

• 临床经验 •

产后抑郁症与雌激素受体 β 基因的多态性

汪广剑,瞿发林,仲爱芳,卜莹,闫同军

【摘要】 目的 探讨汉族女性产后抑郁症与雌激素受体 β (estrogen receptor β , ER β) 基因多态性的相关性。**方法** 收集产后抑郁症 124 例(观察组)和无抑郁症状的年龄匹配的健康女性 144 例(对照组),采用 PCR-限制性片段长度多态性(PCR-RFLP)法分析 ER β 第 5 外显子 Rsa-I 酶切多态性和第 8 外显子 Alu-I 酶切多态性。**结果** 两组 ER β 第 5 外显子 Rsa-I 酶切多态性基因型 rr、Rr、RR 频率和等位基因 r、R 频率比较,差异无统计学意义($P>0.05$)。两组 ER β 第 8 外显子 Alu-I 酶切多态性基因型 aa、Aa、AA 频率比较,差异无统计学意义($P>0.05$);产后观察组 A 等位基因频率高于对照组($P<0.05$)。**结论** ER β 第 8 外显子 Alu-I 多态性可能与常州本地区汉族女性产后抑郁症的易感性有关,含 A 等位基因的基因型增加患产后抑郁症风险,而 ER β 第 5 外显子 Rsa-I 酶切多态性与本地区汉族女性产后抑郁症发病风险无相关性。

【关键词】 产后抑郁症;雌激素受体 β ;多态性;限制性片段长度

【中图分类号】 R714.46;R749.42 **【文献标志码】** B doi:10.3969/j.issn.1672-271X.2013.02.027

抑郁症是严重困扰人类的精神疾病,女性比男性更容易罹患抑郁症^[1]。在产后与围绝经期这段时期里,卵巢功能减退导致各种激素的分泌减少,尤其是雌激素的减少,从而出现一系列诸如记忆减退、潮热、失眠、抑郁、焦虑等方面的症状。女性对低激素水平或者激素水平起伏的敏感性高于男性,导致女性发病率高于男性^[2]。雌激素受体^[3] (estrogen receptor, ER),可分为两种亚型,即 ER α 和 ER β 。人 ER β 基因 5 号外显子的配体结合区(1082 号核苷酸)可发生 G \rightarrow A 点突变。8 号外显子的 3 端非编码区(1730 号核苷酸)可发生 A \rightarrow G 点突变。当这两处点突变发生后则分别出现限制性内切酶 Rsa-I 和 Alu-I 的识别位点,因此酶切 ER β 的酶切片段就能区分 ER β 的不同基因型。ER β 的这种基因多态性可能会影响不同个体 ER β 的表达水平和功能,进而影响体内雌激素生物学效应的发挥。本文以 ER β 基因的两个多态性位点作为研究对象,以探讨我国汉族人群中 ER β 基因多态性与女性产后抑郁症的关系。

1 对象与方法

1.1 对象 观察组:选取 2000 年 1 月-2010 年 12 月在本院住院治疗的常州本地汉族女性抑郁症 124 例,年龄 21~35 岁,病程 6 周~6 个月,均符合中国精神障碍分类与诊断标准中抑郁症诊断标准(产后抑郁症,产后 6 个月内发生)。对照组:选取同期体检健康的文化水平、年龄相匹配的女性 144 例。

作者单位:213003 江苏常州,解放军 102 医院

1.2 实验方法 DNA 制备:抗凝管抽取静脉血 3 ml,采用德国 QIAGEN 公司的基因组 DNA 试剂盒提取 DNA。用军事医学科学院生产的 PCR 仪扩增 DNA。引物由大连宝生物有限公司合成。用于扩增 Alu-I 基因的上游引物是 5'-TTTTGTCCCCATAGTACA-3',下游引物是 5'-AATGAGGGACCACAGCA-3'。用于扩增 RSA-I 基因的上游引物是 5'-TCTTGCTTTCCCCAGGCTTT-3'下游引物是 5'-ACCTGTC-CAGAACAAGATCT-3',PCR 扩增及酶切 PCR 试剂盒由宝生物(大连)有限公司生产。反应条件为:94℃ 变性 30 s,55℃ 退火 50 s,72℃ 延伸 10 min,循环 35 次。分别取 PCR 扩增产物 10 μ l,用 10 U Rsa-I、8 U Alu-I 于 37℃ 酶切 3 h 后电泳,用凝胶成像仪观察电泳结果。ER β 基因型判定参照相关文献^[4]。

1.3 统计学处理 采用 SPSS 13.0 统计软件分析,基因型和等位基因频率采用基因直接计数计算,应用拟合优度检验计算基因型分布是否符合 Hardy-Weinberg (H-W) 平衡;组间基因型及等位基因频率比较采用 χ^2 检验, $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 基因分析结果 使用 Alu-I 酶切可区分出 3 种基因型:aa 型(307 bp)、Aa 型(307、240、67 bp)、AA 型(240、67 bp);使用 Rsa-I 酶切可区分出 3 种基因型:rr 型(156 bp)、Rr 型(156、125、31 bp)、RR 型(125、31 bp)。

