

强迫症的遗传候选基因综述

罗同绪, 张仲明*

西南大学, 重庆

收稿日期: 2022年4月26日; 录用日期: 2022年5月24日; 发布日期: 2022年5月31日

摘要

强迫症是一种亚型较多、共病复杂, 同时也是最具致残性、最难治的精神疾病之一, 但目前其发病机制和原因尚没有达到一致的结论。回顾以往研究, 大多是从其认知机制、大脑结构、神经机制、社会因素、心理因素、遗传因素等方面进行探究。随着五羟色胺再摄取抑制剂对强迫症治疗效应得到研究证明, 强迫症的基因研究成为了热点, 正是由于作用于神经递质的药物治疗有一定的疗效, 才向研究者指出研究强迫症遗传机制的几个候选基因的可能性。未来研究需进一步探索强迫症的基因位点多态性与强迫症发病机制和原因之间的关系, 定位具体异常的基因位点, 为强迫症的发病机制和原因的探究提供方向, 进一步为强迫症的治疗和预防提供支持。

关键词

强迫症, 发病机制和原因, 候选基因, 基因多态性

A Review of Genetic Candidate Genes for Obsessive-Compulsive Disorder

Tongxu Luo, Zhongming Zhang*

Southwest University, Chongqing

Received: Apr. 26th, 2022; accepted: May 24th, 2022; published: May 31st, 2022

Abstract

Obsessive-compulsive disorder (OCD) is one of the most disabling and most difficult mental diseases with many subtypes and complex comorbidity. However, its pathogenesis and cause have not reached a consistent conclusion at present. In review of previous studies, most of them are from the cognitive mechanism, brain structure, neural mechanism, social factors, psychological

*通讯作者。

factors, genetic factors and so on. As the therapeutic effect of serotonin reuptake inhibitors on obsessive-compulsive disorder has been proved, the genetic research of obsessive-compulsive disorder has become a hot topic. It is precisely because of the therapeutic effect of drugs acting on neurotransmitters that the possibility of studying several candidate genes for the genetic mechanism of obsessive-compulsive disorder has been pointed out to researchers. Future studies should further explore the relationship between loci polymorphism and the pathogenesis and cause of obsessive-compulsive disorder, locate specific abnormal loci, provide direction for the exploration of pathogenesis and cause of obsessive-compulsive disorder, and further provide support for the treatment and prevention of obsessive-compulsive disorder.

Keywords

Obsessive Compulsive Disorder, Pathogenesis and Cause, Candidate Genes, Gene Polymorphism

Copyright © 2022 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

1. 引言

强迫症是一种难治性精神疾病,其临床特征是有意识的强迫与反强迫共存,患者有清晰的认知,但却无法控制的在头脑中出现反复的侵入性思维以及无法控制的重复性、刻板性、仪式化的行为。国内外流行病学研究,其终身患病率为1%~3% (Murray & Lpez 1996; Bebbington, 1998),但目前其发病机制和原因尚不明确,其又有多种亚型和共病,导致研究进展被阻碍。以往研究从强迫症的认知机制、神经机制、大脑结构、社会因素、心理因素、家庭环境等方面对强迫症的发病机制和原因进行了探索,得出了强迫症是一种受遗传因素、社会因素、心理因素等多重因素共同导致的疾病。鉴于以往研究并没有得到十分一致的结论,本文从分子遗传学的角度来探讨强迫症的基因遗传机制,对强迫症的候选基因进行综述,以期能为研究者对强迫症基因研究方向做出一点贡献。

Alsobrook et al. (1999)通过家系研究, Nestadt et al. (2000)通过寄养子等大量研究表明,强迫症具有家族遗传性,遗传在强迫症的发病机制中有着重要的作用,杨永信等(2007)以住院强迫症病人为索引病例,进行1:1病理对照,研究导致强迫症病人患病的遗传因素及后天环境因素之间的关系,结果发现强迫症的遗传率为28.1%,父亲年龄与子女患病之间的偏相关系数为0.697,强迫症患者一、二、三级亲属的预期发病率分别为2.3%、0.52%和0.37%,这可能从侧面揭示了强迫症的发病机制与原因与遗传因素有着一定的联系,强迫症具有一定遗传倾向。

在药物治疗方面,目前应用于一线的强迫症药物治疗包括三环类药物和选择性五羟色胺再摄取抑制剂(selective serotonin reuptake inhibitors, SSRIs)类药物如氟西汀、舍曲林、氯米帕明、氟伏沙明、帕罗西汀等广泛应用到OCD的治疗中,服用时期8~13周不等。二线的治疗药物包括抗抑郁药物,传统的氯米帕明等。AACAP (2012)认为SSRIs与CBT的联合治疗适用于症状严重的个体,该研究认为如果某个OCD个体不能接受CBT疗法,那么可采取药物疗法进行治疗。正是由于作用于神经递质的药物治疗有一定的疗效,才向研究者指出研究强迫症遗传机制的几个候选基因的可能性。以往研究表明强迫症具有一定的遗传倾向,其发病机制和原因与遗传因素有相关的关系,作用于神经递质的药物治疗对强迫症具有治疗效应也被实证研究证明,因此近一二十年来,强迫症的基因研究成为了热点,国内外研究都致力于寻找强迫症的基因遗传位点,为强迫症的治疗指明可能的新的道路。

分析和总结国内外的研究, 强迫症的遗传候选基因主要有三类: 一是血清素系统, 包括 5-羟色胺、多巴胺和谷氨酸神经递质系统的相关基因, 其中 5-羟色胺类基因, 包括 5-HT 转运体蛋白基因、5-HT 受体基因; 二是儿茶酚胺类基因, 包括儿茶酚胺氧位甲基转移酶基因、单胺氧化酶基因、多巴胺受体基因; 三是谷氨酸类基因, 包括谷氨酸转运体基因、谷氨酸受体基因、SAPAP3 蛋白基因。本研究从强迫症的三大类遗传候选基因回顾关于强迫症遗传机制和相关基因研究, 方便日后探索强迫症遗传机制、基因遗传位点, 以期能为强迫症的干预提供新的治疗方向。

2. 血清素系统(Serotonergic System)

