转化医学研究(电子版)2011,1(1):36-45
Translational Medicine Research (Electronic Edition),2011,1(1):36-45

综 述



贺林：教授，遗传生物学家，中国科学院院士，发展中国家科学院院士。现担任上海交通大学教授，博导，Bio-X 研究院院长，上海交通大学学术委员会副主任；复旦大学教授、生物医学研究院院长；中科院研究员。其主要研究方向为转化医学，疾病与健康（主要集中在单基因病和精神疾病为主的多基因病），营养与健康，药物基因组学，DNA 计算与技术等。

按语： 精神分裂症为最复杂的一种精神疾病。然而，对其发病机制的研究仍未能取得突破性进展。近年来转化医学的出现无疑将会为解决精神分裂症的临床医疗问题注入一剂强心剂。本文从转化医学的角度着重从疾病的个体化诊断与治疗、早期识别与干预、环境因素的作用与鉴别等方面，以及用多学科交叉研究手段等方面介绍了这一领域的研究进展。相信读者通过这篇综述将对精神分裂症转化医学研究有一个初步的了解。

中国的精神分裂症转化医学研究进展

张爱萍[1]，贺林[1,2,3]*

1. 上海交通大学生命科学院 BIO-X 研究院，上海 200030
2. 复旦大学生物医学研究院，上海 200032
3. 中国科学院上海生命科学研究院营养科学研究所，上海 200032

摘要 无论是从病因学还是从临床特征上看，精神分裂症都为最复杂的一种精神疾病。然而，经过多年对其的研究，在发病机制方面仍未能取得突破性进展。近年来越来越受到关注的转化医学无疑将会为解决精神分裂症的临床医疗问题注入一剂强心剂，将会着重体现在对疾病的个体化诊断与治疗、早期识别与干预、环境因素的作用与鉴别等方面，以及用多学科交叉研究手段加深对疾病的综合治理。针对这些内容，本文就中国精神分裂症转化医学的研究现状及今后的发展做一概述。

关键词 精神分裂症，转化医学，中国

作者简介：张爱萍，女，助理研究员，研究方向：遗传发育与精神疾病。E-mail：az1758@gmail.com
* 通讯作者：贺林 E-mail：helinhelin@gmail.com

精神分裂症是精神疾病中最为常见的，也是病因和临床表现最为复杂的一种精神疾病。尽管对精神分裂症经过了一个多世纪的研究，仍未能明确其致病机制。特别是近年来随着基因组技术的发展，有关精神分裂症的研究在全基因组范围内的关联分析、低频突变及拷贝数分析、基因表达及表观遗传修饰等分析方面取得了系列进展，但在精神分裂症的分子机制方面仍未有突破性的进展。目前较普遍地认为精神分裂症是受多基因调控的、并受众多环境因素作用影响的、与早期神经发育异常相关的复杂疾病。在研究环境因素如何和易感基因相互作用进而影响到精神神经发育方面进行了诸多动物实验，到目前为止仍远未能阐明其发生机制[1]。另外，在精神分裂症的临床医疗方面，经过从第一代抗精神分裂症药物到目前较为常用的第二代非典型抗精神分裂症药物的将近半个世纪的治疗应用，药物疗效的个体差异、药物的不良反应以及疾病的反复发作始终是困扰临床治疗的几大问题。精神分裂症基础研究中所面临的“瓶颈”与临床医疗的困境使得研究者开始重新思考精神分裂症的研究角度，并开始寻找新的研究思路、治疗理念[2]。

近年来，国际医学领域又重新关注转化医学（translational medicine）这一新观念，其主旨是将基础研究与临床医疗密切结合，把基础研究的最新成果转化为临床医疗所能利用的技术或产品，并把临床医疗的实际情况反馈给实验室进而开展有效研究的双向过程，最终将双向研究的结果应用到医疗保健和卫生防御中[3-5]。在中国，转化医学的发展虽然尚处在起步阶段，但已逐渐受到各相关领域的重视[6]，并受到国家科技专项的大力支持，将成为今后医学研究的主要模式。具体应用到精神分裂症这一领域，转化医学强调把目前基础研究的重心从以研究精神分裂症的分子遗传机制为主，转变成与临床医疗中的分型诊断与药物治疗相结合为主[7]，以降低发病率、推迟发病平均年龄、提高治疗效果等为目的，将精神分裂症的研究方向趋向于对疾病的个体化诊断与治疗、早期识别与干预、环境因素的作用与鉴别等方面、以及用多学科交叉研究手段加深对疾病的综合治理。本文在此就中国精神分裂症转化医学研究中这几方面的研究现状及今后的发展做一综述。

