

· 综述 ·

CSMD1 基因多态性与精神分裂症认知功能关系的研究进展

袁琢 刘薇

150001 哈尔滨医科大学附属第一医院精神卫生中心

通信作者: 刘薇, Email: liuwei8672684@163.com

DOI: 10.3969/j.issn.1009-6574.2019.10.012

【摘要】 精神分裂症是一种严重的精神疾病,大多数患者伴有认知功能的缺陷,给患者、家庭和社会造成了相当大的负担。精神分裂症的遗传率较高。在过去的十年中,发现许多与精神分裂症有关的基因变异,从而使人们更好地理解其遗传结构的复杂性。最近的研究还表明,部分与精神分裂症有关的基因变异会影响认知能力。进一步研究这些基因对认知功能的影响将有助于了解遗传因素对精神分裂症认知功能障碍的作用。本综述旨在探讨CSMD1(CUB and SUSHI multiple domains-1)基因多态性与精神分裂症及其认知功能损害关系的研究进展。

【关键词】 多态性,单核苷酸; 精神分裂症; 认知损害; CSMD1基因; 综述

Research progress of CSMD1 gene polymorphism and cognitive function in schizophrenia Xi Zhuo,

Liu Wei

Mental Health Center, the First Affiliated Hospital of Harbin Medical University, Harbin 150001, China

Corresponding author: Liu Wei, Email: liuwei8672684@163.com

【Abstract】 Schizophrenia is a serious mental illness, most of them are accompanied by cognitive impairment, which places a great burden on patients, families and society. Schizophrenia has a high heritable rate. In the past decade, many genetic variants associated with schizophrenia have been discovered, leading to a better understanding of the complexity of its genetic structure. Recent studies have also shown that genetic variants associated with schizophrenia affect cognitive ability. Further study on the effect of these genes on cognitive function will help us to understand the effect of genetic factors on cognitive dysfunction in schizophrenia. The purpose of this study was to investigate the relationship between CUB and SUSHI multiple domains-1 (CSMD1) gene polymorphism and schizophrenia and its cognitive impairment.

【Key words】 Polymorphism, single nucleotide; Schizophrenia; Cognitive impairment; CSMD1 gene; Review

最近的遗传学发现暗示了精神分裂症病相关的几种生物学途径,例如突触可塑性、免疫和组蛋白修饰,突触可塑性涉及多种机制,其中突触修剪被认为是认知功能发展的重要机制。突触在出生后到6岁期间快速形成,竞争性消除和突触的重建在青少年前期和青少年期间达到高峰,留下约一半到三分之二的突触,从儿童期开始,一直存活到成年期。新突触的成长以及旧突触的剪切将持续一生,但是与早期的发育相比,它们的生长速度更缓慢,迁移的距离也更短。突触再生这种变化的潜力为人的毕生提供了学习和情绪的成熟以及认知和运动发展的基础。突触的修剪对于大脑的发展和复杂的认知过

程是必不可少的。补体级联反应指示过时突触的标记和它们随后被小胶质细胞的去除。CSMD1(CUB and SUSHI multiple domains-1)基因与突触的修剪中的补体级联反应密切相关。现就CSMD1基因多态性与精神分裂症及其认知损害的研究进展予以综述。

一、精神分裂症及其认知损害

1896年, Kraepelin 率先提出“早发性痴呆”患者所伴随的认知性功能损害症状,然而当时并没有引起学界的注意。到20世纪70年代初期, Gallhofer 首次提出了除阳性和阴性症状以外精神分裂症的第3组症状,即认知功能损害^[1]。直到20世纪80年代,随着各类病症的影像学发展,精神分裂症的认知障

