

中国汉族人群 *SNPH* 基因多态性与精神分裂症的关联研究

巫 珺¹ 陆佳晶² 黄欣欣¹ 黄茹燕³ 吕钦谕^{1,2Δ} 易正辉^{1,2}

¹上海交通大学医学院附属精神卫生中心精神科 上海 200030; ²复旦大学附属华山医院精神科 上海 200040;

³上海市虹口区精神卫生中心精神科 上海 200083)

【摘要】 目的 探讨伸展蛋白(syntaxin, *SNPH*)基因与中国汉族人群精神分裂症(schizophrenia, SZ)之间的关联性。方法 采用TaqMan探针基因分型技术对389例SZ患者(病例组)和433例健康对照(对照组)的*SNPH*基因5个单核苷酸多态性(single nucleotide polymorphism, SNP)位点(rs3764714、rs3795139、rs3803947、rs3803949、rs6134520)进行基因分型及连锁不平衡分析。分析等位基因、基因型以及单倍型频率分布有无差异,比较两组不同遗传模式下基因型分布有无差异。结果 *SNPH*基因5个SNP位点连锁不平衡分析结果显示,5个位点可构成一个5个基因位点所组成的单倍型区块($D' > 0.8$)。5个基因所组成的单倍型A-A-A-C-T、G-A-G-T-T、G-G-G-C-C频率分布在病例组与对照组间差异无统计学意义($P=0.978$ 、 $P=0.535$ 、 $P=0.524$)。*SNPH*基因5个SNP位点等位基因及基因型频率分布在病例组与对照组之间差异均无统计学意义。在共显性、显性、隐性及加性遗传模式下,该5个SNP位点基因型频率分布在病例组与对照组之间差异也无统计学意义。结论 在中国汉族人群中,*SNPH*基因可能不是SZ的易感基因。

【关键词】 精神分裂症(SZ); 伸展蛋白(*SNPH*)基因; 基因多态性; 中国,汉族

【中图分类号】 R749.3 **【文献标志码】** A **doi:**10.3969/j.issn.1672-8467.2022.04.007

Association study of *SNPH* gene polymorphisms with schizophrenia in Chinese Han population

WU Jun¹, LU Jia-jing², HUANG Xin-xin¹, HUANG Ru-yan³, LYU Qin-yu^{1,2Δ}, YI Zheng-hui^{1,2}

¹Department of Psychiatry, Shanghai Mental Health Center, Shanghai Jiao Tong University School of Medicine, Shanghai 200030, China; ²Department of Psychiatry, Huashan Hospital, Fudan University, Shanghai 200040, China;

³Department of Psychiatry, Hongkou District Mental Health Center, Shanghai 200083, China)

【Abstract】 **Objective** To investigate the relationship between syntaxin (*SNPH*) gene and schizophrenia (SZ) in Chinese Han population. **Methods** TaqMan probe genotyping technique was used to detect 5 single nucleotide polymorphisms (SNPs) of *SNPH* gene in 389 SZ patients (case group) and 433 healthy controls (control group), including rs3764714, rs3795139, rs3803947, rs3803949 and rs6134520. Then we conducted linkage disequilibrium analysis and analyzed whether there were differences in the frequency distribution of alleles, genotypes and haplotypes. At last, we compared the differences in genotype distributions under different genetic patterns between the two groups. **Results** The linkage disequilibrium analysis showed that the five locus could constitute a haplotype block ($D' > 0.8$). However,

上海交通大学“交大之星”计划医工交叉研究基金(YG2019QNB07);上海交通大学遗传发育与精神神经疾病教育部重点实验室开放课题(2019GDND02);江苏省科技计划项目重点研发计划(BE2020661);科技部科技创新2030“脑科学与类脑研究”重大项目(2022ZD0208500)

