

· 综 述 ·

精神分裂症候选易感基因分子遗传学进展

王育红 石玉中 成 爽

【中图分类号】 R749.3 【文献标识码】 A 【文章编号】 1007-3256(2005)04-0250-03

本文从连锁分析、相关分析、染色体及其它相关的研究途径,综述了近年来手边文献报道的精神分裂症候选易感基因分子遗传学进展。

1 连锁分析与候选基因

连锁分析需要家庭里包含有许多患病成员,且能发现一些作用相对较大的基因,如:单基因/寡基因,而不是多基因;精神分裂症的连锁分析得出的结论都是一些对精神分裂症病因解释无用的假说,一种选择性的策略是运用非参数统计方法分析大量的患病同胞配对,若患病同胞配对在给定的位点上共有更多等位基因,则推断存在连锁。

早期精神分裂症的连锁分析研究多应用与 HLA 系统相关的经典遗传标记,但常产生一些非确定性的结论;随后,建立在 DNA 多态性基础上的遗传学标记提供了包括范围广泛的人类基因组,随着早期许多连锁分析无法重复 5 号染色体长臂(5q11~13)上遗传标记存在强烈连锁时,实际这些研究面临着同样的命运;早期的假阴性结果很大程度上是由于多种试验的复全效应,其运用的统计学方法和显著性都起源于单基因疾病研究工作^[1]。

最近,由于成功复制这些染色体区域取得了有限的进展,因为受整个基因组高度多态性的遗传标记均衡分布的启发,对基因组广阔的区域扫描确定易感位点成为可能,大规模的国际协作以大量的被试者作为研究对象,取得了很大的研究进展;首先被复制并重复报道的位点:6p24-22,8p22-21^[2];随后被复制的位点有,22q11-13,15q13-14,13q14.1-32,5q22-31,10p11-22,18p11 和 1q21-22^[3-9];这些研究运用了许多不同的方法,包括显性和隐性遗传模式,家系和患病同胞配对设计,精神分裂症的广义和狭义概念。这些染色体位点不可能都作为候选易感基因,而且,阳性结果显示中等效应的复合位点存在,并且支持早期精神分裂症数量遗传学研究的证据。

作者单位:453002 河南省精神病院(王育红 石玉中) 克拉玛依人民医院(成爽)

2 相关分析与候选基因

相关分析更加适合多基因遗传特征的研究,即大多数基因都是相对的微效基因;技术上的难点是致病基因牢牢的结合在标记基因上(<1cm),最近研究仅局限在检测候选基因上或描述那些先前已经发现的有连锁关系的基因位点图;相关分析的通常是研究那些在种族,年龄,性别上与患者相匹配的人群作对照组,分析患者一个多态位点上一组特殊的等位基因的分布频率,由于检测方法及人口学分层偏倚导致产生假阳性,可以家系研究为核心的途径解决人口学分层的问题,监测从父母到患儿的特殊等位基因的传递过程,或运用其它来自父母的不传递的等位基因作为对照组。

早期精神分裂症的相关研究是运用经典的标记,如:ABO 血型 and HLA 系统,尽管在偏执型精神分裂症与 HLA9 的相关研究中得到重复,可能包含一些混杂因素;由于 DNA 多态性,许多相关研究中检测到候选基因功能有重要的变异,通过研究多巴胺受体激动剂的拟精神病效应和多巴胺受体拮抗剂的抗精神病效应,精神分裂症的病因学说中出现了多巴胺功能亢进假说,多巴胺受体成为这些研究的中心,尽管多数研究结果是阴性的,其相关性仍然被发现,即精神分裂症和 DRD3 基因多态性的纯合子基因 5' 端部分点突变相关,在 BclI 限制性内切酶位点一个丝氨酸(Ser)被一个甘氨酸(Gly)残基置换(Ser9Gly);尽管也有一些阴性结果报道,但一项 5000 例的荟萃分析(meta-analysis)证实其似然比为 1.23(OR=1.23),这种多态性的纯合子与精神分裂症存在高度显著相关^[10]。

