DOI:10.16016/j.1000-5404.202008022

抑郁症患者 SIRT1 基因 rs3740051 位点基因多态性与脑灰质关系的研究

谷珊珊,刘代焱,姬 凌 400038 重庆,陆军军医大学(第三军医大学)第一附属医院医学心理科

[**摘要**] **目的** 研究首发未治疗抑郁症患者 SIRT1 基因 rs3740051 基因多态性与脑灰质结构之间的关系。**方法** 选取 2018 年 3 月至 2019 年 9 月陆军军医大学第一附属医院医学心理科门诊抑郁症患者 75 例,招募健康对照 43 例,使用磁共振采集高分辨率结构像数据,并对 SIRT1 基因 rs340051 位点进行基因分型测序,根据分型结果将抑郁症患者组和健康对照组进一步分为 4 组:抑郁(AA)组、抑郁(AG/GG)组、对照(AA)组和对照(AG/GG)组,分析 SIRT1 基因 rs3740051 位点基因型(AA 和 AG/GG)与疾病诊断(抑郁和对照)对于大脑灰质体积交互效应和各自主效应。**结果** ①4 组大脑灰质体积存在诊断和基因型交互效应,在左侧海马旁回和左侧顶下缘角回,抑郁(AG/GG)组灰质体积大于抑郁(AA)组($P<0.05$),对照(AA)组灰质体积大于对照(AG/GG)组($P<0.05$)。②4 组大脑灰质体积存在诊断主效应,在左侧顶下缘角回,对照(AA)组与抑郁(AA)组差异无统计学意义,抑郁(AG/GG)组灰质体积大于对照(AG/GG)组($P<0.05$),在右侧楔前叶,抑郁(AG/GG)组灰质体积大于对照组(AG/GG)($P<0.05$),抑郁(AA)组灰质体积大于对照(AA)组($P<0.05$)。③4 组大脑灰质体积存在基因型主效应,在右侧内侧额上回和左侧补充运动区区域,对照(AG/GG)组灰质体积大于对照(AA)组($P<0.05$),抑郁(AG/GG)组灰质体积大于抑郁(AA)组($P<0.05$)。**结论** SIRT1 基因 rs3740051 位点基因多态性位点可能与抑郁症患者大脑灰质体积的改变有关,携带 G 等位基因(AG/GG)相对于不携带 G 等位基因(AA)对于抑郁症大脑灰质体积改变更大,该改变可能在抑郁症发病机制中发挥作用。

[**关键词**] 抑郁症;SIRT1 基因,rs3740051;脑灰质体积

[**中图法分类号**] R322.81; R394.3; R749.4 [**文献标志码**] A

Correlation between rs3740051 polymorphism of SIRT1 gene and volume of brain gray matter in depression patients

GU Shanshan, LIU Daiyan, JI Ling Department of Medical Psychology, First Affiliated Hospital, Army Medical University (Third Military Medical University), Chongqing, 400038, China

[**Abstract**] **Objective** To investigate the correlation between the polymorphism of SIRT1 locus rs3740051 and the structure of brain gray matter in patients with first-onset untreated depression as well as in healthy controls. **Methods** Clinical data of 75 patients (15 males and 60 females) with first-onset depression treated in our hospital from March 2018 to September 2019 were recruited, and another 43 volunteers were enrolled as healthy controls. Their brain structural data were collected from high resolution images after magnetic resonance imaging, and the allelic and genotypic frequencies of rs3740051 polymorphisms of SIRT1 gene were determined with DNA sequencing in the 2 groups. Based on the detected genotypes, the depression patients and healthy controls were classified into 4 groups: depression (AA), depression (AG/GG), control (AA) and control (AG/GG) groups. The interaction effects of SIRT1 rs3740051 genotypes (AA or AG/GG) and disease diagnosis (depression or control), as well as their respective main effects on brain gray matter, on brain gray matter volume were analyzed. **Results** ①Diagnostic and genotype interaction effects on the gray matter volume were shown in all the 4 groups. In the left parahippocampal gyrus and left inferior parietal

[**通信作者**] 谷珊珊, E-mail: sunjiangss@126.com

1000-5404/Copyright © 2021, 陆军军医大学(第三军医大学)。这篇开放获取文章遵循 CC BY 许可协议(https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/)

marginal angular gyrus, the gray matter volume was larger in the depression (AG/GG) group than depression (AA) group ($P<0.05$), and larger in the control (AA) group than control (AG/GG) group ($P<0.05$). ②Diagnostic main effects on the gray matter volume existed in all the 4 groups. In the left inferior parietal marginal angular gyrus, the gray matter volume of the depression (AG/GG) group was greater than that of control (AG/GG) group ($P<0.05$), though the depression (AA) group and control (AA) group showed no significant difference ($P>0.05$). At the right precuneus, the gray matter volume was larger in both depression (AG/GG) and depression (AA) groups as compared with the corresponding control groups ($P<0.05$). ③Genotype main effects were also found on gray matter volume of the 4 groups. In the right medial superior frontal gyrus and left supplementary motor area, the gray matter volume was larger in both depression (AG/GG) and control (AG/GG) groups than the corresponding (AA) genotype groups ($P<0.05$). **Conclusion** The polymorphism of SIRT1 rs3740051 may be related to the alteration of brain gray matter volume in patients with depression. Patients carrying G allele (AG/GG) have more changes in gray matter volume than those not carrying (AA), and these changes may play a role in the pathogenesis of depression.