碍研究才开始引发学界和临床研究的重视。人们普遍认为,认知功能损害是精神分裂症的主要损害之一,而不是单独的一种疾病。研究表明,精神分裂症患者在发病前就有明显的认知障碍,甚至在儿童时期也有轻微的认知障碍^[2]。随着病程的发展,精神分裂症患者的认知障碍会逐渐对其生活的质量、行动能力、社会能力等产生严重的危害,并与死亡和经济负担具有直接的相关性^[3]。丹麦的一项大样本研究表明,认知障碍可能是精神分裂症的早期临床表现^[4]。

大多数精神分裂症患者有广泛的认知功能障碍,主要与认知过程有关,如感知、学习和记忆、注意、言语、推理和思维,尤其是注意、言语、执行功能和记忆,其发生率在40%~60%^[5],有研究表明,至少85%的精神分裂症患者存在长期严重的认知障碍,并且提出,认知障碍发生在疾病的过程当中(包括急性期、慢性延长期、衰退期等)相对稳定,与疾病的发展没有明显的相关性^[6]。

二、CSMD1 基因

CSMD1 基因是2001年新发现的候选抑癌基因,位于人8号染色体短臂2区3带2亚带,是一种单次跨膜蛋白,由14个CUB和28个SUSHI结构域组成^[7]。其中CUB结构域位于细胞外,由氨基酸残基组成,其结构与免疫球蛋白的 β -桶状结构相似,参与机体的发育过程;SUSHI结构域又称补体调控蛋白功能结构域,广泛存在于补体和黏着蛋白中。CSMD1基因在人体内广泛表达,在脑部中的含量最多,该基因存在2 090个多态性位点,去除冗余的多态性位点,仍有100多个多态性位点。CSMD1是一个高度复杂的基因,由48个外显子组成,覆盖2 Mb的DNA。至少有8种异构体被报道,并与结肠癌(57例)、川崎病(58例)和哮喘(59例)等多种疾病有关,反映了其可能的普遍功能^[8]。这种跨疾病基因的关联可能部分是由于它的大尺寸,这使得它在遗传学研究中容易出现I型错误,但也更容易发生功能相关性的遗传变异。CSMD1在大脑中的作用尚不清楚,但有证据表明,作为大脑补体级联的一部分,CSMD1与突触的修剪有关。

三、CSMD1 基因多态性参与精神分裂症发病及其认知损害的可能机制

该基因与补体调节密切相关,对突触可塑性至关重要,而精神分裂症相关脑区已被证实存在突触和树突棘的减少。已被多项研究证实与精神分裂症的患病风险关联。作为易患基因,CSMD1基因参与

精神分裂症的发病机制尚未明确。结合以往的研究发现,CSMD1基因参与精神分裂症的发病机制可能是通过其多态性影响突触修剪(突触可塑性),从而影响神经发育最终导致精神分裂症的发病及其认知损害。

CSMD1 编码的跨膜蛋白含有15个连续的补体控制蛋白结构域,这是补体抑制剂的特点。CSMD1蛋白可抑制C3b(60)的沉积。在AD小鼠模型中,血红蛋白显示补体介导的小胶质细胞突触清除可能存在缺陷。最近的研究表明,PGC GWAS观察到的与精神分裂症的最强关联可归因于补体C4基因拷贝数的变化,补体C4基因在出生后发育过程中介导突触的消除。CSMD1促进活化补体蛋白C3b和C4b(60)的降解,但这一过程如何影响突触修剪的还需要进一步的研究。现在明确的是,补体级联在突触修剪中起着重要作用,并与许多依赖于突触可塑性的疾病相关,包括认知功能以及精神和神经退行性疾病^[9]。

