

· 论著 ·

双相情感障碍患者冲动攻击行为与5-HTR1B基因的关联性研究

贺长兴 邹韶红 赵宗峰 贾丽娜

830001 乌鲁木齐,新疆维吾尔自治区人民医院临床心理科(贺长兴、邹韶红),科研教育中心(赵宗峰); 832003 石河子大学医学院(贺长兴); 830002 乌鲁木齐,新疆精神卫生中心(贾丽娜)

通信作者: 邹韶红, Email: zoushaohong@126.com

DOI: 10.3969/j.issn.1009-6574.2019.03.004

【摘要】目的 探讨维吾尔族及汉族双相情感障碍(BPD)患者的冲动攻击行为与5-HTR1B rs6296基因多态性的关联性。**方法** 采用病例-对照的研究方法共收集868例BPD抑郁发作期患者,根据民族和有无冲动攻击行为分为4组:维吾尔族BPD患者有冲动攻击行为组184例(男性92例、女性92例)、无冲动攻击行为组326例(男性174例、女性152例),汉族BPD患者有冲动攻击行为组112例(男性50例、女性62例)、无冲动攻击行为组246例(男性134例、女性112例)。采用修改版外显行为攻击量表(MOAS)对入组患者评估。通过PCR直接测序法对rs6296基因多态性进行鉴定。**结果** 汉族BPD患者有冲动攻击行为组与无冲动攻击行为组5-HTR1B rs6296位点的基因型及等位基因频率分布差异均无统计学意义($P > 0.05$);维吾尔族有冲动攻击行为组与无冲动攻击行为组5-HTR1B rs6296位点基因型及等位基因频率分布差异均有统计学意义($P < 0.05$)。**结论** 汉族BPD患者冲动攻击行为与5-HTR1B rs6296基因多态性无相关性。维吾尔族BPD患者冲动攻击行为与5-HTR1B rs6296基因多态性有相关性。等位基因G可能增加维吾尔族BPD患者的冲动攻击行为的风险。

【关键词】 双相情感障碍; 多态性,单核苷酸; 冲动攻击; 5-羟色胺受体

基金项目: 国家自然科学基金项目(31360239)

Correlation between impulsive aggression behavior and 5-hydroxytryptamine 1B receptor in patients with bipolar disorder

He Changxing, Zou Shaohong, Zhao Zongfeng, Jia Lina

Clinical Psychology Department, People's Hospital of Xinjiang Uygur Autonomous Region, Urumqi 830001, China (He CX, Zou SH); Research and Education Center, People's Hospital of Xinjiang Uygur Autonomous Region, Urumqi 830001, China (Zhao ZF); Medical College, Shihezi University, Shihezi 832003, China (He CX); Xinjiang Mental Health Center, Urumqi 830002, China (Jia LN)

Corresponding author: Zou Shaohong, Email: zoushaohong@126.com

【Abstract】 Objectives To investigate the correlation between impulsive aggression behavior and 5-hydroxytryptamine 1B receptor (5-HTR1B) rs6296 gene polymorphisms in both Uygur and Han patients with bipolar disorder. **Methods** A total of 868 patients with bipolar disorder were collected in a case-control study. There were 184 Uygur bipolar patients (92 males and 92 females) in the impulsive aggression group, and 326 Uygur bipolar patients (174 males and 152 females) in the no impulsive aggression group. There were 112 Han bipolar patients (50 males and 62 females) in the impulsive aggression group, and 246 Han bipolar patients (134 males and 112 females) in the no impulsive aggression group. Patients were assessed using the modified overt aggression scale (MOAS). The polymorphisms of rs6296 were identified by PCR direct sequencing, and the differences of 5-HTR1B rs6296 polymorphisms were analyzed. **Results** No significant difference in the genotype and allele frequency of rs6296 was found between the impulsive aggression group and no impulsive aggression group in Han bipolar patients ($P > 0.05$). However, significant differences in the genotype and allele frequency of rs6296 were found between the impulsive aggression group and no impulsive aggression group in Uygur bipolar patients ($P < 0.05$). **Conclusions** There was no correlation between impulsive aggression behavior and 5-HTR1B rs6296 polymorphisms in Han bipolar patients. However, the impulsive aggression

behavior in Uygur bipolar patients is closely related to the rs6296 genotype and allele polymorphism of 5-HTR. At the same time, allele G may increase the risk of impulsive aggression behavior in patients in Uygur bipolar group.

