

**编者按：**时光荏苒，岁月如歌。2022 年，济宁医学院迎来了建校 70 周年。在校领导的指导下，本刊于 2021 年 12 月开始启动校庆专栏、专刊的出版工作。本期刊登校庆专刊，由泰山学术论坛和精神卫生专栏构成，特邀请基础和精神医学领域取得丰硕成果的专家学者撰文，作为献给学校 70 周年校庆活动的礼物，也是以此为契机推动高水平期刊建设的重要举措。

DOI:10.3969/j.issn.1000-9760.2022.05.001

· 泰山学术论坛 ·

## 精神分裂症组学技术研究进展\*

寻亚诺 郁昊<sup>△</sup>

(山东省戴庄医院, 济宁 272051; 济宁医学院精神卫生学院, 济宁 272013)



郁昊, 男, 中共党员, 博士, 硕士生导师, 教授, 副主任医师。目前担任济宁医学院精神卫生学院院长助理和山东省医药卫生精神医学重点实验室副主任。主要从事精神疾病的遗传学研究, 共发表 SCI 收录的学术论著 50 余篇, 代表性论著发表在 *Lance psychiatry*, *Cell Discovery*, *Molecular psychiatry*, *Neuropsychopharmacology* 等杂志。目前主持国家自然科学基金、山东省自然科学基金优青项目和青年基金、山东省医药卫生科技发展计划等项目。曾获得教育部自然科学奖二等奖 1 项, 2019 年入选山东省泰山学者青年专家计划。

**摘要** 近年来, 多种组学技术被应用于探究精神分裂症的发病机制, 包括基因组学、转录组学、表观基因组学和肠道微生物组学等, 促进人们对于精神分裂症发生发展的认识。本文对精神分裂症的各个组学研究做一综述, 总结不同组学技术的优势和挑战。

**关键词** 精神分裂症; 基因组学; 转录组学; 表观遗传学; 肠道微生物组学

中图分类号: R749 文献标识码: B 文章编号: 1000-9760(2022)10-305-04

### Research progress in omics of schizophrenia

XUN Yanuo, YU Hao<sup>△</sup>

(Shandong Daizhuang Hospital, Jining 272051, China;

School of Mental Health, Jining Medical University, Jining 272013, China)

**Abstract:** In recent years, a range of omics methods including as genomics, transcriptomics, epigenomics and gut microbiome have been used to investigate the pathophysiology of schizophrenia, in order to increase people's knowledge of its incidence and progression. This article reviews the numerous omics studies of schizophrenia and highlights the benefits and difficulties of the various omics approaches.

**Keywords:** Schizophrenia; Genomics; Transcriptomics; Epigenomics; Gut microbiome

\* [基金项目] 国家自然科学基金(81901358); 山东省自然科学基金(ZR2019BH001); 山东省医药卫生科技发展计划项目(202003090457)

<sup>△</sup>[通信作者] 郁昊, E-mail: yuhao@mail.jnmc.edu.cn

精神分裂症是一种遗传度高的复杂精神障碍。在过去的 10 年中,许多易感基因/位点的发现为精神分裂症的病理机制提供了有价值的新见解。然而,这些发现在精神分裂症的临床分类和诊断、风险预测或干预方面的应用受到限制,阐明精神分裂症的潜在基因组和分子机制仍然具有挑战性。最近,研究者借助多种组学技术从各个层面探讨了精神分裂症的发病机制,包括基因组学、转录组学、表观基因组学、蛋白质组学、代谢组学和肠道微生物组学。各种组学技术可以更全面地了解精神分裂症的生物复杂性,将为精神分裂症患者疾病评估、治疗和干预提供重要且有价值的线索。本文将对精神分裂症的组学研究做一综述,总结不同组学技术的优势和挑战,关注各个组学对于阐释精神分裂症复杂病理机制的研究。