[**Key words**] depression; SIRT1 gene, rs3740051 locus; volume of gray matter

Corresponding author: GU Shanshan, E-mail: sunjiangss@126.com

抑郁症是最常见的精神疾病之一,具有致残率、复发率和自杀率高且疾病负担重的特点[1-2]。但目前抑郁症诊断标准主要依赖于临床症状及量表的评估,具有一定的主观性,尚无特异性的生物标志物和影像学指标。许多研究运用基于体素的形态测量学(voxel-based morphometry, VBM)对抑郁症患者大脑核磁数据进行分析,结果发现抑郁症患者海马旁回[3]、角回[4]、额上回[5]以及楔前叶[6]等区域存在大脑灰质体积改变,而上述脑区与情绪功能[7]、认知功能[8]和自我意象[9]有关,提示抑郁症患者可能存在大脑灰质结构以及功能的改变。然而抑郁症的致病机制复杂,尚无法明确抑郁症的具体发病机制。SIRT1 基因 rs3740051 位于 SIRT1 基因 5'端侧翼区域,位于 SIRT1 基因启动子区域,研究显示该位点可能参与 SIRT1 基因调控表达[10-11],同时许多研究显示 SIRT1 基因与抑郁症相关[12-14],且 SIRT1 基因影响着抑郁症患者大脑灰质结构[15-16]。但是,目前关于 SIRT1 基因 rs3740051 位点与抑郁症大脑灰质结构的相关关系尚不清楚。本研究使用影像遗传学的方法来探索抑郁症患者 SIRT1 基因 rs3740051 多态性位点与大脑灰质结构的关系,以便更多了解 SIRT1 基因与抑郁症的关系,为抑郁症的诊断及个体化治疗及干预提供参考。

1 资料与方法

1.1 研究对象

抑郁症组使用美国国立精神卫生研究所编制的流调中心用抑郁量表(center for epidemiological studies depression scale, CES-D)进行初步筛查,CES-D≥20 分者,由高年资精神科医师根据 DSM-Ⅳ-TR 轴Ⅰ障碍临床定式检查(患者版)(structured clinical interview for DSM-Ⅳ Axis Ⅰ Disorder, Patient, SCID-I/P)对受试者进行筛查和评估,排除共病。入组标准:①中国汉族人群;②首次抑郁发作;③右利手;④年龄 18~30 岁;⑤符合精神障碍诊断与统计手册第 4 版(diagnostic and statistical manual of mental disorders Ⅳ, DSM-Ⅳ)抑郁症诊断标准;⑥抑郁程度符合 9 条患者健康问卷(the 9-item Patient Health Questionnaire, PHQ-9)15 分及以上。排除标准:①抑郁发作继发于严重躯体疾病或其他精神障碍;②患有神经系统疾病、重大躯体疾病或其他精神疾病;③核磁检查禁忌证和幽闭恐惧症;④曾经或正在接受药物或其他治疗;⑤物质滥用史。共计纳入首发未治疗抑郁症患者 75 例,其中男性 15 例,女性 60 例,年龄 18~30 岁,均来自本院医学心理科门诊。

对照组也应用 CES-D 量表进行初筛,CES-D≤15 分者,使用 DSM-Ⅳ-TR 轴Ⅰ障碍临床定式检查(非患者版)(SCID-I/NP)对受试者进行筛查评估,排除可能的精神疾病。入组标准:①年龄、性别和教育程度和抑郁症组相匹配;②中国汉族人群;③右利手;④年龄 18~30 岁;⑤身体和心理健康。排除标准:①核磁检查禁忌证;②幽闭恐惧症;③精神疾病家族史;④物质滥用史;⑤患有或既往有精神疾病;⑥患有或既往有神经系统疾病或重大躯体疾病。共计纳入健康对照 43 例,其中男性 14 例,女性 29 例,年龄 19~29 岁,从社区和学校进行招募。

本研究经本院医学伦理委员会批准(KY201857),受试者均签署知情同意书。

表 1 两组一般人口学资料($\bar{x}\pm s$, 例)

组别	n	年龄/岁	教育年限/年	性别(男/女)	CES-D/分	PHQ-9/分
抑郁症组	75	23.68±3.70	15.00±1.34	15/60	39.04±12.04	18.97±4.48
对照组	43	23.95±3.24	14.98±1.65	14/29	8.21±5.45	2.56±2.50
t/χ^2		0.404	−0.083	2.325	−19.035	−25.538
P		0.687	0.934	0.127	0.000	0.000

1.2 SIRT 基因 rs3740051 位点分型

所有受试者采取空腹外周血样,采用天根 DNA 提取试剂盒(DP348-3)提取 DNA,DNA 样品保存于 −80 ℃冰箱中。采用第一代(sanger)测序方法对 SIRT 基因 rs340051 位点进行分型测序工作,分型测序工作委托上海生工生物工程股份有限公司完成。

1.3 磁共振数据采集及处理

使用 Siemens 3.0T Trio 磁共振扫描仪,头部 8 通道标准头线圈采集矢状位 3D 高分辨率结构像数据,检查前充分告知受试者检查过程,消除受试者紧张情绪,嘱受试者在扫描全程保持清醒安静状态。扫描进行前,使用软垫置于患者头下,使患者保持舒适,减少头动,佩戴防噪音耳塞和耳机,减少噪音影响。3D 高分辨率结构像数据采用 T_1 加权 3D 磁化快速梯度回波序列(magnetization prepared rapid gradient echo, MP-RAGE),扫描参数:TR = 1 900 ms,TE = 2.52 ms,翻转角(flip angle)9°,层厚 1 mm,层数 176 层,视野(FOV) = 256 mm×256 mm,体素 = 1 mm×1 mm×1 mm。

将 3D 高分辨率结构像 DICOM 数据转换为 NIfTI 格式,基于 MATLABR2013b 软件运行环境,使用 SPM8 软件(http://www.fil.ion.ucl.ac.uk/spm)中的 VBM8 工具包(http://dbm.neuro.uni-jena.de/vbm8)对 3D 高分辨率结构像数据进行预处理,预处理过程使用默认参数,将结构像数据配准至蒙特利尔神经学研究所(Montreal Neurological Institute, MNI)标准空间中的 DARTEL 模板进行数据标准化,而后将标准化的数据进行分割,分割后得到灰质、白质和脑脊液标准化图像数据,并对分割后的图像数据进行雅克函数校正(Jacobian Modulation),最后采取全半宽高(full width at half maximum, FWHM)8 mm 的高斯核(Gaussian Kernel)对校正后的灰质图像数据进行高斯平滑处理,使用 SPM 内置标准模板制作 mask,在此 mask 基础上将高斯平滑后的灰质体积图像进行基于体素的形态学比较。

