

# 精神分裂症的外周血细胞表观遗传学研究

张 健

(天津市安定医院 天津 300222)

**【摘要】** 精神分裂症的发病机制复杂,传统遗传学研究一直没有突破性进展,近年来表观遗传学研究发现,诸如基因异常甲基化及 DNA 甲基化通路的异常变化与该病的发生发展密切相关。但仅通过尸检研究人脑组织内表观遗传变化具有明显的局限性,新近一系列研究试图探寻精神分裂症患者外周血细胞内的表观遗传学改变,为精神分裂症研究提供新的方向。

**【关键词】** 精神分裂症;表观遗传学;DNA 甲基化

中图分类号:R749.3

文献标识码:B

doi:10.11886/j.issn.1007-3256.2017.01.021

## Epigenetic studies on peripheral blood cells in schizophrenia

Zhang Jian

(Tianjin Anding Hospital, Tianjin 300222, China)

**【Abstract】** The exact pathogenesis of schizophrenia is still unknown after the exploration through genetic methods. But the recent findings showed that the epigenetic changes were related to the occurrence and development of the disease, such as the abnormal gene methylation and the changes of DNA methylation pathway. To overcome the limitations offered by epigenetic studies in brain, recent studies tried to find the epigenetic alterations in peripheral blood cells in schizophrenic patients.

**【Keywords】** Schizophrenia; Epigenetics; DNA methylation

精神分裂症是一种具有遗传性的神经发育缺陷性疾病,但其遗传性并不遵循孟德尔遗传规律,基因突变、基因多态性以及基因拷贝数量变异只能解释其中很少部分的病例<sup>[1]</sup>。双生子研究表明该病具有 40%~70% 的重合率,提示在精神分裂症的发病中表观遗传机制起着至关重要的作用<sup>[2]</sup>。近年来的尸检研究在精神分裂症患者大脑内发现一系列表观遗传改变,如 DNA-甲基化及染色体重构等<sup>[3-4]</sup>。但精神分裂症通常起病于前驱期症状,然后在青少年或成年早期首次发作,之后经成年期逐渐衰退,因而这一复杂的自然病程变化不能仅通过尸脑来进行研究。

为突破仅能通过尸检进行表观遗传研究的局限,新近一系列研究试图探寻精神分裂症患者外周血细胞内的表观遗传学标记。若能在外周血细胞内发现精神分裂症的分子生物标记,将有助于对该病的早期检测,也可能用来预测病程发展以及该病在某一阶段的疗效反应。因此外周表观遗传标记对于疾病进展监测以及在个体化治疗方面都具有很高的价值。

本文主要对两部分内容进行综述,即精神分裂症患者外周血细胞内的异常 DNA 甲基化和 DNA 甲基化通路的异常改变,并讨论这些研究进展在临床研究和治疗方面的意义。

### 1 精神分裂症患者外周血细胞内的异常 DNA 甲基化

对精神分裂症患者进行尸检研究,发现患者脑组织内一系列与疾病发生发展密切相关的基因都存

在异常 DNA 甲基化的情况,包括 reelin、GAD、COMT、BDNF、GCR 等基因的 DNA 甲基化变异都已有研究报道<sup>[5-6]</sup>。

而一系列针对精神分裂症患者外周组织样本的表观遗传学研究同样发现这些重要基因的异常 DNA 甲基化与该病相关联。有研究报道精神分裂症患者外周血细胞内的基因启动子整体上处于过低的甲基化水平<sup>[7-8]</sup>。基因组范围内的 DNA 甲基化研究提示出精神分裂症患者外周血细胞内的特定基因存在异常甲基化,包括 HTR2A<sup>[9]</sup>、S-COMT<sup>[7]</sup>、BDNF promoter 1<sup>[10]</sup> 的高度甲基化,以及 HTR1E、COMTD1<sup>[8]</sup> 和 MB-COMT<sup>[11]</sup> 基因的低度甲基化。