2.2 多态性分析结果 两组 Rsa-I 多态性分析:观察组和对照组均符合 H-W 平衡定律($P>0.05$);两组基因型 rr、Rr、RR 分布的比较,差异无统计学意义

表 1 两组 ERβ Rsa-I 基因型和等位基因频率的分析[n (%)]

组别	n	基因型频率			等位基因频率	
		rr	Rr	RR	r	R
观察组	122	28(22.6)	64(51.6)	32(25.8)	120(48.4)	128(51.6)
对照组	144	40(27.7)	80(55.6)	24(16.7)	160(55.6)	128(44.4)

表 2 两组 ERβ Alu-I 基因型和等位基因频率的分析[n (%)]

组别	n	基因型频率			等位基因频率	
		aa	Aa	AA	a	A
观察组	122	80(64.5)	40(32.3)	4(3.2)	200(80.6)	48(19.4)
对照组	144	104(75.0)	32(22.2)	4(2.8)	248(86.1)*	40(13.9)*

注:与观察组比较,* P<0.05

($P>0.05$);两组等位基因 r 和 R 频率的比较,差异无统计学意义($P>0.05$,表 1)。两组 Alu-I 多态性分析:产后抑郁症组和对照组均符合 H-W 平衡定律($P>0.05$);两组基因型 aa、Aa、AA 分布的比较,差异无统计学意义($P>0.05$),两组等位基因 a 和 A 频率比较,差异有统计学意义($P<0.05$,表 2)。

3 讨 论

抑郁症是指育龄妇女在产后 6 周~6 个月内出现抑郁症状,其发生率高于非妊娠期妇女,产后 6~12 周发生率为 10%~16%,产后 6 个月内发生率为 22%。有研究表明雌二醇对中枢调节情绪和认知功能有多重影响,雌二醇可增强单胺类物质活性和突触后 5 羟色胺能效应,增加 5 羟色胺能受体数量和神经递质的转运和吸收。妊娠后体内雌激素水平过快下降,使脑内多巴胺 D₂ 受体的超敏和多巴胺转运蛋白的表达增加亦引起相应的抑郁情绪和行为改变。雌激素的最终效应不仅取决于雌激素本身的分泌与代谢,还与 ER 的表达及功能密切相关。研究 ER 的基因多态性与疾病间的关系有助于从基因水平阐明这些疾病的发病机制。

ERβ 基因参与雌激素相关的基因效应近年来成为研究热点。Bekku 等^[5]采用双侧卵巢切除的雌性大鼠,以其在强迫游泳实验中出现抑郁样行为(长时间的悬浮不动-绝望行为)作为绝经后抑郁的动物模型。并在此抑郁模型的基础之上,对抑郁的大鼠分别给予 15~30 mg/(kg·d)的雌二醇、丙咪嗪等药物,发现雌二醇、丙咪嗪、米那普伦和氟西汀都能够明显减少大鼠悬浮的时间,而东莨菪碱和地西洋无此作用。证明雌激素的撤退理论是产后,绝经期抑郁的一个重要病因假说^[4]。有文献^[6]报道 ERβ 存在基因多态性,其中 D14S1026、rs1256031、

rs1256112、rs3020444 和 rs1152588 与无卵症和贪食症存在关联。说明 ERβ 基因参与了雌激素撤退引发的一系列基因效应,但对雌激素减少或撤退引发的抑郁症状的研究甚少。Takeo 等^[4]则发现 D14S1026 与更年期综合征的抑郁症存在关联,51 例更年期综合征 D14S1026 存在 14~25 个高度重复 CA 序列,并可分成 EL、SS、SL 和 LL4 种基因型,其中 SS 型患者血管运动症状、精神症状和经前期症状与其他几型相比风险系数明显增高,达 7~13 倍。Yu 等^[7]则发现 ERβ Rsa-I 多态性与围绝经期女性抑郁症无相关性。

基因多态性存在种族、民族和地域的差异,本研究选取常州本地汉族妇女,发现 ERβ Alu-I 多态性可能与常州地区汉族女性产后抑郁症的易感性相关,含等位基因 A 的基因型可能增加患抑郁症的风险,但未发现含 R 等位基因的基因型与患产后抑郁症的关系。不排除因科研设计不完善导致结果有所偏差,应全面考虑、进一步验证 ERβ 基因与产后抑郁症的关系。

