

Meta 分析

DOI: 10.13406/j.cnki.cyxh.000119

L 型钙离子通道 $\alpha 1C$ 亚基基因多态性与精神分裂症的 Meta 分析

杨 柳, 周婵娟, 房 亮, 王明菊, 谢 鹏

(重庆医科大学神经科学研究中心, 重庆 400016)

【摘要】目的:用 Meta 分析的方法综合评价 L 型钙离子通道 $\alpha 1C$ 亚基基因(calcium channel, voltage-dependent, L type, $\alpha 1C$ subunit gene, CACNA1C)多态性位点与精神分裂症(schizophrenia, SCZ)的关系, 为 SCZ 的遗传背景提供询证医学证据。**方法:**通过计算机对 PubMed、中国生物医学文献光盘数据库(CBMdisc)数据库进行检索(2000 年 1 月至 2013 年 11 月)。根据纳入标准收集 CACNA1C 多态性位点与 SCZ 病例对照研究的国内外全文文献。应用 RevMan 5.1 软件对符合条件的研究结果进行 Meta 分析, 包括异质性检验, OR 值以及评估发表偏倚。**结果:**共 5 篇外文文献符合条件并纳入分析, 累计精 SCZ 组 3 555 例, 健康对照组 19 566 例。数据合并结果显示, CACNA1C 多态性位点 rs1006737A 型基因与 SCZ 有关联。按种族分为高加索亚组和亚洲亚组进行分析, 组内无显著异质性, G/A+A/A vs. G/G 基因型合并 OR=1.16(95%CI=1.03~1.31)和 1.29(95%CI=1.10~1.52), 总效应测定结果 $Z=2.39, 3.09$ (均 $P<0.05$)。**结论:**CACNA1C 多态性位点 rs1006737 A 型基因与 SCZ 有明显关联, 且与高加索人和亚洲人群 SCZ 易感性相关, 携带 A 型基因可能增加 SCZ 的患病风险。

【关键词】L 型钙离子通道 $\alpha 1C$ 亚基基因; 多态性位点 rs1006737; 精神分裂症; Meta 分析

【中图分类号】R781.5

【文献标志码】A

【收稿日期】2013-11-15

Meta analysis on the relationship between gene CACNA1C polymorphism and schizophrenia

Yang Liu, Zhou Chanjuan, Fang Liang, Wang Mingju, Xie Peng

(Institute of Neuroscience, Chongqing Medical University)

【Abstract】Objective:To assess the associations of Calcium channel, voltage-dependent, L type, $\alpha 1C$ subunit gene (CACNA1C) gene polymorphism with schizophrenia by Meta analysis and to provide evidence-based medicine references for the genetic background of schizophrenia. **Methods:**Literatures on the relationship between gene CACNA1C polymorphism rs1006737 and schizophrenia both in PubMed and China Biology Medicine Databases were taken as research objects from January 2000 to November 2013. Statistical analysis was performed with RevMan 5.1 including the heterogeneity, odd ratio and evaluation on publication bias. **Results:**Five literatures meeting the criteria were included including 3 555 cases of schizophrenia and 19 566 cases of healthy controls. There was significant association between CACNA1C polymorphism rs1006737 and schizophrenia. The subgroups were Caucasian and Asian and there was no significant heterogeneity between subgroups. The summary OR for studies in Caucasian and Asian with the frequency of (G/A+A/A vs. G/G) genotype was 1.16(95%CI=1.03 to 1.31, $Z=2.39$) and 1.29(95%CI=1.10 to 1.52, $Z=3.09$), with significant differences (both $P<0.05$). **Conclusion:**There is significant association between CACNA1C polymorphism rs1006737 A gene and schizophrenia. rs1006737 polymorphism may contribute to susceptibility of schizophrenia in Caucasian and Asian. CACNA1C polymorphism rs1006737 A gene may confer the risk of schizophrenia as an independent risk factor.