1.4 研究分组

基因分型结果显示,rs3740051 位点基因型为 AA、AG 和 GG,由于 AG 和 GG 基因分型数量较少,为便于统计,将 AG/GG 合并进行分析,将受试者分为 4 组:抑郁(AA)组 43 例、抑郁(AG/GG)组 32 例、对照(AA)组 21 例和对照(AG/GG)组 22 例。

1.5 统计学分析

对一般人口学资料,采用 SPSS 20.0 软件,计数资料使用 χ^2 检验,计量资料使用 t 检验或单因素方差分析,$P<0.05$ 为差异有统计学意义。对基因位点分型资料,使用 SHEsis 在线分析软件(http://analysis.bio-x.cn)首先进行哈温平衡分析,$P>0.05$ 表示符合哈温平衡,其次进行基因型频率和等位基因频率分析,$P<0.05$ 为差异有统计学意义。对影像学资料,使用 SPM8 软件中的 2×2ANOVA 全因子分析模型,分析 SIRT1 基因 rs3740051 基因型(AA 和 AG/GG)与疾病诊断(抑郁和对照)之间的交互效应和主效应,为避免年龄、性别和教育年限对结果的影响,将三者作为协变量纳入统计过程中,统计结果使用 dpabi 软件 V2.3_170105(http://rfmri.org/dpabi)进行高斯随机场(Gaussian random field,GRF)多重比较校正,设定体素水平 P 值(Voxel P value)<0.001、团块水平 P 值(Cluster P value)<0.05 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 一般人口学资料

抑郁症组和对照组比较,年龄、性别和教育程度差异无统计学意义;两组 CES-D 评分和 PHQ-9 评分差异有统计学意义($P<0.05$),抑郁(AA)组、抑郁(AG/GG)组、对照(AA)组和对照(AG/GG)组之间年龄、性别和教育程度差异无统计学意义,见表 1、2。

表 2 4 组一般人口学资料($\bar{x}\pm s$, 例)

组别	n	年龄/岁	教育年限/年	性别(男/女)
抑郁症(AA)组	43	24.14±4.08	15.16±1.46	10/33
抑郁(AG/GG)组	32	23.06±3.07	14.78±1.16	5/27
对照(AA)组	21	24.19±3.31	14.48±1.66	6/15
对照(AG/GG)组	22	23.73±3.22	14.45±1.53	8/14
F/χ^2		0.682	2.088	3.524
P		0.565	0.106	0.354

2.2 SIRT1 基因 rs3740051 位点基因分型

哈温平衡检验显示,抑郁症组($\chi^2 = 0.074$, $P = 0.786$)和对照组($\chi^2 = 3.452$, $P = 0.063$)均符合哈温平衡($P>0.05$),说明两组基因分型数据符合哈温平衡检验,两组基因型频率($\chi^2 = 3.992$, $P = 0.136$)和等位基因频率($\chi^2 = 2.807$, $P = 0.094$)差异无统计学意义,

