

自杀行为的生物遗传因素研究

梁小锋¹ 雷续虎² 周龙虎³

(1 西北政法大学 陕西 西安 710063 2 解放军第三二三医院 陕西 西安 710068 3 常熟市公安局 江苏 常熟 215500)

摘要 :自杀是我国 15-34 岁人群首位重要的死亡原因。自杀行为的发生与生物学、心理学、社会学等多种因素有关。研究表明自杀行为确有一定的遗传学基础,近来自杀行为的生物遗传因素研究发现 5-HT 系统相关基因、儿茶酚胺氧化甲基转移酶基因、精胺/精脒乙酰转移酶基因等候选基因单核苷酸多态性与自杀行为有明显关联。有学者认为,自杀行为的遗传学基础可能是附加于精神疾病的遗传或家庭环境诱导所致。本文就近年来国内外有关自杀的主要相关基因研究作一综述。

关键词 :自杀行为 遗传因素 基因多态性

中图分类号 :B846 文献标识码 :A 文章编号 :1673-6273(2012)04-739-03

The Research of Gene Polymorphism of Suicidal Behavior

LIANG Xiao-feng¹, LEI Xu-hu², ZHOU Long-hu³

(1.College of Public Security,Northwest University Political and Law,Xi'an 710063,China; 2. The 323 hospital of PLA, Xi'an 710068, China;3. Public Security of Changshu, Changshu 215500,China)

ABSTRACT: Suicidal behaviors are the most complicated ones in human society. Suicide of the people aged between 14 and 35 years is the first cause of death in our country. As to now, we have known the following factors for suicide: psychological, sociological and biological. Some study suggests that suicidal behaviors have genetical basics, adhere to mental illness or family circumstances. Recently, The genetical researches have located some probable genes of suicidal behavior, Such as 5-HT_{2A} gene, TPH gene, 5-HTT gene, MAO gene, COMT gene and SSAT gene. In this article, the author reviewed the articles about the gene polymorphism of suicidal behavior.

Key words: Suicidal behavior; Genetic factors; Gene polymorphism.

Chinese Library Classification(CLC): B846 Document code: A

Article ID:1673-6273(2012)04-739-03

自杀,作为中国 15~34 岁人群首位死亡原因,已成为我国重要的社会和公共卫生问题^[1]。然而,自杀的原因到目前还不完全清楚,难以对自杀行为提供简单的解释。研究表明,自杀行为存在明确的遗传因素,估计遗传因素在自杀发生中的作用为 45%~69%^[2-3]。自杀的遗传学研究发现某些相关基因与自杀可能存在关联,其中研究最多的是 5-HT 系统的候选基因,如 5-HT 受体(5-HT_{2A})基因、5-HT 合成的限速酶(色氨酸羟化酶 TPH)基因、5-HT 转运体(5-HTT)基因、5-HT 的代谢酶(单胺氧化酶 MAO)基因。此外儿茶酚胺氧化甲基转移酶(COMT)基因、精胺/精脒乙酰转移酶(SSAT)基因等与自杀也有明显关联。本文就国内外自杀的主要相关基因研究作一综述评价。

1 5-HT_{2A} 受体基因

许多研究都已经证实自杀行为者中枢神经 5-HT 功能失调,故编码 5-HT 受体蛋白的基因就成为自杀相关研究的首选基因。人类 5-HT_{2A} 受体基因位于 13q14-21,包含有 3 个外显子,长 20 kb。T102C、A1438G 和 His452Tyr 是最常见的 SNP 位点。Zhang 等在情感障碍患者的研究中发现 5-HT_{2A} 受体基因 T102C 多态性 TT 基因型与自杀未遂具有轻度相关。Arias 等^[4]对 159 名西班牙抑郁病人的研究发现携带 C 等位基因的抑郁

症患者自杀企图的风险是未携带者的 5 倍多。5-HT_{2A} 受体基因的 C 等位基因与自杀行为本身有关,同抑郁自身诊断无关。许多学者同样也发现 5-HT_{2A} 受体基因 102T/C 的等位基因 C 多态性与自杀行为相关联,且与诊断无关。Arango 等^[5]报道 T102C 多态性与自杀没有相关性。总体而言,研究仍未证 102T/C 多态性是否与 5-HT_{2A} 受体基因对自杀行为有相关性。

2 TPH(色氨酸羟化酶)1 基因

人类 TPH1 基因位于 11p14-15.3,长 29 kb,包含 11 个内含子。研究发现 TPH 基因内含子 7 的 A779C 多态性、A218C 多态性和内切酶 Ava^I 的限制性片段长度多态性与自杀行为有相关性。

