

• 综述 •

抑郁症发病与受体基因异常研究进展

王惠芹^{1,2}, 王真真², 陈乃宏^{1,2*}

(1. 湖南中医药大学药学院, 湖南省中药饮片标准化及功能工程技术研究中心, 湖南 长沙 410208;
2. 中国医学科学院药物研究所, 神经科学中心, 北京 100050)

摘要: 抑郁症是一种以心境低落、悲观厌世、认知和睡眠障碍为主要特征的慢性综合征, 临床上具有高发病率、高自杀率和低就诊率、低治疗率的特点。抑郁症发病 40%~50% 的风险来自基因。因此, 研究基因异常是研究抑郁症发病内在原因的重要部分, 其中受体基因异常是导致抑郁症发病的重要因素。研究潜在的受体基因位点有望成为未来抑郁症治疗的新靶点, 能够为抑郁症的早期诊断、预防和治疗提供理论依据。

关键词: 抑郁症; 受体; 受体基因; 基因异常; 发病机制

中图分类号: R965 文献标识码: A 文章编号: 0513-4870(2020)03-0384-08

Advance in relationship between receptor gene abnormality and depression

WANG Hui-qin^{1,2}, WANG Zhen-zhen², CHEN Nai-hong^{1,2*}

(1. Hunan Engineering Technology Center of Standardization and Function of Chinese Herbal Decoction Pieces, College of Pharmacy, Hunan University of Chinese Medicine, Changsha 410208, China; 2. Neuroscience Center, Institute of Materia Medica, Chinese Academy of Medical Sciences, Beijing 100050, China)

Abstract: Depression, a chronic syndrome with low mood, pessimism, cognitive and sleep disorders, is characterized by high incidence, high suicide rate, low consultation and treatment rate. 40%-50% of the risk of depression comes from genes, so studying on gene abnormalities serves as an important part of the research in the internal causes of depression, among which the receptor gene abnormalities are crucial factors. The study of potential receptor gene loci is expected to be new target for the treatment of depression in the future, which can provide theoretical basis for the early diagnosis, prevention and treatment of depression.

Key words: depression; receptor; receptor gene; gene abnormality; pathogenesis

抑郁症是目前最常见的精神疾患之一, 是由多种原因导致的情绪、睡眠、食欲、体能、动机、兴趣和思考能力均普遍紊乱的情感性精神障碍, 临床特征表现为情绪低落、悲观厌世, 重度抑郁症 (major depressive disorder, MDD) 患者有幻觉、妄想和企图自杀等症状; 其每次发作时间持续两周以上或长达数年, 并有明显

的复发倾向, 若不治疗多数患者一生中会有多次周期, 且随病程发展变得更加频繁和 (或) 更加严重。

国内外科研人员已进行了大量研究来探讨抑郁症的发病机制, 但其确切的发病机制仍不明确。已知抑郁症的发病机制: 表观遗传学假说、神经递质假说、受体假说、神经营养再生假说、神经激肽假说、神经内分泌功能紊乱假说和免疫系统异常假说等。这些假说归根到底均与基因有一定的关系。越来越多的证据表明, 抑郁症的发生、发展与遗传基础具有密切的关系。抑郁症是高度遗传性疾病, 其 40%~50% 的发病风险来自于基因^[1]。至目前为止, 对于抑郁症特异风险基

收稿日期: 2019-07-25; 修回日期: 2019-10-08.

基金项目: 国家自然科学基金资助项目 (81773924, 81573636); 北京市自然科学基金项目 (7182114).

*通讯作者 Tel / Fax: 86-10-63165177, E-mail: chennh@imm.ac.cn

DOI: 10.16438/j.0513-4870.2019-0600

因仍不明确,仅确定了有限的MDD风险位点,与编码控制抑郁相关物质的合成、释放、摄取、代谢等有关的基因成为抑郁症发病研究的候选基因。

本综述从代表性风险受体基因突变方面阐述成年抑郁症发病的原因,并针对每种受体基因异常与抑郁症发病的研究提出自己的见解和未来可能的研究方向。这些潜在的基因位点有望成为未来抑郁症治疗的新靶点,能够为抑郁症的早期诊断、预防和治疗提供理论依据。

1 糖皮质激素受体基因

糖皮质激素 (glucocorticoid, GC) 是一种能自由扩散到靶细胞胞浆中的类固醇激素,在胞浆中结合两种不同的类固醇受体: 盐皮质激素受体 (mineralocorticoid receptor, MR) 和糖皮质激素受体 (glucocorticoid receptor, GR)。目前普遍认为,下丘脑-垂体-肾上腺 (hypothalamic-pituitary-adrenal, HPA) 轴功能亢进与GC水平升高是抑郁症发病典型的病理生理原因之一^[2]。

GR是保守的核受体超家族中的一员,属于核转录因子,广泛存在于机体各种组织细胞中,目前发现的GR包括正常的GR α 和变异片段GR β 两种类型,两者是GR基因同一转录产物通过不同剪切方式剪切的结果。GR能调节神经营养因子(如脑源性神经营养因子)的表达,诱导神经元细胞凋亡,并改变成人海马神经发生^[3],在机体应激反应中起着重要作用。临床试验表明,GR拮抗剂米非司酮(mifepristone, RU486)可以克服神经认知障碍,并在双向情感障碍患者中具有抗抑郁的潜力^[4]。研究表明,GR表达异常不仅使皮质醇水平异常,也会改变抑郁症患者的大脑结构^[5]。动物实验表明,GC水平升高激活GR,导致大鼠星形胶质细胞间隙连接结构不完整及功能损伤^[5]。此外,HPA轴是中枢神经系统应激反应的关键要素^[6],其过度活跃是抑郁症发病的主要生物学异常之一,GR在调节HPA轴对压力的反应方面具有重要的作用,GR水平降低,导致GC水平升高,GR介导的HPA轴负反馈功能受损,从而加重抑郁症状,更多的证据表明GR是抑郁症的重要影响因素^[7]。

