

# 精神分裂症患者脑源性神经营养因子 基因多态性与临床症状的关系

罗佳丽, 章 杰, 万 静, 余金鸣, 平军娇\*

(中山市第三人民医院, 广东 中山 528451)

\*通信作者: 平军娇, E-mail: pingjunjiao@126.com)

**【摘要】** 背景 神经发育学说是精神分裂症发病机制的研究重点, 脑源性神经营养因子(BDNF)在神经元发育过程中起重要作用, 可能是精神分裂症的生物标志物之一。BDNF水平及其基因多态性在精神分裂症的发病机制中具有重要作用, 但尚存争议。目的 分析精神分裂症患者BDNF水平与健康对照人群的差异, 探讨BDNF单核苷酸多态性(SNPs)位点(rs11030101、rs2030324、rs6265)与BDNF水平的关系, 并分析其与临床症状的关系, 为精神分裂症的治疗提供参考。方法 采用病例对照研究, 纳入2019年1月-2020年12月在中山市第三人民医院就诊的、符合《精神障碍诊断与统计手册(第5版)》(DSM-5)精神分裂症诊断标准的55例精神分裂症患者为研究对象, 同期在中山市第三人民医院工作人员和社会人群中招募健康对照组31名。使用阳性和阴性症状量表(PANSS)评定精神分裂症患者的临床症状。采用酶联免疫吸附法(ELISA)经酶标仪定标检测精神分裂症患者和对照组血清BDNF水平, 采用聚合酶链式反应产物直接测序确定患者组和对照组BDNF的rs11030101、rs2030324、rs6265位点基因型。结果 患者组血清BDNF水平低于对照组, 差异有统计学意义( $t=-3.804, P<0.01$ )。临床症状方面, BDNF rs11030101位点不同基因型的患者PANSS总评分、兴奋敌对因子评分和抑郁焦虑因子评分差异均有统计学意义( $t=2.022, Z=-2.696, -2.467, P<0.05$ 或 $0.01$ )。不同位点的各基因型患者血清BDNF水平差异均无统计学意义( $Z=1.483, F=2.584, 0.417, P$ 均 $>0.05$ )。结论 精神分裂症患者BDNF水平偏低。BDNF的rs11030101、rs2030324、rs6265位点多态性与血清BDNF水平水平无关, BDNF的rs11030101位点多态性可能会导致精神分裂症患者兴奋敌对、抑郁焦虑等临床症状。血清BDNF水平可能更多地取决于诊断效果而非基因多态性效应。

**【关键词】** 精神分裂症; 脑源性神经营养因子; rs11030101; rs2030324; rs6265

开放科学(资源服务)标识码(OSID):  微信扫描二维码  
听独家语音释文  
与作者在线交流

中图分类号: R749.3

文献标识码: A

doi: 10.11886/scjsws20230220002

## Association of the brain-derived neurotrophic factor gene polymorphisms and clinical symptoms in patients with schizophrenia

Luo Jiali, Zhang Jie, Wan Jing, Yu Jinming, Ping Junjiao\*

(Zhongshan Third People's Hospital, Zhongshan 528451, China)

\*Corresponding author: Ping Junjiao, E-mail: pingjunjiao@126.com)

**【Abstract】** **Background** In relation to neurodevelopmental hypothesis in the etiology of schizophrenia, brain-derived neurotrophic factor (BDNF) as a neurotrophin occupies a relatively dominant position in neuronal development and is a potential biomarker for schizophrenia, and previous studies have suggested that its serum concentration and genetic polymorphisms play a vital role in the pathogenesis of schizophrenia, but this remains controversial. **Objective** To analyze the difference in BDNF serum concentration between schizophrenic patients and healthy controls, and to explore the correlation of three BDNF single nucleotide polymorphism (SNPs) including rs11030101, rs2030324 and rs6265 with BDNF serum concentration and clinical symptoms in patients with schizophrenia, thus providing references for the clinical treatment of schizophrenia. **Methods** A case-control study was conducted on 55 patients with schizophrenia who attended the Zhongshan Third People's Hospital from January 2019 to December 2020 and met the Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, fifth edition (DSM-5), and 31 healthy controls concurrently recruited from the hospital or general population. Positive and Negative Symptom Scale (PANSS) was utilized to evaluate the