2.1 A779C 多态性

Nielsen 等^[6]在芬兰嗜酒者冲动暴力行为的研究中发现 A779C 多态性与自杀未遂史、自杀次数有关。L(779C)型等位基因与自杀企图有关。随后研究还发现,L 型等位基因与自杀行为和严重的自杀企图有明显相关。Roy 等对瑞典 24 例健在的单卵双生子(一个自杀死亡)的研究发现,健在的单卵双生子 779C 等位基因频率比对照组显著升高。Rujescu 等通过对德国 86 例自杀行为者的研究也发现 779C 多态性与自杀相关联。但 Mann 等^[7]对 52 例美国高加索非冲动性重症抑郁症患者研究发现自杀未遂史者 U(779A)型等位基因频率明显低于无自杀未遂史者,认为 U 型等位基因可能与自杀企图有关。上述研究

作者简介 :梁小锋(1977-),医学硕士,西北政法大学公安学院讲师,主要从事法医学教学、科研和司法鉴定工作

Tel:13659111019 E-mail:liangsimic@hotmail.com

(收稿日期 2011-06-10 接受日期 2011-06-30)

均支持 TPH779C 多态性与自杀相关联。但 Bennett 等及 Pooley 等研究则认为 779C 多态性与自杀相关性不明显。

2.2 A218C 多态性

Nielsen 等通过对酒精中毒患者的研究发现 TPH 基因 218A/C 多态性与强烈的自杀行为史有关。Souery 等对 527 例双相情感障碍、400 例单相情感障碍和相匹配的健康志愿者的研究发现 A218C 多态性与情感障碍无关联性,但有自杀史的单相情感障碍患者短等位基因纯合子 (C-C) 的频率降低,提示 C-C 基因型与自杀可能有关。Rujescu 等^[8]通过对德国 86 例自杀行为者与 154 例健康自愿者的研究,发现 A218C 与自杀相关联。Belliver 等研究了 152 例双相情感障碍患者和健康对照,发现 A218C 多态性与双相情感障碍相关,与自杀未遂无关,暴力方式自杀与非暴力方式自杀之间 TPH 基因 A218C 多态性的基因型和等位基因频率也无差异。此外 Zalsman 等、Ono 等、Bennett 等也发现 A218C 多态性和自杀行为没有较多关联。一项 meta 分析也发现 TPH1 的 7 号内含子 A218 多态性与自杀行为有关。Liu X 等^[9]检测了 810 个汉族人(其中 626 人为患者组,184 人为对照组)TPH1 启动子和 7 号内含子区域的 5 个 SNP,结果也发现 -7180/-7065/-6526/218/779 的 TCAA 单体型与自杀行为以及精神障碍有明显相关性,这些结果均提示 TPH1 与自杀行为有关。

2.3 内切酶 Ava 的限制性片段长度多态性

Abbar 等对 231 例企图自杀的患者和 281 例对照者研究了 7 个多态性生成的全部基因。等位基因分布的 7、8 和 9 内含子的改变与自杀企图相关联,3' 非编码区与自杀企图相关联。这个关联在暴力手段、自杀企图和重型抑郁症中非常显著。启动子区 1 和 3 内含子的多态性与自杀企图的关联没有意义。TPH 基因 3' 端遗传的改变可能是自杀行为、情感障碍、冲动行为的敏感因素。Abbar 等通过 62 例自杀未遂者和健康者对照,结果未发现 TPH 基因 Ava 内切酶的限制性片段长度多态性与自杀行为有相关性。

目前,关于 TPH 基因与自杀行为关联,报道不一。因此,探讨 TPH1 基因多态性功能变化和利用以家族为基础的方法学研究 TPH1 基因与自杀行为的关联是值得进行的。

3 5-HTT(5-HT 转运体)基因

人类 5-HTT 基因定位于 17q11.1-q12 (基因标志是 SLC6A4)与 D17S98 紧密相邻,跨度 37.8 kb,由 14 个外显子组成。目前共发现 5-HTT 有 3 种多态性,其中研究最多的是第二内含子区存在 17 bp 的可变数目串联重复多态性(5-HTTVN-TR)和启动子区存在 44bp 的插入/缺失长度多态性(5-HTTL-PR)。目前的研究结果显示 5-HTTVNTR 基因型及等位基因频率与自杀缺乏关联^[10-13]。5-HTTLPR 主要有 2 种等位基因:一种为 14 倍重复的短等位基因(S),一种为 16 倍重复的长等位基因(L)。Courtet 等^[14]发现 s 等位基因增加了自杀企图的危险率,s/s 基因型出现的频率增加则自杀企图发生次数也随之增加,Joiner 等^[15]报道有显著自杀家族史的人群比没有家族史的人群携带 s/s 基因型的可能性更大。然而台湾 Chong 等^[16]报道 S 等位基因与伴有精神病的自杀未遂无关联。Brown 等^[17]的 meta 分析表明自杀死亡者携带 S 等位基因的可能性明显低于对照组,