有研究在同卵双生胞对精神分裂症患者的外周血细胞中发现一系列对精神分裂症发病最有意义的基因存在异常甲基化,包括 ST6GALNAC1(一系列唾液酸转移酶家族分子,参与蛋白糖基化)、GPR24(G 蛋白偶联受体-24)、CTNNA2(alpha 连环蛋白基因-2),这些基因参与影响胚胎的神经系统发育及细胞信号传导<sup>[12]</sup>。另一项新近研究对精神分裂症患者和正常对照组的外周血细胞内 7 562 个甲基化位点进行对照,在精神分裂症患者样本中发现了 16 个相较于对照组具有异常甲基化的 CpG 位点,进一步的关联研究发现,其中的 11 个基因位点与精神分裂症患者的幻觉和妄想症状显著关联<sup>[13]</sup>。

但是关于精神分裂症患者外周血细胞 DNA 异常甲基化的各研究结论之间具有不一致性,其原因可能是由于 DNA 甲基化/去甲基化过程是一个受诸

多环境因素影响的快速的动态变化过程,如服用抗精神病药就可能改变 DNA 甲基化/去甲基化动态平衡。有研究报道使用氟哌啶醇能够改变精神分裂症患者粒细胞中 DNA 整体低度甲基化的状态<sup>[7]</sup>。由于不同研究间存在不可避免的环境因素设计的差异,这可能是造成此类研究结论不一致的原因。

## 2 精神分裂症患者外周血细胞内 DNA 甲基化通路的异常改变

DNMTs(DNA 甲基转移酶)和 TET 是 DNA 甲基化通路内最重要的组分,是 DNA 甲基化/去甲基化动态平衡中起最重要作用的两组酶。DNMTs 可催化甲基从供体 S-腺苷蛋氨酸(SAM)向基因的启动子即 CpG 岛转移;而 TET 酶家族可以催化启动子 CpG 富集区的 5-甲基胞嘧啶形成 5-羟甲基胞嘧啶(5-HMC),为 DNA 去甲基化的必要过程<sup>[14]</sup>。有研究通过尸检发现这两种酶在精神分裂症患者大脑的皮层-边缘结构中异常增加<sup>[15]</sup>。另有研究发现精神分裂症患者前额叶皮层及海马内 DNMTs 过度表达与 GABA 能神经元相关基因表达下调<sup>[3]</sup>、BDNF<sup>[5,10,16]</sup> 以及 GCR<sup>[6,17]</sup> 基因表达减少相关。

前期已经有研究发现在精神分裂症患者大脑皮层及外周血粒细胞内同时出现 DNMT1 和 DNMT3a 的过度表达<sup>[18]</sup>。而 Auta 等<sup>[19]</sup> 的一项队列研究显示,精神分裂症患者的淋巴细胞内 DNMT1 的 mRNA 表达增加约 40% 的,同样还有 TET1、TET2、TET3 的 mRNA 水平增加了近 60%。该项研究除了发现 DNMT1 及 TET1 的表达增加,还发现相较于对照组,GCR 的 mRNA 水平下降了近 50% 以及 BDNF-IX 的 mRNA 水平也下降了 32%,且 BDNF-IX 的 mRNA 水平与 DNMT1 的 mRNA 水平之间呈显著负相关。

上述研究结果总体说明,在精神分裂症患者的外周血细胞中同样发现了一些存在于精神分裂症患者大脑内的表观遗传改变,如精神分裂症候选基因的异常甲基化、DNA 甲基化通路关键酶的表达增加以及伴随出现的 GCR 和 BDNF 的 mRNA 表达下降,因为二者基因的启动子受 DNA 甲基化/去甲基化进程的调控。

## 3 对精神分裂症治疗及临床研究的潜在意义

精神分裂症具有反复发作的特点,且患者通常在首发后持续退化。在精神分裂症病程中,一系列表观遗传改变可能持续进行,甚至在患者前驱期症状出现之前即已经开始,其持续进行的结果可能导致皮层灰质的进行性减少以及认知功能的持续退化<sup>[3]</sup>,最终导致更严重的精神病理改变及更差的功能转归<sup>[20-21]</sup>。能够在患者的外周血细胞当中发现

表观遗传改变对临床决策的意义重大,有助于在病情进一步发展前对精神分裂症进行预防性治疗。如果未来能够根据外周表观遗传标记对患者实施这种预防性措施,可能有助于避免或延缓精神分裂症的进一步发展。

