

- [12] 赵珍东, 黄兆胜. 姜黄素对 HSC PDGF-BB, PDGFR β 及 ERK1 表达的影响[J]. 中药材, 2009, 32(5): 732-735.
- [13] 骆忠华, 徐标. 姜黄素与吡嗪酮对小鼠日本血吸虫肝纤维化组织血管内皮生长因子表达的影响[J]. 医药导报, 2008, 27(10): 1164-1168.
- [14] Corpechot C, Barbu V, Wendum D, et al. Hypoxia-induced VEGF and collagen I expressions are associated with angiogenesis and fibrogenesis in experimental cirrhosis[J]. Hepatology, 2002, 35(5): 1010-1021.
- [15] 纪辉, 任立群, 张一宁, 等. 姜黄素对肝星状细胞增殖能力影响[J]. 中国公共卫生, 2009, 25(4): 426-427.
- [16] 杨伟峰, 卢放根, 刘凌云. 姜黄素与阿米洛利联用对肝星状细胞增殖及分泌细胞外基质的影响[J]. 中华消化杂志, 2006, 26(4): 259-260.
- [17] 成杨, 平键, 谭英姿. 姜黄素提取物对大鼠肝星状细胞增殖与活化的影响[J]. 世界感染杂志, 2006, 6(1): 19-21.
- [18] Tang Y, Chen A. Curcumin prevents leptin raising glucose levels in hepatic stellate cells by blocking translocation of glucose transporter-4 and increasing glucokinase [J]. Br J Pharmacol, 2010, 161(5): 1137-1149.
- [19] 王华, 曾令兰, 陈莎燕, 等. 姜黄素和 γ 干扰素对肝纤维化大鼠肝组织病理变化及 TIMP-1 表达的作用[J]. 微循环学杂志, 2009, 19(3): 28-30.
- [20] 李凯杰, 张玲敏, 范志刚, 等. 姜黄素抗血吸虫病肝纤维化作用机制的研究[J]. 中国地方病学杂志, 2007, 26(6): 643-645.
- [21] 段雪辉, 汤绍辉, 杨冬华, 等. 姜黄素对 CCL₄ 处理的大鼠 PAI-1 与 u-PA 蛋白表达的影响[J]. 世界华人消化杂志, 2010, 18(30): 3181-3186.
- [22] 黄建贤, 朱宝和, 黄林, 等. 实验性肝纤维化大鼠基质金属蛋白酶-2 和组织型金属蛋白酶抑制剂-1mRNA 表达及姜黄素的作用[J]. 中国实用医刊, 2009, 36(10): 10-12.
- [23] 成杨, 平键, 刘成, 等. 姜黄素激活过氧化物酶体增殖因子活化受体 γ 信号对肝星状细胞基质金属蛋白酶-2, 9 活性的和包核核因子-kBp65 表达的影响[J]. 中国中西医结合杂志, 2007, 27(5): 439-443.
- [24] 舒建昌, 邓亮, 叶国荣, 等. 姜黄素治疗大鼠肝纤维化及其对肝组织 I、III 型胶原的影响[J]. 国际内科学杂志, 2008, 35(7): 379-382.
- [25] 刘永刚, 谢少玲, 李芳君. 姜黄素对 DMN 诱导的大鼠肝纤维化形成的影响[J]. 中药材, 2005, 28(12): 1094-1096.
- [26] 郑旭锐, 张选国, 宋健, 等. 姜黄素治疗大鼠肝纤维化及其对肝组织 I、III 型胶原的影响[J]. 陕西中医, 2009, 30(6): 749-750.
- [27] 宋健, 刘莉君, 孙守才, 等. 姜黄素对肝纤维化大鼠肝组织 I、III、IV 型胶原的影响[J]. 时珍国医国药, 2009, 20(4): 933-935.
- [28] 华海晏, 何航, 叶启霞, 等. 姜黄素对四氯化碳诱导大鼠肝纤维化及肝组织 Collagen I 表达的影响[J]. 中药药理与临床, 2008, 24(6): 37-39.
- [29] 韩刚, 万红, 翟冠钰, 等. 姜黄素固体分散体对四氯化碳致小鼠急性肝损伤的保护作用[J]. 时珍国医国药, 2009, 20(6): 1321-1322.
- [30] 向进见, 田夫, 李文岗, 等. 姜黄素对大鼠肝缺血再灌注早期肝组织一氧化氮表达的影响[J]. 世界华人消化杂志, 2010, 18(10): 987-992.
- [31] Manikandan R, Thiagarajan R, Beulaja S, et al. Curcumin protects against hepatic and renal injuries mediated by inducible nitric oxide synthase during selenium-induced toxicity in Wistar rats[J]. Microsc Res Tech, 2010, 73(6): 631-637.

