

- sphincteric fistula tract[J]. J Med Assoc Thai, 2007, 90(3): 581 - 586.
- 27 崔金杰, 王振军, 郑毅, 等. 改良括约肌间瘘管结扎术治疗经括约肌型肛瘘[J]. 中华胃肠外科杂志, 2012, 15(12): 1232 - 1235.
- 28 陈哲, 郑毅, 王振军, 等. 经括约肌间瘘管结扎术治疗高位单纯性肛瘘的临床疗效[J]. 中华消化外科杂志, 2013, 12(7): 512 - 515.
- 29 Hong KD, Kang S, Kalaskar S, et al. Ligation of intersphincteric fistula tract (LIFT) to treat anal fistula: systematic review and meta-analysis[J]. Tech Coloproctol, 2014, 18(8): 685 - 691.
- 30 Ellis CN. Outcomes with the use of bioprosthetic grafts to reinforce the ligation of the intersphincteric fistula tract (BioLIFT procedure) for the management of complex anal fistulas[J]. Dis Colon Rectum, 2010, 53(10): 1361 - 1364.
- 31 王振军. 肛瘘治疗新手术: LIFT-Plug 术[J]. 中国临床医生, 2011, 39(8): 8 - 9.
- 32 Han JG, Yi BQ, Wang ZJ, et al. Ligation of the intersphincteric fistula tract plus a bioprosthetic anal fistula plug (LIFT-Plug): a new technique for fistula-in-ano[J]. Colorectal Dis, 2013, 15(5): 582 - 586.
- [收稿日期 2014 - 10 - 13][本文编辑 谭毅 刘京虹]

新进展综述

双相障碍易感基因的研究进展

宋莎菲, 李炜东, 刘敏会(综述), 谭毅(审校)

作者单位: 710061 陕西, 西安市精神卫生中心

作者简介: 宋莎菲(1988 -), 女, 在读研究生, 研究方向: 精神卫生。E-mail: 1054758470@qq.com

[摘要] 双相障碍迄今为止病因未明, 家系、双生子与寄养子等相关研究提示双相障碍有一定的遗传倾向, 国内外学者先后展开大量寻找其致病基因的研究工作。许多关于该病易感基因的研究相继被报道, 某些结果在后续试验中取得了较好的重复性。该文主要就双相障碍易感基因的研究近况作一综述。

[关键词] 双相障碍; 易感基因; 分子遗传学

[中图分类号] R 395 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1674 - 3806(2015)04 - 0378 - 04

doi: 10.3969/j.issn.1674 - 3806.2015.04.28

Research progress of susceptibility genes for bipolar disorder SONG Sha-fei, LI Wei-dong, LIU Min-hui, et al.
Xi'an City Mental Health Center, Shanxi 710061, China

[Abstract] Bipolar disorder etiology is unknown so far, the studies related to family, twins and adoption suggest bipolar disorder have a genetic predisposition, the scholars both at home and abroad have performed a lot of research work for its pathogenic gene. Many studies about the disease susceptibility genes have been reported, some results in the subsequent test achieve good repeatability. We review the research status of susceptibility genes for bipolar disorder in this paper.

[Key words] Bipolar disorder (BD); Susceptibility genes; Molecular genetics

双相障碍(bipolar disorder, BD)又名双相情感障碍,是指以躁狂(或轻躁狂)与抑郁症状发作反复间歇交替出现或循环发作为主要临床表现的一类心境障碍,年发病率约为0.5%~1%^[1]。该疾病预后不良,复发率、自杀率和自残率均较高,可损害患者多种行为与功能^[2,3],给患者及其家庭带来沉重的负担。目前BD的发病机制不明,不可否认遗传学因素在BD发病中起重要作用,但遗传学方式复杂。随着分子遗传学及各种分析方法的开展,BD的遗传

学研究取得了一些新的进展,现综述如下。

1 双相障碍的遗传学特点

在BD的病因学研究中,传统的遗传学研究方法有家系、双生子和寄养子研究,现代遗传学侧重于通过遗传连锁分析对致病基因进行定位克隆。家系研究发现BD先证者一级亲属中BD的发生率较正常人一级亲属高8~18倍^[1];双生子研究显示单卵双生子的同病率显著高于异卵双生子^[1];寄养子研究显示环境因素所起作用不如遗传因素重要^[1]。

