

· 论 著 · doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2017.26.001

## 老年高血压并抑郁症与儿茶酚胺氧位甲基转移酶基因多态性的相关性研究\*

何 燕<sup>1</sup>, 杨 莉<sup>1△</sup>, 杨文慧<sup>1</sup>, 魏云鸿<sup>1</sup>, 王 俊<sup>1</sup>, 邓 燕<sup>2</sup>, 刘师节<sup>1</sup>

(1. 昆明医科大学附属延安医院老年病科, 昆明 650051; 2 云南省精神病医院临床心理科, 昆明 650011)

**[摘要]** **目的** 探讨儿茶酚胺氧位甲基转移酶(COMT)基因多态性与老年高血压并抑郁症发生之间的相关性。**方法** 选择 2010 年 1 月至 2014 年 7 月间在云南省昆明医科大学附属延安医院老年病科和云南省精神病医院临床心理科住院的昆明汉族老年高血压并抑郁症患者(老年高血压并抑郁组)98 例, 同期选择昆明汉族老年高血压患者(老年高血压组)100 例和老年健康人(老年对照组)100 例作为研究对象, 应用聚合酶链反应-限制性内切酶片段长度多态性(PCR-RFLP)法检测 COMT 基因 1947 位点的多态性分布频率并进行分析。**结果** 与老年对照组比较, 老年高血压并抑郁组 COMT 1947 位点 AA、AG 基因型频率(28.57%、51.02%)明显高于老年对照组(19.00%、39.00%,  $P < 0.01$ )。老年高血压并抑郁组携带 A 等位基因的频率(54.08%)较老年对照组高(38.50%,  $P < 0.01$ )。携带 A 等位基因人群发生高血压并抑郁症的风险是 G 等位基因的 1.881 倍( $OR = 1.881, 95\% CI: 1.261 \sim 2.807, P < 0.01$ ); 老年高血压组与老年高血压并抑郁组各基因型频率比较差异无统计学意义( $P > 0.05$ )。但两组间 A 与 G 等位基因频率比较差异有统计学意义( $P < 0.05$ )。高血压并抑郁组携带 A 等位基因的频率(54.08%)较老年高血压组(42.50%)高, 且携带 A 等位基因人群发生抑郁症的风险是 G 等位基因的 1.593 倍( $OR = 1.593, 95\% CI: 1.071 \sim 2.37, P < 0.01$ )。**结论** COMT 基因多态性可能与老年高血压并抑郁症的发生相关, 检测老年高血压患者 COMT 基因 1947 位点基因型, 可以作为预测抑郁症发生的一项重要指标。

**[关键词]** 儿茶酚胺类; 抑郁症; 基因; 原发性高血压; 多态性**[中图分类号]** R544.1**[文献标识码]** A**[文章编号]** 1671-8348(2017)26-3601-04

### Study on correlation between senile hypertension complicating depression with catechol-O-methyltransferase gene polymorphism\*

He Yan<sup>1</sup>, Yang Li<sup>1△</sup>, Yang Wenhui<sup>1</sup>, Wei Yunhong<sup>1</sup>, Wang Jun<sup>1</sup>, Deng Yan<sup>2</sup>, Liu Shijie<sup>1</sup>

(1. Department of Geriatrics, Affiliated Yan'an Hospital of Kunming Medical University, Kunming, Yunnan 650051, China;

