

# 医学参考报

## 精神医学专刊

Mental Health

第四期 NO.04

### 执行主编介绍



#### 王振 主任医师

博士，博士研究生导师，上海交通大学医学院附属精神卫生中心副院长，上海交通大学心理与行为科学研究院特聘研究员，上海智慧心理评估与干预工程技术研究中心主任，上海市心理卫生服务行业协会会长，中国心理卫生协会副理事长，中国医师协会心身医学专委会常务委员。长期从事强迫症、焦虑障碍、心理应激与创伤相关障碍的临床诊疗与病理机制研究工作。先后承担国家自然科学基金重点与面上项目、上海市科学技术委员会科研基金及国际合作课题30余项，编译著作10余部，先后在*Science Advances*, *JAMA Psychiatry*, *Molecular Psychiatry*等国内外杂志发表学术论文120余篇。获得上海市科技进步二等奖、上海市医学科技奖二等奖。

## 外周血分子在精神病高危综合征临床转归及预后预测的应用

【据《Psychiatry and Clinical Neurosciences》2022年6月报道】题：外周血分子预测精神病高危综合征转归及预后（上海交通大学医学院附属精神卫生中心 作者Weichen Song等）

目前精神病高危综合征（CHR）转归预测的生物指标，大多来自影像或脑电等指标，而外周血等更易获得的生物样本的生物指标的研究却非常匮乏。长期以来，外周血小分子信号是否能反映中枢神经系统（CNS）的改变一直是精神病学研究领域的争议。一方面，一些研究报告，中枢和外周分子改变之间的关联不稳定，往往无法复制。另一方面，一些精神疾病的中枢神经系统病理学显示，如细胞因

子、神经递质和激素的破坏，在外周血中有相应的改变。因此，针对这些挑战，团队针对一组临床高危纵向随访队列进行外周血RNA测序并构建了基因表达量变化组合的临床转归预测模型，发现了可用于CHR症状评估及转归风险预测的外周血RNA分子。这一结果为CHR的早期精准干预提供了新的方向及诊疗靶点。

研究纳入53例CHR患者进行为期2年的跟踪随访，并在基线期与1年随访期留取外周血做RNA测序。随后通过机器学习利用不同时期的RNA表达量的变化值构建了2个数学模型，分别用以反映CHR患者的症状严重程度变化情况及1年后转归为精神病性障碍的风险。第一个模型通过整合患者的外

周信号和临床的精神病症状评分的变化，搭建出一个由12个基因（*NOTCH4*, *SDK1*等）组成的线性模型来预警患者状态，可高效地反映出患者的精神病性随时间症状的变化情况。第二个模型是由精炼出的SYP, INFW1和CNTNAP3三个基因表达量组成的线性模型，其可以高效的预测CHR患者是否会在1年内转归为精神病性障碍。这2个预测模型在置换检验、交叉验证及独立验证集验证中均表现出很高的稳定性及准确度，体现了这2个模型具有很高的临床转化及应用的价值。

该研究对于精神疾病的临床早期诊断及干预具有重要的意义。首先，该研究证实外周血信号与源自中枢神经系

统的精神疾病临床表型之间存在显著的关联。外周血RNA标记物具有客观、准确、易检测的特点，具有很高的临床转化潜力，可以用于评估精神疾病中。其次，因长期以来CHR患者是否要接受药物治疗一直依赖于临床症状评估，缺乏客观的评判标准。该研究提出的2个数学模型分别针对高危患者的状态进行预警及未来转归进行预测，为临床早期干预提供了可靠的参考。研究人员期望通过后续的更大规模的临床验证，将研究发现的RNA分子整合为可临床推广的试剂盒用于辅助临床医生评判CHR患者的疾病状态及未来发病风险。

（上海交通大学医学院附属精神卫生中心 张天宏 编译）

## 精神病性症状的认知行为治疗对精神病前驱期干预疗效

【据《Schizophrenia Bulletin》2021年5月报道】题：精神病前驱期的认知行为治疗——过渡、功能、痛苦和生活质量的疗效：一项系统回顾和荟萃分析（上海交通大学医学院附属精神卫生中心 作者Yuchen Zheng等）

精神分裂症是一种严重的精神障碍，影响了全球约1%人口，其长病程、高致残率与高危害性为家庭和社会带来了极大的负担。大多数精神分裂症患者在第一次发作前，常常会经历一段短暂的特殊时期（病程一般不超过一年），这段时期会出现一些非特异性症状，如感知觉异常、

猜忌怀疑、奇怪的想法、睡眠障碍、记忆力障碍、注意集中困难、焦虑抑郁、易激惹等。患者同时具有自知力和现实检验能力，为其精神痛苦而主动求助，处于这个阶段的一组临床表现即称为“精神病临床高危综合征（clinical high risk syndrome of psychosis, CHR）”或“精神病前驱期综合征（Prodromal Psychosis Syndrome, PPS）”，约30%的CHR患者最终转归为精神分裂症。如能尽早识别出需干预的过渡期患者，并实施干预，将能减少患者的转化，缩短病程，改善预后。近二十年来，一系列针对临床高危人群进行早期干预的

研究陆续开展，这些研究讨论了不同的干预方式对高危人群的效果，其中主要包括心理干预、营养素及抗精神病药物。

该综述纳入了10篇RCT研究，在系统比较的基础上，肯定了认知行为治疗（CBTp）在预防风险人群症状进展中临床疗效，结果表明：CBTp能在中长期阶段显著降低疾病发生率，并且可以有效减弱精神病性症状的严重程度，从而为心理治疗在精神分裂症等重性精神病性障碍早期预防中的应用提供了充分的临床证据。目前该团队还在进行其他与CBTp相关的临床及基础研究工作，并撰写并出版了《精神病性症状的

认知行为治疗：治疗师手册》一书。希望在不久的将来，以CBTp为代表的心理治疗干预也能作为重性精神疾病有效的预防手段在中国潜在风险人群中广泛使用。

（上海交通大学医学院附属精神卫生中心 张天宏 编译）

### 导读

- 昆明动物所揭示汉族人群双相情感障碍的遗传基础 2版
- 缺陷型精神分裂症影像学研究进展及其展望 3版
- 精神病临床高危综合征影像学新进展 4版
- 李明课题组在精神分裂症和抑郁症功能基因组学研究方面取得新进展 5版
- 罗雄剑课题组在精神分裂症功能基因组学研究方面取得新进展 6版
- 应用rTMS干预前额叶背内侧治疗精神分裂症的阴性症状 7版
- 老年人综合认知主动健康干预研究新进展 8版

## 上海市精神卫生中心脑电生理研究室简介

上海市精神卫生中心脑电生理研究室，成立于20世纪80年代初，在张明岛教授等老一辈研究人员的带领下，团队在应用脑诱发电位辅助诊疗精神障碍领域开展了众多全国引领性工作，取得了重大学术影响和成果。目前，团队正式在编人员17名，其中上海市医学会脑电图和临床神经电生理专科分会委员4名，高级职称4人，博士研究生8名，近十年始终坚持精神病风险超早期识别、生物标记和物理干预技术研发，完成了美国国立精神卫生研究院、科技部“十三五重大慢性非传染性疾病防控研究”重点专项和国家自然科学基金等多个重点项目，在*JAMA Psychiatry*等期刊发表论文200篇以上。团队不仅在上海领先建设精神病风险特色专科，而且在全国培训了1000多名早期诊疗专业人员，对我国精神分裂症早期干预领域的发展起到了实质性的推动作用。（上海交通大学医学院附属精神卫生中心 张天宏 报道）



上海市精神卫生中心重性精神病性障碍早期识别和干预研究团队合影

## 昆明动物所揭示汉族人群双相情感障碍的遗传基础

中国科学院昆明动物研究所 李明

## 专家介绍



李明 研究员

在有关细胞功能、神经发育及行为表型等生理学过程中发挥作用的可能机制；以通讯或第一作者发表论文50余篇。

中国科学院昆明动物研究所研究员，博士研究生导师，中国神经科学学会精神病学基础与临床分会（CSNP）委员、中国科学院“脑科学与智能技术卓越创新中心”青年骨干、云南省神经科学学会青年主任委员，*BMC Medicine*、*Journal of Psychiatric Research*编委、*Zoological Research*青年编委。主要从事重性精神疾病及相关人类复杂性状的遗传学研究，致力于寻找影响上述疾病及表型的基因组变异，并探索其在有关细胞功能、神经发育及行为表型等生理学过程中发挥作用的可能机制；以通讯或第一作者发表论文50余篇。

2020年12月2日，中国科学院昆明动物研究所李明研究员团队领衔在*JAMA Psychiatry*杂志上发表题为“Novel Risk Loci Associated With Genetic Risk for Bipolar Disorder Among Han Chinese Individuals: A Genome-Wide

Association Study and Meta-analysis”的研究论文，报道了我国大陆地区汉族人群双相情感障碍遗传基础的首次大样本探索。该项研究极大地推动了对我国人群双相情感障碍疾病遗传风险的认识。

双相情感障碍是一种异质

性和遗传力较高的复杂精神疾病，患者往往表现出情绪和认知方面的障碍，其正常生活乃至生存都会受到严重影响。然而，我们对双相情感障碍遗传与发病机制的认识仍十分有限，使得目前针对该疾病的诊疗都面临一系列难题，如容易误诊，难以根治，药物应答存在显著个体间差异等。累积研究表明，遗传因素（如DNA变异、基因等）在双相情感障碍发生发展中起到关键作用，且现有针对该疾病的遗传学分析也已取得了一定的进展，但这些研究主要集中在欧美和日本人群，取材自我国大陆地区的双相情感障碍遗传学研究极少。受到所处环境及人群历史动态的影响，不同人群间的遗传背景往往存在一定差异，因此在我国人群中开展双相情感障碍的遗传学研究十分必要。

