

12 ~ 15mm, 或有进展者, 应建议行胎儿头颅 MRI 检查, 出生后严密随访神经行为的发育。

参考文献

- 1 D'Addario V. The role of ultrasonography in recognizing the cause of fetal cerebral ventriculomegaly[J]. J Perinat Med, 2004, 32(1): 5 - 12
- 2 李胜利. 胎儿畸形产前超声诊断学[M]. 北京: 人民军医出版社, 2004: 147 - 152
- 3 Almog B, Gamzu R, Achiron R, *et al.* Fetal lateral ventricular width: what should be its upper limit? A prospective cohort study and reanalysis of the current and previous data[J]. J Ultrasound Med, 2003, 22(1): 39 - 43
- 4 Gaglioti P, Danelon D, Bontempo SP, *et al.* Fetal cerebral ventriculomegaly: outcome in 176 cases[J]. Ultrasound Obstet Gynecol, 2005, 25(4): 372 - 377
- 5 Falip C, Blanc N, Maes E, *et al.* Postnatal clinical and imaging follow-up of infants with prenatal isolated mild ventriculomegaly: a series

- of 101 cases[J]. Pediatr Radiol, 2007, 37(10): 981 - 989
- 6 Parilla BV, Endres LK, Dinsmoor MJ, *et al.* In utero progression of mild fetal ventriculomegaly[J]. Int J Gynecol Obstet, 2006, 93(2): 106 - 109
- 7 Ouahba J, Luton D, Vuillard E, *et al.* Prenatal isolated mild ventriculomegaly: outcome in 167 cases[J]. BJOG, 2006, 113(9): 1072 - 1079
- 8 Melchiorre K, Bhide A, Gika AD, *et al.* Counseling in isolated mild fetal ventriculomegaly[J]. Ultrasound Obstet Gynecol, 2009, 34(2): 212 - 224
- 9 Greco P, Vimercati A, De Cosmo L, *et al.* Mild ventriculomegaly as a Counseling challenge[J]. Fetal Diagn Ther, 2001 16(6): 398 - 401
- 10 Graham E, Duhl A, Ural S, *et al.* The degree of antenatal ventriculomegaly is related to pediatric neurological morbidity[J]. J Matern Fetal Med, 2001, 10(4): 258 - 263

(收稿: 2011 - 01 - 25)

(修回: 2011 - 02 - 16)

COMTval158met 基因多态性对抑郁症易感性的影响及抗抑郁剂疗效相关性研究

林 敏 沈鑫华 钱敏才 袁勇贵 孙菊水 钟 华 杨剑虹 李 良 关铁峰 沈仲夏

摘 要 **目的** 探讨儿茶酚胺氧位甲基转移酶 (COMTval158met) 基因多态性和抑郁症的发病及抗抑郁剂临床疗效的相关性。**方法** 对 275 例抑郁症患者采用随机数字表法给予文拉法辛缓释剂或帕罗西汀片治疗 6 周; 于治疗前和治疗 1、2、4 及 6 周后采用汉密尔顿抑郁量表 (HAMD17) 评定抑郁严重程度和疗效; 抽取所有患者及 202 例正常对照组的静脉血, 采用聚合酶链反应 - 限制性片段长度的多态性 (PCR - RFLP) 方法检测 COMTval158 met 各突变点基因多态性并进行基因分型。**结果** 研究组的 Met/Met、Val/Met、Val/Val 基因型及 Met、Val 等位基因频率和正常对照组的差异无显著性 (P 均 > 0.05)。两治疗组的痊愈组和非痊愈组之间及和正常对照组的 COMTval158met 等位基因频率和基因型频率差异均无显著性 (P 均 > 0.05)。**结论** COMTval158me 基因多态性可能和抑郁症的发生、疗效无关联性。