【参考文献】

[1] 翟书涛. 妇女精神卫生[M]. 北京:人民卫生出版社,1999: 192.
[2] 张焘文. 产后抑郁症发病因素与治疗进展[J]. 中国妇幼保健, 2002,17(8): 764.
[3] 黄海玲,韦叶生,解继胜,等. 雌激素受体 β 基因多态性与子宫内膜异位症的相关研究[J]. 中华妇产科杂志,2005,40(9): 644-645.
[4] Takeo C, Nnegishi E, Nakajima A, et al. Association of cytosine adenine repeat polymorphism of the estrogen receptor-beta gene with menopausal symptoms[J]. Gend Med, 2005,2(2): 96-105.
[5] Bekku N, Yoshimitt H. Animal model of menopausal depressivelike state in female mice: Prolongation of immobility time in the forced

3 把握一个“新”字,在改进手段上求深化

3.1 软件更新,构建信息平台 通过药品管理系统、医疗和非医疗物资管理系统、高值耗材管理系统、固定资产管理系统的应用,使医院药品、卫生材料、办公用品、被服、固定资产等物资纳入计算机管理之中。医院物资管理系统,建立集“入出存”一体化的管理流程,实行“物流”全封闭式管理模式,实施“任务、责任、质量、服务”定位管理方法,实现物流与成本核算、会计核算等系统的一体化应用,实现各系统数据的共享、联查,保证账物相符,充分发挥医院管理信息资源的整合效益。固定资产管理系统从“以财务为中心”逐步转向“以使用单位为中心”,抓住关键环节,实现帐、卡、物一致,做到与财务、绩效等系统的无缝连接,保证固定资产实物、财务账目和资产台帐三者一致,减少固定资产流失。安装人力资源管理系统,通过应用军队人力资源管理系统,科学定岗、定编、定员,控制人员总额,提高效率,应用经济管理信息平台,使各类经济数据能在一个平台运转,达到“全”、“准”、“实”、“清”,实现“系统一联就通,数据一抓就准、报表一点就成”^[5]。

3.2 流程出新,提高管理能效 通过应用新软件,我院对全成本核算的一些流程进行了再造。高值耗材实行条形码扫描,做到入、出、收费记账、成本核算实时一体制,零库存管理提高资金利用率;新增固定资产,做到不经过资产管理系统入库、出库和接收人签名不予报销,保证了新增资产的准确性^[6];资产增加、减少、维修、转移、报废的申请、审批、登记均通过网上进行,资产管理的全程清楚明了。流程改善,

提高了库管人员的管理水平,加强了医院各部门的团队协作精神,提升了工作人员的满意度,有效地控制了成本,取得了显著的经济效益。

3.3 手段创新,实行数字化管理 在资产管理手段上,采用 PDA 手持机进行资产现场盘点,引入条形码技术,做到一物一码,保证资产账物一一对应。通过条形码使资产账与实物有机地结合在一起,实现快速、准确的数据采集,有效地解决了资产数据采集分散的难题,克服了传统资产管理模式容易造成的统计数据不准确、盘点工作耗时费力等问题,确保了资产管理部门进行实物统计时数据资料的完整、真实、可靠,提高了资产管理工作的效率^[7]。2011 年我院被南京军区表彰为“资产管理先进单位”。

【参考文献】

[1] 陈照明. 推行全成本核算 提升医院质量效益[J]. 东南国防医药,2009,11(1):6-9.
[2] 赵学东. 加强军队医院经济管理应统筹处理好五个关系[J]. 东南国防医药,2009,11(5):467-469.
[3] 高录涛,姜福康. 医院全成本核算与管理的有效途径和方法[J]. 中国卫生经济,2009,28(2):63-66.
[4] 李 俭,耿 琴,沈 红. 开展全成本核算管理的实践与体会[J]. 江苏卫生事业管理,2009,20(3):16-17.
[5] 李淑源,胡静彬. 深化医院全成本核算管理的思考[J]. 中国卫生经济,2010,29(9):45-46.
[6] 田 蕾,程 霞. 卫生材料的规范化管理[J]. 医疗卫生装备,2010,31(12):96-101.
[7] 刘长生,周 龙,施 伟,等. PDA 在医院固定资产管理中的应用[J]. 中国数字医学,2009,4(2):66-67.

(收稿日期:2012-09-15)

(本文编辑:史新中)

(上接第 178 页)

swimming test following ovariectomy [J]. Psychopharmacology, 2005,183(3):300-307.
[6] Ichikawal S, Koller DL, Peacockl M, et al. Polymorphisms in the estrogen receptor beta(ESR2) gene are associated with bone mineral density in Caucasian men and women[J]. J Clin Endocrinal Metab,2001,86(1):135-139.

[7] Yu XW, Ren YH, Li F, et al. Association between estrogen receptor beta gene RsaI polymorphism and depressive disorder in perimenopausal and menopausal women [J]. J Med Coll PLA, 2005, 20(2):102-105.

(收稿日期:2012-08-06;修回日期:2013-01-04)

(本文编辑:张仲书)