基金项目: 广东省医学科研基金项目(项目名称: 精神分裂症患者DNMTs基因多态性、基因间交互作用及BDNF浓度的关联研究, 项目编号: A2021205); 中山市医学科研项目(项目名称: 首发精神分裂症患者认知功能与血清炎症相关因子及SOCS3水平关联性研究, 项目编号: 2022J221)

psychiatric symptoms of patients with schizophrenia. BDNF serum concentration in all participants was measured using enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA), and the genotype distributions of three BDNF SNPs (rs11030101, rs2030324, rs6265) were investigated by polymerase chain reaction sequence-based typing method. **Results** BDNF serum concentration in patient group was lower than that in control group, with statistical difference ( $t=-3.804, P<0.01$ ). In terms of clinical symptoms, PANSS total score, excitement/hostility domain score, and depression/anxiety domain score demonstrated statistical difference among patients with different genotypes at SNP rs11030101 ( $t=2.022, Z=-2.696, -2.467, P<0.05$  or  $0.01$ ). No statistical difference was noted in BDNF serum concentration in patients with different genotypes at three BDNF SNPs ( $Z=1.483, F=2.584, 0.417, P>0.05$ ). **Conclusion** Patients with schizophrenia are found to have low BDNF serum concentration, and the three BDNF SNPs (rs11030101, rs2030324, rs6265) are not associated with BDNF serum concentration, whereas the BDNF rs11030101 polymorphism may contribute to the manifestation of clinical symptoms of excitement/hostility and depression/anxiety in patients with schizophrenia. Furthermore, BDNF serum concentration seems to be more dependent on clinical diagnosis effect rather than genetic polymorphism. [Funded by Guangdong Province Medical Science and Technology Research Fund Project (number, A2021205); Zhongshan Medical Research Program (number, 2022J221)]

**【Keywords】** Schizophrenia; Brain-derived growth factor; rs11030101; rs2030324; rs6265

精神分裂症是一类严重且复杂的精神障碍,临床症状主要有阴性症状、阳性症状和认知功能障碍,具有病程迁延、慢性衰退等特点,加权终生患病率为 0.6%,给家庭和社会带来沉重负担<sup>[1]</sup>。精神分裂症病因尚未明确,其发病涉及环境和遗传因素的相互作用<sup>[2]</sup>。有研究表明,大脑皮质神经元的神经营养供应不足,可能是精神分裂症潜在的病理生理因素<sup>[3]</sup>。脑源性神经营养因子(brain-derived neurotrophic factor, BDNF)是神经营养因子家族中的重要成员,广泛存在于大脑中,是大脑神经元生长、发育、分化、损伤修复和突触可塑性的关键调节因子<sup>[4-5]</sup>。BDNF 表达受损可能影响精神分裂症患者的认知功能<sup>[6]</sup>。与健康对照组相比,精神分裂症患者大脑背外侧前额叶皮层、海马体中 BDNF 和 mRNA 水平均较低<sup>[7-8]</sup>,但也有研究结果与之不一致, Takahashi 等<sup>[9]</sup>研究表明,精神分裂症患者大海马体和前扣带皮层的 BDNF 水平较高。尽管很多文献表明 BDNF 或基因调控改变与精神分裂症密切相关<sup>[10-11]</sup>,但还需进一步研究 BDNF 与精神分裂症病理机制的关系<sup>[12]</sup>。

BDNF 基因位于人类染色体 11p13 上,包含 11 个外显子,总长度为 70 kb,其 rs11030101、rs2030324 和 rs6265 位点在精神分裂症的发生发展中起着重要作用。rs2030324 等位基因又称为 C270T 等位基因,位于 BDNF 基因的启动子区域,影响 BDNF 的表达;rs11030101 位点位于 BDNF 基因内含子编码区,可调控 BDNF 基因的表达;rs6265 位于 BDNF 基因外显子编码区,第 196 位核酸的单核苷酸替换会导致 BDNF 分子中第 66 位缬氨酸(Val)变为蛋氨酸(Met),影响 BDNF 的功能<sup>[12-14]</sup>。rs6265 位点改变会破坏

BDNF 与细胞内运输分子的相互作用,影响突触 BDNF 释放,突触连接异常和树突复杂性降低,最终导致神经发育迟缓和神经系统疾病的发生<sup>[15-16]</sup>。故本研究从 BDNF 基因的启动子区、内含子和外显子的编码区分别选出既往研究中具有统计学意义的基因多态性位点 rs11030101、rs2030324 和 rs6265 进行研究。

BDNF SNPs 位点(rs11030101、rs2030324、rs6265)是否与 BDNF 表达水平及精神分裂症临床症状有关,尚无一致结论。如 Zakharyan 等<sup>[17]</sup>报道,精神分裂症患者血清 BDNF 水平低于对照组,血清 BDNF 水平与 rs6265 多态性相关;而 Kumar 等<sup>[18]</sup>对精神分裂症患者血清 BDNF 水平与 rs6265 多态性关联性研究表明,血清 BDNF 水平与 BDNF rs6265 位点多态性无关。本研究采用病例对照研究设计,分析精神分裂症患者与健康对照组血清 BDNF 水平的差异,探讨 BDNF SNPs 位点(rs11030101、rs2030324、rs6265)多态性与血清 BDNF 水平的关系,以期精神分裂症的早期诊断与治疗提供参考。