选择性 5-羟色胺再摄取抑制剂阻断了 5-羟色胺转运体(SERT), 是目前治疗强迫症最为有效的药物。因此强迫症的很多关联研究都会涉及血清素基因, 其主要作用是通过调节 5-羟色胺的再摄取过程, 帮助提供更多的 5-羟色胺, 使得 5-羟色胺能够在神经元之间累积, 调节大脑神经元的正负电离子负荷, 从而实现正确的发送神经信号。

2.1. 5-羟色胺转运蛋白基因(Serotonin Transporter, 5-HTT)基因

五羟色胺(5-HT)是体内重要的神经递质, 有多种突触前后受体亚型, 且能被五羟色胺转运体(5-HTT)这种单一蛋白转运入突触前神经元。5-HTT 从突触间隙中移除 5-HT 而决定突触后受体介导信号的量和作用持续时间, 从而在 5-HT 神经传递的微调中起关键作用(冯冬梅等, 2010)。5-HTT 是一种约为 630 个氨基酸残基的蛋白质, 在不同种属及不同细胞的克隆中, 氨基酸残基数目有微小差异。5-羟色胺(5-HT)由神经元突触前膜释放到突触间隙, 神经元细胞发挥生理作用后灭活, 5-HTT 位于突触前膜, 能够重新摄取突触间隙的 5-HT, 使神经元内外的 5-HT 达到一个平衡的状态(Murphy & Lesch, 2008)。

2.2. 5-羟色胺转运体启动子区基因多态性(5-HTTLPR)

基因多态性是指在一个生物群体中, 同时和经常存在两种或多种不连续的变异型或基因型(genotype)或等位基因(allele), 亦称为遗传多态性(genetic polymorphism)或基因多态性。从本质上讲, 多态性的产生发生于基因水平上的变异, 一般发生在基因序列中不同编码蛋白的区域和没有重要调节功能的区域, 对一个个体而言, 基因多态性碱基顺序终身不变, 并按孟德尔规律世代相传。人类基因多态性既来源于基因组中重复序列拷贝数不同, 也来源于单拷贝序列的变异, 以及双等位基因的转换或替换。按引起关注和研究的先后, 可分为 3 大类: DNA 片段长度多态性、DNA 重复序列多态性、单核苷酸多态性。

5-羟色胺转运体启动子区基因多态性(5-HTTLPR), 位于该基因的启动子区, 位于转录起始点上游大约 1 kb 处的启动子区, 该位点存在 44 bp 片段插入缺失多态性, 调节着 5-羟色胺转运体的转录水平。5-HTTLPR 具有两种等位基因, 即短型基因(s)和长型基因(l)。与携带 l 型的基因的个体相比, 携带 s 型基因的个体具有较低的 5-羟色胺转运体转录水平, 较低的转运体水平和较低的 5-羟色胺再摄取水平。Heils 等(1996)的研究发现长片段 L 比短片段 S 有较高的转录量, LL 基因型的培养细胞或脑组织产生的 5-HTT 的 mRNA 及蛋白表达比 SS 基因型的个体要高得多。5-HTTLPR 可能从两个方面来影响 5-HT 的回吸收速率: 一是影响基因的转录活性, 二是影响 5-HT 蛋白的功能从而导致了 5-HT 系统功能不同。S 等位基因相对于 L 等位基因能减少 5-HTT 基因的转录和 5-HT 蛋白的表达, 因此使 5-HT 的回吸收率减少。

然而对于 5-HTTLPR 的研究, 国内外研究结论有不一致的地方。Greenberg 等(1999)的研究得出长片段“L”的转录活性比短片段“S”高 2.5 倍, 5-HTTLPR 可能通过影响基因的转录活性和 5-HTT 蛋白的功能而影响 5-HT 的再摄取速率, 使 5-HT 功能有所改变。王振等(2005)研究认为 5-HTTLPR 与强迫症无相关性。Ramos 等(2006)通过对 352 个家庭的大型队列研究, 结论认为 5-HTTLPR 变种没有参与 OCD。这与 Camarena 等(2001)的研究一致, 而 Baca-Garcia 等(2007)所做的研究认为 5-HTTLPR 的多态性中 L 等

位基因与 OCD 的发生有关, McDougle 等(1998)研究也显示 5-HTTLPR 基因多态性的 L 等位基因与强迫症呈正相关, 而与选择性 5-HT 再摄取抑制剂类(SSRIs)的疗效呈负相关。Bengel 等(1999)则认为, 强迫症与 5-HTTLPR 基因型 L/L 呈显著性相关。乔娟等(2013)研究认为本研究结果显示强迫症患者基因型与等位基因频率与对照组均有差异, 强迫症患者 LL 基因型与非 LL 基因型的比值为 1.086, 说明 LL 基因型使强迫症的患病风险增加了 1.086 倍, 在强迫症患者中, LL 基因型的 Y-BOCS 分值明显高于 LS 型与 SS 型, 说明 LL 型等位基因与强迫症的严重程度呈正相关。除了在亚洲人群中位基因 L 在强迫症与正常者中分布不一致外, 其余的均不见显著性的差异。何小燕等人(2012)的研究表明了不同人群的基因差异, 在亚洲人群中, L 等位基因在强迫症患者中分布频率明显高于对照组, L 等位基因是亚洲人群强迫症的危险因素, 亚洲人群 5-HTTLPR 多态性与强迫症相关, 5-HTTLPR 位点的等位基因 L 及基因型 LL 是强迫症的危险因素, 基因型 SS 是强迫症的保护因素。而在高加索人群 5-HTTLPR 多态性及 5-HTTVNTR 多态性与强迫症相关, 5-HTTLPR 位点的 SS 基因型是强迫症的危险因素, 5-HTTVNTR 位点的 10/10 基因型是强迫症保护性的因素。

