

## · 抑郁症专题 ·

## 抑郁症伴慢性疼痛与基因多态性相关性的研究进展

穆卡代斯·赛达合买提 邹韶红 胡曼娜

830001 乌鲁木齐, 新疆医科大学(穆卡代斯·赛达合买提); 830001 乌鲁木齐, 新疆维吾尔自治区人民医院临床心理科(邹韶红、胡曼娜)

通信作者: 邹韶红, Email: zoushaohong@126.com

DOI: 10.3969/j.issn.1009-6574.2021.02.006

**【摘要】** 抑郁症作为精神科常见的疾病, 具有高发病率、高复发率、高致残率等特点。流行病学调查显示抑郁症常与慢性疼痛伴随, 而慢性疼痛也可能导致抑郁的发生。近年来的研究进一步从基因多态性方面发掘抑郁症及慢性疼痛发生、发展相关的机制, 为伴慢性疼痛的抑郁症的诊断及治疗提供有效证据。现对近年来有关抑郁症伴慢性疼痛与基因多态性相关性研究进行归纳总结。

**【关键词】** 抑郁症; 慢性疼痛; 多态性, 单核苷酸; 综述

**Research progress on the relationship between depression with chronic pain and gene polymorphism**

Mukadasi·Saidahemaiti, Zou Shaohong, Hu Manna

Xinjiang Medical University, Urumqi 830001, China (Mukadasi S); Department of Clinical Psychology, People's Hospital of Xinjiang Uygur Autonomous Region, Urumqi 830001, China (Zou SH, Hu MN)

Corresponding author: Zou Shaohong, Email: zoushaohong@126.com

**【Abstract】** Depression is a common disease in psychiatric department, and has high incidence rate, high recurrence rate and high disability rate. Epidemiological investigation shows that depression is often accompanied by chronic pain, which may also lead to depression. In recent years, studies have further explored the mechanism related to the occurrence and development of depression and chronic pain from the perspective of gene polymorphism, which provides effective evidence for the diagnosis and treatment of depression with chronic pain. This paper aims to summarize the research progress on the correlation between depression with chronic pain and gene polymorphism in recent years.

**【Key words】** Depressive disorder; Chronic pain; Polymorphism, single nucleotide; Review

抑郁症是一组以异常的低落情绪为主要表现, 持续并与处境不相称的心境低落和兴趣丧失为核心症状的精神疾病。在我国, 抑郁症终生患病率为 6.8%<sup>[1]</sup>。据 WHO 估计, 2020 年抑郁症将成为全球疾病负担仅次于心血管疾病位居第二的公共卫生问题<sup>[2]</sup>。抑郁症可伴有焦虑、睡眠障碍、躯体疼痛等伴随症状, 其中约 2/3 的患者伴有不同程度的疼痛症状<sup>[3]</sup>。抑郁症患者因情感、行为及认知异常, 对疼痛的易感性比一般人高, 且疼痛症状有明显的文化、性别及年龄差异<sup>[4]</sup>。抑郁症与慢性疼痛之间存在一系列共同的发病机制, 这表明二者之间可能有共同的治疗靶点。现有的研究将抑郁症与慢性疼痛相关危险因素大致概括为生物学因素和社会文化因素、社会心理学因素。目前在国内外抑郁症伴慢性疼痛的生物学研究得到了广泛关注。现以抑郁症伴慢性疼痛的基因多态性研究及其进展进行综述。

## 一、慢性疼痛

国际疼痛研究协会(IASP)将疼痛定义为与潜在或实际的组织损伤相联系的一种不愉快的感觉和情感体验<sup>[5]</sup>, 通常被分为急性疼痛和慢性疼痛。慢性疼痛在临床上被定义为持续或间歇性持续 6 个月以上的疼痛<sup>[6]</sup>, 遭受慢性疼痛影响的人群占人口比例高达 20%~30%<sup>[7]</sup>, 是严重危害人类健康的疾病。慢性疼痛对躯体的危害是多方面的, 不仅导致各系统功能紊乱、免疫力低下, 诱发各种并发症, 还可能引发情感异常, 导致家庭关系破裂, 引起诸多的社会问题, 从而影响患者的正常生活、人际关系与工作。机体会因长期出现的疼痛症状不予有效治疗而处于虚弱的状态, 这导致疼痛的严重性、频率、持续时间和症状的数量等方面日渐加重, 不仅会产生精神上的痛苦、身心受到影响, 还致使生活质量下降, 工作效率明显降低。瑞典一项关于慢性疼痛导致社会经

