotypes, including SS, SL and LL, were 56.43%, 36.31% and 7.26% respectively. Depression scores were significantly higher among females(42.12 ± 10.29) than males(38.40 ± 8.83) ($t = -4.438, P < 0.01$). There was no significant difference of depression scores among 5-HTTLPR three genotypes ($F = 1.998, P = 0.137$). Life events had a significant main effect on depression scores ($t = -5.15, -7.720, P < 0.01$). There was no significant interactive effect between 5-HTTLPR and life events on depression scores ($F = 1.147, 1.133, P > 0.05$). **Conclusion** The association between 5-HTTLPR and depression mood among healthy adolescents yet to be discussed.

【Key words】 Polymorphism, single nucleotide; Life change events; Depression; Students

青少年抑郁情绪发生率高,症状多种多样,表现复杂,受到社会广泛关注^[1]。抑郁的发生与多种心理、社会因素关系密切,其中生活事件作为一种心理应激变量,在抑郁的发生发展中具有不可忽视的作用^[2]。人类的 5 羟色胺转运体基因启动子存在一个由 44 个碱基对插入或缺失组成的连锁多态性区域(5-hydroxytryptamine transporter linked polymorphic region, 5-HTTLPR),并产生 SS,LL,SL 等 3 种基因型。国外有研究表明,5-HTTLPR“SS”基因型可能是抑郁症的易感基因^[3],且 5-HTTLPR 与生活事件对抑郁情

绪的发生有交互影响^[4-5]。然而,也有研究显示,5-HTTLPR 与抑郁症之间并无直接关联^[6-7]。为此,本研究对影响兰州地区青少年抑郁症状的相关因素进行进一步研究,现报道如下。

1 对象与方法

1.1 对象 于 2013 年 9 月至 2014 年 1 月期间,随机选取甘肃省兰州市 1 所初中及周边地区(皋兰县)1 所高中。用随机数列表的方法从每所中学每个年级中各随机抽取 2 个班,并以班级为单位进行整群抽样。由受过训练的临床心理学研究生根据 DSM-IV(1994)诊断标准^[8]对所有被试中由研究者观察或教师及父母报告疑有精神障碍者进行了半结构式临床访谈。排除标准:有严重躯体及包括注意缺陷伴多动综合

【作者简介】 王艳芬(1993-),女,陕西省人,在读本科。

【通讯作者】 张芸, E-mail: zhangyun917@163.com。

DOI: 10.16835/j.cnki.1000-9817.2016.07.014

症、自闭症、急性精神分裂症或其他精神病患者及少数民族被试。共获取样本 568 名,排除问卷数据不完整及 DNA 提取或基因分型失败者 31 名,最终获得样本 537 名,其中男生 242 名,女生 295 名。

1.2 方法 本研究取得青少年本人及其父母知情同意和西北民族大学医学院伦理委员会批准。由研究成员对所有被试在课堂时间发放问卷,问卷内容包括个体一般情况(父母健康状况及受教育程度、年龄、家庭收入情况)、流调用抑郁量表(Center for Epidemiological Studies Depression Scale, CES-D)及青少年生活事件自评量表(Adolescent Self-Rating Life Events Check List, ASLEC)。同时刮取其口腔黏膜,进行 DNA 提取及 5-HTTLPR 基因分型。

1.2.1 行为学测量 (1)流调用抑郁量表(CES-D),用于评定抑郁情感和心境的一项量表^[9]。该量表共有 20 个条目,采用 4 级评分。本研究主要的统计指标是 20 个单项分的总分。(2)青少年生活事件自评量表(ASLEC),为由 27 个可能给青少年带来心理生理反应的负性生活事件构成的自评问卷^[10]。评定期限为最近 1 年。统计指标为事件发生的频度和刺激量,各事件累积量为总生活事件量。对每个事件的回答方式为先确定该事件在限定时间内发生与否,若发生过则根据事件发生时的心理感受分 5 级评定,即 1=无影响,2=轻度,3=中度,4=重度,5=极重。本研究中,量表 Cronbach α 系数为 0.934,分半信度系数为 0.901。本研究在男、女生中分别按得分中位数(男生 38.5 分,女生 40.0 分)将样本分为有生活事件组和无生活事件组。