## 1 对象与方法

### 1.1 对象

纳入 2019 年 1 月-2020 年 12 月在中山市第三人民医院住院的精神分裂症患者为研究对象。入组标准:①符合《精神障碍诊断与统计手册(第 5 版)》(Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, fifth edition, DSM-5)精神分裂症诊断标准;②年龄 16~60 岁;③阳性和阴性症状量表(Positive and Negative Syndrome Scale, PANSS)总评分 $\geq 60$ 分;④病程 $\leq 2$ 年;⑤初中及以上受教育程度,能自主配合检

查;⑥汉族。排除标准:①患有严重躯体疾病或其他精神障碍患者;②药物或精神活性物质滥用者;③存在明显冲动或不合作的患者。符合入组标准且不符合排除标准共 55 例。

同期在中山市第三人民医院工作人员和社会人群中招募健康对照组。入组标准:①年龄 16~60 岁;②初中及以上受教育程度,能自主配合检查;③汉族。排除标准:①被收养或来自家族史未知或患有严重躯体疾病的单亲家庭者;②患有严重躯体疾病或精神障碍者;③药物或精神活性物质滥用者;④存在明显冲动或不合作者。符合入组标准且不符合排除标准共 31 名。本研究所有研究对象或监护人对本研究内容和目的均知情同意并签署知情同意书。本研究经中山市第三人民医院伦理委员会审核批准(批准文号:SSYLL20201101)。

## 1.2 检测方法

### 1.2.1 血样采集

采集研究对象清晨空腹外周肘静脉血 5 mL,室温静置 60 min 后,进行 4 000 r/min、离心 10 min 分离血清,储存于-80℃冰箱待检。

### 1.2.2 血清 BDNF 水平检测

采用酶联免疫吸附法(ELISA)经酶标仪定标检测精神分裂症患者和对照组血清 BDNF 水平。所用试剂盒购于 AndyGene(AD11145Hu),实验操作均严格按照试剂盒说明书执行。所用设备包括离心机(鑫奥,GENIUS 6K-C 型)、全波长酶标仪(Thermo Fisher, Multiskan SkyHigh 型)、恒温水浴锅(BIOBASE, BJPX-WB26 型)、洗板机(安图,IWO-960 型)等。

### 1.2.3 BDNF 基因多态性检测

采用聚合酶链式反应产物直接测序确定患者组和对照组 BDNF 的 rs11030101、rs2030324、rs6265 位点基因型,并对多态性进行分析。具体步骤参照前期研究进行<sup>[19]</sup>。

## 1.3 评定工具

采用自编调查表收集研究对象的基本资料,包括年龄和性别。

采用 PANSS 评定精神分裂症患者的临床症状。PANSS 共 30 个条目,包括阳性症状(7 个条目)、阴性症状(7 个条目)和一般精神病理(16 个条目)3 个分量表,另有 3 个补充项目评定攻击危险性。采用

1~7 分 7 级计分,评分越高表明症状越严重。计算 PANSS 总评分、阴性症状因子、阳性症状因子、兴奋敌对因子、抑郁焦虑因子以及认知损害因子评分<sup>[20]</sup>。

## 1.4 评定方法

由两名经过一致性培训的精神科主治医师担任调查员,在独立安静的测评室进行 PANSS 评定。每次评定耗时 30~55 min。量表填写完成后,调查员检查有无误填或漏填等,并回收问卷。

## 1.5 统计方法

采用 EpiData3.1 录入数据,采用 SPSS 26.0 进行统计分析,采用拟合优度  $\chi^2$  检验对研究对象的基因型进行 Hardy-Weinberg 遗传平衡检验。符合正态分布的定量资料以  $(\bar{x} \pm s)$  表示,组间比较采用独立样本 *t* 检验、单因素方差分析,非正态分布的定量资料以  $[M(P_{25}, P_{75})]$  表示,两组比较采用 Mann-Whitney *U* 检验;计数资料以  $[n(\%)]$  表示,组间比较采用  $\chi^2$  检验,频数小于 5 的资料采用 Fisher 精确检验。检验水准  $\alpha=0.05$ ,双侧检验。采用 GPower 3.1 分析样本统计效能,设置  $\alpha=0.05$ ,效应量为 1.037,统计效能  $(1-\beta)$  为 99.54%。

