

· 论著 ·

ZNF804A 基因多态性与维吾尔族首发精神分裂症患者精神症状严重程度 的关联研究

孙乐乐 史新玉 徐斌 胡红星 母代斌 傅松年 师咏勇 伊琦忠

830054 乌鲁木齐, 新疆医科大学第一附属医院心理医学中心(孙乐乐、史新玉、徐斌、胡红星、母代斌、傅松年、师咏勇、伊琦忠); 200240 上海交通大学Bio-X研究院(师咏勇)

通信作者: 伊琦忠, Email: qizhongyi@126.com

DOI: 10.3969/j.issn.1009-6574.2023.01.003

【摘要】目的 了解锌指蛋白804A基因(ZNF804A)基因rs13009002、rs72893068、rs61739291 3个位点的基因多态性,并分析与维吾尔族首发精神分裂症患者精神症状严重程度的关系。**方法** 于2015年7月至2018年6月,选取新疆维吾尔自治区喀什、和田精神卫生机构及新疆医科大学第一附属医院精神科收治的937例维吾尔族首发精神分裂症患者以及937名健康体检者为病例组和对照组。采用PANSS评估病例组精神症状的严重程度。采用高通量基因测序技术对两组ZNF804A基因rs13009002、rs72893068、rs61739291 3个位点进行测序分析,并对关联位点进行性别比较,比较基因多态性与精神症状严重程度。**结果** 两组受试者rs72893068和rs61739291位点的基因型和基因频率比较,差异无统计学意义($P > 0.05$)。两组受试者rs13009002位点G基因频率为92.2%(1 728/1 874),高于对照组的90.2%(1 690/1 874),差异有统计学意义($\chi^2=4.798, P < 0.05$)。两组受试者rs13009002位点显性[OR(95%CI)=1.30(1.02~1.66)]、超显性[OR(95%CI)=1.28(1.00~1.63)]和加性[OR(95%CI)=1.31(1.03~1.65)]遗传模式比较,差异有统计学意义($P < 0.05$)。在男性受试者中,病例组rs13009002位点显性GG基因型、超显性GG/TT基因型多于对照组,差异有统计学意义($\chi^2=11.944, 11.645; P < 0.01$)。在男性受试者中,病例组G基因频率高于对照组,差异有统计学意义($\chi^2=11.020, P < 0.01$)。男性患者阴性症状得分高于女性,一般精神病理、抑郁和激活性得分低于女性,差异有统计学意义($t=2.003, 2.023, 3.296, 2.736; P < 0.05$);青年、中年、老年患者的阳性症状和思维障碍得分比较,差异有统计学意义($F=4.136, 5.238; P < 0.05$)。病例组rs13009002显性GG基因型男性患者的阳性症状、思维障碍得分高于GT/TT基因型,差异有统计学意义($t=2.970, 2.260; P < 0.05$);超显性GG/TT基因型男性患者的阳性症状、思维障碍和攻击性得分高于GT基因型患者,差异有统计学意义($t=2.776, 2.244, 2.110; P < 0.05$)。**结论** ZNF804A基因rs13009002位点与我国维吾尔族首发精神分裂症的易感性相关,与男性患者精神症状严重程度相关,携带显性GG和超显性GG/TT基因型患者的阳性精神症状较严重。rs72893068、rs61739291位点与我国维吾尔族人群精神分裂症缺乏关联性。

【关键词】 精神分裂症; 锌指蛋白804A基因; 基因多态性; 维吾尔族

基金项目: 国家自然科学基金(81660233、81360209、81960258); 新疆医科大学创新创业项目(CXCY2017031)

Association between ZNF804A polymorphism and severity of psychiatric symptom of Uighur first-episode schizophrenic patients Sun Lele, Shi Xinyu, Xu Bin, Hu Hongxing, Mu Daibin, Fu Songnian, Shi Yongyong, Yi Qizhong

Psychological Medicine Center, the First Affiliated Hospital of Xinjiang Medical University, Urumqi 830054, China (Sun LL, Shi XY, Xu B, Hu HX, Mu DB, Fu SN, Shi YY, Yi QZ); Bio-X Research Institute, Shanghai Jiao Tong University, Shanghai 200240, China (Shi YY)

