

色氨酸羟化酶 A218C 基因多态性与精神分裂症遗传关联性研究的 Meta 分析

杨汝阳 仇剑峯 谢斌

【摘要】 目的 综合分析色氨酸羟化酶(TPH)A218C 基因多态性与精神分裂症遗传易感性的关系。方法 检索国内外数据库中有关精神分裂症与 A218C 相关性研究的文献,按照纳入与排除标准进行筛选,获得 2017 年 5 月份以前公开发表的病例对照研究的资料,评价文献质量后采用 Stata 14.0 软件对 A218C 多态性做 Meta 分析。结果 共纳入 11 个病例对照研究,包括 3 419 例精神分裂症患者和 4 048 例对照。Meta 分析显示 TPH 218A 等位基因能够增加精神分裂症的易感性,但存在种族差异,携带 A 等位基因的白种人群罹患精神分裂症的风险更高。结论 TPH A218C 基因多态性与精神分裂症相关,可能是发生该病的危险因素。

【关键词】 精神分裂症; 色氨酸羟化酶; 单核苷酸多态性; Meta 分析; A218C
doi: 10.3969/j.issn.1009-6574.2017.12.010

Genetic correlation research between tryptophan hydroxylase gene A218C polymorphism and schizophrenia: a Meta analysis YANG Ru-yang, QIU Jian-yin, XIE Bin. Shanghai Mental Health Center, Shanghai Jiao Tong University School of Medicine, Shanghai 200030, China

【Abstract】 Objective To make a comprehensive analysis of the association between tryptophan hydroxylase (TPH) gene A218C polymorphism and the susceptibility to schizophrenia. **Methods** Retrieval of literature on the relevance of schizophrenia and A218C in the domestic and foreign databases was conducted. Case-control studies published before May 2017 were obtained by screening in accordance with the inclusion and exclusion criteria. After evaluating the quality of literature, Stata 14.0 software was used to do Meta analysis on A218C polymorphism. **Results** A total of 11 case-control studies were incorporated, including 3 419 cases of schizophrenia and 4 048 controls. Meta analysis showed that TPH 218A allele can increase the susceptibility to schizophrenia, but with racial differences. The white people carrying A allele had a higher risk of suffering from schizophrenia. **Conclusions** TPH A218C gene polymorphism is associated with schizophrenia, which may be a risk factor for schizophrenia.

【Key words】 Schizophrenia; Tryptophan hydroxylase; Single nucleotide polymorphisms; Meta-analysis; A218C

精神分裂症是一种常见而复杂的精神疾病,全球终身患病率为 1%。精神分裂症个体易感性的差异在很大程度上是遗传的,大约有 80% 的遗传性^[1]。过去几十年的 5-羟色胺(5-HT)缺陷假说认为脑脊液中 5-HT 或其代谢产物 5-羟吲哚乙酸(5-HIAA)的减少与精神分裂症有着直接联系^[2],而人色氨酸羟化酶(TPH)是 5-羟色胺合成的限速酶,TPH A218C 多态性位于内含子 6 上,本身不会引起氨基酸序列的改变,但它可能通过前 mRNA 的拼接、mRNA 的二级结构和稳定性影响转录和翻译,也可能与附近的基因存在连锁不平衡,从而影响 TPH 的

表达。有研究发现 TPH 218A 等位基因是精神分裂症的易感基因,但也存在一致的研究,这可能是样本量不足,种族、地区的差异,研究质量的高低等造成的。Meta 分析可以对多个病例对照研究的数据进行分析并计算其合并效应量,可以弥补单个研究的不足之处。为此,我们更全面地收集国内外有关 TPH A218C 多态性的病例对照研究,以系统评价 TPH A218C 基因多态性与精神分裂症之间的关系。

1 资料与方法

1.1 文献纳入与排除标准

1.1.1 纳入标准 (1)国内外所有已公开发表的 TPH A218C 基因多态性与精神分裂症关联分析研究,以精神分裂症患者为病例组,以健康人为对照组;(2)病例

作者单位: 200030 上海交通大学医学院附属精神卫生中心
通讯作者: 仇剑峯 Email: Jianyin_Qiu@163.com

组为符合ICD-10或DSM-III-R/DSM-IV或CCMD-3诊断标准的精神分裂症患者;对照组为无精神疾病的健康人群,来源和入组标准叙述合理;(3)文献提供可供分析的病例组和对照组的基本资料,有直接或者间接的基因型频数分布;(4)采用了规范化的基因多态性检测技术;(5)对于样本重复的研究,纳入最近或者较大样本量的研究;(6)对照组基因型频率符合Hardy-Weinberg遗传平衡定律。