## 1 基因组学 (Genomics)

遗传流行病学研究表明,遗传因素是精神分裂症最主要的致病因素,据推算精神分裂症的遗传率约为 80%<sup>[1]</sup>,即遗传因素在精神分裂症发病过程中起到更大作用。精神分裂症不符合孟德尔遗传规律,并非单基因遗传疾病,而是多基因复杂疾病,即由多对微效基因协同并与环境因素共同作用导致的疾病。

随着高密度单核苷酸多态性 (Single Nucleotide Polymorphism, SNP) 基因芯片的应用,全基因组关联研究 (Genome Wide Association Studies, GWAS) 已逐渐成为研究精神分裂症等复杂疾病的遗传变异和寻找其易感基因的主要手段之一。精神分裂症 GWAS 已发现并验证多个易感基因。国际精神障碍遗传学专家成立的国际精神病基因组学联盟 (Psychiatric Genomics Consortium, PGC) 开展精神分裂症 GWAS, 鉴定出 120 个易感基因, 包括 GRIN2A、SP4 等, 与精神分裂症关联的易感基因富集表达于大脑神经元细胞中, 主要参与突触传递、突触再生等生理过程, PGC 不仅支持既往假说, 而且也指明新的病理机制, 其中包括谷氨酸通路、钙离子通道相关基因、突触相关基因等<sup>[2]</sup>。近年来, 中国汉族人群精神分裂症 GWAS 发展迅猛。多项研究在收集中国汉族人群中的精神分裂症患者以及正常对照的信息和遗传样本的基础上, 开展大规模的汉族人群精神分裂症 GWAS, 并在独立的较大规模的样本中进行验证, 发现多个精神分裂症易感基因, 例如 VRK2、AS3MT、ARL3、GABBR1、ZK-

SCAN4、NKAPL、PGBD1 和 TSPAN18<sup>[3-6]</sup>。GWAS 为将来揭示精神分裂症的发病机制, 或者开发新型的治疗药物提供重要的科学依据。全基因组分析产生海量数据, 让人们看到解析精神分裂症遗传机制的曙光。但是, 研究者们对这些候选基因在该病发生发展中的作用机制仍不清楚。提高对易感基因的功能细胞和分子机制的了解, 有望帮助我们找到治疗精神分裂症有效药物靶点。

## 2 转录组学 (Transcriptomics)

精神分裂症转录组学研究旨在探讨全基因组范围内所有基因及其亚型的定量表达变化 (转录丰度) 或定性变化 (例如新转录) 与该疾病的关联程度。基因表达是时空动态的, 精神分裂症研究的最重要组织是尸脑。早期基于微阵列的 mRNA 表达分析强调 DISC1 和 GABA-A 受体  $\beta 2$  在患病大脑中的参与; 然而, 精神分裂症病理生理学的关键问题没有得到解决<sup>[7]</sup>。PsychENCODE 项目最近发布关于神经精神疾病患者研究数据<sup>[8]</sup>。PsychENCODE 项目发现 4821 个差异表达基因和 3803 个亚型; 发现了一个与精神分裂症相关的基因共表达模块, 这一模块富集了携带罕见变异的精神分裂症患病风险基因, 其中的转录因子 POU3F2 是模块的关键调控因子, 对模块内的小分子 RNA 和其他信使 RNA 的表达起到调控作用<sup>[9]</sup>。一项使用单细胞 RNA 序列的研究发现, 不同类型的细胞在精神分裂症中具有不同的生物学作用<sup>[9]</sup>, 而精神分裂症单细胞测序的实验结果亟待动物建模进一步验证。通过应用单细胞 RNA 测序, 可评估精神分裂症相关的基因组位点是否映射到特定的脑细胞类型。常见变异基因组结果一致地映射到锥体细胞、中等棘神经元 (MSN) 和某些中间神经元, 但远没有映射到胚胎、祖细胞或胶质细胞。这些富集是由于在这些细胞类型中每一种细胞中特异表达的一组基因。许多以前与精神分裂症相关的不同基因集 (涉及突触功能的基因, 编码与 FMRP、抗精神病药物靶点等相互作用的 mRNA 基因) 通常与相同的脑细胞类型有关。精神分裂症的常见变异遗传结果指向有限的一组神经元, 而基因组指向相同的细胞。与 MSN 相关的遗传风险与谷氨酸能锥体细胞和中间神经元的遗传风险没有重叠, 这表明不同的细胞类型在精神分裂症中具有生物学上不同的作用<sup>[10]</sup>。细胞水平差异的描述 (GABA 能、谷氨酸能和胶质细胞) 将为精神分裂症的发病机制提供更