【Key words】 Bipolar disorder; Polymorphism; Single nucleotide; Impulsive aggression; 5-hydroxytryptamine receptor

Fund program: National Natural Science Foundation of China (31360329)

双相情感障碍(bipolar disorder, BPD)为一种以反复的躁狂发作、轻躁狂发作、抑郁发作及混合发作为特征的重性精神障碍,且常呈家族性发病。BPD攻击行为发生率高^[1]。从攻击行为的病因学及定义角度进行分类:冲动攻击行为、手段性攻击行为、精神病性攻击行为。绝大多数BPD患者的攻击行为为冲动攻击行为^[2]。有冲动攻击行为的BPD患者易出现暴力行为、自杀、个人自伤或犯罪行为等。目前已有不少与精神疾病的冲动攻击行为相关的候选基因被陆续发现。5-羟色胺受体(5-HTR)1B rs6296位点与冲动攻击行为的相关研究相对较少并缺乏一致性,本实验通过PCR扩增技术直接测序方法提供基因多态性数据,以期对BPD患者的冲动攻击行为导致病理生理改变机制潜在遗传学差异进行探究,从而为BPD的病因、诊断、治疗及后期基因学研究增添新的线索和依据。

对象与方法

1. 研究对象:本研究收集2013年1月至2017年6月就诊于新疆维吾尔自治区人民医院临床心理科与新疆精神卫生中心的BPD抑郁发作期的住院患者。确诊BPD需满足以下标准:(1)符合《美国精神障碍诊断与统计手册第五版》(DSM-5)双相情感障碍的诊断标准,并且汉密尔顿抑郁量表(HAMD)评分 ≥ 17 分。(2)经2名具备精神科主治医师以上职称的高年资医师明确诊断;(3)排除脑器质性疾病史、躯体疾病史、其他精神活性物质和非依赖性物质所致心境障碍。已确诊的BPD患者,采用修改版外显行为攻击量表(Modified Overtaggression Scale, MOAS)按有、无冲动攻击行为进行分组:维吾尔族有冲动攻击行为组184例(男性92例、女性92例),年龄19~56岁,平均(37.81 \pm 17.73)岁,无冲动攻击行为组326例(男性174例、女性152例),年龄18~57岁,平均(38.45 \pm 16.59)岁。汉族有冲动攻击行为组112例(男性50例、女性62例),年龄19~58岁,平均(38.65 \pm 18.26)岁,无冲动攻击行为组246例(男性134例、女性112例),年龄20~56岁,平均

(39.03 \pm 15.91)岁;全部参与本研究的患者及家属均签署知情同意书。并且该研究已通过新疆维吾尔自治区人民医院伦理委员会的审批。

2. 一般资料调查:包括性别、年龄、受教育程度、月收入、职业等。汉族、维吾尔族有冲动攻击行为组与无冲动攻击行为组性别、年龄、受教育程度、月收入、职业无差异。其次采用MOAS对BPD患者进行分组。MOAS加权总分 ≥ 5 分,“体力攻击”项 ≥ 1 分,纳入冲动攻击行为组;加权总分 < 4 分,且“体力攻击”项为0分,纳入无冲动攻击行为组。