2. Department of Clinical Psychology, Yunnan Provincial Psychiatric Hospital, Kunming, Yunnan 650011, China)

**[Abstract]** **Objective** To explore the correlation between catechol-O-methyltransferase (COMT) gene polymorphism and the occurrence of senile hypertension with depression. **Methods** Ninety-eight Han inpatients with senile hypertension complicating depression (elderly hypertension complicating depression group) in our hospitals from January 2010 to July 2014 were selected and contemporaneous 100 Han cases of senile hypertension (elderly hypertension group) and 100 healthy Han elderly people (elderly control group) served as the study subjects. PCR-RFLP was employed to detect COMT gene 1947 locus polymorphism distribution frequency for conducting analysis. **Results** The genotype frequencies of AA and AG at COMT 1947 locus in the elderly hypertension complicating depression group were significantly higher than those in the elderly control group (28.57%, 51.02% vs. 19.00%, 39.00%,  $P < 0.01$ ). The A allele frequency in the elderly hypertensive complicating depression group was significantly higher than that in the elderly control group (54.08% vs. 38.50%,  $P < 0.01$ ). The risk of hypertension complicating depression occurrence in the population carrying A allele was 1.881 times that of carrying G allele ( $OR = 1.881, 95\% CI: 1.261 \sim 2.807, P < 0.01$ ). The various genotypes frequencies had no statistical difference between the elderly hypertension group and elderly hypertension complicating depression group ( $P > 0.05$ ). However, the COMT 1947A/G allele frequencies had statistical difference between the two groups ( $P < 0.05$ ). The A allele frequencies in the hypertension complicating depression group was 54.08%, which was higher than 42.50% in the elderly hypertension group ( $P < 0.01$ ), moreover the risk of depression occurrence in the population carrying A allele was 1.593 times that of carrying G allele ( $OR = 1.593, 95\% CI: 1.071 \sim 2.37, P < 0.01$ ). **Conclusion** COMT gene polymorphism could have correlation with the occurrence of elderly hypertensive complicating depression. Detecting COMT 1947 locus genotype in elderly patients with hypertension can serve as an important indicator for predicting depression occurrence.

**[Key words]** catecholamine; depression; gene; primary hypertension; polymorphism

随着老龄化社会的到来, 老年“双心医学”越来越受到学界的关注。国外研究发现心血管疾病与抑郁症关系密切, 老年高

\* 基金项目: 云南省教育厅科学研究基金项目(2011C091); 云南省科技厅应用基础研究-昆明医学院联合专项基金(2013FZ286)。作者简介: 何燕(1980—), 副主任医师, 硕士, 主要从事老年心血管疾病方面研究。△ 通信作者, E-mail: 13330466619@189.cn。

血压患者合并抑郁症的发生率也越来越高,但其发生机制尚不明确<sup>[1-2]</sup>。近期研究认为,儿茶酚胺在心理障碍的发病机制中有着重要作用<sup>[3-4]</sup>。儿茶酚胺氧位甲基转移酶(catechol-O-methyltransferase,COMT)能催化儿茶酚胺第3位羟甲基化,降解儿茶酚胺,是儿茶酚胺的主要代谢酶。研究发现,该酶的活性与高血压、精神疾患等多种疾病有关<sup>[5-6]</sup>。本研究拟从遗传学上探讨 COMT 基因多态性与老年高血压并抑郁症的关系,以期在老年高血压并抑郁症发病机制上发现新的遗传学线索,为今后老年高血压并抑郁症易感人群的基因筛查和个体化治疗提供依据。

## 1 资料与方法

**1.1 一般资料** (1)老年高血压并抑郁症组:选择 2010 年 1 月至 2014 年 7 月在云南省昆明医科大学附属延安医院老年病科和云南省精神病院临床心理科住院老年高血压并抑郁症患者 98 例。高血压的诊断参照 2010 年中国高血压指南中的诊断标准<sup>[7]</sup>;抑郁症的诊断参照国际精神与行为障碍分类诊断标准(ICD-10)第 3 版抑郁发作诊断标准[自评量表和汉密尔顿抑郁量表(HAMD-17)评分大于 20 分;排除器质性疾病]。(2)老年高血压组:选取同期在昆明医科大学附属延安医院住院的老年高血压患者 100 例。高血压的诊断参照内科学第 7 版中高血压诊断标准。排除抑郁症等精神疾病。(3)老年对照组:选取同期在昆明医科大学附属延安医院体检中心体检的健康体检者 100 例,血压正常,自评量表和 HAMD-17 评分均为正常。纳入标准:昆明地区;汉族;年龄大于或等于 60 岁。排除标准:近期有手术、创伤或精神性创伤等应激状态;有精神分裂症等其他精神疾病;有排外急性脑卒中、继发性高血压、严重感染。

