

· 论著 · 临床 ·

酒依赖共病双相情感障碍患者冲动攻击行为与 5 - HTR1B 基因多态性关联分析

贺长兴¹, 邹韶红^{2*}, 贾丽娜³, 徐向东³, 赵宗峰², 佟钙玉², 张义², 张丞²

(1. 石河子大学医学院, 新疆 石河子 832003;

2. 新疆维吾尔自治区人民医院, 新疆 乌鲁木齐 830001;

3. 新疆精神卫生中心, 新疆 乌鲁木齐 830002

* 通信作者: 邹韶红, E-mail: 3437797095@qq.com

【摘要】目的 探讨酒依赖共病双相情感障碍患者的冲动攻击行为与 5 - HTR1B rs6296 基因多态性的关联, 为酒依赖共病双相情感障碍患者冲动攻击行为导致病理生理改变机制的潜在遗传学差异的研究提供参考。**方法** 采用病例对照研究, 纳入符合《精神障碍诊断与统计手册(第 4 版)》(DSM - IV) 酒依赖共病双相情感障碍诊断标准的患者 230 例, 依据修订版外显攻击行为量表(MOAS)评分分为有冲动攻击行为组($n = 128$)和无冲动攻击性行为组($n = 102$)。通过 PCR 直接测序法对 rs6296 基因多态性进行测定, 并分析 5 - HTR1B rs6296 基因多态性与酒依赖共病双相情感障碍患者冲动攻击行为的关联性。**结果** 酒依赖共病双相情感障碍患者有冲动攻击行为组与无冲动攻击性行为组 rs6296 位点的等位基因频率分布差异无统计学意义($\chi^2 = 2.135, P > 0.05$); 两组 rs6296 位点基因型分布差异无统计学意义($\chi^2 = 2.771, P > 0.05$)。**结论** 酒依赖共病双相情感障碍患者冲动攻击行为与 5 - HTR1B rs6296 基因多态性无关联。

【关键词】 双相情感障碍; 冲动攻击行为; 5 - 羟色胺受体

中图分类号: R749.4

文献标识码: A

doi: 10.11886/j.issn.1007-3256.2019.01.005

Association between the polymorphism of 5 - hydroxy tryptamineta 1B receptor gene and impulsive aggression behavior in patients with comorbid alcohol dependency and bipolar disorder

He Changxing¹, Zou Shaohong^{2*}, Jia Lina³, Xu Xiangdong³, Zhao Zongfeng², Tong Gaiyu², Zhang Yi², Zhang Cheng²

(1. Medical College, Shihezi University, Shihezi 832003, China;

2. People's Hospital of Xinjiang Uygur Autonomous Region, Urumqi 830001, China;

3. Xinjiang Mental Health Center, Urumqi 830002, China

* Corresponding author: Zou Shaohong, E-mail: 3437797095@qq.com

【Abstract】 Objective To investigate the correlation between impulsive aggression behavior and 5 - hydroxy tryptamine 1B receptor (5 - HTR1B) gene polymorphisms in patients with comorbid alcohol dependency and bipolar disorder, and to provide references for understanding the potential genetic differences in the mechanism of pathophysiological changes caused by impulsive aggression of patients with comorbid alcohol dependency and bipolar disorder. **Methods** A total of 230 patients who were diagnosis with alcohol dependency comorbid with bipolar disorder according to the Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, fourth edition (DSM - IV) were recruited. All patients were divided into the impulsive aggression group ($n = 128$) and non - impulsive aggressive behavior group ($n = 102$) according to the Modified Overt Aggression Scale (MOAS) score. The polymorphisms of rs6296 were identified by PCR direct sequencing, in addition the relationship between the differences of 5 - HTR1B rs6296 polymorphisms and impulsive aggression were analyzed. **Results** There was no significant difference between the genotype of rs6296 in the impulsive aggression group ($n = 128$) and the non - impulsive aggressive behavior group ($\chi^2 = 2.135, P > 0.05$). No significant difference was found between the allele frequency of rs6296 in the two groups ($\chi^2 = 2.771, P > 0.05$). **Conclusion** There was no correlation between impulsive aggression behavior and 5 - HTR1B rs6296 polymorphisms in patients with comorbid alcohol dependency and bipolar disorder.

