

DOI:10.3969/j.issn.1000-9760.2024.02.004

DGKZ rs7951870 多态性与中国汉族人群精神分裂症的关联性

王新¹ 高慧婕² 刘超²

(¹滨州医学院药学院,烟台 264003;²济宁医学院药学院,日照 276826)

摘要 **目的** 分析二酰基甘油激酶 Zeta (Diacylglycerol kinase Zeta, DGKZ) 基因多态性 (single nucleotide polymorphism, SNP) 与精神分裂症 (SCZ) 遗传易感性的相关性。**方法** 选取 2018 年 2 月至 2019 年 5 月于日照市第三人民医院住院治疗的 211 例 SCZ 患者 (SCZ 组), 同期选择于本院 239 例健康体检者 (对照组), 采集外周静脉血, 提取全基因组 DNA, 使用 Taqman-MGB 探针技术检测 DGKZ 基因 rs7951870 位点多态性, 对比分析两组人群等位基因分布和基因频率的差异。**结果** 两组 DGKZ rs7951870 的等位基因分布和基因型频率没有显著性差异 (DGKZ rs7951870: 基因型 $\chi^2 = 2.67, P = 0.26$; 等位基因 $\chi^2 = 1.07, P = 0.30$)。在加性模型 ($\chi^2 = 0.84, P = 0.36$)、显性模型 ($\chi^2 = 1.47, P = 0.23$) 和隐性模型 ($\chi^2 = 0.89, P = 0.35$) 分析基础上 rs7951870 均不是 SCZ 的危险因素。**结论** DGKZ rs7951870 对中国汉族人群精神分裂症风险的影响非常小, 后续仍然需要用更大样本数量的实验来验证这一发现。

关键词 精神分裂症; 二酰基甘油激酶 Zeta; 单核苷酸多态性; rs7951870

中图分类号: R749.3 **文献标识码**: A **文章编号**: 1000-9760(2024)04-095-03

Association analysis of DGKZ rs7951870 polymorphism with schizophrenia in Chinese Han population

WANG Xing¹, GAO Huijie², LIU Chao²

(¹School of Pharmacy, Binzhou Medical University, Yantai 264003, China;

²College of Pharmacy, Jining Medical University, Rizhao 276826, China)

Abstract: Objective This study aimed to explore the association between the single nucleotide polymorphisms (SNPs) of DGKZ and susceptibility to schizophrenia in Chinese Han population. **Methods** Collect peripheral venous blood and extract whole genome DNA. DNA from 239 healthy controls and 211 schizophrenic patients was genotyped for SNPs rs7951870 in DGKZ using a pre-designed TaqMan SNP genotyping assay. From February 2018 to May 2019. **Results** No significant differences in allelic or genotypic frequencies of DGKZ rs7951870 were detected between cases and controls (DGKZ rs7951870: $\chi^2 = 2.67, P = 0.26$ by genotype, $\chi^2 = 1.07, P = 0.30$. On the basis of additive, dominant and recessive model analysis, rs7951870 is not a risk factor for SCZ ($P > 0.05$). **Conclusion** Our results suggest that DGKZ rs7951870 SNPs are unlikely to play a major role in the pathogenesis of schizophrenia in Shandong Han population. However, these results should be validated by replication in larger and independent samples.

Keywords: Schizophrenia; DGKZ; Single nucleotide polymorphism; rs7951870

精神分裂症 (Schizophrenia, SCZ) 是一种严重且高度遗传的精神障碍, 是精神疾病中最常见的一

种。尽管 SCZ 的病理生理学机制尚不确定, 许多证据表明, 遗传背景和环境因素之间存在复杂的相互作用, 可能参与 SCZ 的发生发展^[1-4]。二酰基甘油激酶 Zeta (Diacylglycerol kinase Zeta, DGKZ) 作为 DGK 家族在神经系统中功能最强的成员, 在小脑、海马锥体细胞和齿状颗粒细胞、嗅球以及致密大脑

[基金项目] 山东省自然科学基金 (ZR2021MH164); 贺林院士新医学临床转化工作站科研基金项目 (JYHL2021MS08)

[通信作者] 高慧婕, E-mail: mianyigao@163.com

皮层中高表达^[5]。大量研究揭示了 DGKZ 在维持中枢神经系统和调节大脑高级功能中的关键作用,也有研究证实了 DGKZ 蛋白产物在脑神经元中的定位,并且精神疾病患者脑中 DGKZ 的表达增高,包括 SCZ^[6]。基因单核苷酸多态性 (single nucleotide polymorphism, SNP) 主要是指在基因组水平上由单个核苷酸的变异所引起的 DNA 序列多态性,它是人类可遗传的变异中最常见的一种。多个基因的 SNP 与 SCZ 的遗传易感性密切相关。本试验选取 DGKZ 的一个关键性 SNP 位点 rs7951870,研究 DGKZ 基因多态性与精神分裂症的关联性,从基因水平探讨该病的病理生理机制,以期达到对该病有一个好的预防和判断依据,从而更早地对该病采取积极预防和干预等措施。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选取 2018 年 2 月至 2019 年 5 月日照市第三人民医院确诊为精神分裂症的 211 例住院患者为 SCZ 组,同期健康体检者 239 例为对照组。研究对象均属北方汉族人群。SCZ 组诊断标准根据《精神疾病诊断和统计手册》第 4 版,由 2 名有权威性的精神科医生对 SCZ 患者进行了访谈并确诊。排除标准:1)合并其他神经系统或精神疾病;2)其他严重的躯体疾病;3)物质滥用史。正常对照组没有任何精神疾病。所有的参与者都签订了研究同意书。两组一般资料具有可比性 ($P>0.05$),见表 1。本实验由济宁医学院伦理委员会根据“赫尔辛基宣言”道德规范(2018YX005)批准。

