

· 综 述 ·

双生子研究方法在精神障碍研究中的应用与进展

王雪雯,傅一笑*,唐金香,彭亚东,刘莹

(重庆医科大学附属第一医院心理卫生中心,重庆 400016)

*通信作者:傅一笑,E-mail:414955856@qq.com)

【摘要】 精神障碍的病因学研究备受关注,目前认为遗传和环境因素对精神障碍的发生发展有重要作用。双生子研究设计是常用于量化遗传和环境影响的研究方法之一,通过双生子来研究精神障碍有着显著的优势。本文分别就双生子的定义、双生子研究的优势和局限性及其在精神障碍研究中的进展进行综述,旨在为深入研究精神障碍发病机制提供参考。

【关键词】 精神障碍;双生子;同卵双生子

中图分类号:R749

文献标识码:A

doi:10.11886/j.issn.1007-3256.2019.02.021

Application and progress of twin study method in mental disorders research

Wang Xuewen, Fu Yixiao*, Tang Jinxiang, Peng Yadong, Liu Ying

(Mental Health Center, The First Affiliated Hospital of Chongqing Medical University, Chongqing 400016, China)

*Corresponding author: Fu Yixiao, E-mail: 414955856@qq.com)

【Abstract】 The etiology of mental disorders had received much attention and it was believed that genetic and environment played an important role in the development of mental disorders. Twin study design was one of the methods commonly used to quantify genetic and environmental impacts, and there were many advantages to study mental disorders through twins. This paper reviewed the context included the definitions of twins, the advantages and limitations of twin study, and the progress of twin research method in the study of mental disorders, which was to reveal the pathogenesis of mental disorders.

【Keywords】 Mental disorder; Twin; Monozygotic twin

精神障碍发病率高、难治愈,已成为当代社会重大的公共卫生问题。研究显示^[1-2],精神障碍的发病与遗传、环境等因素相关,但其关键的作用机制至今尚未阐明。双生子研究方法因其特殊的遗传设计被广泛用于研究遗传和环境对人类行为的影响,对生物医学、精神病学和行为学的研究有所启示^[3-4]。双生子作为特殊人群,具有天然对照的优势,可以进行匹配的队列研究,从而控制年龄、性别、遗传、环境等混杂因素,是复杂疾病的病因研究的良好资源。近五十年来,研究者利用双生子资源对超过 17 000 种性状进行了遗传度的计算^[5]。此外,双生子结合表观遗传学研究、新兴多组学关联研究,对了解包括精神障碍在内的复杂疾病的生物学通路有特殊价值^[4]。目前许多国家已建立双生子数据库,便于对精神疾病或其他受遗传和环境因素影响的疾病进行定量定性效应分析。本文通过对国内外双生子研究方法及其在精神障碍中的进展进行综述,旨在进一步揭示精神障碍的发病机制,为精神障碍的临床研

究和诊疗提供参考。

1 双生子的概念

双生子一般分为同卵双生子(monozygotic twin, MZ)和异卵双生子(dizygotic twin, DZ)。MZ 拥有相同的遗传特性及表型特征;DZ 来自两个不同胚胎,他们的遗传及表型特征仅有某些相似之处。双生子的科学研究最早是由 Galton^[6]提出,随后 Poll^[7]和 Siemens^[8]分别于 1915 年和 1924 年发表了关于 MZ 和 DZ 之间不同相似程度的研究。为进一步开展双生子研究,美国、英国等开始建立双生子登记制度,收集双生子从出生到死亡的纵向数据,为精神病学、行为学和基础生物学的研究提供了宝贵的数据资源,也促进了双生子研究的发展^[4]。

2 双生子研究的优势及用途

双生子研究可用于调查一个群体复杂性状变异的原因,也可以在控制遗传效应的同时区分环境的影响以及其他混杂因素^[9-11]。双生子研究设计是最常用的量化先天遗传影响和后天环境效应的方法之一,对全基因组关联和连锁研究的数量及性状分析也较有优势^[12]。MZ 拥有 100% 相同的遗传背

