

精神分裂症神经发育障碍假说的研究进展

张勇辉 王永军 邹琳 李美娟 综述 本刊审校

中图分类号: R749.3

文献标识码: B

doi: 10.3969/j.issn.1007-3256.2014.04.034

精神分裂症是一种病因复杂的重性精神疾病, 目前认为遗传和环境共同起作用导致了精神分裂症, 有关本病的发病危险因素以及相关因素包括生物学因素和社会环境因素, 就生物学因素而言, 诸多研究显示本病是多基因遗传, 由若干基因叠加作用所致, 而非某一基因作用而致; 而目前关于神经免疫和内分泌的研究也涉及多个神经递质和激素, 以上均提示本病是一种发病原因复杂的疾病, 而其发病机制仍在进一步探讨中^[1]。近年来越来越多的证据显示, 影响神经发育的基因变异或缺失、孕期感染或产伤等也是精神分裂症发病的重要影响因素, 同时, 脑影像研究也显示精神分裂症患者存在脑结构或功能的异常, 这些证据均提示精神分裂症患者存在一定程度的神经发育异常, 并有学者提出了精神分裂症的神经发育障碍假说^[2], 认为大脑在青春期及成年早期对神经突触进行修剪、校正以及调控神经发生的过程中, 可能使以前隐藏的, 由遗传、环境或交互作用造成的问题暴露, 导致精神症状出现。这个假说得到了业界的关注, 在临床方面, 提示对成年患者的病史追溯应该提前到患者母亲的孕期, 患者的早年发育中, 总结经验, 验证和丰富这个假说; 在做疾病筛查时要早发现这些问题, 提出早期干预方案; 在儿童精神病患中给予早期康复性、对应性的治疗, 从而改善预后。目前相关的文献综述很少, 本文就精神分裂症患者神经发育障碍相关新近研究做一综述, 以期对过往研究进行一个总结回顾, 对未来的临床及学术研究提供参考性意见。

神经发育障碍假说主要涉及遗传、基因, 以及孕期风险因素等, 下面将分别予以介绍。

1 遗传学

神经发育障碍假说认为大脑神经的发育成长异常与精神症状有关, 而遗传对神经的发育成长有着

很大的作用。现在的研究结果认为遗传因素是精神分裂症的重要致病因素之一, 其遗传度在 80% 以上, 家族中集中发病也表明了这种遗传因素的作用。精神分裂症患者的子女患病率可达 4% ~ 14%, 如果夫妇双方均为患者, 则子女的患病风险会高达 40%。如果患者有多个一级亲属发病, 该发病风险率会成倍增加。随着亲缘级别的降低, 发病风险明显降低。虽然精神分裂症的遗传特性得到了充分的证实, 但其遗传方式尚未得到肯定的结论。

1.1 遗传流行病学研究 精神分裂症呈现家族聚集性, 患病风险与患者基因的相似程度成正比。同卵双胞胎同时患有精神分裂症的概率约为 53%, 大于异卵双胞胎的发生率 15%。寄养子研究表明, 精神分裂症的患病风险与亲生父母是否患病有关, 而与养父母是否患病无关。这些都提示遗传因素在精神分裂症的发生中起到了很大程度的作用。

国内张勤峰等通过对所在区域 30 年的住院精神分裂症患者进行遗传分析研究显示, 先证者家族史的系别结构是稳定的, 家族史阳性者各年度段的平均发病年龄没有发生变异, 提示遗传在本病的发生中是一个稳定的生物学因素, 研究中还看到, 先证者母系家族阳性率显著多于父系, 且不同时期均如此, 提示在细胞遗传学中, 应重视 X 性染色体的基因定位研究。有家族史者比无家族史者平均发病年龄早 2.69 岁, 可用一些研究证实的早现遗传现象解释^[3]。早现遗传现象在临床上表现为: 随着世代的延续, 与之有关的疾病发生率越来越高, 发病年龄越来越提前, 而病情则越来越重。精神分裂症患者比较符合早现现象, 这与不稳定 DNA 分子上不稳定的三核苷酸序列在世代传递中重复扩增所导致的动态突变有关, 有研究认为和 KCNN3 基因有关^[4], 不过, 研究样本不大, 尚需进一步的研究支持。