表 1 两组一般资料比较

组别	例数	年龄/岁	性别(男/女,例)
SCZ 组	211	32.95±4.47	113/98
对照组	239	33.44±5.36	135/104
t/χ^2		1.053	0.389
P		0.293	0.533

1.2 方法

1.2.1 DNA 提取 所有研究对象晨起空腹,采集外周静脉血 5ml,迅速至于-80℃冷冻保存。取 EDTA 抗凝血 2ml,使用人全血基因 DNA 提取试剂盒 TIANamp Genomic DNA Kit (离心柱型)提取两组全基因组 DNA,严格按照试剂盒的说明书提取,产物置于-20℃保存。

1.2.2 SNP 分型 使用美国 Taqman-MGB 探针技术检测 DGKZ 基因 rs7951870 位点多态性。针对 rs7951870 SNP 位点分别设计相应的引物(引物序列 5'-3', F: TCCAGCAAGTTTGGGAAAGA, R: CCTCCCCTGACAGCGTTT)和 TaqMan 探针(探针序列 5'-3', C: FAM-CATCTCACCGTGTGTTTGC, T: HEX-CATCTCACTGTGTTTGC),进行实时荧光 PCR。PCR 反应体系(2×ChamQ Geno-SNP Probe Master Mix 7.5μL,Primer F 0.6μL,Primer R 0.6μL, TapMan MGB Probe A,5'HEX-3'MGB 0.3μL, TapMan MGB Probe A,5' FAM-3' MGB 0.3μL, DNA 1μL, ddH₂O 4.7μL)。PCR 扩增条件:在 94℃ 下进行初始变性 3min,然后在 94℃ 下进行 35 个循环,持续 30s,在 55℃ 下进行 35 个循环 30s,7℃ 30s,末端延伸 72℃ 3min。

1.3 统计学分析方法

采用 SPSS 21.0 版。基因型进行 Hardy-Weinberg 平衡定律检验。优势比(OR)和 95%CI 用来估计相对风险程度, $P<0.05$ 表示统计显著性。

2 结果

2.1 两组间 rs7951870 基因型和等位基因频率的比较

DGKZ rs7951870 等位基因的基因型分布符合 Hardy-Weinberg 平衡。两组间 DGKZ rs7951870 的等位基因和基因型频率没有显著性差异。见表 2。

表 2 两组间 rs7951870 基因型和等位基因频率的比较

组别	例数	基因型			等位基因频率	
		TT	CT	CC	T	C
SCZ 组	211	179	32	0	390	32
对照组	239	212	26	1	450	28
χ^2		2.67			1.07	
P		0.26			0.3	

2.2 基于 3 种遗传模型的 SNPs 分析

采用加性、显性和隐性遗传模型分析了 DGKZrs7951870 的基因型频率,在加性、显性和隐性模型基础上 rs7951870 均不是 SCZ 的危险因素(均 $P>0.05$)。见表 3。

3 讨论

SCZ 是一类最常见的精神疾病,因其病因至今尚未完全阐明,被称为“影响人类的最坏疾病”^[7]。精神分裂症给整个社会带来极为沉重的负担,在任

何国家都是重点防治的精神疾病。

表 3 两组间 DGKZrs7951870 基于 3 种遗传模型的 SNPs 分析

组别	例数	显性模型		加性模型		隐性模型	
		TT	CC+CT	TT	CC	TT+CT	CC
SCZ 组	211	179	32	179	0	211	0
对照组	239	212	27	212	1	238	1
χ^2		1.47		0.84		0.89	
<i>P</i>		0.23		0.36		0.35	

甘油二酯(DAG)可激活蛋白激酶 C,在基因转录、细胞膜转运和神经递质释放等方面均发挥重要作用。在体内,二酰甘油激酶(DGKs)磷酸化 DAG 成为为磷脂酸。DGKs 家族的不同亚型在中枢神经系统表现出不同的时空表达特异性以及疾病关联性,研究认为其是不同神经系统疾病的潜在作用靶点^[8]。目前,已经鉴定出 10 种 DGKs 家族的同工酶,包括 DGK(α -k)^[9]。通过全基因组关联分析,提示多种 DGK 同工酶与疾病的关联性,DGKs 可以作为治疗癌症、癫痫、自身免疫、心脏肥大等疾病的潜在药物靶点^[10]。DGK θ 和 DGK κ 分别与帕金森病和尿道下裂的易感性有关^[9]。此外,DGK η 基因已被反复鉴定为双相情感障碍(BPD)易感基因^[11]。