Corresponding author: Yi Qizhong, Email: qizhongyi@126.com

【Abstract】Objective To explore the genetic polymorphisms of 3 sites, including rs13009002,

rs72893068 and rs61739291, of zinc finger protein 804A gene (*ZNF804A*), and to analyze the correlation between *ZNF804A* polymorphism and severity of symptoms in Uighur first-episode schizophrenic patients. **Methods** From July 2015 to June 2018, a total of 937 Uighur first-episode schizophrenic patients and 937 healthy physical examinees admitted in the Kashgar and Hotan Mental Health Institutions of Xinjiang Uygur Autonomous Region and the Department of Psychiatry of the First Affiliated Hospital of Xinjiang Medical University were selected as the case group and the control group. The severity of psychotic symptoms was assessed using the Positive and Negative Syndrome Scale (PANSS). The 3 loci (rs13009002, rs72893068 and rs61739291) of *ZNF804A* of the 2 groups were sequenced using high-throughput gene sequencing. The association loci were compared by gender. The gene polymorphisms and severity of psychiatric symptoms were compared. **Results** There were no significant differences between the case and control groups in genotyping of rs72893068 and rs61739291, or allele frequency ($P > 0.05$). The G allele frequency of rs13009002 of the case group was 92.2% (1 728/1 874), higher than that of the control group 90.2% (1 690/1 874), and the difference was statistically significant ($\chi^2=4.026, P < 0.05$). The differences in dominant [$OR(95\%CI)=1.30(1.02-1.66)$], over-dominant [$OR(95\%CI)=1.28(1.00-1.63)$], and additive [$OR(95\%CI)=1.31(1.03-1.65)$] genetic patterns of rs13009002 between the 2 groups were statistically significant ($P < 0.05$). Among the male subjects, the dominant GG genotype and over-dominant GG/TT genotype at rs13009002 locus in the case group were more than those in the control group, and the differences were statistically significant ($\chi^2=11.944, 11.645; P < 0.01$). Among the male subjects, the frequency of G gene in the case group was higher than that in the control group, and the difference was statistically significant ($\chi^2=11.020, P < 0.01$). The score of negative symptoms of male patients was higher than that of female patients, and the score of general pathology, depression and activation was lower than that of female patients, with statistically significant difference ($t=2.003, 2.023, 3.296, 2.736; P < 0.05$). There was statistically significant difference in the scores of positive symptoms and thinking disorders among young, middle-aged and elderly patients ($F=1.189, 5.238; P < 0.05$). The scores of positive symptoms and thinking disorders of male patients with rs13009002 dominant GG genotype in the case group were higher than those with GT/TT genotype, and the difference was statistically significant ($t=2.970, 2.260; P < 0.05$). Male patients with over-dominant GG/TT genotype had higher scores of positive symptoms, thinking disorder and aggression than those with GT genotype, and the difference was statistically significant ($t=2.776, 2.244, 2.110; P < 0.05$). **Conclusions** The rs13009002 loci of *ZNF804A* gene is associated with the susceptibility of the first episode of schizophrenia in the Uygur nationality in China, and with the severity of mental symptoms in male patients. The positive mental symptoms of patients with dominant GG and over-dominant GG/TT genotype are more serious. The rs72893068 and rs61739291 loci lack association with schizophrenia in Chinese Uighurs.

【Key words】 Schizophrenia; Zinc finger protein 804A gene; Gene polymorphism; Uighur

Fund programs: National Natural Science Foundation (81660233, 81360209, 81960258); Xinjiang Medical University Innovation and Entrepreneurship Project (CXC2017031)

精神分裂症是常见的精神病性精神障碍,病因、发病机制尚未完全清楚,相关研究显示遗传和环境因素是其中之一,遗传度约80%^[1]。全基因组关联研究发现,锌指蛋白804A基因(zinc finger protein 804A gene, *ZNF804A*)可能是精神分裂症的致病风险基因之一^[2]。有研究发现*ZNF804A*可能与它相关的蛋白质相互作用调节树突形态和突触的发育,在胚胎时期高表达,影响大脑白质完整性,参与精神分裂症的病理生理机制^[3-5]。提示*ZNF804A*可能与精神分裂症“神经发育假说”相关。结合前期的研究^[6],选择3个位点进行关联分析。本研究旨在进一步了解*ZNF804A*基因多态性与我国维吾尔族精神分裂症患者潜在的关联性,探讨基因分型与精神症状严重程度度的相关性。

对象与方法

一、研究对象

于2015年7月至2018年6月,选取在新疆维吾尔

尔自治区喀什、和田精神卫生机构及新疆医科大学第一附属医院精神科就诊的937例首发精神分裂症患者为病例组。纳入标准:(1)符合DSM-IV中精神分裂症的诊断标准^[7];(2)未服用抗精神病性药物;(3)维吾尔族;(4)年龄 ≥ 18 岁;(5)三代以上居住于新疆地区;(6)各研究对象之间不存在血缘关系;(7)阳性与阴性症状量表(Positive and Negative Syndrome Scale, PANSS)得分 ≥ 39 分^[8]。排除标准:(1)父母两系三代中有其他民族;(2)合并其他精神疾病或神经系统疾病;(3)使用或依赖精神活性物质;(4)合并影响研究指标的疾,如贫血等;(5)精神发育迟滞;(6)有其他家族遗传疾病史;(7)处于妊娠期或哺乳期。937例患者中,男性632例,女性305例;青年(18~44岁)756例,中年(45~59岁)152例,老年(≥ 60 岁)29例。