关键词 抑郁症 儿茶酚胺氧位甲基转移酶 基因多态性 疗效

Association between Polymorphism of the COMTval158met and Susceptivity of Depression and Efficacy of Antidepressant. Lin Min, Shen Xinhua, Qian Mincai, *et al.* The Third Hospital of Huzhou, Zhejiang 313000, China

Abstract Objective To explore the association between val158met polymorphism in the catechol - O - methyl - transferase gene and onset of depression and efficacy of antidepressant. **Methods** Totally 275 depression patients were randomly digits table assigned to venlafaxine or paroxetine treated for 6 weeks. The severity and efficacy was assessed with the Hamilton rating scale for depression before and after 1, 2, 4 and 6 week antidepressant treatment. The polymorphism of the COMTval158met was analyzed by using polymerase chain reaction - restriction fragment length polymorphism in depression patients and 202 normal controls. **Results** There was no significant difference in the frequency of Met/Met, Val/Met, Val/Val genotype and Met, Val allele between the research group and normal group ($P >$

基金项目: 2007 年浙江省科技计划面上项目 (2007C33043)

作者单位: 313000 湖州, 浙江省湖州市第三人民医院神经症与心身疾病科 (林敏、沈鑫华、钱敏才、关铁峰、沈仲夏); 精神科 (孙菊水、钟华、杨剑虹、李良); 东南大学附属中大医院心理精神科 (袁勇贵)

通讯作者: 沈鑫华, 电子信箱: shenxinhuasun@sina.com

0.05)。There was no significant difference in the polymorphism of the COMTval158met among the remission group, the non-remission group and normal controls ($P > 0.05$)。 **Conclusion** Polymorphism of the COMTval158met may be not associated with onset of depression and efficacy of antidepressant.

Key words Depression; Catechol-O-methyl-transferase; Gene polymorphism; Efficacy

抑郁症是常见病、多发病。Micheal 等^[1]报告的我国 4 省流行病学调查结果显示, 抑郁症的月患病率为 6%。抑郁症的病因不明, 可能的相关因素很多, 其中一个方面涉及到遗传学, 有较多的候选基因^[2,3]。治疗方面, 目前主要是使用抗抑郁药物, 但抗抑郁药物的总体疗效也不尽如人意, 一般认为 8 周治疗的有效率约 67%, 无效 33% 左右^[4]。与疗效可能相关的基因也很多^[5-7]。我们在众多的候选基因中选取儿茶酚胺氧化甲基转移酶 (catechol-O-methyl-transferase, COMT) val158met 做研究, 测定基因多态性, 选取文拉法辛或帕罗西汀抗抑郁治疗。旨在探讨抑郁症患者基因多态性的基因型和等位基因频率分布与正常人有哪些差异, 文拉法辛和帕罗西汀的疗效差异以及是否与可能和 COMTval158met 基因的多态性关联。