(收稿日期: 2011-11-12 修回日期: 2011-12-16)

· 综 述 ·

不同靶向基因 siRNA 对肝癌细胞作用机制的研究进展

王金涛¹, 郑 军^{1△}, 刘 伟¹综述, 夏联山²审校

(1. 三峡大学第一临床医学院普外科, 湖北宜昌 443003; 2. 三峡大学第三临床医学院普外科, 湖北宜昌 443002)

关键词: SiRNA; 肝癌细胞; 靶向基因; 基因沉默

doi: 10. 3969/j. issn. 1671-8348. 2012. 10. 038

文献标识码: A

文章编号: 1671-8348(2012)10-1026-04

RNA 干扰(RNA interfering, RNAi)是最近发展起来的一种抑制特定基因表达的新方法,是指双链 RNA(double-strand RNA, dsRNA)诱导与同源 mRNA 降解,阻断相应基因表达,从而导致特异的转录后基因沉默(post-transcriptional gene silencing, PTGS)现象^[1]。在哺乳动物细胞介导 RNAi 效应的主要是小干扰 RNA(siRNA)分子,其大小约 21~23 bp。其应用是 RNAi 技术的最新发展。

肝细胞癌(hepatocellular carcinoma, HCC)是原发性肝癌的主要类型,也是全世界最高发的恶性肿瘤之一。我国是肝癌的高发区,据国际癌症研究机构(IARC)估计全球每年肝癌发

病患者数为 56.4 万,死亡 54.9 万人。我国肝癌发病患者数约 30.6 万,死亡 30.0 万人,分别占全世界的 54.26% 和 54.64%^[2]。致病因素较多,主要为肝炎病毒(HBV 和 HCV)慢性感染和黄曲霉素长期暴露,其他一些次要因素如肝硬化、脂肪肝、糖尿病、遗传性血色病、毒物代谢酶和 DNA 修复基因遗传多态性、吸烟、饮酒、饮用水污染、砷暴露等^[3]。肝癌的确切发病机制到目前尚未清楚,但可以肯定其形成是一个多因素、多步骤、多阶段、多系统、多基因参与的复杂过程。它可能涉及到一些信号转导通路的异常,进而引起一系列原癌基因异常的激活以及抑癌基因突变导致的失活。siRNA 可以特异性

△ 通讯作者, Tel: 15871598533; E-mail: zhengjun1995@163.com.

地作用于肝癌的相关基因以及信号转导通路,可望为肝癌的诊断和治疗提供标记物和治疗靶点。

1 siRNA 概述

siRNA 是 RNAi 途径中的中间产物,是 RNAi 发挥效应所必需的因子。体外合成 siRNA 可特异性地抑制哺乳类动物中外源性或内源性基因的表达,还克服了长 dsRNA 在哺乳动物中抑制基因表达时常常遇到的障碍,即非特异性作用。由于正常细胞内不存在 dsRNA,一旦出现 dsRNA,细胞内 Dicer(由核酸内切酶和解旋酶等组成,能识别异常 dsRNA 并且将其切割成短双链 RNA,可以进一步被其激活的 Dicer 结合形成 RNA 诱导的沉默复合物)就会被激活^[4],沉默特定基因、抑制相应蛋白的表达,起到机体防御的作用。

siRNA 是沉默特定基因有效的手段,并且识别靶序列具有高度特异性^[5]。针对不同靶基因用化学合成相应靶标的 siRNA,将其转染到人肝癌细胞中,通过阻断肿瘤信号转导及作用相关靶基因,从而达到阻断肿瘤发生发展的目的。目前 siRNA 已被广泛应用于探索基因功能以及研究传染性疾病、恶性肿瘤基因治疗等领域,其对肝癌的作用已成近年来的研究热点。