1.2.2 DNA 提取、PCR 及 5-HTTLPR 基因分型 参照说明,使用人口腔黏膜基因组试剂盒[Qiagen M48 system and the Purelink 96 Genomic DNA Kit by Invitrogen (Cat # K1821-04),北京天根生化科技有限公司,产品批号 K9526]提取 DNA,并-70℃保存。

5-HTTLPR PCR 扩增体系为 25 μ L,包括基因组 DNA 1 μ L,上下游引物各 1 μ L,2 $\times$ GoTaq Master Mix 12.5 μ L,去离子水 9.5 μ L。上游引物:5-GGCGTTGC-CGCTCTGAATGC-3,下游引物:5-GAGGGACT-GAGCTGGA-CAACCAC-3。PCR 扩增循环条件:94℃预变性 3 min,95℃变性 30 s,63℃退火 30 s,72℃延伸 45 s,共 35 个循环,最后 72℃延伸 7 min,并-20℃保存待检。取上述 5-HTTLPR PCR 产物,用 Du Red 染色,1.8%琼脂糖凝胶电泳分析,在凝胶成像系统下观察,将样品条带与以 50bp DNA Ladder 为分子标记物进行比对,并记录结果。

1.3 统计分析 所有分析均在 SPSS 19.0 软件上进行。运用 t 检验、 χ^2 检验对样本进行一般描述性分析,运用单因素方差分析(ANOVA)对 5-HTTLPR 基因

型、生活事件及其两者间的交互作用对男、女生抑郁情绪的影响进行统计分析。以 $P<0.05$ 为差异有统计意义。

2 结果

2.1 中学生 5-HTTLPR 基因型分布 537 名中学生 5-HTTLPR 中的 SS,SL,LL 等 3 种基因型检出率分别为 56.43%,36.31%,7.26%。5-HTTLPR 基因型频率分布符合 Hardy-Weinberg 遗传平衡定律($\chi^2=36.788$, $P<0.01$)。5-HTTLPR 3 种基因型与等位基因频率分布在男、女生中差异均无统计学意义(P 值均 >0.05)。见表 1。

表 1 不同性别中学生 5-HTTLPR 基因型与等位基因频率分布比较

性别	人数	基因型			等位基因	
		SS	SL	LL	S	L
男	242	131(54.13)	94(38.84)	17(7.03)	356(73.55)	128(26.45)
女	295	172(58.30)	101(34.20)	22(7.50)	445(75.42)	145(24.58)
合计	537	303(56.43)	195(36.31)	39(7.26)	801(74.58)	273(25.42)
χ^2 值		1.221			0.490	
P 值		0.543			0.484	

注:()内数字为构成比/%。

2.2 不同性别不同基因型中学生抑郁得分比较 总体样本抑郁平均得分为(40.44 $\pm$ 9.83)分,女生抑郁得分(42.12 $\pm$ 10.29)高于男生的(38.40 $\pm$ 8.83)分($t=-4.438$, $P<0.01$)。5-HTTLPR 3 种基因型在总样本及男生和女生抑郁得分上差异均无统计学意义(P 值均 >0.05)。见表 2。

表 2 5-HTTLPR 不同基因型中学生抑郁得分比较($\bar{x}\pm s$)

基因型	男生($n=242$)	女生($n=295$)	总体($n=537$)
SS	37.52 $\pm$ 8.66	41.65 $\pm$ 10.79	39.86 $\pm$ 10.12
SL	39.53 $\pm$ 8.96	43.43 $\pm$ 9.63	41.55 $\pm$ 9.49
LL	38.88 $\pm$ 9.16	39.77 $\pm$ 8.69	39.38 $\pm$ 8.79
F 值	1.454	1.575	1.998
P 值	0.236	0.209	0.137

2.3 生活事件与 CES-D 抑郁量表得分的关系 男生无生活事件组抑郁得分为(35.61 $\pm$ 7.86)分,有生活事件组为(41.18 $\pm$ 8.90)分;女生无生活事件组抑郁得分为(37.88 $\pm$ 9.22)分,有生活事件组为(46.32 $\pm$ 9.57)分;男、女生有无生活事件组间抑郁得分差异均有统计学意义(t 值分别为-5.159,-7.220, P 值均 <0.01)。