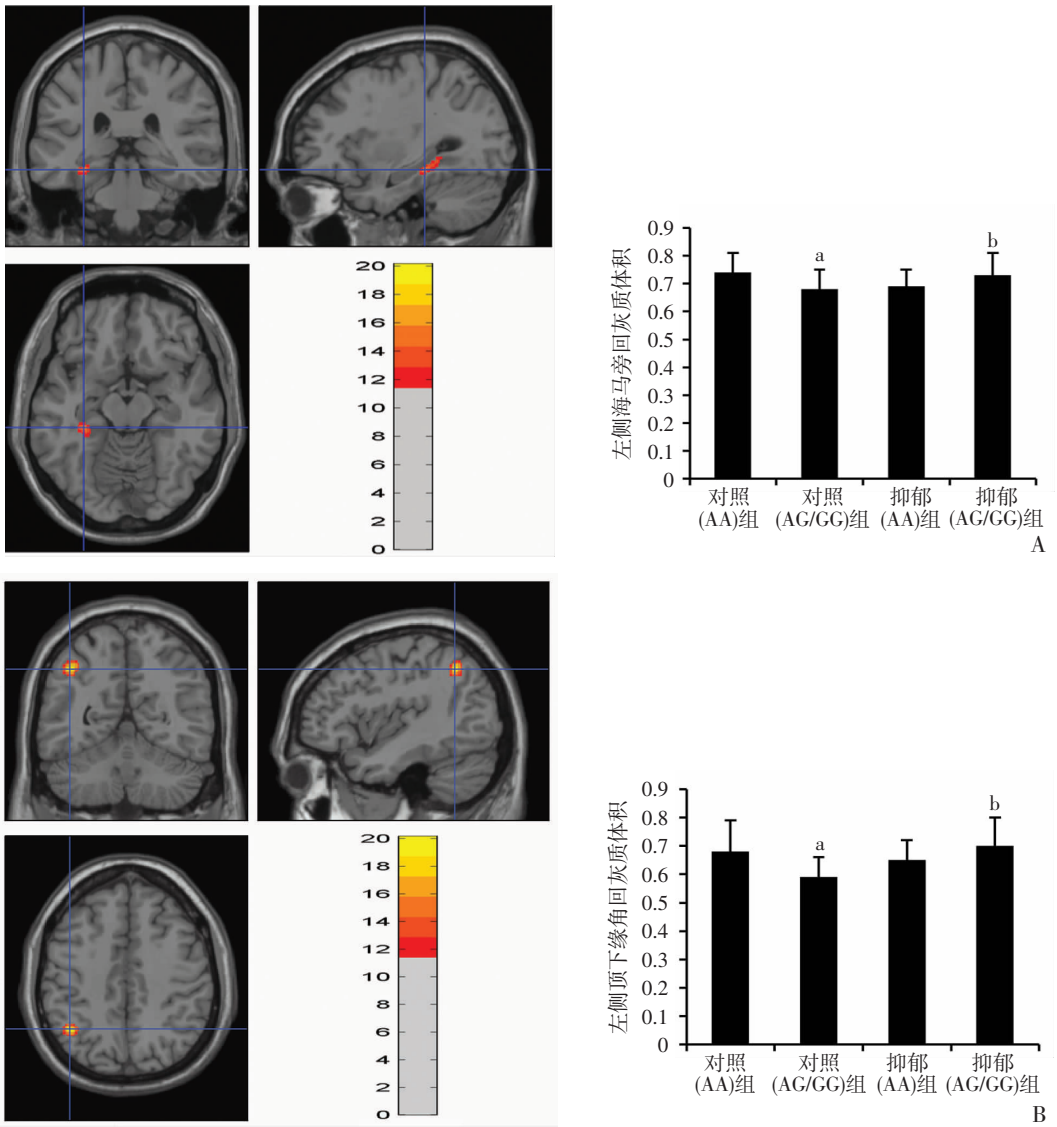
见表3。

表3　两组哈温平衡检验、基因型频率和等位基因频率

组别	等位基因频率	基因型频率	哈温平衡检验	
	A/G	AA/AG/GG	χ^2	P
抑郁症组	113/37	43/27/5	0.074	0.786
	0.753/0.247	0.573/0.360/0.067		
对照组	56/30	21/14/8	3.452	0.063
	0.651/0.349	0.488/0.326/0.186		
χ^2	2.807	3.992		
P	0.094	0.136		

2.3　影像学双因素方差分析

2.3.1　SIRT1基因rs3740051位点基因型和诊断交互效应　抑郁(AA)组、抑郁(AG/GG)组、对照(AA)组和对照(AG/GG)组SIRT1基因rs3740051位点基因型和诊断对大脑灰质体积的交互效应结果显示,在左侧海马旁回和左侧顶下缘角回差异具有统计学意义(GRF校正,Voxel $P<0.001$,Cluster $P<0.05$),脑区参考蒙特利尔神经研究所(MNI)的解剖学自动标记模板(anatomical automatic labeling,AAL)进行呈现,为明确各组灰质体积变化情况,提取上述脑区平均灰质体积,采用最小差异法(LSD)进行post-hoc分析,发现在左侧海马旁回和左侧顶下缘角回区域,抑郁(AG/GG)组灰质体积大于抑郁(AA)组($P<0.05$),对照(AA)组灰质体积大于对照(AG/GG)组($P<0.05$),见图1、表4。



A:左侧海马旁回区域,十字线表示峰值MNI坐标(X=-31.5,Y=-31.5,Z=-13.5);B:左侧顶下缘角回区域,十字线表示峰值MNI坐标(X=-42.0,Y=-55.5,Z=43.5);由左至右,由上至下,分别表示冠状位、矢状位和轴位大脑图像,红黄色部分显示SIRT1基因rs3740051位点基因型和诊断存在交互效应的区域(Voxel $P<0.001$,Cluster $P<0.05$);a:$P<0.05$,与对照(AA)组比较;b:$P<0.05$,与抑郁(AA)组比较

图1　SIRT1基因rs3740051位点基因型和诊断交互效应

表 4　SIRT1 基因 rs3740051 位点基因型和诊断交互效应

序号	体素	峰值 MNI 坐标			脑区(AAL)	峰值 *F* 值
		X	Y	Z		
1	207	−31.5	−31.5	−13.5	左侧海马旁回	16.04
2	241	−42.0	−55.5	43.5	左侧顶下缘角回	20.20

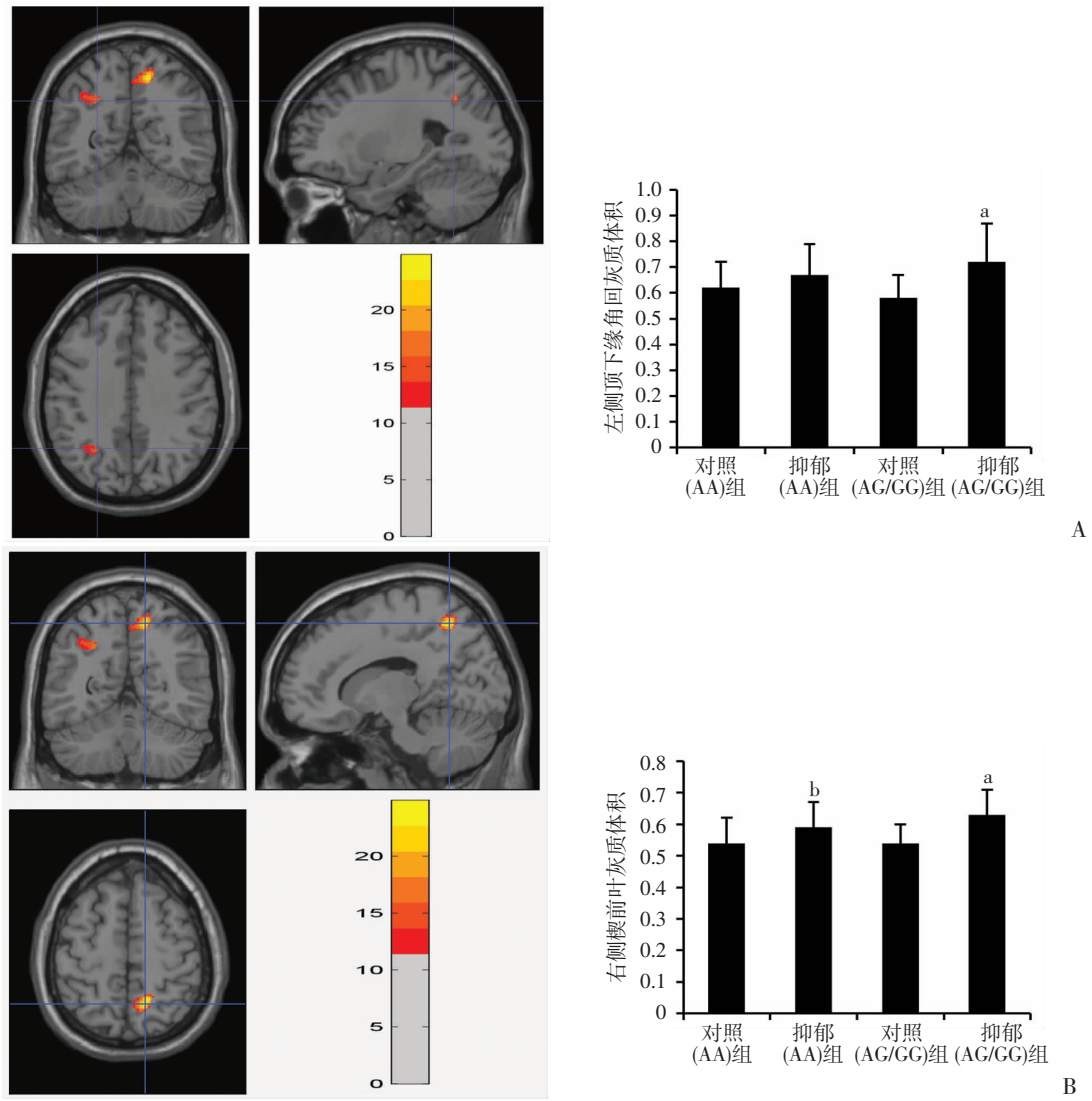
经 GRF 校正,Voxel $P<0.001$, Cluster $P<0.05$