3. 核酸提取与聚合酶链式反应(polymerase chain reaction, PCR)扩增:在已入组患者的住院次日早晨,使用抗凝管收集3~4 ml空腹外周静脉血。采用试剂盒法提取DNA。由北京鼎国生物技术有限公司使用Primer Premier 5.0软件设计PCR引物。rs6296上游引物为:5' -GAAACAGACGCCCAACAGGAC-3';下游引物为:5' -GAAACAGACGCCCAACAGGAC-3'。PCR反应总体积30 μ l,反应液PCR mix 15 μ l,模板DNA 1 μ l,上下游引物各1 μ l(10 mol/L),添加灭菌双蒸水至30 μ l,使用PCR扩增仪扩增。反应程序:95 $^{\circ}$ C预变性5 min, 35个循环,每个循环:95 $^{\circ}$ C变性30 s, 58 $^{\circ}$ C退火45 s, 72 $^{\circ}$ C延伸30 s;待所有循环完成,72 $^{\circ}$ C延伸10 min, 4 $^{\circ}$ C保存。反应结束后取扩增产物5 μ l,置于1%琼脂糖凝胶中电泳20 min(恒压150 V),使用凝胶成像系统对电泳结果进行观测、拍照。委托北京鼎国生物技术工程公司对PCR产物进行测序、分型,并记录rs6296位点的多态性。

4. 统计学方法:使用SPSS 17.0软件对数据进行统计学分析。Hardy-Weinberg平衡检验、基因型分布和等位基因频率差异比较均采用 χ^2 检验。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

结 果

1. Hardy-Weinberg平衡检验:见表1。5-HTR1B rs6296位点维吾尔族及汉族患者的有冲动攻击行为组和无冲动攻击行为组均符合Hardy-Weinberg平衡定律($P > 0.05$)。维吾尔族冲动攻击行为组、无冲动

攻击行为组来自同一群体;汉族冲动攻击行为组、无冲动攻击行为组来自同一群体。

表1 汉族、维吾尔族BPD患者5-HTR1B rs6296位点 Hardy-Weinberg平衡检验

组别	例数	5-HTR1B rs6296	
		χ^2 值	P值
汉族有冲动攻击行为组	112	1.365	0.505
汉族无冲动攻击行为组	246	0.601	0.740
维吾尔族有冲动攻击行为组	184	2.828	0.243
维吾尔族无冲动攻击行为组	326	1.648	0.439

2. 5-HTR1B rs6292位点等位基因及基因型频率比较:汉族有冲动攻击行为组与无冲攻击行为组rs6296位点的等位基因频率、基因型频率差异均无统计学意义($P > 0.05$),见表2。维吾尔族有冲动攻击行为组与无冲动攻击行为组rs6296位点基因型及等位基因频率差异均有统计学意义($P < 0.05$),见表3。

讨 论

BPD为精神疾病中的重症精神病,患者的终身自杀率为10%~20%^[3]。其中BPD伴有冲动攻击行为的患者更是对社会及家庭造成更大的危害。故对其的早期识别及预防尤为重要。BPD的遗传易感性高,遗传指数可达到0.845^[4],遗传度为60%~85%^[5]。Osman等^[6]的研究结果支持亲属关系程度与BPD遗传度存在显著关联性。5-HTR是以5-羟色胺(5-HT)为配体的受体,有十几种亚型。目前已有了一些关于5-THR基因多态性与冲动攻击行为的研究,Dijkstra等^[7]的关于5-HT2A受体基因A1438G位点多态性的研究显示携带G等位基因青少年男性出现攻击行为的风险高。王美萍和张文新^[8]的研究表明,rs6295多态性对青少年攻击行为的主效应不显著,负性生