为此，李明研究员率团队

与国内多家临床和科研机构开展了广泛合作，采集了来自多个省市共计1 822例双相情感障碍患者和4 650例健康对照的血液样本，对其开展了全基因组关联（GWAS）分析，并随后在958例双相情感障碍患者和2 050例健康对照中进行了重复验证实验。该研究对我国双相情感障碍患者所携带的遗传风险进行了全面探索，鉴定到了多个疾病相关变异及一个风险基因*TMEM108*。随后，该研究也对我国人群和已发表欧洲人群该疾病的遗传风险进行了荟萃分析和多基因风险评分分析，进一步鉴定出多个与双相情感障碍显著相关的基因（如*VRK2*、*RHEBL1*、*CACNA1C*、*ANK3*、*HDAC5*、*TRANK1*和*SCN2A*等），同时也证实双相情感障碍在我国人群和欧洲人群中共享许多重要的遗传风险。这些结果为认识该病的发生遗传机制提供了线索。此外，本研究亦证实双相

情感障碍与精神分裂症、抑郁症、认知功能等共享一部分遗传基础，为理解不同精神疾病特有及共有表型的内在原因提供了基础信息。

*JAMA Psychiatry*杂志对于该研究配发了同期评论“Genetic Architecture of Bipolar Disorder in Individuals of Han Chinese and European Ancestries”，认为该研究对于促进对双相情感障碍遗传基础的理解起到了非常大的推动作用。

中国科学院昆明动物研究所李慧娟博士、上海精神卫生中心张晨教授、苏州大学惠李研究员为论文的并列第一作者，中国科学院昆明动物研究所李明研究员和上海精神卫生中心方贻儒教授为论文共同通讯作者。该工作得到了昆明动物研究所罗雄剑研究员及姚永刚研究员的建设性帮助和支持。该工作得到了国家自然科学基金委等项目支持。

## 李明课题组在精神疾病遗传机制方面取得新进展

中国科学院昆明动物研究所 李明

重性精神疾病，如精神分裂症、双相情感障碍和抑郁症等，给人类的精神卫生健康带来了巨大威胁。近年来，一系列研究表明遗传因素在重性精神疾病的发生中起到关键作用。然而，尽管大量全基因组关联分析（GWAS）鉴定到了多个与重性精神疾病显著相关的位点，其中具有功能性影响，在疾病相关生理病理变化中起作用的遗传位点和易感基因仍不清楚。与此同时，累积证据亦表明不同精神疾病可能在某些基因组某些区域有着同样的遗传易感因素，而这些遗传易感因素则很可能在疾病共有的一些表型（如认知损伤等）有关。基于此，我们开展了系统的遗传学和功能基因组学研究，致力于探索在精神疾病发生中起关键作用的功能性易感位点及易感基因。

我们首先综合分析了包括精神分裂症、双相情感障碍和抑郁症等精神疾病的大规模基因组数据和人脑组织转录组测序数据，重点关注了过往GWAS中报道与这些疾病均显著相关的染色体3p21.1区域。我们在染色体3p21.1区域内鉴定出大量能够显著增加多种精神疾病发生风险的独立遗传变异，如rs2251219和rs4481150等。

我们进一步发现这些变异的风险等位基因均与大脑中*NEK4*、*GNL3*基因表达的上升，以及*RBRM1*基因表达的下降显著相关。值得注意的是，上述变异的精神疾病风险等位基因也对应更差的认知水平和较低的大脑活跃程度。更为重要的是，当我们在体外培养的神经元中分别过表达*NEK4*、*GNL3*基因，或敲降*RBRM1*基因时，这些神经元呈现出蘑菇状树突棘密度的显著下调（图1）。鉴于蘑菇状树突棘已被证实参与突触传递和认知功能中起关键作用，其密度的降低很有可能是不同精神疾病所共享的一个病理变化过程。这些数据形成了一个完整的证据链，一方面进一步证实了染色体3p21.1区域在精神疾病发生及相关表型中的关键作用，另一方面也为解析其对疾病发生的具体影响提供了线索。

该成果日前以“The genome-wide risk alleles for psychiatric disorders at 3p21.1 show convergent effects on mRNA expression, cognitive function, and mushroom dendritic spine”为题在线发表于*Molecular Psychiatry*杂志（<https://www.nature.com/articles/s41380-019-0592-0>）。硕士研究生杨智辉和周丹阳，及博士研究生李慧娟为该论文的共同第一作者，李

明研究员和肖潇助理研究员为该论文的共同通讯作者。该研究工作得到国家自然科学基金委等机构的资助。

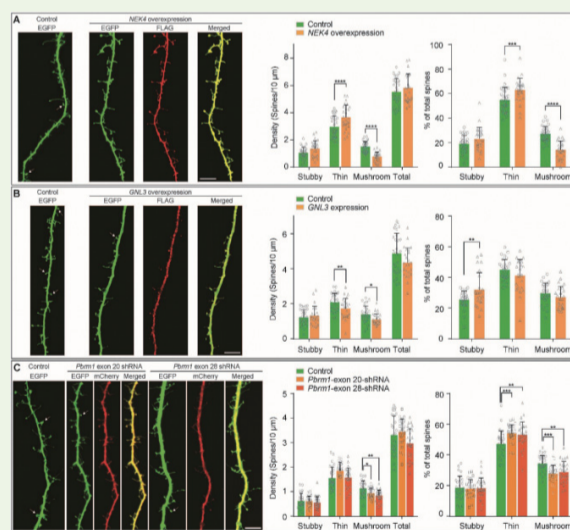


图1 染色体3p21.1区域精神疾病易感位点影响易感基因的表达，并进而导致树突棘形态改变

## 医学参考报

理事长兼总编辑：巴德年 社长：魏海明  
副理事长兼副总编辑：曹雪涛等 副社长：吕春雷  
理事会秘书长：周赞 副社长：周赞

社址：北京市西城区红莲南路30号红莲大厦B0403  
邮编：100055 总机：010-63265066  
网址：www.yxckb.com

## 精神医学专刊

主编：谭云龙  
名誉主编：杨雨德  
顾问：于欣 李凌江 张明园 周东丰

副主编：王志仁 方贻儒 司天梅 刘铁榜 李涛 郝伟

常务编委：（按姓氏笔画排序）  
马现仓 王振 王菲 王强 王艺明 王长虹 王立伟  
宁玉萍 许毅 许秀峰 李洁 李娟 李毅 李占江  
李乐华 李春波 李晓骥 吴仁容 邹韶红 张宁 陆峥  
陈强 岳伟华 赵旭东 胡少华 胡珍玉 栗克清 贾福军  
彭红军 谭淑平 魏镜

编委：（按姓氏笔画排序）

王化宁 王文强 王春雪 毕斌 朱刚 朱晶 向红  
闫芳 苏允爱 李洁 杨光娅 杨建中 况利 汪波  
汪为作 张岚 张雄 张敬愚 陈炜 陈俊  
陈巧灵 陈致宇 邵春红 赵汉清 赵希武 姜荣环 姚志剑  
贺敬义 钱秋谨 徐勇 郭华 郭晋政 康毅敏 彭代辉  
葛茂宏 韩国玲 童永胜 曹建文 谢守付 雷桂芳 戴尊孝  
魏冬

编辑部主任：王志仁  
编辑部副主任：王冰洁 陈楠

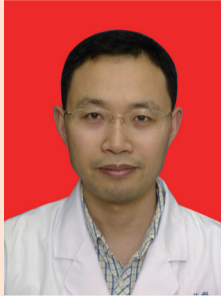
编辑部编辑：（按姓氏笔画排序）

石晶 丛慧 兰志敏 孙延因 陈松 邵静 郭晓洁

## 缺陷型精神分裂症影像学进展及其展望

南京医科大学附属脑科医院 张向荣 高炬

## 专家介绍



张向荣 教授

张向荣 教授，博士，博士研究生导师，南京医科大学附属脑科医院老年精神科副主任，科技处主任。江苏省卫生健康委员会医学重点人才、江苏省“333”工程第二层次人才和首届中国精神医学杰出青年医生。先后担任中华医学会、中国神经科学会和中国医师协会精神病学分会青年委员；江苏省医学会精神病学分会精神分裂症学组和老年精神病学组组长。多年来关注精神分裂症分子免疫和神经影像特征、认知与情绪障碍神经生物学机制。先后承担国家自然科学基金、科技部慢病项目子课题和江苏省科技厅课题10余项，在*Brain Behavior and Immunity*、*Schizophrenia Bulletin*等国内外期刊发表学术论文120余篇。获得教育部奖（自然科学奖）一等奖、江苏省医学新技术引进奖一/二等奖等。

精神分裂症是一类严重的精神疾病障碍，其病因未明，在国内外均有较高的发病率。精神分裂症多在青壮年缓慢或者急性起病，具有感知觉障碍、思维障碍、认知障碍和情感障碍等多种临床症状，其阳性症状通常易于治疗，而阴性症状与认知功能受损贯穿整个病程，并且迁延不愈，是患者致残的重要原因，对阴性症状致病机理进行研究有重大临床意义。但精神分裂症在遗传因素、发病过程、临床症状及治疗反应等各个方面均表现出高度异质性，成为该疾病机制研究的重大挑战之一。

缺陷型精神分裂症（deficit schizophrenia, DS）这一概念于1988年提出的，研究中发现阴性症状可能

是精神分裂症潜在的固有原发症状，也可能是继发于其他因素的症状，例如继发于阳性症状、抑郁症状、药物治疗或者锥体外系症状等，为厘清阴性症状原发性与继发性区分，Carpenter等人提出DS概念，这一精神分裂症亚型分类旨在提高研究对象稳定性和同质性。DS诊断要求以原发性和持久性阴性症状为基本特征，需通过长期临床观察排除患者阴性症状由其他原因造成。DS相关遗传因素、神经生化、神经认知及脑影像等研究可能更适合反映精神分裂症阴性症状致病机理，既往研究发现，DS患者具有家族聚集性，夏天出生率高、男性比例高、临床疗效差、社会功能衰退早等特征，因此被认为是精神分裂症中