2.3. 五羟色胺受体基因 2A 受体(5-HTR2A)基因-1438G/A 多态性

5-HT 受体基因包括 HTR2A 受体基因, HTR1B 受体基因和 HTR2C 受体基因。HTR2A 位于染色体 13q14, 编码 5-HT_{2A} 受体(Tot et al., 2003)。5-HT_{2A} 受体主要分布于人脑额叶皮层, 与人类许多高级认知加工有关, 并且其参予多种精神药物的作用机制, 所以在精神疾病研究中成为重要的研究标志。5-HT_{2A} 受体基因定位于人类第 13 号染色体的 13q14~21 区域, 目前发现 5 种 DNA 多态性, 其中 T102C 的多态信息量最高, 常作为 DNA 多态性遗传标志。Nichols & Nichols (2008)研究指出在强迫症中, 研究最多的 HTR2A 多态性是-1438G/A(rs6311)和 102C/T(rs6313)。

Meira-Lima 等(2004)研究认为 5-HT_{2A} 基因可能是 OCD 发病的一个危险因子之一; Walitza 等(2002)的研究发现 5-HT_{2A} 基因-1438G/A 多态与青少年 OCD 患者存在关联; Tot 等(2003)对土耳其人的研究则未发现该基因 T102C 多态与 OCD 存在任何关联。而王振等(2006)为探讨上海及周边地区汉族人群中 5-HT_{2A} 基因多态性与 OCD 的关系, 对 124 例 OCD 患者和 104 名正常对照者(NC)的 5-HT_{2A} 基因多态性进行了检测, 研究得出上海汉族人群中 5-HT_{2A} 基因可能与无强迫型人格障碍的强迫症存在关联, 有强迫人格和无强迫人格的患者可能有不同的发病机制。刘延辉等(2013)研究指出 5-HTR2A 基因-1438A 等位基因可能是 OCD 患者发病的危险因素; -1438G/A 多态性可能与 OCD 患者为女性、起病早、仅有强迫行为有关, 这与 Walitza 等(2002)研究一致, 其进一步的结合曲舍林药物治疗得出, 舍曲林治疗 OCD 患者的疗效与 5-HTR2A 基因-1438G/A 多态性的基因型存在关联。

2.4. 五-羟色胺转运体第二内含子多态性(5-HTTVNTR)

5-HTTVNTR (第二内含子多态性)位于 5-HT 转运体基因内含子 2 上的 17 bp 的可变数目串联重复序列(VNTR)多态性, 包括 10 (STin2.10), 12 (STin2.12)个重复的常见序列和 9 (STin2.9)个重复的罕见序列(McDougle et al., 1998)。王振等(2005)研究提出 5HTT-VNTR 等位基因 12 与等位基因 10 相比, 可以增加报告基因的表达水平, 第二内含子的等位基因 10 和 12/10 基因型、启动子区的 L/L 基因型可能是此型强迫症的风险因子。而何小燕等(2012)研究表明 5-HTTVNTR 位点的 10/10 基因型是强迫症保护性的因素; 而其余的等位基因及基因型的分布频率和普通人相比并没有显著差异。Devor 等(1999)报道在 OCD 患者中未发现 5-HTTVNTR 等位基因型或基因分布与正常对照组之间有显著差异; Ogilvie 等(1996)报道 5-HTTVNTR 多态性的地重复次数等位基因与抑郁障碍的发生有关。王振等(2005)研究指出 5-HTTVNTR 的基因型分布和等位基因频率在 OCD 组合正常对照组之间有显著差异。目前强迫症与 5-HTTVNTR 基

因多态性之间的关系已被国内外研究者广泛地研究,但由于这些研究多数为小样本研究,其人口变量统计学差异显著,结果也并不完全一致,可能造成结果可信度不高,因此有必要对些研究结果进行合并分析。

3. 多巴胺能系统(Dopaminergic System)

3.1. 儿茶酚胺氧位甲基转移酶(Catechol-O-Methyltransferase, COMT)基因

在强迫症治疗实践中,有时候会发现某些患者对于 SSRI 类药物无明显反应,但经过低剂量的抗精神病药物治疗后却能明显改善临床症状,这提示了强迫症中多巴胺能的作用,也为研究多巴胺相关候选基因提供了依据。COMT 是降解 CA 类神经递质的关键酶之一,编码 COMT 的基因位于染色体 22q11 (Liu et al., 2011),该区域的微小缺失会导致患者出现强迫症、精神分裂症等精神疾病。儿茶酚胺-O-甲基转移酶(COMT)基因是参与多巴胺新陈代谢的酶和多巴胺能神经传递的关键调节器。COMT 基因 158 位 (Val158Met, rs4680)密码子上的 G 被 A 所替代,导致该基因的第 8 个氨基酸残基 Val 与 Met 置换,随后 COMT 酶的活性减低至 1/4~1/3。Val158Met (rs4680)多态性含有两种等位基因,即 H (Val158), L (Met158),以及 H/H、H/L、L/L 三种基因型,其中 L 等位基因使 COMT 酶活性降低,降解 CA 能力减弱,可以导致 COMT 活性成倍的减少,大脑中多巴胺含量增加,因此 L 等位基因可能是强迫症的风险因子目前已被广泛用于强迫症的研究。另一种研究较多的多态性为-287A > G (rs2075507),位于 COMT 基因启动子区域,含有 A、G 两种等位基因,以及 A/A、A/G、G/G 三种基因型,与 A/A 基因型相比,G/G 基因型的 COMT 活性相对较低(Wang et al., 2009)。

Gamarena 等对 210 例强迫症患者进行对照研究显示,DRD4 等位基因与 OCD 有显著相关。一篇关于 261 例强迫症的文献报道称,符合 Yale-Brown 强迫症状清单表中“反复/确认”症状群的患者与 COMT 的 Met/Met 基因型存在显著相关。该症状群包括性、宗教、躯体、与伤害相关的想法,以及各种相应的强迫行为,如反复检查等。(Niehaus et al., 2001)则发现 COMT 杂合基因型在高加索人群的强迫症患者中更为常见。但(Walitzka et al., 2008)在早发性强迫症的研究中却并没有发现 COMT 传递不平衡的相关证据。更有研究指出,COMT 基因型存在性别差异,但研究结果并不一致。Melo-Felippe 等(2016)针对巴西强迫症患者展开进一步的研究,发现与没有表现出囤积行为的女性患者相比,女性囤积者中 Val158Met L 等位基因及 LL 基因型分布频率较高。

3.2. 单胺氧化酶(Monoamine Oxidases, MAO-A/B)