活事件可以显著增加青少年的攻击行为。Suzuki和Lucas^[9]的实验显示,暴露在攻击性环境中的大鼠的5-HTR1B密度增加,进而导致大鼠的冲动攻击性增加。

目前关于候选基因5-HTR1B rs6296位点的相关研究进展也很多,如Ortiz等^[10]的研究显示5-HT与谷氨酸之间存在生物作用可能影响强迫症儿童患者的病理生理学途径,并且与rs6296位点基因多态性明显相关。Kao等^[11]的研究显示5-HTR1B rs6296-C等位基因通过降低5-HTR1B mRNA的水平,进而导致抑郁症患者表现出更多的攻击行为,甚至导致自杀意念。另外Hakulinen等^[12]的大样本的研究显示5-HTR1B SNP rs6296与儿童时期的攻击行为有关,使携带C/C基因型的个体比那些携带C/G更具有攻击性。5-HTR1B SNP rs6296可能修改了童年攻击行为与成年人敌对行为之间的关系。激进的行为和敌意可能会形成一种生活过程模式,而5-HTR1B可能有助于这种模式的发展。既往实验结果与本实验结果存在一致性,都提示了rs6296基因型多态性可增加冲动攻击行为。但对于可导致冲动攻击行为风险增高的等位基因定位结果存在差异性。既往实验均提示C等位基因与冲动攻击行为发生风险关联性高,而本实验提示G等位基因影响高于C等位基因。同时也存在着与本实验结果存在分歧的研究,Yi等^[13]关于汉族秽语综合征(Tourette syndrome, TS)患者的研究显示5-HT1B rs6296基因多态性与汉族TS患者的冲动攻击行为无相关性。Müller等^[14]做了关于注意缺陷多动障碍患者(attention-deficit hype ractivity disorder, ADHD)与5-HT1BR关联性的研究,研究显示rs6296位点与ADHD儿童患者外化行为(指外在的反社会行为)无关联性。上述实验均提示rs6296基因多态性与冲动攻击行为的关联性在不同的精神

表2 汉族两组患者rs6296位点的等位基因及基因型频率分布的比较

组别	例数	等位基因(频数,%)				基因型(例,%)				
		C	G	χ^2 值	P值	CC	CG	GG	χ^2 值	P值
有冲动攻击行为组	112	108(48.2)	116(51.8)	2.743	0.098	26(23.2)	56(50.0)	30(26.8)	3.747	0.154
无冲动攻击行为组	246	270(54.9)	222(45.1)			82(33.3)	106(43.1)	58(23.6)		

表3 维吾尔族两组患者rs6296位点的等位基因及基因型频率分布的比较

组别	例数	等位基因(频数,%)				基因型(例,%)				
		C	G	χ^2 值	P值	CC	CG	GG	χ^2 值	P值
有冲动攻击行为组	184	134(36.4)	234(63.6)	4.555	0.033	34(18.5)	66(35.9)	84(45.7)	9.094	0.011
无冲动攻击行为组	326	82(43.3)	370(56.7)			63(19.3)	156(47.9)	107(32.8)		

障碍存在不同的效应。

本研究结果显示,维吾尔族BPD患者冲动攻击行为与5-HTR1B rs6296基因多态性有相关性。等位基因G可能增加维吾尔族BPD患者的冲动攻击行为的风险。本实验与上述实验结果存在差异性的原因可能是本实验与上述实验选取的血标本来源不同,取自不同疾病、种族、民族、年龄的患者外周血,可能存在遗传异质性。