基金项目:国家自然科学基金资助项目(81101025);重庆市科委资助项目(cstc2016shmszx130051);重庆市卫计委资助项目(2016MSXM010);重庆市教委资助项目(17SKG017);重庆市科委资助项目(cstc2018jcyjA1420)

景,而 DZ 只有 50% 类似的遗传物质,因此,MZ 之间的所有表型差异被认为是由双生子之间非共享环境的差异所致,DZ 之间的差异则被认为是由遗传和非共享环境的差异共同导致^[11]。所以,同卵双生子研究可以鉴定容易诱发的精神分裂症等复杂疾病的突变机制和特异性基因及途径^[13]。在全基因组时代,通过研究 MZ 的 DNA 中表型性状的变异,探索某些基因型是否对该性状带来风险、是否对变异有贡献^[4]。同卵双生子研究的优势在于尽管基因结构很难改变,但可以通过改变基因表达来防控疾病的发展^[14]。DZ 由于拥有 50% 的相同 DNA,结合共享环境的差异,为研究基因与环境的相互作用提供了新途径^[15]。

MZ 在生命的早期共享母体环境和生活环境,所以 MZ 之间在基因型、年龄、性别及共有环境因素方面是互相匹配的^[16],故同卵不同病的双生子研究对于探索与环境有关的致病因素有独特价值。对双生子进行随访研究也有助于明确精神疾病致病因素随时间变化的特点。此外,双生子研究还可用于精神分裂症、双相情感障碍等神经生物学及遗传基因层面的研究,也可用于抑郁症、自闭症等在不同年龄段发展特点以及双生子内部发展差异的研究等。

3 双生子研究在精神障碍中的应用

3.1 经典双生子研究方法

经典双生子设计是研究基因与环境对复杂性状和疾病作用的方法之一^[17-19]。在经典双生子模型的假设下,如果 MZ 测度结果的一致性大于 DZ,那么遗传因素可能是重要原因;如果 MZ 和 DZ 的一致性相似,那么双生子之间共有的环境因素更重要^[15]。Rommel 等^[20]利用结构方程模型对多动症状与智商的关系进行纵向双生子研究,结果显示多动症状与智商都具有显著的遗传相关性,其中多动症的遗传度较高,智商具有中等遗传度,多动症状可能影响青少年的智商。此外,该研究得出遗传风险具有稳定性和动态性,也验证了多动症的“发展动态”假说,即预测新的遗传效应会随着个体发育而出现,且早期遗传风险因素的影响会随时间的推移而下降。Taylor 等^[21]采用双生子设计对自闭症与感觉反应之间的相关性进行研究,结果表明自闭症与感觉反应都具有高度遗传性,自闭症特征与感觉反应之间存在中度表型相关性,且他们之间共同的遗传因素可以解释二者的相关。Gjerde 等^[22]在关于回避型人格障碍与强迫症人格障碍特

征的遗传与环境稳定性研究中,也得出相似的结论。此外,经典双生子方法也可用于研究遗传和环境在代际之间的影响,McAdams 等^[23]通过纵向研究探讨父母的抑郁症状是否存在影响儿童情绪及行为问题的遗传因素,结果表明二者存在表型相关遗传。

基因与环境的交互作用是指某些基因型相对另外的基因型对环境改变的敏感度更高。在许多情况下,遗传和环境对个体的影响不是独立作用的,但在不同的疾病中,遗传因素对发病的影响程度不同^[4],因此,在经典双生子研究的基础上出现了多变量多因素设计分析,从定性和定量的角度探索心理疾病是否存在相同的遗传或环境基础,同时也可观察变量之间的因果关系^[14]。Watson 等^[24]将经典双生子设计扩展为双变量双模型,研究睡眠时间与遗传因素对抑郁症状的影响及其相互作用。结果显示遗传因素对抑郁症状的影响受习惯性睡眠时间的调节,同时,随着睡眠时间从极端值(<5h 或 >10h)向正常范围(8h)变化,非共享环境与抑郁症状的相关性增强,从而得出睡眠时间和抑郁症状之间存在基因与环境相互作用的结果。