1.1.2 排除标准 (1)没有可用的原始数据、重复发表、统计不当、数据不全或错误的文献;(2)非临床研究、综述、专家评论、Meta分析等。

1.2 方法

1.2.1 检索策略 计算机网络检索中国期刊全文数据库(CNKI)、维普中国科技期刊数据库、万方数字化期刊全文数据库3个中文数据库和世界文献数据库(PubMed)、循证医学图书馆(Cochrane Library)2个外文数据库,检索时限均为建库起至2017年5月。文献检索采用主题词、关键词和自由词相结合的方式,并依据相应的数据库采用相应的检索策略。为了提高文献的查全率,对纳入文献的参考文献进行手工检索,以获取信息纳入漏查文献。检索格式如下: [(tryptophan hydroxylase) OR TPH] AND schizophrenia; (色氨酸羟化酶OR TPH) AND精神分裂症。

1.2.2 数据提取 由两组研究人员(每组至少两名)独立阅读文献的题目和摘要,对可能符合纳入标准的文献进一步仔细阅读,并交叉核对拟选文献。采用统一制定的数据收集量表,由两组人员独立提取相关数据,再次交叉核对,如有不一致,讨论后解决。主要提取以下资料:第一作者、发表时间、地区、种族、基因检测技术、病例组和对照组的基因频数等。依据基因关联性研究报告(STrengthening the REporting of Genetic Association Studies, STREGA)标准对纳入文献进行质量评价。评价项目包括:样本量是否充分、诊断标准是否明确、分组是否匹配、对照组基因型是否符合Hardy-Weinberg遗传平衡定律、基因检测技术是否合理、数据是否完善。满足一条记1分,总共6分, ≥ 3 分者则质量可靠。

1.3 统计学方法 (1)HWE检验:利用 χ^2 检验、HWE拟合法则检验对照组的基因型频数是否符合Hardy-Weinberg遗传平衡定律。(2)Meta分析:计算合并数据的OR值及95%CI用以评价A218C多态性与精神分裂症易感性之间的关系强度,并对合并OR值的显著性进行Z检验。累积Meta分析用以评估OR值随着加入新的研究结果的动态变化趋势。(3)确定最佳遗传模型:遗传模型包括等位基因模

型、显性模型、隐性模型、共显性和超显性模型,依据Thakkinstian等的方法确定最合适的遗传模型^[3]。(4)Meta回归分析:分别以种族、国别、发表年份、样本量、对照组来源为变量进行单变量Meta回归分析,进一步挖掘各研究间的异质性来源,从而完成亚组分析。(5)敏感性分析和发表偏倚检验:敏感性分析是逐一删除纳入研究重新进行Meta分析以评价单一研究对关联结果的影响。采用Beeg's漏斗图和Egger's线性回归分析评价纳入文献是否存在发表偏倚。

2 结果

2.1 文献筛选结果 检索5个数据库共得到相关文献209篇(中文66篇,外文143篇),认真阅读文献的题目、摘要排除明显不相关文献192篇,初筛得到文献17篇。全文下载余下的17篇文献(13篇外文,4篇中文)并仔细阅读,并手动下载参考文献中的相关文献5篇(全部为外文文献),最后按照纳入及排除标准去除11篇(对照组基因型频率不符合Hardy-Weinberg遗传平衡定律1篇,样本重叠文献2篇,综述1篇,Meta分析1篇,非A218C基因多态性6篇),逐层筛选后最终纳入11个研究。

2.2 纳入文献基本特征 见表1。纳入研究文献中总样本量为7 467例(3 419例精神分裂症患者和4 048例对照)。有8篇研究种族为亚洲人群,有3篇为欧洲人群,其中1篇提供男、女性别组数据。纳入的文献中对照组均为无精神疾病的健康人群(7篇来源于医院,4篇来源于社区),病例组均采用了明确的精神分裂症诊断系统(1篇采用ICD-10诊断标准,8篇采用DSM-IV系统,4篇采用DSM-III-R系统);对照组基因型频率符合Hardy-Weinberg遗传平衡定律;均采用了规范的基因位点检测技术(9篇研究采用聚合酶链反应-限制性片段长度多态性,1篇研究采用扩增阻滞突变系统-聚合酶链反应,1篇具体不详);均提供研究对象的一般人口学资料,对性别和年龄进行统计分析,只有4个研究的两组人口学特征相匹配;只有2个研究进行了效度计算。纳入文献的质量分数4~5分,质量可靠。