以上均表明 BD 的发病与遗传因素有关。但经典孟德尔遗传定律和性连锁遗传方式尚不能解释该疾病的遗传规律,可见 BD 的遗传方式十分复杂。

2 常用分析方法

近年来,关联分析和连锁分析多被应用于 BD 易感基因的研究。前者研究标记位点与疾病之间的关系,同一般人群做比较,运用等位基因关联或连锁不平衡现象定位疾病基因。后者常用 LOD 分法及患者同胞对法来检测遗传标记与疾病位点是否在一个家系共同分离。

3 易感基因的研究结果

3.1 5-羟色胺受体基因 已被测定的大多数 5-羟色胺受体基因包括 5-HTR1A^[4]、5-HTR2A^[5]、5-HTR3A^[6]、5-HTR3B^[6]、5-HTR5A^[7]、5-HTR6^[8]。大多数研究结果是阳性,而 5-HTR1A^[9]、5-HTR2A^[10]、5-HTR6^[11]的研究有一些相左的发现。

3.2 5-羟色胺转运体基因 有报道显示 5-羟色胺转运体基因的启动子区域(5-HTTLPR)通过 44 bp 的插入/缺失而形成该位点的多态性,进而影响基因的转录能力。已有大量报道支持该位点与 BD 之间有关联,而进一步研究发现 S 等位基因可能是 BD 发病的一个危险因素^[12,13]。但也有不支持这一观点的证据^[14-16]。5-HTT 第二内含子可变数目串联重复区域(VNTR)由一个 17 bp 的核心序列串联 9 到 12 次而形成该位点多态性。高树贵等^[17]对中国汉族人群情感性障碍核心家系进行研究,未发现该位点与情感性精神障碍(BD 54 例,重症抑郁 36 例)存在连锁不平衡,提示 5-HTTVNTR 位点多态性在该病的发病中可能不起作用。

3.3 色氨酸羟化酶 2 基因 定位于 11p14-p15.3TPH2 基因,编码 5-HT 神经递质生物合成的限速酶,在 5-HT 的生物合成过程中起着重要作用,色氨酸羟化酶基因异常可能导致色氨酸羟化酶表达及其活性异常,从而导致 5-HT 功能紊乱。早期显示与 BD 有关^[18],后来的研究不能重复此结果^[19]。

3.4 单胺氧化酶 A 基因 编码线粒体外膜上有关单胺代谢的酶的 MAO-A 基因。曾有报道发现双相型患者与 MAOB 多态无关联,与 MAOA 基因多态性均关联(MAOA(CA)_n, $P=0.0018$; MAOA—VNTR, $P=0.0032$; MAOA—RFI2, $P=0.0036$),这一结论得到 Preisig 等^[20]后续研究的证实。

3.5 儿茶酚 O-甲基转移酶基因(COMT) COMT 基因研究主要集中在 COMT Val158Met 位点多态性上。尽管有研究显示 COMT 基因可能本身不和 BD

相关联,但是 COMT 等位基因低活性可导致突触中儿茶酚胺浓度增高,这与每年至少 4 次躁狂或抑郁发作的快速循环有关。

3.6 多巴胺受体基因 多巴胺受体(DRD1、DRD2、DRD3、DRD4)基因先后被研究报道,几乎所有近期寻找情感障碍的常染色体可疑位点的关联研究均排除了 11q22-23、11p15.5 区域。但也有证据显示 DRD1 的 rs4532 位点的基因型 GG 同 BD 明显相关($P<0.001$, $OR=2.10$, $95\% CI=1.48\sim2.99$)^[21]。一项研究发现仅在台湾男性人群中 BD 患者 DRD2 的基因型 A1/A1 与 BD 1 型和 2 型有关联^[22]。而 Lee 等^[23]应用 Logistic 回归分析发现定位于 3q13.3 的 DRD3 基因的 Ser9Gly 位点基因型为 Ser/Ser 和 Ser/Gly,与双相 2 型间有显著相关性($P=0.027$ 和 0.006)。DRD4 基因(定位于 11p15.5)第 3 外显子上 48 bp VNTR 多态性备受关注,既往有研究发现 DRD4 基因与 BD 存在关联,但是也有相反结果^[24]。