除单个基因外, 近年来, 全基因组关联分析成为研究精神分裂症的遗传变异和寻找其易感基因的主要手段。经分析我国人群有 8 个精神分裂症遗传易

作者单位: 300000 天津市安定医院

附2

感位点,为精神分裂症发病机制提供了直接的遗传学证据。截至目前,国内 2 个研究组分别对我国精神分裂症患者分别开展了大规模全基因组关联分析,得到了两组完全不同的遗传易感位点,一组为 11p11.2,另一组为 8p12 和 1q24。随后的一些研究中,验证工作未能重复相关阳性结果,提示了精神分裂症遗传易感位点的复杂性和遗传异质性。

1.2 基因 精神分裂症的神经发育障碍假说认为基因的变异在神经发育生长异常中有很大的作用,一些保护性基因的缺失,变异或者一些致病性基因的出现都会促使疾病的发生。目前对于致病基因的研究认为本病涉及到多个基因。研究发现 12 条染色体,涉及 2181 个基因和 9 个特定基因与精神分裂症有关^[5]。然而,尚未有重复研究能够验证某单一基因与精神分裂症相关联,提示精神分裂症可能是多基因遗传,是多种因素或基因共同作用的结果,可能涉及信号转导、细胞的生长和迁移、髓鞘形成、突触前膜功能的调节、 γ -氨基丁酸的功能(GABA 能)等。下面对研究比较多的基因进行总结如下。

1.2.1 Disrupted in schizophrenia 1(DISC1) 基因 DSC1 是由 DSC1 基因编码的功能蛋白,广泛分布于神经系统,参与神经细胞的增值、分化、轴突和树突的生长、线粒体转运等。多项研究显示,DSC1 蛋白与精神分裂症的发生关系密切。DSC1 结构异常或表达缺失与精神分裂症患者脑结构异常、神经再生、神经元可塑性有关,是精神分裂症的易感因素^[6]。如 DISC1 与 RacGEF、kalirin-7 相互作用调控树突棘形态。Kalirin-7 通过激活其下游 RAC1 的效应,通过 DISC1 对树突棘形态产生影响,因此,树突棘形态改变的分子机制可能为 DISC1 调节树突棘骨架蛋白的能力的损害。这和神经的再生,可塑性调节是有一定相关性的,这也是神经发育障碍假说的重要观点之一。当然,不是所有的研究都显示此基因和精神分裂症有关,不过这个基因也是现在以及以后的研究方向之一。

1.2.2 ERBB4 基因 ERBB4 基因编码 NRG1 的跨膜酪氨酸激酶受体。该基因参与了神经元和胶质细胞的增殖,分化和迁移过程。突变的等位基因产生一个额外的结构,这个结构中外显子 1 至 19 拼接到下游的 ErbB4 基因的 198 个碱基对序列(BP)和缺失的基因组区域,改变的结构影响了 15 个氨基酸扩增之后的 ErbB4 的氨基酸 1 到 767 的表达,这将导

致大多数细胞内的激酶结构域的蛋白质缺乏,从而导致神经细胞发育障碍和突触的神经递质缺陷^[7]。ERBB4 和 NRG1 的结合使得 NMDA 受体短暂的增殖,这与精神分裂症的缺陷相一致。最新研究显示,NRG1 的多态性影响儿童期发病的精神分裂症的灰质和白质的改变^[8]。

1.2.3 SLC1A3 基因 野生型 SLC1A3,在神经胶质细胞谷氨酸转运子中广泛表达,调节兴奋性谷氨酸突触的神经递质的浓度。尸检研究发现精神分裂症患者的丘脑组织中 SLC1A3 的水平升高。Tom Walsh 等发现一例精神分裂症患者基因组中存在一个 503 KB 的结构缺失破坏了 SLC1A3 和 Skp2,这些基因和其他结构变异破坏的基因导致了细胞信号网络的破坏,包括神经元细胞的生长,迁移,增殖,分化,凋亡,突触的形成^[9]。

