

DOI: 10.3969/j.issn.1006-9771.2019.05.010

· 临床研究 ·

DRD3 基因 Ser9Gly 多态性与中国帕金森病抑郁的关系

马凌燕¹, 马惠姿¹, 冯涛^{1,2,3}

1. 首都医科大学附属北京天坛医院神经病学中心运动障碍性疾病科, 北京市 100070; 2. 国家神经系统疾病临床医学研究中心, 北京市 100070; 3. 北京脑重大疾病研究院帕金森病研究所, 北京市 100070

通讯作者: 冯涛, E-mail: happyft@sina.com

基金项目: 1. 北京市自然科学基金项目 (No. 7164254); 2. 国家自然科学基金面上项目 (No. 81571226; No. 81771367); 3. 首都特色临床应用研究项目 (No. Z171100001017041); 4. 北京市科委基金项目 (No. Z151100003915150); 5. "十三五"国家重点研发计划项目 (No. 2016YFC1306501)

摘要

目的 探讨多巴胺 D3 受体 (DRD3) 基因 Ser9Gly 多态性与中国帕金森病抑郁的相关性。

方法 2016 年 6 月至 2018 年 6 月, 散发帕金森病患者 312 例根据汉密尔顿抑郁量表评分分为抑郁组 ($n = 132$) 和非抑郁组 ($n = 180$)。同时招募性别和年龄匹配的健康体检者 252 例为对照组。留取外周血提取基因组 DNA, 采用限制性片段长度多态性-聚合酶链反应和限制性酶切方法检测 DRD3 基因 Ser9Gly 多态位点。

结果 三组 DRD3 基因 Ser9Gly 位点基因型和等位基因型分布无显著性差异 ($\chi^2 = 3.095$, $\chi^2 = 2.627$, $P > 0.05$)。

结论 DRD3 基因 Ser9Gly 多态性并非中国帕金森病抑郁人群的遗传易感因素。

关键词 帕金森病; 抑郁; DRD3 基因; Ser9Gly; 多态性

Association between Ser9Gly Polymorphism of DRD3 Gene and Depression in Parkinson's Disease

MA Ling-yan¹, MA Hui-zi¹, FENG Tao^{1,2,3}

1. Center of Movement Disorder, Department of Neurology, Beijing Tiantan Hospital, Capital Medical University, Beijing 100070, China; 2. China National Clinical Research Center for Neurological Disease, Beijing 100070, China; 3. Parkinson's Disease Center, Beijing Institute for Brain Disorder, Beijing 100070, China

Correspondence to FENG Tao, E-mail: happyft@sina.com

Supported by Beijing Natural Science Foundation (No. 7164254), National Natural Science Foundation of China (General) (No. 81571226; No. 81771367), Capital Clinical Application Research Program (No. Z171100001017041), Beijing Science and Technology Commission Fund (No. Z151100003915150) and National Key Research and Development Program (No. 2016YFC1306501)

Abstract

Objectives To explore the relationship between the dopamine D3 receptor (DRD3) polymorphism on Ser9Gly and depression in Parkinson's disease (PD).

Methods From June, 2016 to June, 2018, 312 Chinese patients with PD were divided into depression group ($n = 132$) and non-depression group ($n = 180$) according to scores of Hamilton Depression Scale. A total of 252 age- and gender-matched healthy subjects were recruited as control group. Their blood samples were collected. Genotyping of Ser9Gly polymorphism was carried out using polymerase chain reaction-restriction fragment length polymorphism.

Results No statistical difference was identified in Ser9Gly polymorphism among three groups in both gene types and allele ($\chi^2 = 3.095$, $\chi^2 = 2.627$, $P > 0.05$).

Conclusion Ser9Gly polymorphism in DRD3 gene may not be a susceptible factor for depression in PD in China.

作者简介: 马凌燕(1985-), 女, 汉族, 山东青岛市人, 博士, 主治医师, 主要研究方向: 帕金森病及运动障碍病遗传、分型、脑网络等。通讯作者: 冯涛, 男, 博士, 主任医师。

Key words: Parkinson's disease; depression; *DRD3*; Ser9Gly; polymorphism

[中图分类号] R742.5 [文献标识码] A [文章编号] 1006-9771(2019)05-0553-04

[本文著录格式] 马凌燕,马惠姿,冯涛. *DRD3* 基因 Ser9Gly 多态性与中国帕金森病抑郁的关系[J]. 中国康复理论与实践, 2019, 25(5): 553-556.

CITED AS: MA Ling-yan, MA Hui-zi, FENG Tao. Association between Ser9Gly Polymorphism of *DRD3* Gene and Depression in Parkinson's Disease [J]. Chin J Rehabil Theory Pract, 2019, 25(5): 553-556.

