

· 论 著 ·

COMT基因多态性与惊恐障碍临床疗效的关联研究[☆]

高萍* 贾晓菊* 楚利君* 李大志* 孙霞* 张勇*[⊗]

【摘要】目的 探索惊恐障碍患者儿茶酚胺-O-甲基转移酶(catechol-O-methyltransferase, COMT)基因多态性(rs4680、rs740603)与艾司酞普兰疗效的关系。**方法** 纳入惊恐障碍患者69例,正常对照78名。患者组使用艾司酞普兰固定剂量10 mg/d连续治疗8周,分别在基线及第2、4、8周使用汉密尔顿焦虑量表(Hamilton anxiety scale, HAMA)评估焦虑症状。采用基质辅助激光解吸飞行时间质谱(MALDI-TOF-MS)对所有被试COMT基因rs4680、rs740603位点进行基因分型。**结果** 患者组与对照组两位点基因型和等位基因分布无统计学差异($P>0.05$)。患者治疗第8周时,rs4680的G/G基因型患者HAMA减分率($72.52\% \pm 11.38\%$)大于A/G基因型患者($60.70\% \pm 16.25\%$),差异有统计学意义($P<0.05$)。在第2、8周时rs4680不同基因型患者焦虑症状治疗有效率差异有统计学意义($P<0.05$)。rs740603不同基因型患者HAMA减分率无统计学差异($P>0.05$)。**结论** COMT基因多态性在艾司酞普兰对惊恐障碍焦虑症状改善中可能有作用。

【关键词】 COMT基因 rs4680 rs740603 基因多态性 惊恐障碍 艾司酞普兰

【中图分类号】 R749.72

【文献标识码】 A

COMT gene polymorphism is associated with treatment response in panic disorder. GAO Ping, JIA Xiaojun, CHU Lijun, LI Dazhi, SUN Xia, ZHANG Yong. Tianjin Anding Hospital, Tianjin 300222, China. Tel: 022-88188256.

【Abstract】 Objective To explore the association of catechol-O-methyltransferase (COMT) (rs4680, rs740603) gene polymorphisms and treatment response to escitalopram in panic disorder (PD). **Methods** This case-controlled study included 69 PD patients and 78 healthy controls (HCs). PD patients were treated only by escitalopram with a fixed dose of 10 mg/d for 8 weeks. Hamilton anxiety rating scale (HAMA-14) were used to assess anxiety symptoms and severity at baseline, week 2, week 4, and week 8, respectively. Peripheral blood was drawn from all participants after enrollment. Genotyping for was carried out by primer extension of products and detected by matrix-assisted laser desorption time-of-flight mass spectrometry (MALDI-TOF MS). **Results** There was no significant difference in genotype and allele distribution between the PD group and the HC group at two loci. PD patients with rs4680 G/G carrier had a higher reduction rate in HAMA-14 compared with those with A/G carrier after 8 week's treatment ($72.52\% \pm 11.38\%$ vs. $60.70\% \pm 16.25\%$, $P<0.05$). There was a significant difference in treatment response among patients with different genotypes of rs4680 at week 2 and 8 ($P<0.05$). The reduction rate was not significant among different rs740603 gene polymorphisms ($P>0.05$). **Conclusion** The findings suggest the potential role of COMT gene plays in treatment response to escitalopram in PD patients.

【Key words】 COMT rs4680 rs740603 Polymorphism Panic disorder Escitalopram

惊恐障碍(panic disorder, PD)是一类急性的严重焦虑发作,其发病与多种基因有关^[1]。儿茶酚

胺-O-甲基转移酶(catechol-O-methyltransferase, COMT)是多巴胺能神经递质代谢的关键酶,COMT基因与多种精神疾病有关^[2-5]。PAP等^[6]研究发现COMT基因(rs933271、rs740603、rs4680及rs4646316)作为独立因素增加重度抑郁症的风险。有研究表明COMT基因可能与焦虑障碍有关^[7],而rs4680、rs740603关联性的可重复性更强^[8]。但迄今

doi:10.3969/j.issn.1002-0152.2023.03.005

[☆] 天津市医学重点学科(专科)建设项目资助(编号:TJYXZDXK-033A);西部精神医学基金(编号:Wepafund2014-11)

* 天津市安定医院心境障碍三科(天津 300222)

[⊗] 通信作者(E-mail: zhyzhangyong003@163.com)