**1.2 方法** 受检者禁食 12 h 后,于清晨取用乙二胺四乙酸(EDTA)抗凝管取静脉血 2 mL,并将血标本保存于 $-80^{\circ}\text{C}$ 冰箱中准备提取基因组 DNA。基因组 DNA 的提取使用 Axygen 公司 AxyPrep 血基因组 DNA 试剂盒从全血中提取并保存于 $-80^{\circ}\text{C}$ 冰箱中。目的片段 PCR:用 Primer 5.0 设计引物序列,由上海生物工程有限公司(Sangon)合成,上游引物 5'-ACC AGG GGC GAG GCT CAT-3',下游引物 5'-TGC ATG CCT GAC CCG TTG T-3',PCR 目的片段长度为 153 bp。PCR 反应体系:在 25.0  $\mu\text{L}$  的 PCR 扩增反应体系中含有上下游引物各 0.5  $\mu\text{L}$ ,模板 DNA 2.0  $\mu\text{L}$ ,PCR Master Mix 12.5  $\mu\text{L}$ ,无核酸酶的 ddH<sub>2</sub>O 9.5  $\mu\text{L}$ 。PCR 反应条件:将配制好的 PCR 反应体系放入美国 Bio-RAD 公司双头梯度 PCR 仪中进行反应,反应条件如下:95  $^{\circ}\text{C}$  5 min 后,按 95  $^{\circ}\text{C}$  30 s,58  $^{\circ}\text{C}$  30 s,72  $^{\circ}\text{C}$  40 s,反复循环 35 次,最后 72  $^{\circ}\text{C}$  6 min 结束 PCR 反应;扩增产物用 1% 琼脂糖凝胶电泳,溴化乙锭(ethidium bromide,EB)染色,凝胶成像系统分析电泳结果,PCR 产物大小为 153 bp;限制性内切酶切检测 COMT 基因型:取 10.0  $\mu\text{L}$  PCR 产物,加入 1.5  $\mu\text{L}$  10 $\times$  Buffer R,0.1  $\mu\text{L}$  NlaIII 内切酶(10 U/ $\mu\text{L}$ ),3.5  $\mu\text{L}$  灭菌水,充分混匀,在 37  $^{\circ}\text{C}$  恒温箱中消化 24 h 后将酶切产物进行电泳。酶切产物的检测:将 PCR 扩增产物用限制性内切酶 NlaIII(Hin1D)酶切后,吸取 10.0  $\mu\text{L}$  酶切产物,在用 EB 染色的 2% 琼脂糖凝胶上以 100 V 电压电泳 50 min。通过凝胶自动成像系统分析、判断基因型。对各基因型抽样测序(上海生工生物工程有限公司)核实基因型。

**1.3 统计学处理** 采用 SPSS17.0 统计软件进行统计学分析。计数资料以频数和百分比表示。研究对象用 Hardy-Weinberg 平衡检测符合程度,基因型和等位基因频率的组间比较采用  $\chi^2$  检验,并 OR 和 95% CI 表示相对风险度。以  $P < 0.05$  为差异有统计学意义。

## 2 结果

**2.1 COMT 基因多态性分析** COMT PCR 反应产物电泳后,紫外灯下显示 153 bp 电泳带(图 1)。经 NlaIII 内切酶酶切后,用 2% 琼脂糖凝胶电泳分析酶切片段,若出现 100 bp 和 53 bp 2 条条带,判定为 AA 纯合基因型;若出现 153、100 bp 和 53 bp 3 条条带,判定为 AG 杂合基因型;若出现 153 bp 1 条条带,判定为 GG 纯合基因型(图 2)。基因测序验证结果见图 3。

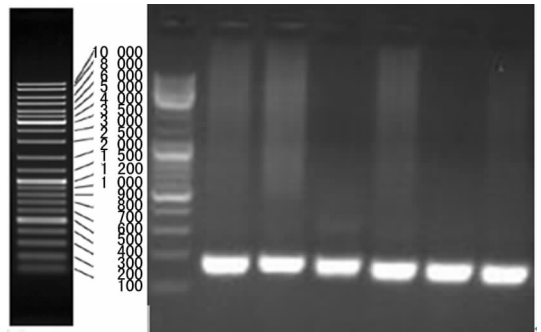


图 1 COMT PCR 扩增目的片段的琼脂糖凝胶电泳图  
M: Takara DL2000 DNA Marker, 从下至上 DNA 片段长度为 100、200、300、400、500、600、700、800、900、1 000 bp(其中亮度最高的为 153 bp)