帕金森病是一种常见的中老年神经系统退行性疾病,我国65岁以上人群患病率约1700/10万,并随年龄增长而升高,给家庭和社会都带来沉重负担^[1]。帕金森病主要临床特征包括震颤、肌强直、动作迟缓、姿势平衡障碍等运动症状和嗅觉减退、便秘、睡眠行为障碍、抑郁等非运动症状。与运动症状相比,帕金森病非运动症状也是影响患者生活质量的主要原因^[2],其中以抑郁最为突出,比率高达34%^[3],严重影响患者日常生活。抑郁症状可出现在帕金森病各个阶段,部分甚至先于运动症状出现,贯穿整个病程。帕金森病患者并发抑郁的发病率为2.7%~90%,平均40%^[4],随疾病进展而升高。

帕金森病抑郁的病理生理机制尚不明确,目前认为脑内多巴胺和非多巴胺系统均参与其中,后者包括5-羟色胺、胆碱和去甲肾上腺素能系统。与原发性抑郁不同,帕金森病抑郁更多与多巴胺和去甲肾上腺素系统功能紊乱相关,与5-羟色胺系统的相关性相对较小。此外,遗传因素在帕金森病并发抑郁的发生中发挥重要作用^[5-6]。

多巴胺能系统不仅参与调节运动,也参与情绪和情感的调节。位于中脑边缘系统的多巴胺D3受体(dopamine D3 receptor, *DRD3*)参与情绪和行为的调控,D3受体敲除小鼠可出现与运动功能无关的焦虑-抑郁样症状^[7]。临床上,应用D3受体激动剂可改善帕金森病抑郁症状。

编码D3受体的*DRD3*基因位于3q13.3,由6个外显子和5个内含子构成。其中,第1外显子第9密码子中腺嘌呤(A)被鸟嘌呤(G)替代,可致D3受体N-末端的丝氨酸被甘氨酸替代,使该受体与多巴胺结合力增加,称为Ser9Gly多态性(dbSNP库编码rs6280)。国内外研究显示,Ser9Gly多态性与多种精神行为障碍相关,包括双相情感障碍^[8]、精神分裂^[9-13]等。

本研究探讨*DRD3*基因Ser9Gly多态性与中国帕金森病抑郁的相关性。

1 资料和方法

1.1 一般资料

纳入2016年6月至2018年6月,就诊于首都医科大学附属北京天坛医院神经病学中心运动障碍性疾病科的散发帕金森病患者共312例,男:女=1.31:1(177:135),平均年龄64.7岁,平均起病年龄61.5岁。所有患者均符合2015年国际帕金森和运动障碍病学会帕金森病临床诊断标准^[14],统一帕金森病评定量表Ⅲ(Unified Parkinson's Disease Rating Scale Ⅲ, UPDRS-Ⅲ)评分13~48分。所有患者均为散发病例,无家族史,否认一氧化碳中毒史及服用可导致帕金森综合征药物史。纳入患者接受必要的辅助检查,包括头颅MRI、黑质超声、肛门括约肌肌电图等,排除其他神经变性疾病导致帕金森综合征(如多系统萎缩、进行性核上性眼肌麻痹等)和继发帕金森综合征;排除现正服用抗抑郁药物患者。

采用汉密尔顿抑郁量表(Hamilton Depression Scale, HAMD)评分对患者进行测评,根据评分将患者分为抑郁组(HAMD评分>8分)和非抑郁组(HAMD评分≤8分)。其中抑郁组132例,非抑郁组180例。考虑到运动症状波动可能影响抑郁程度,HAMD评定在服用抗帕金森病药物前完成。

选择同期年龄和性别匹配的健康体检者252例作为对照组。均否认神经系统疾病。

三组一般资料见表1。

所有受试者均签署知情同意书。本研究方案经首都医科大学附属北京天坛医院伦理委员会审核通过。

1.2 限制性片段长度多态性-聚合酶链反应(polymerase chain reaction-restriction fragment length polymorphism, PCR-RFLP)检测

受试者用EDTA抗凝管采集静脉血2~3 ml,应用全基因组DNA提取试剂盒(德国QIAGEN公司)提取基因组DNA。PCR-RFLP检测*DRD3*基因Ser9Gly多态性。

采用Primer 5.0软件设计引物。上游5'-GCT CTA

TCT CCA ACT CTC ACA-3', 下游 5'-AAG TCT ACT CAC CTC CAG GTA-3'。PCR 反应体积 25 μ l, 包括基因组 DNA 100 ng, 引物各 1 μ l (6.25 pmol/ μ l), 10 PCR buffer 2.5 μ l, Taq 酶 2.5 U (5 U/ μ l)。

