

论著·临床研究

doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2020.22.023

SLC6A4 rs2020939 基因多态性对舍曲林
治疗卒中后抑郁疗效的影响*

欧阳征,王爱民,唐红宇,胡江英

(湖南省长沙市第一医院神经内科 410005)

[摘要] **目的** 探讨 SLC6A4 rs2020939 基因多态性对舍曲林治疗卒中后抑郁(PSD)患者疗效的影响。**方法** 选择 2017 年 6 月至 2019 年 6 月该院收治的 100 例 PSD 患者为研究对象。采用直接测序法对所有患者进行 SLC6A4 rs2020939 基因型分析,患者均采用盐酸舍曲林片(每次 50 mg,每天 1 次)治疗,连续治疗 12 周。于治疗前后进行汉密尔顿抑郁量表(HAMD)评分及美国国立卫生研究院卒中量表(NIHSS)评分。**结果** 100 例患者的总有效率为 88.00%(88/100);100 例患者中,CC 基因型患者 20 例,CT 基因型患者 50 例,TT 基因型患者 30 例;CT、CC、TT 基因型患者的总有效率分别为 96.00%(48/50)、80.00%(16/20)、80.00%(24/30),CT 基因型患者的总有效率明显高于 CC、TT 基因型患者($P < 0.05$);CC、TT 基因型患者的总有效率比较差异无统计学意义($P > 0.05$)。治疗前 3 种基因型患者的 HAMD、NIHSS 评分比较,差异无统计学意义($P > 0.05$);与治疗前比较,治疗后 3 种基因型患者的 HAMD 评分、NIHSS 评分均明显降低($P < 0.05$);CT、CC、TT 基因型患者治疗后的 HAMD 评分分别为(15.62±4.36)、(21.41±5.52)、(20.0±5.77)分,NIHSS 评分分别为(6.17±3.09)、(11.55±4.11)、(10.63±4.25)分,CT 基因型患者 HAMD、HAMD 评分均明显低于 CC、TT 基因型患者($P < 0.05$);CC、TT 基因型患者之间的 HAMD、NIHSS 评分比较,差异均无统计学意义($P > 0.05$)。**结论** SLC6A4 rs2020939 基因多态性与舍曲林治疗 PSD 患者的疗效有关,CT 基因型患者的疗效更佳。

[关键词] 卒中后抑郁;SLC6A4 rs2020939;多态性,单核苷酸;舍曲林;治疗结果

[中图分类号] R743.3 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1671-8348(2020)22-3787-04

Influence of SLC6A4 rs2020939 gene polymorphism on efficacy of
sertraline in treatment of poststroke depression*

OUYANG Zheng, WANG Aiming, TANG Hongyu, HU Jiangying

(Department of Neurology, The First Hospital of Changsha, Changsha, Hunan 410005, China)

[Abstract] **Objective** To explore the influence of SLC6A4 rs2020939 gene polymorphism on the efficacy of sertraline in the treatment of poststroke depression (PSD). **Methods** A total of 100 patients with PSD admitted to this hospital from June 2017 to June 2019 were selected as the study subjects. The SLC6A4 rs2020939 genotype analysis was performed on all patients by adopting the direct sequencing method. All patients were treated with sertraline hydrochloride tablets (50 mg/per time, once daily) for consecutive 12 weeks. The Hamilton Depression Rating Scale (HAMD) scoring and the National Institutes of Health Stroke Scale (NIHSS) scoring were performed before and after treatment. **Results** The total effective rate in 100 cases was 88.00%(88/100). Among 100 cases, 20 cases were with CC genotypes, 50 cases were with CT genotypes, and 30 cases were with TT genotypes. The total effective rates in patients with CT, CC and TT genotypes were 96.00%(48/50), 80.00%(16/20) and 80.00%(24/30), respectively, the total effective rate in patients with CT genotypes was significantly higher than that in patients with CC genotype and TT genotype ($P < 0.05$), and no statistically significant difference was found in the total effective rate between patients with CC and TT genotypes ($P > 0.05$). There was no statistically significant difference in the HAMD and NIHSS scores of patients with the three genotypes before treatment ($P > 0.05$). Compared with before treatment, the HAMD and NIHSS scores in patients with the three genotypes after treatment were significantly decreased

