・论著・临床・

CACNA1G基因 rs757415 多态性对双相障碍患者 脑灰质体积的影响

程晓菲1,杨 倩2,聂旖柔1,张蒙蒙1,谢 怡1,李名立1*

(1.四川大学华西医院,四川 成都 610041; 2.海宁市第四人民医院,浙江 嘉兴 314400 *通信作者:李名立, E-mail: limingli@wchscu.cn)

【摘要】 背景 双相障碍是一组以(轻)躁狂和抑郁反复发作为特征的严重精神障碍,其病理机制尚不明确。研究显示, 电压门控钙离子通道基因可能通过影响大脑结构参与双相障碍的发生。目的 比较双相障碍患者与健康对照者之间脑灰质 体积(GMV)的差异,探索电压门控钙离子通道α,亚基G(CACNAIG)基因rs757415多态性对双相障碍患者脑GMV的影响,寻找 与双相障碍遗传风险相关的脑区,为进一步明确双相障碍的发病机制提供参考。方法 纳入2013年9月—2022年12月于四 川大学华西医院心理卫生中心治疗的、符合《精神障碍诊断与统计手册(第4版)》(DSM-IV)双相障碍诊断标准的289例患者 为患者组,同期于四川大学及附近社区招募322名健康志愿者为对照组。使用3.0T磁共振扫描仪对受试者进行全脑扫描 获取 GMV 数据, 通过 imLDRTM 法检测 CACNA1G 基因 rs757415 多态性。采用 Spearman 相关分析考查双相障碍患者异常脑 区与临床特征之间的相关性:采用full factor 法分析 CACNAIG 基因 rs757415 多态性与诊断对脑 GMV 的交互作用。结果 最 终共173例患者和207名对照组完成本研究。与对照组相比,患者组左侧小脑山坡延伸至小脑前叶、后叶、海马旁回及枕下 回(*t*=5.664, P<0.05), 右侧小脑前叶、后叶、梭状回、海马旁回及舌回(*t*=4.583, P<0.05), 双侧前扣带回、旁扣带回、额上回及楔 前叶(t=7.543, P<0.05), 左侧舌回延伸至颞上回(t=6.593, P<0.05), 右侧岛叶延伸至中央盖(t=7.153, P<0.05)的GMV更小。 相关分析结果显示,双相障碍患者的病程与脑脊液体积呈正相关(r=0.258,P=0.003),与左侧小脑山坡延伸至小脑前叶、后叶、 枕下回及海马旁回(r=-0.204, P=0.019),右侧小脑前叶延伸至小脑后叶、梭状回、海马旁回及舌回(r=-0.238, P=0.006),双侧 额上回延伸至前扣带回、旁扣带回、楔前叶(r=-0.219, P=0.012), 左侧舌回延伸至颞上回(r=-0.296, P=0.001), 右侧岛叶 延伸至中央盖(r=-0.257, P=0.003)的GMV均呈负相关。右侧海马旁回、梭状回和小脑-4-5区的GMV存在CACNA1G基因 rs757415多态性与诊断的交互效应(F=19.967, P<0.05)。在对照组中,非风险等位基因携带者右侧海马旁回、梭状回、小脑 -4-5区的GMV 较风险等位基因携带者更大;在患者组中,风险等位基因携带者右侧海马旁回、梭状回、小脑-4-5区的GMV 较非风险等位基因携带者更大;携带风险等位基因的双相障碍患者右侧海马旁回、梭状回、小脑-4-5区的CMV较对照者更 大。结论 CACNAIG基因rs757415多态性可能影响双相障碍患者右侧海马旁回、梭状回和小脑-4-5区的GMV。

【关键词】 双相障碍; CACNA1G基因; 单核苷酸多态性; 灰质体积; 等位基因

开放科学(资源服务)标识码(OSID):

中图分类号:R749.4

文献标识码:A

doi:10.11886/scjsws20240204001

Impact of the CACNA1G rs757415 polymorphism on grey matter volume in patients with bipolar disorder

Cheng Xiaofei¹, Yang Qian², Nie Yirou¹, Zhang Mengmeng¹, Xie Yi¹, Li Mingli^{1*}

(1. West China Hospital, Sichuan University, Chengdu 610041, China;

2. Haining Fourth People's Hospital, Jiaxing 314400, China

*Corresponding author: Li Mingli, E-mail: limingli@wchscu. cn)

[Abstract] Background Bipolar disorder is a severe mental disorder characterized by cycling between mania/hypomania and depression, yet its underlying pathophysiological mechanism remains unclear. Several prior studies have suggested a potential role for voltage-gated calcium channel subunit genes in the etiology of bipolar disorder, particularly in their influence on brain structure.