## 2 结 果

### 2.1 两组一般资料和血清 BDNF 水平比较

本研究共纳入精神分裂症患者 55 例,其中男性 41 例(74.55%),女性 14 例(25.45%);年龄 16~56 岁  $[(36.98 \pm 9.61)$  岁]。对照组共 31 人,其中男性 21 人(67.74%),女性 10 人(32.26%),年龄 22~57 岁  $[(45.52 \pm 8.85)$  岁]。两组性别和年龄差异均无统计学意义( $P$  均  $>0.05$ )。

患者组血清 BDNF 水平低于对照组,差异有统计学意义  $[(27.37 \pm 11.13) \mu\text{g/L}$  vs.  $(37.92 \pm 14.30) \mu\text{g/L}$ ,  $t=-3.804$ ,  $P<0.01$ ]。在患者组和对照组中,不同性别者血清 BDNF 水平差异均无统计学意义( $t=-0.641$ ,  $0.966$ ,  $P$  均  $>0.05$ )。见表 1。

表 1 两组不同性别者血清 BDNF 水平比较  $(\bar{x} \pm s, \mu\text{g/L})$

Table 1 Comparison of serum BDNF concentrations between two groups of different genders

组 别	血清 BDNF 水平		<i>t</i>	<i>P</i>
	男性	女性		
患者组( $n=55$ )	26.80±10.42	29.02±13.27	-0.641	0.524
对照组( $n=31$ )	39.24±16.73	35.14±6.86	0.966	0.342

注:BDNF,脑源性神经营养因子

### 2.2 Hardy-Weinberg 遗传平衡检验

患者组和对照组 BDNF 的 rs11030101、rs2030324、rs6265 位点基因频率的平衡检验差异均无统计学意义 ( $\chi^2_{患者组}=0.133、0.295、1.349, P$  均  $>0.05$ ,  $\chi^2_{对照组}=1.146、0.008、0.032, P$  均  $>0.05$ )。见表 2。

### 2.3 等位基因和基因型分布

患者组与对照组 BDNF 的 rs11030101、rs2030324、rs6265 位点等位基因频次和基因型分布差异均无统计学意义 ( $\chi^2_{rs11030101}=0.672、0.956$ ,

$\chi^2_{rs2030324}=0.128、0.300, \chi^2_{rs6265}=0.339、1.119, P$  均  $>0.05$ )。见表 3。

### 2.4 不同位点的各基因型患者 PANSS 评分

#### 2.4.1 rs11030101 位点

在 54 例精神分裂症患者中, A/A 型基因型和 T/T 型基因型共 35 例, A/T 型基因型 19 例。不同基因型的患者 PANSS 总评分、兴奋敌对因子评分以及抑郁焦虑因子评分差异均有统计学意义 ( $t=2.022、Z=-2.696、-2.467, P<0.05$  或  $0.01$ )。见表 4。

表 2 BDNF 3 个位点基因型 Hardy-Weinberg 遗传平衡检验 [n(%)]

Table 2 Hardy-Weinberg genetic equilibrium test for BDNF 3-locus genotypes

位 点	基因型	患者组(n=54)		$\chi^2$	P	对照组(n=31)		$\chi^2$	P
		观察值	理论值			观察值	理论值		
rs11030101	A/A	33(61.11)	33.45	0.133	0.936	21(67.74)	21.80	1.146	0.564
	A/T	19(35.19)	18.10			10(32.26)	8.39		
	T/T	2(3.70)	2.45			0(0.00)	0.81		
rs2030324	A/A	18(33.33)	18.96	0.295	0.863	10(32.26)	9.88	0.008	0.996
	A/G	28(51.86)	26.08			15(48.39)	15.24		
	G/G	8(14.81)	8.96			6(19.35)	5.88		
rs6265	C/C	14(25.92)	16.12	1.349	0.509	8(25.81)	7.75	0.032	0.984
	C/T	31(57.41)	26.76			15(48.38)	15.50		
	T/T	9(16.67)	11.12			8(25.81)	7.75		

表 3 两组 BDNF 的 rs11030101、rs2030324、rs6265 位点多态性分析

Table 3 Comparison of BDNF rs11030101, rs2030324, rs6265 locus polymorphism analysis between the two groups