【Key words】Calcium channel, voltage-dependent, L type, $\alpha 1C$ subunit gene; polymorphism rs1006737; schizophrenia; Meta analysis

精神疾病是指在生物学、环境因素等影响下, 引起个体的认知、情感、意志和行为等精神活动出现不同程度的障碍。然而这些精神障碍的发病机理至今不明, 常见的精神疾病有: 精神分裂症(schizophrenia, SCZ)、双相情感障碍、抑郁症等。SCZ 是精神

中最具代表性和最常见的一组症状群。是一种由多因子共同作用而发生的具有思维、情感、行为等多方面障碍, 以精神活动和环境不协调为特征的精神疾病, 发病率大约为 1%。流行病学证据表明遗传因素是该疾病发生的重要原因, 可遗传性约达 80%^[1], 从而提示基因变异可能在 SCZ 的病理生理学起着重要作用。近年来多项研究揭示多种遗传风险因素可能会导致 SCZ 的发生。

作者介绍: 杨 柳, Email: 714058936@qq.com,

研究方向: 精神疾病与神经疾病。

通信作者: 谢 鹏, Email: xiepeng@cqmu.edu.cn。

基金项目: 国家重大科学研究计划资助项目(编号: 2009CB918300)。

优先出版: <http://www.cnki.net/kcms/doi/10.13406/j.cnki.cyxh.000119.html>

L型钙离子通道 $\alpha 1C$ 亚基基因(calcium channel, voltage-dependent, L type, $\alpha 1C$ subunit gene, CACNA1C)是位于 12p13.3 号染色体的短臂上,横跨约 6.45 MB 的一段基因组区域(基因 ID 775)^[2]。有关研究显示 L 型钙通道 $\alpha 1C$ 亚单位 $Ca_v1.2$ 介导钙离子内流进入细胞,在调节树突的发展,神经元的存活,突触可塑性以及改善记忆等方面起着重要的作用^[3],近来一些基因关联研究揭示 CACNA1C 多态性位点 rs1006737 A 型基因是 SCZ 潜在的危险因素,在关于 SCZ 患者的认知功能中扮演着重要角色^[4],但是各研究间结果也各有所差异。

本研究旨在采用荟萃分析方法,搜集国内外有关文献,对 CACNA1C 多态性位点 rs1006737 A 型基因与 SCZ 的关联性做出综合评价,以期 SCZ 的遗传背景提供循证医学证据。

1 资料与方法

1.1 文献纳入标准和排除标准

1.1.1 研究类型 文献均为设计良好的病例对照研究。

1.1.2 研究对象 文献中研究对象为 SCZ 患者(符合 DSM-IV 诊断标准)。

1.2 检索策略

以中国生物医学文献光盘数据库(CBMdisc)、PubMed 为文献信息来源,采用主题词和自由词相结合的检索方式,国内文献从 CBMdisc(2000 年 1 月至 2013 年 11 月)检索,检索策略为“(L 型钙离子通道 $\alpha 1C$ 亚基基因[扩展全部树]/全部副主题词 or CACNA1C or rs1006737)”and (精神分裂症[扩展全部树]/全部副主题词),共检出文献 0 篇(以在期刊上的发表日期为准)。国外文献从 PubMed 数据库中检索,检索策略为“(L-type voltage-gated calcium channel gene”[Mesh]or CACNA1C[Mesh] or rs1006737[Mesh]) and (Schizophrenia”[Mesh])”,共检出文献 73 篇。检索结果套录相关字段,进行 CACNA1C 基因多态性位点 rs1006737 与 SCZ 关系的文献计量学分析。

1.3 纳入标准以及排除标准

①文献类型均为设计良好的病例对照研究;②研究内容明确说明样本含量并可获得等位基因频率和(或)基因型频率的数据,包括 CACNA1C 基因多态性位点 rs1006737 与 SCZ 易感性关联性和(或)对大脑结构、工作记忆影响的研究;③研究对象患者符合 DSM-IV 诊断标准;④研究方法有综合的统计指标,如比值比(odds ratio, OR)和 95% 可信区间(95% confidence interval, 95% CI);⑤同时排除数据不全、病例报告、综述性以及重复性文献。

1.4 数据提取

为避免潜在影响因素,由 2 位评价者分别独立提取 5 个作者文献中的数据。收集提取的数据如下:包括第一作者的姓名、出版年份、国家、种族、诊断系统、病例和正常对照人数,以及关于 CACNA1C 多态性位点 rs1006737 的 Hardy-Weinberg(H-W)平衡,基因型和等位基因的数据。人群种族

分为亚洲人群和高加索人群。

1.5 文献质量评价

根据 Cochrane Reviewer's Handbook 5.1 推荐的质量评价标准,纽卡斯-渥太华量表(Newcastle-Ottawa quality scale, NOS)评价纳入文献质量。评价内容包括研究人群选择、可比性、暴露评价和结局评价,满分为 9 分。