2.4 5-HTTLPR 基因型、生活事件及其交互作用对抑郁情绪的影响 单因素方差分析结果显示,生活事件对抑郁情绪有主效应,5-HTTLPR 基因型无主效应,且 5-HTTLPR 与生活事件的交互作用对男、女生抑郁情绪影响无统计学意义(F 值分别为 1.147,1.133, P 值均 >0.05)。

3 讨论

目前,对抑郁的研究主要局限于抑郁症的发生情况^[11]。据一份针对兰州地区中学生的大规模流行病学调查显示,中学生抑郁症状的发生率为 23%^[12]。有研究显示,青少年抑郁发生率女性普遍高于男性^[13],与本研究的结果一致。本研究发现,青少年经历的各类生活事件越多,抑郁情绪得分越高,与对医学生的研究结果一致^[14]。

本研究中,青少年 5-HTTLPR 基因型和等位基因分布频率与既往国内报道一致^[15-16]。目前,学术界对 5-HTTLPR 基因型与抑郁之间的关系一直存在分歧。据一项对来自欧洲人群和东亚人群的 Meta 分析表明,5-HTTLPR 中 S 型等位基因与抑郁存在一定的联系^[17]。也有研究显示,L 型等位基因纯合子会增加个体罹患重症抑郁的风险^[18],然而亦有否定这种关联的报道^[19-20]。本研究发现,5-HTTLPR 3 种不同基因型在 CES-D 抑郁量表得分上差异无统计学意义,与国内以青少年为样本的研究结论一致^[21]。而宋亚静等^[22]发现,SS 基因型可能是兰州地区汉族女性抑郁症的易感基因型。可能与样本来源、研究方法及对抑郁的不同评估工具等因素有关。本研究是以 CES-D 抑郁量表得分为依据对健康中学生进行的横断面调查研究,而上述研究则是采用汉密尔顿(HAMD)量表对抑郁症患者进行的关联研究。

近 10 年来国外的研究者通过应激易感模型对影响抑郁的遗传和环境因素进行了广泛探索^[23-24],并认为在个体抑郁症状的发生中,5-HTTLPR 与慢性家庭应激、低社会地位或者不利的生活事件等环境因素可能存在交互作用,即 SS 和 SL 基因型携带者在经历了不良生活事件后更易出现抑郁情绪^[25]。但也有 Meta 研究并未发现此结果^[26-27]。靳自斌等^[28]用病例对照的方法对我国抑郁症患者和对照组进行研究,并用 HAMD 评定抑郁症患者的严重程度,结果显示,5-HTTLPR 基因多态性与应激事件的交互作用对抑郁症的严重程度存在影响。而本研究并未发现上述结果,可能与研究方法、研究对象、样本量不同和缺乏临床评估有关;除此之外,研究结果的分歧也可能与抑郁情绪和抑郁症定义的标准不同有关,且抑郁症本身就是一类由多基因、多种环境因素综合作用的复杂疾病,提示在今后的研究中应将尽可能多的候选基因及其位点包括在内。

总之,根据本研究的结果,尚不能认为 5-HTTLPR 基因型与青少年抑郁情绪存在相关性,期待今后出现更多的证据来对影响青少年群体抑郁情绪的行为遗传学机制进行深入研究。

4 参考文献

[1] 赵洁,王世嫒,林艳艳.山东省初中生抑郁的流行病学特征及相关

因素调查[J].青少年学刊,2015(5):14-16.