1 精神分裂症的分子分型与个体化治疗

精神分裂症治疗中药物疗效和不良反应的个体差异一直倍受研究者关注。早在 2003 年美国 NIH 提出转化医学发展路线图和研究计划之前[8]，中国的一些大学、研究所已开始与医院及生物医药公司之间开展合作研究，寻找精神分裂症的易感基因和药物疗效相关基因，以期将研究结果应用到精神分裂症的新药研发中。目前中国学者在此领域的研究主要集中在将精神分裂症药物疗效与药物靶基因如 5HTR1A[9]、5HTR3A[10]、HTR7[11]、DRD2[12]、HRH3[13]，药物转运体如 5HTT[14]、DAT1[15] 以及药物代谢基因如 CYP2D6[16]、CYP3A4[17] 等进行关联分析，确立精神分裂症药物疗效的分子调控机制。目前此方面研究所存在的问题，主要是多数研究所用的样本量偏少，缺少大样本量可重复性验证的数据。其次，精神分裂症患者样本的亚型分型不明确，特别是给临床给药治疗时缺少可参考的分子分型数据，且在治疗时只是根据症状的严重程度给药，并没有将药物疗效相关基因的多态性考虑在内，难以确立给药量与疗效之间的有效联系。再者，目前多数研究仍围绕着单个基因在中国人群中进行验证工作，还没有系统地从全基因组学、表观基因组学、蛋白组学方面进行多层次深入研究，寻找到不同分子遗传背景下精神分裂症患者药物治疗与药物疗效之间的对应关系。而这些问题的解决，正是精神分裂症转化医学研究所面临的主要任务。

在精神分裂症致病机制的研究方面，经过多年来对致病区域的染色体定位、致病基因关联分析、全基因组染色体异常及低频率突变分析的研究，尚未能突破其微效多基因调控这一理论[18]。如何找到与精神分裂症患者具体临床症状所对应的众多致病基因以及其相互作用网路，在诊断时做到对具体症状进行分子分型、在治疗时结合致病基因的分子分型诊断结果以及药物疗效相关基因的分型结果进行给药，做到对精神分裂症患者进行个性化治疗，将是未来精神分裂症治疗所望达到的目标[19,20]，也是中国精神分裂症转化医学研究领域的科研工作者在今后课题设计时需要考虑在内的因素。

2 精神分裂症生物标志物的研究与疾病的早期诊断

精神分裂症多发病于青壮年，早期症状比较隐蔽，由于早期识别比较困难，往往造成诊断治疗延迟和治疗困难。目前国际上对精神分裂症高危人群的早期识别主要是依靠症状进行判断，如患者是否出现轻

微阳性症状及短暂而局限的间隙性精神病性症状，并辅助于遗传危险性分析[21]。所面临的主要问题是如何既做到对疾病的早期诊断又能提高诊断的准确性。近年来，国内外学者开始致力于将神经影像学及系统生物学研究与精神分裂症的诊断相结合，以寻找可辅助临床医疗的多元生物标志（biomarker）[22]。例如，脑影像学研究发现，精神分裂症患者脑形态学发生了一系列变化，表现在脑皮层灰质体积的缩小和侧脑室的扩大。Nikolaos 等[23]利用结构性磁共振技术追踪精神病高危人群的脑结构变化，认为可将精神患者患病预测率提高到 90% 以上。此外，由于功能性磁共振技术能无损伤地直接监测到活体状态下不同脑区的神经活动状态，近年来在精神分裂症的分类诊断研究中也受到日益重视。Shen 等[24]将不同脑区的功能性磁共振数据通过一种基于机器学习的数据分析方法，对精神分裂症患者与对照组进行分类，将判断精神分裂症患者的准确率提高到 90% 以上。更有国外学者进一步将功能性核磁共振与基因分型相结合，发现与精神分裂症高风险相关的致病基因 COMT 的等位基因亚型与患者前额叶皮质的脑活性变化相关[25,26]。该类方法的主要实际应用问题是如何处理人群的个体差异以及提升检测技术的稳定性。如果该研究方法能够在精神分裂症的不同亚型中得到进一步验证，与分子分型的结果相结合，并能提取到有效的、通用的分型标记信息，则有望应用到对精神分裂症高危人群的早期识别中。