济负担的调查中显示,约27%的参与者表示不太能或无法与家人及朋友保持友好关系,超过40%的人则表示疼痛症状明显影响到其生活<sup>[8]</sup>。长期经受疼痛折磨、长年累月因进行许多不必要的检查和治疗,除了致使神经受损加重,导致残疾可能性增加外,还会使患者产生精神困扰,造成经济和心理负担,可能出现抑郁、失眠、入睡困难或早醒等症状,严重时会发生自杀行为。有病例对照研究显示,慢性疼痛患者精神障碍发生率比普通人群高3倍<sup>[9]</sup>。

## 二、抑郁症伴慢性疼痛的流行病学及临床特征

抑郁症与慢性疼痛往往存在共病,两者症状经常交叉重叠,对患者机体功能损害以及生活质量的影响更大。约65%抑郁症患者主诉有一种或一种以上的疼痛<sup>[10]</sup>,而73.3%的慢性疼痛患者会诱发抑郁症<sup>[11]</sup>,抑郁与疼痛的严重程度也呈正相关关系<sup>[12]</sup>。在一项对抑郁症患者的调查中显示,约43.4%的患者称存在头疼、背痛、四肢疼痛等症状<sup>[13]</sup>。Burri等<sup>[14]</sup>对3 266例女性双胞胎进行慢性广泛肌骨骼痛的病因结构及其心理情感相关因素进行了研究,发现慢性广泛肌骨骼痛可能与抑郁、焦虑、情绪不稳定等共同发生。在抑郁症伴慢性疼痛患者中,疼痛症状对疾病诊断和治疗起一定的负面影响。抑郁症患者因希望避免精神科疾病的诊断、受社会及文化常模影响等原因,很容易用疼痛症状来掩盖情绪问题。抑郁症和慢性疼痛共病会使患者的工作能力受损、社会功能下降,医疗消耗和费用也可能因两者共病增加,从而导致患者对医疗满意度下降,依从性更差,治疗效果不明显。

## 三、抑郁症与慢性疼痛共病的遗传相关性

抑郁症与慢性疼痛发病通常与多种因素的协同作用有关。在一项抑郁症的家庭及双生子研究中提示,抑郁症的遗传度为37%<sup>[15]</sup>。而在慢性疼痛的双生子研究中,慢性疼痛的遗传度可达34%<sup>[16]</sup>。Burri等<sup>[17]</sup>对瑞典女性双胞胎的协方差分析显示,在排除环境因素干扰的前提下,遗传是疼痛和抑郁的主要联系,这表明疼痛和抑郁之间有着共同的分子遗传学基质。要了解疼痛和抑郁的关联病因,必须识别出二者之间的联系所涉及的特殊的基因和遗传体系<sup>[18]</sup>。

基因多态性是生物群体中存在两种或多种不连续的变异型或基因型或等位基因的现象,其本质是基因水平的变异,一般发生在基因序列中不编码蛋白的区域和没有重要调节功能的区域<sup>[19]</sup>。人类最早研究基因多态性与疾病的关系是从组织

相容性抗原基因(human leukocyte antigen, HLA)入手的。而Rigat在1990年有关血管紧张素转化酶(angiotensin converting enzyme, ACE)基因多态性的研究真正奠定基因多态性临床工作基石。寻找编码抑郁症与慢性疼痛共病有关的神经递质,如5-羟色胺(5-hydroxytryptamine, 5-HT)、去甲肾上腺素、多巴胺、脑源性神经营养因子(brain-derived neurotrophic factor, BDNF)、细胞因子等的基因多态性变化,对于抑郁症与慢性疼痛共病的发生、发展及治疗提供重要的生物学依据。