2 siRNA 在肝癌细胞中的主要作用

通过将不同靶向基因 siRNA 作用于体外培养肝癌细胞的实验研究发现,其发生的生长抑制、毒性降低、凋亡等现象,可能与以下作用机制有关。

2.1 促凋亡作用 大量基础实验研究表明,在肝细胞癌变过程中发现癌基因有过度活化和异常表达的现象。运用 RNAi 技术构建相应的 siRNA 载体,作用于不同的肝癌基因,可抑制癌相关基因表达,诱导癌细胞凋亡,特异地封闭癌基因的转录产物而不影响其他基因的表达。甲胎蛋白(alpha-fetoprotein, AFP)是一种分子量为 70×10^3 的特异性胚胎蛋白,可产生多重效应,影响细胞的分化、增殖及肿瘤的发生等,张玲等^[6]在体外建立了稳定表达 siRNA-afp,通过沉默 AFP 基因上调 Caspase-3 的表达,对能持续高分泌 AFP 的肝癌细胞系 EGHC-9901 起到明显凋亡的作用。顾颀等^[7]体外合成 mTOR siRNA,并转染 HepG2 细胞后发现,mTOR siRNA 对 HepG2 细胞中 mTOR 蛋白的表达有明显的抑制作用,且能显著抑制 HepG2 细胞的增殖并促进其凋亡。

2.2 抑制肝癌细胞的侵袭转移能力 恶性肿瘤的主要生物学特征就是具有侵袭和转移的能力。肿瘤的侵袭与转移包括从原发部位浸润性生长、穿透细胞外基质、进入血管、淋巴管或体腔中游走、与靶器官黏附后向间质侵袭,以及增殖形成转移灶等几个阶段。用 siRNA 分子去封闭侵袭和转移有关基因的表达,能有效抑制肿瘤的转移与增值。Liu 等^[8]研究发现,Livin 基因的高表达,不仅提供了增加抗肝癌细胞凋亡刺激,而且还极大地促进了肝癌细胞增殖和侵袭能力,而特异性地以 siRNA 沉默 Livin 基因,明显削减了肝癌细胞增殖和侵袭的能力;BMP-2 的靶向 siRNA 能通过下调 MAPK/ERK 信号通路,明显抑制肝癌 SMMC7721 细胞的 BMP-2 表达,减少肝癌细胞的侵袭能力^[9]。针对激活蛋白酶受体 2、Plk1、CXCR4、TGF β 基因的 siRNA 也能显著抑制肝癌移植瘤的生长^[10-12]。

2.3 抑制过度表达的生长因子和受体 表皮生长因子(epithelial growth factor, EGF)、胰岛素样生长因子(insulin-like growth factor, IGF)、血管上皮生长因子(vascular endothelial growth factor, VEGF)及其受体的大量表达与细胞过度生长、血管增生关系密切,通过 siRNA 封闭过度表达的生长因子和

受体,使其特定基因沉默,从而阻断细胞的生长速度、血管增生而导致的肿瘤的恶变,生长和转移^[13]。当前研究的热点就是 VEGF,VEGF 在肝癌的发生发展中起着很关键的作用,夏金堂等^[14]通过使用巨噬细胞移动抑制因子(MIF)基因的靶向 siRNA 来抑制血管内皮生长因子,有效的阻断 MIF 基因在肝癌细胞系 PLC 及 HepG2 中的表达,使 VEGF 表达下调,明显抑制了肝癌细胞的增殖。针对 VEGF 的 siRNA 在体外抑制肝癌细胞的研究发现,血管内皮细胞及微血管的生成减少了 23% 和 38%^[15]。Wang 等^[16]研究将 β -catenin siRNA 特异性地作用于肝癌 HepG2 细胞中,可以特异性地减少血管内皮生长因子-C 的生成,阻碍肿瘤血管生长,从而达到抑制肿瘤生长的目的。Bergé 等^[17]注入转基因小鼠肝癌或者控制的 siRNA 或 siRNA 靶向神经纤毛-1,siRNA 对肿瘤血管导致肝肿瘤体积相对减少和抑制肿瘤血管重塑 siRNA 的治疗。

2.4 抑制端粒酶 近年来研究发现,端粒酶持续激活与肝癌的增殖和发展至关重要,这也表明端粒酶有可能是一种治疗肝癌的合理目标^[18]。肝癌细胞株 HepG2 转染 siRNA 对 Wnt/ β -信号通路调控影响肝癌的发生和发展,其中很明显的一条就是对端粒酶的抑制^[19]。其中慢病毒转导具有抑制作用的抗端粒酶 siRNA,转染 HepG2 细胞后,癌细胞生长受到明显抑制,抑制率在转染后第 8 天可以达到 57.5%^[20]。