有意义的生物学见解<sup>[10]</sup>。

### 3 表观遗传学 (Epigenomics)

表观遗传学是影响基因表达的另一种机制,主要表现为可逆的、可跨代的 DNA 变化,但不会影响遗传序列,例如 DNA 甲基化、组蛋白修饰等<sup>[11]</sup>。随着表观遗传学技术的不断成熟,公共数据库 ENCODE、Roadmap 和 FANTOM 等绘制出人类和小鼠不同发育阶段的多种组织和细胞的表观基因组图谱<sup>[12-14]</sup>。全基因组表观遗传学研究已被广泛应用于精神分裂症研究。PsychENCODE 项目研究结果发现, DGCR5 长非编码 RNA 可调节多个精神分裂症易感基因表达水平<sup>[15]</sup>。Girhar 等<sup>[16]</sup>研究发现,精神分裂症患者的神经元 H3K4me3 和 H3K27ac 组蛋白显著过表达。最近,一项全基因组 DNA 甲基化关联研究招募 499 名汉族首发精神分裂症患者和 476 名年龄和性别匹配的汉族健康对照者,采用 Illumina Infinium Human MethylationEPIC Bead-Chip 对患者和正常对照的外周血 DNA 甲基化进行检测,发现 3346 个基因上的 4277 个差异 DNA 甲基化位点,最显著的差异化位点位于 C17orf53、THAP1 和 KCNQ4 等基因,该结果有力支持 DNA 甲基化在精神分裂症病理机制中的重要作用。同时,与健康对照相比,精神分裂症患者正常衰老相关的生理变化出现更早,同时,其表观遗传修饰模式也发生改变。Dada 等<sup>[17]</sup>采用候选 DNA 甲基化位点的研究策略,结果发现表观遗传年龄与精神症状严重程度显著关联。以上在精神分裂症患者中观察到的 DNA 甲基化异常可能为识别诊断标志物以及开发药物靶点提供有价值的资源。

### 4 肠道微生物组学 (Gut microbiomics)

既往研究表明,肠脑轴在精神分裂症的发生发展中起到重要作用,这促进相关机制的研究。基于新一代高通量 16S rRNA 测序技术进行微生物种群的研究发现,肠道菌群失衡可能会增加神经毒素和炎症介质,引发神经元和突触损伤,进而参与精神分裂症的发生发展<sup>[18]</sup>。Zhu 等<sup>[19]</sup>采集 90 名首发未用药的精神分裂症患者和 81 名健康对照者的粪便微生物,进行高通量测序,发现短链脂肪酸合成、色氨酸代谢以及神经递质的合成降解等的差异与精神分裂症显著关联,确定能够显著区分精神分裂症患者和正常对照的肠道菌群分类器。同时发现,前庭链球菌 (*Streptococcus vestibularis*) 移植会

引起小鼠的社交行为缺陷,并改变小鼠外周组织神经递质的水平<sup>[19]</sup>。研究人员比较首发精神分裂症患者和对照组之间的粪便乳酸杆菌和口咽微生物组存在显著差异<sup>[20]</sup>,与精神分裂症和中枢神经系统炎症关系密切<sup>[21]</sup>。此外,接受精神分裂症患者粪移植的无菌小鼠谷氨酸含量较低,谷氨酰胺和 GABA 含量较高,并表现出精神分裂症相关行为<sup>[22]</sup>,表明肠道菌群可能影响神经递质和精神分裂症的发病机制。此外,肠道微生物组某些特征可能与精神症状的严重程度有关,例如阴性症状和睡眠质量<sup>[20]</sup>;白念珠菌的血清阳性与记忆能力和整体认知能力的降低有关<sup>[23]</sup>。既往研究表明,个体之间肠道微生物群的差异可用于开发基于微生物群的精神分裂症诊断方法,肠道微生物将来也可能作为治疗精神分裂症的潜在靶标。