一组高度同质性的独立疾病亚型。

近年来神经影像技术越来越多应用于精神分裂症病因学和治疗机制研究中，作为一种非侵入性技术，其对于病因机制未明精神分裂症有重要意义。通过比较，研究者们发现DS与非缺陷型精神分裂症（non-Deficit schizophrenia, NDS）在脑结构及脑功能方面的异同点，进而就这些差异脑区是否是DS亚组特异性变化开展研究探索。

既往较为一致的发现是结构影像学报道DS患者颞叶区域脑灰质体积异常变化，Bodnar等发现以持久性阴性症状为特征的精神分裂症患者右侧颞上回、海马及左侧眶额叶皮质厚度相较于正常人群减少，Volpe等和Fischer等通过灰质体积比较发现，DS较NDS背外侧额叶灰质体积增加，但颞叶体积及侧脑室显著减少，Xie等发现NDS相比，DS患者在左侧颞顶联合区表现出更广泛的皮质厚度变薄的模式，这些研究结果提示颞叶可能是DS大脑受损的关键脑区，其形态学特征异常也可能与患者早期非进行性损伤的神经发育过程有关，这一点也在DS神经认知功能和社会适应能力研究中证实，DS患者从成熟早期即表现出社会功能障碍及病前适应力下降，与颞叶参与社会认知、社交互动功能的理论相符合。

白质纤维结构异常也在DS影像研究中报道过，Rowland等人发现DS患者右侧上纵束分数各向异性（fractional anisotropy, FA）显著下降，Kitis等则发现与NDS相比，DS患者左侧钩束FA值显著下降，国内Lei等报道DS患者双侧额顶叶脑区白质体积减小，同时伴有胼胝体、上纵束和钩束FA值降低，这些脑区白质纤维完整性下降可能与精神分裂症阴性症状病理机制有

关。目前DS大脑白质纤维研究仍未发现较为一致的结果，但多数研究报道表明DS白质纤维完整性较NDS和正常人群均下降，我们推测DS患者白质结构异常将影响脑区与脑区之间神经环路连接，进而引起大脑信息传递整合异常。

静息态功能磁共振研究通过血氧水平依赖信号来探索大脑神经元功能活动，Yu等通过图论方法分析DS与NDS全脑功能网络差异，发现NDS和DS较正常对照组全脑网络功能连接局部效率显著降低，DS较NDS右侧颞下回节点功能连接显著增高，相较于NDS和正常组集聚系数及特征路径长度降低而全局效率增高，提示DS患者脑静息态功能网络更偏向于“微随机化网络”。近期，国外有研究报道通过奖赏预测和反馈任务，发现DS患者背侧尾核激活信号较NDS与正常对照组降低，且与SDS量表的动机缺乏因子评分负相关，提示与奖赏通路及自我评估能力有关的尾核核功能受损也可能是DS神经影像特征之一。

DS是精神分裂症特殊亚型，既往研究受限于研究的样本量或分析方法学，仍需进一步探索稳定可靠的神经影像标志物，且DS神经影像特征与阴性症状各维度相互关联仍不确切，传统神经影像方法以单变量分析的组间差异比较为主，缺少全脑体素层面多变量分析，机器学习的方法或将挖掘更多DS神经影像特征细微而空间弥散分布的差异模式，为探索DS病理机制提供更多信息。另外，大样本多中心的影像学研究，也可在一定程度上解决研究可重复性差、结果偏移等问题，结合不同维度的数据，将可能进一步为探索精神分裂症阴性症状的病理机制提供新的视角。

## 缺陷型精神分裂症表观遗传学研究

南京医科大学附属脑科医院 张向荣 周超

精神分裂症（SCZ）被认为是受复杂微效基因遗传调控的疾病，遗传率高达73%~90%。近20年来，这种遗传特征被越来越多的分子遗传学研究所证实。诸多与SCZ病因与治疗效应相关的风险基因，例如*NRG1*、*DISC1*、*DTNBP1*、*COMT*和*DRD1-4*等相继被报道。理解SCZ遗传基因发病风险作用的同时，不可忽略表观遗传学等其他调控机制。早在1999年Petronis等提出表观遗传修饰参与SCZ病理过程，可能是继DNA突变以外的另一遗传机制，这种遗传调控主要通过DNA甲基化状态、组蛋白修饰的改变及非编码RNA的作用而实现。SCZ发病过程被认为是遗传因素与环境因素相互作用的结果。表观遗传机制的提出，在一定程度上拓展了SCZ病因学研究思路，提供了一种解释环境因素影响基因表达的可能机制，已成为当前精神分裂症研究的热点领域之一。

DNA甲基化是表观遗传学重要机制之一，指在DNA甲基化转移酶的作用下，在基因组胞嘧啶-鸟嘌呤（CpG）二核苷酸的胞嘧啶5'端碳位共价键结合1个甲基基团，修饰成5-甲基胞嘧啶（5mC），这种结

构变化可以在有丝分裂中遗传给下一代，并趋于稳定。CpG在基因组中出现串状排列片段形成CpG岛，部分基因编码启动子或外显子区域富含CpG岛，CpG岛的甲基化使得基因沉默，进而调节基因的表达。近年来，陆续报道了SCZ患者卷曲蛋白（reelin）基因、儿茶酚胺氧化甲基转移酶*COMT*基因、谷氨酸脱羧酶*GAD67*等基因启动子均存在DNA甲基化等表观修饰变化。这些基因DNA甲基化调节机制在一定程度上印证了精神分裂症病因假说，例如*COMT*基因编码儿茶酚胺氧化甲基转移酶参与多巴胺代谢，而多巴胺被认为是SCZ阳性症状的分子基础，尸检报告精神分裂症中左侧额叶*COMT*基因启动子区甲基化比正常对照组减少50%，*COMT*基因表达则增加，并且与多巴胺D2受体相关。但值得注意的是，SCZ基因甲基化研究也存在争议，报告称精神分裂症患者小脑区*COMT*甲基化水平和基因表达量与正常对照组无显著差异。这不一致结果可能源于研究方法提取了不同区域脑组织，也可能源于SCZ异质性，不同症状表征的SCZ患者可能存在不同DNA甲基化特征，提示在SCZ表观遗传学研究中，应尽量

入组研究同质性较高的疾病亚型。

1988年Carpenter等提出以原发性和持久性的阴性症状为特征的缺陷型精神分裂症（deficit schizophrenia, DS）概念。近年来研究表明DS与非缺陷型精神分裂症（non-deficit schizophrenia, NDS）在疾病危险因素、病程、神经生物学关联和治疗效应等方面存在差异，DS可能是精神分裂症的一个独立的疾病亚型。然而，DS与NDS在表观遗传学上差异机制尚不清楚，该亚型特定基因DNA甲基化研究将有助于理解SCZ阴性症状的病理机制。

南京医科大学附属脑科医院张向荣课题组在前期DS和NDS全基因组表达谱芯片研究初步结果中进行独立样本验证发现*CXCL1*、*MMP9*、*CHI3L1*、*IL-6*等9个免疫系统基因在两患者组外周单核细胞中存在表达差异，并进一步证实*MMP9*、*CXCL1*等基因启动子DNA甲基化特征具有特征性改变。基质金属蛋白酶9（matrix Metalloproteinase-9, MMP-9）与神经可塑性、谷氨酸递质调控有关，可能参与精神分裂症致病机制。分别检测男性DS患者、NDS患者和正常对照受试者外周血单核细胞内*MMP-9*基因多个CpG位点DNA

甲基化程度，同时使用空间度测试、连线测试（TMT-A、B）、Stroop色词测试（Stroop单词、Stroop颜色、Stroop干扰）评定神经认知功能，利用逐步回归和偏相关方法，进一步分析神经认知功能与*MMP-9*基因位点甲基化之间的相关性。结果发现与NDS患者相比，DS患者第4、5外显子区多个CpG位点DNA甲基化程度降低；两精神分裂症亚组各项神经认知评分均差于正常对照组，DS患者较NDS患者更差；逐步回归分析显示DS患者神经认知功能损伤可能源于阴性症状介导，而NDS患者神经认知功能损伤与临床特征如病程、发病年龄、阳性症状相关；偏相关分析发现DS组中TMT-B评分与CpG4-5位点甲基化程度显著负相关，空间广度测试评分与CpG5-4位点甲基化程度显著正相关。研究表明DS患者*MMP-9*基因具有独特表观遗传学特征，其神经认知损伤较NDS患者更为严重，可能受阴性症状介导，并且空间记忆功能、执行功能等与*MMP-9*基因个别CpG位点低甲基化程度相关。

目前为止，DS表观遗传学研究数量仍在少数，DNA甲基化在的表观修饰改变如何影响DS生物学功能尚不清楚，后续研究有利于为明确DS表观遗传机制提供潜在证据。

## 精神病临床高危综合征影像学研究新进展

上海交通大学医学院附属精神卫生中心 唐莹莹 王继军

近年，精神病发生的炎症假设是精神分裂症病因学研究领域的热点之一。最近，上海交通大学医学院附属精神卫生中心唐莹莹副研究员和哈佛医学院附属布莱根妇女医院助理教授Ofer Pasternak在*The American Journal of Psychiatry*杂志（影响因子：13.65）发表的题为“Altered Cellular White Matter But Not Extracellular Free Water on Diffusion MRI in Individuals at Clinical High Risk for Psychosis”工作，为这一假设带来新发现。

研究采用自由水成像这一先进的弥散张量成像模型，提高了精神病临床高危综合征患者白质损伤的特异性，对胞内白质损伤和胞外自由水增强在临床高危阶段的作用实现了精细区分。共纳入了符合精神病临床高危综合征诊断标准的CHR患者50例及健康对照50例，采集了多核（multi-shell）DTI影像。