单胺氧化酶(MAO)催化单胺的氧化,包括 MAO-A、MAO-B 两种形式。MAOA 和 MAOB 由两个相邻的 X 染色体基因编码,这两种形式在功能上存在一些差异(Karayorgou et al., 1999)。虽然对 MAOA 的研究较热门,但 MAOB 作为神经胶质细胞合成 γ -氨基丁酸(GABA)过程中的关键酶,在强迫症的发病中也起到至关重要的作用(Yoon et al., 2014)。除此之外,最近几个 MAOB 基因已经被证明与精神分裂症和自闭症等疾病有关(Andreou et al., 2014),因此,对于 MAOB 基因的研究也不能忽略。

关于强迫症的分子遗传学的研究越来越深入,有些研究者意识到作用于人的发展的因素不仅仅只有遗传,还包括可能环境影响,环境与遗传的交互作用的影响。2016 年,McGregor 等(2016)使用逻辑回归模型对基因和基因(GxG),基因与环境的相互作用(GxE)进行了评估。其中 GxG 研究发现 COMTrs362204 分别与 MAOBrs1799836 和 rs6651806 相互影响,增加了强迫症的发病风险,研究还指出 MAOB 单体型 rs1799836- rs5905449-rs6651806-rs5905512 与强迫症相关,经过多重测试纠正后,强迫症仅与 MAOB, CACG 单体型相关,该单体型增加了患强迫症的风险,而 CGCG 和 TGGA 单体型则趋向于降低强迫症的发病风险。GxE 研究证实,童年的创伤与 COMT, MAOA 和 MOAB 中的单体型相互影响,但只有性虐

待通过影响单倍体分布频率增加强迫症的患病风险。

4. 谷氨酸系统(Glutamatergic System)

4.1. 谷氨酸转运体基因(SLC1A1)

SLC1A1 位于染色体 9p24, 编码神经元谷氨酸转运体(EAAT3), 其位于哺乳动物 30%~40%神经突触后膜上, 主要分布在纹状体, 丘脑等区域(Nieouillon et al., 2006), EAAT3 通过快速移除突出间隙的谷氨酸来调节谷氨酸水平, 因此编码该转运体的基因也备受关注。位于染色体 9p24 上的神经元谷氨酸转运体(SLC1A1)基因是极少数通过联动峰值定位的强迫症候选基因。谷氨酸是哺乳动物中枢神经系统最重要的神经递质, 如果细胞外谷氨酸浓度过高, 会过度兴奋谷氨酸受体而导致神经细胞死亡。由于细胞外没有能分解谷氨酸的酶, 释放的谷氨酸几乎完全依赖神经元以及神经胶质细胞膜上的谷氨酸转运体的摄取来保持谷氨酸浓度的相对稳定。

许多研究报告了强迫症的发病与 SLC1A1 及其附近的多个单核苷酸多态性之间存在关联。谷氨酸转运体(SLC1A1)基因编码谷氨酸转运体 EAAC-1, 该转运体在大脑中通过调节细胞外谷氨酸水平影响谷氨酸能的神经传递。人类全基因组扫描, 也提示 SLC1A1 基因可能是 OCD 的易感基因(Walitzka et al., 2010)。在既往关于 SLC1A1 和 OCD 关系的研究中结论并不完全一致(Arnold, 2006; Dickel et al., 2006)研究指出 SLC1A1 基因的单核苷酸多态性(single nucleotide polymorphism, SNP)和 OCD 之间存在正相关(Shugart et al., 2009), 部分研究指出致病系多个 SNP 位点组成的单倍体, 而非单独的 SNP (Samuels et al., 2011)。国内外研究者对 SLC1A1 基因多态性基因位点研究主要集中于 rs301430, rs12682807, rs10491734, rs3780412, rs301434, rs30978789, rs301979, rs2078657, rs3708412 等基因位点上。其中研究结论较一致的基因位点是 rs301430, rs301434, rs301979。任建娟等(2020)年选择了 SLC1A1 基因的 3 个位点(rs301430、rs301434、rs301979)进行多态性检测研究得出 SLC1A1 基因 rs301979 位点可能是女性 OCD 的易感基因位点, rs301430、rs301434、rs301979 的单倍体 T-A-G 可能与中国汉族人群 OCD 发病相关。而丛金芝和张心华(2016)采用聚合酶链式反应与限制性片段长度多态性(PCR-RFLP)技术, 测定 438 例 OCD 病人和 467 例健康对照者 SLC1A1 基因 rs3087879 位点的基因型, 分析该位点基因型频率、等位基因频率分布 OCD 的关联性研究表明中国汉族人群中, SLC1A1 基因 rs3087879 位点 SNP 可能与 OCD 发病无关联性。方圆(2021)用聚合酶链反应(Polymerase Chain Reaction, PCR)、琼脂糖凝胶电泳以及直接测序法测定 SLC1A1 基因中 rs301434、rs2072657 位点的等位基因和基因型频率研究分析 42 例 OCD 病人与对照组, 得出 SLC1A1 基因 rs301434、rs301434 位点可能与强迫症的发病可能无关联性。而黄兴(2020)探究(SLC1A1)谷氨酸转运蛋白基因四个位点 rs10491734, rs3780412, rs301434 和 rs3087879 以及单倍体的多态性与中国汉族人群 438 名强迫症的关联性研究指出谷氨酸转运体基因 SLC1A1 rs301434、rs3780412 位点的多态性以及单倍型 G-A-A-G, G-G-A-G, G-A-G-G 与强迫症的发病之间存在关联。

4.2. 谷氨酸受体基因(Glutamate Receptor, Ionotropic, N-Methyl-D-Aspartate 2B, GRIN2B)

GRIN2B 基因位于 12p12, 负责编码谷氨酸转运蛋白 N-甲基-D-天门冬氨酸受(N-methyl-D-aspartate, NMDA)体的一个亚单位 NR2B, 并在与强迫症发病有关的成人脑区高度表达(Grünblatt et al., 2014)。NMDA 受体中 NR2 亚基是哺乳动物大脑中主要的兴奋性神经递质受体, 也是谷氨酸激动剂的结合位点, NMDA 可能参与神经系统的发育过程, 此外, NMDA 拮抗剂美金刚在强迫症治疗中也被证明是有效的, 因此, 谷氨酸受体基因异常也可能参与强迫症的发病机制。Arnold 等(Arnold et al., 2009a)证实 GRIN2B 的一个单核苷酸多态性(-200T/G; rs1019385)和儿童强迫症患者的前扣带皮层(ACC)的谷氨酸浓度的降低