### 5 结语与展望

结合既往研究的设计和结果,将来的研究需要考虑以下几方面研究:首先,深入结合临床队列数据。从临床队列数据中获取更详细的临床数据,包括环境因素、临床诊断、用药记录、疗效评估和监测指标等,不仅可以减少精神分裂症的异质性,而且可以识别新型标志物。其次,同一被试多组学技术整合分析。目前多组学整合多是基于不同个体数据,然而利用同一个体多组学数据可以减少个体差异,发现更有价值的显著的组学标志物。最后,需要开展多种族人群的精神分裂组学研究。目前精神分裂症的组学研究主要集中在欧洲人群,考虑饮食习惯、遗传背景等因素,不同种族人群精神分裂症发病机制可能存在差异,因此,今后研究需要开展更多其他种族的组学研究。

综上所述,尽管精神分裂的组学研究仍有诸多挑战,但只有通过多组学数据、更大样本量、更深入的表型分析和更综合的模型的努力,才能更全面地描述精神分裂症等复杂疾病的发病机制,有效促进临床转化,使得研究成果应用于临床评估、药物研发和疾病干预措施。

利益冲突:所有作者均申明不存在利益冲突。

### 参考文献:

- [1] Lichtenstein P, Yip BH, Björk C, et al. Common genetic determinants of schizophrenia and bipolar disorder in Swedish families: a population-based study [J]. *Lancet*, 2009, 373 (9659): 234-239. DOI: 10.1016/S0140-6736