基金项目:国家自然科学基金(项目名称:电压门控钙离子通道基因影响双相情感障碍神经环路的分子遗传机制研究,项目编号:82071524)

Objective To investigate the differences in grev matter volume (GMV) for individuals with bipolar disorder compared to healthy controls, and to explore the potential influence of calcium channel voltage-dependent T-type α , G subunit (CACNAIG) rs757415 polymorphism on GMV in bipolar disorder and clarify the specific brain regions associated with this genetic variation, thus offering a new opportunity to gain insight into the pathophysiological mechanism of bipolar disorder. Methods A cohort of 289 patients who met the Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, fourth edition (DSM-IV) criteria for bipolar disorder were selected for participation. These patients were either admitted to hospital or examined in outpatient clinic for bipolar disorder at the Mental Health Center of West China Hospital, Sichuan University between September 2013 and December 2022. Another 322 healthy individuals were concurrently recruited as a control group from Sichuan University and surrounding communities. All participants underwent brain imaging using a 3.0 T magnetic resonance scanner to acquire data on GMV. Additionally, the presence of the CACNAIG rs757415 polymorphism was validated using the imLDRTM technique. Spearman correlation analysis was utilized to investigate potential relationship between abnormal brain regions identified through GMV data and clinical characteristics of the patients. Then the genotype-by-diagnosis interaction effect for CACNA1G rs757415 on GMV was observed using the full factor method. Results The study successfully enrolled 173 patients with bipolar disorder and 207 healthy controls who completed all the necessary procedures. Analyses revealed decreased GMV for patients with bipolar disorder compared to healthy controls in the left cerebellar declive extending to cerebellar anterior/posterior lobe, fusiform gyrus, parahippocampal gyrus and inferior occipital gyrus (t=5.664, P<0.05); in the right cerebellar anterior/posterior lobe, fusiform gyrus, parahippocampal gyrus extending to lingual gyrus (t=4.583, P<0.05); in the bilateral anterior cingulate/paracingulate gyri, superior frontal gyrus and precuneus (t=7.543, P<0.05); in the left lingual gyrus and superior temporal gyrus (t=6.593, P<0.05); and in the right insula entending to central operculum (t=7.153, P<0.05). Correlation analysis indicated that the duration of bipolar disorder was positively correlated with cerebrospinal fluid volume (r=0.258, P=0.003), whereas negatively correlated with the GMV in the left cerebellar declive extending to cerebellar anterior/posterior lobe, inferior occipital gyrus and parahippocampal gyrus (r=-0.204, P=0.019), in the right cerebellar anterior lobe extending to right cerebellar posterior lobe, fusiform gyrus, parahippocampal gyrus and lingual gyrus (r=-0.238, P=0.006), in the bilateral superior frontal gyrus extending to anterior cingulate/paracingulate gyri and precuneus (r=-0.219, P=0.012), in the left lingual gyrus extending to superior temporal gyrus (r=-0. 296, P=0. 001), and in the right insula extending to central operculum (r=-0. 257, P=0.003). A significant genotype-by-diagnosis interaction effect for CACNAIG rs757415 on GMV was observed in the right parahippocampal gyrus - fusiform gyrus - cerebellum 4-5 (F=19.967, P<0.05). In the control group, individuals carrying the nonrisk allele showed increased GMV in the right parahippocampal gyrus - fusiform gyrus - cerebellum 4-5 compared to those carrying the risk allele. In contrast, within the patient group, risk allele carriers exhibited increased GMV in the same brain regions when compared to non-risk allele carriers. Moreover, the GMV in the right parahippocampal gyrus - fusiform gyrus - cerebellum 4-5 of patients with bipolar disorder carrying risk alleles was increased compared to healthy controls. Conclusion CACNA1G rs757415 polymorphism may affect the GMV in the right parahippocampal gyrus, fusiform gyrus and cerebellum 4/5 of patients with bipolar disorder. [Funded by National Natural Science Fundation of China, (number, 82071524)]