通过这种新型弥散

张量成像（diffusion tensor imaging, DTI）技术-自由水成像（free-water imaging），用双张量模型替代了常规DTI的单张量模型。单体素内水分子弥散的各向异性（fractional anisotropy, FA），可能受多种因素影响而改变，例如：轴突直径变化、脱髓鞘、胞外分量增加、轴突组织变化等。

因此，常规DTI获取的FA指标特异性低，自由水成像建立了双张量模型：①椭圆张量，用于对细胞内水弥散特性建模；②球张量，用于对细胞外的自由水成分的弥散特性建模。因此，可将常规的FA指标细分为胞内FA分量（tissue-related FA, FAT）和胞外分量（free water, FW）。胞外分量FW是反映炎症的主要指标。

在白质骨架整体水平，CHR人群的常规FA值低于健康对照，自由水模型分析进一步提示，CHR人群的低FA值主要源于胞内FAT值降低，而胞外的FW成分无

显著变化。FAT值存在显著的组别和年龄交互作用，健康对照组FAT值随年龄增加而升高，而CHR组FAT值与年龄无显著相关；CHR组FAT值与一般功能下降显著相关。

在体素水平，观察到类似的CHR人群常规FA值和FAT值降低，分布以胼胝体、右侧放射冠、双侧上纵束为主；FW值未见明显异常，进一步支持：白质完整性异常在精神病临床高危阶段已经存在，源自胞内轴突异常而非胞外自由水成分的升高；疾病早期出现的胞内白质变异可能与弱化的阳性症状产生有关。

结合近年在首发精神分裂症患者报道的FW明显升高现象（*The Journal of Neuroscience*, 2012, vol 48: 17365-17372），可以初步谨慎推测：炎症，在精神病全面爆发的过程中，是很靠后的现象，有可能是精神病全面爆发引起的继发效应。不过，这仍需要纵向数

据地支持。

本研究是“上海精神病高危队列（Shanghai At Risk for Psychosis, SHARP）项目组主要成果之一。SHARP队列，由上海交通大学医学院附属精

神卫生中心（王继军、张天宏等）和美国哈佛医学院（Larry Seidman、William Stone和Martha Shenton教授等）共同建立，旨在为精神分裂症的病前识别和干预提供新线索。

### 专家介绍



唐莹莹 教授

上海市精神卫生中心研究员、博士研究生导师。美国哈佛医学院博士后，英国诺丁汉大学访问学者。研究方向聚焦于：精神病高危风险早期识别的脑影像学标记研究；新型经颅磁、电、超声刺激等神经调控技术的开发和应用。第一/通讯作者发表论著30余篇，代表论著发表在*American Journal of Psychiatry*（IF: 14.1）、*Brain Stimulation*（2篇，IF: 6.5）、*Psychological Medicine*（IF: 7.7）等；获专利授权2项；主持科技创新2030——“脑科学与类脑研究”青年科学家项目、国家自然科学基金、上海市科委重点项目、上海市自然科学基金原创探索项目等。入选上海市青年拔尖人才计划、上海市卫健委优秀青年人才培养计划、上海交通大学医学院双百人计划等。中华医学会行为医学分会青年委员、上海市医学会脑电图与临床生理分会委员及秘书。

## 短时 SEEG 静息态定位癫痫病灶源与预测疗效的可能

浙江大学医学院附属精神卫生中心 江海腾

2022年5月12日，浙江大学脑与脑机融合前沿科学中心/医学院附属精神卫生中心（杭州市第七人民医院）江海腾课题组在*Advanced Science*杂志在线发表了题为“Interictal SEEG resting-state connectivity localizes seizure onset zone and predicts seizure outcome”的研究长文。该研究突破癫痫诊疗过程需要长期监测癫痫发作信号的限制，通过10分钟短时静息状态立体脑电描记术（SEEG），结合先进的脑网络分析方法和机器学习算法，开发了一种新方法定位癫痫发作病灶区和预测癫痫术后效果，达到了90%的准确率，提示其巨大的临床价值和应用前景。

癫痫是最常见的神经系统疾病之一，影响了全球约7 000万人。据统计，至少有1/3的癫痫患者会产生耐药性，因此癫痫手术往往是下一个备选治疗方案。癫痫手术成功的关键在于致痫区的准确定位，并对其进行安全切除。作为致痫区的一个重要组成部分，癫痫发作区主要由颅内电

生理信号的监测来确定引发临床癫痫发作的大脑区域。尽管癫痫手术已被证明在减少癫痫发作方面有效，但仍有很大的改善空间。

立体脑电描记术（SEEG）是一种行之有效且安全的神经外科方法，用于记录癫痫发作期/发作间期的大脑活动。在临床实践中，确立癫痫发作脑区的金标准一般是通过数天甚至数周的SEEG监测来捕获多次癫痫发作信号。因此，一种无须长时间的颅内记录，可通过分析短时的静息状态数据来定位癫痫病灶源和预测术后效果的方法将具有巨大的临床价值。

研究团队针对这一问题利用10分钟的短时静息状态SEEG数据，开发了一种新方法识别癫痫发作病灶区和预测癫痫术后效果。

在一个由27例耐药性癫痫患者组成的队列中，研究团队通过方向性连接计算了短时静息态的信息流，并从功率谱的功率斜率中推测了兴奋-抑制比率。研究团队假设，在相对稳定的静息状态下，癫痫发

作区和非癫痫发作区之间的多个频率信息流的拮抗可能与被破坏的兴奋-抑制平衡有关。此外，研究团队推测拮抗作用的强度反映了内在的癫痫网络特征，最终与癫痫发作结果相关。研究团队发现，与癫痫发作区相比，非癫痫发作区的兴奋性更强，主要信息流从非癫痫发作区流向癫痫发作区。癫痫发作区和非癫痫发作区之间静息状态信息流的更大差异与更好的癫痫术后结果有关。通过将平衡随机森林模型与静息状态连通性相结合，研究团队的方法以88%的准确率定位了癫痫发作病灶区，以92%的准确率预测了癫痫术后效果。总体而言，此研究表明，短时的静息状态SEEG数据可以显著促进癫痫发作病灶区的识别，并可能最终预测癫痫术后效果，而无须长期记录癫痫发作。

该工作在美国卡内基梅隆大学生物医学工程系贺斌教授合作指导下，主要由江海腾研究员完成，其他合作者包括卡内基梅隆大学生物医学工程

博士研究生导师，浙江大学脑与脑机融合前沿科学中心，国家高层次青年人才，浙江大学医学院附属精神卫生中心特聘专家，2030“脑科学与类脑研究”重大项目首席青年科学家，良渚实验室课题组长。长期致力于新型脑信息分析方法的开发、认知与脑疾病机制的探究及临床转化。以第一作者或通讯作者在*Advanced Science*、*Annals of Neurology*、*Neuropsychopharmacology*、*Bipolar Disorder*、*NeuroImage*和*Cerebral Cortex*等期刊发表SCI论文26篇，拥有美国专利1项、作6次大会/特邀报告；获2018美国神经科学年会热门话题奖；主持科技创新2030——“脑科学与类脑研究”重大项目青年科学家项目、国家自然科学基金、杭州市生物医药和健康产业发展扶持科技专项、浙江大学首届启真计划、浙江大学双脑中心PI研究员科研启动经费等项目约1 000万元。

### 专家介绍



江海腾 研究员

系博士生叶帅、哈佛大学麻省总医院Mark Richardson和Vasileios Kokkinos博士及匹兹堡大学医学院癫痫中心Anto Bagić和Alexandra Urban博士。

江海腾研究员团队长期致力于脑疾病的分析方

法、机制探究及临床转化。以第一作者或通讯作者在*Advanced Science*（2022）、*Annals of Neurology*（2019）、*Neuropsychopharmacology*（2020）、*Bipolar Disorder*

下转第5版 >>>

## 李明课题组在精神分裂症和抑郁症功能基因组学研究方面取得新进展

中国科学院昆明动物研究所 李明

精神分裂症和抑郁症等复杂精神疾病是影响人类健康的重要公共卫生难题，然而因为对这类疾病发病机制尚不完全清楚，对其诊疗往往存在难题。近年来世界范围内的全基因组关联分析（GWAS）研究报道了许多非编码变异与精神疾病显著相关，这些变异是否存在生物学功能及相关机制仍需深入探索。

例如，GWAS研究发现染色体16p11.2区域的常见变异（common variant）与精神分裂症的发生风险显著相关，但具体的分子机制仍未知。通过系统分析公共数据库中16p11.2染色体区域的脑组织基因表达eQTL数据和H3K4me1等甲基化组蛋白的ChIP-seq数据，我们发现一个常见变异 rs4420550所在位点，显著富集了一系列标志着转录调控效应的表观修饰蛋白，提示它很可能具有功能后果，且该变异与MAPK3基因的mRNA表达显著相关。然而，rs4420550在染色体上距离MAPK3基因有200kb以上，该位点是否存在远端调控作用机制，是一个有趣且非常重要的问题，对于我们了解精神分裂症复杂的基因调控非常必要。

我们通过分析脑组织和细胞系的甲基化组蛋白ChIP-Seq数据，发现rs4420550可能位于DNA增强子区域，并利用双荧光报告基因实验证实了这一猜想。随后，通过染色质构象捕获技术，我们发现rs4420550所在区域与MAPK3基因启动子直接经由染色体回环交互作用。与此同时，我们也在细胞水平针对rs4420550进行单碱基的基因编辑，并得到了在rs4420550位点分

别携带G/G和A/A纯合基因型的细胞群（图1），且已通过RNA-seq和ATAC-seq分析发现了包括MAPK3在内的多个表达差异显著的基因。功能表型分析发现，携带rs4420550不同基因型的细胞表现出显著的增殖效率的差异。