同期选取与病例组性别、年龄相匹配的同机构的937名健康体检者为对照组。纳入标准:(1)三代以上居住于新疆地区;(2)维吾尔族;(3)年龄 ≥ 18 岁。

排除标准: (1) 父母两系三代有精神疾病史; (2) 有其他家族遗传疾病史。

本研究通过新疆医科大学第一附属医院伦理委员会审核批准(伦理批号: 20130616-89、20160218-23)。所有研究对象或者第一监护人同意参与本研究并签署知情同意告知书。

二、方法

1. 研究方法: (1) 收集一般资料。自行设计研究调查表收集受试者的性别、年龄。(2) 收集病例组临床资料。每年每季度采集1次患者的临床资料和生物样本。采用DSM-IV临床定式访谈检查患者的精神状况^[7], 使用PANSS评估患者的精神症状严重程度^[8], 由副主任及以上职称医师复诊确认。各评定工具的一致性均 ≥ 0.80 , 诊断一致性Kappa值均 ≥ 0.90 。收集的资料由2名无关人员独立录入数据库后进行比较。(3) 外周血采集。使用4 ml 乙二胺四乙酸抗凝管采集受试者肘静脉血3 ml, 先于 -20°C 的冰箱冷冻, 后及时转运至新疆医科大学的 -80°C 冰箱冷冻, 实验前用干冰冷冻转运至上海实验室。(4) DNA提取。使用天根基因提取盒(型号: DP319)抽提样本DNA组, 样本要求吸光度值 ≥ 1.65 且浓度 $\geq 15\text{ ng}/\mu\text{l}$ 。实验操作在上海Bio-X研究院实验室完成^[9]。(5) 基因检测和分析。使用第2代高通量测序仪HiSeq X Ten (Illumina公司, 美国)测序获得基因位点, 采用MMBP-Seq获得测序方案。(6) 数据分析。①分析ZNF804A基因rs13009002、rs72893068、rs61739291 3个位点的基因型和等位基因频率。②分析rs13009002位点的遗传模式, 在显性和超显性遗传模式中比较不同性别患者的基因型和等位基因频率。③比较不同性别、年龄患者的PANSS得分, 并比较rs13009002位点显性和超显性遗传模式下患者的PANSS得分。

2. 统计学方法: 采用R 4.2.1软件包进行统计学分析。连续变量采用Kolmogorov-Smirnov进行正态性检验, 符合正态分布的计量资料用均数 \pm 标准差($\bar{x} \pm s$)描述, 两组间比较采用独立样本t检验, 多组间比较采用单因素方差分析。计数资料用频率、百分数(%)表示, 组间比较采用 χ^2 检验或Fisher确切概率法。采用拟合优度 χ^2 检验样本基因型的Hardy-Weinberg遗传平衡度。使用SNP stats网站(<https://www.snpstats.net/>)对位点不同遗传模式进行分析。双侧检验, $P < 0.05$ 表示差异有统计学意义。

结 果

1. 两组受试者rs13009002、rs72893068、rs61739291

等位基因频率和基因分型比较: 两组受试者3个位点的基因型分布均符合Hardy-Weinberg遗传平衡度检验($P > 0.05$), 样本具有一定的代表性。两组受试者rs72893068和rs61739291位点的基因型和基因频率比较, 差异无统计学意义($P > 0.05$); 两组受试者rs13009002基因频率比较, 差异有统计学意义($P < 0.05$)。见表1。两组受试者rs13009002位点GG与GT基因型比较, 差异有统计学意义($\chi^2=4.026$, $P=0.045$)。

2. 不同遗传模式下两组受试者rs13009002位点基因分型比较: 两组受试者显性、超显性和加性遗传模式下的基因型比较, 差异有统计学意义($P < 0.05$), 见表2。

3. 两组不同性别受试者的rs13009002位点显性和超显性遗传模式比较: 在男性受试者中, 病例组显性GG基因型、超显性GG/TT基因型多于对照组, 差异有统计学意义($P < 0.01$)。在男性受试者中, 病例组G基因频率高于对照组, 差异有统计学意义($P < 0.01$)。见表3。

4. 不同性别、年龄患者的PANSS得分比较: 男性患者的阴性症状得分高于女性患者, 一般精神病理、激活性、抑郁得分低于男性患者, 差异有统计学意义($P < 0.05$)。青年患者阳性症状和思维障碍症状得分高于中年、老年患者, 差异有统计学意义($P < 0.05$)。见表4。