2.3.2　诊断主效应　　抑郁(AA)组、抑郁(AG/GG)组、对照(AA)组和对照(AG/GG)组间诊断主效应结果显示,在左侧顶下缘角回和右侧楔前叶区域差异具有统计学意义(GRF 校正, Voxel $P<0.001$, Cluster $P<0.05$)。为明确各组灰质体积变化情况,提取上述脑区平均灰质体积,采用 LSD 法进行 post-hoc 分析,结果显示,在左侧顶下缘角回区域,对照(AA)组与抑郁(AA)组无统计学差异($P=0.125$),抑郁(AG/GG)组灰质体积大于对照(AG/GG)组($P<0.001$);在右侧楔前叶,抑郁(AA)组灰质体积大于对照(AA)组($P=0.012$),抑郁(AG/GG)组灰质体积大于对照(AG/GG)组($P<0.001$),见表 5、图 2。

表 5　SITR1 基因 rs3740051 位点诊断主效应

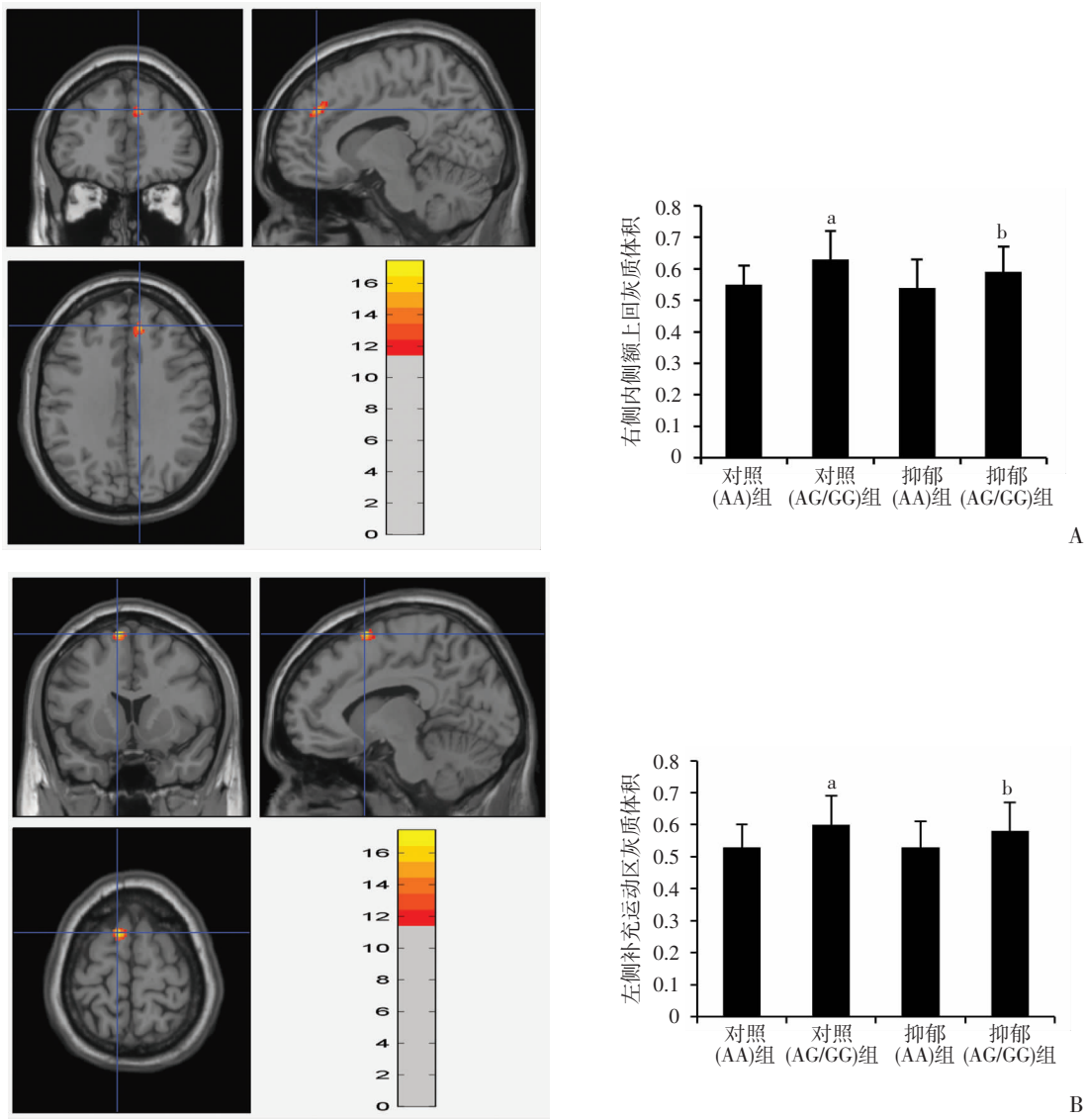
序号	体素	峰值 MNI 坐标			脑区(AAL)	峰值 *F* 值
		X	Y	Z		
1	195	−25.5	−57.0	37.5	左侧顶下缘角回	17.92
2	405	13.5	−57.0	55.5	右侧楔前叶	24.92