【Keywords】 Bipolar disorder; Impulsive aggression behavior; 5 - hydroxy tryptamine receptor

酒依赖在双相情感障碍患者中较普遍, 45% 的双相情感障碍患者共病酒依赖, 两种疾病共病的终

身患病率约为 35%^[1-3]。双相情感障碍的自杀率是普通人群的 20 ~ 30 倍^[4], 酒精的使用会影响双相情感障碍的预后并增加其复发风险^[5-6]。双相情感障碍遗传度为 60% ~ 85%, 其遗传度与亲属关系程度

存在显著关联^[7-8]。酒依赖的遗传度为 30% ~ 70%，多巴胺 (DA) 系统、5-羟色胺 (5-HT) 系统与酒依赖相关^[9-10]。精神疾病的攻击行为分为手段性、冲动性、精神病性攻击行为，双相情感障碍的攻击行为多数是冲动攻击行为，大脑前额叶皮质 5-HT 能神经元减少与其攻击行为有关^[11-13]。5-HT 及其代谢物水平下降导致冲动攻击行为增加，5-HTR1B 被认为是与人类和啮齿类动物攻击性有关的候选基因，与多种精神病理学有关，包括病理性侵犯、酗酒和自杀等^[14-15]。研究显示，暴露在攻击性环境中的大鼠 5-HTR1B 浓度增加，进而导致大鼠的冲动攻击性增加^[16]。已有较多关于 5-HTR1B rs6296 多态性与各种精神疾病患者冲动攻击行为关联性的研究报道^[17-22]，但关于该基因多态性与酒依赖共病双相情感障碍的研究尚无报道。本研究探讨酒依赖共病双相情感障碍患者的冲动攻击行为与 5-HTR1B rs6296 基因多态性的关联性，为酒依赖共病双相情感障碍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的研究提供参考。

1 对象与方法

1.1 对象

收集 2013 年 1 月 - 2014 年 10 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戒酒科的住院患者。入组标准：①符合《精神障碍诊断与统计手册 (第 4 版)》(Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, fourth edition, DSM-IV) 酒依赖诊断标准，同时符合双相情感障碍诊断标准；②男性；③经两名具备精神科主治医师以上职称的医师明确诊断。排除标准：①有脑器质性疾病史、躯体疾病史；②患有其他精神活性物质和非依赖性物质所致心境障碍。符合入组标准且不符合排除标准共 230 例。根据修订版外显攻击行为量表 (Modified Overt Aggression Scale, MOAS) 评分分为研究组 (冲动攻击行为组) 和对照组 (无冲动攻击行为组)：MOAS 加权总分 ≥ 5 分且“体力攻击”项 ≥ 1 分，为研究组 ($n = 128$)；加权总分 ≤ 4 分且“体力攻击”项为 0 分，为对照组 ($n = 102$)。本研究通过新疆维吾尔自治区人民医院伦理委员会审批，研究对象及家属均签署知情同意书。

1.2 方法

1.2.1 评定方法

采用自制一般情况调查表收集研究对象的年
30 万方数据

龄、民族、受教育程度、经济状况等资料。采用 MOAS 评定患者入院前 1 周攻击行为的种类和程度。采用 0 ~ 4 分 5 级评分法，MOAS 将 4 类攻击行为分别命名为言语攻击、对财产的攻击、自身攻击和体力攻击。以 MOAS 加权总分评定患者总体严重程度，加权总分 = 言语攻击评分 $\times 1$ + 对财产的攻击评分 $\times 2$ + 自身攻击评分 $\times 3$ + 体力攻击评分 $\times 4$ 。加权总分越高，攻击行为越强。

由 1 名精神科主治医师和研究者共同对患者进行测评，测评地点为心理测评室。在调查前进行系统的评定方法学习和训练。患者在研究者指导下填写 MOAS，其中有关攻击行为的敏感问题由研究者对患者进行详细讲解沟通后记录，若有可疑信息，则再次询问其家属以确认。

1.2.2 基因组 DNA 提取及特定片段 PCR 扩增

在患者住院次日早晨，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。rs6296 上游引物为：5'-GAAACAGACGCC CAACAGGAC-3'，下游引物为：5'-GAAACAGACG CCAACAGGAC-3'。PCR 反应总体系：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，95 $^{\circ}$ C 变性 30 s，58 $^{\circ}$ C 退火 45 s，72 $^{\circ}$ C 延伸 30 s；35 个循环，72 $^{\circ}$ C 延伸 5 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。由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。