2.5 抑制细胞周期素的过度表达 HCC 中发现有 70% 的肿瘤细胞 cyclin E 过度表达。cyclin E-siRNA 导入 HCC 细胞系中,cyclin E 过表达细胞系中癌细胞抑制率达 90%^[21]。cyclin E-siRNA 真核质粒载体转染肝癌 HepG2 细胞后,cyclin E 基因 mRNA 及蛋白表达水平分别下降了 79% 和 65%^[22]。肝癌 HepG2 细胞生长速度减慢,出现 G₀/G₁ 期细胞增多,G₂/M 和 S 期细胞减少,表明导入 cyclin E-siRNA,可有效抑制 cyclin E 的表达,进而使细胞增殖减缓,逆转其恶性表型^[23]。Luo 等^[24]研究证实,RNAi 介导干扰肝癌 SMMC-7721 细胞的 II 型极低密度脂蛋白受体的表达,可以明显使细胞增殖减慢,并且 cyclin D1 的表达也证实了细胞周期阻滞于 G₀/G₁ 期。

2.6 阻断信号传导通路 到目前为止,已确立的信号传导通路主要有酪氨酸激酶受体通路、G 蛋白连接受体通路、TGF-通路、TNF 通路、Wnt 通路、PI3K/Akt 通路、hedgehog(Hh)通路等^[3]。特别是最近通过对 Hh 信号通路的研究,显示 Hh 信号通路异常活化在肝癌的发生发展过程起了重要作用。通过应用 siRNA 有效阻断 PI3K/Akt 信号通路的靶向基因,不仅可以有效抑制肿瘤细胞的增殖,而且可以提高其作为化疗药物的辅助剂^[25]。王新红等^[19]研究发现,肝癌细胞株 HepG2 转染 siRNA 对 Wnt/ β -信号通路进行调控,可以影响肝癌的发生和发展。使用的 RNAi 构建针对硫酸酯酶 2 型基因(SULF2)基因是通过阻断 PI3K/Akt 通路的激活来抑制细胞生长。

2.7 介导抑癌基因发挥作用 有学者应用 RNAi 技术沉默的 mortalin,可以介导抑癌基因 p53 诱导肝癌突变的肿瘤特异性凋亡。

2.8 增强免疫力 张恒辉等^[26]通过化学合成的 Foxp3 siRNA 对于肝癌患者 Treg 中 Foxp3 表达的沉默,可在体外干扰肝癌患者 Treg 免疫抑制功能,继而增强肝癌患者经肿瘤抗原诱导的细胞毒性 T 淋巴细胞(CTL)抗肿瘤免疫应答。

2.9 降低耐药性 对于化疗的肝癌患者来说,单纯化疗的远期效果并不理想,是因为相当一部分患者经过多疗程化疗之后对化疗药物已经产生明显的耐药性。如何应对这种情况,很多学者就想到应用肝癌细胞耐药基因的靶向 siRNA,来特异性

地降低肝癌细胞的耐药性。Wu 等^[27]研究将 CITED2 基因的 RNAi 联合顺铂,通过提高抑癌基因 p53 的表达,可以明显提高对敏感肿瘤细胞的有效治疗。Ueda 等^[28]研究发现,ERCC1 基因的靶向 siRNA,可以使顺铂在肝癌细胞的 LC50 值(nm)从 25.7 下降到 12.5($P=0.01$)。Kang 等^[29]研究乙型肝炎病毒性肝癌时,发现核转录因子- κ B(NF- κ B)诱导酶可以促进乙肝病毒衍生的 HCC 的细胞增殖,单纯使用 5-氟尿嘧啶(5-FU)化疗效果较差,而使用 5-FU 联合 NIK-siRNA 进行治疗时,抗癌效果较为显著,明显可以降低肝癌细胞的耐药性。

3 小结与展望

siRNA 以其高特异性、高效性等显著优势将成为研究基因功能的新手段,为肝癌以及其他肿瘤的防治开辟了一条新途径。目前主要相关研究局限于细胞水平,但是部分研究已从体外试验过渡到体内试验,且取得了可喜的成果,为肝癌的临床治疗奠定了基础。就目前的实验基础水平和研究现状来看,siRNA 技术作为一项即将应用于临床的新技术仍存在许多问题,例如如何选定最优的靶基因、靶位点,从而抑制肿瘤的发生、发展、转移和耐药的逆转,以及 siRNA 在体内的功效,如何代谢,其药理毒理效应均有待进一步研究证实。因此,siRNA 作为临床治疗目前条件尚不成熟,仍需进一步研究。