Daria 等^[18]发现只有俄罗斯女性自杀未遂者与 L/L 基因型有关联,上述研究结果表明 5-HTTLPR 基因型虽与总的自杀未遂缺乏关联。但将自杀患者分为无精神病史自杀未遂和精神病自杀未遂后再进行比较,结果提示 S 等位基因与精神病的自杀可能存在关联。

4 MAO(单胺氧化酶)基因

MAO (单胺氧化酶)是 5-HT 神经递质的重要灭活酶,MAO 基因位于人类 Xp11.23-p11.4,呈 X 连锁遗传。MAO 分为两种亚型,即 A 型(MAOA)和 B 型(MAOB)。Du 等^[19]研究同一地区 44 例抑郁症自杀死亡和 92 例非自杀死亡的大脑标本发现 MAOA 基因多态性与抑郁症自杀行为相关联,并在男性抑郁症自杀和对照组之间有显著差别(OR=3.1),但是女性或整体对照无明显差别。表明 MAOA 基因可能是男性抑郁症自杀的易感基因。而 Ono 等^[20]则未发现 MAOA 基因多态性与自杀有明显关联。

5 COMT (儿茶酚胺氧位甲基转移酶)基因

COMT 在儿茶酚胺类递质代谢中起关键作用,是生物活性或毒性儿茶酚胺的主要代谢酶,也是中枢神经细胞外多巴胺主要的降解酶。Rujescu 等^[21]报道 COMT L 等位基因在暴力自杀企图者检出率比非暴力自杀企图者及无自杀企图者高,且发现携带 L 等位基因的男性比女性更可能发生暴力自杀。同时还发现 COMT 基因型在非暴力自杀企图者与无自杀企图者之间无差异。这些结果表明 COMT 基因与暴力自杀行为相关,但存在性别差异。Nolan 等也发现 L 等位基因在有自杀企图史的男性中检出率高于女性。Russ 等发现高自杀风险的患者与对照组之间的 COMT 基因型没有差异。

6 SSAT (精胺/精脒乙酰转移酶)基因

最近研究发现 SSAT 基因与自杀也相关。Adolfo 等^[22]对 181 例男性抑郁症自杀死亡者的大脑标本进行研究,发现 SSAT 基因多态性与抑郁症自杀行为有关,且在男性抑郁症自杀和对照组之间有显著差别,但是女性及整体对照无明显差别。SSAT 基因的 342 等位基因与男性抑郁症自杀关联 OR 是 2.7。因此,说明 SSAT 基因可能是男性抑郁症自杀的易感基因。但目前对于 SSAT 基因的研究才开始,研究的成果也很少,要明确 SSAT 基因与自杀的相关性须更深入的研究。

7 结语

综上,关于自杀的分子遗传学研究还处于初期阶段,大多是选择候选基因的 SNP 遗传标记。研究证实 5-HT 功能的改变与自杀行为的发生有关,但这些结果仅是初步的,需要进一步的实验验证。而且,自杀的候选基因表型之间关系,以及多种受体基因之间的相互调控作用还有待进一步研究。近年来,以芯片技术和新一代测序技术为代表的分子遗传学新技术的革命性进步,将为自杀的分子遗传学研究打开了新的局面。

参考文献(References)