^ΔCorresponding author E-mail: lvqinyu_louis@163.com

网络首发时间:2022-07-08 11:26:57 网络首发地址:https://kns.cnki.net/kcms/detail/31.1885.R.20220707.0908.002.html

in subsequent studies, there was no statistical significance in the frequency distribution of haplotypes *A-A-A-C-T*, *G-A-G-T-T*, and *G-G-G-C-C* composed of the five genes between the case group and the control group ($P=0.978$, $P=0.535$, $P=0.524$). There was no significant difference in allele and genotype frequency distributions between the two groups. Besides, under the co-dominant, dominant, recessive and log-additive inheritance patterns, there was still no statistical significance in the genotype frequency distributions between the case group and the control group. **Conclusion** *SNPH* gene may not be a susceptible gene for SZ in Chinese Han population.

【Key words】 schizophrenia (SZ); syntaphilin (SNPH) gene; gene polymorphism; China, the Han nationality

* This work was supported by “Jiao Tong University Star” Program Medical-Industrial Crossover Research Fund of Shanghai Jiao Tong University (YG2019QNB07), Ministry of Education Open Project of Key Laboratory for the Genetics of Developmental and Neuropsychiatric Disorders, Shanghai Jiao Tong University (2019GDND02), Key R&D Program of Jiangsu Province Science and Technology Plan (BE2020661) and Science and Technology Innovation 2030 “Brain Science and Brain-like Research” Major Project of Ministry of Science and Technology (2022ZD0208500).

精神分裂症 (schizophrenia, SZ) 是一种复杂的精神疾病, 据估计全球有 2 100 万人患有 SZ, 给社会与个体带来了极大的负担^[1]。SZ 临床症状复杂, 以阳性症状、阴性症状、认知功能损害作为主要核心症状, 并伴有情感障碍、意志行为障碍等其他临床表现^[2-3]。目前认为 SZ 起病受到遗传、生物和环境因素的交互影响。其中 SZ 的神经递质失调假说是目前最为重要的假说。而神经递质的失调涉及多种蛋白质的协调和动态的相互作用。其中, 可溶性 N-乙基马来酰亚胺敏感因子附着蛋白受体 (soluble N-ethylmaleimide-sensitive factor attachment protein receptor, SNARE) 蛋白的复合物起着核心作用^[4-5]。SNARE 复合蛋白或其调节因子的变化能够影响囊泡的募集、对接、膜融合和再循环^[6], 进而影响 SZ 患者关键脑区不同神经递质的突触后信号转导^[7], 影响神经递质的释放, 最终参与 SZ 的发生^[8-9]。

伸展蛋白 (syntaphilin, SNPH) 是 SNARE 蛋白的重要调节因子。SNPH 蛋白在大脑特异性表达, 特别是影响突触可塑性的区域表达丰富。其表达启动于嗜铬细胞分裂细胞系 (pheochromocytomaderived cell line, PC12) 细胞的神经元分化的诱导, 并分化为两个细胞亚群, 分别以线粒体外膜和突触质膜为靶点^[10]。已知 SNARE 复合蛋白是由突触融合蛋白-1、突触小泡蛋白以及突触相关蛋白 25 (synaptosomal associated protein 25, SNAP-25) 相互作用而形成。SNPH 蛋白能够在膜融合阶段与

SNAP-25 竞争性结合游离的突触融合蛋白-1, 来抑制 SNARE 复合体的形成。体外实验显示, 对于培养基中的海马神经元, SNPH 蛋白的瞬时过表达显著减少了神经递质的释放, 而将 SNPH 蛋白引入突触前颈上神经节的神经元则可抑制突触传递。总之, SNPH 蛋白能够作为一个分子钳, 抑制 SNARE 复合体的装配, 来调节突触囊泡的胞排作用^[11]。并且蛋白激酶 A (protein kinase A, PKA) 磷酸化可以作为 SNPH 蛋白的“关闭”开关, 通过环磷酸腺苷 (cyclic adenosine monophosphate, cAMP) 依赖的信号转导途径阻断其与突触融合蛋白-1 的结合, 抑制 SNPH 蛋白的功能, 说明 SNPH 的调节功能具有动态平衡^[12]。并且, SNPH 蛋白也与神经退行性变存在关联^[13]。也有证据显示, SZ 患者血浆神经源外泌体提取液中线粒体的 SNPH 蛋白显著高于健康对照组^[14], 提示 SNPH 蛋白参与 SZ 发生的途径具有多样性。