参考文献:

- [1] Spruck CH, Kwang-Ai W, Reed SI. Deregulated cyclin E induces chromosome instability [J]. *Nature*, 1999, 401(6750):297-300.
- [2] Ferlay J, Bray F, Pisani P, et al. *Globocan 2002: cancer incidence mortality and prevalence worldwide version 2.0* [M]. Lyon: Iarc Press, 2004.
- [3] 任建松, 乔友林. 原发性肝癌危险因素与预防研究进展 [J]. *中国肿瘤*, 2008, 17(4): 293-296.
- [4] 冯作化. *医学分子生物学* [M]. 北京: 人民卫生出版社, 2005: 172-174.
- [5] Kruglova IS, Meshchaninova MI, Ven'iaminova AG, et al. Cholesterol-modified anti-MDR1 small interfering RNA: uptake and biological activity [J]. *Mol Biol*, 2010, 44(2): 284-293.
- [6] 张玲, 贺涛, 崔宏, 等. siRNA 沉默 AFP 基因对肝癌细胞系 EGHC-9901 凋亡的影响 [J]. *胃肠病学和肝病学杂志*, 2011, 20(1): 25-28.
- [7] 顾靓, 张阳德, 赵劲风, 等. RNA 干扰沉默 mTOR 基因对肝癌 HepG2 细胞增殖和凋亡的影响 [J]. *海南医学院学报*, 2011, 17(1): 42-44, 47.
- [8] Liu H, Wang S, Sun H, et al. Inhibition of tumorigenesis and invasion of hepatocellular carcinoma by siRNA-mediated silencing of the livin gene [J]. *Mol Med Report*, 2010, 3(6): 903-907.
- [9] Wu JB, Fu HQ, Huang LZ, et al. Effects of siRNA-targeting BMP-2 on the abilities of migration and invasion of human liver Cancer SMMC7721 cells and its mechanism [J]. *Cancer Gene Ther*, 2011, 18(1): 20-25.
- [10] Kaufmann R, Mussbach F, Henklein P, et al. Proteinase-activated receptor 2-mediated Calcium signaling in hepatocellular carcinoma cells [J]. *J Cancer Res Clin Oncol*, 2011, 137(6): 965-973.
- [11] Deng H, Jiang Q, Yang Y, et al. Intravenous liposomal delivery of the short hairpin RNAs against plk1 controls the growth of established human hepatocellular carcinoma [J]. *Cancer Biol Ther*, 2011, 11(4): 401-409.
- [12] Li GC, Ye QH, Xue YH, et al. Human mesenchymal stem cells inhibit metastasis of a hepatocellular carcinoma model using the MHCC97-H cell line [J]. *Cancer Sci*, 2010, 101(12): 2546-2553.
- [13] 胡蓉, 康丽, 陈自然. siRNA 抗肝癌国内研究进展 [J]. *内江师范学院学报*, 2010, 25(2): 42-47.
- [14] 夏金堂, 伍兆锋, 李雯, 等. siRNA 沉默巨噬细胞移动抑制因子基因对肝癌细胞血管内皮生长因子表达的影响 [J]. *中华肝病杂志*, 2008, 16(8): 622-623.
- [15] Raskopf E, Vogt A, Sauerbruch T, et al. SiRNA targeting VEGF inhibits hepatocellular carcinoma growth and tumor angiogenesis in vivo [J]. *J Hepatol*, 2008, 49(6): 977-984.
- [16] Wang XH, Sun X, Meng XW, et al. Beta-catenin siRNA regulation of apoptosis- and angiogenesis-related gene expression in hepatocellular carcinoma cells: potential uses for gene therapy [J]. *Oncol Rep*, 2010, 24(4): 1093-1099.
- [17] Bergé M, Bonnin P, Sulpice E, et al. Small interfering RNAs induce target-independent inhibition of tumor growth and vasculature remodeling in a mouse model of hepatocellular carcinoma [J]. *Am J Pathol*, 2010, 177(6): 3192-3201.
- [18] Guo X, Wang W, Zhou F, et al. siRNA-mediated inhibition of hTERT enhances chemosensitivity of hepatocellular carcinoma [J]. *Cancer Biol Ther*, 2008, 7(10): 1555-1560.
- [19] 王新红, 孙逊, 孟祥伟, 等. Wnt/ β -连环素信号通路对肝细胞癌信号分子的调节作用及其意义 [J]. *中华肝病杂志*, 2010, 18(9): 672-675.
- [20] 张勇, 高云, 席力森, 等. 慢病毒载体介导端粒酶逆转录酶小干扰 RNA 治疗肝癌的实验研究 [J]. *中华肿瘤杂志*, 2009, 31(6): 410-413.
- [21] Li K, Lin SY, Brunicardi FC, et al. Use of RNA interference to target cyclin overexpressing hepatocellular carcinoma [J]. *Cancer Res*, 2003, 63(13): 3593-3597.
- [22] 田雪飞, 黄燕, 朱才, 等. 靶向从小干扰 RNA 对肝癌 HepG2 细胞增殖和凋亡的影响 [J]. *世界华人消化杂志*, 2007, 15(32): 3385-3389.
- [23] 王文礼, 刘婷. CyclinE 干扰 RNA 对肝癌 HepG2 细胞增殖和蛋白质组的影响 [J]. *内蒙古医学院学报*, 2008, 88(4): 229-235.
- [24] Luo M, Liu YJ, Xia LM, et al. Very low density lipoprotein receptor subtype II silencing by RNA interference inhibits cell proliferation in hepatoma cell lines [J]. *Hepatology*, 2010, 57(101): 882-890.
- [25] Mishra P, Paramasivam SK, Thylur RP, et al. Peroxisome proliferator-activated receptor gamma ligand-mediated apoptosis of hepatocellular carcinoma cells depends upon modulation of PI3Kinase pathway independent of Akt [J]. *J Mol Signal*, 2010, 5(1): 20.
- [26] 张恒辉, 费然, 谢兴旺, 等. Foxp3 siRNA 特异性抑制肝癌患者调节性 T 细胞进而增强抗肿瘤免疫应答的体外实