2.3 A218C等位基因与精神分裂症易感性的Meta分析结果 见图1。在总的研究人群中异质性检验 $\chi^2=38.3$, $P=0.094$,故采用固定效应模型分析,得出A等位基因能增加精神分裂症的易感性($OR=1.16$, $P<0.001$)。累积Meta分析图所示,随着研究数目的增加,OR值波动越来越小,95%CI也逐渐缩窄,结论更加稳定。

2.4 A218C基因型与精神分裂症易感性的Meta分析结果 见图2。在总的研究人群中,基因型的Meta

表1 纳入文献的基本特征(病例组/对照组)

第一作者	发表时间(年)	地区	种族	基因检测技术	样本量(人)	A218C基因型频数			P值	质量评分(分)
						AA	AC	CC		
Paik等 ^[4]	2000	韩国	黄种人	A	217/236	64/66	103/116	50/54	0.82	4
Hong等 ^[5]	2000	台湾	黄种人	A	196/251	60/42	85/135	51/74	0.14	5
Serretti等 ^[6]	2001	意大利	白种人	A	210/380	44/48	102/191	64/141	0.18	5
Takahiro等 ^[7]	2004	日本	黄种人	A	51/148	17/30	25/83	9/35	0.13	4
Liu等 ^[8]	2006	中国	黄种人	B	599/174	147/41	292/84	160/49	0.67	4
Zaboli等 ^[9]	2006	北欧	白种人	A	155/253	32/38	89/126	34/89	0.54	4
王丛辉等 ^[10]	2007	中国	黄种人	A	212/168	56/36	113/84	43/48	0.95	5
Yuichiro等 ^[11]	2007	日本	黄种人	A	410/440	107/120	205/200	98/120	0.06	5
Peter等 ^[12]	2009	北欧	白种人	C	830/1464	149/203	391/691	290/570	0.78	4
Kyoichi等 ^[13]	2010	日本	黄种人	A	337/369	-	-	-	>0.05	4
Yong等 ^[14]	2011	韩国	黄种人	A	202/165	58/56	101/76	43/33	0.44	5

注: A 聚合酶链反应-限制性片段长度多态性; B 扩增阻滞突变系统-聚合酶链反应; C 其他; P值为 Hardy-Weinberg 遗传平衡检验结果; -该文献仅提供等位基因频率

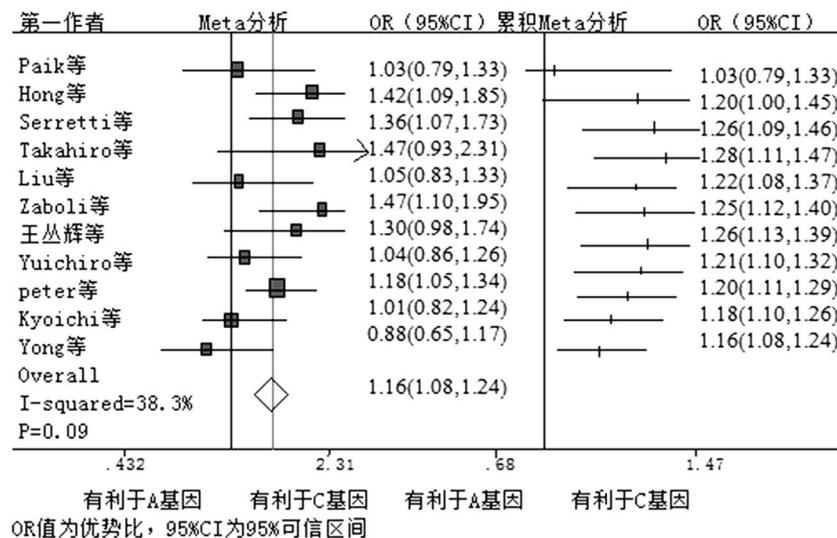


图1 TPH A281C 基因多态性与精神分裂症易感性的Meta分析(A: C型)