SNARE 复合体与多种精神疾病的发生存在关联, 除 SZ 外尚包括双相情感障碍、注意缺陷多动障碍等^[15-16]。因此, 作为 SNARE 复合体的重要抑制因子, SNPH 基因可作为 SZ 的候选基因。目前尚无 SNPH 基因多态性是否与 SZ 存在关联的相关报道。因此本研究假设 SNPH 基因多态性与 SZ 发生存在关联。我们选取 SNPH 基因的 5 个位点 (rs3764714、rs3795139、rs3803947、rs3803949、rs6134520) 进行多态性检测, 通过病例对照的关联分析来探讨 SNPH 基因多态性与中国汉族人群 SZ

发生的关联性,以进一步明确 *SNPH* 基因与 SZ 多态性的关系。

资料和方法

病例组 本研究共纳入 SZ 患者 389 例,来源于 2015 年 9 月至 2018 年 9 月在上海交通大学医学院附属精神卫生中心住院或门诊患者。入组标准:(1)符合《国际疾病分类》第 10 版(ICD-10)SZ 的诊断标准;(2)年龄小于 65 岁;(3)汉族人群;(4)患者本人及其监护人签署知情同意书。排除标准:(1)目前或既往符合 ICD-10 中除 SZ 以外的其他精神疾病患者;(2)具有明显的自杀、自残及危害他人倾向的患者;(3)有严重躯体疾病的患者;(4)存在物质及药物滥用者。

对照组 本研究共纳入正常对照 433 例,来源于广告招募的社区志愿者。入组标准:(1)年龄小于 65 岁;(2)汉族;(3)签署知情同意书;(4)健康者与患者无血缘关系。排除标准:(1)有精神疾病及精神疾病家族史;(2)有严重躯体疾病史;(3)孕妇和哺乳期妇女。

本研究获上海市精神卫生中心伦理审查委员会批准(批件号:2017-19R)。

SNP 位点的选择 *SNPH* 基因数据从千人基因组数据库 (<http://grch37.ensembl.org/index.html>) 中查到并下载,使用 HaploView 软件以及 SNP 在线网站 (<http://gvs.gs.washington.edu/GVS150/>) 筛选标签 SNP (tag SNPs), 针对 *SNPH* 基因 (NC_000020.11, chr1: 1266292~1309327) 及基因上游 2 000 bp, 以连锁不平衡系数 (r^2) > 0.8, 微小等位基因频率 (minor allele frequency, MAF) > 0.05 的原则进行挑选, 共挑选出 5 个标签 SNPs, 即 rs3764714 [chr20: 1306461 (GRCh38.p12)], rs3795139 [chr20: 1305289 (GRCh38.p12)], rs3803947 [chr20: 1308322 (GRCh38.p12)], rs3803949 [chr20: 1308693 (GRCh38.p12)], rs6134520 [chr20: 1307579 (GRCh38.p12)]。其中 rs3795139 位于外显子区域。rs3764714、rs3803947、rs3803949、rs6134520 位于 3' 端 UTR 区。

由于不同基因座位的各等位基因在人群中以一定的频率出现。在某一群体中, 不同座位某两个等位基因出现在同一条染色体上的频率高于预期

的随机频率的现象, 称为连锁不平衡。应用 HaploView 4.2 软件对 *SNPH* 基因 5 个 SNP 位点进行连锁不平衡分析 (linkage disequilibrium, LD), 单倍型频率 < 3.0% 将不被纳入后续分析。以 D' 值来衡量各位点之间的连锁不平衡程度, 建议 $D' > 0.8$ 可以构成一个单倍型区块。分析结果显示: *SNPH* 基因的 rs3764714、rs3795139、rs3803947、rs3803949、rs6134520 5 个 SNP 位点可以构成一个单倍型区块 (图 1)。