1.2.4 基因微缺失与微重复 染色体 22q11.2 微缺失可能与精神分裂症的发病有关。研究发现具有 22q11.2 微缺失的孩子与正常孩子的认知、情感和神经发育均存在差异,其中 30% 最终发展为精神分裂症^[10]。基因中缺乏 22q11.2 的小鼠在神经发育和突触形成方面均存在缺陷。有研究提示精神分裂症患者中存在的 24 个微缺失或微重复,涉及了 11 个基因。这些微结构变异扰乱的基因在大脑发育的重要途径中过度表达,包括神经调节蛋白信号系统(NRG) 细胞外激酶/丝裂原活化蛋白激酶信号调节系统(ERK / MAPK),长时程突触增强系统,轴突指导系统,信号整合系统,和谷氨酸受体信号系统,从而影响了神经网络传导和神经发育。

1.2.5 其他基因 尚有关于其他基因的研究,但都有待进一步证实。

2 环境的相互作用

大样本的流行病学研究显示,精神分裂症患者的产科和围产期并发症的发生频率增加,包括缺氧、缺血性损伤,病毒感染等。这提示环境因素直接或间接导致了精神分裂症病理改变的发生。

2.1 妊娠期感染 Mednick 的研究结果表明,妊娠第 4~7 个月的感染流感病毒造成胚胎脑部发育的畸形。这和后代精神分裂症的发病率呈正相关^[11]。

目前最确切的证据由 Karlsson 提出,他指出逆转录病毒在精神分裂症的发病机制中发挥作用,他在 28.6% 新发病的精神分裂症患者和 5% 慢性精神

分裂症患者的脑脊液中发现了逆转录聚合酶基因的相似核苷酸序列。相反,这种逆转录病毒序列未在任何非炎性神经系统疾病患者或正常人中被发现。作者使用免疫定量方法测定精神分裂症组和对照组血清中的内源性逆转录 W 型 GAG 和 ENV 蛋白的含量。精神分裂症患者的 ENV 阳性抗原率为 47%, GAG 的阳性率为 49%;相比之下,对照组 ENV 检出率只有 4%, GAG 仅为 3%。研究的结果进一步证实了逆转录病毒和精神分裂症之间的关联。

至少有 2 个机制可以解释病毒从母亲到胎儿的影响。(1) 直接通过病毒感染: 有临床和实验研究证实,病毒通过怀孕的母亲的胎盘传播到胎儿体内。(2) 通过细胞因子诱导: 多个临床和实验报告显示,人类流感病毒感染促使母体的免疫系统、胎盘、甚至胎儿产生细胞因子。母体血清中免疫球蛋白 G 和 IgM 水平升高,白细胞介素(IL)-1B, IL-6, IL-8 和肿瘤坏死因子(TNF-A)水平升高,所有这些细胞因子已知与大脑正常发育和皮层基因的异常表达有关。这已被证明与后代患有精神分裂症相关。同时感染后产生的抗体,如单纯疱疹病毒 2 型抗体,也会增加后代患有精神分裂症的风险。

Hare 和 Machon 等^[12]指出,在晚冬和春天出生的人患精神分裂症的风险更高,可以解释为潜在的流感感染风险增加了精神分裂症的患病率。事实上,近 50 年北半球在一月至三月间出生的人群中,精神分裂症的患病率上升了 5%~15%。同时,诸如移民等与精神分裂症患病率增高相关的因素也可以用人群对相应感染缺乏抵抗力、更易受到感染等理论来解释。

2.2 产伤 基因和缺氧环境因素的相互作用,导致精神分裂症易感者的神经发育异常。研究显示至少有 50% 的基因受缺氧影响和/或在冠脉系统中表达,包括 CHRNA7, COMT, GAD1, NRG1, RELN, 和 RGS4。Nicodemus 试着分析 13 个精神分裂症的易感基因,是否与产科并发症相关的缺氧因素所影响。其中四个基因: V-AKT 小鼠胸腺瘤病毒癌基因同源 1, 脑源性神经营养因子, DTNBP1, GRM3 存在显著的相互作用,且这 4 个基因都已被证明有神经保护作用。