图 1 COMT PCR 扩增目的片段的琼脂糖凝胶电泳图

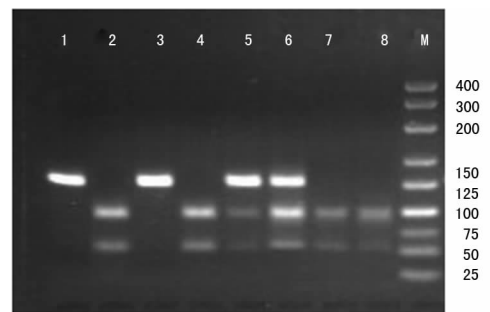


图 2 COMT PCR 酶切产物电泳图  
2、4、7、8 泳道: AA 基因型;1、3 泳道: GG 基因型;5、6 泳道: AG 基因型。M: Ladder Marker, 从下到上 DNA 片段长度为 25、50、75、100、125、150、200、300、400 bp

图 2 COMT PCR 酶切产物电泳图

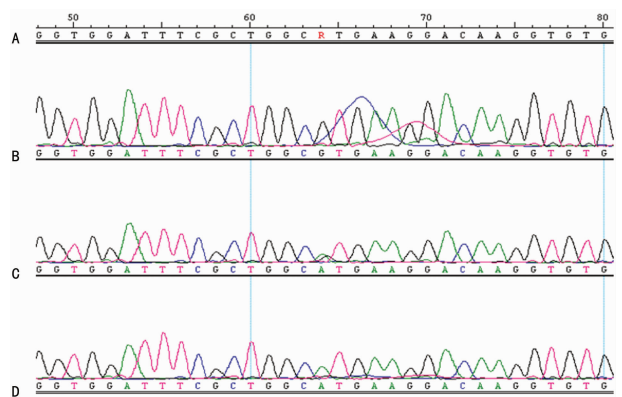


图 3 COMT PCR 扩增目的条带测序图  
A: Gene Bank 中 COMT 基因序列;B: GG 型;C: AG 型;D: AA 型

图 3 COMT PCR 扩增目的条带测序图

**2.2 Hardy-Weinberg 平衡检验结果** 对 3 组的 COMT 各基因型进行了平衡检验,结果表明它们的基因型频率分布没有偏离 Hardy-Weinberg 平衡(表 1),各组基因型都符合 Hardy-Weinberg 遗传平衡。

**表 1 各组 Hardy-Weinberg 平衡检验**

组别	n	$\chi^2$	P
老年高血压组	100	0.189	0.664
老年高血压并抑郁组	98	0.073	0.787
老年对照组	100	3.113	0.780

**2.3 各组基因型频率与等位基因频率分布比较** 老年高血压组 AA、AG、GG 基因型频率与老年对照组比较差异无统计学意义( $\chi^2=3.06, P>0.05$ ),见表 2。老年高血压组 A 与 G 等位基因频率与老年对照组比较差异无统计学意义( $\chi^2=0.66,$

$P>0.05$ )。老年高血压并抑郁组组的各基因型频率和等位基因频率与老年对照组比较,差异有统计学意义( $P<0.01$ ),且老年高血压并抑郁组 AA、AG 基因型频率明显高于老年对照组( $P<0.01$ )。老年高血压并抑郁组携带 A 等位基因的频率较老年对照组高,且携带 A 等位基因人群发生高血压并抑郁症的风险是 G 等位基因的 1.881 倍( $OR=1.881, 95\% CI=1.261\sim 2.807, P<0.01$ ),见表 2。老年高血压组与老年高血压并抑郁组各基因型频率比较差异无统计学意义( $P>0.05$ )。但两组间 A 与 G 等位基因频率比较差异有统计学意义( $P<0.05$ )。高血压并抑郁组携带 A 等位基因的频率较老年高血压组高,且携带 A 等位基因人群发生抑郁症的风险是 G 等位基因的 1.593 倍( $OR=1.593, 95\% CI=1.071\sim 2.37, P<0.01$ ),见表 3。

**表 2 老年高血压组和老年对照组 COMT 基因型频率和等位基因频率分布比较[n(%)]**

组别	n	基因型频率			等位基因频率	
		AA	AG	GG	A	G
老年高血压组	100	17(17.00)	51(51.00)	32(32.00)	85(42.50)	115(57.50)
老年高血压并抑郁组	98	28(28.57)	50(51.02)	20(20.41)	106(54.08)	90(45.92)
老年对照组	100	19(19.00)	39(39.00)	42(42.00)	77(38.50)	123(61.50)