对象与方法

1. 对象: (1) 研究组: 研究对象来自湖州市第三人民医院神经症与心身疾病科病区, 于 2007 年 4 月 ~ 2010 年 4 月入组。1) 入组标准: ①符合中国精神障碍分类与诊断标准 (第 3 版) (CCMD-3) 和美国精神障碍诊断统计手册 (第 4 版) (DSM-IV) 抑郁发作的诊断标准; ②基线汉密尔顿抑郁量表 (Hamilton rating scale for depression, HAMD) 17 项评分 ≥ 17 分; ③年龄 15 ~ 80 岁, 性别不限; ④湖州市第三人民医院伦理委员会同意并签署书面知情同意书。2) 排除标准: ①入组前 2 个月系统服用其他影响精神活动的药物, 或任何抗抑郁药物, 或接受过电休克治疗或正在接受系统的心理治疗; ②妊娠或哺乳期妇女; ③已知对药物过敏者; ④有严重自杀倾向; ⑤实验室及辅助检查有明显异常者。3) 入组情况: 共入组 275 人。其中文拉法辛组 136 例, 失访 2 例, 转躁 3 例; 帕罗西汀组 139 例, 失访 2 例, 转躁 1 例。4) 一般资料: 文拉法辛组男性 34 例, 女性 102 例; 年龄 18 ~ 70 岁, 平均年龄 46.44 ± 13.00 岁; 职业: 农民 79 例 (58.1%), 工人 9 例 (6.6%), 个体 15 例 (11.0%), 其他 33 例 (24.3%); 婚姻: 已婚 124 例 (91.2%), 未婚 12 例 (8.8%); 文化程度: 文盲 17 例 (12.5%), 小学 54 例 (39.7%), 中学 52 例 (38.2%), 大专及以上 13 例 (9.6%); 起病年龄 8 ~ 66 岁, 平均年龄 41.24 ± 13.29 岁; 起病形式: 急性 30 例 (22.1%), 亚急性 18 例 (13.2%), 慢性 88 例 (64.7%); 总病程 0.5 ~ 480 个月; 本次病程 0.1 ~ 96 个月; 家族史: 阳性 28 例 (20.6%), 阴性 108 例 (79.4%)。帕罗西汀组男性 37 例, 女性 102 例; 年龄 15 ~ 77 岁, 平均年龄 48.11 ± 13.39 岁; 职业: 农民 83 例 (59.7%), 工人 4 例 (2.9%), 个

体 17 例 (12.2%), 其他 35 例 (25.2%); 婚姻: 已婚 128 例 (92.1%), 未婚 11 例 (7.9%); 文化程度: 文盲 27 例 (19.4%), 小学 41 例 (29.5%), 中学 62 例 (44.6%), 大专及以上 9 例 (6.5%); 起病年龄 14 ~ 74 岁, 平均年龄 42.71 ± 13.86 岁; 起病形式: 急性 32 例 (23.0%), 亚急性 19 例 (13.7%), 慢性 88 例 (63.3%); 总病程 0.5 ~ 504 个月, 本次病程 0.1 ~ 180 个月; 家族史: 阳性 37 例 (26.6%), 阴性 102 例 (73.4%)。以上指标两组间差异均无显著性。(2) 对照组: 同期笔者医院工作人员和参加健康体检者, 共入组 202 例, 其中男性 51 例, 女性 151 例; 年龄 16 ~ 75 岁, 平均年龄 47.31 ± 13.12 岁。入组标准: ①无躯体疾病及精神障碍、物质滥用等; ②神经症筛选量表分 < 2 分; ③年龄、性别与研究组匹配。