5. rs13009002位点不同遗传模式下男性患者的PANSS得分比较: 显性GG基因型男性患者的阳性症状和思维障碍得分高于GT/TT基因型男性患者, 差异有统计学意义($P < 0.05$); 超显性GG/TT基因型男性患者的阳性症状、思维障碍和攻击性得分高于GT基因型男性患者, 差异有统计学意义($P < 0.05$), 见表5。

讨 论

精神分裂症被认为是一种多基因与环境交互作用的遗传病^[1]。相关研究发现, 精神分裂症遗传表型与临床表型间存在关联性, 不同遗传背景的人群和种族, 临床表型随遗传表型的变化发生变化^[10-12]。ZNF804A基因多态性在人群的分布存在差异, 故在我国维吾尔族人群中探讨该基因多态性与精神分裂症及临床表型相关性有一定意义^[13-15]。ZNF804A位于2q32.1, 包含4个外显子和3个内含子, 长度341 122 bp, 能够编码锌指结合蛋白, 可翻译出1个由1 210个氨基酸残基构成的蛋白质, 主要

表1 两组受试者rs13009002、rs72893068、rs61739291位点的基因分型和基因频率比较

组别	例数	rs13009002					χ^2 值 ^a	P值 ^a
		GG基因型(例)	GT基因型(例)	TT基因型(例)	G基因频率(%)	T基因频率(%)		
病例组	937	793	142	2	92.2(1 728/1 874)	7.8(146/1 874)	4.827	0.090
对照组	937	758	174	5	90.2(1 690/1 874)	9.8(184/1 874)	2.214	0.331
χ^2 值			-			4.798		
P值			0.062			0.029		

组别	例数	rs72893068					χ^2 值 ^a	P值 ^a
		CC基因型(例)	TC基因型(例)	TT基因型(例)	C基因频率(%)	T基因频率(%)		
病例组	937	911	26	0	98.6(1 848/1 874)	1.4(26/1 874)	0.185	0.911
对照组	937	902	35	0	98.1(1 839/1 874)	1.9(35/1 874)	0.339	0.844
χ^2 值			1.373			1.350		
P值			0.241			0.245		

组别	例数	rs61739291					χ^2 值 ^a	P值 ^a
		AA基因型(例)	AC基因型(例)	CC基因型(例)	A基因频率(%)	C基因频率(%)		
病例组	937	911	25	1	98.6(1 847/1 874)	1.4(27/1 874)	3.434	0.180
对照组	937	907	30	0	98.4(1 844/1 874)	1.6(30/1 874)	0.248	0.883
χ^2 值			-			0.160		
P值			0.585			0.689		

注：- 采用Fisher确切概率法；^aHardy-Weinberg遗传平衡度检验。

表2 两组受试者rs13009002位点不同遗传模式的基因型比较

遗传模式	基因型	病例组(例)	对照组(名)	OR值(95%CI)	P值	AIC	BIC
共显性	GG	793	758	1.00			
	GT	142	174	1.28(1.01 ~ 1.63)	0.062 ^a	2 600.5	2 622.7
	TT	2	5	2.62(0.51 ~ 13.51)			
显性	GG	793	758	1.00			
	GT/TT	144	179	1.30(1.02 ~ 1.66)	0.032	2 599.3	2 615.9
隐性	GG/GT	935	932	1.00			
	TT	2	5	2.51(0.49 ~ 12.94)	0.452 ^a	2 602.6	2 619.2
超显性	GG/TT	795	763	1.00			
	GT	142	174	1.28(1.00 ~ 1.63)	0.048	2 600.0	2 616.6
加性	-	-	-	1.31(1.03 ~ 1.65)	0.024	2 598.9	2 615.5

注：AIC 赤池信息量准则；BIC 贝叶斯信息准则；^a采用Fisher确切概率法；- 无数据

表3 两组不同性别受试者rs13009002位点显性、超显性基因型和G、T基因频率比较

组别	例数	显性基因型(例)				超显性基因型(例)				基因频率(%)			
		GG	TG/TT	χ^2 值	P值	GG/TT	TG	χ^2 值	P值	G	T	χ^2 值	P值
男性													
病例组	632	543	89	11.944	0.001	545	87	11.645	0.001	92.8(1 173/1 264)		7.2(91/1 264)	
对照组	632	496	136			499	133			89.0(1 125/1 264)		11.0(139/1 264)	
女性													
病例组	305	250	55	1.751	0.186	250	55	2.423	0.120	91.0(555/1 264)		9.0(55/1 264)	
对照组	305	262	43			264	41			92.6(565/1 264)		7.4(45/1 264)	