[Keywords] Bipolar disorder; CACNA1G; Single nucleotide polymorphism; Gray matter volume; Allele

双相障碍是常见的严重精神障碍之一,常起病 于青少年晚期及成年早期,复发率较高。目前,双 相障碍的发病机制仍不明确^[1]。既往研究显示,遗 传和环境因素及细胞功能紊乱(如信号转导、炎症稳 态、氧化应激、细胞代谢等)可能通过影响大脑发育 和神经可塑性等途径参与双相障碍的发生发展^[2], 在神经影像学上表现为相关脑区的结构异常。

双相障碍的遗传率高达85%^[3],其遗传模型复杂,可能涉及多个基因。其中,电压门控钙离子通 道(voltage-gated calcium channel, VGCC)基因异常 是双相障碍可重复性最高、最值得关注的基因通路 之一^[4-5]。VGCC是一种跨膜蛋白,广泛分布于人体 骨骼肌、心肌和神经系统等组织,调节突触后神经 元的钙离子内流,参与信号转导,介导骨骼肌与心 肌细胞兴奋-收缩耦联、调控内分泌细胞和神经细 胞释放激素和神经递质,并参与基因的表达^[6]。 VGCC由主亚基 α_1 和辅助亚基 α_2 - δ 、辅助亚基 β 、辅 助亚基 γ 组成。根据主亚基 α_1 的药理学和生理学特 性,可将VGCC基因分为Ca,1(L型)、Ca,2(P/Q型、 N型和R型)以及Ca,3(T型)三个亚家族^[7]。既往研 究多关注L型VGCC基因与双相障碍之间的关系, 如*CACNA1C*和*CACNB2*^[5,8-9],且L型VGCC基因与双 相障碍在大脑结构上存在基因-诊断的交互效应^[9]。 然而,关于T型VGCC基因与双相障碍之间的关系 尚不清楚,目前相关研究仍有限。T型VGCC基因 包括 α 1G、 α 1H和 α 1I三种亚基,编码基因分别为

CACNA1G、CACNA1H、CACNA11,广泛分布于大脑神 经元中。其中,基因CACNAIG在杏仁核、海马、小 脑、丘脑等多个脑区中表达较高^[10]。T型 VGCC 基 因具有低电压激活的特点,在接近静息电位时,相 互重叠的激活和失活可以改变神经元兴奋性,并与 癫痫密切相关^[11],可能是抗癫痫药物(如钙离子通 道拮抗剂丙戊酸钠)的作用靶点[12];而双相障碍的 主要候选基因之一ANK3也与癫痫发作有关,癫痫 与双相障碍可能存在遗传学上的共同点[13]。研究 显示,T型VGCC基因CACNA1G的rs757415位点可 能是孤独症的候选致病基因[14],而孤独症与双相障 碍也存在重叠的遗传机制^[15],故推测 CACNA1G 基因 rs757415多态性可能与双相障碍的发生有关。本研 究通过探索 CACNA1G 基因 rs757415 多态性对双相 障碍患者脑灰质体积(gray matter volume, GMV)的 影响,以期为进一步阐明双相障碍的神经生物学机 制提供参考。

1 对象与方法

1.1 对象

纳入2013年9月—2022年12月于四川大学华 西医院心理卫生中心治疗的双相障碍患者。入组 标准:①年龄16~45岁;②右利手;③汉族;④受教 育年限≥6年;⑤符合《精神障碍诊断与统计手册(第 4版)》(Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, fourth edition, DSM-IV)双相障碍诊断标准: ⑥汉密尔顿抑郁量表 17 项版 (Hamilton Depression Scale-17 item, HAMD-17) 总评分≥7 分或杨氏躁狂 评定量表(Young Manic Rating Scale, YMRS)总评分 >6分。排除标准:①合并神经系统或其他严重的器 质性疾病者;②符合DSM-IV其他精神障碍诊断标 准者;③合并幽闭恐惧症或体内有金属物件影响磁 共振(magnetic resonance imaging, MRI)检查者。符 合入组标准且不符合排除标准共289例。同期于四 川大学及附近社区招募健康志愿者为对照组。入 组标准:①年龄16~45岁;②右利手;③汉族;④受 教育年限≥6年。排除标准:①合并神经系统或其他 严重器质性疾病者;②接受过精神科药物治疗者; ③进行 MRI 检查前一月,有作用于中枢神经系统药 物(如苯二氮䓬类药物)使用史者:④两系三代精神 疾病家族史阳性者:⑤合并幽闭恐惧症或体内有金 属物件影响 MRI 检查者; ⑥符合 DSM-IV 任何精神 障碍诊断标准者;⑦不具有完全行为责任能力者。 符合入组标准且不符合排除标准共322名。所有受 试者均自愿参加本研究并签署知情同意书。因MRI 数据不完整,患者组剔除116人,健康对照组剔除 115人。最终纳入173例双相障碍患者及207名健 康志愿者。本研究通过四川大学华西医院伦理委 员会批准[审批号:2021年审(943)号]。