罕有 *COMT* 基因与 PD 及其疗效的相关研究,因此,本研究旨在探索 *COMT* 基因多态性(rs4680、rs740603)与艾司酞普兰疗效的关系。

1 对象与方法

1.1 研究对象 纳入2015年5月至2016年3月天津市安定医院及天津市胸科医院转诊的PD患者。入组标准:①符合《精神障碍诊断与统计手册第5版》(DSM-5)惊恐障碍的诊断标准;②18~60岁,小学及以上文化程度;③汉密尔顿焦虑量表(Hamilton anxiety scale, HAMA)总分 ≥ 14 分;④入组前4周末使用抗抑郁及抗焦虑药物。排除标准:①患有严重躯体疾病;②存在其他精神障碍;③治疗过程中同时接受心理治疗;④妊娠、哺乳期女性或计划妊娠者。

对照组来自天津市胸科医院健康体检中心体检者。入组标准:①无精神障碍;②18~60岁,小学及以上文化程度,年龄、性别、受教育程度与患者组匹配。排除标准同患者组。

本研究经过天津市安定医院伦理委员会审查通过。所有研究对象签署书面知情同意。

1.2 研究方法 所有PD患者在天津市安定医院完成评估、治疗及随访。患者组使用固定剂量艾司酞普兰(10 mg/d)治疗8周,分别在治疗基线时和第2、4、8周,由经过一致性培训的临床精神科医生使用HAMA^[9]进行焦虑症状评估。治疗过程中,可合并使用中短效的助眠药(非苯二氮草类药物如佐匹克隆、扎来普隆、唑吡坦4周,苯二氮草类药物如阿普唑仑等不超过2周),助眠药仅限于睡前服用,不使用其他抗焦虑药以及镇静催眠药物。HAMA量表减分率 $\geq 50\%$ 视为治疗有效(response)^[10]。

所有研究对象在入组后空腹采集外周静脉血于EDTA抗凝管,离心(3000 r/min, 10 min),基于NCBI网站在线数据库进行SNP点位rs4680、rs740603对应序列查询,使用全血DNA提取和纯化试剂盒(Baio, 中国上海),提取全基因组DNA,PCR产生的引物延伸产物通过基质辅助激光解吸飞行

时间质谱(MALDI-TOF-MS)对*COMT*基因rs4680、rs740603位点进行基因检测。所有基因分型由不知晓参与者研究资料的实验技术人员完成。随机抽取10%的血样进行2次基因型鉴定,以确保一致性。

1.3 统计学方法 使用SPSS 25.0进行统计学分析。患者组与对照组基因多态性采用Hardy-Weinberg(H-W)平衡检验,基因分布组间比较采用 χ^2 检验。各位点三种基因型患者治疗前后减分率的差异采用单因素方差分析,两两比较用最小显著差异(least significant difference, LSD)法。检验水准 α 为0.05。

2 结果

2.1 一般资料 共有85例患者入组,16例因治疗需要中途退出,最终69例患者完成研究。患者男28例、女41例,平均(47.0 \pm 10.9)岁,其中受教育程度小学15例,初高中29例,大专及以上者25例。对照组78名,男33名、女45名,平均(49.4 \pm 10.7)岁,其中受教育程度小学17名,初高中44名,大专及以上17名。患者组与对照组在年龄($t=-1.310, P=0.192$)、性别($\chi^2=0.045, P=0.832$)、受教育程度($t=4.196, P=0.123$)、婚姻($\chi^2=1.447, P=0.229$)等方面无统计学差异。

患者组总病程中位数及上下四分位数为12(2, 36)个月,本次病程2(1, 3)个月,急性、亚急性发病方式分别26例、43例,伴或不伴场所恐惧症分别23例、46例,有家族史14例。患者组第2周时治疗有效率为14.5%,第4周时为61.5%,第8周时为84.6%。

2.2 *COMT*(rs4680、rs740603)基因型及等位基因分布 患者组共67例患者检测出rs4680,69例患者检测出rs740603基因型。两组基因分布符合H-W遗传平衡($P>0.05$)。患者组与对照组之间*COMT*基因rs4680和rs740603的基因型及等位基因分布无统计学差异($P>0.05$)。见表1、2。

2.3 *COMT*(rs4680、rs740603)不同基因型PD患者HAMA减分率 16例患者在第4周起未完成HAMA评估,未纳入后续统计。

表1 COMT基因rs4680位点的基因型分布及等位基因频率

组别	n	基因型			等位基因	
		A/A	A/G	G/G	A	G
患者组	67	6(46.2%)	27(47.4%)	34(47.9%)	39(29.1%)	95(70.9%)
对照组	74	7(53.8%)	30(52.6%)	37(52.1%)	44(29.7%)	104(70.3%)