GR基因(*NR3C1*)位于5号染色体上,*NR3C1*基因的表达影响GR的水平及HPA轴的功能,与抑郁症密切相关。Perez-Ortiz等^[8]发现与正常对照组相比,MDD自杀患者的杏仁核中*NR3C1*基因表达较低;Yin等^[9]进一步证明自杀企图与前额叶皮质*NR3C1*基因表达降低有关。

研究表明,*NR3C1*基因在早期生活创伤等环境压力下易受表观遗传修饰,特别是DNA甲基化的影响,这是生命后期抑郁症的既定风险^[10]。实验表明人类

NR3C1 编码序列中的2个GC碱基对一般处于非甲基化状态,但一旦被甲基化,则该结合位点的甲基化将导致*NR3C1*基因转录受抑制,GR mRNA水平下降,GC水平升高,HPA轴的负反馈功能减弱,HPA轴功能亢进,从而导致抑郁症的发生^[11]。对早期母婴分离抑郁症小鼠模型进行检测,发现小鼠前额叶皮质和海马中*NR3C1*基因的甲基化水平有所升高^[12],证明早期母婴分离导致的小鼠抑郁样行为与*NR3C1*基因的甲基化增加相关。另外,母亲产前的抑郁、焦虑情绪与胎盘*NR3C1*基因甲基化增加有关,导致出生后3个月的婴儿皮质醇水平升高,而这也与种族显著相关^[13]。在啮齿动物模型中,母亲在小鼠出生第1天的“抚摸”行为会降低小鼠HPA轴的反应性并通过增加GR表达缓解小鼠焦虑样行为,部分原因是子代海马中*NR3C1*基因外显子1~7启动子的去甲基化^[14]。在经历过儿童期虐待的成年抑郁症患者死后的海马组织中检测到*NR3C1*启动子甲基化程度较高^[15],证明了童年创伤是影响抑郁症患者*NR3C1*基因启动子区DNA甲基化水平升高的重要因素。以上发现均表明,儿童和青少年时期的环境压力是导致抑郁症发病的重要原因^[16]。因此,人们在关心成年人心理健康问题的同时,也应该重视儿童和青少年时期的成长环境对其成年后健康的影响。

针对目前对GR的研究,尚有如下问题有待解决:① GR在抑郁症的发展及其相关的神经生物学紊乱中起着至关重要的作用,抗抑郁药物的作用是直接依赖于GR或GR下游机制仍有待阐明;② 早期应激影响GR水平,其对成年后的长期影响机制尚不十分明确,有待进一步研究;③ 目前MR与抑郁症关系的研究相对较少,其对GR水平及抑郁症发病的具体影响尚不明确,但已有证据表明MR与抑郁症的压力敏感性有关^[17],更有效地靶向GR或MR治疗可能提供克服抑郁症状和减轻精神疾病负担的潜在新方法。

2 N-甲基-D-天冬氨酸受体基因

N-甲基-D-天冬氨酸受体(N-methyl-D-aspartic acid receptor, NMDAR)是谷氨酸受体的一个亚型,大多数NMDAR是由2个必需的GluN1(以前称为NR1)和2个GluN2(GluN2A-D)(以前称为NR2A-D)亚单位构成的四异聚体离子通道,在中枢神经系统(central nervous system, CNS)中普遍表达,并且除情绪调节外,还与许多脑功能有关^[18]。含GluN2A和GluN2B亚单位的NMDAR被认为是神经元中功能性NMDAR的主要亚型^[19],NMDAR以缓慢的动力学来阻断通道,NMDAR的激活是海马CA1区兴奋性突触传递的长时程增强(long-term potentiation)和长时程抑制(long-term depression)

所必需的^[20]。

早在1990年, Trullas等^[21]就发现NMDAR拮抗剂对抑郁症动物模型中的抑郁样症状有快速而有力的作用,从此科研界对NMDAR与抑郁症关系的研究越来越多。NMDAR调节剂在MDD患者中表现出积极的治疗效果,使用NMDAR拮抗剂会导致谷氨酸释放持续增加,这可能有助于长时间维持抗抑郁作用^[22]。事实上,用NMDAR拮抗剂治疗已经显示出新的突触连接和逆转应激诱导的神经元变化的能力。基于NMDAR在抑郁症中的作用,目前已经正在开发多种与该受体相互作用的治疗药物,如美金刚胺、D-环丝氨酸、肌氨酸和氯胺酮等。氯胺酮则是一种非竞争性NMDAR拮抗剂,被认为是抗抑郁治疗最有吸引力的候选药物之一。

目前对NMDAR基因与抑郁症关系的研究较多, Kaut等^[23]检测到MDD患者内侧前额叶皮质和海马体GRIN2A基因高度甲基化,认为GRIN2A基因的高度甲基化可能导致GluN2A的异常表达,增加抑郁症的易感性,这一结论与Boyce-Rustay等^[24]采用基因靶向方法敲除小鼠GRIN2A基因导致小鼠焦虑和抑郁样相关行为减少的研究结果相一致。GRIN2B基因是编码人类GluN2B亚单位的基因, Gray等^[25]观察发现与非自杀死亡的MDD患者相比,所有自杀死亡的MDD患者的GRIN2B基因表达水平较高,表明GRIN2B的mRNA水平可能是自杀的生物学标志。为了进一步验证GluN2B与情绪调节的关系, Miller等^[26]将新皮质兴奋性神经元中GluN2B选择性敲除,结果发现突触蛋白合成和m-TOR激活显著增加、绝望样行为显著减少; Li等^[27]研究结果支持了内侧前额叶皮质中死亡相关蛋白激酶1(DAPK1)与GluN2B相互作用在抑郁症病理生理中起重要作用的假设。