有学者指出,遗传因素与产科并发症交互作用增加了精神分裂症的风险,并不是缺血缺氧导致基因调控改变所引起。

3 神经影像学 and 神经病学研究

在过去的 20 年,神经病理学研究结果证实了精神分裂症显然不是一种纯功能性疾病。神经影像学的研究发现进一步证实精神分裂症患者存在脑结构和形态学方面的改变。部分研究发现精神分裂症患者前额叶灰质、颞上回、海马-杏仁核的体积均减小,侧脑室和第三脑室扩大,且与发病次数和病程时间相关。精神分裂症患者的尸检报告表明了其大脑的神经病理学异常几乎涉及了所有脑区,特别是颞叶和额叶。这些形态学研究报告结果无容置疑,但在病理生理学方面磁共振成像(MRI)检查观察到的精神分裂症患者脑皮质灰质的减少的证据仍不确切。相关的研究结果虽然都趋向于证实这一病理改变的存在,但各项研究结果仍存在差异。

Sun 等选取了 35 例具有精神分裂症前驱症状的墨尔本人,对其进行全脑 MRI 扫描,并进行了为期一年的随访,发现有 12 例实验者在一年后出现了精神病性发作,将 12 例病例作为实验组,其他 23 例未表现出明显的精神病性症状的实验者作为对照组,结果发现实验组额叶和枕叶皮质萎缩较对照组更明显,尤以右额叶最为显著。这一研究结果提示在发病前病理改变已经存在于精神分裂症患者大脑中。一项队列研究证实精神分裂症患者直到成年早期大脑前额叶成熟时,才表现出脑灰质密度改变。一项持续 45 年的丹麦哥本哈根人口学追踪调查发现,精神分裂症患者在成长发育阶段各项发育指标均有落后于同龄人的趋势,甚至在出生后的第一年已经存在^[13]。最近的几个使用 MRI 和扩散张量成像的报告显示,精神分裂症患者的脑白质和灰质扩散的各向异性减少。这反映出白质连接中断,与精神分裂症疾病模型是一致的。精神分裂症患者脑白质扩散各向异性减少存在于前额叶、顶枕部、胼胝体压部、弓部、钩部、海马旁回和额叶更深的区域^[14]。

研究发现精神分裂症也存在脑室系统扩大,这一异常在发病之初已经存在,并且缓慢进展,与疾病病程长短和治疗与否无关。此外,患病和非患病的同卵双生子之间,脑室系统的扩大存在显著差异。大量的计算机断层扫描(CT)和 MRI 研究表明,侧脑室和第三脑室扩大,皮质脑沟和脑裂增宽。另外,DLPFC、海马、扣带皮质、颞上回存在异常。最近的一项研究表明,精神分裂症患者的额叶和颞顶叶白

纤维束结构紊乱和缺乏秩序。许多尸检报告都记录了精神分裂症患者大脑存在不同的神经病理学改变,包括皮层萎缩、脑室扩大、杏仁核和海马体积减少、结构紊乱、丘脑细胞损失和体积缩小。

2010 年《Nature》一篇研究报道显示,人类大脑发育早期,突触可能随意地建立连接,在 5 岁时大脑突触密度达到最高峰,然后根据经验以及内源性因素选择性消除弱连接。17~18 岁时,大脑皮层的突触密度逐渐减少到约最高水平的 60%,新突触的产生和突触消除的速度达到平衡^[14]。当然,大脑不同区域的发育进程是不一致的,人类感觉区如枕叶皮层的这一过程在 2 岁已基本完成,但在额叶和联合区域这一过程直到青春期中期才完成。

精神分裂症患者的神经病理学改变在童年早期已经存在,这表现为脑灰质减少,皮层变薄。继而,患者的前额叶皮层锥体细胞树突密度减低、体积变小;大脑皮质神经元密度增加,神经纤维的减少导致神经元之间连接的缺失。神经发育假说认为,精神分裂症患者在幼年大脑髓鞘形成障碍的基础上,随着突触的过度修剪,使得抑制性神经活性增强,大脑机能失代偿,神经环路功能出现异常,进而在青春期和成年早期时出现精神分裂症的临床症状。