表2 COMT基因rs740603位点的基因型分布及等位基因频率

组别	n	基因型			等位基因	
		A/A	A/G	G/G	A	G
患者组	69	16(23.2%)	32(46.4%)	21(30.4%)	64(46.4%)	74(53.6%)
对照组	76	17(22.4%)	43(56.6%)	16(21.1%)	77(50.7%)	75(49.3%)

在治疗第8周时,rs4680不同基因型患者减分率在统计学差异($F=4.212, P=0.021$),两两比较显示rs4680 G/G基因型患者HAMA减分率大于A/G基因型患者($P=0.006$)。其他时间点各基因型减分率差异无统计学意义($P>0.05$)。rs740603各基因型减分率无统计学差异($P>0.05$)。见表3、4。

表3 rs4680不同基因型患者HAMA-14减分率

基因型	n	第2周	第4周	第8周
A/A	6	31.75%±8.47%	54.32%±12.30%	67.36%±15.55%
A/G	34	30.91%±14.26%	46.61%±19.57%	60.70%±16.25% ¹⁾
G/G	27	34.34%±16.86%	54.28%±16.66%	72.52%±11.38%

注:减分率=(基线评分-治疗后评分)/基线评分。1)与G/G型比较,经单因素方差分析,LSD检验, $P<0.05$ 。

表4 rs740603不同基因型患者HAMA-14减分率

基因型	n	第2周	第4周	第8周
A/A	16	35.73%±15.49%	57.78%±15.12%	73.35%±10.02%
A/G	21	32.36%±14.69%	51.12%±16.72%	67.29%±15.33%
G/G	32	30.40%±16.11%	45.99%±19.92%	62.61%±15.29%

注:减分率=(基线评分-治疗后评分)/基线评分。

rs4680不同基因型患者治疗有效率比较,第2周($\chi^2=6.396, P=0.041$)、第8周($\chi^2=7.112, P=0.029$)疗效有统计学差异,见表5。rs740603不同基因型患者各时间点有效率无统计学差异($P>0.05$)。

3 讨论

本研究发现PD患者在艾司西酞普兰10 mg/d治疗8周时,相比COMT基因rs4680 A/G基因型患者,G/G型患者焦虑症状改善更显著。而rs740603

表5 rs4680不同基因型患者治疗有效例数

rs4680	第2周 ¹⁾		第4周		第8周 ¹⁾	
	有效	无效	有效	无效	有效	无效
A/A	0	6	2	2	3	1
A/G	0	27	10	11	14	7
G/G	6	28	15	11	25	1

1)三种基因型比较,经 χ^2 检验, $P<0.05$ 。

不同的基因型无明显差异。既往有研究观察其他抗抑郁药疗效与该基因的关联,如ZOU等^[11]纳入233例PD患者使用舍曲林治疗,未发现COMT rs4680与舍曲林临床疗效相关,而WOO等^[12]发现COMT基因多态性与帕罗西汀临床疗效相关,可见基因型在治疗中的作用受到广泛重视。但尚未有艾司西酞普兰相关研究。本研究发现艾司西酞普兰治疗中rs4680基因多态性不同基因型患者第2、8周HAMA减分率有差异,提示rs4680可能对艾司西酞普兰治疗反应有影响。

本研究没有发现患者组和对照组之间COMT基因rs4680和rs740603基因分布有差异,但有研究发现COMT基因rs4680位点多态性与PD之间存在显著关联^[13-14]。欧洲的研究亦发现COMT rs4680 158val等位基因增加罹患PD的风险^[15]。一项meta分析发现COMT rs4680(Val158Met)多态性与欧洲人群,而非亚洲人群PD患病有关联^[16]。这些研究结果不一致可能与研究对象的种族、性别、共病或PD严重程度有关,需要在样本同质性、一致性评估基础上,提高结论的可靠性。本研究未发现COMT rs740603各个基因型之间临床疗效的差异,具体原