1.2 评定工具

采用自编调查问卷收集受试者的基本资料,包 括年龄、性别、受教育年限,同时收集患者的病程、 发作情况、疾病状态以及服药情况。

采用 HAMD-17^[16] 评定患者的抑郁症状。 HAMD-17多数条目采用0~4分5级评分,少数条目采 用0~2分3级评分,总评分范围0~53分,总评分≤7分 为无抑郁,8~17分为可能有抑郁,18~24分为肯定有 抑郁,>24分为严重抑郁。

采用YMRS^[16]评定患者的躁狂症状。YMRS共 11个条目,多数条目采用0~4分5级评分,条目5、6、 8、9采用0、2、4、6、8评分,总评分范围0~44分,总评 分≪5分为无明显躁狂,6~10分为有躁狂,>22分为 有严重躁狂。

1.3 评定方法与质量控制

由2名经过一致性培训的精神科医师在安静、 独立的检查室进行HAMD-17和YMRS评定。量表 评定耗时10~20 min。

1.4 MRI数据采集及处理

通过Philips 3.0 T MRI 扫描仪高分辨单次激发 三维扰相梯度回波(three-dimensional spoiled gradient recalled acquisition, 3D-SPGR)T₁W序列进行脑结构 像 MRI 数据采集。扫描参数如下:重复时间(TR)= 8.4 msec,回波时间(TE)=3.8 msec,翻转角(FA)= 12°,层数=188,FOV(视野)=25.6 cm×25.6 cm,矩阵 (MS)=256×256,体素大小()voxel size=1 mm×1 mm× 1 mm。

采用 MATLAB 2013b 平台 SPM12 (Statistical Parametric Mapping, https://www.fil.ion.ucl.ac.uk/spm/)的 VBM 软件对 MRI 数据进行预处理。①根据前-后连合和正中矢状面手动对齐图像;②将图像分割为灰质、白质及脑脊液,并平均白质和灰质图像;③将 灰质图像配准到蒙特利尔神经学研究所(Montreal Neurological Institute, MNI)标准空间进行偏差修正,生成调制后的灰质图像;④使用各项

同性半高全宽(full width at half maximum, FWHM)6 mm的高斯核对灰质图像进行平滑处理;⑤采用 xjView(http://www.alivelearn.net/xjview8/)将组间 GMV有差异的脑区保存为mask,并提取脑GMV 数据。

1.5 分子遗传学检测与分析

采用EDTA抗凝采血管采集受试者清晨空腹肘静脉血,以离心半径11 cm、2 000 r/min离心10 min取上清液,于2h内储存于-80℃超低温冰箱。采用 imLDRTM 多重单核苷酸多态性(single nucleotide polymorphism, SNP)分型试剂盒对样本进行分型,使用GeneMapper 4.1获得分型结果。使用PLINKv1.07 计算 CACNA1G rs757415 的最小等位基因频率,并对其进行Hardy-Weinberg平衡检验。

1.6 统计方法

采用 SPSS 26.0 进行统计分析。计数资料以 [n(%)]表示,组间比较采用 χ^2 检验。符合正态分 布的计量资料以(\bar{x} +s)表示,组间比较采用独立样 本t检验。采用 Spearman 相关分析考查患者组异常 的脑 GMV 与临床特征之间的相关性。采用 full factor 法分析 CACNA1G 基因 rs757415 多态性与疾病诊断 对脑 GMV 的交互作用。Voxel 水平 P<0.005, cluster 水平 P<0.05(false discovery rate, FDR 校正)认为差 异有统计学意义。