编码GluN2B亚单位的人类基因GRIN2B位于12p13.1上。事实上,GRIN2B的基因多态性已被报道可预测MDD的治疗抵抗性和自杀企图。一项针对欧洲人群的全基因组关联研究发现GRIN2B中的rs220549与抑郁症发病相关^[28],表明GRIN2B可能是MDD的一个潜在的候选基因。Zhang等^[29]为了进一步研究GRIN2B的基因多态性是否会增加MDD风险,对GRIN2B内的4种潜在功能多态性[rs1805502(3'-UTR)、rs890(3'-UTR)、rs1806201(外显子13)和rs7301328(外显子2)]进行了基因分型。单倍型分析结果发现,MDD组和对照组间GRIN2B的A-G单倍型分布有显著差异,由多态性rs1805502和rs890组成的A-G单倍型可能起到抗抑郁保护作用,G-T单倍型可能是治疗抵抗性抑郁(treatment-resistant depression)发展的风险因素。

如今,NMDAR已成为抗抑郁药物开发的靶点,对NMDAR的选择性拮抗会对治疗耐药MDD患者产生显著的抗抑郁作用。NMDAR系统作为开发下一代抗抑郁药物的治疗靶点具有较大的前景,这些药物可以更快、更持久地缓解抑郁症状。

针对上述NMDAR的研究,有3个问题有待进一步研究:① NMDAR导致突触长时程增强、长时间缓解抑郁症状的机制尚不太清楚;② NMDAR有多个亚单位,各种亚单位对抗抑郁的作用已有部分研究,但仍有待进一步深入研究。Zhang等^[29]所选的GRIN2B内的4种潜在功能性单核苷酸多态性,可能不能覆盖整个NMDAR基因,是否存在其他类型多态性对抑郁症有显著影响尚不清楚;③ 目前针对NMDAR治疗抑郁症最有效的候选药物之一氯胺酮虽然可以快速产生作用,但是却有较大的不良反应,需要深入研究以更好地了解氯胺酮等候选药物治疗作用中涉及的神经生物学机制,开发以NMDAR为靶点、可快速产生抗抑郁作用且毒副作用小的替代性抗抑郁药物是亟待解决的问题。

3 α -氨基-3-羟基-5-甲基-4-异噁唑丙酸受体基因

α -氨基-3-羟基-5-甲基-4-异噁唑丙酸受体(α -amino-3-hydroxy-5-methyl-4-isoxazolepropionic acid receptor, AMPAR)是由4种亚单位(GluA1、GluA2、GluA3、GluA4)组成的四聚体离子通道,其中存在几种具有不同活性动力学的亚型,在海马主要神经元的突触后膜中,AMPA中80%是由GluA1、GluA2组成的异源体,20%由GluA2、GluA3组成^[30]。与NMDAR不同,AMPA是突触上的快速转导元件,在亚毫秒的时间尺度上,AMPA异常快速的动力学确保突触后膜的快速去极化,允许神经细胞之间的脉冲高保真传播^[31]。

NMDAR拮抗剂(尤其是氯胺酮)具有相对持久的抗抑郁药样作用,且起效迅速,这一发现再次强调了谷氨酸系统在抑郁症中的重要性。重要的是,NMDAR拮抗剂及其他抗抑郁药物(经典和新型)的抗抑郁作用需要激活AMPA而发挥较长时间抗抑郁作用;此外,研究表明抑郁症患者AMPA的表达水平降低^[30]。因此,临床前证据表明AMPA依赖性信号传导和可塑性在抑郁症的病理机制和治疗中有重要作用。

GRIA家族是编码AMPA亚单位的基因,GRIA1负责编码GluA1,GRIA2负责编码GluA2,GRIA3负责编码GluA3,GRIA4负责编码GluA4。为了验证AMPA基因表达异常是否与抑郁症发病有关,Wiedholz等^[32]观察Gria1^{-/-}小鼠发现,与野生型小鼠相比,Gria1^{-/-}小鼠在新环境中焦虑相关行为增加;检测MDD受试者的海马齿状回和CA1细胞亚群,发现由GRIA家族编

码的几个 AMPAR 亚单位明显失调,证实了 AMPAR 基因表达异常与抑郁症相关。大多数研究表明,抑郁症患者的 AMPAR 表达和 AMPAR 依赖的可塑性降低,而抗抑郁药物需要激活 AMPAR 才能发挥作用^[28]。在研究独立样本中,研究 GRIA1 (rs707176 和 rs6875572)、GRIA2 (rs6536221、rs4260586、rs4302506、rs4441804、rs3813296 和 rs4403097)、GRIA4 (rs11226805、rs2166318、rs11822168、rs1938956、rs10736648、rs528205、rs11226867、rs667174 和 rs641574) 中的一组单核苷酸多态性是否与 MDD 有关^[33],145 名 MDD 患者和 170 名对照组受试者的性别和年龄没有显著差异,结果表明 rs4302506 和 rs4403097 单核苷酸多态性可能与 MDD 患者的发病年龄有关,但由于样本量小的局限性,需在更大的样本量中检测是否可复制。目前对 AMPAR 基因多态性与抑郁症关系的研究较多,在最近的一项 3 724 人的研究中,荟萃分析结果显示, GRIA4 (rs68081839, 单核苷酸缺失-T, 风险等位基因频率为 0.68, β 系数 [β] = 0.69, 95% 可信区间为 0.43~0.89, $P = 1.53 \times 10^{-8}$) 与抑郁症有显著相关性^[34],再次证明 AMPAR 基因多态性与抑郁症发病相关。