3.7 多巴胺转运体基因 DAT1 通过突触间隙多巴胺的传递以影响突触后膜介导的信号传递。有研究^[25]发现 DAT1 基因的 3'UTR 40 bp 的 VNTR 多态性影响 DAT 基因表达,当 3'UTR 包含 10 次重复序列时,基因表达最高,这表明该多态性影响了该基因的表达,进而影响多巴胺转运体摄取突出间隙的多巴胺能力。后有报道发现 BD 与 DAT1 基因内含子 8 和内含子 13 上的 SNPs 有显著性关联^[26]。

3.8 脑源性神经营养因子基因(BDNF) BDNF 是神经营养因子家族成员之一,在神经元的生长中发挥重要作用。基因定位于染色体 11p13,过去对于 BDNF 的功能多态性 rs6265 (Val66Met) 基因的研究很多,但是结果并不一致。有文献报道 Val66Met 多态性并非是 BD 的易感基因^[27-29]。这一结论与随后的三项研究结果完全相反^[30-32]。

3.9 谷氨酸受体离子化 NMDA1 受体基因 该基因是 BD 的易感基因之一,谷氨酸(Glu)是人体脑内重要的兴奋性神经递质。先后有研究^[33-35]通过 GRIN1 基因多个位点(rs11146020、rs2301363、Hv1 840191、A5806C、T5988C、G200T)来研究双相情感与 GRIN1 基因的关系,结果发现前 5 个位点均与 BD 有关,可能在 BD 的发病中起作用。杨雪梅等^[36]对 GRIN1 基因上 rs2301363 位点研究发现 CT、TT 携带者患 BD 的可能性分别是 CC 基因型的 3.6 倍和 1.57 倍,提示该位点的多态性改变与 BD 的发病显著相关($P<0.05$),其可能是诊断 BD 易感性的重要的遗传学指标。

4 存在的问题

近年来有关 BD 候选基因开展的研究中,绝大多数结果经不起后续验证,故推测在研究过程中可能存在干扰因素:(1)样本异质性。疾病基因型和表型不一定只有简单因果关系;各研究中基因多态性分布在不同的种族和种群中也有差异;加之样本数量差异,故而样本的非同源性可以造成结果的差异性。(2)研究思路问题。目前主要采用单基因遗传病的策略,将着眼点置于基因组 DNA 水平之上,而研究差异若在其基因表达水平上出现差异,那么先前的着眼点就有问题,故应将研究方向由基因组 DNA 水平拓展到基因表达水平研究,即从 mRNA 着手,深入到蛋白质和 DNA 之中。(3)研究方法问题。BD 遗传机制不明,正处于假说阶段,多采用单一基因多态性研究。现阶段倾向于认为 BD 是一种复杂、多基因遗传病,故而还要结合多基因遗传进行探讨。

5 结语

迄今为止,对于 BD 的致病机制未被阐明,其重复实验与首次实验结果的差异性,影响了其进一步发展。但是,仍不能忽视目前所取得的关于 BD 易感基因的成果。大量准易感基因的证据令人鼓舞,但作为基因诊断来说还为时尚早。若他们确实是 BD 的易感基因,并普遍存在于人群中,就将会被越来越多研究所重复证实。在今后的几年中将会有更多的相关基因被发现,BD 的病因与发病机制也将随之被阐明。

参考文献

- 1 沈渔邨.精神病学[M].第5版.北京:人民卫生出版社,2009:533-556.
- 2 Post RM, Denicoff KD, Leverich GS, et al. Morbidity in 258 bipolar outpatients followed for 1 year with daily prospective ratings on the NIMH life chart method[J]. J Clin Psychiatry, 2003, 64(6): 680-690.
- 3 Harris EC, Barraclough B. Suicide as an outcome for mental disorders. A meta-analysis[J]. Br J Psychiatry, 1997, 170: 205-228.
- 4 Kishi T, Okochi T, Tsunoka T, et al. Serotonin 1A receptor gene, schizophrenia and bipolar disorder: an association study and meta-analysis[J]. Psychiatry Res, 2011, 185(1-2): 20-26.
- 5 Kato T. Molecular genetics of bipolar disorder and depression[J]. Psychiatry Clin Neurosci, 2007, 61(1): 3-19.
- 6 Hammer C, Cichon S, Muhleisen TW, et al. Replication of functional serotonin receptor type 3A and B variants in bipolar affective disorder: a European multicenter study[J]. Transl Psychiatry, 2012, 2: e103.
- 7 Yosifova A, Mushiroda T, Stoianov D, et al. Case-control association study of 65 candidate genes revealed a possible association of a SNP of

HTR5A to be a factor susceptible to bipolar disease in Bulgarian population[J]. J Affect Disord, 2009, 117(1-2): 87-97.