**表 3 高血压并抑郁组与高血压组 COMT 基因型频率和等位基因频率分布比较[n(%)]**

组别	n	基因型频率			等位基因频率	
		AA	AG	GG	A	G
老年高血压并抑郁组	98	28(28.57)	50(51.02)	20(20.41)	106(54.08)	90(45.92)
老年高血压组	100	17(17.00)	51(51.00)	32(32.00)	85(42.50)	115(57.50)

**3 讨 论**

目前抑郁症的病因尚不清楚,大量的研究资料显示遗传因素和心理社会因素对抑郁症的发生有影响<sup>[8]</sup>。相关研究表明高血压与抑郁症之间存在密切关系,高血压患者更容易患抑郁症<sup>[9-10]</sup>。同时,高抑郁症状评分的患者发生高血压的风险成倍增加<sup>[11]</sup>,但其中的遗传学影响因素及病理生理过程尚不十分明确。早在 1965 年 Schildkraut 等<sup>[12]</sup>就提出了情感障碍的儿茶酚胺学说,也就是说某些抑郁症的发生与儿茶酚胺在重要脑区的绝对或相对缺乏有关。2005 年,Massat 等<sup>[13]</sup>在欧洲进行了一项有关 COMT 基因多态性与早发抑郁症相关性的多中心研究,结果发现 COMT 基因 G1947A 是早发抑郁症的易感基因。

COMT 是儿茶酚胺类物质的主要代谢酶,可催化儿茶酚胺第 3 位羟甲基化使其降解。研究表明,人类 COMT 编码基因的第 4 外显子存在 1 个 G1947A 多态性位点,使其编码的 158/108 位氨基酸由缬氨酸(Val)变为蛋氨酸(Met),导致酶活性降低,催化儿茶酚胺 3 位羟基上的甲基化能力下降 3~4 倍<sup>[14]</sup>,而这种编码基因的遗传多态性导致酶活性在个体间差异显著,从而影响血浆儿茶酚胺类物质的水平。目前针对 COMT 基因多态性与疾病关系的研究主要集中于精神神经类

疾病<sup>[15-16]</sup>。有研究表明 A 等位基因可能与双相情感性精神病、精神分裂、帕金森病有关<sup>[17-18]</sup>,而 COMT 基因多态性与心血管疾病相关性的研究甚少,且现有关于 COMT 基因多态性与高血压易感性的研究存在争议。Annerbrink 等<sup>[19]</sup>研究显示,COMT 基因 G1947A 多态性不仅与 COMT 的活性有关,而且与男性的血压相关。Miyaki 等<sup>[20]</sup>对 735 例日本男性高血压患者进行了全基因组关联性分析,发现了 COMT 基因多态性与高血压相关。而 Kajimoto 等<sup>[21]</sup>进行的动物研究中提示 COMT 不是盐敏感性高血压的候选基因。但目前暂无该基因在中国汉族高血压人群中的研究报道,故对其多态性与相关疾病的关系有必要深入研究。

本研究探讨 COMT 基因 1947 位点多态性与老年人高血压并抑郁症遗传易感性的关系,研究结果显示:老年高血压并抑郁组 AA、AG 基因型频率明显高于老年对照组,GG 基因型频率明显低于老年对照组,老年高血压并抑郁组携带 A 等位基因的频率较老年对照组高,携带 A 等位基因人群发生高血压并抑郁症的风险是 G 等位基因的 1.881 倍。这与 Massat 等<sup>[13]</sup>和 Zhou 等<sup>[5]</sup>研究一致。本研究结果也显示:老年高血压组 AA、AG、GG 基因型频率和 A/G 等位基因频率与老年对照组比较差异无统计学意义,这表明 COMT 基因 1947 位点多态

性与高血压的易感性可能无关,该基因多态性并没有增加本人群的高血压发病风险。

总之,COMT 基因多态性可能与老年高血压并抑郁症的发生相关,检测老年高血压患者 COMT 基因 1947 位点基因型,可以作为预测抑郁症发生的一项新靶标,并为进一步探索抑郁症的发病机制提供了一条新途径。