存在一定关联。与携带 T 等位基因的个体相比, GG 基因型患者的 ACC 谷氨酸浓度降低(Arnold et al., 2009b), 因此, G 等位基因可能是一种保护性因子。在分析强迫症亚型时, Alonso et al. (2012)观察到, GRIN2B 多态性与强迫污染观念及强迫洗涤行为存在显著关联。

国内外聚焦于 GRIN2B 基因与强迫症之间的关系的研究探索有十几项, 但得出的结论并不非常一致, 其中在一项针对巴西强迫症患者的基因研究中, 学者评估了 rs1019385 与发病年龄和具体症状维度之间的相关性, 观察到强迫性排序与 T 等位基因之间的显著关联。Logistic 回归分析证实, 在控制风险因子后, TT 基因型是强迫性排序的预测因子, 而对性别和发病年龄没有影响。此外, 相关研究发现携带 T 等位基因的患者往往会出现强迫性检查症状(Kohlrausch et al., 2016)。

4.3. SAPAP3 蛋白基因

在小鼠模型和人类遗传学研究中, 支持谷氨酸在强迫症中发挥作用的蛋白质家族是 SAPAP 或 DLGAP (人类), SAPAP3 是 SAPAP 家族中唯一存在纹状体中的编码蛋白(吴海苏等, 2016)。大脑皮层下纹状体是人体信息处理中心, 不同的神经元通过该中心传出的信号接受任务。蛋白质 SAPAP3 把这些信号分门别类地从中心的一个部门传到下一个部门, 直到将大脑完成的抉择判断交给相应的神经元去完成任务。为了分析 SAPAP3 的生理功能, Welch et al. (2007)研究使用基因敲除法在敲除了小鼠的 SAPAP3 基因后发现小鼠出现了病理性梳理等类似人类强迫症的行为, 当研究人员用选择性 5-HT 再摄取抑制剂(SSRIs)进行治疗后, 小鼠焦虑情绪和过度修饰的行为都有所减轻。随后 Zarate & Manji (2008)研究指出对小鼠进行 SAPAP3 敲除后, 小鼠的皮质纹状体突触存在异常, 这高度提示 SAPAP3 基因可能与强迫症发病存在关联。Wan et al. (2011)研究发现, 在 SAPAP3 敲除小鼠中, AMPARs 介导的内吞作用减少, 其纹状体中的神经传递也随之减少。在 SAPAP3 敲除小鼠中代谢性谷氨酸受体(group 1 metabolic glutamate receptors, mGluR1)也发生了改变, 这些受体在 SAPAP3 敲除小鼠的纹状体 MSN (中型棘突神经元)的树突上比对照组小鼠 MSN 更活跃并且更普遍(Chen et al., 2011)。这些发现表明至少两种类型的谷氨酸受体(AMPArs 和 mGluRs)与 SAPAP3 蛋白质相互作用, 影响强迫症的发病机制。

谢冰等(2009)研究采用新型遗传学标记标签 SNP (tag SNP)和 PCR-RFLP 技术检测 SAPAP3 基因上 rs11264155 位点, 探讨 SAPAP3 基因多态性与强迫症的关系研究得出 SAPAP3 基因 tag SNP rs11264155 位点的多态性可能与强迫症的发生无关联。Li et al. (2012)研究提出 DLGAP3 是 SAPAP3 的人类同源物, 并且与影响大脑的疾病有关, 如精神分裂症和 Tourette 综合征。而 Bienvenu et al. (2009)对 383 个家庭的家族关联研究发现虽然有一些单核苷酸多态性与拔毛症等类似的疾病有关联, 但是 DLGAP3 中并没有单核苷酸多态性或单倍型与强迫症相关。随后, Boardman et al. (2011)检测了 7 个多态性位点, 单个基因座分析显示, rs11583978 与拔毛症显著相关。研究还发现早发型强迫症患者与 DLGAP3 单倍体型(rs11583978-rs7541937-rs6662980-rs4652867)存在明显关联。除此之外, 首次在强迫症全基因组关联研究上(GWAS)提出了该基因家族的另一个成员, DLGAP1 可能参与强迫症的发病(Mattheisen et al., 2015)。

5. 小结与展望

结合国内外研究分析, 对强迫症候选基因的研究主要集中于五羟色胺、多巴胺以及谷氨酸神经递质基因, 但国内外研究得出的结论并没有达到高度的一致, 分析原因, 可能受以下几个原因影响: 1) 基因选取位点过少, 实验样本量较小, 提供信息量有限, 不足以得出有统计学意义的结果; 2) 强迫症谱系存在多种亚型, 而每一种亚型都可能存在较为复杂的多基因疾病, 多个不同的基因同时作用, 而每个基因所起的作用很小, 同时环境因素对疾病的发生也起到重要作用。因此在检验某一个基因与疾病的关系时可能难以达到显著性水平; 3) 疾病发生发展的机制非常复杂, 可能存在很多未知通路, 既可能存在连

锁不平衡, 又可能存在基因修饰后表型不同, 也可能存在基因多效性等, 所以不能肯定强迫症的发生完全是由基因多态性而引起的; 4) 人种种族的不同对研究结果产生影响, 不同种族人群可能有着不同的遗传基因, 人口变量统计差异显著, 所以造成不同人群的研究得出不一致的结果; 5) 早发型强迫症患者和晚发型强迫症患者的基因多态性也有显著的差异, 这提示早发型和晚发型强迫症患者可能有着不同的致病基因机制。综合这些因素都高度提示了强迫症不同亚型之间可能有着不同的致病基因, 且不同种族人群基因位点有差异, 未来研究对强迫症亚型和早发晚发型进行分层研究可能会得出更具有信度或一致性的结论; 对不同种族的强迫症病人进行对照组实验, 综合分析不同种族人群的基因位点差异; 加强不同国家之间的合作, 建立人类全球基因库, 可能对研究各种心理疾病的遗传机制有着重大的帮助。