## 四、可能与抑郁症伴慢性疼痛相关的基因多态性变化

1. 5-羟色胺转运体(5-HT transporter, 5-HTT)基因多态性: 5-HT又称血清素,主要在肠嗜铬细胞内合成,通常储存于细胞颗粒内,主要分布于松果体和下丘脑。作为神经递质,可能参与睡眠、体温和痛觉等生理功能的调节。中枢神经系统5-HT的含量、功能的异常可能与精神疾病、偏头痛等多种疾病的发病相关<sup>[20]</sup>。对突触间隙5-HT的调整起关键作用的5-HTT基因由独立基因SLC6A4编码。SLC6A4基因的多态性可以改变蛋白质的结构和功能,进而影响到5-HTT的代谢、储存及利用,调节突触间隙5-HT的水平。SLC6A4基因位于人染色体17q11.1~q12,包含14个外显子,全长约31 kb,该基因有5-HTTLPR和5-HTTVNTR等2个重要的多态性位点,5-HTTLPR则为SLC6A4基因多态性中研究较多的基因型。已有研究表明5-HTTLPR基因多态性与抑郁的病因、严重程度、治疗等相关<sup>[21]</sup>。在一项有关64例抑郁症患者与66例健康对照组5-HTTLPR基因多态性的病例对照研究提示,病例组的SS基因有可能是抑郁症的易感基因,其相关性也随着抑郁程度的增加而增强<sup>[22]</sup>。在一项对244例三叉神经痛患者与280例正常对照组的5-HTTLPR基因多态性的病例对照研究提示,5-HTTLPR多态性与三叉神经痛的易感性和疼痛严重程度有关<sup>[23]</sup>。Gasparini等<sup>[24]</sup>在有关偏头痛病理学中5-HT能系统的遗传变化的研究中发现携带5-HTTLPR S等位基因的欧洲女性患偏头痛的概率是没有这一等位基因女性的2倍。国外另一项研究提示,5-HTTLPR基因多态性可以影响成人慢性疼痛患者抑郁症状的严重程度<sup>[25]</sup>。

2. BDNF基因多态性: BDNF是广泛分布于中枢及周围神经系统多种神经元的一种碱性蛋白,尤以海马和皮层的含量最高。有研究表明,BDNF在维

持神经元的存活,保持突触完整性和突触可塑性中起重要作用<sup>[26]</sup>。BDNF基因位于染色体11p13,而Val66Met是BDNF最为重要的单核苷酸多态性位点,其多态性不仅影响BDNF的生成,还会影响其在神经元中的作用。有研究证实,BDNF Val66Met多态性会影响正常人的海马及前额皮质的解剖结构<sup>[27]</sup>,这种变化被认为可能是导致情感及认知障碍的原因。也有相关研究表明,BDNF Val66Met和伴抑郁的冠心病患者疼痛、睡眠有一定的关系<sup>[28]</sup>。

3. 儿茶酚氧位甲基转移酶(catechol-O-methyl transferase, COMT)基因多态性:COMT是一种儿茶酚胺代谢酶,在人体内各个组织和器官中都有所表达,其作用为灭活儿茶酚胺类递质,进而影响许多生物学活动和功能,包括疼痛的感知、认知能力以及与情绪和其他心理感受等相关的调控<sup>[29-30]</sup>。COMT热稳定差和活性降低导致多巴胺降解减少,引起多巴胺能系统长期过度活跃,这可能是发生抑郁和疼痛共病的机制之一。COMT活性由位于22号染色体(22q11.21)的COMT基因多态性决定,包含6个外显子和2个启动子。启动子分别拥有各自不同的mRNA构型——膜结合型COMT(MB-COMT)和可溶型COMT(S-COMT)。目前研究发现COMT基因有293个单核苷酸多态性(single nucleotide polymorphism, SNP)位点,其中大多数位于非编码区,对酶活性及功能没有明显影响;而编码区中有6个SNPs(包括rs2097903、rs6269、rs4633、rs4818、rs4680、rs165599)是高频多态<sup>[31]</sup>。Chao等<sup>[32]</sup>发现COMT基因多态性可能与抑郁症的易感性有关。而在另一项COMT基因多态性与抑郁症改良电抽搐(modified electroconvulsive therapy, MECT)疗效的相关性研究中得出,COMT基因多态性与MECT治疗的疗效有一定的相关性<sup>[33]</sup>。研究也证实了COMT基因多态性对纤维肌痛、骨骼肌痛、术后疼痛、偏头痛、神经性疼痛等的影响。在另一项COMT基因多态性对腰痛治疗结果的前瞻性遗传关联研究中得出,COMT基因多态性与治疗后腰痛症状改善相关<sup>[34]</sup>。