2 结 果

2.1 两组基本资料及神经影像学特征比较

患者组年龄(25.55±8.74)岁,对照组年龄 (27.33±8.58)岁。两组年龄(*t*=-1.996,*P*=0.047)、 性别(χ^2 =6.400,*P*=0.01)、受教育年限(*t*=-4.729, *P*=0.001)、大脑总体积(*t*=3.299,*P*=0.001)、脑脊液 体积(*t*=6.832,*P*=0.001)比较,差异均有统计学意 义。两组脑GMV(*t*=-0.019,*P*=0.985)和脑白质体 积(*t*=0.902,*P*=0.368)比较,差异均无统计学意义。 见表1。

2.2 两组*CACNA1G* rs757415基因型及等位基因频率 比较

*CACNA1G*基因 rs757415 的最小等位基因频率 为 0. 118(>0. 05),且 *CACNA1G*基因 rs757415 符合 Hardy-Weinberg平衡检验(P=0. 926)。患者组与对 照组 *CACNA1G* rs757415基因型及等位基因频率比 较,差异均无统计学意义(P均>0. 05)。见表2。

表 1 两组基本资料及神经影像学特征比较

Table 1 Comparison of basic data and neuroimaging characteristics

	between tw	o groups			
	患者组	对照组	. 2		
坝 目	(<i>n</i> =173)	(<i>n</i> =207)	t/χ^2	Р	
年龄(x±s ,岁)	25. 55±8. 74	27. 33±8. 58	-1.996	0.047	
性别[n(%)]			6.400	0.010	
男性	77(44.51)	66(31.88)			
女性	96(55.49)	141(68.12)			
受教育年限	12 50.2 00	15 07.2 22	4 720	0 001	
(<i>x̄±s</i> ,年)	13.50 ± 3.00	15. 07±3. 35	-4. 729	0.001	
病程(x±s ,月)	12. 14±3. 83	-	-	-	
服药情况[n(%)]			-	-	
未服药	65(37.57)	-	-		
服药	108(62.43)	-	-		
发作情况[n(%)]			-	-	
首发	53(30.64)	-	-		
复发	120(69.36)	-	-		
疾病状态[n(%)]			-	-	
躁狂或轻躁	53(30, 64)	_	_		
发作	55(50.04)				
抑郁发作	64(36.99)	-	-		
混合性发作	18(10.40)	-	-		
缓解期	38(21.97)	-	-		
HAMD-17总评分	12 42±5 86	_	_	_	
(<u>x</u> ±s,分)	12.42±3.00				
YMRS总评分	10 49+4 50	_	_	_	
(<i>x</i> ±s,分)	10. 1921.00				
大脑总体积	1 511, 19+153, 43	1 462, 17+142, 07	3, 229	0.001	
$(\bar{x}\pm s, cm^3)$	101111)_100110	1 1021 17 21 121 07	0.22)	0.001	
脑GMV	677.35±68.89	677.47±63.04	-0.019	0.990	
$(\bar{x}\pm s, cm^3)$					
脑白质体积	530. 85±60. 43	525.32±58.7	0.902	0.370	
$(\bar{x}\pm s, cm^3)$					
脑脊液体积	302.99±69.37	259.38±55.04	6.832	0.001	
$(\bar{x}\pm s, cm^3)$					

注:HAMD-17,汉密尔顿抑郁量表17项版;YMRS,杨氏躁狂量表; GMV,灰质体积

2.3 两组脑GMV比较

与对照组相比,患者组左侧小脑山坡延伸至 小脑前叶、后叶、枕下回及海马旁回(t=5.664, P=0.001),右侧小脑前叶、后叶、梭状回、海马旁回 及舌回(t=4.583,P=0.002),双侧额上回、前扣带 回、旁扣带回及楔前叶(t=7.543,P<0.01),左侧舌 回延伸至颞上回(t=6.593,P=0.007),右侧岛叶延 伸至中央盖(t=7.153,P=0.005)的GMV更小。未 观察到患者组GMV增大的脑区。见表3、图1。

2.4 患者组脑体积与临床特征的关系

双相障碍患者的病程与脑脊液体积呈正相关

(r=0.258, P=0.003), 与左侧小脑山坡延伸至小脑前 叶、后叶、枕下回及海马旁回(r=-0.204, P=0.019), 右侧小脑前叶延伸至小脑后叶、梭状回、海马旁回 及舌回(r=-0.238, P=0.006), 双侧额上回延伸至前 扣带回、旁扣带回、楔前叶(r=-0.219, P=0.012), 左 侧舌回延伸至颞上回(r=-0.296, P=0.001),右侧岛 叶延伸至中央盖(r=-0.257, P=0.003)GMV均呈负 相关;双相障碍患者脑GMV与HAMD-17评分及 YMRS评分的相关性均无统计学意义(P均>0.05)。 见表4。