- [2] KING G, WILLOUGHBY C, SPECHT J A, et al. Social support processes and the adaption of individuals with chronic disabilities[J]. Q Health Res, 2006, 16(7): 902-925.
- [3] HAENISCH B, HERMS S, MATTHEISEN M, et al. Genome-wide association data provide further support for an association between 5-HTTLPR and major depressive disorder[J]. J Affect Disord, 2013, 146(3): 438-440.
- [4] 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 General Psychiatry, 2011, 68(5): 444-454.
- [5] LIN S H, LEE I H, CHEN K C, et al. SPECT with 5-HTTLPR genotyping study Serotonin transporter availability may moderate the association between perceiving stress and depressive tendencies: a SPECT with 5-HTTLPR genotyping study[J]. Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry, 2015, 61(3): 24-29.
- [6] 范娟,王立伟,禹顺英,等.5-羟色胺转运体基因多态性与青少年抑郁症的关联研究[J].上海精神医学,2007,19(2):88-91.
- [7] FERGUSSON D M, HORWOOD L J, MILLER A L, et al. Life stress, 5-HTTLPR and mental disorder: findings from a 30-year longitudinal study[J]. Br J Psychiatry, 2011, 198(2): 129-135.
- [8] American Psychiatric Association. Diagnostic and statistical manual of mental disorders[M]. 4th ed. Washington: American Psychiatric Association, 1994: 78-85.
- [9] RADLOFF L S. The CES-D scale: a self-reported depression scale for research in the general population[J]. Appl Psych Meas, 1977, 1(3): 385-401.
- [10] 刘贤臣,刘连启,杨杰,等.青少年生活事件量表的编制与信度效度测试[J].山东精神医学,1997,10(1):15-19.
- [11] 罗英姿,王湘,朱熊兆,等.高中生抑郁水平调查及其影响因素研究[J].中国临床心理学杂志,2008,16(3):274-277.
- [12] 陈学彬,王文,梁妍,等.兰州市中学生抑郁症状流行状况调查[J].中国学校卫生,2011,32(8):988-990.
- [13] 冯正直,张大均.中学生抑郁症状的流行病学特征研究[J].中国行为医学科学,2005,14(2):103-105.
- [14] 项鹏程,杨艳芳,吴涤茂,等.汉族医学生抑郁现状与生活事件、5-羟色胺转运体基因多态性的相关性研究[J].包头医学院学报,2014,30(6):35-40.
- [15] LIAO D L, HONG C J, SHIH H L, et al. Possible association between serotonin transporter promoter region polymorphism and extremely violent crime in Chinese males[J]. Neuropsychobiology, 2004, 50: 284-287.
- [16] 明庆森.5-HTTLPR 与应激的交互效应对抑郁症状预测作用的纵向研究[D].长沙:中南大学湘雅二医院,2013.
- [17] CLARKE H, FLINT J, ATTWOOD A S, et al. Association of the 5-HTTLPR genotype and unipolar depression: a meta-analysis[J]. Psychol Med, 2010, 40(11): 1767-1778.
- [18] DAVID S, SARAH CW, CATHERINE T, et al. Evidence of increased risk for major depressive disorder in individuals homozygous for the high-expressing 5-HTTLPR/rs25531 (LA) allele of the serotonin transporter promoter[J]. Psychiatric Genet, 2013, 23(5): 222-223.
- [19] WST S, KUMSTA R, TREUTLEIN J, et al. Sex-specific association between the 5-HTT gene-linked polymorphic region and basal cortisol secretion[J]. Psychoneuroendocrinol, 2009, 34(7): 972-982.

(下转第 1011 页)

有关联,其中以同伴饮酒相关性高。鉴于重度饮酒可能带来的严重危害,应针对学生饮酒的特点,有计划、有步骤地在学校开展各种拒绝饮酒的专题教育和生活技能教育,使中学生学会拒绝劝酒的技能。

志谢 感谢保乐力加(中国)贸易有限公司对“酒精对特定人群健康的影响”科研项目提供资金支持;感谢广州市中小学卫生健康促进中心工作人员的辛勤工作,感谢所有参与学校及学生们的大力支持和配合。

