

# 血管活性肠态受体 2(VIPR2)基因多态性与精神分裂症临床症状的关联研究

湛利民<sup>1,2</sup>, 刘晓伟<sup>2</sup>, 郁京萍<sup>2</sup>, 王 钰<sup>1,2</sup>, 程灶火<sup>2</sup>, 金春慧<sup>2\*</sup>

(<sup>1</sup>南京医科大学附属无锡同仁国际康复医院康复心理科, 江苏 无锡 214151; <sup>2</sup>南京医科大学附属无锡精神卫生中心精神科, 江苏 无锡 214151)

**[摘要]** 目的:探讨血管活性肠态受体 2(VIPR2)基因 rs3812311 多态性位点与精神分裂症临床症状的遗传关联。方法:233 例中国汉族精神分裂症患者入院 1 周内采用阳性和阴性症状量表(PANSS)评估临床症状,利用连接酶检测-聚合酶链反应(LDR-PCR)方法对 VIPR2 基因多态性位点 rs3812311 进行基因分型,分析 PANSS 因子分与 VIPR2 基因 rs3812311 多态性位点的关联。结果:在 PANSS 量表的 5 因子分中,携带 VIPR2 基因 rs3812311 多态性位点 CC 基因型患者和携带(CT+TT)基因型患者的阳性因子分[(28.91±5.77)分 vs.(26.44±6.32)分]、阴性因子分[(22.35±3.98)分 vs.(23.16±4.06)分]、兴奋因子分[(12.13±2.90)分 vs.(12.12±2.78)分]和抑郁因子分[(5.04±1.69)分 vs.(4.88±1.83)分]并无显著差异( $P>0.05$ ),但携带 CC 基因型患者认知损害因子分显著高于携带(CT+TT)基因型患者[(13.96±2.85)分 vs.(12.44±3.38)分,  $P=0.040$ ]。此外,分层分析结果显示各因子分在男性和女性患者间并无显著差异( $P>0.05$ )。结论:在中国汉族人群中,VIPR2 基因多态位点 rs3812311 可能与精神分裂症的认知功能关联。

**[关键词]** 血管活性肠态受体 2 基因;精神分裂症;临床症状;基因多态性;汉族

**[中图分类号]** R749.3

**[文献标志码]** B

**[文章编号]** 1007-4368(2017)07-899-03

**doi:**10.7655/NYDXBNS20170725

精神分裂症(schizophrenia)是一种最严重的常见精神疾病之一,其病因可能受到遗传、环境或二者共同作用的影响<sup>[1]</sup>。既往双生子和寄养子研究已经表明精神分裂症的遗传度高达 80%<sup>[2]</sup>。随着全基因组关联研究(genome-wide association study, GWAS)的发展,迄今已经发现了大量的精神分裂症易感基因<sup>[3-11]</sup>。其中,2011 年 Vacic 等<sup>[12]</sup>和 Levinson 等<sup>[13]</sup>学者分别发现区域血管活性肠态受体 2(VIPR2)基因拷贝数变异(copy number variants, CNVs)与精神分裂症风险显著关联。随后,本课题组利用病例-对照研究方法在中国汉族精神分裂症患者中首次重复验证了该研究结果<sup>[14]</sup>,并进一步研究发现 VIPR2 基因单核苷酸多态性(single nucleotide polymorphism, SNP)位点 rs3812311 的基因型可能与精神分裂症风险相关<sup>[15]</sup>。因此,本研究拟继续探讨该多态性位点与中国汉族精神分裂症患者临床症状之间的关系。

## 1 对象和方法

### 1.1 对象

募集精神分裂症患者 233 例,均来自南京医科

大学附属无锡精神卫生中心住院患者。使用标准化的 DSM-IV-TR 轴 I 障碍定式临床检查(SCID)做筛选工具,符合美国精神病学学会修订的《精神疾病诊断与统计手册》(4 版)(DSM-IV) 中精神分裂症诊断标准,由 2 名以上精神科医师独立诊断,诊断一致并排除其他精神科疾病。患者家属同意参加本研究,并签署知情同意书,本研究得到了无锡市精神卫生中心伦理委员会批准。

### 1.2 方法

#### 1.2.1 DNA 抽提和基因分型

抽提所有入组样本的外周血 DNA,委托上海翼和应用生物技术有限公司通过连接酶检测-聚合酶链反应(LDR-PCR)方法对 VIPR2 基因 SNP rs3812311 进行基因分型。