在人脑中分布^[16-17]。Zhang等^[18]发现，rs13423388位点在ZNF804A基因与精神分裂症关联上具有增强子元件的功能，与专一的转录因子结合后能提高该基因的转录水平，与精神分裂症的易感风险相关。HaploReg v4.1网站信息显示，ZNF804A基因

rs13009002位点是rs13423388位点的完全相关位点($r^2=1$, $D'=1$)，并通过连锁不平衡与rs13423388位点在基因座上共同表达、共同遗传；rs72893068位点通过基因连锁不平衡与其相关位点增强组蛋白在人脑中标记，影响DNA序列；rs61739291位点存在错

表4 不同性别、年龄的维吾尔族首发精神分裂症患者的PANSS得分比较(分, $\bar{x} \pm s$)

项目	性别				年龄				
	女性(n=305)	男性(n=632)	t值	P值	青年(n=756)	中年(n=152)	老年(n=29)	F值	P值
PANSS	86.50 ± 24.68	84.97 ± 19.95	1.019	0.309	85.97 ± 21.23	83.01 ± 23.04	85.35 ± 23.19	1.189	0.305
阳性症状	20.84 ± 7.52	19.97 ± 6.82	1.769	0.076	20.55 ± 7.01	19.24 ± 6.97 ^a	17.72 ± 8.12 ^a	4.136	0.016
阴性症状	22.76 ± 8.06	23.81 ± 7.24	2.003	0.044	23.55 ± 7.35	22.84 ± 8.26	24.79 ± 8.04	1.016	0.362
一般精神病理	42.90 ± 13.78	41.19 ± 11.33	2.023	0.043	41.87 ± 12.15	40.93 ± 12.49	42.83 ± 12.04	0.494	0.611
症状群									
反应缺乏	11.23 ± 4.16	10.90 ± 3.75	1.213	0.225	10.99 ± 3.78	10.88 ± 4.12	12.14 ± 5.25	1.316	0.269
思维障碍	11.59 ± 4.54	11.15 ± 4.04	1.478	0.140	11.50 ± 4.17	10.58 ± 4.08 ^a	9.69 ± 5.28 ^a	5.238	0.005
激活性	6.64 ± 3.16	6.09 ± 2.72	2.736	0.006	6.29 ± 2.84	6.09 ± 3.03	6.59 ± 3.18	0.483	0.618
偏执	9.05 ± 4.35	9.33 ± 3.87	1.017	0.309	9.32 ± 3.99	8.93 ± 4.19	8.66 ± 4.51	0.902	0.407
抑郁	8.75 ± 4.54	7.75 ± 4.28	3.296	0.001	8.12 ± 4.50	7.96 ± 4.02	7.48 ± 3.37	0.352	0.703
攻击性	16.54 ± 6.96	16.44 ± 5.80	0.221	0.824	16.67 ± 6.15	15.82 ± 6.09	14.97 ± 7.67	2.063	0.128

注: PANSS 阳性与阴性症状量表; ^a与青年比较, $P < 0.05$

表5 rs13009002位点不同遗传模式下维吾尔族首发精神分裂症男性患者的PANSS得分比较(分, $\bar{x} \pm s$)

项目	显性基因				超显性基因			
	GG(n=543)	GT/TT(n=89)	t值	P值	GG/TT(n=545)	GT(n=87)	t值	P值
PANSS得分	85.49 ± 20.05	81.80 ± 19.13	1.675	0.096	85.46 ± 20.04	81.91 ± 19.18	1.592	0.114
阳性症状	20.29 ± 6.83	17.99 ± 6.43	2.970	0.003	20.27 ± 6.84	18.09 ± 6.39	2.776	0.006
阴性症状	23.79 ± 7.35	23.98 ± 6.52	0.229	0.819	23.79 ± 7.34	23.94 ± 6.58	0.177	0.860
一般精神病理	41.41 ± 11.42	39.83 ± 10.70	1.218	0.224	41.40 ± 11.41	39.87 ± 10.76	1.165	0.245
症状群								
反应缺乏	10.92 ± 3.80	10.74 ± 3.51	0.422	0.673	10.92 ± 3.79	10.77 ± 3.54	0.340	0.734
思维障碍	11.30 ± 4.04	10.26 ± 3.96	2.260	0.024	11.30 ± 4.05	10.25 ± 3.89	2.244	0.025
激活性	6.13 ± 2.73	5.85 ± 2.66	0.896	0.372	6.12 ± 2.73	5.92 ± 2.65	0.624	0.533
偏执	9.44 ± 3.92	8.67 ± 3.54	1.732	0.084	9.44 ± 3.92	8.67 ± 3.50	1.729	0.084
抑郁	7.80 ± 4.35	7.44 ± 3.85	0.733	0.464	7.79 ± 4.35	7.46 ± 3.88	0.673	0.501
攻击性	16.63 ± 5.83	15.34 ± 5.51	1.948	0.052	16.64 ± 5.80	15.23 ± 5.52	2.110	0.035