2. 方法: (1) 研究组分组随机方法: 随机数字表法。(2) 研究组给药方法: 文拉法辛组服文拉法辛缓释剂 (商品名: 怡诺思, 美国惠氏制药公司生产, 胶囊, 规格: 75mg、150mg), 可变剂量 75 ~ 225mg/d, 6 周末平均剂量 171.07 ± 40.40 mg/d。帕罗西汀组服帕罗西汀 (商品名: 赛乐特, 中美天津史克制药有限公司生产, 片剂, 规格: 20mg), 可变剂量 10 ~ 50mg/d。6 周末平均剂量 33.01 ± 10.21 mg/d。疗程均为 6 周。不合用其他抗抑郁剂和抗精神病药。失眠者可短期合用唑吡坦。(3) 研究组疗效评定: 疗效指标采用汉密尔顿抑郁量表 (HAMD17 项), 在基线及治疗后 1、2、4 及 6 周评定。按 HAMD 总分及减分率来衡量疗效, 总分 ≤ 7 分为痊愈, 减分率 $\geq 50\%$ 为有效, $< 50\%$ 为无效。(4) 实验室检测: 研究组在基线和治疗 6 周后分别抽血 10ml 和 5ml, 乙二胺四乙酸二钾抗凝。1000g 离心 30min, 取血浆置 -70°C 条件保存。对照组在入组时同样方法采样。采用聚合酶链反应-限制性片段长度的多态性 (polymerase chain reaction-restriction fragment length polymorphism, PCR-RFLP) 方法检测患者及健康正常对照组 COMTval158met 突变点基因多态性。①DNA 纯化提取试剂盒 (gent ra, minnesota, USA) 提取外周血白细胞 DNA, -80°C 保存; ②COMTval158met 引物合成分别参见 Daniels 等^[8]的文献, 并经与 Gene Bank 上基因序列核对无误, 由上海英俊生物技术有限公司合成。引物稀释终浓度: 20pmol/L, 其序列如下: COMTval158met 引物序列 Forward primer: 5' - ACTGTG-GCTACTCAGCTGTG - 3' Reverse primer: 5' CCTT TTTCCAG-GTCTGACAA - 3'。PCR 反应体积为 25 μl , 其中 DNA 模板 150ng, 10PCR buffer 2.5 μl , 引物各 1 μl (6.25pmol/ μl), Taq 酶 2.5U (5U/ μl)。热循环参数: 95 $^{\circ}\text{C}$ 预变性 3min, 95 $^{\circ}\text{C}$ 30s, 55 $^{\circ}\text{C}$ 30s, 72 $^{\circ}\text{C}$ 30s, 共 30 个循环。然后 72 $^{\circ}\text{C}$ 延伸 10min, 4 $^{\circ}\text{C}$ 保存。PCR 扩增产物为 164bp。Nla III 内切酶酶切, 取酶切产物 10 μl ,

16% 聚丙烯酰胺凝胶电泳 150min, 溴化乙啶染色 45min 后观察结果。(5)统计学方法:所有入组病例均纳入疗效的意向治疗(ITT)分析,脱落等导致的缺失数据采用末次观测结转法补充。基因频率采用基因计数法,等位基因频率按如下公式计算:等位基因频率 = $[(2 \times \text{纯合子} + \text{杂合子}) \div (2 \times \text{受检总人数})] \times 100\%$ 。基因型比较采用 χ^2 检验,吻合度检验确定是否符合遗传平衡定律(Hardy - Weinberg equilibrium, HWE),采用 H - W 软件完成。应用 SPSS 软件包进行统计处理,计数资料用 F 检验,计量资料用 χ^2 检验。疗效比较用 $Ridit$ 分析。

表 1 研究组和对照组 COMTval158met 基因型及等位基因频率分布 [$n(\%)$]

组别	<i>n</i>	基因型			等位基因	
		Met/Met	Val/Met	Val/Val	Met	Val
研究组	234	16(6.8)	107(45.7)	111(47.4)	139(29.7)	329(70.3)
对照组	177	7(4.0)	97(54.8)	73(41.2)	111(31.4)	243(68.6)
χ^2		4.03			0.26	
<i>P</i>		0.13			0.61	

2. 研究组中文拉法辛治疗组和帕罗西汀治疗组疗效:6 周末文拉法辛治疗组痊愈 72 例(52.9%)、有效 36 例(26.5%)、无效 28 例(20.6%);帕罗西汀治疗组痊愈 59 例(42.4%)、有效 44 例(31.7%)、无效 36 例(25.9%),两组比较,差异无显著性。

表 2 文拉法辛治疗组痊愈、非痊愈患者 COMTval158met 基因型及等位基因频率分布 [$n(\%)$]

组别	<i>n</i>	基因型			等位基因	
		Met/Met	Val/Met	Val/Val	Met	Val
痊愈组	67	5(7.2)	35(50.7)	29(42.0)	45(32.6)	93(67.4)
非痊愈组	61	3(4.9)	28(45.9)	30(49.2)	34(27.9)	88(72.1)
对照组	177	7(4.0)	97(54.8)	73(41.2)	111(31.4)	243(68.6)
χ^2		2.51			0.75	
<i>P</i>		0.64			0.69	