四、国内外研究现状

1. 国外研究现状:近年来,国外学者针对CSMD1基因不同位点的多态性展开了研究,发现了很多CSMD1中的变异与精神分裂症认知功能相关的证据。GWAS确定CSMD1中的内含子多态性位点rs10503253是欧洲人精神分裂症的最高风险多态性位点之一^[10]。2013年Donohoe等^[11]提出CSMD1基因中rs10503253的“A”风险等位基因与神经认知功能的有害影响存在明显关联。随后,在2014年Koiliari等^[12]发现CSMD1全基因组相关精神分裂症风险变异rs10503253影响健康男性的一般认知能力和执行功能。同年,针对1 149例希腊健康白人精神分裂症男性进行了关联研究,应用PCR技术对rs10503253多态性进行了基因分型,多态性表现为A/C,最小等位基因频率(MAF):C16.5,风险“A”等位基因在一般认知能力、策略形成、空间和视觉工作记忆等方面表现较差。这些效应大多依赖于风险“A”等位基因的剂量,AA和CC纯合子分别是最差的和最好的,而CA个体是中间个体^[12]。在2017年Athanasu等^[8]也发现了CSMD1中的变异与认知功能相关的证据。

2. 国内研究现状:国内对CSMD1多态性在精神分裂症中的研究比较少,与国外的研究相反,Liu等^[13]的研究结果不支持中国东部汉族人群中CSMD1 rs10503253与精神分裂症之间的关联。导致这种不一致的结果可能是由于样本的遗传背景不同,在Liu的研究中,参与者主要来源于中国江苏省,而国

外的研究是在欧洲人群中进行的。CSMD1多态性的差异概况表明,来自不同种族的人口可能表现出精神分裂症的遗传异质性。另外,精神分裂症的临床诊断差异所引起的采样误差也可能是导致不一致的原因之一。但Xiang和李静的研究^[14-15]却取得了与国外相一致的结果,Xiang等^[14]在中国四川地区汉族人群中发现CSMD1基因的rs2469383多态性与精神分裂症记忆功能障碍有关。李静等^[15]还发现CSMD1基因多态性与精神分裂症患者词语流畅性及脑灰质体积有关联。所以CSMD1基因多态性是只与国人精神分裂症认知功能损害存在相关性,还是与国人的精神分裂症发病及其认知损害都存在关联,仍需要更多的研究去证实,尤其是包含不同种族人群的大样本研究。

五、小结

综上所述,精神分裂症患者常伴有认知功能损害,这对患者的生活产生了严重的影响。对精神分裂症患者认知功能损害原因的探究经历了漫长的过程,研究总结出多种基因的多态性与认知功能损害的关系,CSMD1基因就是其中可能的一员。其与认知损害的关系得到了多个国外研究者的一致认同,但在国内的研究中仍存在争议。其作用机制也仍在探索之中。当前基因多态性与精神分裂症患者认知损害关系的研究仍存在巨大的空间,上述研究给未来在此领域的研究提供了更广泛的研究范围与探索空间。探究基因多态性与精神分裂症患者认知损害的关系有助于从根本上弄清精神分裂症患者认知功能损害的原因与机制,这对于临床治疗和改善精神分裂症患者的认知功能具有重要的意义。