参考文献

- 从金芝, 张心华(2016). SLC1A1 基因 rs3087879 位点多态性与强迫症的关系. *青岛大学医学院学报*, (3), 345-347+351.
- 方圆(2021). *SLC1A1 基因多态性与强迫症的关联性研究*. 硕士学位论文, 乌鲁木齐: 新疆医科大学.
- 冯冬梅, 甘露春, 梁颂游, 刘金英, 代娟, 石乔, 陶炯, 等(2010). 5-羟色胺转运体基因多态性与强迫症的相关性研究. *中国现代医生*, 48(2), 9-11.
- 何小燕, 马梁红, 李存超, 王睿(2012). 强迫症与 5-羟色胺转运体基因多态性遗传关联病例对照研究的 meta 分析. *中国心理卫生杂志*, 26(9), 669-675.
- 黄兴(2020). *SLC1A1 谷氨酸转运蛋白基因与中国汉族强迫症的关联研究*. 硕士学位论文, 青岛: 青岛大学.
- 刘延辉, 张心华, 张立霞(2013). 5-HTR2A 基因-1438A/G 多态性与强迫症及舍曲林疗效的关联研究. *上海交通大学学报(医学版)*, 33(8), 1112-1116.
- 乔娟, 朱相华, 赵后锋, 耿德勤(2013). 5-HTTLPR 基因多态性与强迫症的相关性研究. *精神医学杂志*, 26(5), 351-353.
- 任建娟, 唐牟尼, 陈晓莹, 傅正闯(2020). SLC1A1 基因多态性与中国汉族人群强迫症的相关性. *温州医科大学学报*, 50(3), 237-240.
- 王振, 肖泽萍, 汪栋祥, 江三多(2006). 5-羟色胺 2A 受体基因多态性与强迫症的关系. *上海交通大学学报(医学版)*, 26(4), 359-361.
- 王振, 肖泽萍, 徐勇, 张野, 陈珏, 邹政, 江三多(2005). 5-羟色胺转运体基因多态与强迫症的关系. *上海第二医科大学学报*, 25(9), 918-921.
- 吴海苏, 徐一峰, 肖泽萍, 等(2016). 汉族人群 SAPAP3 基因多态性与强迫症关系的病例对照研究. *神经疾病与精神卫生*, 16(2), 132-134, 135.
- 谢冰, 寇长贵, 史杰萍, 赵旭善, 赵凌云, 杨莉, 黄悦勤(2009). SAPAP3 基因多态性与强迫症的关联性分析. *吉林大学学报(医学版)*, 35(1), 150-153.
- 杨永信, 吴少兰, 郑振宝, 陈希(2007). 住院强迫症患者发病相关因素的调查分析. *中国医药导报*, 4(17), 159-160.
- AACAP (2012). Practice Parameter for the Assessment and Treatment of Children and Adolescents with Obsessive-Compulsive Disorder. *Journal of the American Academy of Child & Adolescent Psychiatry*, 51, 98-113. <https://doi.org/10.1016/j.jaac.2011.09.019>
- Alonso, P., Gratacós, M., Segalàs, C. et al. (2012). Association between the NMDA Glutamate Receptor GRIN2B Gene and Obsessive Compulsive Disorder. *Journal of Psychiatry and Neuroscience*, 37, 273-281. <https://doi.org/10.1503/jpn.110109>
- Alsobrook, I. J., Leckman, J. F., Goodman, W. K. et al. (1999). Segregation Analysis of Obsessive-Compulsive Disorder Using Symptom Based Factor Scores. *American Journal of Medical Genetics*, 88, 669-675. [https://doi.org/10.1002/\(SICI\)1096-8628\(19991215\)88:6<669::AID-AJMG17>3.0.CO;2-N](https://doi.org/10.1002/(SICI)1096-8628(19991215)88:6<669::AID-AJMG17>3.0.CO;2-N)
- Andreou, D., Söderman, E., Axelsson, T. et al. (2014). Polymorphisms in Genes Implicated in Dopamine, Serotonin and Noradrenalin Metabolism Suggest Association with Cerebrospinal Fluid Monoamine Metabolite Concentrations in Psychosis. *Behavioral and Brain Functions*, 10, 26. <https://doi.org/10.1186/1744-9081-10-26>
- Arnold, P. D., Sicard, T., Burroughs, E. et al. (2006). Glutamate Transporter Gene SLC1A1 Associated with Obsessive Compulsive Disorder. *Archives of General Psychiatry*, 63, 769-776. <https://doi.org/10.1001/archpsyc.63.7.769>
- Arnold, P. D., Macmaster, F. P., Richter, M. A. et al. (2009a). Glutamate Receptor Gene (GRIN2B) Associated with Reduced Anterior Cingulate Glutamatergic Concentration in Pediatric Obsessive Compulsive Disorder. *Psychiatry Research*,