1.6 统计学处理

应用 RevMan 5.1 分析软件对纳入的研究进行 Meta 分析后,卡方 Q 检验用于检测异质性研究,根据森林图得出的 P 值,通过固定效应模型或者随机效应模型,计算效应指标 OR 值及 95% CI。基因型为 GG 型、杂合子突变 GA 型和纯合子突变 AA 型 3 种,若 Q 检验的 P 值 > 0.1,表明异质性检验无统计学意义,同质性较好,则采用固定效应模型进行分析;若 P < 0.1,采用随机效应模型进行分析。Z-检验用于评估 OR 值的重要性,若 P < 0.05,结果被认为有统计学意义。

然后以分析结果中每个研究的效应量为横坐标,以效应量的标准误为纵坐标绘制漏斗图显示发表偏倚进行发表偏倚评估。

2 结果

2.1 文献检索结果

按照检索策略初检测出相关文献 73 篇,经阅读题目摘要等筛选共得出相关英文文献 15 篇,中文文献 0 篇。根据纳入剔除标准逐一筛选,10 篇文献不符合标准被剔除。在剔除的 10 篇文献,其中 3 篇是单纯研究 CACNA1C 多态性位点 rs1006737 A 型基因突变对健康人群或 SCZ 患者大脑功能结构的影响,3 篇因未检测 CACNA1C 多态性位点 rs1006737 而排除,有 1 篇文献系全基因组关联分析研究(genome-wide association study, GWAS)经过多次联系作者后仍未能获得所需的数据而被排除,有 2 篇是综述性文献,1 篇没有涉及到病例对照研究。因此,共有 5 篇文献纳入本次 Meta 分析研究,4 篇详细研究了 CACNA1C 多态性位点 rs1006737 与 SCZ 易感性的关联性,1 篇系 CACNA1C 多态性位点 rs1006737 对正常和疾病组大脑功能影响的研究,样本含量并可获得等位基因频率和(或)基因型频率的数据均可获得。文献检索流程及结果详见图 1。

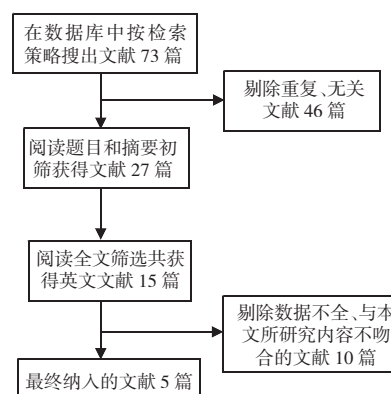


图 1 文献检索流程及结果

Fig.1 Process of literature screening

表 1 纳入文献的基本特征
Tab.1 Characteristics of included trials

纳入研究	分类	种族人群	例数 (n)	诊断标准	基因型			等位基因		H-W 平衡
					G/G	A/A	G/A	A	G	
Zhang 2012 ^[4]	SCZ 组	中国	318	DSM-IV	280	2	36	40	596	符合
	健康对照组	(亚洲人)	401		357	1	43	45	757	
Green 2010 ^[5]	SCZ 组	美国	479	DSM-IV	205	66	208	340	618	符合
	健康对照组	(高加索人)	15 316		6 985	1 700	6 631	10 031	20 601	
Nyegaard 2010 ^[6]	SCZ 组	美国	976	DSM-IV	402	130	444	704	1 248	符合
	健康对照组	(高加索人)	1 489		656	158	675	991	1 987	
He 2013 ^[7]	SCZ 组	中国	1 230	DSM-IV	996	14	220	248	2 212	符合
	健康对照组	(亚洲人)	1 228		1 053	9	166	184	2 272	
Hori 2012 ^[8]	SCZ 组	日本	552	DSM-IV	480	2	70	74	1 030	符合
	健康对照组	(亚洲人)	1 132		1 002	3	127	133	2 131	

2.2 文献质量评价

5 个纳入的研究中,均为非随机对照研究中的病例对照研究。所选择的病例以及对对照组描述充分,且实验设计具有可比性,研究对象患者符合 DSM-IV 诊断标准。各文献的基本情况见表 1,质量评价结果见表 2。