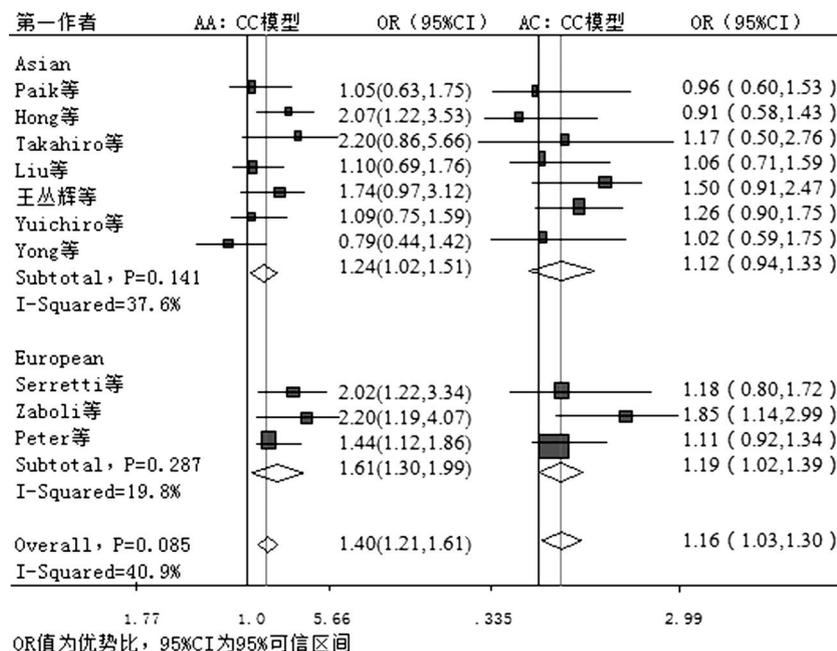


图2 TPH A218C 基因多态性与精神分裂症的易感性Meta分析森林图

分析结果显示AA基因型相比CC基因型精神分裂症的风险高($OR_1=1.40, P<0.001$), AC基因型相比CC基因型精神分裂症的风险高($OR_2=1.16, P=0.015$), AA基因型相比AC基因型精神分裂症的风险高($OR_3=1.20, P=0.006$), 因为 $OR_1 > OR_2 > 1$ 且 $OR_1 > OR_3 > 1$, 依据Thakkinstian等的方法提示A218C基因属于共显性遗传, 故选择AA: CC和AC: CC模型做森林图分析。如图2所示, 亚洲组、欧洲组的AA基因型以及欧洲组的AC基因型较CC基因型精神分裂症的风险高, 差异有统计学意义, $95\%CI > 1$ 。但是亚洲组AC基因型与精神分裂症的风险无关, $95\%CI=0.94\sim 1.33$ 。

2.5 研究间的异质性Meta回归分析 以AA: CC为模型对异质性进行 χ^2 检验, $P=0.085$, OR值变异对异质性的贡献为 $I^2=40.9\%$, 研究之间的方差分量为 $Tau^2=0.0405$, 表明各研究之间存在异质性。为了探讨病例特征(辅变量)对合并效应的影响, 明确各研究之间异质性的来源, 所以对各研究的出版年、种族、国别、样本量、文献质量评分、对照组来源做单变量Meta回归分析, 以LogOR为因变量, LogOR的标准误为变异度, 采用限制性最大似然法(REML), 结果显示 P 均 >0.1 , 提示异质性与定义的协变量无关。之后做多个变量的Meta回归分析, 假设采用REML法, 将多个协变量均纳入Meta回归模型, $P > 0.1$, 提示异质性与定义的协变量无关。

2.6 亚组分析 见表2。分别根据地区、对照组来源进行亚组Meta分析, 从表2中可以看出各亚组间的研究存在异质性($P_1 > 0.05$)。在地区亚组中亚洲组、欧洲组的AA基因型和欧洲组的AC基因型均较CC基因型增加精神分裂症的患病风险, 而亚洲组的AC基因型较CC基因型并不能增加患病风险($P > 0.05$)。在对照组来源亚组中发现医院、社区来源的AA基因型和社区来源的AC基因型均较CC基因型增加精神分裂症的患病风险, 而医院来源的AC基因

型较CC基因型并不能增加患病风险($P > 0.05$)。说明AC基因型与精神分裂症的易感性具有地区、对照组来源差异。

2.7 敏感性分析和发表偏倚检验 见图3。以AA: CC为模型, 在全部研究中剔除任何一项研究再次做Meta分析, 当剔除Serretti等^[6]的研究后, 效应合并量变化最大($OR=1.313, P=0.001, 95\%CI=1.124\sim 1.533$); 而且在所有的Meta分析中 $95\%CI$ 均 $>1, P$ 均 <0.05 , 说明每个单项研究都不足以逆转总的Meta分析结果。发表偏倚分析Begg's漏斗图显示纳入的研究在各遗传模型的图形分布中基本对称, 没有发现明显的偏倚。进一步的Begg's检验结果 $Z=1.07, P=0.283$; Egger's检验结果 $t=0.98, P=0.357$, 均提示纳入文献无明显发表偏倚。