另外，通过对精神分裂症患者脑脊液及外周血中相关基因表达水平、蛋白浓度、代谢物等的分析，发现了诸多与疾病相关的分子标志物[27,28]。在中国人群中也进行了诸多验证工作。例如研究者发现，精神分裂症患者外周血中 S100B 蛋白的浓度显著高于对照组[29]；精神分裂症患者外周血中 BDNF[30]、抗氧化物[31]、神经生长因子 NGF[32]和免疫因子 IL－2[33]等水平均显著低于对照组。但总的来说，由于精神分裂症患者个体差异较大，难以界定正常与患病个体中分子标志物的浓度范围，使得单一的分子标志物难以真正应用到临床诊断上。对于精神分裂症高危人群的早期诊断研究，如果能够做到对高危人群进行定期体检，长期追踪临床数据，建立各项生物指标的数据库，采用多层次的检测方法，对众多的生物指标的变化进程进行系统分析，找到能够反映疾病发展进程的关键的生物标志物，将是今后转化医学研究所望达成的另一目标。

3 精神分裂症环境危险因子的研究与疾病的预防

精神分裂症作为一种受环境与基因相互作用而致的多基因疾病，其环境危险因子的研究也受到众多关注，特别是近年来随着表观遗传研究的迅猛发展，环境因素如何通过表观遗传机制影响精神分裂症的发病也愈来愈受到国内外研究者的重视。国外学者通过流行病学调查研究发现，胚胎发育早期时所处的不良生理环境，如出生前后母体严重营养不良、精神压力过大以及妊娠期内病毒感染，个体与母体血型不相容，胚胎发育时遭受到重金属暴露的影响或曾遭受过缺氧环境等均与精神分裂症的患病风险相关[34,35]。另外，不良的社会环境，如儿童期的创伤性体验和不良的家庭环境影响、青春期的各种社会压力等均是精神分裂症发病的诱因[36,37]。中国研究者通过分析中国大饥荒时期（1959～1961 年）出生儿的精神分裂症的发病率，也提出母体严重的营养不良可增加其子代患精神分裂症的风险[38-40]。除此之外，中国尚缺乏大规模的精神分裂症流行病学调查研究，所作的研究往往只局限于某地区或某个医院。由于中国的社会经济形态、饮食习惯、婴幼儿的抚养方式及教育体制等均与西方不同，若没有基于本国国情的流行病学研究，而只是沿用西方的流行病学调查数据结果进行基础科学研究缺乏严谨性。另外，有中国学者发现，儿童精神分裂症的平均发病年龄提前，精神分裂症的患病率在青少年中呈上升趋势，在城市人口的患病率有所上升[41]。这其中可能所涉及到的社会环境问题，特别是中国目前由于社会经济环境的剧烈变化而造成的一系列社会问题、环境污染问题以及城市化进程而伴随的人口大迁徙等因素对儿童精神发育的影响也应受到本国研究者的重视。确定精神分裂症发病的环境危险因子并探究其作用机制，做到在源头上对其进行杜绝或减弱其影响，对精神分裂症进行有效预防，是转化医学在精神分裂症研究中所望达成的另一重要目标。

在环境因素的作用机制研究方面，转化医学强调的是如何设计出更能反映人类精神分裂症临床症状特征的动物模型[42]，并将环境因素的影响进行量化分析。例如，Li 等[43]发现，胚胎发育时经受过病毒感染的小鼠在成年后出现侧脑室扩大等与精神分裂症患者类似的现象，也在一定程度上验证了人类胚胎发育

期病毒感染与成年后精神分裂发病的关系。另外，在环境因子的作用机制方面，转化医学强调的是如何通过表观遗传的研究方法、技术手段，确定环境因素与精神分裂症致病相关基因相互作用的动态变化。中国目前在此方面仍缺乏系统性的研究工作，需要在今后大力加强此方面的研究。

4 开展多学科合作研究推动精神分裂症转化医学的发展

精神分裂症病因的复杂性决定了从单一层面进行基础研究的片面性和局限性，未来精神分裂症的研究将是多方面、多层次的系统研究，是多学科的、多研究单位的合作研究。首先，进行全国范围的、多方位的精神分裂症的流行病学研究、扩大临床医疗信息资源库及基础研究样本库，需要多个研究团体的统筹规划以及分工合作。其次，如何寻找到精神分裂症诊断、治疗相关的生物标志物，需要诸如神经生物学、免疫学、生理学、生物物理学等学科的合作研究。再者，如何将众多的精神分裂症基础研究试验数据，如来自于全基因组关联分析、全基因组低频突变及拷贝数分析、全基因组表达谱分析、表观基因组分析、蛋白组学分析、代谢组学分析以及神经影像学分析等众多数据进行整合、并加以系统地分析，构建出各因素的相互作用网络，需要生物信息学、计算科学等方面的合作参与。总之，如何将精神分裂症基础研究的复杂研究成果转化为临床诊断所需要的简单标准、简化程序，并与有效治疗相结合是精神分裂症转化医学研究的重要目标，需要中国众多研究者的共同努力。

参考文献

[1] Geyer MA. Developing translational animal models for symptoms of schizophrenia or bipolar mania. Neurotox Res, 2008, 14 (1): 71 -78.