谷氨酸能机制在抑郁症的发展和病理生理学中起着明显的作用,综合上述对 AMPAR 的研究,作者认为仍存在如下 3 个问题需要重视: ① 大多数研究都集中在 NMDAR 的作用上,然而,AMPA 和 AMPAR 依赖性突触可塑性可能在抑郁症的病理生理学中具有同样重要的作用,应进一步研究 AMPAR 在抑郁症和抗抑郁治疗中的作用; ② AMPAR 有 GluA1、GluA2、GluA3 和 GluA4 四种亚单位,各个亚单位对抑郁症发病机制的影响尚不完全明确,需进一步研究; ③ GRIA 家族有 GRIA1、GRIA2、GRIA3 和 GRIA4 四种基因类型,上述研究针对 GRIA1 的报道较多,对于 GRIA2、GRIA3 和 GRIA4 的研究较少,可见所选的单核苷酸多态性并未覆盖整个 AMPAR 基因,是否存在其他类型多态性对抑郁症有显著影响尚不清楚,有待进一步验证。

4 5-羟色胺受体基因

5-羟色胺 (5-hydroxytryptamine, 5-HT) 又名血清素,是哺乳动物体内一类重要的抑制性神经递质,广泛存在于哺乳动物组织中,特别在大脑皮层及神经突触内含量很高,对于情绪、认知等大脑功能有重要作用,被广泛认为是抑郁症发病的关键因素,且是调节抗抑郁药物疗效的重要介导者。可在 MDD 患者的脑脊液中检测到 5-HT 神经递质减少^[35]。

在哺乳动物中发现 5-HT 有 7 个亚科: 5-HT1、5-HT2、5-HT3、5-HT4、5-HT5、5-HT6 和 5-HT7,至少有 14 种受体亚型已被发现,其中 5-HT1A、5-HT1B、5-HT1D、

5-HT2A、5-HT2C、5-HT6 和 5-HT7 受体与抑郁症发病密切相关,尤其是 5-HT1A 受体与抑郁症发病的关系更为密切,且研究最多。

5-HT1A 受体是 5-HT 系统的一个重要调节因子,既是突触前膜自身受体(可抑制 5-HT 能神经元的活性,使 5-HT 释放减少),又是突触后受体(可通过偶联 Gi 蛋白,抑制腺苷酸环化酶活性,介导 5-HT 使其释放增加)。这两种受体对 5-HT 能系统具有相反作用,从而调节 5-HT 的水平,发挥其抗抑郁作用。

5-HT1A 受体基因位于 5 号染色体长臂 (5q11.2-13) 上,研究表明,5-HT1A 受体基因启动子区 rs6295 位点多态性对情绪、认知、应激反应有影响,因此 5-HT1A 受体基因 rs6295 位点多态性可能参与抑郁症的发病机制。5-HT1A 受体基因启动子区 rs6295 位点的 C (-1019) G 是一种功能性启动子突变,具有阻断转录因子 NUDR/DEAF-1 (抑制中缝核细胞中 5-HT1A 受体表达的活性) 和 Hes5 (仅在胚胎时期表达) 的作用^[36],该基因型能够增加突触前膜 5-HT1A 自身受体的数量^[37],导致 5-HT 释放减少,与包括抑郁症在内的许多精神疾病有关。Lemondé 等^[38]提出了一种新的转录模型,发现 G (-1019) 等位基因抑制 5-HT1A 受体的表达,以减少 5-HT 能神经传递,从而导致抑郁和自杀。实验检测到,抑郁症患者含有纯合 G (-1019) 基因型的可能性大约为健康对照组的 2 倍,而自杀患者携带纯合 G (-1019) 基因型的可能性是健康对照组的 4 倍^[36]。此外, Brown 等^[39]研究表明抑郁症患者前额叶皮质 5-HT1A 受体基因启动子区甲基化程度升高,使 mRNA 表达水平降低,可能会进一步加重抑郁症状,而且会降低抗抑郁药物的疗效。

另外,为了探究 5-HT1B 受体与抑郁的关系, McDevitt 等^[40]对 5-HT1B 受体敲除小鼠进行研究,发现 5-HT1B 受体在调节认知和情感过程中有重要作用; Murrough 等^[41]进一步通过 5-HT1B 受体的 PET 成像研究发现抑郁症患者的 5-HT1B 受体蛋白结合率降低。为了研究 5-HT2A 受体与抑郁症是否有关, Hrdina 等^[42]研究表明自杀抑郁症患者大脑区域 5-HT2A 受体结合位点的密度增加,5-HT2A 受体被反复研究其与抑郁症之间的关系,然而研究结果并不一致; Turecki 等^[43]发现 5-HT2A 受体 T102C 单核苷酸多态性的 C 等位基因与自杀有关; Lerer 等^[44]研究发现 5-HT2C 受体与抑郁症有一定的关系。Gatt 等^[45]实验发现,对于暴露于高强度早期生活应激事件 (3 个或更多的应激源) 中, BDNF-Val66Met 加 HTR3A-CC 以及 BDNF-Val66Val 加 HTR3A-T 携带者的基因型组合,与其他基因型组合相比,两者均表现出明显的抑郁样症状。

综合上述对 5-HT_{1A} 受体研究的调查, 作者认为仍有如下 2 个问题需要解决: ① 5-HT 受体的 5-HT_{1A}、5-HT_{1B}、5-HT_{1D}、5-HT_{2A}、5-HT_{2C}、5-HT₆、5-HT₇ 受体亚型与抑郁症发病有关, 而目前对 5-HT_{1A} 受体的研究最多, 对其他亚型的研究相对较少, 其他亚型对抑郁症发病的具体机制尚不明确; ② 由于 5-HT_{1A} 受体位于突触前和突触后, 未来的研究应开发一种方法, 使其能够有选择性地阻断突触前或突触后受体, 为检测遗传变异的预测效用提供独特的证据。

