

C 反应蛋白基因单核苷酸多态性与家族遗传性抑郁症发病的关系研究

王士良 钟华 陆梅娟 宋国华 章晓梅 林敏 杨胜良 钱敏才

【摘要】目的 研究可遗传的 C 反应蛋白(CRP)基因单核苷酸多态性(SNPs)分布与家族遗传性抑郁症(fDEP)发病的关系,以期进一步阐释血清 CRP 与抑郁症发病的关系。**方法** 选择 60 例患有 fDEP 的男性患者作为 fDEP 组,并选取同期健康体检男性 60 例作为健康对照组。采集所有受试者的静脉血进行生化指标检查和 DNA 提取、CRP SNPs 分析。所得数据进行统计分析。**结果** fDEP 组血清 CRP 水平显著高于健康对照组($P<0.05$)。fDEP 组 rs1417938 位点的 A 等位基因、rs1205 位点的 C 等位基因以及 rs1800947 位点的 G 等位基因出现频率显著高于对照组($P<0.05$)。rs1417938、rs1205 位点的低频等位基因以及 rs1800947 位点的高频等位基因,相对于其它等位基因亚型,均可以上调血清 CRP 水平。**结论** 人血液中 CRP SNPs 与血清 CRP 水平增高有关,而血清 CRP 水平增高可能是 fDEP 发病的影响因素。

【关键词】 C 反应蛋白 家族遗传性抑郁症 基因单核苷酸多态性

Relation between C-reactive protein gene polymorphisms and family inherited depression WANG Shiliang, ZHONG Hua, LU Meijuan, et al. Department of Psychiatry, Huzhou Third People's Hospital, Huzhou 313000, China

【Abstract】Objective To investigate the relationship between C-reactive protein (CRP) gene single nucleotide polymorphisms (SNPs) and family inherited depression. **Methods** Sixty patients with family depression history (fDEP group) and 60 healthy subjects (control group) were recruited. The serum CRP levels were measured, and the CRP SNPs were analyzed. **Results** Serum CRP levels in fDEP group were significantly higher than those in control group ($2.811 \pm 0.341\text{mg/L}$ vs. $1.871 \pm 0.152\text{mg/L}$, $P<0.05$). The frequency of A allele in rs1417938, C allele in rs1205 and G allele in rs1800947 was significantly higher in fDEP group than that in control group. The AA genotype in rs1417938, CC genotype in rs1205 and GG genotype in rs1800947 were associated with serum CRP levels. **Conclusion** The study reveals that patients with family inherited depression have higher serum CRP levels and CRP SNPs may be associated with family inherited depression.

【Key words】 C reaction protein Familial inheritance depression Single nucleotide polymorphisms

C 反应蛋白(CRP)是一种广泛存在于脊椎动物体内的保守蛋白,其表达水平与炎症反应有关^[1]。在非炎症情况下,人体内正常的血清 CRP 水平极低,很难检测出;但是在炎症最初的 24~48h 内,肝脏会大量产生 CRP 并分泌至血液循环中,使血清 CRP 水平提高 2 000 倍。近期研究表明,在慢性炎症条件下,人体内 CRP 水平会轻微增高,并维持在 3~10mg/L^[2]。研究人员已发现慢性

炎症可能参与了抑郁症的发生过程,目前关于慢性炎症与抑郁症关系的假说主要有 2 个^[3]:一是慢性炎症所导致的神经病理变化可能诱导了抑郁症的发生,而血清 CRP 水平上调与抑郁症发病并无直接因果关系;二是慢性炎症所导致的 CRP 水平上调,通过不明机制,最终导致了抑郁症的发生。尽管目前学术界投入了大量精力去试图精确描述抑郁症与 CRP 水平的关系以及相关机制,但由于抑郁症患者个体差异过大,仍无法得出统一结论。有研究发现,CRP 基因单核苷酸多态性(SNPs)变异率和家族遗传性抑郁症(familial inheritance depression, fDEP)的发病率都大约为 40%^[4]。此外,在对同卵双胞胎的研究中发现 CRP 会影响抑郁症发病的基因通路^[5]。并有研究发现特定的 CRP SNPs 可能会影响血清 CRP

DOI:10.12056/j.issn.1006-2785.2019.41.6.2017-3183

基金项目:湖州市科学技术局公益性技术应用研究(2015GYB21)