* 基金项目:湖南省卫生和计划生育委员会科研计划课题(B20182019)。 作者简介:欧阳征,男(1972-),主任医师,硕士,主要从事脑血管疾病的诊治研究。

($P < 0.05$). The HAMD scores in patients with CT, CC and TT genotypes were (15.62 ± 4.36) points, (21.41 ± 5.52) points and (20.0 ± 5.77) points, and the NIHSS scores were (6.17 ± 3.09) points, (11.55 ± 4.11) points and (10.63 ± 4.25) points, the HAMD and NIHSS scores in patients with CT genotypes were significantly lower than those in patients with CC genotypes and TT genotypes ($P < 0.05$), and there was no statistically significant difference in the HAMD and NIHSS scores between patients with CC genotypes and TT genotypes ($P > 0.05$). **Conclusion** SLC6A4 rs2020939 gene polymorphism is associated with the efficacy of sertraline in the treatment of PSD, and the efficacy of patients with CT genotype is better.

[Key words] poststroke depression; SLC6A4 rs2020939; polymorphism, single nucleotide; sertraline; treatment outcome

脑卒中具有高发病率、高病死率和高致残率的特点,严重危害广大患者的生命健康和生活质量^[1]。而卒中后抑郁(PSD)是卒中后最常见、很严重的一种并发症,其不仅严重影响患者神经功能的恢复,降低了患者的生活质量,而且还增加了病死率^[2]。PSD的发病率高,对患者的愈后有重要影响,尽管 PSD 发病率高,但这一常见的并发症却并未受到足够重视,仅有少部分患者得到了及时有效的诊治,且患者对抗抑郁药物存在明显的个体差异^[3-4]。

近年来遗传因素与 PSD 的关系备受关注,分子生物学研究表明,PSD 与许多基因结构和表达的变化相关,遗传基因在 PSD 的发生过程中起重要作用^[5]。有研究显示,SLC6A4 基因的 rs2020939 位点与 PSD 存在一定相关性^[6],但是少见其与 PSD 临床治疗效果的相关性研究报道。因此,本研究将探讨 SLC6A4 rs2020939 基因多态性对舍曲林治疗 PSD 患者疗效的影响,以为临床治疗提供参考。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选择 2017 年 6 月至 2019 年 6 月本院收治且新诊断的 PSD 患者 100 例。其中,男 60 例,女 40 例;年龄 18~80 岁,平均(55.43 ± 8.79)岁。纳入标准:(1)患者为首次发生脑卒中,均符合中华医学会神经病学分会编写的 2014 版《中国急性缺血性脑卒中诊治指南》中的相关诊断标准;(2)脑梗死后 6 个月内发生抑郁症状,抑郁症状持续时间大于或等于 2 周;(3)符合中国精神障碍分类与诊断标准第 3 版(CCMD-3)抑郁症的诊断标准;(4)无相关药物禁忌证或过敏史;(5)本研究经医院伦理委员会审核批准,患者均签署知情同意书。排除标准:(1)有神经心理及精神疾病病史;(2)有服用抗抑郁类药物史;(3)卒中后在住院或随访期间死亡;(4)只有短暂性脑缺血发作而无脑梗死;(5)卒中后留有智能障碍;(6)6 个月内失访;(7)不愿意参与此研究者。

1.2 方法

1.2.1 治疗方法

100 例患者均使用盐酸舍曲林片(辉瑞制药有限

公司,国药准字 H10980141)进行治疗,每次 50 mg,每天 1 次,口服,连续治疗 12 周。

1.2.2 SLC6A4 rs2020939 基因型分析

抽取患者外周静脉血 2 mL,提取基因组 DNA,并对 SLC6A4 rs2020939 基因位点进行聚合酶链反应(PCR)扩增,上游引物:5'-TGA GTG GTG TTT GCA TTC TTG AG-3',下游引物:5'-TCT ACA GCA ACA AGA GAT AAA TCA GCT T-3',PCR 反应体系及反应条件同文献^[5]。PCR 扩增产物送湖南联众生物工程有限公司直接测序。SLC6A4 rs2020939 基因型包括:CC 基因型(野生型)、CT 基因型(杂合型)、TT 基因型(突变型)。