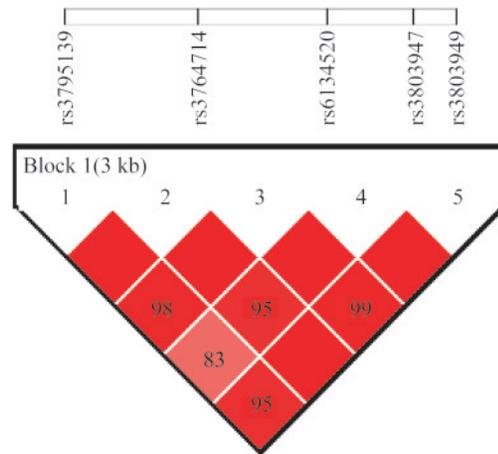


图 1 5 个 SNPs 的连锁不平衡分析结果

Fig 1 Results of linkage disequilibrium analysis of 5 SNPs loci

DNA 提取 抽取病例组及对照组人群外周静脉血 5 mL, 置于 EDTA 抗凝管中抗凝, 采用血液基因组 DNA 提取试剂盒 (上海莱枫生物科技有限公司) 提取全血 DNA 后, 于 -80°C 冰箱中冷冻保存。

基因型检测 应用 TaqMan 荧光探针基因分型技术对 rs3764714、rs3795139、rs3803947、rs3803949、rs6134520 位点的 SNP 进行检测。TaqMan SNP Genotyping Assays 试剂盒、TaqMan SNP Genotyping Mix 试剂盒及 PCR 扩充应用 7900 HT 荧光实时定量 PCR 仪购自美国 ABI 公司。PCR 扩增反应体系为 5 μL , 包括 2 \times Taqman Master Mix 试剂 2.0 μL , 40 \times Taqman Genotyping Assay 试剂 0.05 μL , DNA (15~20 ng/ μL) 2 μL , H_2O 0.95 μL 。PCR 反应条件: 95°C 10 min 预变性; 95°C 15 s, 60°C 1 min, 共进行 50 个循环, 每例样本均重复检测 3 次。采用 SDS version 2.1 软件中 Allelic Discrimination 程序进行基因分型, 通过检测不同等位基因 FAM 和 VIC 荧光强度来判断样本的基因型, 并将结果保存。

统计学方法 选择位点前,使用SPSS 26.0对病例组和对照组一般人口统计学资料进行比较,其中计数资料采用 χ^2 检验,计量资料应用独立样本 t 检验。并使用Haploview统计软件进行两两位点之间的LD,用 D' 值来度量各个位点间的连锁不平衡程度。选择位点后,应用在线SHEsis软件(<http://analysis.bio-x.cn/SHEsisMain.htm>)进行单个位点的关联分析(等位基因、基因型频率的比较)及位点之间的单倍型分析,通过计算比值比(odds ratio, OR)与95%CI以了解等位基因和疾病的关联强度(OR>1是危险因素;OR<1是保护因素),并对各组间基因型频率分布进行H-W平衡吻合度检验。采用SNPstats (<https://www.snpstats.net/snpstats/start.htm>)在线软件对不同位点的遗传模式进行分析。关联分析结果采用Bonferroni进行校正检验,即每个SNP的 P 值乘以所分析的遗传标记数目,以校正后的 $P<0.05$ 表示位点与疾病之间的关联有显著性。

应用Quanto 1.2.4软件进行计算样本的统计效能,5个SNP中rs3764714的微小等位基因频率(MAF=0.056)最小。假设OR=1.5,加性模式为参考,疾病一般人群患病率为1%,病例组389例,对照组433例,计算结果显示:统计效能为0.99。