经 GRF 校正,Voxel $P<0.001$, Cluster $P<0.05$



A:左侧顶下缘角回区域,十字线表示峰值 MNI 坐标(X=−25.5,Y=−57.0,Z=37.5);B:右侧楔前叶区域,十字线表示峰值 MNI 坐标(X=13.5,Y=−57.0,Z=55.5);由左至右,由上至下,分别表示冠状位、矢状位和轴位大脑图像,红黄色部分显示 SIRT1 基因 rs3740051 位点存在诊断主效应的区域(Voxel $P<0.001$, Cluster $P<0.05$);a: $P<0.05$, 与对照(AG/GG)组比较;b: $P<0.05$, 与对照(AA)组比较

图 2　SITR1 基因 rs3740051 位点诊断主效应



A:右侧内侧额上回区域,十字线表示峰值 MNI 坐标(X=10.5,Y=42.0,Z=33.0);B:左侧补充运动区区域,十字线表示峰值 MNI 坐标(X=-10.5,Y=12.0,Z=67.5);由左至右,由上至下,分别表示冠状位、矢状位和轴位大脑图像,红黄色部分显示 SIRT1 基因 rs3740051 位点存在基因型主效应的区域(Voxel $P<0.001$, Cluster $P<0.05$);a: $P<0.05$, 与对照(AA)组比较;b: $P<0.05$, 与抑郁(AA)组比较

图 3 SITR1 基因 rs3740051 位点基因型主效应结果

2.3.3 基因型主效应 抑郁(AA)组、抑郁(AG/GG)组、对照(AA)组和对照(AG/GG)组间基因主效应结果显示,在右侧内侧额上回和左侧补充运动区区域差异具有统计学意义(GRF 校正, Voxel $P<0.001$, Cluster $P<0.05$),为明确各组灰质体积变化情况,提取上述脑区平均灰质体积,采用 LSD 法进行 post-hoc 分析,结果显示,在右侧内侧额上回和左侧补充运动区区域,对照(AG/GG)组灰质体积大于对照(AA)组($P<0.05$),抑郁(AG/GG)组灰质体积大于抑郁(AA)组($P<0.05$),见图 3、表 6。

表 6 SITR1 基因 rs3740051 位点基因型主效应

序号	体素	峰值 MNI 坐标			脑区(AAL)	峰值 F 值
		X	Y	Z		
1	200	10.5	42.0	33.0	右侧内侧额上回	17.92
2	210	-10.5	12.0	67.5	左侧补充运动区	24.92

经 GRF 校正,Voxel $P<0.001$, Cluster $P<0.05$

3 讨论

既往文献显示 SIRT1 基因 rs3740051 位于 SIRT1 基因 5'端侧翼区域,虽然 NCBI 数据库检索结果显示该位点没有明确的功能[10],但有研究报道 SIRT1 基因

rs3740051 位点可能会影响转录因子与 SIRT1 基因启动子的结合,从而影响 SIRT1 基因的表达调控[11],提示该位点可能与 SIRT1 基因调控表达有关。同时,一些研究发现 SIRT1 基因与抑郁症高度相关,KISHI 等[12]发现 SIRT1 基因与日本抑郁症患者有关,2015 年发表在 Nature 的一项研究显示 SIRT1 基因与中国汉族人群抑郁症高度相关[14]。此外,SIRT1 基因还影响着抑郁症患者大脑灰质结构,RAO 等[16]利用健康汉族人群,使用基于磁共振 T_1 高清结构像的灰质密度分析,发现 SIRT1 基因 rs4746720 位点单核苷酸多态性与右额下回眶部和左额下回眶部大脑皮层灰质密度改变有关;LIU 等[15]在中国抑郁症人群中采用磁共振 T_1 高清结构像的灰质体积分析,发现携带 SIRT1 基因 rs12415800 位点 A 风险等位基因者相比未携带 A 风险等位基因者而言,在左侧小脑后叶灰质体质发生更大的改变。目前尚缺乏 SIRT1 基因 rs3740051 位点与抑郁症大脑灰质结构的相关报道。本研究使用遗传影像学技术探索 SIRT1 基因 rs3740051 位点基因多态性与抑郁症大脑灰质结构的关系,发现该位点基因多态性与抑郁症大脑灰质体积改变有关。

本研究结果显示,在左侧海马旁回和左侧顶下缘角回区域,疾病诊断和不同基因型对抑郁症大脑灰质结构存在交互效应,携带 SIRT1 基因 rs3740051 位点 G 等位基因(AG/GG)和非携带 G 等位基因(AA)对于抑郁症和对照组的影响不同。有研究显示,海马旁回与海马、后扣带回和杏仁核之间均有联系,参与了额中叶记忆系统和复杂的情绪调节过程[7,17],顶下缘角回与自我感受、执行功能、面部刺激中的情绪感知和感觉信息的整合相关[18],所以海马旁回和顶下缘角回结构的改变可能影响着情绪、认知以及自我感受功能的运行。而既往研究发现抑郁症患者相对于正常对照,在左侧海马旁回和左侧顶下缘角回灰质体积也存在异常改变[19-20],提示左侧海马旁回和左侧顶下缘角回灰质体积的异常可能参与了抑郁症的病理生理过程。在本研究中,携带 G 等位基因相对于未携带 G 等位基因组,在对照组中表现为灰质体积下降,而抑郁症组中则表现为灰质体积增加,说明 SIRT1 基因 rs3740051 位点不同基因型确实也对左侧海马旁回和左侧顶下缘角回产生了影响,使得上述脑区灰质体积发生改变,可能对于认知、执行和情绪功能产生影响,但其在抑郁症和对照组中灰质体积改变不一致,可能的原因是与表观遗传修饰有关。现代遗传观点认为,生物表型是由基因和环境共同决定的,在环境影响下,会发生遗传的表观修饰作用[21],使得相同基因型出现不一样的表型。本研究中抑郁症组和对照组虽然携带共同的等位基因,或许由于疾病状态改变了所处的环境状态,其表型结果不一致,当然,这需要应用表观遗传学手段结合更多的病例资料才能够揭示。