- 验研究[J]. 北京大学学报:医学版,2009,41(3):313-318.
- [27] Wu ZZ, Sun NK, Chao CC. Knockdown of CITED2 using short-hairpin RNA sensitizes cancer cells to cisplatin through stabilization of p53 and enhancement of p53-dependent apoptosis[J]. J Cell Physiol, 2011, 226(9):2415-2428.
- [28] Ueda S, Shirabe K, Morita K, et al. Evaluation of ERCC1 expression for cisplatin sensitivity in human hepatocellular carcinoma[J]. Ann Surg Oncol, 2011, 18(4):1204-1211.
- [29] Kang SS, Cho HA, Kim JS. Biodistribution and improved anticancer effect of NIK-siRNA in combination with 5-FU for hepatocellular carcinoma[J]. Arch Pharm Res, 2011, 34(1):79-86.

(收稿日期:2011-11-20 修回日期:2011-12-14)

偏头痛与抑郁症的共病研究现状

屈远¹综述,胡华¹,周冀英²审校

(1. 重庆医科大学附属第一医院心理卫生中心 400016; 2. 重庆医科大学附属第一医院神经内科 400016)

关键词:偏头痛;抑郁症;共病;遗传;环境

doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2012.10.039

文献标识码:A

文章编号:1671-8348(2012)10-1029-02

偏头痛和抑郁症分别是神经科、精神科门诊高患病率、高致残率疾病,均好发于中青年。偏头痛是以反复发作性搏动性头痛为特征,是与心理社会因素相关的常见心身疾病。流行病学调查显示美国女性偏头痛患病率高达 18.2%,男性为 6.5%,其中约 23%的家庭中至少有一位偏头痛患者^[1]。偏头痛被列为前 20 位致残性疾病之一^[2]。抑郁症(Major depressive disorder, MDD)是以显著而持久(大于 2 周)的心境低落为主要表现的发作性重型精神疾病。其终生患病率达 16.2%,女性是男性的 2 倍,其自杀率高至 12%。临床上,两者共病现象非常普遍,导致治疗更加困难,严重危害人类健康,消耗大量医疗资源,而且还明显增加患者自杀风险。50%患者因此劳动力和生命质量下降高达 90%,社会与家庭经济负担严重,但并不被广大医务工作者重视,对其诊疗还停留在纯生物医学模式水平,达不到防病治病,减少残疾的目的。以往研究表明约有 34%~57%偏头痛共病抑郁症^[3],比健康人群患抑郁症风险高 2.2~4 倍,共病风险优势比(Odds Ratio, OR)约为 2.8~3.4^[4]。同时抑郁症也是偏头痛慢性化和偏头痛进展为药物过度使用性头痛(medication-overuse headache, MOH)的危险因素。头痛程度与抑郁的严重程度呈正相关,头痛是原发性抑郁的诱发因素之一,而抑郁症状则是加重头痛程度和残疾的预期指标^[5-6]。