其中,在线Shesis软件主要具备3种分析功能,首先可以进行单位点分析,以进行等位基因频率和基因型频率统计为主,其次可对位点进行两两 D' 和 r^2 的计算,最后可以对单倍型进行分析。而SNPstats是一个从遗传流行病学的角度设计的网络应用程序,能够进行关联分析。Quanto 1.2.4软

件是一个计算效能或所需样本大小的程序,用于基因-环境因素、基因-环境($G\times E$)相互作用或基因-基因($G\times G$)相互作用的关联研究。使用各个软件时均按照软件要求进行数据编码。

结 果

一般人口学资料 病例组共389例,其中男性208例(53.5%),女性181例(46.5%);年龄13~65岁,平均(36.74±18.27)岁。正常对照组共入组433例,其中男性224例(51.7%),女性209例(48.3%);年龄17~64岁,平均(36.22±13.00)岁。病例组与对照组性别($\chi^2=0.329, P=0.566$)和年龄($t=0.473, P=0.636$)差异均无统计学意义。

Hardy-Weinberg平衡检验 5个位点(rs3764714、rs3795139、rs3803947、rs3803949、rs6134520)在病例组和对照组中均符合H-W平衡($P>0.05$),可以被纳入后续的分析。

SNPH基因5个位点等位基因和基因型分布的比较 结果表明,病例组(SZ组)与对照组(HC组)中5个SNP(rs3764714、rs3795139、rs3803947、rs3803949、rs6134520)等位基因及基因型分布差异无统计学意义(表1)。

不同遗传模式下基因型分布比较 在共显性、隐性、显性及加性遗传模式下,病例组与对照组rs3764714、rs3795139、rs3803947、rs3803949、rs6134520基因型分布差异均无统计学意义(表2,其中加性模式为参考)。

表1 病例组与对照组等位基因和基因型比较

Tab 1 Comparison of allele frequencies and genotype frequencies of case group and control group

SNP	Item	Genotype	Case group [n (%)]	Control group [n (%)]	χ^2	P (adjusted)	OR (95%CI)
rs3764714	Allele	A	43 (5.5)	48 (5.6)	0.000	0.980	0.994 (0.651-1.519)
		G	733 (94.5)	814 (94.4)			
rs3795139	Allele	A	413 (53.5)	480 (55.9)	0.982	0.321	0.905 (0.745-1.101)
		G	359 (46.5)	378 (44.1)			
rs3803947	Allele	A	46 (5.9)	53 (6.1)	0.031	0.859	0.963 (0.641-1.448)
		G	732 (94.1)	813 (93.9)			
rs3803949	Allele	C	397 (51.0)	430 (49.8)	0.259	0.610	1.051 (0.866-1.276)
		T	381 (49.0)	434 (50.2)			
rs6134520	Allele	C	348 (44.7)	373 (43.2)	0.403	0.525	1.065 (0.876-1.294)
		T	430 (55.3)	491 (56.8)			

P values were adjusted by Bonferroni.

表2 病例组与对照组不同遗传模式下基因型的比较

Tab 2 Comparison of genotype distribution in different models between case group and control group