5 γ -氨基丁酸受体基因

γ -氨基丁酸 (γ -aminobutyric acid, GABA) 是一类重要的抑制性神经递质, 主要分布在脑内且含量较高, 在外周和其他组织中含量很少。GABA 能系统与焦虑、抑郁和失眠的发病机制有关^[46]。磁共振波谱研究表明抑郁症患者脑内、脑脊液、血浆中 GABA 水平显著下降, 抗抑郁药物可使之显著升高^[47]。人们越来越认识到 MDD 涉及 GABA 能突触传递的功能缺陷。

GABA 受体是由 4 种亚单位 α 、 β 、 γ 和 δ 组成的五聚体离子通道, 通常由 2 个 α 、2 个 β 、1 个 γ 或 δ 亚单位组成。包含 $\alpha 2$ 亚单位的 GABA 的受体 (GABRA2) 在小鼠海马、前额叶皮质、杏仁核、纹状体及下丘脑含量较高^[48]。Pham 等^[49]分析了来自 4 个 GABA 受体 (GABRA2、GABRA3、GABRA6 和 GABRG2) 基因的 26 个单核苷酸多态性的数据, 在 26 个单核苷酸多态性基因型检测的第一阶段中, 鉴定出 GABRA3 中有 2 个符合第二阶段检测阈值 ($P \leq 0.1$) 的标记, 然而这两个标记的表型关联在第二阶段未能复制。之后, Fuchs 等^[50]通过选择性抑制 γ -氨基丁酸 A 型 (GABAA) 受体的 $\gamma 2$ 亚单位基因, 验证了 GABA 能缺陷可能导致抑郁症, 并证明了 GABAA 受体突变体小鼠的抑郁样表型可以通过传统抗抑郁药物治疗和亚麻醉剂量氯胺酮逆转。此外, Ren 等^[51]使用 GABAA 受体 $\gamma 2$ 亚单位杂合子 ($\gamma 2^{+/-}$) 小鼠模型评估 GABA 能缺陷对谷氨酸传递的可能影响, 结果发现 $\gamma 2^{+/-}$ 小鼠 GABA 能突触传递的中度缺陷导致 NMDA 型和 AMPA 型谷氨酸受体的细胞表面表达呈显著的稳态样下降, 同时海马和内侧前额皮质谷氨酸能突触呈显著的功能受损, 再次证明了 GABA 能缺陷会导致类似抑郁的大脑状态。Lee 等^[52]选定了 GABA 相关的 62 个基因进行验证, 检测其与抑郁症发病的关系, 但检验结果出现矛盾, 有待于进一步验证。综合上述对 GABA 受体的研究, 作者认为仍存在如下 2 个问题需要关注: ① 抑郁症的发病可能由一种 GABA 受体基因变异即可引起, 而具体哪一种亚单位基因变异更易引发抑郁症发病尚不十分明确; ② GABRA2、GABRA3、GABRA6 和 GABRG2 基因的共

同变异并不在焦虑谱系障碍的发病中起主要作用^[46], 那么其他 GABA 受体的多基因共同变异是否对抑郁症发病有较大的影响仍不清楚。

6 其他

除上述受体基因外, 阿片受体基因、多巴胺受体基因等与抑郁症发病也有一定的关系。Lutz 等^[53]验证了不同 μ 、 δ 和 κ 类阿片受体是海洛因禁欲期间抑郁样行为的基础, δ 、 κ 类阿片受体 (分别为 DOR 和 KOR) 敲除小鼠在海洛因禁欲期间产生更强或更低的情绪干扰, 分别将 DOR 和 KOR 活性作为调节禁欲严重程度保护性和脆弱性因素。Haj-Mirzaian 等^[54]研究发现, 社会隔离应激在一定程度上可能改变内源性阿片受体, 尤其是 MOR 和 KOR, 而不是 DOR 介导的对行为的负面影响, 并认为 DOR 可能是研究抑郁和焦虑的新靶点。Escribá 等^[55]检测出自杀患者大脑中 μ 类阿片受体的 mRNA 表达水平升高; Garriock 等^[56]研究 μ 类阿片受体基因的 DNA 变异如何影响西酞普兰治疗后人群众体的变化, 对 1 631 名受试者的阿片受体基因区的 48 个单核苷酸多态性进行检测, 两个最显著的发现是 rs540825 和 rs562859 位点单核苷酸多态性。

此外, Zhang 等^[57]证明母体剥夺和慢性不可预知应激均会增加多巴胺受体 D₂ 的 mRNA 的表达。Liu 等^[58]报道了多巴胺能神经元中的大麻素 CB₂ 受体基因敲除小鼠的运动活性增强、焦虑和抑郁样行为缓解, 证明了 CB₂ 受体可能在调节焦虑、抑郁和疼痛感等方面发挥重要作用。Bobadilla 等^[59]采用基因研究方法独立地将多巴胺受体 D₄ 基因多态性与物质使用和内在疾病联系起来证明多巴胺受体 D₄ 与大麻滥用和抑郁症共病有关。Xiang 等^[60]发现人类抑郁症患者杏仁核多巴胺受体 D₄ 基因的 mRNA 表达水平升高。

7 总结与展望

抑郁症的发病是由多种因素引起的, 其中基因异常是重要的原因, 基因异常包括受体基因、蛋白基因、细胞因子基因和氨基酸基因等代表性风险基因突变。本综述从受体基因异常方面阐述成年抑郁症的发病机制, 并针对每种受体基因异常与抑郁症发病关系的研究提出自己的见解和未来可能的研究方向。