### 五、小结与展望

综上,目前多数关于抑郁或疼痛的分子生物学研究,大都集中在几种最有前景的相关基因多态性上。但问题是很多研究结果出于单方面研究,如抑郁症基因多态性的研究或慢性疼痛基因多态性的研究,很难直接推论某个或多个基因多态性与抑郁症伴慢性疼痛的相关性。抑郁症的患病率逐年升高,抑郁症合并慢性疼痛如果从分子生物学研究着手,

基因多态性改变有望成为两者共病的生物学标志物,不仅对抑郁症伴慢性疼痛的诊断提供依据,也有望成为治疗的潜在靶点,值得进一步深入探讨。

**利益冲突** 文章所有作者共同认可文章无相关利益冲突

**作者贡献声明** 论文撰写为穆卡代斯·赛达合买提,构思与设计为邹韶红,论文修订为胡曼娜

### 参 考 文 献

- [1] Xiang YT, Zhang QG, Wang G, et al. Prevalence of mental disorders in China [J]. *Lancet Psychiatry*, 2019, 6(6): 467-468. DOI: 10.1016/S2215-0366(19)30128-2.
- [2] Raič M. Depression and Heart Diseases: Leading Health Problems [J]. *Psychiatr Danub*, 2017, 29 Suppl 4: 770-777.
- [3] Jaracz J, Gattner K, Jaracz K, et al. Unexplained Painful Physical Symptoms in Patients with Major Depressive Disorder: Prevalence, Pathophysiology and Management [J]. *CNS Drugs*, 2016, 30(4): 293-304. DOI: 10.1007/s40263-016-0328-5.
- [4] 侯前梅,唐雷,雍那,等.伴疼痛性躯体症状抑郁症的神经影像学进展[J].*中华精神科杂志*, 2018, 51(1): 61-64. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1006-7884.2018.01.013.
- [5] Mills S, Torrance N, Smith BH, et al. Identification and Management of Chronic Pain in Primary Care: a Review [J]. *Curr Psychiatry Rep*, 2016, 18(2): 22. DOI: 10.1007/s11920-015-0659-9.
- [6] Sheng JY, Liu S, Wang YC, et al. The Link between Depression and Chronic Pain: Neural Mechanisms in the Brain [J]. *Neural Plast*, 2017, 2017: 9724371. DOI: 10.1155/2017/9724371.
- [7] 刘瀛瀛,王宁,罗非.慢性疼痛预测指标的研究进展[J].*中国疼痛医学杂志*, 2014, 20(8): 580-583. DOI: 10.3969/j.issn.1006-9852.2014.08.013.
- [8] Breivik H. A major challenge for a generous welfare system: a heavy socio-economic burden of chronic pain conditions in Sweden--and how to meet this challenge [J]. *Eur J Pain*, 2012, 16(2): 167-169. DOI: 10.1002/j.1532-2149.2011.00025.x.
- [9] 吴爱勤,游林林.慢性疼痛与抑郁的心身医学整合观[J].*医学与哲学*, 2014, 35(24): 1-4. Wu AQ, You LL. Psychosomatic Perspectives on Chronic Pain and Depression [J]. *Medicine and Philosophy*, 2014, 35(24): 1-4.
- [10] 欧红霞.慢性疼痛和抑郁症临床及生物学相关研究[J].*国际精神病学杂志*, 2008, 35(3): 166-169.
- [11] Rusu AC, Santos R, Pincus T. Pain-related distress and clinical depression in chronic pain: A comparison between two measures [J]. *Scand J Pain*, 2016, 12: 62-67. DOI: 10.1016/j.sjpain.2016.04.001.
- [12] Kroenke K, Wu JW, Bair MJ, et al. Reciprocal relationship between pain and depression: a 12-month longitudinal analysis in primary care [J]. *J Pain*, 2011, 12(9): 964-973. DOI: 10.1016/j.jpain.2011.03.003.
- [13] de Heer EW, Dekker J, van Eck van der Sluijs JF, et al. Effectiveness and cost-effectiveness of transmural collaborative care with consultation letter (TCCCL) and duloxetine for major depressive disorder (MDD) and (sub)chronic pain in collaboration with primary care: design of a randomized placebo-controlled multi-Centre trial: TCC: PAINDIP [J]. *BMC Psychiatry*, 2013, 13: 147. DOI: 10.1186/1471-244X-13-147.