也有相当多的研究集中到五羟色胺能神经传递的基因上,非典型抗精神病药的神经药理学研究发现该药如氯氮平与 5-HT 系统的受体基因有高度亲和力;一项大的欧洲协作病例-对照研究成功发现精神分裂症和 5-HT_{2A} 受体基因 T102C 多态性杂合性及纯合性相关,这一结果又运用家系研究为基础的途径得到重复;尽管一项大的超过 3000 病例的荟萃分析证实了的似然比(OR=1.23),但其基因多态性与精神分裂症间仍然呈高度显著相关^[11]。

同样的兴趣集中在儿茶酚氧位甲基转移酶 (COMT) 基因编码,在基因图谱上其位于 22q11; 阴性结果的报道多是一些病例-对照研究; 更多家系相关研究发现精神分裂症与 COMT 基因 (Val108/158Met, 缬氨酸 108/158 甲硫氨酸) 上缬氨酸等位基因的传递有微弱关系, 该基因对此酶有较高的激活作用; 另外有一特殊的发现, 因为该基因低活性甲硫氨酸等位基因被报道与威斯康星卡片分类测验 (WCST) 成绩较好和功能性磁共振成像 (fMRI) 检测的高效率的活动相关, 如研究显示前额叶皮质高水平的多巴胺活性, 精神分裂症患者缬氨酸 (Val) 等位基因可能会损害前额叶多巴胺活性, 产生信息传递障碍^[12,13]。大量来自流行病学, 神经病理学, 神经影像学的证据表明, 精神分裂症存在神经发育上的异常; 来自生长因子 (GF) (包括: 神经营养 NP-3, 脑源性神经营养因子 BDNF 和睫状神经营养因子 CNF) 基因多态性的研究多为一些阴性结果; 另外也有阳性报道关于精神分裂症和一种编码泛肽融合退化 (或降解) 1 蛋白单核苷酸基因多态性 (SNP) 相关, 编码该蛋白的基因位于 22q11 上, 该区域和精神分裂症呈连锁相关; 还有有报道称精神分裂症和 NOTCH4 位点上两个被普遍认为的基因多态性也存在强烈相关, NOTCH4 有神经发育功能, 因为 NOTCH4 在基因图谱上位于 6p, 该区域也包括在连锁研究的范畴中^[14-16]。

解释相关研究结果时目的在于辨别精神分裂症与相关受体基因之间存在连锁不平衡, 然后确定的该受体基因多态性是否为精神分裂症的病因; 例如: 5-HT_{2A} 受体的 T102C 多态性并不能改变受体的氨基酸组成, 尽管它可能是其它病因学上的原因, 如通过改变受体功能而影响信号传导功能; 另外, 它也可能是和 5-HT_{2A} 受体其它基因多态性存在连锁不平衡, 该受体多态性的功能变异促使对精神分裂症易感。

3 染色体异常与易感基因

在精神分裂症患者有许多病例报道存在染色体异常, 包括先前涉及的 5 号染色体部分三体性和其他染色体上存在易位, 倒位, 脆弱位点及缺失^[12]。遗传学综合征 VCFS (velo-cardiofacial syndrome), 即在 22q11 上有一小的中间缺失, 与精神分裂症很近的亲缘关系: VCFS 患者大约有 24% 的满足 DSM-IV 精神分裂症的诊断标准, 据报道精神分裂症人群中 22q11 中间缺失非常多见, 与普通人群中 1/4000 的比率相比较, VCFS 患者为 1/50; 除了父母均为精神分裂的后代和患病个体为同卵双生子 (MZ) 外, VCFS 是所知罹患精神分裂症的最高风险因素; VCFS 也有许多其它特征, 包括畸形面部特征, 智力低下, 唇裂或鄂裂, 或两者都有, 先天性心脏病, 低钙血症, 与精神分裂症相同都起源于正常神经发育过程的瓦解或混乱, 20% ~ 59% 的具有 VCFS 临床特征表现的精神分裂症个体都有 21q11 缺失, 单独研究的结果证实了上

面涉及的连锁分析和相关分析都说明 21q11 的重要性, 也可能有些隐匿基因, 其表型以 P50 和对抗两眼迅速扫视运动任务为本特征, 与精神分裂症相关^[17]。