#### 1.2.2 临床评定

所有患者在入院 1 周内采用阳性与阴性症状量表(positive and negative symptom scale, PANSS)评估临床症状。参与 PANSS 量表评定的精神科医师必须在研究前接受培训,2 名医师评定一致性 Kappa 值 $>0.85$ ,最后计算 PANSS 的 5 因子分<sup>[16]</sup>,包括阳性因子分(妄想、幻觉和夸大等)、阴性因子分(情感迟钝、交流障碍和动作迟缓等)、兴奋因子分(兴奋、敌对和紧张等)、抑郁因子分(焦虑、自罪感抑郁等)和

**[基金项目]** 国家自然科学基金(81301147)

\*通信作者(Corresponding author), E-mail: Jch1029@126.com

认知损害因子分(抽象思维困难、刻板思维和注意力障碍等)。

### 1.3 统计学方法

采用均数±标准差( $\bar{x}\pm s$ )描述 PANSS 量表各因子分, 利用 SPSS17.0 软件对所得数据进行统计学处理。对风险基因型携带组与非风险基因型携带组的 PANSS 各项因子分进行 *t* 检验,  $P\leq 0.05$  为差异具有统计学意义。

## 2 结果

233 例患者中男 133 例, 平均年龄(41.7±10.9)岁, 女 100 例, 平均年龄(43.5±9.1)岁, 不同性别年龄差异无统计学意义。课题组对所有病例进行了基因分型, 结果显示 VIPR2 基因 SNP rs3812311 各基因型

的人数分别为 CC 基因型携带者 23 例, CT 基因型携带者 81 例和 TT 基因型携带者 129 例。课题组前期研究已经发现 CC 基因型可能与精神分裂症风险有关。因此, 本研究进一步探讨了 CC 基因型携带者(23 例)与非携带者(210 例)之间临床症状的差异。两组间 PANSS 量表的阳性因子分 [(28.91±5.77)分 *vs.* (26.44±6.32)分], 阴性因子分 [(22.35±3.98)分 *vs.* (23.16±4.06)分], 兴奋因子分 [(12.13±2.90)分 *vs.* (12.12±2.78)分] 和抑郁因子分 [(5.04±1.69)分 *vs.* (4.88±1.83)分] 差异均无统计学意义 ( $P>0.05$ ), 但携带 CC 基因型患者认知损害因子分显著高于非携带者 [(13.96±2.85)分 *vs.* (12.44±3.38)分,  $P=0.040$ ]。此外, 男性与女性患者间各因子分差异无统计学意义 ( $P>0.05$ , 表 1)。

表 1 不同基因型携带者间阳性与阴性症状评分比较

因子	CC 基因型携带组		(CT+TT)基因型携带组		<i>t</i> 值	<i>P</i> 值
	例数	得分(分)	例数	得分(分)		
阳性						
男性	13	29.69±5.09	120	26.61±6.20	1.732	0.086
女性	10	27.90±6.70	90	26.69±6.53	0.555	0.580
合计	23	28.91±5.77	210	26.64±6.32	1.648	0.101
阴性						
男性	13	22.23±3.88	120	23.01±3.43	-0.767	0.444
女性	10	22.50±4.33	90	23.37±4.78	-0.548	0.585
合计	23	22.35±3.98	210	23.16±4.06	-0.915	0.361
兴奋						
男性	13	13.08±2.47	120	11.93±2.60	1.523	0.130
女性	10	10.90±3.07	90	12.38±2.99	-1.478	0.143
合计	23	12.13±2.90	210	12.12±2.78	0.019	0.985
抑郁						
男性	13	4.92±1.32	120	5.04±4.41	-0.199	0.843
女性	10	5.20±2.15	90	4.66±1.36	1.127	0.263
合计	23	5.04±1.69	210	4.88±1.83	0.420	0.675
认知损害						
男性	13	13.92±2.60	120	12.48±3.50	1.439	0.153
女性	10	14.00±3.30	90	12.39±3.24	1.491	0.139
合计	23	13.96±2.85	210	12.44±3.38	2.067	0.040

## 3 讨论

VIPR2 基因位于染色体 7q36.3 区域, 编码 VPAC2 受体。VPAC2 是血管活性肠态(VIP)和垂体腺苷酸环化酶活性肽(PACAP)的共同受体, VPAC2 与 PACAP 和 VIP 结合后, 改变蛋白构象, 引起细胞内环腺苷酸(cAMP)水平增高, 导致细胞代谢变化。既往研究发现 VIPR2 基因与精神分裂症风险关系密

切。本课题组前期研究已经发现中国精神分裂症患者中存在 VIPR2 基因片段微重复区域, 从遗传学角度提出 VIPR2 基因拷贝数变异可能是中国汉族人群精神分裂症患病因素之一。这一结果也在一项独立的中国人群众体 GWAS 研究中得到重复验证<sup>[17]</sup>。在此基础上, 本课题组最新研究发现 VIPR2 基因 rs3812311 多态性位点 CC 基因型男性携带者可能增加患病风险<sup>[15]</sup>。目前, 有关 VIPR2 基因与精神分