- (09)60072-6.
- [2] Trubetskoy V, Pardiñas AF, Qi T, et al. Mapping genomic loci implicates genes and synaptic biology in schizophrenia [J]. *Nature*, 2022, 604 ( 7906 ) : 502-508. DOI 10. 1038/s41586-022-04434-5.
- [3] Yue WH, Wang HF, Sun LD, et al. Genome-wide association study identifies a susceptibility locus for schizophrenia in Han Chinese at 11p11. 2 [J]. *Nat Genet*, 2011, 43 ( 12 ) : 1228-1231. DOI 10. 1038/ng. 979.
- [4] Yu H, Yan H, Li J, et al. Common variants on 2p16. 1, 6p22. 1 and 10q24. 32 are associated with schizophrenia in Han Chinese population [J]. *Mol Psychiatry*, 2017, 22 ( 7 ) : 954-960. DOI: 10. 1038/mp. 2016. 212.
- [5] Li Z, Chen J, Yu H, et al. Genome-wide association analysis identifies 30 new susceptibility loci for schizophrenia [J]. *Nat Genet*, 2017, 49 ( 11 ) : 1576-1583. DOI: 10. 1038/ng. 3973.
- [6] Shi Y, Li Z, Xu Q, et al. Common variants on 8p12 and 1q24. 2 confer risk of schizophrenia [J]. *Nature Genet*, 2011, 43 ( 12 ) : 1224-1227. DOI 10. 1038/ng. 980.
- [7] Horváth S, Janka Z, Mirmics K. Analyzing schizophrenia by DNA microarrays [J]. *Biol Psychiatry*, 2011, 69 ( 2 ) : 157-162. DOI: 10. 1016/j. biopsych. 2010. 07. 017.
- [8] Wang D, Liu S, Warrell J, et al. Comprehensive functional genomic resource and integrative model for the human brain [J]. *Science*, 2018, 362 ( 6420 ) : eaat8464. DOI: 10. 1126/science. aat8464.
- [9] Gandal MJ, Zhang P, Hadjimihael E, et al. Transcriptome-wide isoform-level dysregulation in ASD, schizophrenia, and bipolar disorder [J]. *Science*, 2018, 362 ( 6420 ) : eaat8127. DOI: 10. 1126/science. aat8127.
- [10] Skene NG, Bryois J, Bakken TE, et al. Genetic identification of brain cell types underlying schizophrenia [J]. *Nat Genet*, 2018, 50 ( 6 ) : 825-833. DOI: 10. 1038/s41588-018-0129-5.
- [11] Cavalli G, Heard E. Advances in epigenetics link genetics to the environment and disease [J]. *Nature*, 2019, 571 ( 7766 ) : 489-499. DOI: 10. 1038/s41586-019-1411-0.
- [12] ENCODE Project Consortium. An integrated encyclopedia of DNA elements in the human genome [J]. *Nature*, 2012, 489 ( 7414 ) : 57-74. DOI: 10. 1038/nature11247.
- [13] Andersson R, Gebhard C, Miguel-Escalada I, et al. An atlas of active enhancers across human cell types and tissues [J]. *Nature*, 2014, 507 ( 7493 ) : 455-461. DOI: 10. 1038/nature12787.
- [14] Roadmap Epigenomics Consortium, Kundaje A, Meuleman W, et al. Integrative analysis of 111 reference human epigenomes [J]. *Nature*, 2015, 518 ( 7539 ) : 317-330. DOI: 10. 1038/nature14248.
- [15] Meng Q, Wang K, Brunetti T, et al. The DGCR5 long noncoding RNA may regulate expression of several schizophrenia-related genes [J]. *Science Transl Med*, 2018, 10 ( 472 ) : eaat6912. DOI: 10. 1126/scitranslmed. aat6912.
- [16] Girdhar K, Hoffman GE, Jiang Y, et al. Cell-specific histone modification maps in the human frontal lobe link schizophrenia risk to the neuronal epigenome [J]. *Nature Neurosci*, 2018, 21 ( 8 ) : 1126-1136. DOI: 10. 1038/s41593-018-0187-0.
- [17] Dada O, Adanty C, Dai N, et al. Biological aging in schizophrenia and psychosis severity: DNA methylation analysis [J]. *Psychiatry Res*, 2021, 296: 113646. DOI 10. 1016/j. psychres. 2020. 113646.
- [18] Yuan X, Kang Y, Zhuo C, et al. The gut microbiota promotes the pathogenesis of schizophrenia via multiple pathways [J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2019, 512 ( 2 ) : 373-380. DOI: 10. 1016/j. bbrc. 2019. 02. 152.
- [19] Zhu F, Ju Y, Wang W, et al. Metagenome-wide association of gut microbiome features for schizophrenia [J]. *Nature Commun*, 2020, 11 ( 1 ) : 1612. DOI 10. 1038/s41467-020-15457-9.
- [20] Schwarz E, Maukonen J, Hyytiäinen T, et al. Analysis of microbiota in first episode psychosis identifies preliminary associations with symptom severity and treatment response [J]. *Schizophr Res*, 2018, 192: 398-403. DOI: 10. 1016/j. schres. 2017. 04. 017.
- [21] Dickerson F, Severance E, Yolken R. The microbiome, immunity, and schizophrenia and bipolar disorder [J]. *Brain Behav Immun*, 2017, 62: 46-52. DOI: 10. 1016/j. bbi. 2016. 12. 010.
- [22] Zheng P, Zeng B, Liu M, et al. The gut microbiome from patients with schizophrenia modulates the glutamate-glutamine-GABA cycle and schizophrenia-relevant behaviors in mice [J]. *Sci Adv*, 2019, 5 ( 2 ) : eaau8317. DOI: 10. 1126/sciadv. aau8317.
- [23] Severance EG, Gressitt KL, Stallings CR, et al. *Candida albicans* exposures, sex specificity and cognitive deficits in schizophrenia and bipolar disorder [J]. *NPJ Schizophr*, 2016, 2: 16018. DOI: 10. 1038/npjpschz. 2016. 18.

(收稿日期 2022-09-24)

(本文编辑:石俊强)