尽管在普通人群中 21q11 的缺失仅使少数人有罹患精神分裂症的风险, VCFS 区域内基因的非缺失突变或多态性可能是更广泛的人群罹患精神分裂症易感性增加。因此, 22 号染色体完整序列的揭示, 也为 VCFS 研究提供了潜在、及时、独一无二的在普通人群中鉴别精神分裂症易感基因的强有力机会。

4 其它相关途径与候选基因

在早期就对精神分裂症中可扩增的三核苷酸重复序列 (TNRs) 研究颇感兴趣, 是因为受到家族中多发精神分裂症者家系研究中存在早现遗传现象的报道, TNRs 也与疾病的严重性和复杂的非孟德尔遗传规律相一致; 重复扩增分子遗传学技术能够检查 TNRs 的存在位置, 即使不存在可扩增 TNRs 的位置, 仍然运用这一技术发现 CAG/CTG 可重复的最大长度在精神分裂症患者较对照更大, 然而 TNR 尺寸大小与发病年龄没有相关性, 这暗示这一研究领域中发现的早现遗传现象与这些重复序列无关; 曾有报道定位 CAG/CTG 重复序列在精神分裂症 17, 18 号染色体上, 仍需要重复这一研究结果, 即 TNRs 是否作为一种潜在的候选基因, 有增加精神分裂症遗传学易感作用^[18]。

5 精神分裂症遗传学咨询

遗传学咨询能够帮助人们提前作出决策。对精神分裂症及其亲属所进行的遗传学咨询多来自多数家系的经验数据, 如: 一级亲属患病风险为 6% ~ 13%, 二级亲属为 4% ~ 6%, 同卵双生子共病风险为 50%。此外, 应该告知其亲属精神分裂症前症状, 强调早期治疗精神病症状的重要性, 那样能取得良好的结局; 同时建议其亲属应该尽量避免不良的环境风险因素, 如: 物质滥用可能与遗传风险相互作用 (有证据表明精神分裂症家系的个体在滥用大麻后更易地发展为精神分裂症)。

遗传学试验目前短期更现实目标是: 通过鉴别出影响精神分裂症患者对抗精神病药物治疗是否有效的基因多态性, 以便选择最理想治疗, 产生更好的个体化治疗效果; 最近报道显示精神分裂症对氯氮平的反应可以预测, 75% 治疗有效患者与 5-HT_{2A}、5-HT_{2C}、五羟色胺转运体 (5-HTT)、组胺 H2 受体亚型的基因多态性有关联; 影响精神活动的药物的药代动力学在个体间变异较大, 如: 细胞色素 P450 酶 CYP2D6 基因多态性可以解释为什么在一部分抑郁患者中 TCAs (三环类抗抑郁药) 的治疗无效; 同样氯氮平的药代

动力学在个体间也有显著变异,其在肝脏主要通过细胞色素 P450 酶代谢包括 CYP1A2 和 CYP3A4,其中 CYP1A2 也呈现非常广泛的变异,这都是由于遗传学变异和环境影响的结果,而且这些酶可以通过吸烟诱导,这就是我们国内相关研究中发现吸香烟的精神分裂症患者药物反应不佳的主要原因;这些研究成果将可能帮助我们在调整精神分裂症患者的个体治疗计划时作出积极决策。

6 小 结

总之,连锁分析提供了许多染色体区域中中效基因的可以重复的证据,相关分析显示至少存在两个等位基因编码 5-HT_{2A} 和 D3,与精神分裂症的易感性相关联,有一些来自不同研究者的结果,其研究包括 22q11 这样的区域,尽管仍没有发现决定精神分裂症病因学的特别基因。我们仍有足够的理由相信大样本的收集研究将提高分析的效度,也可以应用新的统计分析方法和对大规模 SNPs 基因型检测,或应用基因芯片技术提高分析的可靠性和效率;而且鉴别精神分裂症易感基因将进一步促进分子遗传学和神经生物学发展,为最终阐明精神分裂症病因,发病机制生物学和遗传学基础,提高精神分裂症的预防及治疗打下坚实的物质基础。