1.2.3 观察指标

于治疗前后对患者进行汉密尔顿抑郁量表(HAMD)评分及美国国立卫生研究院卒中量表(NIHSS)评分。按照文献^[7]报道的标准进行疗效评价,(1)显效:治疗后患者的 HAMD 评分减分率大于 60%;(2)有效:治疗后患者的 HAMD 评分减分率为 30%~60%;(3)无效:治疗后患者的 HAMD 评分减分率低于 30%。总有效率=(显效病例数+有效病例数)/总病例数 $\times 100\%$ 。HAMD 评分越低,表示抑郁程度越低;NIHSS 评分越低,表示神经功能恢复情况越好。

1.3 统计学处理

采用 SPSS20.0 统计软件进行数据分析。HAMD、NIHSS 评分等计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,组间比较采用 t 检验;计数资料以率表示,组间比较采用秩和检验,以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 患者治疗效果及治疗前后 HAMD、NIHSS 评分比较

100 例患者中显效 58 例(58.00%),有效 30 例(30.00%),无效 12 例(12.00%),总有效率为 88.00%(88/100)。与治疗前比较,治疗后患者 HAMD、NIHSS 评分均明显降低,差异均有统计学意义($P < 0.05$),见表 1。

2.2 治疗前后 SLC6A4 rs2020939 各基因型患者相

关指标比较

100 例患者中,CC 基因型患者 20 例,CT 基因型患者 50 例,TT 基因型患者 30 例。CC、CT、TT 基因型患者总有效率分别为 80.00%(16/20)、96.00%(48/50)、80.00%(24/30);CT 基因型患者的总有效率明显高于 CC、TT 基因型患者($P < 0.05$),CC、TT 基因型患者的总有效率比较差异无统计学意义($P > 0.05$),见表 2。治疗前 3 种基因型患者的 HAMD、NIHSS 评分比较,差异无统计学意义($P > 0.05$);与治疗前比较,治疗后 3 种基因型患者的 HAMD、NIHSS 评分均明显降低($P < 0.05$),且 CT 基因型患者的 HAMD、NIHSS 评分均明显低于 CC、TT 基因型患者($P < 0.05$),CC、TT 基因型患者的 HAMD、NIHSS 评分比较差异均无统计学意义($P > 0.05$),见表 3。

表 1 患者治疗前后 HAMD、NIHSS 评分比较
($n = 100, \bar{x} \pm s$)

时间	HAMD 评分	NIHSS 评分
治疗前	28.70 ± 6.14	17.55 ± 5.22
治疗后	18.33 ± 5.20	8.36 ± 3.29
<i>t</i>	5.117	4.893
<i>P</i>	0.000	0.000

表 2 SLC6A4 rs2020939 各基因型患者治疗效果比较[n (%)]

基因型	<i>n</i>	显效	有效	无效	总有效率
CC	20	10(50.00)	6(30.00)	4(20.00)	16(80.00) ^a
CT	50	35(70.00)	13(26.00)	2(4.00)	48(96.00)
TT	30	13(43.33)	11(36.67)	6(20.00)	24(80.00) ^a

^a: $P < 0.05$,与 CT 基因型比较。

表 3 SLC6A4 rs2020939 各基因型患者治疗前后 HAMD、NIHSS 评分比较

基因型	<i>n</i>	HAMD 评分(分)		NIHSS 评分(分)	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
CC	20	27.58 ± 6.33	21.41 ± 5.52 ^{ab}	18.27 ± 5.04	11.55 ± 4.11 ^{ab}
CT	50	27.90 ± 6.25	15.62 ± 4.36 ^a	17.32 ± 5.44	6.17 ± 3.09 ^a
TT	30	28.19 ± 6.53	20.00 ± 5.77 ^{ab}	17.28 ± 5.18	10.63 ± 4.25 ^{ab}

^a: $P < 0.05$,与同组治疗前比较;^b: $P < 0.05$,与 CT 基因型比较。

3 讨 论

在脑卒中的幸存者中,有一部分患者伴有明显的情绪低落和心境障碍,被诊断为 PSD,这已经成为卒中患者身心康复的重大阻碍。对于该疾病病因研究目前主要集中在 5 大学说上,分别是卒中部位决定论、神经递质学说、炎性因子学说、基因决定论和社会心理学机制,究竟是何种机制为主并无定论,目前对与 PSD 机制研究达成的共识为 PSD 是一个多因素共