- [ 14 ] Burri A, Ogata S, Livshits G, et al. The Association between Chronic Widespread Musculoskeletal Pain, Depression and Fatigue Is Genetically Mediated[ J ]. *PLoS One*, 2015, 10(11): e0140289. DOI: 10.1371/journal.pone.0140289.
- [ 15 ] Sullivan PF, Neale MC, Kendler KS. Genetic epidemiology of major depression: review and meta-analysis[ J ]. *Am J Psychiatry*, 2000, 157(10): 1552-1562. DOI: 10.1176/appi.ajp.157.10.1552.
- [ 16 ] Junqueira DRG, Ferreira ML, Refshauge K, et al. Heritability and lifestyle factors in chronic low back pain: results of the Australian twin low back pain study (The AUTBACK study) [ J ]. *Eur J Pain*, 2015, 18(10): 1410-1418. DOI: 10.1002/ejp.506.
- [ 17 ] Burri A, Ogata S, Lachance G, et al. A genetic model for chronic widespread pain: Clinical comorbidities and psychological correlates[ J ]. *J Psychosom Res*, 2015, 78(6): 595. DOI: 10.1016/j.jpsychores.2015.03.035.
- [ 18 ] 吴爱勤. 心身障碍共病与慢性疼痛关联的结构模型[ J ]. *医学与哲学*, 2014, 35(12): 9-13.  
Wu AQ. Structural Models of Comorbidity among Psychosomatic Disorders Connections to Chronic Pain[ J ]. *Medicine and Philosophy*, 2014, 35(12): 9-13.
- [ 19 ] 关小妮, 张克让, 崔勇, 等. 5-羟色胺转运体基因LPR及5-羟色胺1A受体C(-1019)G基因多态性的联合作用与重度抑郁症的关联研究[ J ]. *四川精神卫生*, 2017, 30(3): 248-252. DOI: 10.11886/j.issn.1007-3256.2017.03.010.  
Guan XN, Zhang KR, Cui Y, et al. Association between the combination of serotonin transporter gene-linked polymorphic region (5-HTT LPR) and serotonin 1A receptor gene C(-1019) G polymorphism with major depressive disorder[ J ]. *Sichuan Mental Health*, 2017, 30(3): 248-252.
- [ 20 ] 宋清, 张晓文, 张绒. 5-羟色胺受体及亚型的研究现状[ J ]. *甘肃医药*, 2012, 29(1): 1-4. DOI: 10.3969/j.issn.1004-2725.2010.01.001.
- [ 21 ] 翟天柱, 沈宗霖, 许秀峰. 5-羟色胺1A受体及其基因rs6295位点多态性与抑郁症的研究进展[ J ]. *医学综述*, 2018, 24(4): 631-635. DOI: 10.3969/j.issn.1006-2084.2018.04.002.  
Zhai TZ, Shen ZL, Xu XF. Research Progress of 5-Hydroxytryptamine 1A Receptor and Its Gene rs6295 Polymorphism and Depression [ J ]. *Medical Recapitulate*, 2018, 24(4): 631-635.
- [ 22 ] 李波, 赵后锋, 耿德勤. 5-HTTLPR的基因多态性与抑郁症的相关性研究[ J ]. *世界最新医学信息文摘*, 2016, 16(28): 15-16. DOI: 10.3969/j.issn.1671-3141.2016.28.008.  
Li B, Zhao HF, Geng DQ. The correlation between 5-HTTLPR gene polymorphism and patients with depression[ J ]. *World Latest Medicine Information*, 2016, 16(28): 15-16.
- [ 23 ] Cui WY, Yu X, Zhang HQ. The serotonin transporter gene polymorphism is associated with the susceptibility and the pain severity in idiopathic trigeminal neuralgia patients[ J ]. *J Headache Pain*, 2014, 15(1): 42. DOI: 10.1186/1129-2377-15-42.