表 2 纳入研究的质量评价
Tab.2 Evaluation on quality of included trials

纳入研究	文献质量评价 (NOS) ^a			
	人群选择	可比性	暴露/结局	得分
Zhang 2012 ^[4]	3	2	2	7
Green 2010 ^[5]	3	2	2	7
Nyegaard 2010 ^[6]	4	2	2	8
He 2013 ^[7]	3	2	3	8
Hori 2012 ^[8]	4	1	3	8

注:a 根据 NOS 进行质量评分(评分范围:1~9 分)

2.3 统计结果分析

2.3.1 CACNA1C 多态性位点 rs1006737 与 SCZ 的关联性分析 5 项研究^[4-8]数据结果分析:共有 23 121 例研究个体,其中病例组 3 555 例,健康对照组 19 566 例。(1)A 基因突变(G/G vs. G/A+A/A)与 SCZ 的关系。异质性检验结果为 $Chi^2=3.04$, $P=0.08$,各研究间同质性较好,选用固定效应模型计算合并 OR 值及 95%CI 为 1.21(1.09~1.33)。总效应测定结果 $Z=3.76$, $P=0.000 2$,SCZ 病例组和健康对照组间的差异有显著统计学意义,见图 2。(2)杂合子突变基因型(G/G vs. G/A)与 SCZ 的关系。异质性检验结果为 $Chi^2=4.50$, $P=0.11$,各研究间同质性较好,选用固定效应模型计算合并 OR 值及 95%CI 为 1.14(1.03~1.27),总效应测定结果 $Z=2.55$, $P=0.01$,SCZ 病例组和健康对照组间的差异有显著统计学意义,见图 3。(3)纯合子突变基因型(G/G vs. A/A)与 SCZ 的关系。异质性检验结果为 $Chi^2=0.50$, $P=0.48$,各研究间同质性较好,选用固定效应模型计算合并 OR 值及 95%CI 为 1.35(1.13~1.63),总效应测定结果 $Z=3.20$, $P=0.001$,SCZ 病例组

和健康对照组间的差异有显著统计学意义,见图 4。根据图 2、图 3、图 4 数据分别绘制漏斗图,见图 5、图 6、图 7,各点分布对称性较好,未见显著发表偏倚。

2.3.2 CACNA1C 多态性位点 rs1006737 亚组分析 5 项研究数据种族分析:高加索亚组纳入 2 篇文献,其中 SCZ 病例组 1 455 例,对照组 16 805 例;亚洲人亚组纳入 3 篇文献,其中 SCZ 病例组 2 100 例,对照组 2 761 例。Meta 分析数据见表 3。

2.3.2.1 A 基因突变(G/G vs. G/A+A/A)与 SCZ 的关系 高加索亚组异质性检验无显著异质性,选用固定效应模型对 SCZ 组高加索亚组的基因型合并 OR 值及 95%CI 为 1.16(1.03~1.31)。总效应测定结果 $Z=2.39$, $P=0.02$,SCZ 病例组和健康对照组间的差异有显著统计学意义。亚洲人亚组异质性检验无显著异质性,选用固定效应模型对 SCZ 组亚洲人亚组的基因型合并 OR 值及 95%CI 为 1.29(1.10~1.52)。总效应测定结果 $Z=3.09$, $P=0.002$,SCZ 亚洲人亚组和健康对照组间的差异有显著统计学意义。

2.3.2.2 杂合子突变基因型(G/G vs. G/A)与 SCZ 的关系 高加索亚组异质性检验无显著异质性,选用固定效应模型对 SCZ 高加索亚组的基因型合并 OR 值及 95%CI 为 1.07(0.94~1.22)。总效应测定结果 $Z=1.04$, $P=0.30$,SCZ 高加索亚组和健康对照组间的差异无统计学意义。亚洲人亚组异质性检验无显著异质性,选用固定效应模型对 SCZ 亚洲人亚组的基因型合并 OR 值及 95%CI 为 1.27(1.08~1.50)。总效应测定结果 $Z=2.82$, $P=0.005$,SCZ 亚洲人亚组和健康对照组间的差异有显著统计学意义。

2.3.2.3 纯合子突变基因型(G/G vs. A/A)与 SCZ 的关系 高加索亚组异质性检验无显著异质性,选用固定效应模型对 SCZ 组高加索亚组的基因型合并 OR 值及 95%CI 为 1.33(1.10~1.62)。总效应测定结果 $Z=2.93$, $P=0.003$,SCZ 高加索亚组和健康对照组间的差异有显著统计学意义。亚洲人亚组异质性检验无显著异质性,选用固定效应模型对 SCZ 亚洲