Table 2 Comparison of genotype and minor allele frequency of CACNAIG rs757415 between two groups										
组别		基因型		2	D	等位基因频率		. 2	D	
		CC	СТ	ТТ	X	P	С	Т	X	P
患者组(n=17	(3)	2	34	137	0.714	0.701	38	308	0.440	0.502
对照组(n=20)7)	2	48	157	0. /14	0. 701	52	362	0. 449	0. 303

表 2 两组 CACNA1G rs757415 基因型及等位基因频率比较

注:CC,风险等位基因纯合子;CT,风险等位基因杂合子;TT,非风险等位基因纯合子

表3 患者组与对照组脑GMV存在差异的脑区

Table 3 Brain regions revealing different GMV in bipolar disorder group compared with control group

		MNI坐标				D
加山	14 系	Х	Y	Z	L	Г
左侧小脑山坡延伸至小脑前叶、后叶、枕下回及海马旁回	1 278	-33.0	-51.0	-16.5	5.664	0.001
右侧小脑前叶延伸至小脑后叶、梭状回、海马旁回及舌回	1 009	25.5	-49.5	-10.5	4. 583	0.002
双侧额上回延伸至前扣带回、旁扣带回及楔前叶		3.0	48.0	-13.5	7.543	<0.001
左侧舌回延伸至颞上回	751	-33.0	19.5	6.0	6. 593	0.007
右侧岛叶延伸至中央盖	809	36.0	24.0	6.0	7.153	0.005

注:MNI,蒙特利尔神经学研究所



注:L,左侧;R,右侧 图 1 双相障碍患者组较对照组GMV减小的脑区

Figure 1 Brain regions with decreased GMV in bipolar disorder group compared with control group

表 4 双相障碍患者神经影像学特征与临床特征的关系

Table 4 Correlation between neuroimaging and clinical characteristics in patients with bipolar disorder

项目										
	大脑总体积	脑白质体积	脑脊液体积	GMV	脑区1GMV	脑区2GMV	脑区3GMV	脑区4GMV	脑区5GMV	
病程	0.097	0.005	0. 258 ^a	-0.096	-0. 204 ^b	-0. 238 ^a	-0. 219 ^b	-0. 296 ^a	-0. 257 ^a	
HAMD-17评分	-0.003	0.028	0.078	-0.096	-0.155	-0.064	-0.016	-0.031	-0.020	
YMRS评分	-0.126	-0.129	-0.066	-0.075	-0.079	0.001	0.020	0.028	0.029	

注:GMV,灰质体积;脑区1,左侧小脑山坡延伸至小脑前叶、后叶、枕下回及海马旁回;脑区2,右侧小脑前叶延伸至小脑后叶、梭状回、海马旁回及舌回;脑区3,双侧额上回延伸至前扣带回、旁扣带回及楔前叶;脑区4,左侧舌回延伸至颞上回;脑区5,右侧岛叶延伸至中央盖;*P<0.01, *P<0.05;HAMD-17,汉密尔顿抑郁量表17项版;YMRS,杨氏躁狂量表

2.5 *CACNA1G*基因 rs757415 多态性与诊断对 GMV 的交互效应

基于 CACNA1G 基因 rs757415 位点 C 风险等位 基因的携带情况,将患者组和对照组分别分为携带 风险等位基因组和不携带风险等位基因组,共四个 亚组。将性别、年龄、受教育年限、大脑总体积、脑 脊液体积作为协变量,分析 CACNA1G 基因 rs757415 多态性与诊断对脑 GMV 的交互作用。结果显示, 右侧海马旁回、梭状回、小脑-4-5区的GMV存在 CACNAIG基因rs757415多态性与诊断的交互效应 (F=19.967,P=0.028)。对照组中,非风险等位基因 携带组右侧海马旁回、梭状回、小脑-4-5区的GMV 较风险等位基因携带组更大;患者组中,风险等位 基因携带组右侧海马旁回、梭状回、小脑-4-5区的 GMV较非风险等位基因携带组更大。携带风险等 位基因的双相障碍患者右侧海马旁回、梭状回、小脑-4-5区的GMV较对照组更大。见图2、图3。