组 别	rs11030101 等位基因 [频次(%)]		$\chi^2$	P	rs11030101 基因型 [例数(%)]			$\chi^2$	P
	A	T			A/A	A/T	T/T		
患者组(n=54)	85(78.70)	23(21.30)	0.672	0.431	33(61.11)	19(35.19)	2(3.70)	0.956	0.753
对照组(n=31)	52(83.87)	10(16.13)			21(67.74)	10(32.26)	0(0.00)		
组 别	rs2030324 等位基因 [频次(%)]		$\chi^2$	P	rs2030324 基因型 [例数(%)]			$\chi^2$	P
	A	G			A/A	A/G	G/G		
患者组(n=54)	64(59.26)	44(40.74)	0.128	0.749	18(33.33)	28(51.85)	8(14.82)	0.300	0.909
对照组(n=31)	35(56.45)	27(43.55)			10(32.26)	15(48.39)	6(19.35)		
组 别	rs6265 等位基因 [频次(%)]		$\chi^2$	P	rs6265 基因型 [例数(%)]			$\chi^2$	P
	C	T			C/C	C/T	T/T		
患者组(n=54)	59(54.63)	49(45.37)	0.339	0.633	14(25.92)	31(57.41)	9(16.67)	1.119	0.572
对照组(n=31)	31(50.00)	31(50.00)			8(25.81)	15(48.39)	8(25.80)		

注:患者组有 1 例未检出 BDNF 3 个 SNP 位点(rs11030101、rs2030324、rs6265)多态性

表 4 rs11030101 位点不同基因型的患者 PANSS 评分 [ $\bar{x}\pm s/M(P_{25}, P_{75})$ , 分]

Table 4 PANSS scores in patients with different genotypes at the rs11030101 locus

组 别	PANSS 评分					
	总评分	阴性症状因子	阳性症状因子	兴奋敌对因子	抑郁焦虑因子	认知损害因子
A/A+T/T(n=35)	101.89±33.11	13.00(7.00, 20.00)	10.00(6.00, 17.00)	6.00(4.00, 7.00)	5.00(4.00, 6.00)	7.00(5.00, 10.00)
A/T(n=19)	83.89±27.32	10.00(7.00, 14.00)	8.00(6.00, 15.00)	4.00(4.00, 5.00)	3.00(3.00, 5.00)	6.00(3.00, 8.00)
t/Z	2.022	-1.018	-0.782	-2.696	-2.467	-1.535
P	0.048	0.309	0.434	0.007	0.014	0.125

注: PANSS, 阳性和阴性症状量表

2.4.2 rs2030324 位点

在 54 例精神分裂症患者中, A/A 型基因型 18 例, A/G 型基因型 28 例, G/G 型基因型 8 例。不同基因型的患者 PANSS 总评分及各因子评分差异均无统计学意义 ( $F=0.207、0.599、0.572、1.700、0.302、0.062, P$  均  $>0.05$ )。见表 5。

2.4.3 rs6265 位点

在 54 例精神分裂症患者中, C/C 型基因型 14 例,

C/T 型基因型 31 例, T/T 型基因型 9 例。不同基因型的患者 PANSS 总评分及各因子评分差异均无统计学意义 ( $F=0.148、0.491、0.973、1.013、0.060、0.444, P$  均  $>0.05$ )。见表 6。

2.5 不同位点的各基因型患者 BDNF 水平

不同位点的各基因型精神分裂症患者 BDNF 水平差异均无统计学意义 ( $Z=1.483、F=2.584、0.417, P$  均  $>0.05$ )。见表 7。

表 5 rs2030324 位点不同基因型患者 PANSS 评分 ( $\bar{x}\pm s$ , 分)

Table 5 PANSS scores in patients with different genotypes at the rs2030324 locus

组 别	PANSS 评分					
	总评分	阴性症状因子	阳性症状因子	兴奋敌对因子	抑郁焦虑因子	认知损害因子
A/A(n=18)	98.17±33.05	15.61±8.15	9.78±4.82	6.44±1.85	5.28±1.56	7.11±4.50
A/G(n=28)	92.82±32.62	12.96±8.31	10.71±4.87	5.43±2.13	4.75±2.67	7.11±3.41
G/G(n=8)	99.25±31.49	14.63±7.44	12.00±5.61	6.75±3.28	4.88±1.96	7.63±3.54
<i>F</i>	0.207	0.599	0.572	1.700	0.302	0.062
<i>P</i>	0.813	0.553	0.568	0.193	0.741	0.940

注: PANSS, 阳性和阴性症状量表

表 6 rs6265 位点不同基因型患者 PANSS 评分 ( $\bar{x}\pm s$ , 分)

Table 6 PANSS scores in patients with different genotypes at the rs6265 locus

组 别	PANSS 评分					
	总评分	阴性症状因子	阳性症状因子	兴奋敌对因子	抑郁焦虑因子	认知损害因子
C/C(n=14)	99.57±30.97	14.71±8.14	11.57±4.94	6.64±2.90	4.79±1.76	7.86±3.55
C/T(n=31)	93.87±32.32	13.23±7.44	10.71±5.07	5.61±2.03	5.03±2.54	6.77±3.46
T/T(n=9)	95.11±36.36	16.11±10.47	8.67±4.30	6.11±1.96	4.89±1.90	7.56±5.15
<i>F</i>	0.148	0.491	0.973	1.013	0.060	0.444
<i>P</i>	0.863	0.615	0.385	0.370	0.942	0.644

