

DOI:10.3969/j.issn.1000-9760.2016.03.014

双相情感障碍的遗传学*

续稳稳[▲] 综述 刘传新[△] 审校

(济宁医学院, 济宁 272067)

摘 要 双相情感障碍(bipolar disorder, BD)又称心境障碍,目前其发病机制尚不明确。BD 具有遗传性,目前发现一些染色体区域和特定基因与 BD 相关,但尚不能明确这些特定基因的参与或序列变异的发生与 BD 的关系。因此,仍需进行大量研究来进一步探究 BD 遗传方式。

关键词 双相情感障碍;遗传学

中图分类号:R749.4 **文献标识码**:A **文章编号**:1000-9760(2016)06-202-04

The genetics of bipolar disorder

XU Wenwen, LIU Chuanxin

(Jining Medical University, Jining 272067, China)

Abstract: Bipolar disorder is also known as mood disorders and the pathogenesis is unclear until now. Family and twin studies have confirmed the genetics of bipolar disorder. Although the researchers have discovered some related chromosomal regions and specific genes, they have not confirmed the relationship between the involvement of any specific gene or sequence variant and the bipolar disorder. The scholars both at home and abroad still needs a lot of studies to explore the genetics of bipolar disorder. We review the research status of the genetic of bipolar disorder in this paper.

Keywords: Bipolar disorder; Genetics

双相情感障碍(bipolar disorder, BD)是心境障碍的一种类型,患者常伴有思维和行为障碍以及精神病性症状的特征(妄想和幻觉)。目前临床上尚无 BD 诊断性测试,仅依据临床特征来协助诊断。双生子和家系调查研究已证实 BD 具有遗传性。但由于对 BD 发病机制了解有限以及 BD 本身遗传和表型的复杂性等因素的影响,使得一些相关研究涉及的染色体区域和特定基因尚未得到明确证实,部分研究结果也不一致。本文就有关 BD 遗传学的研究进展作一综述。

1 BD 的遗传流行病学

目前,双生子研究表明 BD 的家族性主要是受

到遗传影响,同卵(monozygotic, MZ)双胞胎(基因完全相同)间的同病率显著高于异卵(dizygotic, DZ)双胞胎(平均 50% 基因相同)。Kieseppa 等^[1]研究发现同性双生子对 BD 遗传风险高达 93%。基因对 BD 易感性的影响随着与 BD 先证者血缘关系的疏远而变化,其风险是逐步降低的。根据与 BD 先证者的亲疏关系可以将患病风险狭义的指数化为:没有关系的普通人群 0.5% ~ 1.5%;一级亲属 5% ~ 10%;单卵双生子 40% ~ 70%^[2]。

2 双相障碍的分子遗传学

MZ 双生子的同病率不是 100%,说明虽然基因很可能是 BD 的必然病因,但却不能够充分的解释它的发病机理。目前尚未发现可导致 BD 的单基因突变,但是一些相关的特定基因得到了更多的关注。例如:二酯酰甘油激酶 eta(DGKH)的单核苷酸多态性(SNP)位点与 BD 的关联性,L 型钙离

* [基金项目] 山东省卫生厅基金(2013WS0332);山东省教育厅基金(J12LL12)

△ [通信作者] 刘传新, E-mail: liuchuanxin2003b@163.com

▲ 续稳稳, 济宁医学院 2013 级研究生

子通道 $\alpha 1C$ 亚基基因 (CACNA1C) 基因产物通过影响钙离子通道活动对神经回路产生的影响以及涉及精神分裂症的精神分裂症断裂基因 1 (DISC1), G72/G30 位点 D-氨基酸氧化酶激活剂 (DAOA) 基因和神经调节蛋白 1 (NRG1) 潜在参与了 BD 发生发展。随着全基因组测序技术的发展, 研究那些对 BD 易感性有较小影响的罕见基因突变也将成为可能。

3 BD 的遗传学研究

3.1 连锁基因研究

研究人员对受 BD 严重影响的家系和大量受影响的双胞胎进行了很多系统性的基因筛查。Gonzalez 等^[3] 研究发现, 8q24、14q32 和 2q13-q14 是 BD 的易感基因位点。这些区域可能参与拉丁美洲人 BD 的发病。但与其它有关家族疾病(精神性的和非精神性的)的连锁基因研究一样, 并未发现对 BD 具有主效应的基因位点。由于连锁模式的重复性有限, 因此, 也很难准确的验证参与 BD 的基因位点。