1.3 统计方法

采用 SPSS 17.0 进行统计分析。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。

2 结果

2.1 两组一般情况比较

研究组 128 例，均为汉族，年龄 24 ~ 64 岁，平均 (40.18 \pm 6.25) 岁；对照组 102 例，均为汉族，年龄 26 ~ 63 岁，平均 (41.08 \pm 6.28) 岁。两组一般资料比较差异无统计学意义 (P 均 > 0.05)。见表 1。

表 1 两组一般资料比较

特征变量	研究组 (n = 128)	对照组 (n = 102)	t/χ^2	P
年龄($\bar{x} \pm s$, 岁)	40.18 ± 6.25	41.08 ± 6.28	0.758	0.476
受教育程度(n)			0.923	0.630
小学及以下	57	42		
中学/中专	37	27		
专及以上	34	33		
个人月收入(n)			0.752	0.386
≥4500 元	80	58		
<4500 元	48	44		
职业(n)			0.508	0.917
工人	41	36		
农民	26	19		
公务员	31	26		
其他	30	21		

表 2 两组等位基因和基因型频率比较[n(%)]

组别	等位基因		基因型		
	C	G	CC	CG	GG
研究组(n = 128)	123(48.0)	133(52.0)	30(23.4)	63(49.2)	35(27.4)
对照组(n = 102)	112(54.9)	92(45.1)	34(33.3)	44(43.2)	24(23.5)
χ^2	2.135		2.771		
P	0.144		0.250		
df	1		2		

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^[19]对注意力缺陷多动障碍(Attention - deficit hyperactivity disorder, ADHD)患者与 5 - HT1BR 关联性进行研究,结果显示 rs6296 位点与 ADHD 患者外在的反社会行为无关联性。

另外几项研究结果与本研究存在差异:Ortiz 等^[20]认为血清素(5 - HT 又称为血清素)与谷氨酸之间存在的生物作用可能影响强迫症(Obsessive - compulsive disorder, OCD)儿童患者的病理生理学途径,且 rs6296 位点基因多态性与之有着明显的相关性。Kao 等^[21]的研究显示,5 - HTR1B rs6296 - C 等位基因通过降低 HTR1B mRNA 水平,进而导致抑郁患者表现出更多的攻击行为,甚至产生自杀意念。Hakulinen 等^[22]的一项大样本研究显示,5 - HTR1B SNP rs6296 与儿童时期的攻击行为有关,携带 C/C 基因型的个体比携带 C/G 者更具有攻击性。HTR1B SNP rs6296 可能修改了童年攻击行

万方数据

2.2 两组等位基因和基因型频率比较

有冲动攻击行为的酒依赖共病双相情感障碍患者组与无冲攻击行为组 5 - HTR1B rs6296 位点等位基因和基因型频率差异均无统计学意义(P 均 > 0.05)。见表 2。

3 讨 论

本实验对酒依赖共病双相情感障碍患者的冲动攻击行为与 5 - HTR1B rs6296 基因多态性的关联性进行研究,结果显示酒依赖共病双相情感障碍患者冲动攻击行为与 5 - HTR1B rs6296 基因多态性无相关性。目前部分关于精神疾病的症状学、基因学研究取得了与本研究一致的结果:Contini 等^[17]的单倍型分析实验表明,5 - HTR1B rs6296 多态性在酒依赖患者中存在强阳性控制。Yi 等^[18]对汉族秽语综合症(Tourette syndrome, TS)患者的研究显示,

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 HTR1B rs6296 基因可能有助于这种模式的发展。5 - HT 是色氨酸代谢途径的产物,是人类中枢神经系统最重要的神经递质之一,在学习、记忆、睡眠及情绪中发挥重要作用。5 - HT 受体通过激酶和磷脂酶信号通路级联介导其生物学效应,最终改变突触后电位、可塑性和基因表达。

上述实验提示 rs6296 基因多态性与冲动攻击行为的关联性在不同的精神障碍中存在不同的效应。也有研究表明 5 - HTR1B 其他位点基因也存在相似的效应:Huang 等^[23]对精神病患者和健康志愿者的实验结果显示:药物滥用障碍和重度抑郁似乎与 5 - HTR1B G861C 基因座有关,但未发现双相情感障碍、精神分裂症、酗酒和自杀企图与该基因多态性相关。