人亚组的基因型合并 OR 值及 95% CI 为 1.17 (0.87~1.59)。总效应测定结果 $Z=1.03$, $P=0.30$, SCZ 亚洲人亚组和健康对照组间的差异无统计学意义。

2.4 发表偏倚

以纳入文献中 3 种基因型分别作漏斗图进行分析, 分布基本对称, 不存在发表偏倚。见图 3、图 5、图 7。

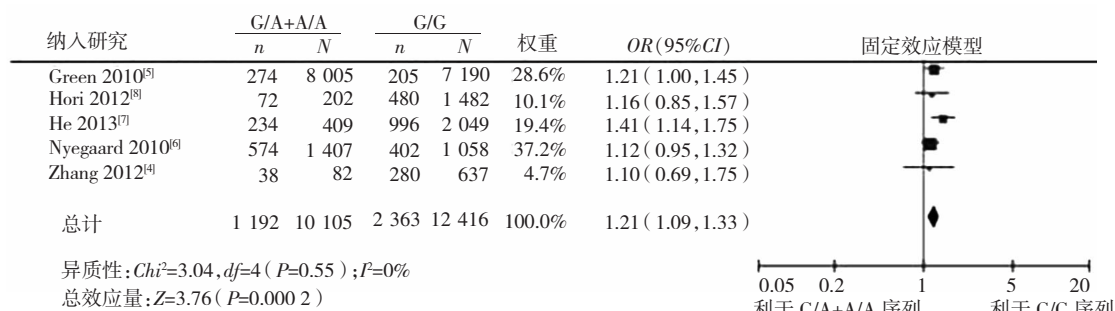


图 2 G/A+A/A vs. G/G 序列的 Meta 分析

Fig.2 Meta analysis of G/A+A/A vs. G/G

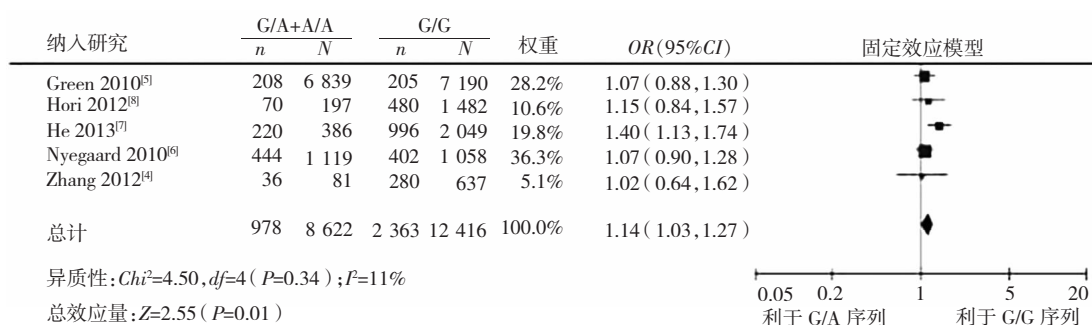


图 3 G/A vs. G/G 序列的 Meta 分析

Fig.3 Meta annalysis of G/A vs. G/G

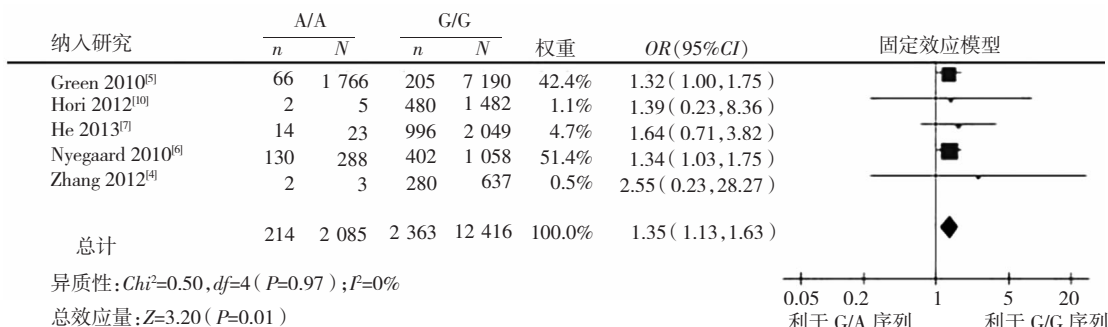


图 4 A/A vs. G/G 序列的 Meta 分析

Fig.4 Meta analysis of A/A vs. G/G

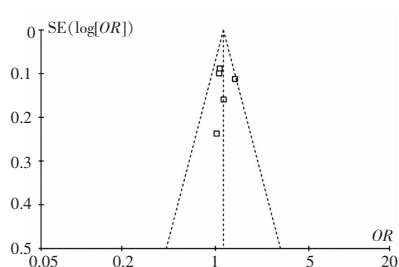


图 5 A 基因突变 (G/A+A/A vs. G/G)
漏斗图

Fig.5 Funnel plot of G/A+A/A vs. G/G

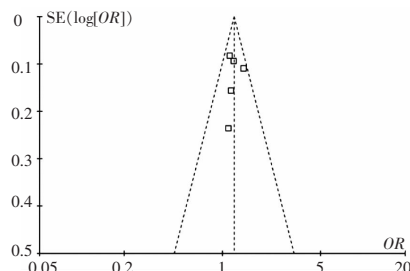


图 6 杂合子突变基因型 (G/A vs. G/G)
漏斗图

Fig.6 Funnel plot of G/A vs. G/G

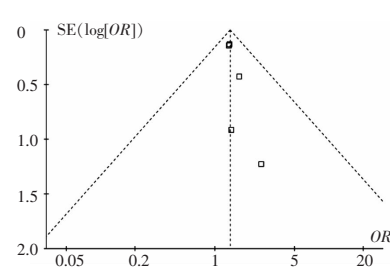


图 7 纯合子突变基因型 (A/A vs. G/G)
漏斗图

Fig.7 Funnel plot of A/A vs. G/G

表 3 关于 CACNA1C 基因多态性位点 rs1006737 与 SCZ 种族亚组分析
Tab.3 Ethnicity subgroup analysis of CACNA1C polymorphism rs1006737 and schizophrenia

变量	A/A vs. G/G		G/A vs. G/G		A/A + G/A vs. G/G	
	OR (95%CI)	<i>P</i> _a	OR (95%CI)	<i>P</i> _a	OR (95%CI)	<i>P</i> _a