- 172, 136-139. <https://doi.org/10.1016/j.psychresns.2009.02.005>
- Arnold, P. D., Macmaster, F. P., Hanna, G. L. et al. (2009b). Glutamate System Genes Associated with Ventral Prefrontal and Thalamic Volume in Pediatric Obsessive-Compulsive Disorder. *Brain Imaging and Behavior*, 3, 64-76. <https://doi.org/10.1007/s11682-008-9050-3>
- Baca-Garcia, E., Vaquero-Lorenzo, C., Diaz-Hernandez, M. et al. (2007). Association between Obsessive-Compulsive Disorder and a Variable Number of Tandem Repeats Polymorphism in Intron 2 of the Serotonin Transporter Gene. *Progress in Neuro-Psychopharmacology & Biological Psychiatry*, 31, 416-420. <https://doi.org/10.1016/j.pnpbp.2006.10.016>
- Bebbington, P. E. (1998). Epidemiology of Obsessive-Compulsive Disorder. *The British Journal of Psychiatry*, 173, 2-6. <https://doi.org/10.1192/S0007125000297833>
- Bengel, D., Greenberg, B. D., Cora-Locatelli, G. et al. (1999). Association of the Serotonin Transporter Promoter Regulatory Region Polymorphism and Obsessive-Compulsive Disorder. *Molecular Psychiatry*, 4, 463-464. <https://doi.org/10.1038/sj.mp.4000550>
- Bienvenu, O. J., Wang, Y., Shugart, Y. Y. et al. (2009). Sapap3 and Pathological Grooming in Humans: Results from the OCD Collaborative Genetics Study. *American Journal of Medical Genetics B Neuropsychiatric Genetics*, 150B, 710-720. <https://doi.org/10.1002/ajmg.b.30897>
- Boardman, L., van der Merwe, L., Lochner, C. et al. (2011). Investigating SAPAP3 Variants in the Etiology of Obsessive-Compulsive Disorder and Trichotillomania in the South African White Population. *Comprehensive Psychiatry*, 52, 181-187. <https://doi.org/10.1016/j.comppsy.2010.05.007>
- Camarena, B., Rinetti, G., Cruz, C. et al. (2001). Association Study of the Serotonin Transporter Gene Polymorphism in Obsessive Compulsive Disorder. *International Journal of Neuropsychopharmacology*, 4, 269-272. <https://doi.org/10.1017/S1461145701002516>
- Chen, M., Wan, Y., Ade, K. et al. (2011). Sapap3 Deletion Anomalously Activates Short Term Endocannabinoid-Mediated Synaptic Plasticity. *Journal of Neuroscience*, 31, 9563-9573. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.1701-11.2011>
- Devor, E. J., Magee, H. J., Dill-Devor, R. M. et al. (1999). Serotonin Transporter Gene (5-HTT) Polymorphisms and Compulsive Buying. *American Journal of Medical Genetics*, 88, 123-125. [https://doi.org/10.1002/\(SICI\)1096-8628\(19990416\)88:2<123::AID-AJMG5>3.0.CO;2-S](https://doi.org/10.1002/(SICI)1096-8628(19990416)88:2<123::AID-AJMG5>3.0.CO;2-S)
- Dickel, D. E., Veenstravander Weele, J., Coxn, J. et al. (2006). Association Testing of the Positional and Functional Candidate Gene SLC1A1/EAAC1 in Early-Onset Obsessive Compulsive Disorder. *Archives of General Psychiatry*, 63, 778-785. <https://doi.org/10.1001/archpsyc.63.7.778>
- Greenberg, B. D., Tolliver, T. J., Huang, S. J. et al. (1999). Genetic Variation in the Serotonin Transporter Promoter Region Affects Serotonin Uptake in Human Blood Platelets. *American Journal of Medical Genetics*, 88, 83-87. [https://doi.org/10.1002/\(SICI\)1096-8628\(19990205\)88:1<83::AID-AJMG15>3.0.CO;2-0](https://doi.org/10.1002/(SICI)1096-8628(19990205)88:1<83::AID-AJMG15>3.0.CO;2-0)
- Grünblatt, E., Hauser, T. U., & Walitza, S. (2014). Imaging Genetics in Obsessive-Compulsive Disorder: Linking Genetic Variations to Alterations in Neuroimaging. *Progress in Neurobiology*, 121, 114-124. <https://doi.org/10.1016/j.pneurobio.2014.07.003>
- Heils, A., Teufel, A., Petri, S. et al. (1996). Allelic Variation of Human Serotonin Transporter Gene Expression. *Journal of Neurochemistry*, 66, 2621-2624. <https://doi.org/10.1046/j.1471-4159.1996.66062621.x>
- Karayiorougou, M., Sobin, C., Blundell, M. L. et al. (1999). Family-Based Association Studies Support a Sexually Dimorphic Effect of COMT and MAOA on Genetic Susceptibility to Obsessive-Compulsive Disorder. *Biological Psychiatry*, 45, 1178-1189. [https://doi.org/10.1016/S0006-3223\(98\)00319-9](https://doi.org/10.1016/S0006-3223(98)00319-9)
- Kohlrausch, F. B., Giori, I. G., Melo-Felippe, F. B. et al. (2016). Association of GRIN2B Gene Polymorphism and Obsessive Compulsive Disorder and Symptom Dimensions: A Pilot Study. *Psychiatry Research*, 243, 152-155. <https://doi.org/10.1016/j.psychres.2016.06.027>
- Li, J. M., Lu, C. L., Cheng, M. C. et al. (2012). Exonic Resequencing of the DLGAP3 Gene as a Candidate Gene for Schizophrenia. *Psychiatry Research*, 208, 84-87. <https://doi.org/10.1016/j.psychres.2012.12.015>
- Liu, S., Liu, Y., Wang, H. et al. (2011). Association of Catechol-O-methyl Transferase (COMT) Gene-287A/G Polymorphism with Susceptibility to Obsessive-Compulsive Disorder in Chinese Han Population. *American Journal of Medical Genetics. Part B, Neuropsychiatric Genetics*, 156B, 393-400. <https://doi.org/10.1002/ajmg.b.31173>
- Mattheisen, M., Samuels, J. F., Wang, Y. et al. (2015). Genome-Wide Association Study in Obsessive-Compulsive Disorder: Results from the OCGAS. *Molecular Psychiatry*, 20, 337-344. <https://doi.org/10.1038/mp.2014.43>
- McDougle, C. J., Epperson, C. N., Price, L. H. et al. (1998). Evidence for Linkage Disequilibrium between Serotonin Transporter Protein Gene (SLC6A4) and Obsessive Compulsive Disorder. *Molecular Psychiatry*, 3, 270-273. <https://doi.org/10.1038/sj.mp.4000391>
- McGregor, N. W., Hemmings, S. M. J., Erdman, L. et al. (2016). Modification of the Association between Early Adversity