3 讨论

精神分裂症是一种常见而病因尚未完全阐明的精神疾病, 其严重性给社会和家庭带来了沉重的负担。流行病学调查、家族史、双生子、寄养家庭的研究证明了这种疾病具有遗传基础^[15]。长久以来对复杂疾病的遗传学研究表明多个易感基因往往构成一组疾病各种亚型的遗传基础, 因此找到精神分裂症的易感基因位点有着重要的临床意义, 可以指导疾病的诊断、治疗及预后判断。有大量的病例对照研究已经证实了位于TPH上的单核苷酸多态性(SNP)A218C与精神分裂症之间的关系, 但是研究结果之间仍存在分歧。病例对照研究分析基因的SNP和精神疾病的关联性容易产生分歧, 这是因为常见的精神疾病可能有相同的基因变异, 另外一方面因为每一个位点所赋予的疾病易感性相对较小, 所以需要评估大量的样本去识别多基因疾病的候选基因。最近的全基因组研究和荟萃分析透露, 一个常见的基因多态性对精神分裂症易感性的效应的OR仅为1.2或者更少^[16]。因此, 想要得到一个合适的

表2 不同人群亚组AA和AC基因型与精神分裂症关联性的Meta分析

共显性遗传模型	组别	研究例数	异质性检验		合并效应值及显著性检验			
			χ^2 值	P_1 值	OR值	95%CI	Z值	P值
AA: CC	全部研究	3 469	15.23	0.09	1.40	1.21~1.61	4.57	0.00
	亚洲组	1 767	9.62	0.14	1.24	1.02~1.51	2.19	0.03
	欧洲组	1 702	2.50	0.29	1.61	1.30~1.99	4.40	0.00
	医院来源	1 089	5.37	0.15	1.33	1.05~1.69	2.36	0.02
	社区来源	2 380	9.61	0.09	1.44	1.21~1.61	3.94	0.00
AC: CC	全部研究	5 347	7.19	0.62	1.16	1.03~1.30	2.44	0.02
	亚洲组	2 569	3.19	0.79	1.12	0.94~1.33	1.27	0.21
	欧洲组	2 778	3.75	0.15	1.19	1.02~1.40	2.15	0.03
	医院来源	1 579	2.96	0.40	1.15	0.93~1.41	1.26	0.21
	社区来源	3 768	4.22	0.52	1.16	1.01~1.34	2.09	0.04

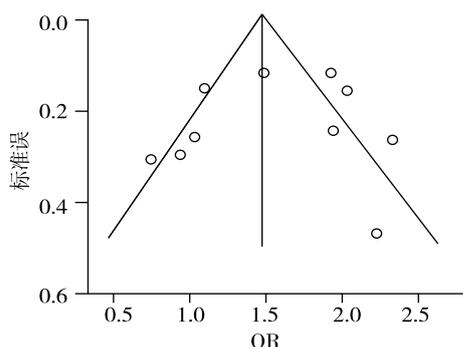


图3 Begg's 漏斗图

证明基因与精神分裂症之间的联系，病例组和对照组至少都需要 1 000 个样本^[17]。由于没有适当的方法去收集足够的精神分裂症患者，对于质量良好的小样本的对照研究进行 Meta 分析是有一定意义的。

本研究发现 A 等位基因携带者罹患精神分裂症的风险增加 16%，风险稍强。以 AA 基因型风险为最高，为 40%，AC 基因型仅为 16%，可能因为纯合突变更加减弱了 TPH 的活性，从而增加精神分裂症的易感性。亚组分析显示携带 A 等位基因的欧洲组比亚洲组更容易罹患精神分裂症，携带 AA 基因型的欧洲组风险为 61%，而携带 AA 基因型的亚洲组风险仅为 24%，携带 AC 基因型的欧洲组风险为 19%，而携带 AC 基因型的亚洲组风险为 12%。