参 考 文 献

- 1 Kalsi G, Mankoo B, Curtis D, et al. New DNA markers with increased informativeness show diminished support for a chromosome 5q11-13 schizophrenia susceptibility locus and exclude linkage in two new cohorts of British and Icelandic families. *Ann Hum Genet*, 1999, 63 (2): 235-247.
- 2 Schizophrenia Linkage Collaborative Group for Chromosomes 3 a. additional support for schizophrenia linkage on chromosomes 6 and 8: a multicenter study. Schizophrenia Linkage Collaborative Group for Chromosomes 3, 6 and 8. *Am J Med Genet*, 1996, 67(4): 580-594.
- 3 Liu CM, Hwu HG, Lin MW, et al. Suggestive evidence for linkage of schizophrenia to markers at chromosome 15q13-14 in Taiwanese families. *Am J Med Genet*, 2001, 105(4): 658-661.
- 4 Blouin JL, Dombroski BA, Nath SK, et al. Schizophrenia susceptibility loci on chromosomes 13q32 and 8p21. *Nat Genet*, 1998, 20(1): 70-73.
- 5 Straub RE, MacLean CJ, O'Neill FA, et al. Support for a possible schizophrenia vulnerability locus in region 5q22-31 in Irish families. *Mol Psychiatry*, 1997, 2(1): 148-155.
- 6 Schwab SG, Hallmayer J, Albus M, et al. Further evidence for a susceptibility locus on chromosome 10p14-p11 in 72 families with schizophrenia by nonparametric linkage analysis. *Am J Med Genet*, 1998, 81(2): 302-307.
- 7 Straub RE, MacLean CJ, Martin RB, et al. A schizophrenia locus may be located in region 10p15-p11. *Am J Med Genet*, 1998, 81(2): 296-301.
- 8 Schwab SG, Hallmayer J, Lerer B, et al. Support for a chromosome 18p locus conferring susceptibility to functional psychoses in families with schizophrenia, by association and linkage analysis. *Am J Hum Genet*, 1998, 63(9): 1139-1152.
- 9 Brzustowicz LM, Hodgkinson KA, Chow EW, et al. Location of a major susceptibility locus for familial schizophrenia on chromosome 1q21-q22. *Science*, 2000, 288(4): 678-682.
- 10 Williams J, Spurlock G, Holmans P, et al. A meta-analysis and transmission disequilibrium study of association between the dopamine D3 receptor gene and schizophrenia. *Mol Psychiatry*, 1998, 3(1): 141-149.
- 11 Williams J, McGuffin P, Northen M, et al. Meta-analysis of association between the 5-HT_{2A} receptor T102C polymorphism and schizophrenia. EMAS Collaborative Group. European Multicentre Association Study of Schizophrenia. *Lancet*, 1997, 349: 1221.
- 12 Kunugi H, Vallada HP, Sham PC, et al. Catechol-O-methyltransferase polymorphisms and schizophrenia: a transmission disequilibrium study in multiply affected families. *Psychiatr Genet*, 1997, 7(1): 97-101.
- 13 Egan MF, Goldberg TE, Kolachana BS, et al. Effect of COMT Val108/158 Met genotype on frontal lobe function and risk for schizophrenia. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2001, 98(12): 6917-6922.
- 14 Dawson E, Powell JF, Sham PC, et al. An association study of a neurotrophin-3 (NT-3) gene polymorphism with schizophrenia. *Acta Psychiatr Scand*, 1995, 92(3): 425-428.
- 15 De Luca A, Pasini A, Amati F, et al. Association study of a promoter polymorphism of UFD1L gene with schizophrenia. *Am J Med Genet*, 2001, 105(4): 529-533.
- 16 Wei J, Hennings GP. The NOTCH4 locus is associated with susceptibility to schizophrenia. *Nat Genet*, 2000, 25(3): 376-377.
- 17 Murphy KC, Owen MJ, Vello-cario-facial syndrome: a model for understanding the genetics and pathogenesis of schizophrenia. *Br J Psychiatry*, 2001, 179(3): 397-402.
- 18 Ikeuchi T, Sanpei K, Takano H, et al. A novel long and unstable CAG/CTG trinucleotide repeat on chromosome 17q. *Genomics*, 1998, 49(2): 321-326.

(收稿:2004-06-15)

欢迎订阅 欢迎投稿 欢迎刊登广告