注: PANSS 阳性与阴性症状量表

义变异和编码序列变异,从而影响了大脑蛋白质的功能。

本研究结果显示,两组受试者rs72893068和rs61739291位点的基因分型和基因频率比较,差异无统计学意义;rs13009002位点基因频率比较,差异有统计学意义;rs13009002位点显性、超显性和加性遗传模式比较,差异有统计学意义,与Zhang等^[19]在汉族人群中的研究结果相似。本研究中,病例组性别比例不均衡,与一般流行病学特征中性别比例不一致,可能影响研究结果^[20]。因此,本研究对性别进行分组比较,结果显示rs13009002位点显性和超显性遗传模式男性患者的阳性症状、思维障碍得分比较,差异有统计学意义。基因多态性与精神分裂症关联性研究表明,不同性别间存在不同的结果,可能与病例组样本量较少有关^[21-23]。本研究除存在性别不均衡因素外,还可能与不同性别精神分裂

症遗传内表型和表观遗传学相关^[24-25],其具体中间机制有待进一步研究。

既往研究发现男性精神分裂症患者阴性症状更严重,情感症状严重程度较低^[26]。本研究显示,男性阴性症状较女性更明显,一般精神病理及抑郁、激活性症状群严重程度低于女性患者,与Giordano等^[26]的观点一致。男性一般为家庭经济主要承担者,精神症状及社会功能受损更易被关注,症状改善及功能恢复有利于缓解家庭压力。随着年龄增加,精神分裂症患者阳性症状逐渐减轻,包括思维障碍和攻击性症状等;而阴性症状逐渐加重^[27],如反应缺乏、情感体验减少,部分中老年患者脑功能甚至趋于衰退,这种临床现象学的变化符合精神分裂症自然病程的发展趋势,也可能与ZNF804A基因影响神经发育,尤其是幼年期突触形成及蛋白调控有关^[3]。

ZNF804A基因主要在人脑中高表达^[3],位点基

因多态性对额叶和顶叶大脑皮质灰质和白质体积产生显著的效应,对阳性维度的一些基因表达有影响,如幻觉、妄想等,并与精神分裂症患者症状的严重程度有较强的关联性^[28-29]。本研究显示,*ZNF804A*基因rs13009002位点显性GG基因型、超显性GG/TT基因型男性患者的阳性症状、思维障碍、攻击性得分较高。在阳性症状维度控制下可存在明显的激越、攻击倾向和自杀行为^[30]。该基因表达的异常可能会引起神经功能的紊乱从而导致精神症状的发生,但*ZNF804A*基因的神经生物学功能尚不清楚^[31]。后期可以从神经发育及神经病理学角度进一步研究,探讨该基因位点可能通过对脑发育的影响,进而影响临床表型,解释性别及年龄组间的临床特征差异。

本研究存在一定的局限性:(1)精神分裂症男、女整体患病比例差别不大,但本研究纳入的男、女患者比例不均衡,可能导致研究结果在女性中推广受限,今后研究需要增大样本量,同时加强混杂因素的控制。(2)精神分裂症受多种基因的遗传影响,临床表型影响因素众多,本研究纳入3个基因多态性位点,解释说明问题的能力有限,后期研究需要纳入更多的基因位点进一步论证。(3)本研究基因分型与精神症状严重程度关联强度中等,今后可筛选关联性更强的位点进行深入研究。

综上所述,*ZNF804A*基因rs13009002位点基因多态性与我国新疆地区维吾尔族精神分裂症的风险性增加相关联;两组受试者rs72893068和rs61739291位点基因多态性比较,差异无统计学意义。男性精神分裂症患者阴性症状较女性严重,随着年龄增加,患者阳性症状严重程度减轻,阴性症状增加。rs13009002位点基因多态性与男性患者精神症状严重程度有关,携带显性GG基因型和超显性GG/TT基因型的男性精神分裂症患者的阳性症状较重。目前相关因素之间关联的具体机制尚不清楚,未来将从社会-生物-心理等因素对其进行深入探索。

利益冲突 文章所有作者共同认可文章无相关利益冲突

志谢 感谢安治国、靳路、高帅帅在样本收集、数据整理等方面做出的贡献

作者贡献声明 设计与构思为孙乐乐,基金支持为师咏勇、伊琦忠,研究准备为徐斌、母代斌、傅松年,研究开展为史新玉,文章撰写及修改为孙乐乐,胡红星审校

参 考 文 献

[1] Jauhar S, Johnstone M, McKenna PJ. Schizophrenia[J]. Lancet, 2022, 399(10323): 473-486. DOI: 10.1016/S0140-6736(21)01730-X.