3 讨 论

本研究显示,与对照组相比,患者组双侧小脑、 扣带回、额上回、舌回、海马旁回和楔前叶,左侧颞 上回和枕下回,右侧梭状回、岛叶及中央盖的GMV 更小,与既往研究结果一致^[17-21];本研究还显示,双 相障碍患者部分脑区的GMV减小存在偏侧性,主要 表现在左侧颞上回、枕下回以及右侧岛叶及中央 盖,与既往就GMV变化的不对称性进行研究的结果 相似^[21-22]。本研究未观察到双相障碍患者存在 GMV增大的脑区,而既往以双相障碍I型患者为对 象的研究结果提示,双相障碍患者左侧小脑上部、 颞中回、颞下回^[22]、基底神经节^[23]的GMV较对照组 增大,但尚不能排除药物的影响^[24]。相关分析结果 表明,双相障碍患者双侧小脑、扣带回、额上回、舌 回、海马旁回和楔前叶,左侧颞上回和枕下回,右侧 梭状回、岛叶及中央盖的GMV与病程均呈负相关, 脑脊液体积与病程呈正相关。

本研究结果显示.CACNA1G基因rs757415多态 性对双相障碍患者与对照组右侧海马旁回、梭状回 和小脑-4-5区GMV的影响表现出相反的模式,对 照组非风险等位基因携带者右侧海马旁回、梭状回 和小脑-4-5区的GMV更大,患者组风险等位基因 携带者右侧海马旁回、梭状回和小脑-4-5区的 GMV更大,目携带风险等位基因的患者组右侧海马 旁回、梭状回和小脑-4-5区的GMV较对照组更大。 提示 CACNA1G 基因 rs757415 多态性可能通过有别 于健康人群的模式影响双相障碍患者右侧海马旁 回、梭状回和小脑-4-5区的GMV,参与双相障碍的 发病过程。Smedler等^[25]研究结果显示,VGCC的多 态性可导致双相障碍患者大脑皮质结构异常,并推 测其可能与青春期和成年期间Ca²⁺信号改变影响神 经元增殖和存活有关。据报道, CACNA1G 基因 rs757415不仅与双相障碍的发生发展密切相关,同 时也是孤独症谱系障碍的候选致病基因[14],而孤独 症谱系障碍患者常表现为额叶和颞叶等脑区的 GMV 增大^[26-27]。有研究提示,患者组脑 GMV 增加可 能与早期大脑发育过程中的突触修剪不足有关^[28]。 鉴于孤独症谱系障碍与双相障碍存在重叠的遗传 机制^[15],故推测携带风险等位基因的双相障碍患者 与对照组右侧海马旁回、梭状回和小脑-4-5 区的 GMV 存在差异的原因可能是双相障碍患者早期神 经发育异常导致突触修剪不足。

综上所述,双相障碍患者在双侧小脑、扣带回、 额上回、舌回、海马旁回和楔前叶、左侧颞上回和枕 下回、右侧梭状回、岛叶及中央盖等脑区存在脑 GMV减小,CACNA1G基因rs757415多态性可能通 过影响右侧海马旁回、梭状回和小脑-4-5区的 GMV参与双相障碍的发病过程。本研究局限性: ①样本量在神经影像学层面足以具有一定效能,但 对于遗传学研究而言,样本量偏小,未来有必要增 加样本量进一步探索双相障碍的发病机制;②未针 对双相障碍的亚型进行分析;③部分患者在入组时 已接受药物治疗,不能完全排除药物对脑GMV的影 响^[23],未来可将未经治疗的双相障碍患者作为研究 对象进行更深入的探索。