[2] Insel TR. Rethinking schizophrenia. Nature, 2010, 468 (7321): 187 -193.

[3] Albani S, Prakken B. The advancement of translational medicine-from regional challenges to global solutions. Nat Med, 2009, 15 (9): 1006 -1009.

[4] Marincola FM. Translational medicine: a two-way road. J Transl Med, 2003, 1 (1): 1.

[5] Milne CP, Kaitin KI. Translational medicine: an engine of change for bringing new technology to community health. Sci Transl Med, 2009, 1 (5): 5cm5

[6] Wang X, Wang E, Marincola FM. Translational medicine is developing in China: a new venue for collaboration. J Transl Med, 2011, 9: 3.

[7] Wang PS, Heinssen R, Oliveri M. Bridging bench and practice: translational research for schizophrenia and other psychotic disorders. Neuropsychopha-rmacology, 2009, 34 (1): 204 -212.

[8] Zerhouni E. Medicine. The NIH roadmap. Science, 2003 (5642), 302: 63 -72.

[9] Wang L, Fang C, Zhang A, et al. The —1019 C/G polymorphism of the 5 -HT (1) A receptor gene is associated with negative symptom response to risperidone treatment in schizophrenia patients. J Psychopharmacol, 2008, 22 (8): 904 -909.

[10] Gu B, Wang L, Zhang AP, et al. Association between a polymorphism of the HTR3A gene and therapeutic response to risperidone treatment in drug-naive Chinese schizophrenia patients. Pharmacogenet Genomics, 2008, 18 (8): 721 -727.

[11] Wei Z, Wang L, Xuan J, et al. Association analysis of serotonin receptor 7 gene (HTR7) and risperidone response in Chinese schizophrenia patients. Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry, 2009, 33 (3): 547 -551.

[12] Xing Q, Qian X, Li H, et al. The relationship between the therapeutic response to risperidone and the dopamine D2 receptor polymorphism in Chinese schizophrenia patients. Int J Neuropsychopharmacol, 2007, 10 (5): 631 -637.

[13] Wei Z, Wang L, Zhang M, et al. A pharmacogenetic study of risperidone on histamine H3 receptor gene (HRH3) in Chinese Han schizophrenia patients. J Psychopharmacol, 2011. http: // jop. sagepub. com/content/early/2011/06/03/0269881111405358

[14] Wang L, Yu L, He G, et al. Response of risperidone treatment may be associated with polymorphisms of HTT gene in Chinese schizophrenia patients. Neurosci Lett, 2007, 414 (1): 1 -4.

[15] Zhang A, Xing Q, Wang L, et al. Dopamine transporter polymorphisms and risperidone response in Chinese schizophrenia patients: an association study. Pharmacogenomics, 2007, 8 (10): 1337 -1345.

[16] Wang L, Yu L, Zhang AP, et al. Serum prolactin levels, plasma risperidone levels, polymorphism of cytochrome P450 2D6 and clinical response in patients with schizophrenia. J Psychopharmacol, 2007, 21 (8): 837 -842.

[17] Du J, Zhang A, Wang L, et al. Relationship between response to risperidone, plasma concentrations of risperidone and CYP3A4 polymorphisms in schizophrenia patients. J Psychopharmacol, 2010, 24 (7): 1115 -1120.

[18] Walker E, Kestler L, Bollini A. Schizophrenia: etiology and course. Annu Rev Psychol, 2004, 55: 401 -430.

[19] Foster A, Miller DD, Buckley P. Pharmacogenetics and schizophrenia. Clin Lab Med, 2010, 30 (4): 975 -993.