该研究结果鉴别了一个具有增强调控效应的常见变异，可以影响细胞功能及精神分裂症的遗传风险。这个结果为我们认识精神分裂症复杂的远端基因调控作用提供了一个范例。相关结果日前以“Functional genomics identify a regulatory risk variation rs4420550 in the 16p11.2 schizophrenia-associated locus”为题在线发表于*Biological Psychiatry*杂志（<https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0006322320319247>）。常宏副研究员、博士研究生蔡欣和李慧娟为该论文的并列第一作者，肖潇副研究员和李明研究员为该论文的共同通讯作者。该工作得到了罗雄剑研究员及姚永刚研究员的建设性帮助和支持。该研究工作得到国家自然科学基金和中国科学院B类先导专项等项目的资助。

我们早期发现，在染色体10q24.32区域中，精神分裂症的风险变异rs7085104与一个人类特异的可变数目串联重复序列（VNTR）高度连锁，且在欧洲和非洲人群中都与剪接体AS3MTd2d3的mRNA表达显著相关（*Nature Medicine* 2016; 22:649–656）。近期，我们利用体外的微基因剪接系统（minigene splicing assay）证实，该VNTR可以直接调控

剪接体AS3MTd2d3的表达，并且在中国人群脑组织中VNTR也与AS3MTd2d3表达显著相关，证实这可能是一个精神分裂症的决定性的风险变异。在体外培养的大鼠海马神经元中过表达剪接体AS3MTd2d3，可以导致蘑菇状树突棘密度的显著下降（图2），这与临床上精神分裂症患者脑中观察到的现象一致，提示了该剪接体潜在的生物学机制。该研究结果日前以“A human-specific schizophrenia risk tandem repeat affects alternative splicing of a human-unique isoform AS3MTd2d3 and mushroom dendritic spine density”为题在线发表于*Schizophrenia Bulletin*杂志（<https://academic.oup.com/schizophreniabulletin/advance->

[article-abstract/doi/10.1093/schbul/sbaa098/5871224?redirectedFrom=fulltext](https://academic.oup.com/schizophreniabulletin/advance-article-abstract/doi/10.1093/schbul/sbaa098/5871224?redirectedFrom=fulltext)）。博士研究生蔡欣和杨智辉为该论文的并列第一作者，常宏副研究员和李明研究员为该论文的共同通讯作者。该研究工作得到国家自然科学基金等项目的资助。

此外，我们还对另一种社会负担沉重的精神疾病—抑郁症的遗传易感机制进行了探索。通过对前人报道的染色体1p31.1区域与抑郁症相关的遗传变异进行进一步研究，我们证实了其中一个欧洲人群中的疾病风险变异rs12129573在我国汉族人群中与疾病显著相关，并发现该风险变异和一个人类特异的Alu变异rs70959274高度连锁。鉴于Alu变异片段较长，且已知多在疾病及表型

相关的GWAS位点富集，它们很可能发挥重要的功能影响。据此，我们对rs70959274进行了深入分析，发现它位于一个长链非编码RNA LINC01360的启动子区域。值得注意的是，rs70959274的插入变异与LINC01360的mRNA低表达显著相关，由于该插入片段中有多个CpG位点，且大多处于高度甲基化状态，很可能是通过表观遗传修饰相关机制对基因表达产生影响。我们通过报告基因实验，证实rs70959274的插入变异可以抑制转录活性；当利用CRISPR/Cas9删除该段序列后，LINC01360的表达显著上调。与此同时，rs70959274插入序列的删除亦导致其他抑郁症风险基因（*DRD2*和*FLOT1*）的表达变化。进一步蛋白信号网络分析发现，该插入序列的改变显著影响突触传递、神经发生、学习记忆、PI3K-Akt等一系列生物学过程的基因表达改变。该研究结果日前以“Identification of a functional human-unique 351-bp Alu insertion polymorphism associated with major depressive disorder in the 1p31.1 GWAS risk loci”为题在线发表于*Neuropsychopharmacology*杂志（<https://www.nature.com/articles/s41386-020-0659-2>）。博士研究生刘伟鹏、蔡欣、杨智辉及新乡医学院的李文强副教授为该论文的并列第一作者，肖潇副研究员、李明研究员和新乡医学院的吕路线教授为该论文的共同通讯作者。该研究工作得到国家自然科学基金等项目的资助。

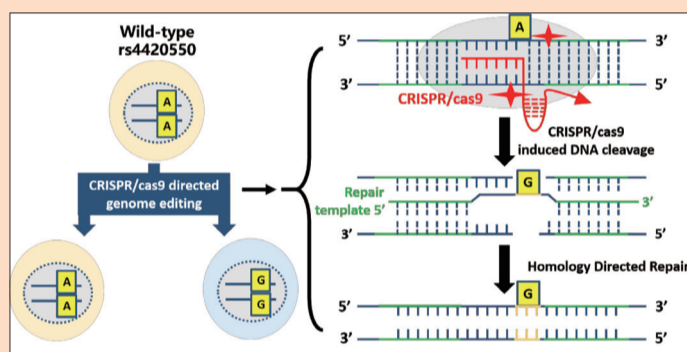


图1 细胞水平针对 SNP rs4420550 的单碱基编辑

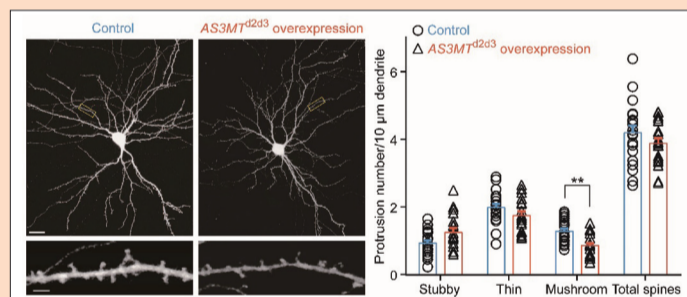


图2 剪接体 AS3MTd2d3 影响蘑菇状树突棘的密度

### 精神分裂症神经病理学的可变剪接假设

【据《Molecular Psychiatry》2021年3月报道】题：精神分裂症神经病理学的可变剪接假设（中国科学院昆明动物研究所作者张楚祎等）

精神分裂症这类复杂精神疾病的发病及病理生理机制一直是困扰全世界研究人员的一个难题。囿于其较高的遗传力，人们希望能够以精神分裂症的遗传风险变异为线索来探究其发病机制。迄今为止，以精神病基因组学联盟为代表的研究团体已完成接近8万病例规模的精神分裂症全基因组关联研究（genome wide association study, GWAS），找到了200多个疾病风险位点。

因为GWAS发现的常见变异大多位于非编码区，人们猜测这些变异是通过影响其调控的基因的表达来增加疾病风

险的。通过将遗传数据，转录组数据及表观遗传学数据进行综合分析，可以在一定程度上定位到这些变异可能调控的风险基因。但其中还隐藏着一条复杂的暗线，我们知道人类基因组上的多外显子基因大部分都会在转录后经历可变剪接过程，产生少则几个，多达几千个功能和表达谱各异的转录本，且脑组织中可变剪接的复杂度远超人体其他组织。将风险变异的调控对象定位到“转录本”而非“基因”才能离病理机制中发挥作用的蛋白更进一步。

但转录本水平分析中存在的一个问题是，现有数据库中针对转录本种类的注释十分有限，仍有许多在人体内表达量可观的，有重要生理作用的，可能参与疾病发生的转录本未被发现，限制了人们对精神分裂症的解析。以精神分

裂症风险基因AS3MT为例，其总表达水平与风险变异（rs7085104）显著相关，但有趣的是，该基因最常见，表达量最高的全长转录本AS3MTfull的表达量并不受rs7085104的影响。之后研究人员通过结合人脑组织的RNA-seq和分子克隆实验，发现并鉴定了一个未注释的截短转录本AS3MTd2d3，其在人中特异表达，同时在脑组织中优势表达。其mRNA表达不仅与风险变异相关，也在患者和健康对照间存在显著差异，说明AS3MT基因和精神分裂症之间遗传相关性的潜在生物学机制很有可能是由这个未注释的转录本参与介导的，这提示我们对精神分裂症“风险基因”的定义应进一步精确到转录本层面。

（中国科学院昆明动物研究所 张楚祎 编译）

<<< 上接第4版

（2020）、*Cerebral Cortex*（2020）和*NeuroImage*（2015）等杂志发表文章多篇。课题组目前正在承担科技创新2030——“脑科学与类脑研究”重大项目青年科学家项目和杭州市生物医药和健康产业发展扶持科技专项。课题组欢迎对医学大数据的人工智能、神经工程、计算神经科学、脑科学与认知神经科学等感兴趣或有相关背景的博士后、博士研究生、硕士研究生和广大本科生加入，有意者请联系 h.jiang@zju.edu.cn。

## 罗雄剑课题组在精神分裂症功能基因组学研究方面取得新进展

中国科学院昆明动物研究所 罗雄剑

## 专家介绍



罗雄剑 教授

博士，东南大学教授，博士研究生导师。2005年本科毕业于武汉大学，2010年博士毕业于中科院昆明动物研究所。2010—2014年在美国罗切斯特大学从事博士后研究。2015年入选中组部“青年千人计划”，2018年获基金委优秀青年科学基金支持。长期从事于精神疾病的遗传基础和生物学机制研究，目前总共发表SCI论文70余篇。近5年以通讯作者发表论文40余篇。研究成果三度被Faculty of 1000推荐。担任英国医学研究理事会（MRC）抑郁症项目评审专家，任BMC Psychiatry的副主编。

精神分裂症是一种严重的精神疾病，给患者及其家庭和社会带来了巨大的经济和精神负担。精神分裂症的遗传力高达80%，表明遗传因素在这种疾病中起主导作用。单核苷酸多态性（SNPs）捕获了约23%的精神分裂症遗传力，表明常见遗传变异在精神分裂症中的重要作用。全基因组关联研究（GWASs）表明3p21.1区域的遗传变异与精神分裂症风险具有极强的关联性。然而，3p21.1风险基因座内的致病性遗传变异及其潜在的分子调控机制和致病机理目前尚不清楚。罗雄剑课题组前期利用功能基因组学（Functional genomics）方法在3p21.1区域鉴别到一个打断与CTCF结合的功能调控变异rs2535629（Nat Commun, 2019）。