注: PANSS, 阳性和阴性症状量表

表 7 不同位点的各基因型患者 BDNF 水平

比较 [ $(\bar{x}\pm s)/M(P_{25}, P_{75}), \mu g/L$ ]

Table 7 Comparison of serum BDNF concentrations among different genotypes of schizophrenia patients at different loci

位 点	基因型	BDNF 水平	Z/F	P
rs11030101	A/A+T/T(n=35)	29.71(20.29, 36.27)	1.483	0.138
	A/T(n=19)	33.96(27.09, 28.98)		
rs2030324	A/A(n=18)	22.46±10.51	2.584	0.850
	A/G(n=28)	29.57±10.79		
	G/G(n=8)	29.60±11.78		
rs6265	C/C(n=14)	27.90±10.29	0.417	0.661
	C/T(n=31)	27.80±11.50		
	T/T(n=9)	27.20±11.16		

注: BDNF, 脑源性神经营养因子

3 讨 论

本研究以中山市汉族人群为研究对象, 通过病例对照研究比较精神分裂症患者与健康对照组血

清 BDNF 水平的差异, 结果显示, 患者组血清 BDNF 水平低于对照组, 与 Yang 等<sup>[6]</sup>和 Huo 等<sup>[21]</sup>的研究结果一致。提示 BDNF 水平降低可能是影响精神分裂症发生发展的潜在因素。在患者组和对照组中, 不同性别者血清 BDNF 水平差异均无统计学意义, 与 Kumar 等<sup>[18]</sup>研究结果一致。而 Weickert 等<sup>[22]</sup>研究得出了女性精神分裂症患者血浆 BDNF 水平高于男性的结果; Zhang 等<sup>[23]</sup>研究表明, 女性精神分裂症患者血清 BDNF 水平(平均年龄为 53 岁)低于男性。以上结果存在差异, 可能与各研究采用的样本类型不同以及患者组年龄不同有关。本研究样本为血清, 而 Weickert 等<sup>[22]</sup>研究样本为血浆。既往研究表明, 血清 BDNF 水平随着年龄增长、雌激素水平降低而降低<sup>[24-25]</sup>, 较年轻的精神分裂症患者血清 BDNF 水平相对较高, 而本研究中患者组为中青年, 年龄低于与 Zhang 等<sup>[23]</sup>研究中的女性患者年龄, 故与 Zhang

等<sup>[23]</sup>研究结果不同,表现出不同性别的精神分裂症患者血清 BDNF 水平差异无统计学意义。

本研究结果显示,患者组和对照组 BDNF rs2030324 位点基因型分布和等位基因频率分布差异均无统计学意义,与 Zhang 等<sup>[26]</sup>研究结果一致。但张亮堂等<sup>[27]</sup>研究结果表明, BDNF rs2030324 位点多态性与汉族人群精神分裂症的发病具有相关性。各研究结果不一致的原因可能是研究的样本量、样本来源、受教育程度以及文化背景等存在差异。本研究中,患者组和对照组 rs6265 位点基因型分布差异无统计学意义,与既往研究结果一致<sup>[26]</sup>。在张亮堂等<sup>[27]</sup>的研究中,rs11030101 位点多态性影响精神分裂症的临床表现,该结果与本研究中部分结果一致。本研究显示,rs11030101 位点不同基因型的精神分裂症患者 PANSS 总评分、兴奋敌对因子评分和抑郁焦虑因子评分差异均有统计学意义,提示 rs11030101 位点可能与精神分裂症有关。研究表明, BDNF rs11030101 位点多态性会参与调节 BDNF 水平,影响下游的 PI3K-AKT 信号通路<sup>[28-30]</sup>,导致 BDNF-PI3K-AKT 通路紊乱,伴随着神经营养、突触传递和细胞信号传导异常表现,影响兴奋敌对和抑郁焦虑等临床症状<sup>[31]</sup>。可见,rs11030101 位点可能是精神分裂症发生发展的影响因素。

本研究结果显示,不同位点的各基因型精神分裂症患者 BDNF 水平差异均无统计学意义,与既往多项研究结果一致<sup>[18,30-31]</sup>。提示血清 BDNF 水平可能取决于诊断效果而非 rs11030101、rs2030324、rs6265 位点多态性效应。