- and Obsessive Compulsive Disorder by Polymorphisms in the MAOA, MAOB and COMT Genes. *Psychiatry Research*, 246, 527-532. <https://doi.org/10.1016/j.psychres.2016.10.044>
- Meira-Lima, I., Shavitt, R. G., Miguita, K. et al. (2004). Association Analysis of the Catechol-o-methyltransferase (COMT), Serotonin Transporter (5-HTT) and serotonin2A Receptor (5HT2A) Gene Polymorphisms with Obsessive-Compulsive Disorder. *Genes, Brain and Behavior*, 3, 75-79. <https://doi.org/10.1046/j.1601-1848.2003.0042.x>
- Melo-Felippe, F. B., de Salles Andrade, J. B., Giori, I. G. et al. (2016). Catechol-O-Methyltransferase Gene Polymorphisms in Specific Obsessive-Compulsive Disorder Patients' Subgroups. *Journal of Molecular Neuroscience*, 58, 129-136. <https://doi.org/10.1007/s12031-015-0697-0>
- Murphy, D. L., & Lesch, K. P. (2008). Targeting the Murine Serotonin Transporter: Insights into Human Neurobiology. *Nature Reviews Neuroscience*, 9, 85-96. <https://doi.org/10.1038/nrn2284>
- Murray, C. J. L., & Lopez, A. D. (1996). *The Global Burden of Disease: A Comprehensive Assessment of Mortality and Disability from Diseases, Injuries, and Risk Factors in 1990 and Projected to 2020 (Global Burden of Disease and Injury Series)*. Harvard University Press.
- Nestadt, G., Samuels, J., Riddle, M. et al. (2000). A Family Study of Obsessive-Compulsive Disorder. *Archives of General Psychiatry*, 57, 358-363. <https://doi.org/10.1001/archpsyc.57.4.358>
- Nichols, D. E., & Nichols, C. D. (2008). Serotonin Receptors. *Chemical Reviews*, 108, 1614-1641. <https://doi.org/10.1021/cr078224o>
- Niehaus, D. J., Kinnear, C. J., Corfield, V. A. et al. (2001). Association between a Catechol-o-methyltransferase Polymorphism and Obsessive-Compulsive Disorder in the Afrikaner Population. *Journal of Affective Disorders*, 65, 61-65. [https://doi.org/10.1016/S0165-0327\(00\)00246-9](https://doi.org/10.1016/S0165-0327(00)00246-9)
- Nieoullon, A., Canolle, B., Masmejean, F. et al. (2006). The Neuronal Excitatory Amino Acid Transporter EAAC1/EAAT3: Does It Represent a Major Actor at the Brain Excitatory Synapse? *Journal of Neurochemistry*, 98, 1007-1018. <https://doi.org/10.1111/j.1471-4159.2006.03978.x>
- Ogilvie, A. D., Battersby, S., Bubb, V. J. et al. (1996). Polymorphism in Serotonin Transporter Gene Associated with Susceptibility to Major Depression. *The Lancet*, 274, 1527-1531. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(96\)90079-3](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(96)90079-3)
- Ramoz, N., Reichert, J. G., Corwin, T. E. et al. (2006). Lack of Evidence for Association of the Serotonin Transporter Gene SLC6A4 with Autism. *Biological Psychiatry*, 60, 186-191. <https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2006.01.009>
- Samuels, J., Wang, Y., Riddle, M. A. et al. (2011). Comprehensive Family-Based Association Study of the Glutamate Transporter Gene SLC1A1 in Obsessive-Compulsive Disorder. *American Journal of Medical Genetics. Part B, Neuropsychiatric Genetics*, 156, 472-477. <https://doi.org/10.1002/ajmg.b.31184>
- Shugart, Y. Y., Wang, Y., Samuels, J. F. et al. (2009). A Family-Based Association Study of the Glutamate Transporter Gene SLC1A1 in Obsessive-Compulsive Disorder in 378 Families. *American Journal of Medical Genetics. Part B, Neuropsychiatric Genetics*, 150, 886-892. <https://doi.org/10.1002/ajmg.b.30914>
- Tot, S., Erdal, M. E., Yazici, K. et al. (2003). T102C and -1438G/A Polymorphisms of the 5-HT2A Receptor Gene in Turkish Patients with Obsessive Compulsive Disorder. *European Psychiatry*, 18, 249. [https://doi.org/10.1016/S0924-9338\(03\)00066-X](https://doi.org/10.1016/S0924-9338(03)00066-X)
- Walitza, S., Wendland, J. R., Gruenblatt, E. et al. (2010). Genetics of Early-Onset Obsessive-Compulsive Disorder. *European Child & Adolescent Psychiatry*, 19, 227-235. <https://doi.org/10.1007/s00787-010-0087-7>
- Walitza, S., Wewetzer, C., Warnke, A. et al. (2002). 5-HT2A Promoter Polymorphism-1438G/A in Children and Adolescents with Obsessive Compulsive Disorders. *Molecular Psychiatry*, 7, 1054-1057. <https://doi.org/10.1038/sj.mp.4001105>
- Walitza, S., Scherag, A., Renner, T. J. et al. (2008). Transmission Disequilibrium Studies in Early Onset of Obsessive-Compulsive Disorder for Polymorphisms in Genes of the Dopaminergic System. *Journal of Neural Transmission*, 115, 1071-1078. <https://doi.org/10.1007/s00702-008-0051-6>
- Wan, Y., Feng, G., & Calakos, N. (2011). Sapap3 Deletion Causes mGluR5-Dependent Silencing of AMPAR Synapses. *Journal of Neuroscience*, 31, 16685-16691. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.2533-11.2011>
- Wang, Z., Xiao, Z., Inslicht, S. S. et al. (2009). Low Expression of Catecholamine-O-methyl-transferase Gene in Obsessive Compulsive Disorder. *Anxiety Disorders*, 23, 660-664. <https://doi.org/10.1016/j.janxdis.2009.02.004>
- Welch, J. M., Lu, J., Rodriguiz, R. M. et al. (2007). Corticostriatal Synaptic Defects and OCD-Like Behaviours in Sapap3-Mutant Mice. *Nature*, 448, 894-900. <https://doi.org/10.1038/nature06104>
- Yoon, B. E., Woo, J., Chun, Y. E. et al. (2014). Glial GABA, Synthesized by Monoamine Oxidase B, Mediates Tonic Inhibition. *The Journal of Physiology*, 592, 4951-4968. <https://doi.org/10.1113/jphysiol.2014.278754>
- Zarate, C. A., & Manji, H. K. (2008). The Role of AMPA Receptor Modulation in the Treatment of Neuropsychiatric Diseases. *Experimental Neurology*, 211, 7-10. <https://doi.org/10.1016/j.expneurol.2008.01.011>