总计	1.35 (1.13~1.63)	0.97	1.14 (1.03~1.27)	0.34	1.21 (1.09~1.33)	0.55
种族						
亚洲人	1.17 (0.87~1.59)	0.80	1.27 (1.08~1.50)	0.37	1.29 (1.10~1.52)	0.44
高加索人	1.33 (1.10~1.62)	0.94	1.07 (0.94~1.22)	0.97	1.16 (1.03~1.31)	0.57

注:Q 检验的 *P* 值代表异质性检验

3 总结与讨论

SCZ 是以基本个性改变,思维、情感、行为的分裂,精神活动与环境不协调为主要特征的一类最常见精神病,终生患病率约为 1%。虽然目前该病的病因尚未阐明,但多项研究表明遗传因素在 SCZ 的发生中具有重要作用,且遗传度高达 80%以上^[9]。这意味着在机体发育过程中某种或某些基因型突变可以增加 SCZ 的发病风险^[10]。CACNA1C 是位于 12p13.3 号染色体的短臂上,横跨约 6.45 MB 的一段基因组区域,可以介导钙离子内流进入细胞,在调节树突的发展,神经元的存活,突触可塑性^[11]以及改善记忆等方面起着重要的作用^[8,11,12],而 SCZ 一个重要特征就是包括深度记忆缺失在内的认知功能受损^[13-14],由此可以推断,神经精神障碍的相关易感基因可能通过部分影响包括神经生理学神经解剖以及神经认知功能内表型以调节精神障碍的产生^[15],在 Greenwood 等^[16]关于 SCZ 内表型遗传研究中发现认知功能障碍是众多内表型标记中可以做为探讨 SCZ 发生的遗传性基础,而且近年来一些研究也已证明钙通道基因 CACNA1C 多态性位点 rs1006737 A 型基因与 SCZ 患者中工作记忆受损以及正常人所表现的注意力及口头表述能力下降等有关^[4,17-18],Zhang 等^[4]认为钙通道基因 CACNA1C 多态性位点 rs1006737 A 型基因突变可能影响不论 SCZ 患者还是正常人大脑形态。而且,与未携带 A 型基因者相比,携带 A 型基因者倾向于会导致工作记忆受损。在 Thimm 等^[17]研究中也同样发现相较于其他基因型,rs1006737 A 型基因的纯合子对患者行为层面的影响略高,并显著减少前额叶的神经活动,再次揭示 rs1006737 A 型基因和认知功能受损的关系,表明钙通道基因 CACNA1C 多态性位点 rs1006737 A 型基因突变可能是导致 SCZ 发病风险增高的易感因素之一^[19]。但是,也有研究显示 CACNA1C 多态性