同作用的疾病。特别是基因决定论,有研究显示,抑郁病史及抑郁症家族史是 PSD 发生的主要预测因素之一,提示 PSD 存在遗传易感性,寻找 PSD 的易感基因成为研究的一个重点^[8-9]。

越来越多的研究证实,5-羟色胺(5-HT)神经递质功能异常可能是抑郁症发病的首要因素。事实上,目前几乎所有的抗抑郁药如一线治疗药物 5-HT 再摄取抑制剂(SSRIs),主要通过直接或间接增加 5-HT 神经递质水平达到抗抑郁治疗的效果^[9]。有研究对汉族人群的研究发现,携带 C/C 基因型患者对 SSRIs 有更好的反应^[10],而对日本人群的研究表明,携带 G/G 基因型患者其治疗结局更好^[11]。ZHAO 等^[12]对抑郁症患者的研究则发现,携带 rs10042486C/C 和 rs1364043T/T 基因型的患者对抗抑郁药有更好的治疗反应。

舍曲林是一种 SSRIs,是临床治疗 PSD 的主要药物,且效果明显^[13]。5-HT 转运体(5-HTT)约由 630 个氨基酸残基组成,是一种对 5-HT 有高度亲和力的跨膜转运蛋白,可将效应部位的 5-HT 迅速再摄取。5-HTT 是一种对有高度亲和力的跨膜转运蛋白,广泛存在于肠道、脑等许多器官多种细胞膜上^[14-15]。舍曲林通过抑制 5-HTT(其编码基因为 SLC6A4),选择性抑制 5-HT 的再摄取,使突触间隙 5-HT 的水平升高而达到抗抑郁的作用。人类 5-HTT 是由基因 SLC6A4 编码的膜传递蛋白,SLC6A4 位于 17 号染色体长臂 11.1-12 区(17q11.2-17q12),跨度 37.8 kb,由 14 个外显子组成,由基因编码的 5-HTT 的功能是发挥生理效应之后的大部分迅速再摄取,对 5-HT 起到灭活作用。SLC6A4 基因多态性同包括焦虑、抑郁、自杀等复杂的行为习惯及心理障碍相关^[16-17]。

有研究发现,SLC6A4 基因的 rs2020939 多态位点与 PSD 存在一定相关性^[18-19]。但是少见 SLC6A4 基因的 rs2020939 多态位点与舍曲林治疗 PSD 效果的相关性报道。本研究通过 PCR 技术检测 SLC6A4 rs2020939 存在有 3 种基因型:CC 基因型(野生型)、CT 基因型(杂合型)、TT 基因型(突变型),结果显示,100 例患者中,CC 基因型患者 20 例、CT 患者 50 例、TT 基因型患者 30 例,CT 基因型的治疗效果明显优于 CC 基因型与 TT 基因型,可以说明 SLC6A4 rs2020939 基因多态性与舍曲林治疗 PSD 患者的效果有关,CT 基因型患者的疗效更佳。5-HTT 基因多态性对舍曲林治疗 PSD 的效果有一定影响。但由于本研究样本量较小且存在研究对象地域局限,故 sLC6A4 基因 rs2020939 多态位点与舍曲林治疗 PSD 患者效果的相关性还需要进一步研究。