本研究不足之处:酒依赖及双相情感障碍是多病因、多基因遗传性疾病,本实验进行了 5 - HT1B

基因单位点的多态性研究,忽略了环境因素在疾病病因学中的作用。在以后的实验中应进一步完善各基因的多位点多态性联合研究,并增加与环境因素、负性生活经历的交互研究。

参考文献

- [1] Scavone A, Timmins V, Collins J, et al. Dimensional and categorical correlates of substance use disorders among Canadian adolescents with bipolar disorder[J]. *J Can Acad Child Adolesc Psychiatry*, 2018, 27(3): 159-166.
- [2] Banach E, Pawlak J, Kapelski P, et al. Clock genes polymorphisms in male bipolar patients with comorbid alcohol abuse[J]. *J Affect Disord*, 2018, 241(1): 142-146.
- [3] Di Florio A, Craddock N, van den Bree M. Alcohol misuse in bipolar disorder. A systematic review and meta-analysis of comorbidity rates[J]. *Eur Psychiatry*, 2014, 29(3): 117-124.
- [4] Benard V, Vaiva G, Masson M, et al. Lithium and suicide prevention in bipolar disorder[J]. *Encephale*, 2016, 42(3): 234-241.
- [5] Goldstein BI, Velyvis VP, Parikh SV. The association between moderate alcohol use and illness severity in bipolar disorder: a preliminary report[J]. *J Clin Psychiatry*, 2006, 67(1): 102-106.
- [6] Simhandl C, Radua J, König B, et al. Prevalence and impact of comorbid alcohol use disorder in bipolar disorder: a prospective follow-up study[J]. *Aust N Z J Psychiatry*, 2016, 50(4): 345-351.
- [7] 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.
- [8] Özdemir O, Coşkun S, Aktan ME, et al. Family history in patients with bipolar disorder[J]. *Noro Psikiyatrs Ars*, 2016, 53(3): 276-279.
- [9] Agrawal A, Lynskey MT. Are there genetic influences on addiction: evidence from family, adoption and twin studies[J]. *Addiction*, 2008, 103(7): 1069-1081.
- [10] Demers CH, Bogdan R, Agrawal A. The genetics, neurogenetics and pharmacogenetics of addiction[J]. *Curr Behav Neurosci Rep*, 2014, 1(1): 33-44.
- [11] 崔伟, 王学义, 严保平. 双相障碍患者的冲动攻击行为[J]. *临床精神医学杂志*, 2015, 25(1): 65-66.
- [12] 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, 412.
- [13] Savitz JB, Drevets WC. Neuroreceptor imaging in depression[J]. *Neurobiol Dis*, 2013, 52: 49-65.
- [14] 胡晨, 马泽兵, 冯晓琪, 等. 5-羟色胺和多巴胺与攻击行为关系的研究进展[J]. *辽宁体育科技*, 2015, 37(1): 32-35.
- [15] Waltes R, Chiochetti AG, Freitag CM, et al. The neurobiological basis of human aggression: a review on genetic and epigenetic mechanisms[J]. *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet*, 2016, 171(5): 650-675.
- [16] Suzuki H, Lucas LR. Neurochemical correlates of accumbal dopamine D2 and amygdaloid 5-HT1B receptor densities on observational learning of aggression[J]. *Cogn Affect Behav Neurosci*, 2015, 15(2): 460-474.
- [17] Contini V, Bertuzzi GP, Polina ER, et al. A haplotype analysis is consistent with the role of functional HTR1B variants in alcohol dependence[J]. *Drug Alcohol Depend*, 2012, 122(1-2): 100-104.
- [18] 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): 1-7.
- [19] 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.
- [20] 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.
- [21] Kao WT, Yang MC, Lung FW. Association between HTR1B alleles and suicidal ideation in individuals with major depressive disorder[J]. *Neurosci Lett*, 2017, 638: 204-210.
- [22] 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.
- [23] Huang YY, Oquendo MA, Friedman JM, et al. Substance abuse disorder and major depression are associated with the human 5-HT1B receptor gene (HTR1B) C861G polymorphism[J]. *Neuropsychopharmacology*, 2003, 28(1): 163-169.

(收稿日期:2018-11-20)

(本文编辑:陈霞)