PCR 反应条件: 95 $^{\circ}$ C 预变性 1 min, 95 $^{\circ}$ C 30 s, 55 $^{\circ}$ C 20 s, 72 $^{\circ}$ C 30 s, 共 35 个循环。72 $^{\circ}$ C 延伸 7 min, 4 $^{\circ}$ C 保存。采用 ABI 3730xl 测序仪测定基因型。

1.3 统计学分析

采用 SPSS 19.0 统计软件进行数据处理。基因型和等位基因频率比较采用 χ^2 检验。采用 Pearson 卡方检验进行 Hardy-Weinberg 平衡评估。显著性水平 $\alpha = 0.05$ 。

2 结果

Ser9Gly 位点基因型分布符合 Hardy-Weinberg 遗传平衡。抑郁组、非抑郁组和对照组间, 基因型和等位基因分布频率无显著性差异($P > 0.05$)。见表 2。

3 讨论

本研究对中国帕金森病并发抑郁人群的 *DRD3* 基因 Ser9Gly 多态性进行分析, 未发现 *DRD3* 基因 Ser9Gly 多态性与中国帕金森病抑郁的相关性, *DRD3* 基因 Ser9Gly 多态性并非中国帕金森病抑郁的遗传易感因素。

临床中, 帕金森病的情绪问题易被忽视, 漏诊率高。43% 帕金森病患者在运动症状发生之前就出现抑郁; 而在临床确诊帕金森病时, 约 9.2% 患者已经伴发抑郁^[15]。帕金森病抑郁症状与原发性抑郁有所不同,

前者疲乏、注意力集中困难更明显^[16]。两者发病机制也存在差异, 原发性抑郁与 5-羟色胺系统受损有关, 而单胺, 尤其是多巴胺和去甲肾上腺素的下调是帕金森病抑郁的病理生理基础。

DRD3 基因几乎只表达于大脑边缘系统, 其中 Ser9Gly 在 *DRD3* 基因多态性研究中探讨得最为广泛。与 Ser/Gly 杂合子和 Ser/Ser 纯合子相比, Gly/Gly 纯合子编码的受体与多巴胺的亲和力显著增高^[17]。目前研究认为, Ser9Gly 多态性与帕金森病及帕金森病震颤无明显相关^[18-19], 但可能与原发性震颤^[20]、帕金森病受体激动剂疗效^[19]、双相情感障碍^[8]和精神分裂^[9-13]相关。

帕金森抑郁与多种因素有关, 与病程、疾病严重程度呈正相关。我们既往对 800 例帕金森病患者进行分析发现^[21], 抑郁组 UPDRS-III 总分和其中震颤、强直、少动和步态姿势异常评分均高于非抑郁组。本研究显示, 两组年龄、起病年龄、UPDRS-III 评分无显著性差异, 但抑郁组起病年龄较早、运动评分较高, 统计学未发现显著性差异, 可能与病例数较少有关。

本研究并未发现 *DRD3* 基因 Ser9Gly 多态性与中国帕金森病患者抑郁存在相关性, 但单一研究结论可靠性低, 尚需不同人种、大规模研究证实。帕金森病抑郁与多种因素有关, 受运动症状、年龄、性别、环境等因素影响, 遗传方面也可能由多个遗传位点变异引起, 单一基因位点变异可能不足以引起帕金森病抑郁症状。

表 1 三组一般资料

项目	对照组($n = 252$)	帕金森病组($n = 312$)	抑郁组($n = 132$)	非抑郁组($n = 180$)
性别(男/女, n)	130/122	177/135	82/50	95/85
年龄(岁)	67.8 \pm 10.8	64.7 \pm 11.9	63.9 \pm 10.9	66.3 \pm 10.5
起病年龄(岁)	—	61.5 \pm 13.2	60.8 \pm 11.7	62.6 \pm 11.3
UPDRS-III 评分	—	34.7 \pm 14.9	36.9 \pm 14.1	32.3 \pm 12.4
HAMD 评分	—	14.3 \pm 10.1	16.5 \pm 6.1	6.1 \pm 1.7

表 2 三组基因型和等位基因比较(n)

基因型	抑郁组($n = 132$)	非抑郁组($n = 180$)	对照组($n = 252$)	χ^2 值	P 值
基因型				3.095	0.542
TT	63	97	115		
CT	56	66	108		
CC	13	17	29		
等位基因				2.627	0.269
T	182	260	338		
C	82	100	166		

[参考文献]