参考文献

- [1] Chang M, Womer FY, Gong X, et al. Identifying and validating subtypes within major psychiatric disorders based on frontalposterior functional imbalance via deep learning [J]. Mol Psychiatry, 2021, 26(7): 2991-3002.
- McIntyre RS, Berk M, Brietzke E, et al. Bipolar disorders [J]. Lancet, 2020, 396(10265): 1841-1856.
- [3] Manic-depressive illness: bipolar disorders and recurrent depression, second edition[J]. Am J Psychiatry, 2008, 165(4): 541-542.
- [4] Ferreira MA, O'Donovan MC, Meng YA, et al. Collaborative genome-wide association analysis supports a role for ANK3 and CACNA1C in bipolar disorder [J]. Nat Genet, 2008, 40 (9) : 1056-1058.
- [5] Lee MT, Chen CH, Lee CS, et al. Genome-wide association study of bipolar I disorder in the Han Chinese population [J]. Mol Psychiatry, 2011, 16(5): 548-556.
- [6] Li B, Tadross MR, Tsien RW. Sequential ionic and conformational signaling by calcium channels drives neuronal gene expression[J]. Science, 2016, 51(6275): 863–867.
- [7] Jan WC, Yang SY, Chuang LC, et al. Exploring the associations between genetic variants in genes encoding for subunits of calcium channel and subtypes of bipolar disorder [J]. J Affect Disord, 2014, 157: 80-86.
- [8] Stahl EA, Breen G, Forstner AJ, et al. Genome-wide association study identifies 30 loci associated with bipolar disorder[J]. Nat Genet, 2019, 51(5): 793-803.

- [9] Chen J, Tan J, Greenshaw AJ, et al. CACNB2 rs11013860 polymorphism correlates of prefrontal cortex thickness in bipolar patients with first-episode mania [J]. J Affect Disord, 2020, 268: 82-87.
- [10] Talley EM, Cribbs LL, Lee JH, et al. Differential distribution of three members of a gene family encoding low voltage-activated (T-type) calcium channels [J]. J Neurosci, 1999, 19 (6) : 1895-1911.
- [11] 吕楠,肖波.T型钙离子通道在癫痫发生中的作用研究进展
 [J].中国神经精神疾病杂志,2013,39(7):447-448,封三. Lyu N, Xiao B. Research progress on the role of T-type calcium channel in epilepsy[J]. Chinese Journal of Nervous and Mental Diseases, 2013, 39(7):447-448, inside back cover.
- [12] 丁婧,赵琳琳,曲扬,等.T型钙离子通道在癫痫发生中的作用研究进展[J].中国医刊,2021,56(3):250-253.
 Ding J, Zhao LL, Qu Y, et al. Research progress on the role of T-type calcium channel in epilepsy [J]. Chinese Journal of Medicine, 2021, 56(3): 250-253.
- [13] Villacres JE, Riveira N, Kim S, et al. Abnormal patterns of sleep and waking behaviors are accompanied by neocortical oscillation disturbances in an Ank3 mouse model of epilepsybipolar disorder comorbidity [J]. Transl Psychiatry, 2023, 13 (1): 403.
- [14] Strom SP, Stone JL, Ten Bosch JR, et al. High-density SNP association study of the 17q21 chromosomal region linked to autism identifies CACNA1G as a novel candidate gene [J]. Mol Psychiatry, 2010, 15(10): 996-1005.
- [15] Kushima I, Nakatochi M, Aleksic B, et al. Cross-disorder analysis of genic and regulatory copy number variations in bipolar disorder, schizophrenia, and autism spectrum disorder[J]. Biol Psychiatry, 2022, 92(5): 362-374.
- [16] 张明园,何燕玲.精神科评定量表手册[M].长沙:湖南科学 技术出版社,2015:128-133,143-147.
 Zhang MY, He YL. Handbook of psychiatric rating scale[M].
 Changsha: Hunan Science and Technology Press, 2015:128-133,143-147.
- [17] Ulugut H, Trieu C, Groot C, et al. Overlap of neuroanatomical involvement in frontotemporal dementia and primary psychiatric disorders: a meta-analysis [J]. Biol Psychiatry, 2023, 93(9): 820-828.
- [18] Keramatian K, Chakrabarty T, Saraf G, et al. Grey matter abnormalities in first-episode mania: a systematic review and meta-analysis of voxel-based morphometry studies [J]. Bipolar Disord, 2021, 23(3): 228-240.
- [19] Poletti S, Aggio V, Hoogenboezem TA, et al. Brain-derived neurotrophic factor (BDNF) and gray matter volume in bipolar disorder[J]. Eur Psychiatry, 2017, 40: 33-37.
- [20] Eker C, Simsek F, Yılmazer EE, et al. Brain regions associated with risk and resistance for bipolar I disorder: a voxel-based MRI study of patients with bipolar disorder and their healthy siblings[J]. Bipolar Disord, 2014, 16(3): 249-261.