4 参考文献

- [1] 季成叶. 我国中学生饮酒行为流行现状[J]. 中国学校卫生, 2010, 31(10):1153-1156.
- [2] World Health Organization. Global status report on alcohol and health. [J]. Global Status Report on Alcohol, 2011(7):X,24.
- [3] WHO Expert Committee on Problems Related to Alcohol Consumption. WHO Expert Committee on Problems Related to Alcohol Consumption. Second report [J]. World Health Organization Technical Report, 2007(944):1-53, 55-57.
- [4] LANCET T. Calling time on young people's alcohol consumption [J]. Lancet, 2008, 371(9616):871.
- [5] PATRICK M E, SCHULENBERG J E. Prevalence and predictors of adolescent alcohol use and binge drinking in the United States [J]. Alcohol Res Curr Rev, 2013, 35(2):193-200.
- [6] JACKSON C. Initial and experimental stages of tobacco and alcohol use during late childhood: relation to peer, parent, and personal risk factors [J]. Addict Behav, 1997, 22(5):685 - 698.
- [7] ELLICKSON P L, HAYS R D. Antecedents of drinking among young adolescents with different alcohol use histories [J]. J Studies Alcohol, 1991, 52(5):398-408.
- [8] SELJAMO S, AROMAA M, KOIVUSILTA L, et al. Alcohol use in families: a 15 - year prospective follow-up study [J]. Addiction, 2006, 101(7):984-992.
- [9] LIEB R, MERIKANGAS K R, HÖFIER M, et al. Parental alcohol use disorders and alcohol use and disorders in offspring: a community study [J]. Psychol Med, 2002, 32(1):63-78.
- [10] 季成叶. 现代儿童少年卫生学 [M]. 北京:人民卫生出版社, 2010: 691-694.
- [11] LU S, DU S XU X, et al. Drinking patterns and the association between socio-demographic factors and adolescents' alcohol use in three metropolises in China [J]. Internat J Environ Res Pub Health, 2015, 12(2):2037-2053.
- [12] CURRIE C, MOLCHO M, BOYCE W, et al. Researching health inequalities in adolescents: the development of the Health Behavior in School-Aged Children (HBSC) family affluence scale [J]. Soc Sci Med, 2008, 66(6):1429-1436.
- [13] HILL S Y, SHEN S, LOWERS L, et al. Factors predicting the onset of adolescent drinking in families at high risk for developing alcoholism [J]. Biol Psychiatry, 2000, 48(4):265-275.
- [14] 胡桃, 钱玲, 侯培森. 国内外青少年饮酒行为影响因素的研究进展 [J]. 中国健康教育, 2006, 22(2):142-145.
- [15] KELLER P S, E MARK C, DAVIES P T, et al. Longitudinal relations between parental drinking problems, family functioning, and child adjustment [J]. Dev Psychopathol, 2008, 20(20):195-212.
- [16] SHER K J, GREKIN E R, WILLIAMS N A. The development of alcohol use disorders [J]. Ann Rev Clin Psychol, 2005, 1(1):493-523.
- [17] TOLAN P, GORMAN-SMITH D, HENRY D. Family violence [J]. Ann Rev Psychol, 2006, 57(2):557-583.
- [18] GUTMAN L M, ECCLES J S. The influence of family relations on trajectories of cigarette and alcohol use from early to late adolescence [J]. J Adoles, 2011, 34(1):119-128.
- [19] PATRICK M E, SCHULENBERG J E. Alcohol use and heavy episodic drinking prevalence and predictors among national samples of American eighth-and tenth-grade students [J]. J Stud Alcohol Drugs, 2010, 71(71):41-45.
- [20] SCHULENBERG J, O'MALLEY P M, BACHMAN J G, et al. Getting drunk and growing up: trajectories of frequent binge drinking during the transition to young [J]. J Stud Alcohol, 1996, 57(3):289-304.
- [21] 范娟. 青少年抑郁症的 5-羟色胺转运体基因及临床特征的研究 [D]. 上海:复旦大学, 2007.
- [22] 宋亚静, 张兰, 殷宏. 5-羟色胺转运体基因多态性和抑郁症的发病、性别、严重程度及自杀行为的相关性 [J]. 西安交通大学学报, 2008, 29(6):674-678.
- [23] ARAYA R, HU X, HERON J, et al. Effects of stressful life events, maternal depression and 5-HTTLPR genotype on emotional symptoms in pre-adolescent children [J]. Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet, 2009, 150B(5):670-682.
- [24] FISHER H I, COHEN-WOODS S, HOSANG G M, et al. Stressful life events and the serotonin transporter gene(5-HTT) in recurrent clinical depression [J]. J Affect Disord, 2012, 136(1/2):189-193.
- [25] SJOBERG R L, NILSSON K W, NORDQUIST N, et al. Development of depression: sex and the interaction between environment and a promoter polymorphism of the serotonin transporter gene [J]. Int J Neuropsychopharmacol, 2006, 9(4):443-449.
- [26] MUNAF M R, DURRANT C, LEWIS G, et al. Gene X environment interactions at the serotonin transporter locus [J]. Biol Psychiatry, 2009, 65(3):211-219.
- [27] 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.
- [28] 靳自斌, 赵后锋, 朱相华, 等. 五羟色胺转运体启动子区基因多态性、应激事件与抑郁症的相关性 [J]. 精神医学杂志, 2014, 27(6):434-436.

收稿日期:2016-03-02;修回日期:2016-03-30

收稿日期:2015-12-29;修回日期:2016-04-01

(上接第 1007 页)