综上所述, BDNF rs11030101 位点可能与精神分裂症兴奋敌对和抑郁焦虑临床症状密切相关。精神分裂症患者的 BDNF 水平偏低,且 BDNF 水平可能不取决于 rs11030101、rs2030324、rs6265 位点多态性效应。本研究局限性:①样本仅限于中山市汉族人群且样本量少,代表性相对有限;②精神分裂症病因复杂,受环境及多种基因的影响,而本研究仅考查了 BDNF rs11030101、rs2030324、rs6265 3 个位点。因此,在未来研究中,应扩大区域、增加样本量,基于本研究,深入探讨 BDNF rs11030101 位点在精神分裂症发生发展中作用机制,为临床上通过干预 BDNF 水平及其 rs11030101 位点多态性进而治疗精神分裂症提供参考。

## 参考文献

- [1] Huang Y, Wang Y, Wang H, et al. Prevalence of mental disorders in China: a cross-sectional epidemiological study [J]. *Lancet Psychiatry*, 2019, 6(3): 211-224.
- [2] Flint J, Munafò M. Schizophrenia: genesis of a complex disease [J]. *Nature*, 2014, 511(7510): 412-413.
- [3] Tejada GS, Díaz-Guerra M. Integral characterization of defective BDNF/TrkB signalling in neurological and psychiatric disorders leads the way to new therapies [J]. *Int J Mol Sci*, 2017, 18(2): 268.
- [4] Kojima M, Mizui T. BDNF propeptide: a novel modulator of synaptic plasticity [J]. *Vitam Horm*, 2017, 104: 19-28.
- [5] Waterhouse EG, Xu B. New insights into the role of brain-derived neurotrophic factor in synaptic plasticity [J]. *Mol Cell Neurosci*, 2009, 42(2): 81-89.
- [6] Yang Y, Liu Y, Wang G, et al. Brain-derived neurotrophic factor is associated with cognitive impairments in first-episode and chronic schizophrenia [J]. *Psychiatry Res*, 2019, 273: 528-536.
- [7] Reinhart V, Bove SE, Volfson D, et al. Evaluation of TrkB and BDNF transcripts in prefrontal cortex, hippocampus, and striatum from subjects with schizophrenia, bipolar disorder, and major depressive disorder [J]. *Neurobiol Dis*, 2015, 77: 220-227.
- [8] Weickert CS, Hyde TM, Lipska BK, et al. Reduced brain-derived neurotrophic factor in prefrontal cortex of patients with schizophrenia [J]. *Mol Psychiatry*, 2003, 8(6): 592-610.
- [9] Takahashi M, Shirakawa O, Toyooka K, et al. Abnormal expression of brain-derived neurotrophic factor and its receptor in the corticolimbic system of schizophrenic patients [J]. *Mol Psychiatry*, 2000, 5(3): 293-300.
- [10] 杨俊, 佟靓, 周立国. 首发儿童精神分裂症患者脑源性神经营养因子水平及神经元凋亡研究 [J]. *四川精神卫生*, 2019, 32(2): 135-138.  
Yang J, Tong L, Zhou LG. Brain-derived neurotrophic factor level and neuronal apoptosis in first-episode schizophrenia in children [J]. *Sichuan Mental Health*, 2019, 32(2): 135-138.
- [11] 康敏敏, 黄正元, 陈弘旭, 等. Bayes 判别在精神分裂症血清蛋白因子水平与认知功能障碍中的预测作用 [J]. *中华行为医学与脑科学杂志*, 2021, 30(1): 33-38.  
Kang MM, Huang ZY, Chen HX, et al. Predictive effect of Bayes discrimination in the level of serum protein factors and cognitive dysfunction in schizophrenia [J]. *Chinese Journal of Behavioral Medicine and Brain Science*, 2021, 30(1): 33-38.
- [12] Szarowicz CA, Steece-Collier K, Caulfield ME. New frontiers in neurodegeneration and regeneration associated with brain-derived neurotrophic factor and the rs6265 single nucleotide polymorphism [J]. *Int J Mol Sci*, 2022, 23(14): 8011.
- [13] Pae CU, Chiesa A, Porcelli S, et al. Influence of BDNF variants on diagnosis and response to treatment in patients with major depression, bipolar disorder and schizophrenia [J].