- 8 Cheng R, Juo SH, Loth JE, et al. Genome-wide linkage scan in a large bipolar disorder sample from the National Institute of Mental Health genetics initiative suggests putative loci for bipolar disorder, psychosis, suicide, and panic disorder[J]. Mol Psychiatry, 2006, 11(3): 252-260.
- 9 Huang YY, Battistuzzi C, Oquendo MA, et al. Human 5-HT1A receptor C(-1019) G polymorphism and psychopathology[J]. Int J Neuropsychopharmacol, 2004, 7(4): 441-451.
- 10 Kishi T, Kitajima T, Tsunoka T, et al. Genetic association analysis of serotonin 2A receptor gene (HTR2A) with bipolar disorder and major depressive disorder in the Japanese population[J]. Neurosci Res, 2009, 64(2): 231-234.
- 11 Lee SH, Lee KJ, Lee HJ, et al. Association between the 5-HT6 receptor C267T polymorphism and response to antidepressant treatment in major depressive disorder[J]. Psychiatry Clin Neurosci, 2005, 59(2): 140-145.
- 12 苑成梅, 禹顺英, 李则攀, 等. 5-HTTLPR 基因多态与双相障碍及其情感气质类型的研究[J]. 上海交通大学学报(医学版), 2011, 31(11): 1518-1522.
- 13 Cho HJ, Meira-Lima I, Cordeiro Q, et al. Population-based and family-based studies on the serotonin transporter gene polymorphisms and bipolar disorder: a systematic review and meta-analysis[J]. Mol Psychiatry, 2005, 10(8): 771-781.
- 14 Vincze I, Perroud N, Buresi C, et al. Association between brain-derived neurotrophic factor gene and a severe form of bipolar disorder, but no interaction with the serotonin transporter gene[J]. Bipolar Disord, 2008, 10(5): 580-587.
- 15 Meira-Lima I, Michelon L, Cordeiro Q, et al. Allelic association analysis of the functional insertion/deletion polymorphism in the promoter region of the serotonin transporter gene in bipolar affective disorder[J]. J Mol Neurosci, 2005, 27(2): 219-224.
- 16 Van Den Bogaert A, Slegers K, De Zutter S, et al. No allelic association or interaction of three known functional polymorphisms with bipolar disorder in a northern Swedish isolated population[J]. Psychiatr Genet, 2006, 16(5): 209-212.
- 17 高树贵, 刘少文. 5-羟色胺转运体基因与情感性精神障碍[J]. 中国行为医学科学, 2004, 13(5): 597-598.
- 18 Mick E, Wozniak J, Wilens TE, et al. Family-based association study of the BDNF, COMT and serotonin transporter genes and DSM-IV bipolar-I disorder in children[J]. BMC Psychiatry, 2009, 9: 2.
- 19 张玉琦, 袁国桢, 李桂林, 等. TPH2 基因单核苷酸多态性与双相情感障碍及其自杀行为的关系[J]. 中国健康心理学杂志, 2009, 17(7): 771-774.
- 20 Preisig M, Ferrero F, Malafosse A, et al. Monoamine oxidase a and tryptophan hydroxylase gene polymorphisms: are they associated with bipolar disorder? [J]. Am J Pharmacogenomics, 2005, 5(1): 45-52.
- 21 Yao J, Pan Y, Ding M, et al. Meta-analysis shows dopamine receptor D1 gene polymorphism is associated with bipolar disorder but not with schizophrenia[J]. Psychiatry Res, 2013, 210(3): 1324-1325.