- [1] Zhang Z X, Roman G C, Hong Z, et al. Parkinson's disease in China: prevalence in Beijing, Xian, and Shanghai [J]. *Lancet*, 2005, 365(9459): 595-597.
- [2] Müller B, Assmus J, Herlofson K, et al. Importance of motor vs. non-motor symptoms for health-related quality of life in early Parkinson's disease [J]. *Parkinsonism Relat Disord*, 2013, 19(11): 1027-1032.
- [3] Qin Z, Zhang L, Sun F, et al. Depressive symptoms impacting on health-related quality of life in early Parkinson's disease: results from Chinese L-dopa exposed cohort [J]. *Clin Neurol Neurosurg*, 2009, 111(9): 733-737.
- [4] Reijnders J S, Ehrt U, Weber W E, et al. A systematic review of prevalence studies of depression in Parkinson's disease [J]. *Mov Disord*, 2008, 23(2): 183-189, quiz 313.
- [5] Zhuo C, Xue R, Luo L, et al. Efficacy of antidepressive medication for depression in Parkinson disease: a network meta-analysis [J]. *Medicine (Baltimore)*, 2017, 96(22): e6698.
- [6] Aarsland D, Pålhagen S, Ballard C G, et al. Depression in Parkinson disease — epidemiology, mechanisms and management [J]. *Nat Rev Neurol*, 2011, 8(1): 35-47.
- [7] Moraga-Amaro R, Gonzalez H, Pacheco R, et al. Dopamine receptor D3 deficiency results in chronic depression and anxiety [J]. *Behav Brain Res*, 2014, 274: 186-193.
- [8] Chang T T, Chen S L, Chang Y H, et al. The DRD3 Ser9Gly polymorphism predicted metabolic change in drug-naïve patients with bipolar II disorder [J]. *Medicine (Baltimore)*, 2016, 95(24): e3488.
- [9] Tee S, Tang P, Loh H. Genetic association analysis of dopamine DRD3 Ser9Gly polymorphism and schizophrenia in Malay population [J]. *Iran J Public Health*, 2011, 40(2): 6-10.
- [10] Godlewska B R, Olajossy-Hilkesberger L, Limon J, et al. Ser9Gly polymorphism of the DRD3 gene is associated with worse premorbid social functioning and an earlier age of onset in female but not male schizophrenic patients [J]. *Psychiatry Res*, 2010, 177(1-2): 266-267.
- [11] Kim B, Choi E Y, Kim C Y, et al. Could HTR2A T102C and DRD3 Ser9Gly predict clinical improvement in patients with acutely exacerbated schizophrenia? Results from treatment responses to risperidone in a naturalistic setting [J]. *Hum Psychopharmacol*, 2008, 23(1): 61-67.
- [12] Spurlock G, Williams J, McGuffin P, et al. European Multi-centre Association Study of Schizophrenia: a study of the DRD2 Ser311Cys and DRD3 Ser9Gly polymorphisms [J]. *Am J Med Genet*, 1998, 81(1): 24-28.
- [13] Malhotra A K, Goldman D, Buchanan R W, et al. The dopamine D3 receptor (DRD3) Ser9Gly polymorphism and schizophrenia: a haplotype relative risk study and association with clozapine response [J]. *Mol Psychiatry*, 1998, 3(1): 72-75.
- [14] Postuma R B, Berg D, Stern M, et al. MDS clinical diagnostic criteria for Parkinson's disease [J]. *Mov Disord*, 2015, 30(12): 1591-1601.
- [15] Chaudhuri K R, Healy D G, Schapira A H. Non-motor symptoms of Parkinson's disease: diagnosis and management [J]. *Lancet Neurol*, 2006, 5(3): 235-245.
- [16] Even C, Weintraub D. Is depression in Parkinson's disease (PD) a specific entity [J]. *J Affect Disord*, 2012, 139(2): 103-112.
- [17] Lundstrom K, Turpin M P. Proposed schizophrenia-related gene polymorphism: expression of the Ser9Gly mutant human dopamine D3 receptor with the Semliki Forest virus system [J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 1996, 225(3): 1068-1072.
- [18] Paus S, Gadow F, Kaut O, et al. Tremor in Parkinson's disease is not associated with the DRD3 Ser9Gly polymorphism [J]. *Parkinsonism Relat Disord*, 2010, 16(6): 381-383.
- [19] Xu S, Liu J, Yang X, et al. Association of the DRD2 CAn-STR and DRD3 Ser9Gly polymorphisms with Parkinson's disease and response to dopamine agonists [J]. *J Neurol Sci*, 2017, 372: 433-438.
- [20] Lucotte G, Lagarde J P, Funalot B, et al. Linkage with the Ser9Gly DRD3 polymorphism in essential tremor families [J]. *Clin Genet*, 2006, 69(5): 437-440.
- [21] 王雪梅,冯涛,陈慧敏,等. 帕金森病抑郁与运动障碍的相关性分析[J]. *中国医药导报*, 2017, 14(35): 4-7, 24.

(收稿日期:2018-10-17 修回日期:2018-12-10)