GR 基因、NMDAR 基因、AMPA 基因、5-HT_{1A} 受体基因、阿片受体基因和多巴胺受体基因等与抑郁症发病关系的研究已有很大的进展 (表 1), 这些潜在的基因位点有望成为未来抑郁症治疗的新靶点, 能够为抑郁症的早期筛选、预防和治疗提供理论依据。但仍有较多的问题亟待解决, 许多受体均有多种亚型, 但每种亚型对抑郁症发病的影响程度不一定相同, 具体的作用机制尚未完全阐明; 目前谷氨酸受体亚型 NMDAR

Table 1 Abnormal types of receptor genes associated with depression. GR: Glucocorticoid receptor; NMDAR: *N*-Methyl-*D*-aspartic acid receptor; AMPAR: α -Amino-3-hydroxy-5-methyl-4-isoxazolepropionic acid receptor; 5-HT1A: 5-Hydroxytryptamine 1A receptor; GABRA2: γ -Aminobutyric acid receptor; chr 5: Chromosome 5; PFC: Prefrontal cortex; Hip: Hippocampal; DG: Dentate gyrus; DNAm: DNA methylation; SNP: Single nucleotide polymorphism

Receptor	Receptor gene	Gene loci	Level	Type
GR	<i>NR3C1</i>	chr 5	Amygda ↓ ^[8] PFC ↓ ^[9]	DNAm ^[10]
NMDAR	<i>GRIN2B</i>	12p13.1	PFC ↑ ^[27]	rs1805502-rs890 G-T hypotype ^[29]
AMPA	<i>GRIA</i>	-	DG ↓ ^[32]	rs4302506, rs4403097 SNP ^[33]
5-HT1A	-	5q11.2-13	CSF ↓ ^[35]	rs6295C(-1019)G ^[36]
GABRA2	<i>Gabra2</i>	-	PFC ↓ ^[48] Hip ↓ ^[48]	SNP ^[49]

和 AMPAR 倍受关注, 但大多数研究仍集中在 NMDAR 的作用上, AMPAR 是否在抑郁症的病理生理学中具有同样重要的作用, 需进一步通过研究 AMPAR 在抑郁症发病和抗抑郁治疗中的作用来阐明。

此外, 抑郁症发病还与环境 (包括家庭环境、社会环境) 因素有很大的关联, 抑郁症发病是基因与环境共同作用的结果。因此, 在研究抑郁症的发病机制时, 应充分考虑内因和外因, 全面探究抑郁症的发病机制。

References

- [1] Ensink JBM, de Moor MHM, Zafarmand MH, et al. Maternal environmental risk factors and the development of internalizing and externalizing problems in childhood: the complex role of genetic factors [J]. *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet*, 2020, 183: 17-25.
- [2] Pariante CM. Risk factors for development of depression and psychosis. Glucocorticoid receptors and pituitary implications for treatment with antidepressant and glucocorticoids [J]. *Ann N Y Acad Sci*, 2009, 1179: 144-152.
- [3] Sousa N, Cerqueira JJ, Almeida OF. Corticosteroid receptors and neuroplasticity [J]. *Brain Res Rev*, 2008, 57: 561-570.
- [4] Young AH, Gallagher P, Watson S, et al. Improvements in neurocognitive function and mood following adjunctive treatment with mifepristone (RU-486) in bipolar disorder [J]. *Neuropsychopharmacology*, 2004, 29: 1538-1545.
- [5] Lou YX, Li J, Xia CY, et al. Elevated glucocorticoid damages gap junction structure and function in rat prefrontal cortex [J]. *Acta Pharm Sin (药学报)*, 2018, 53: 1645-1651.
- [6] Holsboer F, Ising M. Stress hormone regulation: biological role and translation into therapy [J]. *Annu Rev Psychol*, 2010, 61: 81-109.
- [7] De Kloet ER, Vreugdenhil E, Oitzl MS, et al. Brain corticosteroid receptor balance in health and disease [J]. *Endocr Rev*, 1998, 19: 269-301.
- [8] Perez-Ortiz JM, Garcia-Gutierrez MS, Navarrete F, et al. Gene and protein alterations of FKBP5 and glucocorticoid receptor in the amygdala of suicide victims [J]. *Psychoneuroendocrinology*, 2013, 38: 1251-1258.
- [9] Yin H, Galfalvy H, Pantazatos SP, et al. Glucocorticoid receptor-related genes: genotype and brain gene expression relationships to suicide and major depressive disorder [J]. *Depress Anxiety*, 2016, 33: 531-540.
- [10] Smart C, Strathdee G, Watson S, et al. Early life trauma, depression and the glucocorticoid receptor gene—an epigenetic perspective [J]. *Psychol Med*, 2015, 45: 3393-3410.
- [11] Bustamante AC, Aiello AE, Galea S, et al. Glucocorticoid receptor DNA methylation, childhood maltreatment and major depression [J]. *J Affect Disord*, 2016, 206: 181-188.
- [12] Kember RL, Dempster EL, Lee THA, et al. Maternal separation is associated with strain-specific responses to stress and epigenetic alterations to *Nr3c1*, *Avp*, and *Nr4a1* in mouse [J]. *Brain Behav*, 2012, 2: 455-467.
- [13] Capron LE, Ramchandani PG, Glover V. Maternal prenatal stress and placental gene expression of *NR3C1* and *HSD11B2*: the effects of maternal ethnicity [J]. *Psychoneuroendocrinology*, 2018, 87: 166-172.
- [14] Murgatroyd C, Quinn JP, Sharp HM, et al. Effects of prenatal and postnatal depression, and maternal stroking, at the glucocorticoid receptor gene [J]. *Transl Psychiat*, 2015, 5: e560.
- [15] Martin-Blanco A, Ferrer M, Soler J, et al. Association between methylation of the glucocorticoid receptor gene, childhood maltreatment, and clinical severity in borderline personality disorder [J]. *J Psychiatr Res*, 2014, 57: 34-40.
- [16] Niwa M, Jaaro-Peled H, Tankou S, et al. Adolescent stress-induced epigenetic control of dopaminergic neurons *via* glucocorticoids [J]. *Science*, 2013, 339: 335-339.
- [17] Harris AP, Holmes MC, de Kloet ER, et al. Mineralocorticoid and glucocorticoid receptor balance in control of HPA axis and behaviour [J]. *Psychoneuroendocrinology*, 2013, 38: 648-658.
- [18] Lang E, Mallien AS, Vasilescu AN, et al. Molecular and cellular dissection of NMDA receptor subtypes as antidepressant targets [J]. *Neurosci Biobehav Rev*, 2018, 84: 352-358.