4. 帕罗西汀治疗组痊愈、非痊愈患者、对照组 COMTval158met 基因型及等位基因频率分布:经帕罗西汀治疗的痊愈组、非痊愈组与对照组 3 组之间的

表 3 帕罗西汀治疗组痊愈、非痊愈患者 COMTval158met 基因型及等位基因频率分布 [$n(\%)$]

组别	<i>n</i>	基因型			等位基因	
		Met/Met	Val/Met	Val/Val	Met	Val
痊愈组	43	2(4.7)	21(48.8)	20(46.5)	25(29.1)	61(70.9)
非痊愈组	58	5(8.6)	22(37.9)	31(53.4)	32(27.6)	84(72.4)
对照组	177	7(4.0)	97(54.8)	73(41.2)	111(31.4)	243(68.6)
χ^2		5.90			0.65	
<i>P</i>		0.21			0.72	

讨 论

COMT 基因位于 22 号染色体长臂 1 区 1 带 2 亚

$P < 0.05$ 表示差异有统计学意义。

结 果

1. COMTval196met 基因型及等位基因频率分布:在研究组和对照组均检出 3 种 COMTval158met 基因型(M/M、V/M 和 V/V 型),经吻合度检验,研究组和对照组基因型分布均符合 HWE,两组间等位基因频率和基因型频率差异无显著性(表 1)。

3. 文拉法辛治疗组痊愈、非痊愈患者、对照组 COMTval158met 基因型及等位基因频率分布:经文拉法辛治疗的痊愈组、非痊愈组与对照组 3 组之间的 COMTval158met 基因型及等位基因频率差异均无显著性(表 2)。

COMTval158met 基因型及等位基因频率差异均无显著性(表 3)。

带(22q 11.2)。该基因有 6 个外显子,2 个启动子,2 个(多少是重叠的)开放性阅读框,即 663bp 和

813bp。到目前为止已发现 COMT 基因编码区至少有 8 个单核苷酸多态性变异。COMT 基因编码的是儿茶酚胺氧位甲基转移酶。儿茶酚胺氧位甲基转移酶是儿茶酚胺(包括肾上腺素、去甲肾上腺素和多巴胺)的主要代谢酶^[9]。人类 COMT 基因在其第 4 号外显子存在 1 个 G 与 A 的置换点突变,使其编码的 108/158 位氨基酸由 Val 变成 Met,导致 COMT 酶的 3~4 倍活性改变。当其 108/158 位氨基酸为 Met 时,该酶的活性变为不耐热,即使在生理条件下,其活性也大大降低。众所周知,中枢去甲肾上腺素和多巴胺的水平和抑郁关系密切,所以 COMT 含量或活性异常可能导致抑郁症状^[10]。但 Serretti 等^[11]发现 COMT 基因变异和双相障碍、抑郁症无关联性,而 Mandelli^[12]等认为有关联性,是抑郁的危险因素。国内蔡理荣等^[13]研究发现,抑郁症 COMT A/G 等位基因与基因型频率和正常对照组差别无显著性,但和部分症状可能相关联。

Szegedi 等^[14]研究了 COMT Val(108/158) Met 多态性和疗效的关系,结果发现,米氮平治疗组,而非帕罗西汀治疗组,COMT Val/Val、Val/Met 基因型较 Met/Met 型疗效更好。Anttila 等^[15]报告,COMT 纯合子高频者电痉挛疗效好。Benedetti 等^[16]报告,用帕罗西汀治疗抑郁症,并检测 COMT Val108/158 Met 多态性,发现 Met/Met 效果好,Val/Val 最差。我们研究了 COMT Val158met 的多态性,发现其基因型和等位基因频率与正常对照组差异无显著性。用文拉法辛或帕罗西汀治疗抑郁症,发现 6 周末达痊愈和非痊愈者之间基因型和等位基因频率差异无显著性。和 Szegedi 等^[14] Benedetti 等^[16]的研究结果不一致,也许是人种的差异,也许确实无关联性。就我们的研究推断,COMT Val158met 基因多态性和抑郁症发生、疗效无关联性。