3.2 候选基因研究

既往很多研究工作主要集中在遗传关联研究上, 目的是检测受影响个体的特定等位基因是否比对照组(病例对照研究)更为常见, 或者特定变异从父母传递给受影响个体是否比预期的更频繁(家系研究)。在这些候选基因中, 单胺氧化酶 a、儿茶酚-O-甲基转移酶 (COMT) 和 5-羟色胺转运体受到了广泛关注。而且由于 BD 的发作具有显著的昼夜节律性, 那些位于下丘脑的视交叉上核, 可以控制主要的分子生物钟的基因也成了研究焦点。目前已经有些人类遗传研究涉及与心境障碍昼夜节律性相关的特定基因, 并发现分子生物钟基因多态性与疾病和其表型特殊性间有一定的关联性^[4]。

精神分裂症中涉及的 3 种基因, 包括 DISC1、DAOA、NRG1, 由于它们潜在参与了 BD 的发生而被广泛关注。其他候选基因, 比如精神分裂症易基因 (DTNBP1)、色氨酸羟化酶 2 基因 (TPH2)、多巴胺 D_4 受体基因 (DRD4) 和 5-羟色胺转运体基因 (SLC6A3), 与 BD 的关联也得到了一些研究的支持, 但它们与 BD 关联并不显著。Porcelli 等^[5] 选取了 184 名重度抑郁症患者、170 名双相障碍患者

和 170 名健康对照者作为研究对象来探索 Abelson helper integration site-1 (AHI1) 基因内 4 个 SNP 是否与严重抑郁症 (MD) 和 BD 相关联, 以及他们是否可以预测情感障碍的临床结果。研究发现, AHI1 变异可能导致情感障碍的易感性, 且 rs9647635 是最有可能的候选基因多态性位点。5-羟色胺转运体基因 SLC1A2 基因^[6] 的潜在功能性罕见变异也被发现可能会增加精神疾病的易感性。当然这也只是探索性的发现, 还需样本量更大的实验来验证这一观点。Witt 等^[7] 研究发现富集 AT 序列特异性结合蛋白-1 (specid AT rich sequeuer binding protein 1, STAB1) 极有可能成为 BD 的新候选基因, 它在 BD 患者的躁狂和缓解期的表达是上调的, 要确定这一基因是否可以作为一个潜在的药物靶点或生物标志物还需要进一步的研究。Huang 等^[8] 研究发现多巴胺相关转录因子 1 (DAT1) 基因启动子变异与 BD 的易感性之间有关联。而且双相 II 型的患者具有回避伤害人格特质的得分最高, 其次是双相 I 型, 最后是对照组。这些结果表明 DAT1 基因可能会影响双相障碍患者的人格特质。

3.3 全基因组关联研究 (GWAS)

一个类似威廉信托基金会病例控制协会 (WTCCC) 和 STEP-UCL (系统治疗增强计划-英国伦敦大学学院) 的研究平台对包括英格兰和爱尔兰人在内的 1098 名 BD 患者和 1267 名对照者进行研究发现磷蛋白相关激酶 Scr1 (SKAP1) 的 SNP 与 BD 显著相关^[9]。Baum 等^[10] 的研究涉及 1233 名 BD 患者和 1439 名对照者, 发现 DGKH 的 SNP 位点与 BD 有显著关联。最近的 GWAS 研究结果表明, BD 患者的自杀行为可能是很多微小效应的基因变异的集合作用^[11], 同时该研究也指出这些结论需要更大的独立重复实验来验证。

目前关于 BD 的 GWAS 研究主要有两个方面。第一是研究具有较小关联程度的基因位点 (优势比 < 1.4), 第二是研究在先前生物学假说或连锁研究中没有涉及的基因位点。BD 的遗传基础可能是多个具有微弱影响基因的协同作用, 其高度多基因性质意味着要确定所有遗传位点需要非常大的样本量。

对众多疾病的研究经验表明, 要揭示 BD 的遗传特征, 我们需要数以万计的样本量。新一代

GWAS 技术将可以通过扩大检测危险等位基因的频谱来增强与疾病相关基因位点的鉴定。

3.4 结构变异

染色体异常是重大精神疾病的风险因素之一。目前有证据表明在 1q21.1, 轴突蛋白 1 (NRXN1), 3q29, 15q11.2, 15q13.3 22q11.2 上的等位基因缺失和在 1q21.1, 7q11.23, 15q11.2-q13.1, 16p13.1, 16p11.2 近端上的基因重复异常会增加精神分裂症的患病风险。同时它们也显著增加其它神经发育障碍比如发育迟缓和自闭症患病风险也有较高的发现率。但是这些等位基因缺乏和基因重复异常在 BD 患病风险中的作用并不那么显著。这似乎与 BD 和精神分裂症有着大量交叠的遗传因素^[12]的观点不相符。最近的一项荟萃分析^[13]也发现, 新生基因组拷贝数变异 (CNVs) 对 BD 患病风险的影响要低于精神分裂症。