- [19] Mayer ML, Armstrong N. Structure and function of glutamate receptor ion channels [J]. *Annu Rev Physiol*, 2004, 66: 161-181.
- [20] Liu L, Wong TP, Pozza MF, et al. Role of NMDA receptor subtypes in governing the direction of hippocampal synaptic plasticity [J]. *Science*, 2004, 304: 1021-1024.
- [21] Trullas R, Skolnick P. Functional antagonists at the NMDA receptor complex exhibit antidepressant actions [J]. *Eur J Pharmacol*, 1990, 185: 1-10.
- [22] Miller OH, Moran JT, Hall BJ. Two cellular hypotheses explaining the initiation of ketamine's antidepressant actions: direct inhibition and disinhibition [J]. *Neuropharmacology*, 2016, 100: 17-26.
- [23] Kaut O, Schmitt I, Hofmann A, et al. Aberrant NMDA receptor DNA methylation detected by epigenome-wide analysis of hippocampus and prefrontal cortex in major depression [J]. *Eur Arch Psychiatr Clin Neurosci*, 2015, 265: 331-341.
- [24] Boyce-Rustay JM, Holmes A. Genetic inactivation of the NMDA receptor NR2A subunit has anxiolytic- and antidepressant-like effects in mice [J]. *Neuropsychopharmacology*, 2006, 31: 2405-2414.
- [25] Gray AL, Hyde TM, Deep-Soboslay A, et al. Sex differences in glutamate receptor gene expression in major depression and suicide [J]. *Mol Psychiatry*, 2015, 20: 1057-1068.
- [26] Miller OH, Yang L, Wang CC, et al. GluN2B-containing NMDA receptors regulate depression-like behavior and are critical for the rapid antidepressant actions of ketamine [J]. *eLife*, 2014, 3: e03581.
- [27] Li SX, Han Y, Xu LZ, et al. Uncoupling DAPK1 from NMDA receptor GluN2B subunit exerts rapid antidepressant-like effects [J]. *Mol Psychiatry*, 2018, 23: 597-608.
- [28] Aragam N, Wang KS, Anderson JL, et al. TMPRSS9 and GRIN2B are associated with neuroticism: a genome-wide association study in a European sample [J]. *J Mol Neurosci*, 2013, 50: 250-256.
- [29] Zhang C, Li Z, Wu Z, et al. A study of *N*-methyl-*D*-aspartate receptor gene (GRIN2B) variants as predictors of treatment-resistant major depression [J]. *Psychopharmacology (Berl)*, 2014, 231: 685-693.
- [30] Freudenberg F, Celikel T, Reif A. The role of alpha-amino-3-hydroxy-5-methyl-4-isoxazolepropionic acid (AMPA) receptors in depression: central mediators of pathophysiology and antidepressant activity? [J]. *Neurosci Biobehav Rev*, 2015, 52: 193-206.
- [31] Greger IH, Watson JF, Cull-Candy SG. Structural and functional architecture of AMPA-type glutamate receptors and their auxiliary proteins [J]. *Neuron*, 2017, 94: 713-730.
- [32] Wiedholz LM, Owens WA, Horton RE, et al. Mice lacking the AMPA GluR1 receptor exhibit striatal hyperdopaminergia and 'schizophrenia-related' behaviors [J]. *Mol Psychiatry*, 2008, 13: 631-640.
- [33] Chiesa A, Crisafulli C, Porcelli S, et al. Influence of GRIA1, GRIA2 and GRIA4 polymorphisms on diagnosis and response to treatment in patients with major depressive disorder [J]. *Eur Arch Psychiatr Clin Neurosci*, 2012, 262: 305-311.
- [34] Zhou H, Cheng Z, Bass N, et al. Genome-wide association study identifies glutamate ionotropic receptor GRIA4 as a risk gene for comorbid nicotine dependence and major depression [J]. *Transl Psychiatry*, 2018, 8: 208.
- [35] LeMarquand D, Pihl RO, Benkelfat C. Serotonin and alcohol intake, abuse, and dependence: clinical evidence [J]. *Biol Psychiatry*, 1994, 36: 326-337.
- [36] Lemonde S, Du L, Bakish D, et al. Association of the C(-1019)G 5-HT1A functional promoter polymorphism with antidepressant response [J]. *Int J Neuropsychopharmacol*, 2004, 7: 501-506.
- [37] Sullivan GM, Ogden RT, Oquendo MA, et al. Positron emission tomography quantification of serotonin-1A receptor binding in medication-free bipolar depression [J]. *Biol Psychiatry*, 2009, 66: 223-230.
- [38] Lemonde S, Turecki G, Bakish D, et al. Impaired repression at a 5-hydroxytryptamine 1A receptor gene polymorphism associated with major depression and suicide [J]. *J Neurosci*, 2003, 23: 8788-8799.
- [39] Brown GW, Harris TO. Depression and the serotonin transporter 5-HTTLPR polymorphism: a review and a hypothesis concerning gene-environment interaction [J]. *J Affect Disord*, 2008, 111: 1-12.
- [40] McDevitt RA, Hiroi R, Mackenzie SM, et al. Serotonin 1B autoreceptors originating in the caudal dorsal raphe nucleus reduce expression of fear and depression-like behavior [J]. *Biol Psychiatry*, 2011, 69: 780-787.
- [41] Murrugh JW, Henry S, Hu J, et al. Reduced ventral striatal/ventral pallidal serotonin 1B receptor binding potential in major depressive disorder [J]. *Psychopharmacology (Berl)*, 2011, 213: 547-553.
- [42] Hrdina PD, Bakish D, Chudzik J, et al. Serotonergic markers in platelets of patients with major depression: upregulation of 5-HT2 receptors [J]. *J Psychiatr Neurosci*, 1995, 20: 11-19.
- [43] Turecki G, Briere R, Dewar K, et al. Prediction of level of serotonin 2A receptor binding by serotonin receptor 2A genetic variation in postmortem brain samples from subjects who did or did not commit suicide [J]. *Am J Psychiatry*, 1999, 156: 1456-1458.
- [44] Lerer B, Macciardi F, Segman RH, et al. Variability of 5-HT2C receptor cys23ser polymorphism among European populations and vulnerability to affective disorder [J]. *Mol Psychiatry*, 2001, 6: 579-585.
- [45] Gatt JM, Nemeroff CB, Schofield PR, et al. Early life stress combined with serotonin 3A receptor and brain-derived neurotrophic factor valine 66 to methionine genotypes impacts emotional brain and arousal correlates of risk for depression [J]. *Biol Psychiatry*, 2010, 68: 818-824.
- [46] Feusner J, Ritchie T, Lawford B, et al. GABA(A) receptor beta 3 subunit gene and psychiatric morbidity in a post-traumatic stress