3.2 同卵不同病的双生子研究方法

3.2.1 表观遗传与同卵不同病双生子研究

表观遗传学可以揭示疾病潜在的生物学机制,同卵双生子研究可以通过控制许多混杂因素来研究表观遗传因素对疾病的影响。Castillo - Fernandez 等^[25]研究显示,许多精神障碍在 MZ 中的发病率不一致,如精神分裂症、自闭症等。Castellani 等^[26-27]也报道了 MZ 之间的甲基化模式不同,表观遗传差异可能是 MZ 之间发病不一致的原因之一。虽然 MZ 起源于一个卵子,但有证据表明,它们的体细胞在 DNA 序列水平上并不总是相同^[4],Castellani 等^[13]研究也曾得出相似的结论。全基因组序列允许鉴定包括精神分裂症在内的复杂疾病的突变机制和特异性基因^[13]。Córdova - Palomera 等^[28]将全基因组甲基化测序技术应用用于 MZ 发病不一致的研究,旨在鉴定抑郁症中存在差异的甲基化区域。Fisher 等^[16]对患自闭症不一致的 MZ 进行全基因组 DNA 甲基化分析,结果显示受疾病影响和未受影响的双生子存在许多与精神疾病有关的 DNA 甲基化差异。Melka 等^[29]对患有精神分裂症的 MZ 进行全基因组 DNA 甲基化阵列测序,结果显示 DNA 甲基化改变了所鉴定的基因启动子,并推测受甲基化影响的独特途径可能是致病原因。Kazuno 等^[30]对患

双相情感障碍不一致的 MZ 进行蛋白质组学分析,结果显示大约 200 个蛋白质点在患病和未患病的双生子之间的表达存在差异,PGAM1 被认为是双相情感障碍生物标记物的候选物之一。

3.2.2 基因突变与同卵不同病双生子研究

精神障碍存在很多遗传危险因素,对精神障碍发病不一致的 MZ 进行研究,有助于探明相关致病基因的突变^[31-32]。Castellani 等^[13]假设:MZ 精神分裂症发病不一致可能是 MZ 基因中包括拷贝数变异(copy number variants, CNVs)等体细胞的罕见突变所致。Tang 等^[32]对 8 对精神分裂症发病不一致的 MZ 进行家系分析,评估他们之间共享和非共享的新生突变,结果显示包括遗传变异在内的多种遗传因素,都可能增加其家族患精神分裂症的风险。Nishioka 等^[33]对同卵不同病的双生子进行全外周测序的研究显示,体细胞变异可能对精神疾病的发展有重要影响。李海欣等^[34]通过对孤独症谱系障碍发病不一致的 MZ 进行研究,得出了 NPR1 基因变异的甲基化状态可能与孤独症谱系障碍存在关联的结果。

3.2.3 环境和随机因素与同卵不同病双生子研究

Petronis^[35]提出假设:母体环境也会导致 MZ 的发病不一致。多胎妊娠的高风险性、并发症倾向以及对母体资源的争夺,增加了妊娠环境失衡的可能性,妊娠期间细胞交换的不平等也会导致母体微嵌合体的不一致。显然,环境因素和随机因素已经出现在子宫环境内并持续存在于整个生命周期。此外,出生后任何非共享环境的暴露都会导致 MZ 之间的表观差异。精神分裂症和双相情感障碍作为常见的精神疾病,其发病的遗传力估计可达 70%,但 MZ 之间的发病一致性远远低于 100%,表明非遗传因素对精神分裂症和双相情感障碍的发病有重要影响^[36]。也有研究显示,随机事件也是双生子间同卵不同病的潜在因素,但由于对其机制原因尚未完全了解,很难将它们与环境效应和基因-环境相互作用分开^[37]。

4 总结与展望

双生子研究在探讨遗传和环境等因素对疾病的影响具有优势。最初的经典双生子研究即利用同卵和异卵双生子研究探讨遗传与环境的影响^[15]。随着研究的深入,也可利用同卵双生子设计追踪导致某些精神障碍的致病突变基因及表型影响。在研究