作者单位:313000 湖州市第三人民医院精神科

通信作者:钱敏才, E-mail:1311956613@qq.com

水平^[6]。笔者通过研究 fDEP 患者的 CRP SNPs 来进一步探讨 CRP 与抑郁症发病的关系。

1 对象和方法

1.1 对象 选取 2015 年 7 月至 2016 年 7 月我院精神科确诊为抑郁症的男性患者 60 例作为 fDEP 组, 年龄(45.09 ± 8.12)岁; BMI(25.31 ± 5.01)kg/m²。纳入标准: (1)符合国际疾病分类(ICD-10)中抑郁症的诊断标准; (2)汉密尔顿抑郁量表(HAMD-17)评分>17 分; (3)一级亲属中至少有 1 名家族成员有抑郁症病史。排除标准: (1)患有慢性肝病、肾病、动脉粥样硬化、癌症、神经系统疾病、精神分裂症及其它慢性炎症性疾病。(2)长期使用胰岛素、糖皮质激素或者减肥药。另选取同期我院健康体检男性 60 例作为健康对照组, 年龄(47.85 ± 7.23)岁; BMI(26.64 ± 4.22)kg/m²。两组间年龄、BMI 等一般资料比较均无统计学差异(均 $P > 0.05$)。所有纳入者均签署知情同意书, 并经医院伦理委员会批准。

1.2 方法

1.2.1 实验试剂及仪器 CRP 单抗包被的聚苯乙烯珠子(日本 Wako 公司); DNA 分离提纯试剂盒(美国 QIAGEN 公司, Cat No./ID: 69504); 高通量分析仪器(美国罗氏公司, LightCycler 480); 化学分析仪(美国 Abbott 公司, Architect c16000)。

1.2.2 标本采集 两组受试者禁食 8h, 且在无大量运动 12h 以及无酒精摄入 24h 后抽取肘静脉血 40ml, 分置 2 根试管。第 1 管 20ml 血样用于检测相关血清生化指标。第 2 管 20ml 冷冻后进行 DNA 分离提纯。

1.2.3 血清生化指标水平检测 采用化学分析仪检测两组受试者各项血清生化指标, 检测 CRP 时将 CRP 单抗包被在聚苯乙烯珠子上, 使得 CRP 抗原富集并增强检测灵敏度^[7](可以检测 0.175~1 100mg/ml 的 CRP)。检测结果以对数转化形式进行标准化。

1.2.4 DNA 提取和基因多态性检测 按照试剂盒的说明书, 分离并提取冷冻血样标本中的 DNA。CRP 基因定位于 1 号染色体上(1q21-23), 包含 2 段外显子。通过使用 Tagger algorithm 和 HapMap genotype(中国)的数据库进行分析预测, 本研究选定了 5 个中国汉族人群常见的 CRP SNPs 多态性位点, 包括 rs3093059、rs1417938、rs1800947、rs1130864 和 rs1205 位点, 见图 1。所有受试者的标本均采用高通量分析仪器进行 SNPs 的基因型检测, 并采用相关软件进行不同基因型的计数统计(LightCycler 480 software release 1.5.1.62 SP1)。

1.3 统计学处理 采用 SPSS v15.0 统计软件。正态分

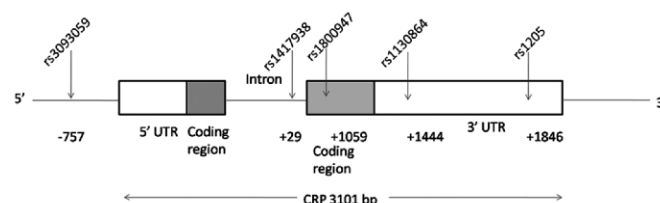


图 1 CRP 蛋白的基因区域结构图和 5 个 SNP 位点的位置

布的计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示, 组间比较采用 t 检验以及 Welch 校准。CRP 基因多态性分布采用 χ^2 检验并进行 Bonferroni 校准。不同 CRP SNPs 组间的血清 CRP 水平比较采用单因素方差分析以及 Tukey 后检验。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组各项生化指标的比较 fDEP 组血清 CRP 水平明显高于对照组($P < 0.05$), 其它指标均无统计学差异(均 $P > 0.05$), 见表 1。