因需要进一步研究。

本研究存在不足:首先,*COMT*基因中不同位点的变化对酶活性有不同影响^[17],而本研究仅讨论两个基因位点与PD以及疗效的关联;其次,艾司西酞普兰固定剂量(10 mg/d)可能会削弱*COMT*基因对PD疗效的关联程度;最后,样本量较小,影响了统计效能。总之,本研究初步探索*COMT*(rs4680、rs740603)基因多态性与PD的关联,发现*COMT* rs4680的G/G基因型携带者艾司西酞普兰疗效较好,rs4680基因多态性与治疗第2、8周时焦虑症状改善有关,但未发现*COMT* rs740603与艾司西酞普兰治疗PD疗效有关。

参 考 文 献

- [1] KIM E J, KIM Y K. Panic disorders: The role of genetics and epigenetics[J]. *AIMS Genet*, 2018, 5(3): 177-190.
- [2] MADZARAC Z, TUDOR L, SAGUD M, et al. The Associations between *COMT* and MAO-B Genetic Variants with Negative Symptoms in Patients with Schizophrenia[J]. *Curr Issues Mol Biol*, 2021, 43(2): 618-636.
- [3] 陈敏, 李海梅, 王玉凤, 等. 注意缺陷多动障碍*COMT*基因多态性与哌甲酯疗效研究[J]. *中国神经精神疾病杂志*, 2014, 40(12): 731-735.
- [4] BOSCUCCI A, PIGONI A, DELVECCHIO G, et al. The Gecobip Group. The Influence of 5-HTTLPR, BDNF Rs6265 and *COMT* Rs4680 Polymorphisms on Impulsivity in Bipolar Disorder: The Role of Gender[J]. *Genes (Basel)*, 2022, 13(3): 482.
- [5] 苗浩飞, 刘炫君, 吕思慧, 等. 抑郁症认知功能损害的相关基因研究进展[J]. *中国神经精神疾病杂志*, 2019, 45(10): 628-631.
- [6] PAP D, GONDA X, MOLNAR E, et al. Genetic variants in the catechol-O-methyltransferase gene are associated with impulsivity and executive function: relevance for major depression[J]. *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet*, 2012, 159B(8): 928-940.
- [7] HOWE A S, BUTTENSCHØN H N, BANI-FATEMI A, et al. Candidate genes in panic disorder: meta-analyses of 23 common variants in major anxiogenic pathways[J]. *Mol Psychiatry*, 2016, 21(5): 665-679.
- [8] PAP D, JUHASZ G, BAGDY G. Association between the *COMT* gene and rumination in a Hungarian sample[J]. *Neuropsychopharmacol Hung*, 2012, 14(4): 285-292.
- [9] WOLFGANG M R B, MICHAEL P, ISABELLA H. The Hamilton Anxiety Scale: reliability, validity and sensitivity to change in anxiety and depressive disorders[J]. *J Affect Disord*, 1988, 14: 61-68.
- [10] HE Q, YUAN Z, LIU Y, et al. Correlation between cytochrome P450 2C19 genetic polymorphism and treatment response to escitalopram in panic disorder[J]. *Pharmacogenet Genomics*, 2017, 27(8): 279-284.
- [11] ZOU Z, HUANG Y, WANG J, et al. The association between serotonin-related gene polymorphisms and susceptibility and early sertraline response in patients with panic disorder[J]. *BMC Psychiatry*, 2020, 20(1): 388.
- [12] WOO J M, YOON K S, CHOI Y H, et al. The association between panic disorder and the L/L genotype of catechol-O-methyltransferase[J]. *J Psychiatr Res*, 2004, 38(4): 365-370.
- [13] KONISHI Y, TANII H, OTOWA T, et al. Gene×gene×gender interaction of BDNF and *COMT* genotypes associated with panic disorder[J]. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*, 2014, 51: 119-125.
- [14] KIM E J, KIM Y K. Panic disorders: The role of genetics and epigenetics[J]. *AIMS Genet*, 2018, 5(3): 177-190.
- [15] ZOU Z, HUANG Y, WANG J, et al. The association between serotonin-related gene polymorphisms and susceptibility and early sertraline response in patients with panic disorder[J]. *BMC Psychiatry*, 2020, 20(1): 388.
- [16] HOWE A S, BUTTENSCHØN H N, BANI-FATEMI A, et al. Candidate genes in panic disorder: meta-analyses of 23 common variants in major anxiogenic pathways[J]. *Mol Psychiatry*, 2016, 21(5): 665-679.
- [17] TRETIKOV A, MALAKHOVA A, NAUMOVA E, et al. Genetic Biomarkers of Panic Disorder: A Systematic Review[J]. *Genes (Basel)*, 2020, 11(11): 1310.

(收稿日期:2022-12-29)

(责任编辑:肖雅妮)