当然抑郁症的病因、疗效的相关因素很多,在以后的研究中需要增加其他的生物学指标一起来进行研究,或许 COMT Val158met 基因多态性可能和其他生物学指标存在交互作用,进而影响抑郁症的发生、治疗反应。

参考文献

- Michael RP, Jingxuan Z, Qichang S, *et al.* Prevalence, treatment, and associated disability of mental disorders in four provinces in China during 2001-05: an epidemiological survey[J]. *Lancet*, 2009, 373 (9680): 2041-2053
- Kiyohara C, Yoshimasu K. Molecular epidemiology of major depressive disorder[J]. *Environ Health Prev Med*, 2009 Mar; 14(2): 71-87
- 吕少妮,任淑敏,郑春惠,等. 抑郁症相关基因的文献计量分析[J]. *中华医学图书情报杂志*, 2009, 18(6): 75-78
- Stahl SM. Stahl's essential psychopharmacology neuroscientific basis and practical applications[M]. 3rd edition. New York: Cambridge University Press. 2008: 514
- 陆峥,陈静. 抗抑郁药疗效差异候选基因研究进展[J]. *国外医学精神病学分册*, 2005, 32(2): 65-68
- 吴志国,方贻儒. 抗抑郁治疗反应的预测因素[J]. *临床精神医学杂志*, 2006, 16(4): 243-245
- 喻妍,赵靖平,杨栋. 影响抗抑郁药物疗效的基因多态性研究进展[J]. *国际精神病学杂志*, 2008, 35(4): 239-243
- Daniels JK, Williams NM, Williams J, *et al.* No evidence for allelic association between schizophrenia and a polymorphism determining high or low catechol O-methyltransferase activity[J]. *Am J Psychiatry*. 1996, 153(2): 268-270
- 王美萍,张文新. COMT 基因多态性与攻击行为的关系[J]. *心理科学进展*, 2010, 18(8): 1256-1262
- Bremner JD, Vythilingam M, Ng CK, *et al.* Regional brain metabolic correlates of alpha-methylparatyrosine-induced depressive symptoms[J]. *JAMA*, 2003, 289(23): 3125-3134
- Serretti A, Rotondo A, Lorenzi C, *et al.* Catechol-O-methyltransferase gene variants in mood disorders in the Italian population[J]. *Psychiatr Genet*, 2006, 16(5): 181-182
- Mandelli L, Serretti A, Marino E. Interaction between serotonin transporter gene, catechol-O-methyltransferase gene and stressful life events in mood disorders[J]. *Int J Neuropsychopharmacol*, 2007 Aug; 10(4): 437-447
- 蔡理荣,张璐璐,郑洪波. 儿茶酚氧位甲基转移酶基因多态性与抑郁症症状表型的关联性研究[J]. *齐齐哈尔医学院学报*, 2009, 30(2): 129-131
- Szegedi A, Rujescu D, Tadic A, *et al.* The catechol-O-methyltransferase Val108/158Met polymorphism affects short-term treatment response to mirtazapine, but not to paroxetine in major depression[J]. *Pharmacogenomics J*, 2005, 5(1): 49-53
- Anttila S, Huuhka K, Huuhka M, *et al.* Catechol-O-methyltransferase (COMT) polymorphisms predict treatment response in electroconvulsive therapy[J]. *Pharmacogenomics J*, 2008, 8(2): 113-116
- Benedetti F, Colombo C, Pirovano A, *et al.* The catechol-O-methyltransferase Val(108/158) Met polymorphism affects antidepressant response to paroxetine in a naturalistic setting[J]. *Psychopharmacology (Berl)*, 2009, 203(1): 155-160

(收稿:2011-05-12)

(修回:2011-06-01)