表 1 两组间各项生化指标的比较

项目	fDEP 组(n=60)	健康对照组(n=60)	P 值
TC(mmol/L)	5.18 ± 0.89	5.31 ± 0.55	0.901
TG(mmol/L)	1.85 ± 0.98	1.71 ± 0.79	0.911
LDL(mmol/L)	2.98 ± 0.85	3.01 ± 0.98	0.981
HDL(mmol/L)	1.18 ± 0.89	1.21 ± 0.76	0.979
空腹血糖(mmol/L)	4.36 ± 0.87	4.71 ± 1.22	0.815
皮质醇(nmol/L)	461.32 ± 41.21	454.4 ± 26.76	0.885
尿酸(μ mol/L)	257.68 ± 17.98	276.64 ± 17.99	0.430
同型半胱氨酸(μ mol/L)	18.12 ± 2.11	14.53 ± 1.36	0.155
血浆铜蓝蛋白(mg/L)	269.84 ± 19.68	298.4 ± 31.22	0.439
CRP(mg/L)	2.811 ± 0.341	1.871 ± 0.152	0.014

2.2 两组 CRP SNPs 的比较 rs1417938 位点的 A 等位基因以及 rs1205 的 C 等位基因, 其出现频率在 fDEP 组中较对照组明显增高。此外, rs1800947 的 GG/CC 比例也在 fDEP 组中明显增高。另外 2 个常见的 SNPs 分布在两组中并无统计学差异。见表 2。

2.3 不同 CRP 基因型受检者血清 CRP 水平的比较 rs1205 的低频等位基因型 CC(fDEP 组 20 例, 健康对照组 4 例)和 rs1417938 的低频等位基因型 AA(fDEP 组 26 例, 对照组 2 例), 均可以显著上调血清 CRP 的表达水平(均 $P < 0.01$)。此外, rs1800947 位点的低频等位基因型 CC(fDEP 组 4 例, 健康对照组 16 例)显著下调了血清 CRP 水平。详见表 3。

3 讨论

本研究检测了 fDEP 患者和健康对照的人口统计

表 2 两组 CRP SNPs 的比较[例(%)]

SNPs 位点	基因型	fDEP 组(n=60)	对照组(n=60)	P 值
rs3093059	TT	31(51.7)	33(55.0)	0.910
	TC	17(28.3)	15(25.0)	
	CC	12(20.0)	12(20.0)	
rs1417938	TT	24(40.0)	35(58.3)	0.000
	TA	10(16.7)	23(38.3)	
	AA	26(43.3)	2(3.3)	
rs1800947	GG	42(70.0)	26(43.3)	0.003
	GC	14(23.3)	18(30.0)	
	CC	4(6.7)	16(26.7)	
rs1130864	CC	30(50.0)	26(43.3)	0.270
	CT	27(45.0)	26(43.3)	
	TT	3(5.0)	8(13.3)	
rs1205	TT	21(35.0)	29(48.3)	0.001
	CT	19(31.7)	27(45.0)	
	CC	20(33.3)	4(6.7)	

表 3 不同 CRP 基因型受检者血清 CRP 水平的比较

SNPs 位点	基因型	n	CRP(mg/L)	P 值
rs3093059	TT	64	2.20 ± 0.31	0.710
	TC	32	2.66 ± 0.52	
	CC	24	2.26 ± 0.49	
rs1417938	TT	59	0.75 ± 0.23	0.000
	TA	33	1.41 ± 0.28	
	AA	28	6.78 ± 0.87	
rs1800947	GG	68	3.12 ± 0.35	0.000
	GC	32	1.91 ± 0.17	
	CC	20	0.32 ± 0.28	
rs1130864	CC	56	2.53 ± 0.31	0.640
	CT	53	2.21 ± 0.29	
	TT	11	2.01 ± 0.18	
rs1205	TT	50	0.78 ± 0.26	0.000
	CT	46	1.46 ± 0.21	
	CC	24	7.25 ± 0.91	

学指标以及多种生理生化和炎症指标,结果发现只有血清 CRP 水平发生了明显变化,即血清 CRP 水平在 fDEP 患者中显著增高。此外,笔者还发现了 3 个 CRP SNPs 位点的亚型分布与 fDEP 发病有关,且并未受到受试者年龄以及生理状况的影响。

目前很多关于 CRP 和抑郁症的研究结论仍有争论。Luciano 等^[8]通过两组排除年龄和性别的同期群分析研究中发现,抑郁症伴随的情绪症状与 CRP SNPs 分布在老年人中呈正相关;rs1800947 的不同等位基因表型与抑郁症有中等程度的关联性。Almeida 等^[9]在 3 700 多例 70 岁以上男性中展开的研究发现,rs1205 的等位基因表型与抑郁症发病相关。此外,还有一组研究表明