精神分裂症患者外周血细胞的表观遗传研究,如果能与 PET、功能 MRI 或者分光成像、病理生理学以及认知功能学研究相结合,将有助于更好地理解大脑的结构功能与表观遗传过程之间的微妙关联。

## 参考文献

- [1] 陈静,陆峥. 精神分裂症遗传学研究进展[J]. 国际精神病学杂志, 2014, 41(1): 14-16.
- [2] Dempster EL, Pidsley R, Schalkwyk LC, et al. Disease-associated epigenetic changes in monozygotic twins discordant for schizophrenia and bipolar disorder [J]. *Hum Mol Genet*, 2011, 20(24): 4786-4796.
- [3] Grayson DR, Guidotti A. The dynamics of DNA methylation in schizophrenia and related psychiatric disorders [J]. *Neuropsychopharmacology*, 2013, 38(1): 138-166.
- [4] Houston I, Peter CJ, Mitchell A, et al. Epigenetics in the human brain [J]. *Neuropsychopharmacology*, 2013, 38(1): 183-197.
- [5] Gavin DEP, Sharma RP, Chase KA, et al. Growth arrest and DNA-damage-inducible, beta (GADD45b)-mediated DNA demethylation in major psychosis [J]. *Neuropsychopharmacology*, 2012, 37(2): 531-542.
- [6] Zhang TY, Labonté B, Wen XL, et al. Epigenetic mechanisms for the early environmental regulation of hippocampal glucocorticoid receptor gene expression in rodents and humans [J]. *Neuropsychopharmacology*, 2013, 38(1): 111-123.
- [7] Melas PA, Rogdaki M, Osby U, et al. Epigenetic aberrations in leukocytes of patients with schizophrenia: association of global DNA methylation with antipsychotic drug treatment and disease onset [J]. *FASEB J*, 2012, 26(6): 2712-2718.
- [8] Nishioka M, Bundo M, Koike S, et al. Comprehensive DNA methylation analyses of peripheral blood cells derived from patients with first episode schizophrenia [J]. *J Hum Genet*, 2013, 58(2): 91-97.
- [9] Ghadirivasfi M, Nohesara S, Ahmadkhani HR, et al. Hypomethylation of the serotonin receptor type 2A gene (HTR2A) at T102C polymorphic site in DNA derived from the saliva of patients with schizophrenia and bipolar disorder [J]. *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet*, 2011, 156B(5): 536-545.
- [10] Ikegame T, Bundo M, Murata Y, et al. DNA methylation of the BDNF gene and its relevance to psychiatric disorders [J]. *J Human Genetics*, 2013, 58(7): 434-438.
- [11] Nohesara S, Ghadirivasfi M, Mostafavi S, et al. DNA hypomethylation of MB-COMT promoter in the DNA derived from saliva in schizophrenia and bipolar disorder [J]. *J Psychiatr*, 2011, 45(11): 1432-1438.
- [12] Dempster EL, Pidsley R, Schalkwyk LC, et al. Disease-associated epigenetic changes in monozygotic twins discordant for schizophrenia and bipolar disorder [J]. *Hum Mol Genet*, 2011, 20(24): 4786-4796.
- [13] Liu J, Chen J, Ehrlich S, et al. Methylation patterns in whole

blood correlate with symptoms in schizophrenia patients [J]. Schizophr Bull, 2014, 40(4): 769-776.

[14] Bhutani N, Burns DM, Blau HM. DNA demethylation dynamics [J]. Cell, 2011, 146(6): 866-872.

[15] Dong E, Gavin D, Chen Y, et al. Upregulation of TET1 and downregulation of APOBEC3A and APOBEC3C in the parietal cortex of psychotic patients [J]. Transl Psychiatry, 2012, 2(9): e159.

[16] Wong J, Hyde TM, Cassano HL, et al. Promoter specific alterations of brain derived neurotrophic factor mRNA in schizophrenia [J]. Neuroscience, 2010, 169(3): 1071-1084.

[17] Sinclair D, Fullerton JM, Webster MJ, et al. Glucocorticoid receptor 1B and 1C mRNA transcript in schizophrenia and bipolar disorder, and their possible regulation by GR gene variants [J]. PLOS one, 2012, 7(3): 1-11.