精神障碍的发病机制方面,采用双生子设计,可专注于研究遗传或环境中特有的某一因素,为精神障碍的治疗提供更精准的途径。MZ 之间有着相当大的表观基因组差异,表观遗传变异可能导致遗传上相同的个体之间表型不一致,因此,研究 MZ 之间的表观遗传差异有助于深入探究精神障碍的发病机制,为患者提供更具个性化的治疗方案。

参考文献

- [1] Dunn EC, Brown RC, Dai Y, et al. Genetic determinants of depression: recent findings and future directions[J]. *Harv Rev Psychiatry*, 2015, 23(1): 1-18.
- [2] 黄佳, 陈楚侨. 精神分裂症内表型[J]. *科学通报*, 2018, 63(2): 127-135.
- [3] 高文静, 李立明. 中国双生子队列研究进展[J]. *中华流行病学杂志*, 2017, 38(6): 828-831.
- [4] van Dongen J, Slagboom PE, Draisma HH, et al. The continuing value of twin studies in the omics era[J]. *Nat Rev Genet*, 2012, 13(9): 640-653.
- [5] Polderman TJ, Benyamin B, de Leeuw CA, et al. Meta-analysis of the heritability of human traits based on fifty years of twin studies[J]. *Nat Genet*, 2015, 47(7): 702-709.
- [6] Galton F. The history of twins, as a criterion of the relative powers of nature and nurture (1,2)[J]. *Int J Epidemiol*, 2012, 41(4): 905-911.
- [7] Poll H. Über vererbung beim menschen[J]. *Mol Genet Genomics*, 1915, 13(1): 299.
- [8] Siemens HW. Die zwillingspathologie[J]. *Mol Genet Genomics*, 1924, 35(1): 311-312.
- [9] Moayyeri A, Hart DJ, Snieder H, et al. Aging trajectories in different body systems share common environmental etiology: the Healthy Aging Twin Study (HATS)[J]. *Twin Res Hum Genet*, 2016, 19(1): 27-34.
- [10] Dubois L, Diasparra M, Bédard B, et al. Genetic and environmental influences on eating behaviors in 2.5- and 9-year-old children: a longitudinal twin study[J]. *Int J Behav Nutr Phys Act*, 2013, 10: 134.
- [11] Thomsen SF. The contribution of twin studies to the understanding of the aetiology of asthma and atopic diseases[J]. *Eur Clin Respir J*, 2015, 2(1): e27803.
- [12] Schwabe I, Janss L, van den Berg SM. Can we validate the results of twin studies? A census-based study on the heritability of educational achievement[J]. *Front Genet*, 2017, 8: 160.
- [13] Castellani CA, Melka MG, Gui JL, et al. Post-zygotic genomic changes in glutamate and dopamine pathway genes may explain discordance of monozygotic twins for schizophrenia[J]. *Clin Transl Med*, 2017, 6(1): 43.
- [14] 王碧琦, 周斌, 高文静, 等. 双生子在表观遗传学研究中的价值[J]. *中华流行病学杂志*, 2015, 36(4): 402-404.
- [15] Pignoni A, Delvecchio G, Altamura AC, et al. The role of genes and environment on brain alterations in major depressive disorder: a review of twin studies[J]. *J Affect Disord*, 2018, 234: 346-

350.