4 神经发育障碍假说的研究现状总结

神经发育假说越来越得到业界人士的关注,原因在于多项研究对此的支持,如上所述,在遗传、基因、孕期因素等方面,均显示神经发育障碍在精神分裂症的发生中有很大的影响,提示我们在一个更早的层面认识本病,而治疗和预防也应该提前到儿童期,尤其有家族史的情况,当然,这个假说也存在不足之处,这主要是由于精神分裂症不是单一致病原因所导致的疾病。在人类探索精神分裂症的病因及发病机制上,不同的理论假说、不同的研究途径,都是大有裨益的^[15]。未来关于精神分裂症患者家族研究,早期基因筛查,母孕期情况检测都是本假说研究的重点。目前搜索到的多数文章并不是直接针对神经发育障碍假说的研究,随着对此假说的认识和深入,希望会有越来越多的直接和相关研究来进一

步支持或者验证此假说。

参 考 文 献

- [1] 舒良,司天梅. 精神分裂症防治指南[M]. 北京: 北京大学医学出版社 2007: 6-13.
- [2] Fatemi SH, Folsom TD. The neurodevelopmental hypothesis of schizophrenia revisited[J]. Schizophr Bull 2009 35(3): 528-548.
- [3] Petronis A, Kennedy JL. Unstable genes - unstable mind[J]. Am J Psychiatry 1995 152(2): 164-172.
- [4] 洪晓虹,许崇涛. KCNN3 基因和精神分裂症的关系[J]. 国外医学精神病学分册 2002 29(2): 99-101.
- [5] Lewis CM, Levinson DF, Wise LH, et al. Genome scan meta-analysis of schizophrenia and bipolar disorder, part II: schizophrenia[J]. Am J Hum Genet 2003 73(1): 34-48.
- [6] Owen MJ, Craddock N, O'Donovan MC. Schizophrenia: genes at last? [J]. Trends Genet 2005 21(9): 518-525.
- [7] Woo RS, Li XM, Tao Y, et al. Neuregulin-1 enhances depolarization-induced GABA release[J]. Neuron 2007 54(4): 599-610.
- [8] Addington AM, Gornick MC, Shaw P, et al. Neuregulin 1(8p12) and childhood-onset schizophrenia: susceptibility haplotypes for diagnosis and brain developmental trajectories[J]. Mol Psychiatry 2006 12(2): 195-205.
- [9] Walsh T, McClellan JM, McCarthy SE, et al. Rare Structural Variants Disrupt Multiple Genes in Neurodevelopmental Pathways in Schizophrenia[J]. Science 2008 320(5875): 539-542.
- [10] Bassett AS, Chow EW, AbdelMalik P, et al. The schizophrenia phenotype in 22q11 deletion syndrome[J]. Am J Psychiatry 2003 160(9): 1580-1586.
- [11] Mednick SA, Machon RA, Huttunen MO. Adult schizophrenia following prenatal exposure to an influenza epidemic[J]. Arch Gen Psychiatry 1988 45(2): 189-192.
- [12] Paus T, Keshavan M, Giedd JN. Why do many psychiatric disorders emerge during adolescence? [J]. Nature Rev Neurosci 2008 9(12): 947-957.
- [13] Bullmore ET, Frangou S, Murray RM. The dysplastic net hypothesis: an integration of developmental and dysconnectivity theories of schizophrenia[J]. Schizophr Res 1997 28(2-3): 143-156.
- [14] Davis KL, Stewart DG, Friedman JI, et al. White matter changes in schizophrenia: evidence for myelin-related dysfunction[J]. Arch Gen Psychiatry 2003 60(5): 443-456.
- [15] 杨建明,兰光华. 精神分裂症临床综合征与表型[J]. 四川精神卫生 2009 22(2): 附 1-3.

(收稿日期: 2013-12-10)