位点 rs1006737 与 SCZ 无明显关联,可能与其样本量选取研究人群各有差异有关^[10]。

本研究首次对 CACNA1C 多态性位点 rs1006737 A 型基因与 SCZ 的关联性进行 Meta 分析,分别包括 G 与 A、GG 与 AA、GG 与 GA、GG 与 GA+AA 等基因型,通过加大样本量,对符合纳入标准的 5 项资料的 3 555 例 SCZ 患者和 19 566 例健康对照组应用 Meta 分析方法对 CACNA1C 多态性位点 rs1006737 A 型基因与 SCZ 的关联进行荟萃分析。结果显示同 G/G 型相比,杂合子突变基因型 G/A 与 SCZ 发病有显著关系。同时,通过分析发现纯合子突变基因型 A/A 则与 SCZ 的发病也具有显著关系。此外,A 突变基因携带型 OR 值及 95%CI 为 1.21 (1.09~1.33),差异达到统计学意义,提示 A 基因突变仍是 SCZ 患病的易感基因。综合分析,研究结果说明 CACNA1C 多态性位点 rs1006737 中 A 型基因可能是 SCZ 发病的易感基因,与 SCZ 发病有潜在关系。

通过种族进行亚组分后发现,不同种族人群 CACNA1C 多态性位点 rs1006737 A 型基因与发病风险存在较大差异。Meta 分析显示,高加索亚组和亚洲人亚组的 CACNA1C rs1006737 的 A/A+G/A 基因型总体上与 SCZ 的发病风险相关,两项均无异质性 ($OR=1.29, 1.16; 95\%CI=1.03\sim1.31, 1.10\sim1.52$; 总体效应检验 $Z=2.39, 3.09$; 均 $P<0.05$)。提示在高加索人群和亚洲人群 A/A+G/A 型增加了 SCZ 的发病风险,A 型基因可能是 SCZ 的易感基因。此外,亚洲人种的 G/A 基因型分析结果提示 G/A 与 SCZ 的发病相关 ($OR=1.27, 95\%CI=1.08\sim1.50$),但是,A/A 基因型分析结果提示 A/A 与 SCZ 的发病无关 ($OR=1.17, 95\%CI=0.87\sim1.59$)。而高加索人种的分析结果提示 G/A 基因型与 SCZ 的发病无关 ($OR=1.07, 95\%CI=0.94\sim1.22$),而 A/A 基因型与 SCZ 的发病相关 ($OR=1.33, 95\%CI=1.10\sim1.62$)。该结果说明在 rs1006737 携带 A 型基因的情况下,A/A 基因型可能为高加索

人群 SCZ 的主要易感基因,而 G/A 基因型可能为亚洲人群 SCZ 的主要易感基因,进一步说明了种族差异对基因多态性的影响。但是,由于进行亚组分析后,亚洲亚组和高加索样本量相对较少,可能使相对较弱的效应未能显示出来。另外,CACNA1C 基因与 SCZ 发病的关系也许不仅仅局限于 rs1006737 多态性位点,Hamshere 等^[20]在对 20 476 例 SCZ 患者和 36 737 例健康对照组的 GWAS 研究中证实了多态性 rs4765905 位点与 SCZ 的相关性,本研究所系统评价的 CACNA1C rs1006737 多态性位点可能仅是参与其中的因素之一,精确的遗传变异体的形式仍有待进一步证实。本研究仅将 CACNA1C 基因多态位点中的 1 个进行分析,虽不能代表整个基因的全貌,但一定程度上可提示 CACNA1C 多态性位点 rs1006737 与亚洲人群、高加索人群 SCZ 的发生相关。

但是,本研究也存在一定的局限性,原因如下:

①首先纳入研究偏少被试数量不足是最重要的缺陷;②纳入文献研究对象的人种有所不同,权重有所差异;③部分研究只选择某一年龄段,而大部分研究没有年龄限定。同时研究结果只涉及单个基因多态性与 SCZ 的关系,而未深入考虑到多个基因之间和基因-环境因素的交互作用。因此,为得到较全面、合理的结论,仍需开展大量的多中心及大样本的病例对照研究,CACNA1C 多态性位点 rs1006737 与 SCZ 发病的关系作用机理还需进一步探讨。