3.5 表观遗传学

表观遗传是一种动态调节基因功能的遗传方式, 包括 DNA 和组蛋白的共价修饰。DNA 甲基化可解释脑功能独特的表观遗传学机制, 这种共价修饰在介导突触可塑性和认知功能上发挥重要的作用, 而这个功能在精神疾病中会受到强烈的干扰。

组蛋白修饰改变染色质可访问性和调节学习记忆相关基因的转录从而对长期记忆的形成产生影响^[14]。总的来说, 表观修饰以及表观修饰调节酶的失调可导致神经突触可塑性降低和认知功能障碍, 而这两者与很多精神疾病密切相关。目前已经从死后的大脑和血细胞的基因特异性和全基因组的研究^[15]中发现异常的 DNA 甲基化、组蛋白修饰和微小 RNA 的失调都与精神疾病的发病机制有关。同时也有强有力的证据支持: 所有类别的精神科药物可能都会调节不同的表观遗传特性。深入研究精神科药物的表观遗传效应可能有助于设计新的精神疾病的疗法。Xiao 等^[16]对 5 名精神分裂症患者, 7 名 BD 患者和 6 名正常人进行研究, 使用甲基化 DNA 免疫共沉淀测序对两个脑区 (包括额叶皮质和前扣带) 进行了全基因组规模 DNA 甲基化分析。发现与正常对照组相比, 精神分裂症和 BD 患者的这两个脑区存在大量的差异甲基化区 (DMRs)。而且不同的脑区显示出完全不同的 DMRs 分布。功能富集分析表明, 与精神障碍相关的重要的生物过程, 如神经元发育、分化和突起可

因内含子区域表观遗传改变而改变。此外, 根据精神分裂症和 BD 患者相同的大脑区域的 DMRs 可以成功区分正常对照与 BD 和/或精神分裂症, 但差异表达基因却不能。该研究结果支持脑区域相关异常 DNA 甲基化在这两种精神疾病的发病过程中起到一定的作用。

4 小结与展望

精神疾病是医学界最棘手的难题之一。众多的遗传学研究结果已经证明了遗传因素在精神疾病病因中的重要地位。当然, 要进一步阐明精神疾病的遗传结构还需要一系列遗传和非遗传研究方法的发展。连锁模式由于其重复操作的有限性, 使得在验证参与 BD 的基因位点方面很难有较大的进展。候选基因研究在选择上更多依赖相关疾病病理生理方面的假说, 因为我们对基础生物学缺乏了解, 可能使其结果缺少了一些说服力。GWAS 的科技进步是可以预期的: 设想可以拥有数以百计的 SNP 标记的 GWAS 芯片, 虽然它可能会错过某些“个性”突变, 但将会包括很大一部分已知的罕见等位基因。目前只有部分关于 CNVs 对 BD 患病风险影响的研究结果被进一步探究, 还需要通过其他方法加以验证才能更有意义。表观遗传的变异性可能影响样本大小及类型, 但正是这种不稳定性更好的解释了疾病病因的多样化。这些研究方法的发展将使影响 BD 生物、心理和社会进程等因素得到更好的理解, 对认识这类疾病的发病机制以及发现更好的诊断和治疗方法做出重要贡献, 在促进临床精神病学发展的同时对患者也将大有裨益。

BD 受到许多不同的基因位点的影响, 因此, 需要研究多个通道和回路。有研究^[17]发现特定的 SNPs 与一系列童年或成年发病的精神疾病有关, 特别是钙通道活性基因的变异, 似乎对精神病理学有多效性。CACNA1C 基因的研究是其中一个典型例子。在分子水平, CACNA1C 基因产物与钙离子通道活动相关; 在整体水平, CACNA1C 基因对神经回路也有很大的影响。虽然 Uemura 等^[17]的研究也进一步证明了 CACNA1C SNP rs1006737 与 BD I 型的关联性, 但其具体机制仍不能明确, 需要进一步的探索。

参考文献:

- [1] Kieseppa T, Partonen T, Haukka J, et al. High concordance of bipolar I disorder in a nationwide sample of twins[J]. *Am J Psy*, 2004, 161 (10) : 1814-1821. DOI: 10. 1176/appi. ajp. 161. 10. 1814.
- [2] Craddock N, Jones I. Genetics of bipolar disorder[J]. *J Med Genet*, 1999, 36: 585 - 594. DOI: 10. 1016/S0140-6736(13)60855-7.
- [3] Gonzalez S, Camarillo C, Rodriguez M, et al. A genome-wide linkage scan of bipolar disorder in Latino families identifies susceptibility loci at 8q24 and 14q32 [J]. *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet*, 2014, 165B(6) : 479-491. DOI: 10. 1002/ajmg. b. 32251.
- [4] Dallaspezia S, Benedetti F. Chronobiology of bipolar disorder; therapeutic implication [J]. *Curr Psychiatry Rep*, 2015, 17(8) : 606. DOI: 10. 1007/s11920-015-0606-9.
- [5] Porcelli S, Pae C U, Han C, et al. Abelson helper integration site-1 gene variants on major depressive disorder and bipolar disorder [J]. *Psychiatry Investiy*, 2014, 11 (4) : 481-486. DOI: 10. 4306/pi. 2014. 11. 4. 481.
- [6] Fiorentino A, Sharp S I, Mc Quillin A. Association of rare variation in the glutamate receptor gene SLC1A2 with susceptibility to bipolar disorder and schizophrenia [J]. *Eur J Hum Genet*, 2015, 23(9) : 1200-1206. DOI: 10. 1038/ejhg. 2014. 261.
- [7] Witt S H, Juraeva D, Sticht C, et al. Investigation of manic and euthymic episodes identifies state-and trait-specific gene expression and STAB1 as a new candidate gene for bipolar disorder [J]. *Transl Psychiatry*, 2014, 4: e426. DOI: 10. 1038/tp. 2014. 71.
- [8] Huang C C, Lu R B, Yen C H, et al. Dopamine transporter gene May be associated with bipolar disorder and its personality traits [J]. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci*, 2015, 265 (4) : 281-290. DOI: 10. 1007/s00406-014-0570-0.
- [9] Ferreira M A, O'donovan M C, Meng Y A, et al. Collaborative genome-wide association analysis supports a role for ANK3 and CACNA1C in bipolar disorder [J]. *Nat Genet*, 2008, 40 (9) : 1056-1058. DOI: 10. 1038/ng. 209.
- [10] Baum A E, Akula N, Cabanero M, et al. A genome-wide association study implicates diacylglycerol kinase eta (DGKH) and several other genes in the etiology of bipolar disorder [J]. *Mol Psychiatry*, 2008, 13 (2) : 197-207. DOI: 10. 1038/sj. mp. 4002012.
- [11] Zai C C, Goncalves V F, Tiwari A K, et al. A genome-wide association study of suicide severity scores in bipolar disorder [J]. *J Psychiatr Res*, 2015, 65: 23-29. DOI: 10. 1016/j. jpsychires. 2014. 11. 002.
- [12] Kirov G. CNVs in neuropsychiatric disorders [J]. *Hum Mol Genet*, 2015, 24 (1) : R45-R49. DOI: 10. 1093/hmg/ddv253.
- [13] Georgieva L, Rees E, Moran J L, et al. De novo CNVs in bipolar affective disorder and schizophrenia. [J]. *Human Molecular Genetics*, 2014, 23(24) : 6677-6683. DOI: 10. 1093/hmg/ddu379.
- [14] 石俊强, 柳玉勇. HDAC5 在神经系统中作用研究进展 [J]. *济宁医学院学报*, 2014, 37 (6) : 441-443. DOI: 10. 3969/j. issn. 1000-9760. 2014. 06. 019.
- [15] Abdolmaleky H M, Zhou J R, Thiagalingam S. An update on the epigenetics of psychotic diseases and autism [J]. *Epigenomics*, 2015, 7 (3) : 427-449. DOI: 10. 2217/epi. 14. 85.
- [16] Xiao Y, Camarillo C, Ping Y Y, et al. The DNA methylome and transcriptome of different brain regions in schizophrenia and bipolar disorder [J]. *PLoS One*, 2014, 9 (4) : e95875. DOI: 10. 1371/journal. pone. 0095875.
- [17] Genomics Group of the Psychiatric Cross-Disorder. Identification of risk loci with shared effects on five major psychiatric disorders: a genome-wide analysis [J]. *Lancet*, 2013, 381 (9875) : 1371-1379. DOI: 10. 1016/S0140-6736(12)62129-1.
- [18] Uemura T, Green M, Warsh J J. CACNA1C SNP rs1006737 associates with bipolar I disorder independent of the Bcl-2 SNP rs956572 variant and its associated effect on intracellular calcium homeostasis [J]. *World J Biol Psychiatry*, 2015, 5: 1-10. DOI: 10. 3109/15622975. 2015. 1019360.

(收稿日期 2015-12-10)