裂症的研究主要集中在遗传关联方面, 而该基因遗传变异与精神分裂症临床症状的关系鲜有报道。本研究中, CC 风险基因型携带者和(CT+TT) 基因型携带者的阳性因子分、阴性因子分、兴奋因子分和抑郁因子分并无显著差异。但 CC 风险基因型携带者较(CT+TT) 基因型携带者的认知损伤因子分子显著增加, 提示 CC 基因型可能与精神分裂症患者认知功能损伤关联。尽管课题组前期研究发现 VIPR2 基因 rs3812311 多态性位点与精神分裂症的关联可能具有潜在的性别倾向, 但分层分析结果显示, 各因子分在男性和女性患者中并无显著差异。受到样本量的限制, 当前结果仍然需要进一步的大样本验证。此外, 本研究只用 PANSS 量表进行了临床症状的评定, 有一定局限性。将来利用更细化的精神症状评估工具更有助于了解 VIPR2 基因与精神分裂症临床症状之间的关系。

本研究首次探讨了 VIPR2 基因 rs3812311 多态性位点与中国汉族精神分裂症患者临床症状的关系, 并取得了一些有意义的结果和发现。为深入揭示 VIPR2 基因与精神分裂症的关系提供了重要依据。

#### [参考文献]

[1] Owen MJ, Sawa A, Mortensen PB. Schizophrenia[J]. Lancet, 2016, 388(10039): 86-97

[2] Burmeister M, Mcinnis MG, Zöllner S. Psychiatric genetics: progress amid controversy[J]. Nat Rev Genet, 2008, 9(7): 527-540

[3] Kirov G, Grozeva D, Norton N, et al. Support for the involvement of large copy number variants in the pathogenesis of schizophrenia[J]. Hum Mol Genet, 2009, 18(8): 1497-1503

[4] 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

[5] O'donovan MC, Craddock N, Norton NA, et al. Identification of loci associated with schizophrenia by genome-wide association and follow-up[J]. Nat Genet, 2008, 40(9): 1053-1055

[6] Ripke S, O'dushlaine C, Chambert K, et al. Genome-wide

association analysis identifies 13 new risk loci for schizophrenia[J]. Nat Genet, 2013, 45(10): 1150-1159

[7] Schizophrenia Working Group of the Psychiatric Genomics C. Biological insights from 108 schizophrenia-associated genetic loci[J]. Nature, 2014, 511(7510): 421-427

[8] Shi Y, Li Z, Xu Q, et al. Common variants on 8p12 and 1q24.2 confer risk of schizophrenia[J]. Nat Genet, 2011, 43(12): 1224-1227

[9] Stefansson H, Ophoff RA, Steinberg S, et al. Common variants conferring risk of schizophrenia[J]. Nature, 2009, 460(7256): 744-747

[10] Xu W, Cohen-Woods S, Chen Q, et al. Genome-wide association study of bipolar disorder in Canadian and UK populations corroborates disease loci including SYNE1 and CSMD1[J]. BMC Med Genet, 2014, 15: 2

[11] 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

[12] Vacic V, Mccarthy S, Malhotra D, et al. Duplications of the neuropeptide receptor gene VIPR2 confer significant risk for schizophrenia[J]. Nature, 2011, 471(7339): 499-503

[13] Levinson DF, Duan J, Oh S, et al. Copy number variants in schizophrenia: confirmation of five previous findings and new evidence for 3q29 microdeletions and VIPR2 duplications[J]. Am J Psychiatry, 2011, 168(3): 302-316

[14] Yuan J, Jin C, Sha W, et al. A competitive PCR assay confirms the association of a copy number variation in the VIPR2 gene with schizophrenia in Han Chinese [J]. Schizophr Res, 2014, 156(1): 66-70

[15] Jin C, Zhou Z, Li W, et al. Analysis of the association of VIPR2 polymorphisms with susceptibility to schizophrenia [J]. Psychiatry Res, 2016, 241: 104-107

[16] Lykouras L, Oulis P, Psarros K, et al. Five-factor model of schizophrenic psychopathology: how valid is it? [J]. Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci, 2000, 250(2): 93-100

[17] Li Z, Chen J, Xu Y, et al. Genome-wide analysis of the role of copy number variation in schizophrenia risk in Chinese[J]. Biol Psychiatry, 2016, 80(4): 331-337

[收稿日期] 2016-04-27