本研究还发现,SIRT1 基因 rs3740051 位点存在基因型主效应,在右侧内侧额上回和左侧补充运动区域,携带 SIRT1 基因 rs3740051 位点 G 等位基因(AG/GG)相对于未携带 G 等位基因(AA)在抑郁症组和对照组中均显示灰质体积增加。内侧额上回和补充运动区均位于额上回内侧和后部,在功能上,内侧额上回参与认知活动过程,辅助运动区参与复杂运动的准备、启动、控制、编辑和学习等过程[22-23]。研究显示,在抑郁症患者中,相对于正常对照,在左侧补充运动区和右侧内侧额上回区域均发现大脑灰质体积以及大脑功能活动异常[20,24-25],提示上述区域灰质体积和功能活动异常可能参与了抑郁症的生物学机制。本研究发现在抑郁症组和对照组中,携带 G 等位基因和未携带 G 等位基因,在上述脑区灰质体积是有差异的,提示 SRIT1 基因 rs3740051 位点基因多态性对抑郁症患者和健康人群大脑灰质结构均可能产生影响,进而可能影响认知以及复杂运动的控制等功能活动。本研究还发现在左侧顶下缘角回和右侧楔前叶区域存在诊断主效应,在相同基因型因素下,抑郁症组相对于对照组,在左侧顶下缘角回和右侧楔前叶区域,灰质体积增加。楔前叶属于上顶小叶的一部分,位于楔形骨前方(枕叶上部)[26],在功能上,参与自我意象[27]、情景记忆[28]和视觉空间等功能[29],研究显示,在楔前叶功能连接异常时,将影响认知网络和对负性刺激信息的处理[30-31]。同时,有研究还显示,抑郁症组相对于对照组,在右侧楔前叶区域灰质体积存在改变[32],本研究主效应的结果与该结果类似,也反映了抑郁症组在右侧楔前叶灰质体积的改变,提示该脑区灰质体积的改变可能影响抑郁症患者相关认知和记忆等功能。本研究发现左侧顶下缘角回不仅存在诊断和基因型交互作用,还存在诊断主效应。研究显示,相对于对照组,抑郁症组在左侧顶下缘角回灰质体积改变[20],本研究也发现了类似的结果。如前所述,顶下缘角回在自我感受、执行功能、面部刺激中的情绪感知和感觉信息的整合相关[18],那么该体积的改变可能会对上述功能产生相应的影响。

综上所述,既往文献虽然报道了 SIRT1 基因与抑郁症及其大脑灰质结构相关,但 SIRT1 基因 rs3740051 位点与抑郁症大脑灰质体积的关系尚不清楚。本研究结果显示 SIRT1 基因 rs3740051 位点基因多态性与抑

郁症患者大脑灰质结构相关,携带 SIRT1 基因 rs3740051 位点 G 等位基因相对于未携带 G 等位基因,对于抑郁症患者大脑灰质体积影响更大,该改变可能参与了抑郁症的发病机制,对于 SIRT1 基因与抑郁症的关系进行了一定的拓展和补充。本研究存在如下不足:①本研究是横断面研究,无法进行因果关系的探索,虽然结果发现 SIRT1 基因 rs3740051 位点基因多态性和抑郁症大脑灰质结构有关,但是无法证实该位点多态性是否与大脑灰质结构改变存在因果关系;②由于样本数的限制,对于 SIRT1 基因 rs3740051 位点 AG 和 GG 基因型进行合并分析,无法对 3 个基因型分别进行分析,使得结果呈现具有局限性;③所涉及位点未进行人群遗传学研究,尚不清楚该位点在人群中的差异情况,所以对于结果的解释有限。针对上述不足,在以后的研究中,可以加大样本量,在允许情况下进行人群遗传试验研究,以期取得更多、更有价值的研究成果。

参考文献:

[1] GOTLIB I H, JOORMANN J. Cognition and depression: current status and future directions[J]. Annu Rev Clin Psychol, 2010, 6(1): 285-312. DOI: 10.1146/annurev.clinpsy.121208.131305.

[2] TANG W, CHEN Y, FANG X Y, *et al*. SIRT1 rs3758391 and major depressive disorder: new data and meta-analysis[J]. Neurosci Bull, 2018, 34(5): 863-866. DOI: 10.1007/s12264-018-0235-5.

[3] LUO X J, ZHANG C. Down-regulation of SIRT1 gene expression in major depressive disorder[J]. Am J Psychiatry, 2016, 173(10): 1046. DOI: 10.1176/appi.ajp.2016.16040394.

[4] GUO W, LIU F, YU M, *et al*. Functional and anatomical brain deficits in drug-naive major depressive disorder[J]. Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry, 2014, 54: 1-6. DOI: 10.1016/j.pnpbp.2014.05.008.

[5] ZHAO Y J, DU M Y, HUANG X Q, *et al*. Brain grey matter abnormalities in medication-free patients with major depressive disorder: a meta-analysis[J]. Psychol Med, 2014, 44(14): 2927-2937. DOI: 10.1017/s0033291714000518.

[6] QI Q R, WANG W, DENG Z B, *et al*. Gray matter volume abnormalities in the reward system in first-episode patients with major depressive disorder[M]//The International Conference on Advanced Machine Learning Technologies and Applications (AMLTA2018). Cham: Springer International Publishing, 2018: 704-714. DOI: 10.1007/978-3-319-74690-6_69.

[7] WARDA M, SCHULTZ A P, HUIJBERS W, *et al*. The parahippocampal gyrus links the default-mode cortical network with the medial temporal lobe memory system[J]. Hum Brain Mapp, 2014, 35(3): 1061-1073. DOI: 10.1002/hbm.22234.

[8] BOISGUEHENEUC F D, LEVY R, VOLLE E, *et al*. Functions of the left superior frontal gyrus in humans: a lesion study[J]. Brain, 2006, 129(12): 3315-3328. DOI: 10.1093/brain/awl244.

[9] CAVANNA A E. The precuneus and consciousness[J]. CNS Spectr, 2007, 12(7): 545-552. DOI: 10.1017/s1092852900021295.

[10] CHEN Z Q, ZHAI Y, ZHANG W, *et al*. Single nucleotide polymorphisms of the sirtuin 1 (SIRT1) gene are associated with age-related macular degeneration in Chinese Han individuals[J]. Medicine, 2015, 94(49): e2238. DOI: 10.1097/md.0000000000002238.