CRP 基因的特定单倍体多态性与血清 CRP 水平和抑郁症发病呈正相关^[10]。这些结果均提示,特定的 CRP SNPs 可能与抑郁症发病相关。

考虑到患者高度的个体差异性可能导致了既有研究结论的不一致,目前学术界的共识停留在特定的 CRP SNPs 可以调节血清 CRP 水平^[11-14]。比如,rs1205 的 CC 等位基因被发现可以上调血清 CRP 水平^[15]。在本研究中,笔者同样发现 rs1205 的 CC 等位基因以及 rs1417938 的 AA 等位基因可以显著上调血清 CRP 水平,这个结果与既有研究相一致。同时笔者还发现 rs1800947 的 CC 等位基因表现出了明显下调 CRP 水平的趋势。尽管详细的机制仍然不明确,笔者推测这种调节可能与基因的表观遗传学条件相关,也就是说,上述几个 SNPs 位点有可能发生在 CRP 基因的表达调节区域。

基于上述结论,并考虑到抑郁症和 CRP SNPs 均有 40%的可遗传性,本研究探讨了可遗传性 CRP SNPs 是否可能通过上调血清 CRP 水平从而影响了抑郁症的发病。本研究结果发现,rs1417938 的 A 等位基因亚型,rs1205 的 C 等位基因亚型以及 rs1800947 的 G 等位基因亚型均与 fDEP 的发病有相关性。这一结果表明特定的 CRP SNPs 分布可能导致 fDEP 发病。考虑到在多数可遗传的疾病中,遗传因素要比散发性的环境致病因素占据更大的比重,本研究结果高度提示 CRP SNPs 可能会导致 fDEP 的发病。

当然,本研究的缺陷在于未能找出阐明 CRP SNPs 能够调节血清 CRP 水平的机制直接证据,这就导致只能依靠现有文献来推断 rs1417938 和 rs1205 的低频等位基因确实可以上调血清 CRP 水平,从而很难排除 CRP SNPs 可能通过其它原因导致抑郁症发病,并继而诱导 CRP 水平增高的可能。但是,本研究发现特定的可遗传 CRP SNPs 的分布频率在 fDEP 患者中显著高于健康对照组,而且这些 CRP SNPs 都伴随了血清 CRP 水平增加。这个结果高度提示 CRP SNPs 与抑郁症的发病有相关性。此外,本研究结果同样发现 fDEP 患者血清 CRP 水平明显高于健康对照组,这个结果提示血清 CRP 水平升高也可能与抑郁症发病相关。考虑到最新的研究提示^[16],血清 CRP 水平上升,可以通过特定基因通路导致抑郁症的发病,笔者推测特定的 CRP SNPs 很有可能导致了血清 CRP 水平增高并因而诱导了抑郁症发病。总之,血清 CRP 水平增高很可能是 fDEP 的一个发病机制,并为抑郁症的发病和诊断提供了新的思路。