这次 Meta 分析所纳入的研究间具有明显的异质性，但是经过单因素和多因素 Meta 回归分析未找到明显的异质性来源。这次研究所纳入的文献质量可靠(评分 4~5 分)，纳入的样本量大，敏感性分析提示结果可靠，不受单一研究的影响，并且 Begg's 漏斗图及定量 Egger's 分析未见明显的发表偏倚。然而本研究也存在不足之处：首先，有的纳入文献并未提供详细的人口学特征，因此难以分析混杂因素对于结果的干扰；其次，只有 1 篇纳入文献提供了男、女性别组基因型频数，因此无法进行性别亚组分析，所以 TPH A218C 多态性与精神分裂症的关系是否具有性别差异需要进一步研究。

综上所述，本次的研究表明 TPH A218C 多态性与精神分裂症显著相关，但存在种族差异，携带 A 等位基因的白种人群罹患精神分裂症的风险更高；基于精神分裂症是基因和环境相互作用的结果这一事实，因此将来有必要开展大样本、多中心的、多种族的病例对照研究，深入探讨基因-基因和基因-环境在精神分裂症发生过程中的相互作用。

参 考 文 献

[1] O' donovan MC, Williams NM, Owen MJ. Recent advances in

the genetics of schizophrenia[J]. *Hum Mol Genet*, 2003, 12 Suppl 2: R125-R133.

[2] Yanowitch R, Coccaro EF. The neurochemistry of human aggression[J]. *Adv Genet*, 2011, 75: 151-169.

[3] Altman DG, Bland JM. Statistics Notes: Comparing several groups using analysis of variance[J]. *Bmj*, 1996, 312(7 044): 1 472-1 473.

[4] Paik I, Toh K, Kim J, et al. TPH gene may be associated with suicidal behavior, but not with schizophrenia in the Korean population[J]. *Hum Hered*, 2000, 50(6): 365-369.

[5] Hong CJ, Tsai SJ, Wang YC. Association between tryptophan hydroxylase gene polymorphism (A218C) and schizophrenic disorders[J]. *Schizophr Res*, 2001, 49(1/2): 59-63.

[6] Serretti A, Lilli R, Lorenzi C, et al. Tryptophan hydroxylase gene and major psychoses[J]. *Psychiatry Res*, 2001, 103(1): 79-86.

[7] Sekizawa T, Iwata Y, Nakamura K, et al. Childhood-onset schizophrenia and tryptophan hydroxylase gene polymorphism[J]. *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet*, 2004, 128B(1): 24-26.

[8] Liu X, Li H, Qin W, et al. Association of TPH1 with suicidal behaviour and psychiatric disorders in the Chinese population[J]. *J Med Genet*, 2006, 43(2): e4.

[9] Zaboli G, Jönsson EG, Gizatullin R, et al. Tryptophan hydroxylase-1 gene variants associated with schizophrenia[J]. *Biol Psychiatry*, 2006, 60(6): 563-569.

[10] 王从辉, 石玉中, 吕路线, 等. 色氨酸羟化酶基因多态性与精神分裂症的关联研究[J]. *中国神经精神疾病杂志*, 2007, 33(8): 478-479.

[11] Watanabe Y, Nunokawa A, Kaneko N, et al. The tryptophan hydroxylase 1 (TPH1) gene and risk of schizophrenia: a moderate-scale case-control study and meta-analysis[J]. *Neurosci Res*, 2007, 59(3): 322-326.

[12] Saetre P, Lundmark P, Wang A, et al. The tryptophan hydroxylase 1 (TPH1) gene, schizophrenia susceptibility, and suicidal behavior: a multi-centre case-control study and meta-analysis[J]. *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet*, 2010, 153B(2): 387-396.

[13] Shiroiwa K, Hishimoto A, Mouri K, et al. Common genetic variations in TPH1/TPH2 genes are not associated with schizophrenia in Japanese population[J]. *Neurosci Lett*, 2010, 472(3): 194-198.

[14] Kim YK, Yoon HK. Effect of serotonin-related gene polymorphisms on pathogenesis and treatment response in Korean schizophrenic patients[J]. *Behav Genet*, 2011, 41(5): 709-715.

[15] Prasad S, Semwal P, Deshpande S, et al. Molecular genetics of schizophrenia: past, present and future[J]. *J Biosci*, 2002, 27 (1 Suppl 1): 35-52.

[16] O' Donovan MC, Craddock NJ, Owen MJ. Genetics of psychosis; insights from views across the genome[J]. *Hum Genet*, 2009, 126(1): 3-12.

[17] Abou-Sleiman PM, Hanna MG, Wood NW. Genetic association studies of complex neurological diseases[J]. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 2006, 77(12): 1 302-1 304.

(收稿日期: 2017-11-11)