利益冲突 文章所有作者共同认可文章无相关利益冲突

作者贡献声明 资料收集与整理及论文撰写为袁琢,选题设计及论文修订为刘薇

参 考 文 献

- [1] Goldberg TE, Torrey EF, Gold JM, et al. Genetic risk of neuropsychological impairment in schizophrenia: a study of monozygotic twins discordant and concordant for the disorder[J]. *Schizophrenia Research*, 1995, 17(1): 77-84. DOI: 10.1016/0920-9964(95)00032-H.
- [2] Cholet J, Sauvaget A, Vanelle JM, et al. Using the Brief Assessment of Cognition in Schizophrenia (BACS) to assess cognitive impairment in older patients with schizophrenia and bipolar disorder[J]. *Bipolar Disorders*, 2014, 16(3): 326-336. DOI: 10.1111/bdi.12171.
- [3] Keefe RS, Haig GM, Marder SR, et al. Report on ISCTM Consensus Meeting on Clinical Assessment of Response to Treatment of Cognitive Impairment in Schizophrenia[J]. *Schizophr Bull*, 2016, 42(1): 19-33. DOI: 10.1093/schbul/sbv111.
- [4] Bora E. Developmental trajectory of cognitive impairment in bipolar disorder: comparison with schizophrenia[J]. *Eur Neuropsychopharmacol*, 2015, 25(2): 158-168. DOI: 10.1016/j.euroneuro.2014.09.007.
- [5] Dickson H, Cullen AE, Reichenberg A, et al. Cognitive impairment among children at-risk for schizophrenia[J]. *J Psychiatr Res*, 2014, 50: 92-99. DOI: 10.1016/j.jpsychires.2013.12.003.
- [6] De la Torre GG, Perez MJ, Ramallo MA, et al. Screening of Cognitive Impairment in Schizophrenia: Reliability, Sensitivity, and Specificity of the Repeatable Battery for the Assessment of Neuropsychological Status in a Spanish Sample[J]. *Assessment*, 2016, 23(2): 221-231. DOI: 10.1177/1073191115583715.
- [7] 朱乔,陈春伟,巩丽,等.CSMD1在肝细胞肝癌中的研究进展[J]. *现代肿瘤医学*, 2014, 22(11): 2760-2763. DOI: 10.3969/j.issn.1672-4992.2014.11.77.
Zhu Q, Chen CW, Gong L, et al. CSMD1 in hepatocellular carcinoma[J]. *Modern Oncology*, 2014, 22(11): 2760-2763.
- [8] Athanasiu L, Giddaluru S, Fernandes C, et al. A genetic association study of CSMD1 and CSMD2 with cognitive function[J]. *Brain Behav Immun*, 2017, 61: 209-216. DOI: 10.1016/j.bbi.2016.11.026.
- [9] Drgonova J, Walther D, Singhal S, et al. Altered CSMD1 Expression Alters Cocaine-Conditioned Place Preference: Mutual Support for a Complex Locus from Human and Mouse Models[J]. *PLoS One*, 2015, 10(7): e0120908. DOI: 10.1371/journal.pone.0120908.
- [10] Liu W, Liu F, Xu X, et al. Replicated association between the European GWAS locus rs10503253 at CSMD1 and schizophrenia in Asian population[J]. *Neurosci Lett*, 2017, 647: 122-128. DOI: 10.1016/j.neulet.2017.03.039.
- [11] Donohoe G, Walters J, Hargreaves A, et al. Neuropsychological effects of the CSMD1 genome-wide associated schizophrenia risk variant rs10503253 [J]. *Genes Brain Behav*, 2013, 12(2): 203-209. DOI: 10.1111/gbb.12016.
- [12] Koiliari E, Roussos P, Pasparakis E, et al. The CSMD1 genome-wide associated schizophrenia risk variant rs10503253 affects general cognitive ability and executive function in healthy males[J]. *Schizophr Res*, 2014, 154(1/3): 42-47. DOI: 10.1016/j.schres.2014.02.017.
- [13] Liu Y, Cheng Z, Wang J, et al. No association between the rs10503253 polymorphism in the CSMD1 gene and schizophrenia in a Han Chinese population[J]. *BMC Psychiatry*, 2016, 16(1): 206. DOI: 10.1186/s12888-016-0923-5.
- [14] Xiang B, Wu JY, Ma XH, et al. Genome-wide association study with memory measures as a quantitative trait locus for schizophrenia[J]. *Zhonghua Yi Xue Yi Chuan Xue Za Zhi*, 2012, 29(3): 255-259. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1003-9406.2012.03.002.
- [15] 李静,郁昊,廖金敏,等. CSMD1基因多态性与精神分裂症患者词语流畅性及脑灰质体积的关联研究[J]. *中华精神科杂志*, 2017, 50(4): 282-288. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1006-7884.2017.04.010.
Li J, Yu H, Liao JM, et al. Effect of CSMD1 polymorphism on grey matter volume and category fluency in patients with schizophrenia[J]. *Chin J Psychiatry*, 2017, 50(4): 282-288.

(收稿日期:2019-09-04)

(本文编辑:戚红丹)