参 考 文 献

- [1] 崔东红,江开达.中国精神分裂症分子遗传研究(英文)[J].上海精神医学,2012,24(4):187-199.
- [2] Jiang M,Swann JW.A role for L-type calcium channels in the maturation of parvalbumin-containing hippocampal interneurons[J].Neuroscience,2005,135(3):839-850.
- [3] Bigos KL,Mattay VS,Callicott JH,et al.Genetic variation in CACNA1C affects brain circuitries related to mental illness[J].Arch Gen Psychiatry,2010,67(9):939-945.
- [4] Zhang Q,Shen Q,Xu Z,et al.The effects of CACNA1C gene polymorphism on spatial working memory in both healthy controls and patients with schizophrenia or bipolar disorder[J].Neuropsychopharmacology,2012,37(3):677-684.
- [5] Green EK,Grozeva D,Jones I,et al.The bipolar disorder risk allele at CACNA1C also confers risk of recurrent major depression and of schizophrenia[J].Mol Psychiatry,2010,15(10):1016-1022.
- [6] Nyegaard M,Demontis D,Foldager L,et al.CACNA1C(rs1006737) is associated with schizophrenia[J].Mol Psychiatry,2010,15(2):119-121.
- [7] He K,An Z,Wang Q,et al.CACNA1C,schizophrenia and major depressive disorder in the Han Chinese population[J].Br J Psychiatry,2013[Epub ahead of print].
- [8] Hori H,Yamamoto N,Fujii T,et al.Effects of the CACNA1C risk allele on neurocognition in patients with schizophrenia and healthy individuals[J].Sci Rep,2012,2(10):634.
- [9] 许琪.精神分裂症遗传易感性研究进展[J].基础医学与临床,2004,24(5):501-502.
- [10] Rose EJ,Donohoe G.Brain vs. behavior:an effect size comparison of neuroimaging and cognitive studies of genetic risk for schizophrenia[J].Schizophr Bull,2013,39(3):518-526.
- [11] White JA,McKinney BC,John MC,et al.Conditional forebrain deletion of the L-type calcium channel Cav1.2 disrupts remote spatial memories in mice[J].Learn Mem,2008,15(1):1-5.
- [12] Bhat S,Dao DT,Terrillion CE,et al.CACNA1C (Ca_v1.2)in the pathophysiology of psychiatric disease[J].Prog Neurobiol,2012,99(1):1-14.
- [13] Saykin AJ,Gur RC,Gur RE,et al.Neuropsychological function in schizophrenia;Selective impairment in memory and learning[J].Arch Gen Psychiatry,1991,48(7):618-624.
- [14] Heinrichs RW,Zakzanis KK.Neurocognitive deficit in schizophrenia;a quantitative review of the evidence[J].Neuropsychology,1998,12(3):426-445.
- [15] Gottesman II,Gould TD.The endophenotype concept in psychiatry:etymology and strategic intentions[J].Am J Psychiatry,2003,160(4):636-645.
- [16] Greenwood TA,Braff DL,Light GA,et al.Initial heritability analyses of endophenotypic measures for schizophrenia:the consortium on the genetics of schizophrenia[J].Arch Gen Psychiatry,2007,64(11):1242-1250.
- [17] Thimm M,Kircher T,Kellermann T,et al.Effects of a CACNA1C genotype on attention networks in healthy individuals[J].Psychol Med,2011,41(7):1551-1561.
- [18] Krug A,Nieratschker V,Markov V,et al.Effect of CACNA1C rs1006737 on neural correlates of verbal fluency in healthy individuals[J].Neuroimage,2010,49(2):1831-1836.
- [19] Williams HJ,Craddock N,Russo G,et al.Most genome-wide significant susceptibility loci for schizophrenia and bipolar disorder reported to date cross-traditional diagnostic boundaries[J].Hum Mol Genet,2011,20(2):387-391.
- [20] Hamshere ML,Walters JT,Smith R,et al.Genome-wide significant associations in schizophrenia to ITIH3/4 CACNA1C and SDCCAG8,and extensive replication of associations reported by the Schizophrenia PGC[J].Mol Psychiatry,2013,18(6):708-712.

(责任编辑:关蕴良)