- [ 24 ] Gasparini CF, Smith RA, Griffiths LR. Genetic and biochemical changes of the serotonergic system in migraine pathobiology[ J ]. *J Headache Pain*, 2017, 18(1): 20. DOI: 10.1186/s10194-016-0711-0.
- [ 25 ] Hooten WM, Townsend CO, Sletten CD. The triallelic serotonin transporter gene polymorphism is associated with depressive symptoms in adults with chronic pain[ J ]. *J Pain Res*, 2017, 10: 1071-1078. DOI: 10.2147/JPR.S134231.
- [ 26 ] 关书, 熊伟, 高云. 脑源性神经营养因子与抑郁症[ J ]. *中国药理学通报*, 2018, 34(2): 153-156. DOI: 10.3969/j.issn.1001-1978.2018.02.002.  
Guan S, Xiong W, Gao Y. Brain-derived neurotrophic factor and depression[ J ]. *Chinese Pharmacological Bulletin*, 2018, 34(2): 153-156.
- [ 27 ] Bueller JA, Aftab M, Sen S, et al. BDNF Val66Met allele is associated with reduced hippocampal volume in healthy subjects[ J ]. *Biol Psychiatry*, 2006, 59(9): 812-815. DOI: 10.1016/j.biopsych.2005.09.022.
- [ 28 ] Bozzini S, Gambelli P, Boiocchi C, et al. Coronary artery disease and depression: possible role of brain-derived neurotrophic factor and serotonin transporter gene polymorphisms[ J ]. *Int J Mol Med*, 2009, 24(6): 813-818. DOI: 10.3892/ijmm.00000297.
- [ 29 ] Belfer I, Segall SK, Lariviere WR, et al. Pain modality- and sex-specific effects of COMT genetic functional variants[ J ]. *Pain*, 2013, 154(8): 1368-1376. DOI: 10.1016/j.pain.2013.04.028.
- [ 30 ] Smith SB, Reenilä I, Männistö PT, et al. Epistasis between polymorphisms in COMT, ESR1, and GCH1 influences COMT enzyme activity and pain[ J ]. *Pain*, 2014, 155(11): 2390-2399. DOI: 10.1016/j.pain.2014.09.009.
- [ 31 ] 李婉君, 张丽梅. 儿茶酚胺氧化甲基转移酶基因多态性与疼痛的相关性研究[ J ]. *中国疼痛医学杂志*, 2014, 20(4): 267-269. DOI: 10.3969/j.issn.1006-9852.2014.04.018.
- [ 32 ] Chao JK, Yang MC, Chen CS, et al. A gender-specific COMT haplotype contributes to risk modulation rather than disease severity of major depressive disorder in a Chinese population[ J ]. *J Affect Disord*, 2019, 246: 376-386. DOI: 10.1016/j.jad.2018.12.088.
- [ 33 ] 张春平, 黄雄, 老国慧, 等. 抑郁障碍患者COMT基因Val108/158Met多态性与改良电抽搐疗效的关联性研究[ J ]. *临床医学工程*, 2014, 21(2): 136-138. DOI: 10.3969/j.issn.1674-4659.2014.02.0136.  
Zhang CP, Huang X, Lao GH, et al. Correlation Between Depressive Disorder COMT Gene Val108/158 Met Polymorphism and the Effect of Modified Electroconvulsive Therapy[ J ]. *Clinical Medical and Engineering*, 2014, 21(2): 136-138.
- [ 34 ] Omair A, Lie BA, Reikeras O, et al. Genetic contribution of catechol-O-methyltransferase variants in treatment outcome of low back pain: a prospective genetic association study[ J ]. *BMC Musculoskelet Disord*, 2012, 13: 76. DOI: 10.1186/1471-2474-13-76.

(收稿日期: 2020-07-14)

(本文编辑: 戚红丹)