[2] Guardiola RM, Almodóvar PC, Lubeiro A, et al. A functional neuroimaging association study on the interplay between two schizophrenia genome-wide associated genes (CACNA1C and ZNF804A)[J]. Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci, 2022, 272(7): 1229-1239. DOI: 10.1007/00406-022-01447-z.

[3] Dong FP, Mao J, Chen M, et al. Schizophrenia risk ZNF804A interacts with its associated proteins to modulate dendritic morphology and synaptic development[J]. Mol Brain, 2021, 14(1): 12. DOI: 10.1186/s13041-021-00729-2.

[4] Zhou Y, Dong F, Lanz TA, et al. Interactome analysis reveals ZNF804A, a schizophrenia risk gene, as a novel component of protein translational machinery critical for embryonic neurodevelopment[J]. Mol Psychiatry, 2018, 23(4): 952-962. DOI: 10.1038/mp.2017.166.

[5] Zhou J, Bao Q, Liang S, et al. rs1344706 polymorphism of zinc finger protein 804a (ZNF804a) gene related to the integrity of white matter fiber bundle in schizophrenics[J]. Exp Ther Med, 2021, 22(1): 778. DOI: 10.3892/etm.2021.10210.

[6] 孙乐乐. ZNF804A基因rs1344706多态性与新疆维吾尔族精神分裂症的关联性研究[D]. 乌鲁木齐: 新疆医科大学, 2018.

[7] 许俊亭, 姜潮. DSM-IV临床定式访谈(SCID)的信度、效度研究进展[J]. 四川精神卫生, 2014, 27(3): 285-287.

[8] 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. DOI: 10.3969/j.issn.1000-6729.2015.04.005.

[9] 史新玉, 安治国, 孙乐乐, 等. PPP1R3A基因多态性与中国维吾尔族人群精神分裂症关联性研究[J]. 中国神经精神疾病杂志, 2019, 45(6): 356-360. DOI: 10.3969/j.issn.1002-0152.2019.06.008.

Shi XY, An ZG, Sun LL, et al. Association analysis of PPP1R3A gene polymorphism with schizophrenia in Uygur Chinese population[J]. Chin J Nerv Ment Dis, 2019, 45(6): 356-360.

[10] Alfimova MV, Korovaitseva GI, Lezheiko TV, et al. Interaction effects of season of birth and cytokine genes on schizotypal traits in the general population[J]. Schizophr Res Treatment, 2017, 2017: 5763094. DOI: 10.1155/2017/5763094.

[11] Jones-Jordan LA, Sinnott LT, Chu RH, et al. Myopia progression as a function of sex, age, and ethnicity[J]. Invest Ophthalmol Vis Sci, 2021, 62(10): 36. DOI: 10.1167/jovs.62.10.36.

[12] Qin W, Li WW, Wang Q, et al. Race-related association between APOE genotype and Alzheimer's disease: a systematic review and Meta-analysis[J]. J Alzheimers Dis, 2021, 83(2): 897-906. DOI: 10.3233/JAD-210549.

[13] Lezheiko TV, Romanov DV, Kolesina NY, et al. Data on association of the variation (rs1344706) in the ZNF804A gene with schizophrenia and its symptoms in the Russian population[J]. Data Brief, 2019, 24: 103985. DOI: 10.1016/j.dib.2019.103985.

[14] Esmaili A, Solimani S, Karimi F, et al. Association between rs1344706 polymorphism in the ZNF804A gene and the risk for schizophrenia[J]. Iran J Psychiatry, 2021, 16(4): 383-388. DOI: 10.18502/ijps.v16i4.7225.

[15] 王斌, 杨圣敏. 从蒙古人种典型体质特征发生率谈维吾尔族人种构成及演化[J]. 人类学学报, 2017, 36(2): 227-235. DOI: 10.16359/j.cnki.en11-1963/q.2017.0040.

Wang B, Yang SM. Uygur ethnic composition and evolution based on incidences of typical Mongoloid physical characteristics[J]. Acta Anthropologica Sinica, 2017, 36(2): 227-235.