二酰基甘油激酶 Zeta(DGKZ)是在中枢神经系统中研究最深入的 DGKs 亚型之一,作为 DGK 家族在神经系统中功能最强的成员,大量的体外研究揭示了 DGKZ 在维持中枢神经系统和调节大脑高级功能中的关键作用,其中就包括 SCZ^[5-6]。Goes 等^[12]发现在一个内含子 DGKZ 中的变体 rs7951870,被确定为与 SCZ 强相关。在对伊朗德黑兰地区共 50 例 SCZ 的研究表明 DGKZ 在 SCZ 患者中的表达水平显著升高,并且发现 rs7951870 多态性的 TT 基因型是与增加的 DGKZ 表达水平相关^[13]。目前,在中国汉族人群尚未见 DGKZ 与 SCZ 的相关性研究的报道。本次研究结果精神分裂症组和对照组 DGKZ rs7951870 的等位基因和基因型频率没有显著性差异。提示 DGKZ rs7951870 的多态性可能不是 SCZ 发生的遗传风险因素。由于此次实验的大多数受试者是山东地区汉族样本,样本量相对较小,仍需后续进行更大规模样本量的研究,并进一步展开在汉族人群中 DGKZ 与 SCZ 相关的功能性研究。

利益冲突:所有作者均申明不存在利益冲突。

参考文献:

- [1] Trotta G, Rodriguez V, Quattrone D, et al. Cannabis use as a potential mediator between childhood adversity and first-episode psychosis: results from the EU-GEI case-control study [J]. *Psychol Med*, 2023, 53 (15): 7375-7384. DOI: 10. 1017/S0033291723000995.
- [2] Zakharyan R, Atshemyan S, Boyajyan A. Risk and protective effects of the complexin-2 gene and gene-environment interactions in schizophrenia [J]. *Recent Adv DNA Gene Seq*, 2014, 8(1): 30-34. DOI: 10. 2174/1872215608666141001153202.
- [3] Pries LK, Dal Ferro GA, van Os J, et al. Examining the independent and joint effects of genomic and exosomic liabilities for schizophrenia across the psychosis spectrum [J]. *Epidemiol Psychiatr Sci*, 2020, 29; e182. DOI: 10. 1017/S2045796020000943.
- [4] 郝建华,张传芝,刘明,等.精神分裂症患者认知功能与社会功能的关系 [J]. *济宁医学院学报*, 2023, 46(1): 20-25. DOI: 10. 3969/j. issn. 1000-9760. 2023. 01. 005.
- [5] Topham MK, Prescott SM. Mammalian diacylglycerol kinases, a family of lipid kinases with signaling functions [J]. *J Biol Chem*, 1999, 274 (17): 11447-11450. DOI: 10. 1074/jbc. 274. 17. 11447.
- [6] Ishisaka M, Hara H. The roles of diacylglycerol kinases in the central nervous system: review of genetic studies in mice [J]. *J Pharmacol Sci*, 2014, 124 (3): 336-343. DOI: 10. 1254/jphs. 13r07cr.
- [7] Ettinger U, Meyhöfer I, Steffens M, et al. Genetics, cognition, and neurobiology of schizotypal personality: a review of the overlap with schizophrenia [J]. *Front Psychiatry*, 2014, 5; 18. DOI: 10. 3389/fpsy. 2014. 00018.
- [8] Raben DM, Tu-Sekine B. Nuclear diacylglycerol kinases: regulation and roles [J]. *Front Biosci*, 2008, 13: 590-597. DOI: 10. 2741/2704.
- [9] Sakane F, Mizuno S, Komenoi S. Diacylglycerol kinases as emerging potential drug targets for a variety of diseases: An update [J]. *Front Cell Dev Biol*, 2016, 4; 82. DOI: 10. 3389/fcell. 2016. 00082.
- [10] Hall MH, Levy DL, Salisbury DF, et al. Neurophysiologic effect of GWAS derived schizophrenia and bipolar risk variants [J]. *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet*, 2014, 165B(1): 9-18. DOI: 10. 1002/ajmg. b. 32212.
- [11] Shirai Y, Saito N. Diacylglycerol kinase as a possible therapeutic target for neuronal diseases [J]. *J Biomed Sci*, 2014, 21(1): 28. DOI: 10. 1186/1423-0127-21-28.
- [12] Goes FS, McGrath J, Avramopoulos D, et al. Genome-wide association study of schizophrenia in Ashkenazi Jews [J]. *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet*, 2015, 168 (8): 649-659. DOI: 10. 1002/ajmg. b. 32349.
- [13] Alinaghi S, Alehabib E, Johari AH, et al. Expression analysis and genotyping of DGKZ: a GWAS-derived risk gene for schizophrenia [J]. *Mol Biol Rep*, 2019, 46 (4): 4105-4111. DOI: 10. 1007/s11033-019-04860-1.

(收稿日期 2023-08-27)

(本文编辑:甘慧敏)