4 参考文献

- [1] Devaraj S, Valleggi S, Siegel D, et al. Role of C-Reactive Protein in Contributing to Increased Cardiovascular Risk in Metabolic Syndrome[J]. *Current Atherosclerosis Reports*, 2010, 12(2):110–118.
 - [2] Mcdade TW, Borja JB, Kuzawa CW, et al. C-reactive protein response to influenza vaccination as a model of mild inflammatory stimulation in the Philippines[J]. *Vaccine*, 2015, 33(17):2004–2008.
 - [3] Pankow JS, Folsom AR, Cushman M, et al. Familial and genetic determinants of systemic markers of inflammation: the NHLBI family heart study[J]. *Atherosclerosis*, 2001, 154(3): 681–689.
 - [4] Yang, Kun, Chuanfeng Zhang, et al. Cigarette smoke condensate could promote human bronchial epithelial BEAS-2B cell migration through shifting neprilysin trafficking [J]. *Journal of cancer research and therapeutics*, 2018, 14(10): 680–687.
 - [5] Su S, Miller AH, Snieder H, et al. Common Genetic Contributions to Depressive Symptoms and Inflammatory Markers in Middle-Aged Men: The Twins Heart Study[J]. *Psychosomatic Medicine*, 2009, 71(2):152–158.
 - [6] Altemus M, Sarvaiya N, Neill EC. Sex differences in anxiety and depression clinical perspectives[J]. *Frontiers in Neuroendocrinology*, 2014, 35(3):320–330.
 - [7] Komurcubayrak E, Ergi Nelunaltuna N, Onat A, et al. Association of C-reactive protein (CRP) gene allelic variants with serum CRP levels and hypertension in Turkish adults[J]. *Atherosclerosis*, 2009, 206(2):474–479.
 - [8] Luciano M, Houlihan LM, Harris SE, et al. Association of existing and new candidate genes for anxiety, depression and personality traits in older people[J]. *Behavior Genetics*, 2010, 40(4):518–532.
 - [9] Almeida OP, Norman PE, Allcock R, et al. Polymorphisms of the CRP gene inhibit inflammatory response and increase susceptibility to depression: The Health in Men Study[J]. *International Journal of Epidemiology*, 2009, 38(4):1049–1059.
 - [10] Halder I, Marsland AL, Cheong J, et al. Polymorphisms in the CRP gene moderate an association between depressive symptoms and circulating levels of C Reactive Protein[J]. *Brain, behavior, and immunity*, 2010, 24(1):160–167.
 - [11] Fan AZ, Yesupriya A, Chang MH, et al. Gene polymorphisms in association with emerging cardiovascular risk markers in adult women[J]. *BMC medical genetics*, 2010, 11(1):6.
 - [12] Sun M, Zhou T, Zhou L, et al. Formononetin protects neurons against hypoxia-induced cytotoxicity through upregulation of ADAM10 and sA β PP α [J]. *Journal of Alzheimers Disease*, 2012, 28(4):795–808.
 - [13] Valkanova V, Ebmeier KP, Allan CL. CRP, IL-6 and depression: a systematic review and meta-analysis of longitudinal studies[J]. *Journal of Affective Disorders*, 2013, 150(3):736–744.
 - [14] Davey Smith G, Ebrahim S, Lewis S, et al. Genetic epidemiology and public health: hope, hype, and future prospects [J]. *Lancet*, 2005, 366: 1484–1498.
 - [15] Ancelin ML, Farré A, Carrière L, et al. C-reactive protein gene variants: independent association with late-life depression and circulating protein levels[J]. *Translational Psychiatry*, 2015, 5: e499.
 - [16] Hughes, Amanda, Meena Kumari. Associations of C-reactive protein and psychological distress are modified by antidepressants, supporting an inflammatory depression subtype: Findings from UKHLS[J]. *Brain, Behavior, and Immunity*, 2017, 66(2017): 89–93.
- (收稿日期:2017-12-07)
(本文编辑:严玮雯)
-
- (上接第 524 页)
398–402. DOI:10.3969/j.issn.1002-2694.2017.05.003.
- [10] Disratthakit A, Prammananan T, Tribuddharat C, et al. Role of gyrB mutations in pre-extensively and extensively drug-resistant tuberculosis in Thai clinical isolates[J]. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, 2016, 60(9):5189–5197. DOI:10.1128/AAC.00539–16.
 - [11] 张玉娇, 李晓静, 米凯霞. 结核分枝杆菌耐氟喹诺酮类药物的分子机制研究进展[J]. *遗传*, 2016, 38(10):918–927. DOI:10.16288/j.ycz.16–136.
 - [12] Chien JY, Chien ST, Chiu WY, et al. Moxifloxacin Improves Treatment Outcomes in Patients with Ofloxacin-Resistant Multidrug-Resistant Tuberculosis[J]. *Antimicrob Agents Chemother*, 2016, 60(8):4708–4716. DOI: 10.1128/AAC.00425–16.
 - [13] Rodwell TC, Valafar F, Douglas J, et al. Predicting extensively drug-resistant Mycobacterium tuberculosis phenotypes with genetic mutations[J]. *J Clin Microbiol*, 2014, 52(3):781–789. DOI: 10.1128/JCM.02701–13.
 - [14] Bernard C, Veziris N, Brossier F, et al. Molecular Diagnosis of Fluoroquinolone Resistance in Mycobacterium tuberculosis [J]. *Antimicrob Agents Chemother*, 2015, 59(3): 1519–1524. DOI: 10.1128/AAC.04058–14.
 - [15] 刘志广, 郭倩, 魏剑浩, 等. 结核分枝杆菌 *gyrA* 基因突变与氟氧沙星耐药水平的相关性研究[J]. *实用预防医学*, 2015, 22(6):641–644. DOI: 10.3969/j.issn.1006-3110.2015.06.001.
- (收稿日期:2018-09-06)
(本文编辑:严玮雯)