- [16] Fisher HL, Murphy TM, Arseneault L, et al. Methylomic analysis of monozygotic twins discordant for childhood psychotic symptoms [J]. *Epigenetics*, 2015, 10(11): 1014 - 1023.
- [17] 王上上, 陈天娇, 季成叶. 儿童青少年注意问题和焦虑/抑郁相关遗传与环境因素影响的的双生子研究[J]. *中华流行病学杂志*, 2017, 38(9): 1183 - 1186.
- [18] 包竹青, 余灿清, 王碧琦, 等. 遗传和环境因素对我国成年男性双生子吸烟行为影响的分析[J]. *中华流行病学杂志*, 2016, 37(5): 618 - 623.
- [19] Eilis H, Olivia K, Karen S, et al. Characterizing genetic and environmental influences on variable DNA methylation using monozygotic and dizygotic twins[J]. *PLoS Genet*, 2018, 14(8): e1007544.
- [20] Rommel AS, Rijdsdijk F, Greven CU, et al. A longitudinal twin study of the direction of effects between ADHD symptoms and IQ [J]. *PLoS One*, 2015, 10(4): e0124357.
- [21] Taylor MJ, Gustafsson P, Larsson H, et al. Examining the association between autistic traits and atypical sensory reactivity: a twin study[J]. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*, 2018, 57(2): 96 - 102.
- [22] Gjerde LC, Czajkowski N, Røysamb E, et al. A longitudinal, population - based twin study of avoidant and obsessive - compulsive personality disorder traits from early to middle adulthood[J]. *Psychol Med*, 2015, 45(16): 3539 - 3548.
- [23] McAdams TA, Rijdsdijk FV, Neiderhiser JM, et al. The relationship between parental depressive symptoms and offspring psychopathology: evidence from a children - of - twins study and an adoption study[J]. *Psychol Med*, 2015, 45(12): 2583 - 2594.
- [24] Watson NF, Harden KP, Buchwald D, et al. Sleep duration and depressive symptoms: a gene - environment interaction [J]. *Sleep*, 2014, 37(2): 351 - 358.
- [25] Castillo - Fernandez JE, Spector TD, Bell JT. Epigenetics of discordant monozygotic twins: implications for disease[J]. *Genome Med*, 2014, 6(7): 60.
- [26] Castellani CA, Laufer BI, Melka MG, et al. DNA methylation differences in monozygotic twin pairs discordant for schizophrenia identifies psychosis related genes and networks[J]. *BMC Med Genomics*, 2015, 8(1): 17.
- [27] Dempster EL, Wong CC, Lester KJ, et al. Genome - wide methylomic analysis of monozygotic twins discordant for adolescent depression[J]. *Biol Psychiatry*, 2014, 76(12): 977 - 983.
- [28] Córdova - Palomera A, Fatjó - Vilas M, Gastó C, et al. Genome - wide methylation study on depression: differential methylation and variable methylation in monozygotic twins[J]. *Transl Psychiatry*, 2015, 5: e557.
- [29] Melka MG, Castellani CA, O'Reilly R, et al. Insights into the origin of DNA methylation differences between monozygotic twins discordant for schizophrenia[J]. *J Mol Psychiatry*, 2015, 3(1): 7.
- [30] Kazuno AA, Ohtawa K, Otsuki K, et al. Proteomic analysis of lymphoblastoid cells derived from monozygotic twins discordant for bipolar disorder: a preliminary study[J]. *PLoS One*, 2013, 8(2): e53855.
- [31] Morimoto Y, Ono S, Imamura A, et al. Deep sequencing reveals variations in somatic cell mosaic mutations between monozygotic twins with discordant psychiatric disease[J]. *Hum Genome Var*, 2017, 4: 17032.
- [32] Tang J, Fan Y, Li H, et al. Whole - genome sequencing of monozygotic twins discordant for schizophrenia indicates multiple genetic risk factors for schizophrenia[J]. *J Genet Genomics*, 2017, 44(6): 295 - 306.
- [33] Nishioka M, Bundo M, Ueda J, et al. Identification of somatic mutations in monozygotic twins discordant for psychiatric disorders [J]. *NPJ Schizophr*, 2018, 4(1): 7.
- [34] 李海欣, 梁爽, 杨晓蕾, 等. NPR1 基因启动子区甲基化水平与中国北方汉族孤独症谱系障碍的相关性研究[J]. *中国儿童保健杂志*, 2017, 25(7): 652 - 655.
- [35] Petronis A. Epigenetics as a unifying principle in the aetiology of complex traits and diseases[J]. *Nature*, 2010, 465(7299): 721 - 727.
- [36] Dempster EL, Pidsley R, Schalkwyk LC, et al. Disease - associated epigenetic changes in monozygotic twins discordant for schizophrenia and bipolar disorder[J]. *Hum Mol Genet*, 2011, 20(24): 4786 - 4796.
- [37] Czyz W, Morahan JM, Ebers GC, et al. Genetic, environmental and stochastic factors in monozygotic twin discordance with a focus on epigenetic differences[J]. *BMC Med*, 2012, 10: 93.

(收稿日期:2018 - 12 - 07)

(本文编辑:陈霞)