利益冲突 文章所有作者共同认可文章无相关利益冲突

作者贡献声明 采集样本、数据收集、统计学分析、论文撰写为贺长兴,构思与实验设计、论文修订和审校为邹韶红,实验研究为赵宗峰,采集样本为贾丽娜

参 考 文 献

- [1] 崔伟,王学义,崔利军,等.双相I型障碍患者攻击行为风险因素初步分析[J].临床精神医学杂志,2015,25(4):244-247.
Cui W, Wang XY, Cui LJ, et al. Preliminary analysis on the risk factors of aggressive behavior in the patients with bipolar type I disorder[J]. Journal of Clinical Psychiatry, 2015, 25(4): 244-247.
- [2] 武伟敏,邹韶红,佟钙玉,等.双相障碍患者冲动攻击行为与认知功能损害相关性研究进展[J].国际精神病学杂志,2018,45(3):403-405. DOI: 10.13479/j.cnki.jip.2018.03.006.
Wu WM, Zou SH, Tong GY, et al. Research progress on correlation between impulsive aggression and cognitive impairment in bipolar disorder patients[J]. Journal of International Psychiatry, 2018, 45(3): 403-405.
- [3] Rihmer Z, Dome P. Major mood disorder and suicidal behavior// O'Connor RC, Pirkis J. The International Handbook of Suicide Prevention[M]. New Jersey: John Wiley&Sons, 2016: 74-79.
- [4] McGuffin P, Rijdsdijk F, Andrew M, et al. The Heritability of Bipolar Affective Disorder and the Genetic Relationship to Unipolar Depression[J]. Arch Gen Psychiatry, 2003, 60(5): 497-502. DOI: 10.1001/archpsyc.60.5.497.
- [5] 张林,李华乐.抑郁症和双相情感障碍的共同致病基因[J].国际精神病学杂志,2015,42(1):61-63.
- [6] Özdemir O, Coşkun S, Aktan Mutlu E, et al. Family History in Patients with Bipolar Disorder[J]. Noro Psikiyatrs Ars, 2016, 53(3): 276-279. DOI: 10.5152/npa.2015.9870.
- [7] Dijkstra JK, Lindenberg S, Zijlstra L, et al. The secret ingredient for social success of young males: a functional polymorphism in the 5HT2A serotonin receptor gene[J]. PLoS One, 2013, 8(2): e54821. DOI: 10.1371/journal.pone.0054821.
- [8] 王美萍,张文新.5-HTR1A基因rs6295多态性、负性生活事件与青少年攻击行为的关系[J].中国临床心理学杂志,2015,23(2):206-208. DOI: 10.16128/j.cnki.1005-3611.2015.02.004.
Wang MP, Zhang WX. 5-HTR1A Gene Rs6295 Polymorphism, Negative Life Events and Aggressive Behavior[J]. Chinese Journal of Clinical Psychology, 2015, 23(2): 206-208.
- [9] Suzuki H, Lucas LR. Neurochemical correlates of accumbal dopamine D2 and amygdaloid 5-HT 1B receptor densities on observational learning of aggression[J]. Cogn Affect Behav Neurosci, 2015, 15(2): 460-474. DOI: 10.3758/s13415-015-0337-8.
- [10] Ortiz AE, Gassó P, Mas S, et al. Association between genetic variants of serotonergic and glutamatergic pathways and the concentration of neurometabolites of the anterior cingulate cortex in paediatric patients with obsessive-compulsive disorder[J]. World J Biol Psychiatry, 2016, 17(5): 394-404. DOI: 10.3109/15622975.2015.1111524.
- [11] Kao WT, Yang MC, Lung FW, et al. Association between HTR1B alleles and suicidal ideation in individuals with major depressive disorder[J]. Neurosci Lett, 2017, 638: 204-210. DOI: 10.1016/j.neulet.2016.12.043.
- [12] Hakulinen C, Jokela M, Hintsanen M, et al. Serotonin receptor 1B genotype and hostility, anger and aggressive behavior through the lifespan: the Young Finns study[J]. J Behav Med, 2013, 36(6): 583-590. DOI: 10.1007/s10865-012-9452-y.
- [13] Yi M, Zhang Y, Wang Y, et al. Association between the polymorphism of C861G (rs6296) in the serotonin 1B receptor gene and Tourette syndrome in Han Chinese people[J]. Asia Pac Psychiatry, 2017, 9(2). DOI: 10.1111/appy.12196.
- [14] Müller D, Grevet EH, Panzenhagen AC, et al. Evidence of sexual dimorphism of HTR1B gene on major adult ADHD comorbidities[J]. J Psychiatr Res, 2017, 95: 269-275. DOI: 10.1016/j.jpsychires.2017.09.011.

(收稿日期:2018-07-24)

(本文编辑:戚红丹)