- 22 Wang TY, Lee SY, Chen SL, et al. Gender-specific association of the SLC6A4 and DRD2 gene variants in bipolar disorder[J]. *Int J Neuropsychopharmacol*, 2014, 17(2):211-222.
- 23 Lee SY, Chen SL, Chen SH, et al. Interaction of the DRD3 and BDNF gene variants in subtyped bipolar disorder[J]. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*, 2012, 39(2):382-387.
- 24 Cosgrove VE, Miklowitz DJ, Rhee SH, et al. Association between 5HTT, DAT1, and DRD4 and bipolar disorder in youth[J]. *Psychiatr Genet*, 2012, 22(6):304.
- 25 Fuke S, Suo S, Takahashi N, et al. The VNTR polymorphism of the human dopamine transporter (DAT1) gene affects gene expression[J]. *Pharmacogenomics J*, 2001, 1(2):152-156.
- 26 Greenwood TA, Schork NJ, Eskin E, et al. Identification of additional variants within the human dopamine transporter gene provides further evidence for an association with bipolar disorder in two independent samples[J]. *Mol Psychiatry*, 2006, 11(2):125-133.
- 27 Ye CY, Xu YQ, Hu H, et al. An association study of brain-derived neurotrophic factor gene polymorphism in bipolar disorders[J]. *Zhonghua Yi Xue Za Zhi*, 2009, 89(27):1897-1901.
- 28 Kanazawa T, Glatt SJ, Kia-Keating B, et al. Meta-analysis reveals no association of the Val66Met polymorphism of brain-derived neurotrophic factor with either schizophrenia or bipolar disorder[J]. *Psychiatr Genet*, 2007, 17(3):165-170.
- 29 Skibinska M, Hauser J, Czemki PM, et al. Association analysis of brain-derived neurotrophic factor (BDNF) gene Val66Met polymorphism in schizophrenia and bipolar affective disorder[J]. *World J Biol Psychiatry*, 2004, 5(4):215-220.
- 30 Hosang GM, Uher R, Keers R, et al. Stressful life events and the brain-derived neurotrophic factor gene in bipolar disorder[J]. *J Affect Disord*, 2010, 125(1-3):345-349.
- 31 Xu J, Liu Y, Wang P, et al. Positive association between the brain-derived neurotrophic factor (BDNF) gene and bipolar disorder in the Han Chinese population[J]. *Am J Med Genet*, 2010, 153B(1):275-279.
- 32 Wang Z, Li Z, Chen J, et al. Association of BDNF Gene polymorphism with bipolar disorders in Han Chinese population[J]. *Genes Brain Behav*, 2012, 11(5):524-528.
- 33 杜霞, 魏立和, 陈景旭. 心境障碍相关发病机制的研究进展[J]. *国际精神病学杂志*, 2013, 40(4):232.
- 34 刘敏, 凌四海, 李文标, 等. BDNF、GRIN1 基因与双相情感障碍的关联研究[J]. *遗传*, 2007, 29(1):41-46.
- 35 Martucci L, Wong AH, De Luca V, et al. N-methyl-D-aspartate receptor NR2B subunit gene GRIN2B in schizophrenia and bipolar disorder: Polymorphisms and mRNA levels[J]. *Schizophr Res*, 2006, 84(2-3):214-221.
- 36 杨雪梅, 刘芳, 齐红梅, 等. GRIN1 基因 rs2301363 SNP 位点与双相情感障碍的关联研究[J]. *实用医学杂志*, 2013, 29(19):3154-3156.
- [收稿日期 2014-08-14][本文编辑 谭毅 韦所苏]

新进展综述

宫颈上皮内瘤变与高危型 HPV 感染的研究进展

许莉莉(综述), 赵仁峰(审校)

基金项目: 广西卫计委科研课题(编号: Z2014630)

作者单位: 530021 南宁, 广西壮族自治区人民医院妇产科

作者简介: 许莉莉(1982-), 女, 医学硕士, 主治医师, 研究方向: 妇科肿瘤的诊治。E-mail: xulili49@163.com

通讯作者: 赵仁峰(1965-), 男, 大学本科, 学士学位, 主任医师, 硕士生导师, 研究方向: 妇科肿瘤及微创手术。E-mail: gxzhaorenfeng@163.com

【摘要】 宫颈上皮内瘤变(CIN)是与宫颈癌密切相关的一组宫颈病变, 高危型人乳头瘤病毒(HR-HPV)感染是CIN的发病原因之一, 因此有关HR-HPV的研究对于CIN的早期诊断、治疗以及评估治疗疗效有重要的意义。该文就CIN与HR-HPV感染的研究进展进行综述。

【关键词】 宫颈上皮内瘤变; 高危型人乳头瘤病毒; 研究进展

【中图分类号】 R 730.231 【文献标识码】 A 【文章编号】 1674-3806(2015)04-0381-03

doi:10.3969/j.issn.1674-3806.2015.04.29

Research progress of cervical intraepithelial neoplasia and high-risk human papilloma virus XU Li-li, ZHAO Ren-feng. Department of Obstetrics and Gynecology, the People's Hospital of Guangxi Zhuang Autonomous Region, Nanning 530021, China