1 偏头痛共病抑郁症与五羟色胺

偏头痛共病抑郁症的原因及机制目前还不清楚,目前主要相关机制假设有^[7]:(1)长期头痛作为负性精神刺激导致情绪低落和精神运动性抑制。(2)偏头痛患者中枢神经系统五羟色胺功能低下是抑郁症状产生的神经生化基础。多数学者支持后一种观点,认为五羟色胺(5-hydroxytryptamine, 5-HT)功能异常可能是两者共同的神经生化基础:①偏头痛发作时,血浆 5-HT 水平明显下降及中缝背核 5-HT 能神经元细胞代谢率增加。②选择性 5-HT 受体激动剂(曲普坦类药物)对偏头痛治疗有特异性效果^[8]。(3)偏头痛发病机制假设认为,长期中枢神经系统 5-HT 低水平时容易导致皮质扩散抑制(cortical spreading depression, CSD),后者会增加三叉神经血管系统的激活和致敏而发生偏头痛^[9]。(4)抑郁症患者发现大脑前额叶皮层 5-HT 低表达,同时血小板 5-HT 结合位点减少。(5)新型抗抑郁症药物选择性 5-HT 再摄取抑制剂(selectivity sero-

tonin reuptake inhibitor, SSRIs)类为当前治疗抑郁症的首选药物。

目前关于抑郁症和偏头痛五羟色胺系统的研究主要集中于 5-HT 受体、5-HT 转运体和色氨酸羟化酶等方面。5-HT 相关基因是当前国际上抑郁症、自杀和偏头痛研究的热点,但研究结果不尽一致,甚至部分结果相互矛盾,这与样本量大小、候选基因选择、设计方案、性别及种族差异性等可能有关。国内外相关研究报道,偏头痛和抑郁症分别与 5-HTR1A、5-HTR1B、5-HTR1D、5-HTR2A、5-HTR2C、5-HTR5A 受体及 5-HT 转运体基因存在关联性^[10-17]。

2 偏头痛共病抑郁症的易感基因研究

目前国外关于偏头痛与抑郁症共病的易感基因研究才刚刚起步,至今仅发现 2 篇外文文献报道^[18-19],结果虽然均为阴性,但基因型分布趋势较为明显。出现这种结果可能的原因:两项研究均局限于单个基因位点 5-HT 转运体;分组简单,仅与健康者群对照;研究对象为欧美人群,且其中一篇样本量小;均未考虑环境等危险因素,所以研究结果有待进一步证实。而国内尚无关于该共病的基因研究报告。

大量双生子及家系研究证明偏头痛与抑郁症都存在遗传基础,抑郁症遗传度为 0.17~0.78,偏头痛遗传度为 0.33~0.53(先兆偏头痛为 0.65~0.79,无先兆偏头痛为 0.61~0.77)。目前已证实,遗传因素对偏头痛和抑郁症的发病有重要的影响,对先兆偏头痛家族史和遗传方式的研究均提示先兆偏头痛受遗传因素的影响比无先兆偏头痛更明显。一项最新家系研究得出^[4],偏头痛共病抑郁症的遗传度为 0.51(其中无先兆偏头痛为 0.75,先兆偏头痛为 0.81),证明偏头痛与抑郁症存在共同的遗传背景,但其具体分子生物学机制和相关危险因素还很不清楚。

3 偏头痛共病抑郁症的环境因素影响

大多数学者认为偏头痛和抑郁症都是由遗传和环境因素共同作用的结果,Caspi 等^[20]研究发现,携 5-HT 转运体的 S 等位基因的人群,随生活应激事件增多,抑郁和自杀概率显著增加,多因素疾病的发病可能并不是由多个基因微观效能累加的结果,而是由于个别基因在一定条件下作用于环境危险因素发生基因变异,从而导致疾病的产生。

要明确基因对于疾病的影响必须结合环境因素,大家公认