- disorder population [J]. *Psychiatry Res*, 2001, 104: 109-117.
- [47] Lener MS, Niciu MJ, Ballard ED, et al. Glutamate and gamma-aminobutyric acid systems in the pathophysiology of major depression and antidepressant response to ketamine [J]. *Biol Psychiatry*, 2017, 81: 886-897.
- [48] Mulligan MK, Abreo T, Neuner SM, et al. Identification of a functional non-coding variant in the GABAA receptor alpha2 subunit of the C57BL/6J mouse reference genome: major implications for neuroscience research [J]. *Front Genet*, 2019, 10: 188.
- [49] Pham X, Sun C, Chen X, et al. Association study between GABA receptor genes and anxiety spectrum disorders [J]. *Depress Anxiety*, 2009, 26: 998-1003.
- [50] Fuchs T, Jefferson SJ, Hooper A, et al. Disinhibition of somatostatin-positive GABAergic interneurons results in an anxiolytic and antidepressant-like brain state [J]. *Mol Psychiatry*, 2017, 22: 920-930.
- [51] Ren Z, Pribric H, Jefferson SJ, et al. Bidirectional homeostatic regulation of a depression-related brain state by gamma-aminobutyric acidergic deficits and ketamine treatment [J]. *Biol Psychiatry*, 2016, 80: 457-468.
- [52] Lee PH, Perlis RH, Jung JY, et al. Multi-locus genome-wide association analysis supports the role of glutamatergic synaptic transmission in the etiology of major depressive disorder [J]. *Transl Psychiatry*, 2012, 2: e184.
- [53] Lutz PE, Ayranci G, Chu-Sin-Chung P, et al. Distinct mu, delta, and kappa opioid receptor mechanisms underlie low sociability and depressive-like behaviors during heroin abstinence [J]. *Neuropsychopharmacology*, 2014, 39: 2694-2705.
- [54] Haj-Mirzaian A, Nikbakhsh R, Ramezanzadeh K, et al. Involvement of opioid system in behavioral despair induced by social isolation stress in mice [J]. *Biomed Pharmacother*, 2019, 109: 938-944.
- [55] Escribá PV, Ozaita A, Garcia-Sevilla JA. Increased mRNA expression of alpha2A-adrenoceptors, serotonin receptors and mu-opioid receptors in the brains of suicide victims [J]. *Neuropsychopharmacology*, 2004, 29: 1512-1521.
- [56] Garriock HA, Tanowitz M, Kraft JB, et al. Association of mu-opioid receptor variants and response to citalopram treatment in major depressive disorder [J]. *Am J Psychiatry*, 2010, 167: 565-573.
- [57] Zhang Y, Wang Y, Wang L, et al. Dopamine receptor D₂ and associated microRNAs are involved in stress susceptibility and resistance to escitalopram treatment [J]. *Int J Neuropsychopharmacol*, 2015, 18: 1-10.
- [58] Liu QR, Canseco-Alba A, Zhang HY, et al. Cannabinoid type 2 receptors in dopamine neurons inhibits psychomotor behaviors, alters anxiety, depression and alcohol preference [J]. *Sci Rep*, 2017, 7: 17410.
- [59] Bobadilla L, Vaske J, Asberg K. Dopamine receptor (D₄) polymorphism is related to comorbidity between marijuana abuse and depression [J]. *Addict Behav*, 2013, 38: 2555-2562.
- [60] Xiang L, Szebeni K, Szebeni A, et al. Dopamine receptor gene expression in human amygdaloid nuclei: elevated D₄ receptor mRNA in major depression [J]. *Brain Res*, 2008, 1207: 214-224.