[20] Gupta S, Jain S, Brahmachari SK. Pharmacogenomics: a path to predictive medicine for schizophrenia. Pharmacogenomics, 2006, 7 (1): 31 -47.
[21] Werry JS. Child and adolescent (early onset) schizophrenia: a review in light of DSM-III-R. J Autism Dev Disord, 1992, 22 (4): 601 -624.
[22] Oertel-Knochel V, Bittner RA, Knochel C. Discovery and development of integrative biological markers for schizophrenia. Prog Neurobiol, 2011. http: // www. ncbi. nlm. nih. gov/pubmed/21664943
[23] Koutsouleris N, Davatzikos C, Bottlender R, et al. Early recognition and disease prediction in the at-risk mental states for psychosis using neurocognitive pattern classification. Schizophr Bull, 2011. http: // schizophreniabulletin. oxfordjournals. org/content/early/2011/05/16/schbul. sbr037. full
[24] Shen H, Wang L, Liu Y. Discriminative analysis of resting-state functional connectivity patterns of schizophrenia using low dimensional embedding of fMRI. NeuroImage, 2010, 49 (4): 3110 -3121.
[25] Raznahan A, Greenstein D, Lee Y, et al. Catechol-o-methyl transferase (COMT) val158met polymorphism and adolescent cortical development in patients with childhood-onset schizophrenia, their non-psychotic siblings, and healthy controls. NeuroImage, 2011, 57 (4): 1517 -1523.
[26] McIntosh AM, Baig BJ, Hall J, et al. Relationship of Catechol-O-Methyltransferase variants to brain structure and function in a population at high risk of psychosis. Biological Psychiatry, 2007, 61 (10): 1127 -1134.
[27] Domenici E, Wille DR, Tozzi F, et al. Plasma protein biomarkers for depression and schizophrenia by multi analyte profiling of case-control collections. PLoS One, 2010, 5 (2): e9166.
[28] Stober G, Ben-Shachar D, Cardon M, et al. Schizophrenia: from the brain to peripheral markers. A consensus paper of the WFSBP task force on biological markers. World J Biol Psychiatry, 2009, 10 (2): 127 -155.
[29] Zhang XY, Xiu MH, Song C, et al. Increased serum S100B in never-medicated and medicated schizophrenic patients. J Psychiatric Res, 2010, 44 (16): 1236 -1240.
[30] Chen da C, Wang J, Wang B, et al. Decreased levels of serum brain-derived neurotrophic factor in drug-naive first-episode schizophrenia: relationship to clinical phenotypes. Psychopharmacology (Berl), 2009, 207 (3): 375 -380.
[31] Li XF, Zheng YL, Xiu MH, et al. Reduced plasma total antioxidant status in first-episode drug-naive patients with schizophrenia. Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry, 2011, 35 (4): 1064 -1067.
[32] Xiong P, Zeng Y, Zhu Z, et al. Reduced NGF serum levels and abnormal P300 event-related potential in first episode schizophrenia. Schizophr Res, 2010, 119 (1 -3): 34 -39.
[33] Xiong P, Zeng Y, Wan J, et al. The role of NGF and IL -2 serum level in assisting the diagnosis in first episode schizophrenia. Psychiatry Res, 2011, 189 (1): 72 -76.
[34] Brown AS, Derkits EJ. Prenatal infection and schizophrenia: a review of epidemiologic and translational studies. Am J Psychiatry, 2010, 167 (3): 261 -280.
[35] Mittal VA, Ellman LM, Cannon TD. Gene-environment interaction and covariation in schizophrenia: the role of obstetric complications. Schizophr Bull, 2008, 34 (6): 1083 -1094.
[36] Vaughn CE, Snyder KS, Freeman W, et al. Family factors in schizophrenic relapse: a replication. Schizophr Bull, 1982, 8 (2): 425 -426.
[37] Jones PB, Bebbington P, Foerster A, et al. Premorbid social underachievement in schizophrenia. Results from the Camberwell Collaborative Psychosis Study. Br J Psychiatry, 1993, 162: 65 -71.
[38] St Clair D, Xu M, Wang P, et al. Rates of adult schizophrenia following prenatal exposure to the Chinese famine of 1959 - 1961. JAMA, 2005, 294 (5): 557 -562.
[39] Xu MQ, Sun WS, Liu BX, et al. Prenatal malnutrition and adult schizophrenia: further evidence from the 1959 -1961 Chinese famine. Schizophr Bull, 2009, 35 (3): 568 -576.
[40] Song S, Wang W, Hu P. Famine, death, and madness: schizophrenia in early adulthood after prenatal exposure to the Chinese Great Leap Forward Famine. Soc Sci Med, 2009, 68 (7): 1315 -1321.
[41] 金利波，焦公凯．儿童精神分裂症临床特点的研究．中华精神科杂志，2001，34（1）：27 -32.
[42] Mazzoncini R, Zoli M, Tosato S. Can the role of genetic factors in schizophrenia be enlightened by studies of candidate gene mutant mice behaviour? World J Biol Psychiatry, 2009, 10 (4Pt3): 778 -797.
[43] Li Q, Cheung C, Wei R, et al. Prenatal immune challenge is an environmental risk factor for brain and behavior change relevant to schizophrenia: evidence from MRI in a mouse model. PLoS One, 2009, 4 (7): e6354.