参考文献

- [1] 张为,胡才友. 卒中后抑郁治疗进展[J]. 中国社区医师,2017,33(5):5-6,11.
- [2] 李同明,张展,陈秋雷,等. 脑卒中后抑郁发病机制的研究进展[J]. 中华航海医学与高气压医学杂志,2018,25(2):124-126.
- [3] 蓝学群. 卒中后抑郁患者脑网络拓扑改变的研究[D]. 南宁:广西医科大学,2017.
- [4] 李雪斌. APOE 基因多态性与卒中后抑郁发病风险的关联性研究[D]. 广州:暨南大学,2017.
- [5] 姚珊,沈霞,岳炫烨,等. SLC6A4 基因 rs2020939 多态性与卒中后抑郁相关性的研究[J]. 徐州医学院学报,2014,34(10):689-692.
- [6] 张川江,杨培锋,刘荣馨,等. 抑郁障碍与 5-羟色胺转运体 SLC6A4 基因多态性的相关性分析[J]. 河北医科大学学报,2019,40(9):1079-1082.
- [7] 马振峰,张金铸. 艾司西酞普兰与文拉法辛缓释剂在老年卒中后抑郁治疗中的应用效果对比分析[J]. 中国实用神经疾病杂志,2017,20(2):20-22.
- [8] 王少石,周新雨,朱春燕. 卒中后抑郁临床实践的中国专家共识[J]. 中国卒中杂志,2016,11(8):685-693.
- [9] 梅静,王春钢,柏林. SSRI 类抗抑郁药物联合脑血管病常规药物治疗卒中后抑郁的效果[J]. 实用临床医药杂志,2017,21(1):25-27.
- [10] 宋传福. 5-羟色胺 1A 受体基因多态性与抑郁症及抗抑郁药疗效关联的研究进展[J]. 临床精神医学杂志,2015,25(6):421-423.
- [11] KATO M, FUKUDA T, WAKENO M, et al. Effect of 5-HT1A gene polymorphisms on antidepressant response in major depressive disorder[J]. *Am J Med Genet Part B Neuropsychiatric Genet*, 2009, 150B(1):115-123.
- [12] ZHAO X, JIN Q, WU L, et al. Sertraline (Zoloft) response in major depressive disorder is not associated with three 5-HT1A receptor gene polymorphisms(rs6295,rs10042486,or rs1364043) in Chinese-Han patients[J]. *Psychiatr Genet*, 2012, 22(5):261-262.
- [13] 易湛苗,倪晓凤,刘芳,等. 选择性 5-羟色胺再摄取抑制剂治疗脑卒中后抑郁患者的循证分析[J]. 临床药物治疗杂志,2019,17(1):47-51.
- [14] BLAZEVIC S, HORVATICEK M, KESIC M, et al. Epigenetic adaptation of the placental serotonin transporter gene (SLC6A4) to gestational diabetes mellitus[J]. *PLoS One*, 2017, 12(6):e0179934.
- [15] WANG X M, ZHAO Q, CHEN W, et al. Peripheral SLC6A4 gene expression in Obsessive-Compulsive disorder in the Han Chinese population[J]. *Shanghai Arch Psychiatry*, 2017, 29(3):146-153.
- [16] SJAARDA C P, HECHT P, MCNAUGHTON A J, et al. Interplay between maternal Slc6a4 mutation and prenatal stress: a possible mechanism for autistic behavior development[J]. *Sci Rep*, 2017, 7(1):8735-8739.
- [17] 刘尧. SLC6A4 和 COMT^{val158met} 基因多态性与癔球症临床特征及其抗抑郁疗效的关联研究[D]. 广州:广州医科大学,2017.
- [18] 韩永凯,李斯娜,王旭生,等. ApoE 基因多态性与卒中后抑郁的关联研究[J]. 中风与神经疾病杂志,2015,32(4):311-314.
- [19] 汤信海,曾凯敏. 5-羟色胺转运蛋白基因多态性与脑卒中后抑郁的关联[J]. 国际病理科学与临床杂志,2012,32(4):277-280.
- (收稿日期:2020-02-09 修回日期:2020-07-30)
- (上接第 3786 页)
- with ST-segment elevation myocardial infarction: ESC guidelines 2017[J]. *Herz*, 2017, 42(8):728-738.
- [11] STONE G W, MEHRAN R, GOLDSTEIN P, et al. Bivalirudin versus heparin with or without glycoprotein IIb/IIIa inhibitors in patients with STEMI undergoing primary percutaneous coronary intervention: pooled patient-level analysis from the HORIZONS-AMI and EU-ROMAX trials[J]. *J Am Coll Cardiol*, 2015, 65(1):27-38.
- [12] LIM G B. Anticoagulation therapy: Bivalirudin not superior to heparin in PCI[J]. *Nat Rev Cardiol*, 2017, 14(11):632.
- (收稿日期:2020-02-12 修回日期:2020-07-10)