[18] Zhubi A, Veldic M, Puri NV, et al. An upregulation of DNA - methyltransferase 1 and 3a expressed in telencephalic GABAergic neurons of schizophrenia patients is also detected in peripheral blood lymphocytes [J]. Schizophr Res, 2009, 111(1-3): 115-122.

[19] Auta J, Smith RC, Dong E, et al. DNA - methylation gene network dysregulation in peripheral blood lymphocytes of schizophrenia patients [J]. Schizophr Res, 2013, 150(1): 312-318.

[20] Guo X, Zhai J, Liu Z, et al. Effect of antipsychotic medication alone vs combined with psychosocial intervention on outcomes of early - stage schizophrenia: a randomized, 1 - year study [J]. Arch Gen Psychiatry, 2010, 67(9): 895-904.

[21] Ziermans TB, Schothorst PF, Sprong M, et al. Transition and remission in adolescents at ultra - high risk for psychosis [J]. Schizophr Res, 2011, 126(1-3): 58-64.

(收稿日期: 2016-11-27)  
( 本文编辑: 陈 霞)

## 《四川精神卫生》杂志关于举办临床科研方法与论文写作 继教培训班的通知

为进一步强化临床医护人员科研思维训练和提升科研学术水平,促进科研、临床的相互转化与发展,值此《四川精神卫生》杂志 30 周年之际,由四川省精神卫生中心、《四川精神卫生》杂志编辑部等联合策划了“临床科研方法与论文写作”系列主题继教培训班。第一期拟定于 2017 年 5 月 5 日-7 日在四川绵阳举办。现将有关事宜通知如下:

### 一、主要培训内容

①大型临床研究及启示:分析近 5 年国际上有影响的队列研究及随机对照试验的主要发现、对临床的影响及尚需解决的问题;②临床试验研究设计及案例分析;③调查研究方法及案例分析;④医学论文中常见统计学问题及实例分析;⑤医学论文撰写规范、常见问题及注意事项;⑥基于临床提示的科研标书撰写及课题申报注意事项;⑦系统评价与 Meta 分析;⑧心理测量工具的编制与应用:量表的选择、编制及其信效度分析;⑨科研学术水平的提高与临床学科建设的讨论;⑩参培人员可准备一份课题标书或论文,与专家面对面交流。

### 二、主要培训专家

唐向东(四川大学华西医院睡眠医学教授、《四川精神卫生》杂志主编);黄悦勤(北京大学第六医院社会精神病学教授、《中国心理卫生杂志》编辑部主任);陈浩元(北京师范大学教授、《编辑学报》主编);李长平(天津医科大学统计与流行病学教授);王芙蓉(国防科技大学军事心理学教授);杜亮(四川大学《华西医学》期刊社社长);黄晓琦(四川大学华西医院影像学教授);任蓉(四川大学华西医院睡眠医学教授);黄国平(四川省精神卫生中心副院长、《四川精神卫生》杂志执行主编);吴俊林(《四川精神卫生》杂志编辑部主任)。

### 三、培训对象

各级医生、护士、医学科研工作者及爱好者;在读博士、硕士和本科生;《四川精神卫生》杂志编委、《四川精神卫生》杂志青年编委(原则上必须参加,如确实因事无法参加者,请提前向编辑部主任请假);拟申请成为《四川精神卫生》杂志青年编委的相关人员。

### 四、时间及地点

报到时间:2017 年 5 月 5 日;培训时间:2017 年 5 月 5 日-7 日。报到地点:绵阳市开元酒店(游仙区剑南路东段 109 号);培训地点:绵阳市第三人民医院科教综合楼 7 楼学术厅。

### 五、注册费用、名额及学分

1000 元/人(含培训费和资料费);凡同一单位注册 3 人及以上者,优惠至 800 元/人;全日制在校学生 500 元/人。期间食宿统一安排,费用回原单位报销。为保证培训质量和效果,名额有限,额满为止。

凡全程参与并培训合格者,拟发放专用培训合格证书、授予继续教育学分 10 分。

### 六、联系人

陈老师(0816-2285679,18109068990);唐老师(0816-2285679,15284031355);E-mail:scjsws@163.com

### 七、其他

缴费方式、培训回执、扩招青年编委要求及培训日程安排请见本刊官网(<http://www.psychjm.net.cn>)。

《四川精神卫生》杂志编辑部