为了进一步阐明rs2535629在精神分裂症中的作用和机制，罗雄剑课题组对rs2535629的调控机制进行了系统的研究。系列功能实验（包括报告基因实验、ChIP-AS-qPCR、转录因子敲低、CRISPR-Cas9介导的基因组编辑等）表明rs2535629是一个具有调控功能的遗传变异。表达数量性状基因座（eQTL）分析表明rs2535629

与人类大脑中3个远端基因（*GLT8D1*、*SFMBT1*和*NEK4*）的表达相关。进一步基因表达分析表明与对照组相比，*SFMBT1*在精神分裂症患者的神经元（由诱导的多能干细胞分化而来）中表达

显著下调（ $P=8.90 \times 10^{-4}$ ）。染色质长程相互作用数据表明rs2535629与*SFMBT1*的启动子区域有相互作用，提示rs2535629可能通过长程调控*SFMBT1*表达介导精神分裂症风险。（图1）

累积的证据表明精神分裂症可能是由于神经发育异常导致的。因此，研究人员进一步研究了*Sfmbt1*在神经系统发育中的作用，发现*Sfmbt1*调控神经干细胞的增殖和分化。同时转录组数据表明*Sfmbt1*调控与神经功能和神经系统疾病相关的通路。树突棘密度分析也表明*Sfmbt1*调控树突棘的形态发生和密度。这些证据支持*Sfmbt1*可能通过影响神经发育介导精神分裂症易感。最后，我们在中国人群中独立证实rs2535629在中国人群中与精神分裂症显著相关。这项研究在分子水平上阐明了精神分裂症风险变异rs2535629对*SFMBT1*的调控机制，并提供了风险变异与精神分裂症病因之间的机制联系。

该研究以“Regulatory Variant rs2535629 in *ITIH3* Intron Confers Schizophrenia Risk By Regulating CTCF Binding and *SFMBT1* Expression”为题发表于*Advanced Science*。中科院昆明动物所的李一凡博士，马昌国博士和李世武博士为本文的共同第一作者，罗雄剑研究员为文章的通讯作者。该研究得到了国家自然科学基金、云南省科技厅创新研究团队及云南省杰出青年项目的资助。

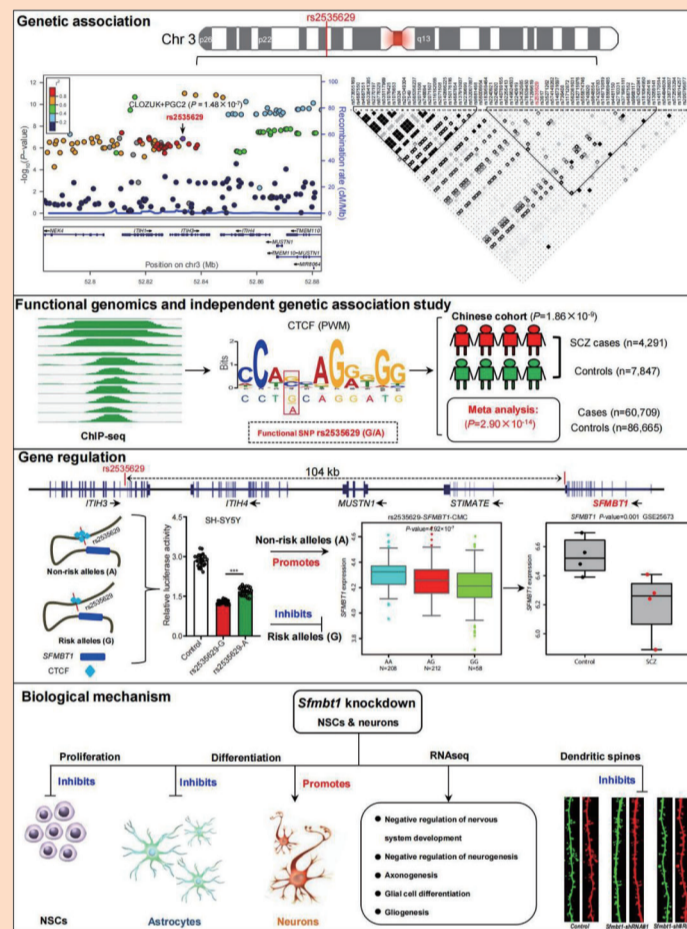


图1 rs2535629通过改变CTCF结合调控*SFMBT1*的表达，进而影响神经发育和精神分裂症风险

## 罗雄剑课题组在双相情感障碍功能基因组学研究方面取得新进展

中国科学院昆明动物研究所 罗雄剑

双相情感障碍（bipolar disorder, BPD）是一种常见的重性精神障碍。流行病学发现，BPD具有较高的发病率和死亡率，且患者的自杀率比正常人高20~30倍，是全球内致残的主要原因之一。大量研究表明，BPD的发生与遗传和环境因素有关。BPD的遗传力为80%左右，表明遗传因素在BPD的发生中起主要作用。在过去的十年中，全基因组关联研究（GWAS）已经报道了许多BPD风险基因座（loci）。然而，这些风险基因座内的遗传变异如何影响BPD的易感机制目前仍不清楚。

利用功能基因组学研究方法，罗雄剑和李明课题组紧密合作，较为系统地研究了BPD风险遗传变异的调控机制。通过整合来自人类脑组织（或神经细胞系）的染色质免疫沉淀测序（ChIP-Seq）数据和位置权重矩阵（position weight matrix, PWM）数据，鉴别到16个影响转录因子结合的BPD风险遗传变异。通过双荧光素酶报告基因、等位基因特异性表达分析、转录因子敲低、CRISPR/CAS9介导的基因编辑等功能实验，系统研究了这些功能遗传变异的调控机制（图1）。进一步表达数量性状基因座分析揭示了受这些功能性遗传变异调控的潜在靶基因。最后，通过研究*PACSI*（已鉴定的功能性SNPs rs10896081和rs3862386调控的潜在靶基因）对树突棘的调控，发现在小鼠原代皮质神经元中过表达*PACSI*会影响树突棘的密度，提示该基因在BPD中潜在的生物学机制。这些结果提示这些遗传变异可能通过影响转录因子结合，进而调控双相情感障碍易感基因的表达，最终导致双相情感障碍的发生。

该工作系统性地从GWAS鉴别到的BPD风险遗传变异中识

别出具有功能后果（或者潜在致病）的功能性遗传变异，并对这些功能性遗传变异的调控机制进行了解析。此外，这项研究将功能性遗传变异与其潜在靶基因联系起来，对这些功能性遗传变异和候选基因的进一步功能鉴定和机制研究将有助于阐明BPD的遗传机制和致病机理，从而为BPD的治疗提供新的潜在靶点。

该研究以“Functional genomic analysis delineates regulatory mechanisms of GWAS-identified bipolar disorder risk variants”为题在线发表于国际知名学术期刊*Genome Medicine*。中科院昆明动物研究所的陈蕊博士研究生，杨智辉博士研究生，刘杰伟副研究员和蔡欣博士研究生为本文的共同第一作者，李明研究员、常宏研究员和罗雄剑研究员为文章的共同通讯作者。该研究得到了国家自然科学基金、云南省杰出青年基金、中国科学院西部之光创新团队项目及云南省重点研究项目的资助。

该研究以“Functional genomic analysis delineates regulatory mechanisms of GWAS-identified bipolar disorder risk variants”为题在线发表于国际知名学术期刊*Genome Medicine*。中科院昆明动物研究所的陈蕊博士研究生，杨智辉博士研究生，刘杰伟副研究员和蔡欣博士研究生为本文的共同第一作者，李明研究员、常宏研究员和罗雄剑研究员为文章的共同通讯作者。该研究得到了国家自然科学基金、云南省杰出青年基金、中国科学院西部之光创新团队项目及云南省重点研究项目的资助。

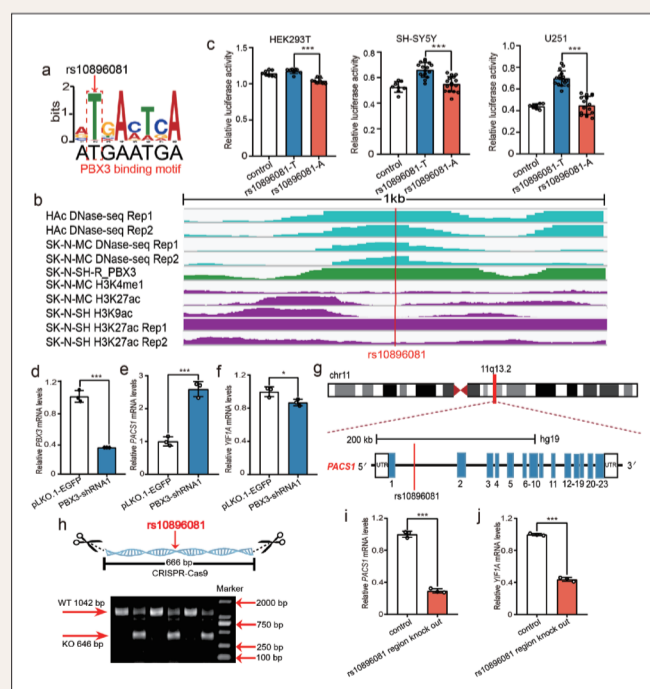


图1 双相情感障碍风险功能遗传变异rs10896081可能通过影响与PBX3转录因子结合调控*PACSI*基因表达

长期合作伙伴



百洛特®  
卓酸艾司西酞普兰片

## 应用 rTMS 干预前额叶背内侧治疗精神分裂症的阴性症状

上海交通大学医学院附属精神卫生中心 甘鸿 刘登堂

## 专家介绍



刘登堂 教授

上海市精神卫生中心临床科主任，复旦大学博士研究生导师。

上海市精神卫生中心临床科主任，复旦大学博士研究生导师。

中国神经科学学会精神病学基础与临床分会委员（精神分裂症临床研究联盟主席），中国研究型医院学会心理与精神病学专业委员会常务委员，中华医学会精神医学分会生物精神病学组委员兼秘书、精神分裂症协作组委员。长期从事精神分裂症等重性精神疾病的基础及临床研究。