- [16] O'Donovan MC, Craddock N, Norton N, et al. Molecular genetics of schizophrenia collaboration. Identification of loci associated with schizophrenia by genome-wide association and follow-up [J]. Nat Genet, 2008, 40(9): 1053-1055. DOI: 10.1038/ng.201.
- [17] Wang DD, Wang YX, Chen Y, et al. Ethnicity-dependent effects of Zinc finger 804A variant on schizophrenia: a systematic review and Meta-analysis [J]. Psychiatr Genet, 2021, 31(1): 21-28. DOI: 10.1097/YPG.0000000000000275.
- [18] Zhang QX, Zhao DB, Gu RY, et al. Study of a functional SNP rs13423388 in a novel enhancer element of schizophrenia-associated ZNF804A [J]. Asian J Psychiatr, 2022, 74: 103191. DOI: 10.1016/j.ajp.2022.103191.
- [19] Zhang R, Valenzuela RK, Lu S, et al. Is the conserved mammalian region of ZNF804A locus associated with schizophrenia? A population-based genetics analysis [J]. Schizophr Res, 2011, 133(1/3): 159-164. DOI: 10.1016/j.schres.2011.09.012.
- [20] 彭小冬, 谢海燕, 周志坚, 等. 2017年深圳市在册严重精神障碍患者流行病学特征分析 [J]. 现代预防学, 2019, 46(5): 777-788.
- [21] Nafisi-Far N, Ghafouri-Fard S, Panah AST, et al. A gender dimorphism in up-regulation of BACE1 gene expression in schizophrenia [J]. Metab Brain Dis, 2018, 33(3): 933-937. DOI: 10.1007/s11011-018-0205-7.
- [22] Sozuguzel MD, Sazci A, Yildiz M. Female gender specific association of the Reelin (RELN) gene rs7341475 variant with schizophrenia [J]. Mol Biol Rep, 2019, 46(3): 3411-3416. DOI: 10.1007/s11033-019-04803-w.
- [23] 王冬思, 王兵, 候惠娴, 等. GRIA2基因多态性与中国北方汉族人群精神分裂症的关联研究 [J]. 中国优生与遗传杂志, 2021, 29(12): 1713-1718. DOI: 10.13404/j.cnki.cjbhh.20220118.010.
Wang DS, Wang B, Hou HX, et al. Association between GRIA2 gene polymorphisms and schizophrenia in Han population in northern China [J]. Chinese Journal of Birth Health & Heredity, 2021, 29(12): 1713-1718.
- [24] DiLalla LF, McCrary M, Diaz E. A review of endophenotypes in schizophrenia and autism: the next phase for understanding genetic etiologies [J]. Am J Med Genet C Semin Med Genet, 2017, 175(3): 354-361. DOI: 10.1002/ajmg.c.31566.
- [25] Srivastava A, Dada O, Qian J, et al. Epigenetics of schizophrenia [J]. Psychiatry Res, 2021, 305: 114218. DOI: 10.1016/j.psychres.2021.114218.
- [26] Giordano GM, Bucci P, Mucci A, et al. Gender differences in clinical and psychosocial features among persons with schizophrenia: a mini review [J]. Front Psychiatry, 2021, 12: 789179. DOI: 10.3389/fpsy.2021.789179.
- [27] 霍洪林, 刘肇瑞, 黄悦勤, 等. 精神分裂症患者临床特征及相关影响因素 [J]. 中国心理卫生杂志, 2021, 35(12): 991-998. DOI: 10.3969/j.issn.1000-6729.2021.12.003.
Huo HL, Liu ZR, Huang YQ, et al. Clinical characteristics and related factors in patients with schizophrenia [J]. Chinese Mental Health Journal, 2021, 35(12): 991-998.
- [28] Sun Y, Hu D, Liang J, et al. Association between variants of zinc finger genes and psychiatric disorders: systematic review and Meta-analysis [J]. Schizophr Res, 2015, 162(1/3): 124-137. DOI: 10.1016/j.schres.2015.01.036.
- [29] Wassink TH, Epping EA, Rudd D, et al. Influence of ZNF804a on brain structure volumes and symptom severity in individuals with schizophrenia [J]. Arch Gen Psychiatry, 2012, 69(9): 885-892. DOI: 10.1001/archgenpsychiatry.2011.2116.
- [30] Purves-Tyson TD, Brown AM, Weissleder C, et al. Reductions in midbrain GABAergic and dopamine neuron markers are linked in schizophrenia [J]. Mol Brain, 2021, 14(1): 96. DOI: 10.1186/s13041-021-00805-7.
- [31] 索星博, 翟金国. ZNF804A与精神分裂症的相关性研究新进展 [J]. 精神医学杂志, 2021, 34(5): 477-480. DOI: 10.3969/j.issn.2095-9346.2021.05.021.

(收稿日期: 2022-08-31)

(本文编辑: 赵金鑫)

· 消息 ·

《神经疾病与精神卫生》杂志关于启用新域名的通知

《神经疾病与精神卫生》杂志网站新版本已正式上线, 现已启用新域名(www.jnmh.cn), 原域名(www.ndmh.com)已停止使用。欢迎通过新域名访问我刊官方网站(<http://www.jnmh.cn/>)。如有疑问请致电: (010) 83191160、83191161。

《神经疾病与精神卫生》杂志社