[11] 宋志鹏, 李家睿, 高蕊, 等. 沉默信息调节因子 1 基因启动子区域单核苷酸多态性与老年退行性心脏瓣膜病的相关性分析[J]. 中华医学杂志, 2020, 100(13): 991-996. DOI: 10.3760/cma.j.cn112137-20190716-01575.
SONG Z P, LI J R, GAO R, *et al*. Association between single nucleotide polymorphism in promoter region of SIRT1 gene and senile degenerative heart valvular disease[J]. Natl Med J China, 2020, 100(13): 991-996. DOI: 10.3760/cma.j.cn112137-20190716-01575.

[12] KISHI T, YOSHIMURA R, KITAJIMA T, *et al*. SIRT1 gene is associated with major depressive disorder in the Japanese population[J]. J Affect Disord, 2010, 126(1/2): 167-173. DOI: 10.1016/j.jad.2010.04.003.

[13] TANG W, CHEN Y, FANG X Y, *et al*. SIRT1 rs3758391 and major depressive disorder: new data and meta-analysis[J]. Neurosci Bull, 2018, 34(5): 863-866. DOI: 10.1007/s12264-018-0235-5.

[14] CONSORTIUM C. Sparse whole-genome sequencing identifies two loci for major depressive disorder[J]. Nature, 2015, 523(7562): 588-591. DOI: 10.1038/nature14659.

[15] LIU W, YAN H, ZHOU D, *et al*. The depression GWAS risk allele predicts smaller cerebellar gray matter volume and reduced SIRT1 mRNA expression in Chinese population[J]. Transl Psychiatry, 2019, 9(1): 333. DOI: 10.1038/s41398-019-0675-3.

[16] RAO S, LUO N, SUI J, *et al*. Effect of the SIRT1 gene on regional cortical grey matter density in the Han Chinese population[J]. Br J Psychiatry, 2020, 216(5): 254-258. DOI: 10.1192/bjp.2018.270.

[17] LEW C H, SEMENDEFERI K. Evolutionary specializations of the human limbic system[M]//Evolution of nervous sys-

tems. Amsterdam: Elsevier, 2017: 277-291. DOI: 10.1016/b978-0-12-804042-3.00115-9.

[18] TORREY E F. Schizophrenia and the inferior parietal lobule [J]. Schizophr Res, 2007, 97(1/2/3): 215-225. DOI: 10.1016/j.schres.2007.08.023.

[19] PENG J, LIU J, NIE B, *et al*. Cerebral and cerebellar gray matter reduction in first-episode patients with major depressive disorder: a voxel-based morphometry study[J]. Eur J Radiol, 2011, 80(2): 395-399. DOI: 10.1016/j.ejrad.2010.04.006.

[20] GRIEVE S M, KORGAONKAR M S, KOSLOW S H, *et al*. Widespread reductions in gray matter volume in depression [J]. Neuroimage: Clin, 2013, 3: 332-339. DOI: 10.1016/j.nicl.2013.08.016.

[21] PORTELA A, ESTELLER M. Epigenetic modifications and human disease[J]. Nat Biotechnol, 2010, 28(10): 1057-1068. DOI: 10.1038/nbt.1685.

[22] LI W, QIN W, LIU H G, *et al*. Subregions of the human superior frontal gyrus and their connections[J]. NeuroImage, 2013, 78: 46-58. DOI: 10.1016/j.neuroimage.2013.04.011.

[23] MARTINO J, GABARRÓS A, DEUS J, *et al*. Intrasurgical mapping of complex motor function in the superior frontal gyrus[J]. Neuroscience, 2011, 179: 131-142. DOI: 10.1016/j.neuroscience.2011.01.047.

[24] WANG W N, ZHAO Y J, HU X Y, *et al*. Conjoint and dissociated structural and functional abnormalities in first-episode drug-naive patients with major depressive disorder: a multimodal meta-analysis[J]. Sci Rep, 2017, 7: 10401. DOI: 10.1038/s41598-017-08944-5.

[25] ROLLS E T, CHENG W, GILSON M, *et al*. Effective connectivity in depression [J]. Biol Psychiatry Cogn Neurosci Neuroimaging, 2018, 3(2): 187-197. DOI: 10.1016/j.bpsc.2017.10.004.

[26] CAVANNA A E, TRIMBLE M R. The precuneus: a review of its functional anatomy and behavioural correlates[J]. Brain, 2006, 129(3): 564-583. DOI: 10.1093/brain/awl004.

[27] KJAER T W, NOWAK M, LOU H C. Reflective self-awareness and conscious states: PET evidence for a common midlineparietofrontal core[J]. Neuroimage, 2002, 17(2): 1080-1086. DOI: 10.1006/nimg.2002.1230.

[28] SADIGH-ETEGHAD S, MAJDI A, FARHOUDI M, *et al*. Different patterns of brain activation in normal aging and Alzheimer's disease from cognitional sight: meta analysis using activation likelihood estimation[J]. J Neurol Sci, 2014, 343(1/2): 159-166. DOI: 10.1016/j.jns.2014.05.066.

[29] OSHIO R, TANAKA S, SADATO N, *et al*. Differential effect of double-pulse TMS applied to dorsal premotor cortex and precuneus during internal operation of visuospatial information[J]. NeuroImage, 2010, 49(1): 1108-1115. DOI: 10.1016/j.neuroimage.2009.07.034.

[30] HO T C, YANG G, WU J, *et al*. Functional connectivity of negative emotional processing in adolescent depression [J]. J Affect Disord, 2014, 155: 65-74. DOI: 10.1016/j.jad.2013.10.025.

[31] UTEVSKY A V, SMITH D V, HUETTEL S A. Precuneus is a functional core of the default-mode network[J]. J Neurosci, 2014, 34(3): 932-940. DOI: 10.1523/jneurosci.4227-13.2014.

[32] QI Q R, WANG W, DENG Z B, *et al*. Gray matter volume abnormalities in the reward system in first-episode patients with major depressive disorder[J]. Int Conf Adv Mach Learn Technol Appl AMLTA, 2018, 723: 704-714. DOI: 10.1007/978-3-319-74690-6_69.

(收稿:2020-08-04;修回:2020-09-21)

(编辑 吴培红)