## 【问题导读】

阴性症状是精神分裂症的核心症状，也是难治性症状，严重影响患者的社会康复及功能预后，其治疗问题是国内外研究的热点和难点。既往研究揭示前额叶背外侧（dorsolateral prefrontal cortex, DLPFC）的重复经颅磁刺激（repetitive transcranial magnetic stimulation, rTMS）可通过调控大脑皮质兴奋性部分改善精神分裂症的阴性症状。但近年来研究发现DLPFC-rTMS的疗效有限，2020年版rTMS临床治疗指南将DLPFC-rTMS治疗精神分裂症阴性症状的推荐等级由B降为C。新靶点的干预方案有待进一步研究。

本研究由上海交通大学医学院附属精神卫生中心的刘登堂教授团队及王继军教授团队共同完成。

## 【研究介绍】

研究目的：前额叶背内侧

（dorsomedial prefrontal cortex, DMPFC）作为奖赏环路的重要脑区，也是精神分裂症阴性症状的关键脑区。本研究旨在探讨前额叶背内侧的重复经颅磁刺激（DMPFC-rTMS）对精神分裂症患者阴性症状的疗效。

研究方法：本研究是一项为期4周的随机、双盲、伪刺激对照试验。应用10Hz高频刺激或伪刺激作用于双侧DMPFC，每天1次，每周5天，共20次治疗，治疗期间所有患者的药物治疗方案维持不变。分别于基线及治疗4周末、8周末，应用阴性症状评定量表（SANS）评定患者的阴性症状，临床总体印象量表

（CGI）评估患者疾病严重程度及疗效，Calgary精神分裂症抑郁量表（CDSS）评估患者情绪症状。图1显示了研究流程图。

研究结果：高频DMPFC-rTMS治疗组的阴性症状（SANS总分）较伪刺激组得到了显著改善（图2A）。进一步分析SANS分量表得分，发现情感淡漠分量表与快感缺乏分量表在两组间存在显著性差异（图2C，图2E），而思维贫乏、意志缺乏及注意力障碍等分量表分的组间差异不显著（图2B及图2D，图2F）。

研究结论：10Hz高频rTMS刺激双侧DMPFC有助于改善精

神分裂症阴性症状，其中主要改善症状为情感淡漠与快感缺乏，且疗效持续至少4周

## 【专家点评】

阴性症状是精神分裂症功能预后的重要因素，目前干预手段有限且疗效不肯定，尤其2020年版最新治疗指南将rTMS治疗阴性症状的疗效等级下调（从B降为C），提示需要更多的研究证据。本项目创新性以双侧DMPFC作为干预靶点，结果发现DMPFC-rTMS对精神分裂症阴性症状具有一定改善作用，具有一定前瞻性创新性，但同时本研究样本量偏小，需要扩大样本进一步研究。

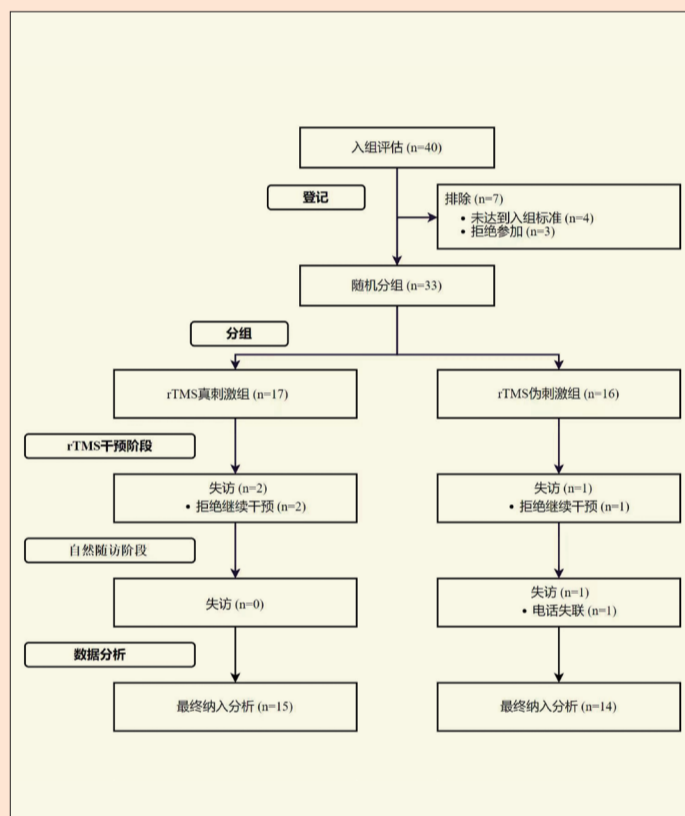


图1 研究流程图

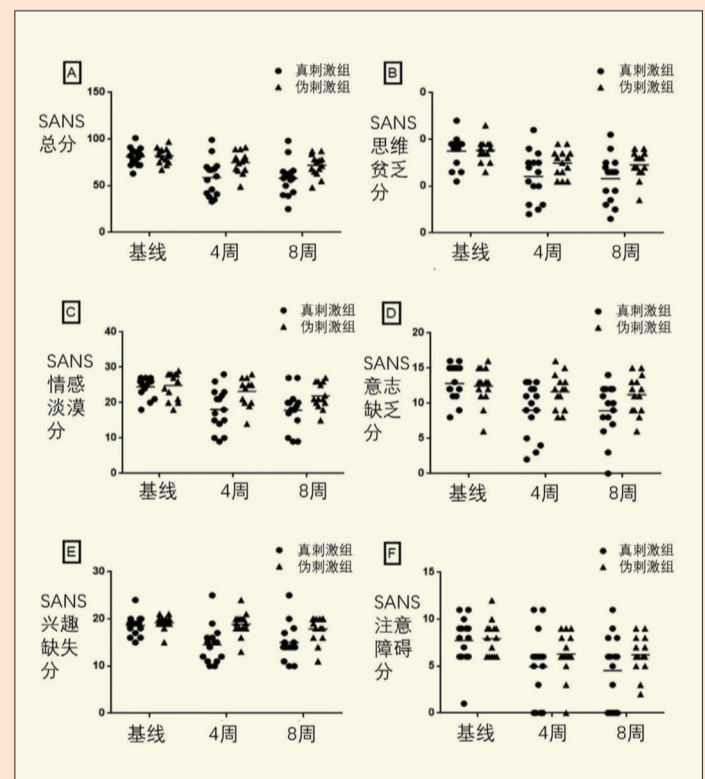


图2 10Hz 高频 DMPFC-rTMS 真 / 伪刺激干预前后 SANS 量表得分变化

## 网络成瘾严重程度与精神病理、严重精神疾病和自杀的关系

【据《Journal of Medical Internet Research》2020年8月报道】题：网络成瘾严重程度与精神病理、严重精神疾病和自杀的关系：大样本横断面研究（四川大学华西医院心理卫生中心 作者郭万军 李涛等）

互联网高度普及，但由此而产生的问题性网络使用或网络成瘾（internet addiction, IA）已引起了社会的广泛关注。目前，IA的患病率（尤其是在青年人中）逐年升高，既往研究发现，IA与冲动控制/成瘾障碍表现相似，且IA与多种精神

病理现象相关，但目前是否将网络成瘾纳入疾病范畴仍存在争议。

本研究纳入了在IA研究中迄今为止最大规模的样本，第一次比较了在不同严重程度（无、轻度、中度及重度）IA中四种具有代表性的精神病理征[严重躯体症状（HSSS）、临床意义的抑郁（CSD）、精神病质（psychoticism）、偏执（paranoia）]、严重精神疾病（SMI）和自杀意念、计划及行为的共患比例及风险。结果发现，上述精神病理现象的共患比例及风险在非IA组中均

显著低于被调查样本的平均水平，在轻度IA组中则接近于样本平均水平，但在中度及重度IA组中却显著升高，引人注目。如从非IA组到重度IA组，存在CSD的比例从1.01%升高至58.73%，存在四种精神病理征中至少一种的比例从4.05%升高至68.25%，一生中曾有过自杀想法的比例从24.92%升高至73.02%；其中CSD的共患风险的升高在调整社会人口学影响后高达127倍。

本研究较既往研究有三个突出优势：①既往小样本

研究难以对IA进行复杂的亚组划分，本研究通过比较不同严重程度IA的心理健康问题，揭示了心理健康问题随着IA严重程度增高的显著增长模式。同时，在轻度IA组中各心理健康问题的患病率与在群体里的患病率相似，提供了不支持将轻度IA作为精神障碍的有力证据。②同时调查多种可能共患的精神病理现象及其与不同严重程度IA之间的关系，揭示了不同精神病理现象与IA严重程度相关性的模式差异，并发现既往研究可能低估了病理现象在中度及重度IA组中的共

患比例。③研究首次调查了HSSS、SMI与IA之间的关系，对IA与精神病理现象相关性方面的研究做出了重要补充。

综上，本研究表明网络成瘾与广泛的心理健康问题之间有着密切的联系，为将网络成瘾相关问题作为重要精神健康问题纳入精神疾病诊断分类考虑提供了证据。针对当前“互联网+”及人工智能时代相关的健康问题，本研究也为卫生健康决策者和服务提供者提供了重要的参考信息。

（四川大学华西医院心理卫生中心 郭万军 编译）

## 老年人综合认知主动健康干预研究新进展

上海交通大学医学院附属精神卫生中心 李伟 李霞

## 专家介绍



李伟 博士

精神科医生，国家奖学金得主、上海交通大学优秀博士毕业生。《中华行为医学与脑科学杂志》、*Frontier in bioscience-landmark*、*Frontier in endocrinology*客座主编，*Journal of Infection*、*BMJ OPEN*等杂志特邀审稿人。目前共发表中英文论文60余篇，其中第一/通讯作者SCI论文30余篇。主持国家自然科学基金青年项目1项，上海交通大学医工交叉项目1项，上海交通大学医学院教学改革课题1项，上海市精神卫生中心“飞翔”人才项目。