- [1] 杨功焕,黄正京,陈爱平.中国人群的意外伤害水平和变化趋势[J].中华流行病学杂志,1997,18(3):42

- [2] Roy A, Rylander G, Sarchiapone M. Genetics of suicide: family studies and molecular genetics[J]. Ann N Y Acad Sci, 1997, 836: 135-157
- [3] Voracek M, Loibl LM. Genetics of suicide: a systematic review of twin studies [J]. The Middle European Journal of Medicine, 2007, 119 (15-16): 463-475
- [4] Arias B, Gasto C, Catalan R. The 5-HT (2A) receptor gene 102T/C polymorphism is associated with suicidal behavior in depressed patients[J]. Am J Med Genet, 2001, 105(8):801-804
- [5] Arango V, Huang YY, Underwood MD, et al. Genetics of the serotonergic system in suicidal behavior[J]. Psychiatric Res, 2003, 37:375
- [6] Nielsen DA, Goldman D, Virkkunen M, et al. Suicidality and 5-hydroxyindoleacetic acid concentration associated with a tryptophan hydroxylase polymorphism [J]. Arch Gen Psychiatry, 1994, 51(1): 34-38.
- [7] Mann JJ, Malone KM, Nielsen DA, et al. Possible association of a polymorphism of the tryptophan hydroxylase gene with suicidal behavior in depressed patients[J]. Ann J. Psychiatry, 1997, 154: 1451-1453
- [8] Rujescu D, Giegling I, Sato T, et al. Genetic variations in tryptophan hydroxylase in suicidal behavior: analysis and meta-analysis[J]. Biol Psychiatry, 2003, 54(4): 465-473.
- [9] Liu X, Li H, Qin W, et al. Association of TPH1 with suicidal behaviour and psychiatric disorders in the Chinese population [J]. J Med Genet, 2006, 43(2): 504
- [10] Hranilovic D, Stefulj J, Furac I, et al. Serotonin transporter gene promoter (5-HTTLPR) and intron 2 (VNTR) polymorphisms in Croatian suicide victims[J]. Biol Psychiatry, 2003, 54(9): 884-889
- [11] De Luca V, Tharmalingam SKN, Strauss J, et al. Association study of a novel functional polymorphism of the serotonin transporter gene in bipolar disorder and suicidal behaviour [J]. Psychopharmacology, 2005, 182: 128-131
- [12] Shen Y, Li H, Gu N, et al. Relationship between suicidal behavior of psychotic inpatients and serotonin transporter gene in Han Chinese[J]. Neurosci Lett, 2004, 372(1-2):94-98
- [13] Yen F C, Hong C J, Hou S J, et al. Association study of serotonin transporter gene VNTR polymorphism and mood disorders: on set age and suicide attempts in a Chinese sample [J]. Neuropsychobiology, 2003, 48(1):5-9
- [14] Courtet P, Baud P, Abbar M, et al. Association between violent suicidal behavior and the low activity allele of the serotonin transporter gene[J]. Mol Psychiatry, 2001, 6(3): 338-341
- [15] Joiner T E. Association between serotonin transporter gene polymorphism and family history of attempted and completed suicide [J]. Suicide Life Threat Behav, 2002, 32(3): 329
- [16] Chong S A, Lee W L, Tan C H, et al. Attempted suicide and polymorphism of the serotonin transporter gene in Chinese patients with schizophrenia[J]. Psychiatry Res, 2000, 97(2-3): 101-106
- [17] Brown J S. The serotonin transporter gene's association with mental disorders: a meta analysis[J]. Mol Psychiatry, 2003, 4: 125
- [18] The serotonin transporter gene polymorphism and haplotype analysis in Russian suicide attempters [J]. Neuropsychobiology, 2006, 54(1): 70-74
- [19] Du L, Faludi G, Palkovits M, et al. High activity-related allele of MAO-A gene associated with depressed suicide in males. Neuroreport, 2002, 13(9):1195-1198
- [20] Ono H, Shlirukawa O, Nishiguchi N. No evidence of an association between a functional monamine oxidase A gene polymorphism and completed suicides[J]. Am J Med Genet, 2002, 114(3):340-342
- [21] Rujescu D, Giegling I, Gietl A, et al. A functional single nucleotide polymorphism (V158M) in the COMT gene is associated with aggressive personality traits[J]. Biol Psychiatry, 2003, 54: 34
- [22] Adolfo S, Fuad G, Jarlath M, et al. Implication of SSAT by gene expression and genetic variation in suicide and major depression[J]. Arch Gen Psychiatry, 2006, 63: 35

(上接第 689 页)

- [17] 王海玲, 静国丽, 王乐, 等. 脑钠肽在心衰衰竭诊断治疗中的研究进展[J]. 疑难病杂志, 2006, 5(6): 461-462
- Wang Hai-Ling, Jing Guo-Li, Wang Le, et al. The Research progress of BNP in diagnosis and cure of cardiac failure [J]. Chinese Journal of Difficult and Complicated Cases, 2006, 5(6): 461-462
- [18] 陶以嘉, 李春庆, 金伟东, 等. 血浆 B 型利钠肽 (BNP) 在心功能不全中的诊断和治疗效果中的应用 [J]. 中国微循环, 2005, 9(6): 433-435
- Tao Yi-jia; Li Chun-qing; Jin Wei-dong; et al. Utility of Plasma B-type Natriuretic Peptide in Diagnosis and Prediction of Heart Failure [J]. Journal of Chinese Microcirculation, 2005, 9 (6): 433-435
- [19] 何奔, 丁嵩, 卜军, 等. 脑利钠肽和 C 反应蛋白在急性冠状动脉综合征介入治疗患者的预后价值[J]. 中华心血管病杂志, 2006, 35(4): 349-352
- He Ben, Ding Song, Pu Jun, et al. Prognostic value of plasma brain natriuretic peptide and C-reactive protein in patients with acute coronary syndromes underwent percutaneous coronary intervention [J]. Chinese Journal of Cardiology, 2006, 35(4): 349-352
- [20] Ahrens T. Continuous mixed Venous monitoring. Too expensive or indispensable?[J]. Crit Care Nurs Clin North Am, 2001, 11:332
- [21] Reinhart K, Bloos F. The Value of Venous oxymetry[J]. Cour. Opin Crit Care, 2005, 11:259-263