#### 参考文献

- [1] Burg MM, Meadows J, Shimbo D, et al. Confluence of depression and acute psychological stress among patients with stable coronary heart disease: effects on myocardial perfusion[J]. *J Am Heart Assoc*, 2014, 3(6): e000898.
- [2] Scalco AZ, Scalco MZ, Azul JB, et al. Hypertension and depression[J]. *Clinics*, 2005, 60(3): 241-250.
- [3] Mueller SV, Mihov Y, Federspiel A, et al. Neural response to catecholamine depletion in remitted bulimia nervosa: relation to depression and relapse [J]. *Eur Neuropsychopharmacol*, 2017, 27(7): 633-646.
- [4] Seib C, Whiteside E, Voisey J, et al. Stress, COMT polymorphisms, and depressive symptoms in older Australian women: an exploratory study[J]. *Genet Test Mol Biomarkers*, 2016, 20(8): 478-481.
- [5] Zhou H, Yang X, Liu Z, et al. Association of catechol-O-methyltransferase Val 108/158 Met polymorphism with essential hypertension[J]. *Zhong Nan Da Xue Xue Bao Yi Xue Ban*, 2014, 39(8): 790-796.
- [6] 徐周洋, 刘欣. COMT Val 158 Met 基因多态性与精神分裂症发病风险的 Meta 分析[J]. *神经损伤与功能重建*, 2014, 9(4): 309-313.
- [7] 中国高血压防治指南修订委员会. 中国高血压防治指南 2010[J/CD]. *中国医学前沿杂志(电子版)*, 2011, 3(5): 42-93.
- [8] 周培毅, 吴自强, 谢志泉, 等. 老年抑郁症防治新进展[J]. *中国老年学杂志*, 2012, 32(19): 4359-4361.
- [9] 韦铁民, 曾春来, 陈礼平, 等. 高血压合并焦虑抑郁[J]. *高血压杂志*, 2003, 11(6): 567-569.
- [10] Almas A, Patel J, Ghori U, et al. Depression is linked to uncontrolled hypertension: a case-control study from Karachi, Pakistan[J]. *J Ment Health*, 2014, 23(6): 292-296.
- [11] Scherrer JF, Xian H, Bucholz KK, et al. A twin study of depression symptoms, hypertension, and heart disease in middle-aged men[J]. *Psychosom Med*, 2003, 65(4): 548-557.
- [12] Schildkraut JJ, Gordon EK, Durell J. Catecholamine metabolism in affective disorders. Normetanephrine and VMA excretion in depressed patients treated with imipramine[J]. *J Psychiatr Res*, 1965, 3(4): 213-228.
- [13] Massat I, Souery D, Del-Favero J, et al. Association between COMT (Val 158 Met) functional polymorphism and early onset in patients with major depressive disorder in a European multicenter genetic association study[J]. *Mol Psychiatry*, 2005, 10(6): 598-605.
- [14] Scanlon PD, Raymond FA, Weinshilboum RM. Catechol-O-methyltransferase: thermolabile enzyme in erythrocytes of subjects homozygous for allele for low activity[J]. *Science*, 1979, 203(4375): 63-65.
- [15] Wu H, Dong F, Wang Y, et al. Catechol-O-methyltransferase Val 158 Met polymorphism: modulation of wearing-off susceptibility in a Chinese cohort of Parkinson's disease[J]. *Parkinsonism Relat Disord*, 2014, 20(10): 1094-1096.
- [16] 胡卫红, 江开达. 儿茶酚胺氧位甲基转移酶基因多态性与精神分裂症的研究进展[J]. *上海精神医学*, 2007, 19(1): 46-48.
- [17] Kirov G, Murphy KC, Arranz MJ, et al. Low activity allele of catechol-O-methyltransferase gene associated with rapid cycling bipolar disorder[J]. *Mol Psychiatry*, 1998, 3(4): 342-345.
- [18] Lachman HM, Nolan KA, Mohr P, et al. Association between catechol O-methyltransferase genotype and violence in schizophrenia and schizoaffective disorder[J]. *Am J Psychiatry*, 1998, 155(6): 835-837.
- [19] Annerbrink K, Westberg L, Nilsson S, et al. Catechol O-methyltransferase val158-met polymorphism is associated with abdominal obesity and blood pressure in men[J]. *Metabolism*, 2008, 57(5): 708-711.
- [20] Miyaki K, Htun NC, Song Y, et al. The combined impact of 12 common variants on hypertension in Japanese men, considering GWAS results[J]. *J Hum Hypertens*, 2012, 26(7): 430-436.
- [21] Kajimoto K, Hiura Y, Sumiya T, et al. Exclusion of the catechol-o-methyltransferase gene from genes contributing to salt-sensitive hypertension in dahl salt-sensitive rats[J]. *Hypertens Res*, 2007, 30(5): 459-467.