精神科医生，国家奖学金得主、上海交通大学优秀博士毕业生。《中华行为医学与脑科学杂志》、*Frontier in bioscience-landmark*、*Frontier in endocrinology*客座主编，*Journal of Infection*、*BMJ OPEN*等杂志特邀审稿人。目前共发表中英文论文60余篇，其中第一/通讯作者SCI论文30余篇。主持国家自然科学基金青年项目1项，上海交通大学

从2017年开始，上海市精神卫生中心老年精神医学团队在科技部国家重点研发计划项目(2017YFC1310500)的支持下，在上海城区与郊县的社区，开展了社区老年认知障碍的分层筛查与全程管理试点工作。给6万余老年人建立了记忆检查档案，建立了SHAPE社区队列。建立记忆档案是重要的

第一步，我们的结果显示：社区约有15%的老人处于痴呆前的风险期，也就是轻度认知损害(MCI)期。怎么让这些风险老人能够避免步入痴呆，把痴呆赶出家门？靠医疗团队的非药物干预是个办法，但是相对于庞大的风险人群，医疗资源显然不够用。有没有更简单的方法？为此，我们首次践行

在上海社区进行综合认知主动健康干预，文章发表于*General psychiatry*。上海交通大学医学院附属精神卫生中心的研究生丘家源和赵璐为本文第一作者，李霞主任为通讯作者，李霞团队的部分成员和上海市精神卫生中心老年科的部分医生和护士参与了社区评估和主动健康干预的过程，为本文的共同作者。

该研究得到上海市公共卫生三年行动计划，国家重点研发

计划，上海市卫生和计划生育委员会先进技术研发及临床研究专项课题的支持。

综合认知主动健康干预是怎么做的呢？

主要就是专业医师指导+老年人主动健康。

第一步：精神科医生评估认知风险、制定个体化改善建议和定期随访监测。对老年人进行认知评估后，精神科医生进行初步诊断，并区分每位老人的认知障碍风险(每位老人

的风险各不相同)。然后根据不同的风险因素，精神科医生会做出个体化的预防建议，并专门勾选给脑健康的建议给老人带走，说明1年后会再给老人检测记忆能力。

第二步，老年人自己居家进行主动健康管理，专业人员不再干预。

第三步，再次邀请老人进行认知评估。

1年后的认知评估结果两组进行对比，我们发现：对于MCI老年人，干预组的MoCA评分在1年随访时提高了近2分，抽象记忆和延迟回忆得分显著增加(图1 C, D)。这些差异在认知正常老年人中没有观察到(图1 A, B)。

综上，居住在社区的轻度认知障碍老年人，在经过1年的综合认知主动健康干预后，其认知功能有改善。

该研究首次展示了这种易于实施防控老年人痴呆的策略，提示了靠老年人自己的努力，延缓这个疾病的进程是有希望的。

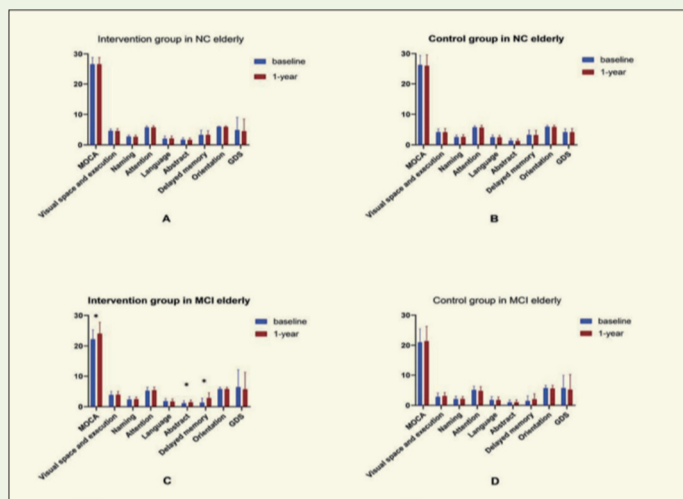


图1 基线和一年随访后的MoCA和其分量表分数的比较

## 重复经颅磁刺激辅助治疗精神分裂症患者的阴性症状和认知缺陷障碍：一项随机、双盲、伪刺激对照研究

上海交通大学医学院附属精神卫生中心 卓恺明 刘登堂

## 【问题导读】

针对精神分裂症的阴性症状及认知缺陷障碍的治疗一直是国内外精神病学研究的热点和难点。既往临床研究显示重复经颅磁刺激(repetitive transcranial magnetic stimulation, rTMS)可通过调控大脑皮质兴奋与抑制，从而有效改善精神分裂症的阴性症状和认知缺陷障碍，然而其治疗方案仍有待深入研究。

## 【研究介绍】

## 1. 目的

探讨重复经颅磁刺激(rTMS)对精神分裂症患者阴性症状及认知缺陷障碍的潜在疗效。

## 2. 方法

这是一项历时4周的随机、双盲、伪刺激对照试验。期间以左前额叶背外侧皮质(DLPFC)为靶点，采用20 Hz高频rTMS(或伪刺激)对精神分裂症患者进行辅助增效治疗。应用阴性症状评定量表(SANS)、阳性与阴性症状量表(PANSS)阴性症状分量表对基线和治疗4周后的阴性症状进行评估。同时使用MATRICS认知成套测验(MCCB)评估认知缺陷症状。(图1)

## 3. 结果

60例患者(治疗组33例，伪刺激组27例)完成研究。结果如下：

(1)经rTMS治疗4周后，相对于伪刺激组，接受20Hz高频刺激治疗的患

者其SANS总分(图2A)和PANSS(图2D)阴性症状分量表得分显著下降(F分别为5.632、8.090, p分别为0.021、0.006)。治疗前后，20Hz高频刺激组的PANSS总分与PANSS阳性症状分量表得分虽也同时下降，但较伪刺激组而言，其差异无统计学意义(图2B, 2C)。

(2)认知功能方面，经治疗4周rTMS干预后两组患者在某些领域T分(如加工速度、言语学习、视觉学习、社会认知和综合评分)有所提高，但是未发现这些差异具有统计学意义。

(3)研究还对影响rTMS疗效的相关因素进行了探索。多元线性逐步回归分析表明，基线时患者阳性症状越严重，可能预示rTMS对其阴性症状的疗效不佳。

## 4. 结论

20 Hz 高频 rTMS 刺激左 DLPFC 作为增效治疗，有助于改善精神分裂症的阴性症状。

## 【专家点评】

这是一项应用重复经颅磁刺激辅助治疗精神分裂症患者的阴性症状和

认知缺陷障碍的随机、双盲、伪刺激对照研究，结果发现应用20Hz高频rTMS刺激左前额叶背外侧皮质可有效改善精神分裂症患者的阴性症状，但同时段内其认知缺陷症状并未获得改善。此外，还发现基线时严重的阳性症状可能预示rTMS对其阴性症状的疗效不佳。

rTMS治疗精神分裂症阴性症状和认知缺陷障碍所需要的刺激参数可能不同，针对其认知缺陷症状的最优刺激参数仍然需要进一步探索。

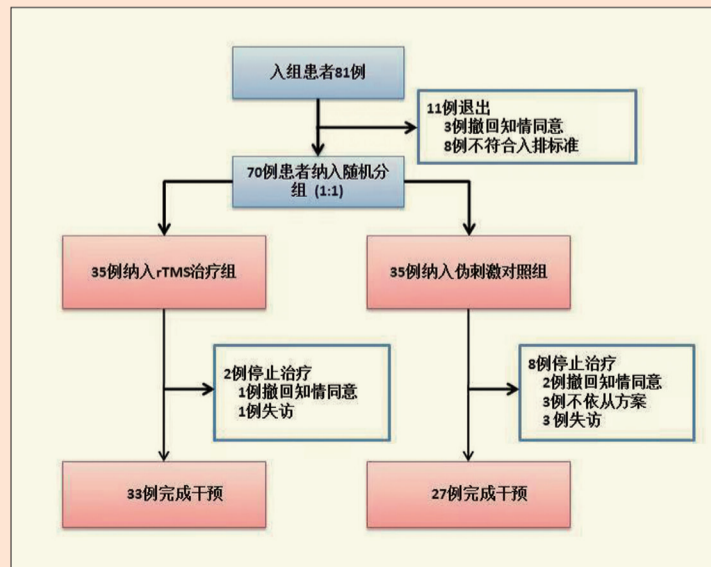


图1 研究流程图

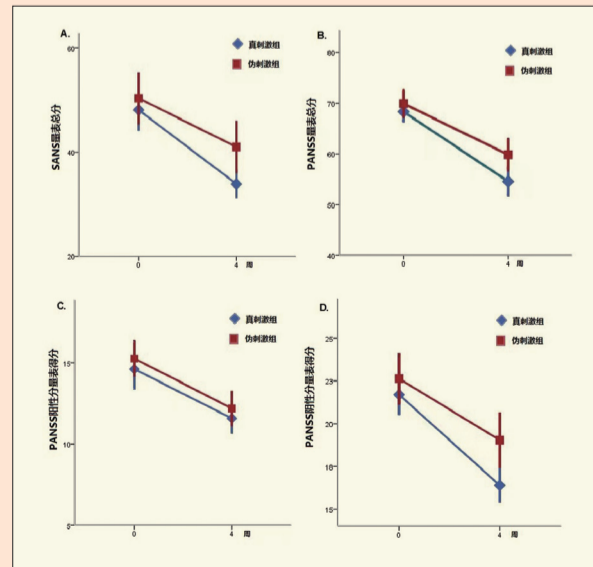


图2 20Hz 高频 rTMS (伪刺激) 干预前后 SANS、PANSS 得分变化