- Neuropsychobiology, 2012, 65(1): 1-11.
- [14] 张程程, 谷晓楚, 王强, 等. 首发精神分裂症患者认知功能和临床特征与脑源性生长因子基因 Val66Met 多态性的相关性[J]. 中华医学遗传学杂志, 2017, 34(4): 592-596.  
Zhang CC, Gu XC, Wang Q, et al. Association of Val66Met polymorphism of brain-derived neurotrophic factor gene with cognitive impairment and clinical symptoms in first-episode schizophrenia [J]. Chinese Journal of Medical Genetics, 2017, 34(4): 592-596.
- [15] Di Carlo P, Punzi G, Ursini G. Brain-derived neurotrophic factor and schizophrenia [J]. Psychiatr Genet, 2019, 29(5): 200-210.
- [16] Pan L, Cao Z, Chen L, et al. Association of BDNF and MMP-9 single-nucleotide polymorphisms with the clinical phenotype of schizophrenia [J]. Front Psychiatry, 2022, 13: 941973.
- [17] Zakharyan R, Boyajyan A. Brain-derived neurotrophic factor blood levels are decreased in schizophrenia patients and associate with rs6265 genotypes [J]. Clin Biochem, 2014, 47(12): 1052-1055.
- [18] Kumar PK, Mitra P, Ghosh R, et al. Association of circulating BDNF levels with BDNF rs6265 polymorphism in schizophrenia [J]. Behav Brain Res, 2020, 394: 112832.
- [19] Ping J, Zhang J, Wan J, et al. A Polymorphism in the BDNF gene (rs11030101) is associated with negative symptoms in Chinese Han patients with schizophrenia [J]. Front Genet, 2022, 13: 849227.
- [20] 肖春玲, 范宏振, 崔界峰, 等. 阳性和阴性症状量表的新 5 因子模型 [J]. 中国心理卫生杂志, 2015, 29(4): 264-266.  
Xiao CL, Fan HZ, Cui JF, et al. A new 5-factor model for positive and negative symptom scales [J]. Chinese Mental Health Journal, 2015, 29(4): 264-266.
- [21] Huo L, Zheng Z, Lu X, et al. Decreased peripheral BDNF levels and cognitive impairment in late-life schizophrenia [J]. Front Psychiatry, 2021, 12: 641278.
- [22] Weickert CS, Lee CH, Lenroot RK, et al. Increased plasma brain-derived neurotrophic factor (BDNF) levels in females with schizophrenia [J]. Schizophr Res, 2019, 209: 212-217.
- [23] Zhang XY, Chen DC, Tan YL, et al. Gender difference in association of cognition with BDNF in chronic schizophrenia [J]. Psychoneuroendocrinology, 2014, 48: 136-146.
- [24] Flores IO, Treviño S, Díaz A. Neurotrophic fragments as therapeutic alternatives to ameliorate brain aging [J]. Neural Regen Res, 2023, 18(1): 51-56.
- [25] Cain SW, Chang AM, Vlasac I, et al. Circadian rhythms in plasma brain-derived neurotrophic factor differ in men and women [J]. J Biol Rhythms, 2017, 32(1): 75-82.
- [26] Zhang XY, Chen da C, Tan YL, et al. BDNF polymorphisms are associated with cognitive performance in schizophrenia patients versus healthy controls [J]. J Clin Psychiatry, 2016, 77(8): e1011-e1018.
- [27] 张亮堂, 崔光成, 吴桐, 等. BDNF 基因 rs2030324 和 rs11030101 位点多态性与精神分裂症的关联性分析 [J]. 中华行为医学与脑科学杂志, 2017, 26(10): 899-903.  
Zhang LT, Cui GC, Wu T, et al. The association between polymorphism in rs2030324 and rs11030101 of BDNF and the patients with schizophrenia [J]. Chinese Journal of Behavioral Medicine and Brain Science, 2017, 26(10): 899-903.
- [28] Li S, Lu C, Kang L, et al. Study on correlations of BDNF, PI3K, AKT and CREB levels with depressive emotion and impulsive behaviors in drug-naïve patients with first-episode schizophrenia [J]. BMC Psychiatry, 2023, 23(1): 225.
- [29] Mohammadi A, Amooeian VG, Rashidi E. Dysfunction in brain-derived neurotrophic factor signaling pathway and susceptibility to schizophrenia, parkinson's and alzheimer's diseases [J]. Curr Gene Ther, 2018, 18(1): 45-63.
- [30] Terracciano A, Piras MG, Lobina M, et al. Genetics of serum BDNF: meta-analysis of the Val66Met and genome-wide association study [J]. World J Biol Psychiatry, 2013, 14(8): 583-589.
- [31] Skibinska M, Groszewska A, Kapelski P, et al. Val66Met functional polymorphism and serum protein level of brain-derived neurotrophic factor (BDNF) in acute episode of schizophrenia and depression [J]. Pharmacol Rep, 2018, 70(1): 55-59.

(收稿日期: 2023-02-20)

(本文编辑: 陈霞)