SNP	Genetic model	Genotype	Case group [n (%)]	Control group [n (%)]	P (adjusted)	OR (95%CI)
rs3764714	Co-dominant	GG	343 (89.1)	383 (89.1)	1	1.00
		GA	41 (10.7)	46 (10.7)		1.00 (0.64-1.57)
		AA	1 (0.3)	1 (0.2)		0.93 (0.06-14.95)
	Dominant	GG	343 (89.1)	383 (89.1)	0.99	1.00
		GA-AA	42 (10.9)	47 (10.9)		1.00 (0.64-1.56)
	Recessive	GG-GA	384 (99.7)	429 (99.8)	0.96	1.00
AA		1 (0.3)	1 (0.2)	0.93 (0.06-14.94)		
rs3795139	Co-dominant	AA	116 (30.3)	129 (30.1)	0.17	1.00
		AG	178 (46.5)	221 (51.6)		1.12 (0.81-1.54)
		GG	89 (23.2)	78 (18.2)		0.79 (0.53-1.17)
	Dominant	AA	116 (30.3)	129 (30.1)	0.95	1.00
		AG-GG	267 (69.7)	299 (69.9)		1.01 (0.75-1.36)
	Recessive	AA-AG	294 (76.8)	350 (81.8)	0.079	1.00
GG		89 (23.2)	78 (18.2)	0.74 (0.52-1.04)		
rs3803947	Co-dominant	GG	342 (88.6)	381 (88.2)	0.97	1.00
		GA	42 (10.9)	49 (11.3)		1.05 (0.68-1.62)
		AA	2 (0.5)	2 (0.5)		0.91 (0.13-6.51)
	Dominant	GG	342 (88.6)	381 (88.2)	0.85	1.00
		GA-AA	44 (11.4)	51 (11.8)		1.04 (0.68-1.60)
	Recessive	GG-GA	384 (99.5)	430 (99.5)	0.92	1.00
AA		2 (0.5)	2 (0.5)	0.91 (0.13-6.48)		
rs3803949	Co-dominant	CC	104 (26.9)	98 (22.7)	0.22	1.00
		TC	187 (48.5)	234 (54.2)		1.33 (0.95-1.86)
		TT	95 (24.6)	100 (23.1)		1.11 (0.75-1.65)
	Dominant	CC	104 (26.9)	98 (22.7)	0.16	1.00
		TC-TT	282 (73.1)	334 (77.3)		1.25 (0.91-1.73)
	Recessive	CC-TC	291 (75.4)	332 (76.8)	0.6	1.00
TT		95 (24.6)	100 (23.1)	0.92 (0.66-1.27)		
rs6134520	Co-dominant	TT	122 (31.6)	135 (31.2)	0.36	1.00
		TC	182 (47.1)	221 (51.2)		1.10 (0.80-1.51)
		CC	82 (21.2)	76 (17.6)		0.84 (0.57-1.25)
	Dominant	TT	122 (31.6)	135 (31.2)	0.9	1.00
		TC-CC	264 (68.4)	297 (68.8)		1.02 (0.76-1.37)
	Recessive	TT-TC	304 (78.8)	356 (82.4)	0.2	1.00
CC		82 (21.2)	76 (17.6)	0.79 (0.56-1.13)		

P values were adjusted by Bonferroni.

病例组与对照组的单倍型分析 应用SHEsis在线软件对病例组(SZ组)及对照组(HC组)间单倍型进行分析,发现由rs3764714、rs3795139、rs3803947、rs3803949、rs6134520位点组成的单倍型A-A-A-C-T, G-A-G-T-T, G-G-G-C-C频率>3%,后续分析发现3个单倍型在两组间的分布差异无统计学意义(表3)。

讨 论

SZ的神经递质假说是目前用以解释SZ发病原因的主流观点,而SNARE复合体对神经递质的释放过程起着关键作用,并最终影响SZ的发生发展。

表3 病例组与对照组单倍型分布的比较(rs3764714,rs3795139,rs3803947,rs3803949,rs6134520)

Tab 3 Comparison of Haplotype distribution of case group and control group(rs3764714,rs3795139,rs3803947,rs3803949,rs6134520)

Haplotype	Case group [n (%)]	Control group [n (%)]	χ^2	P	OR (95%CI)
A-A-A-C-T	40.91 (0.053)	46.00 (0.054)	0.001	0.978	0.994 (0.645-1.533)
G-A-G-T-T	366.03 (0.475)	422.28 (0.496)	0.384	0.535	0.939 (0.771-1.145)
G-G-G-C-C	338.92 (0.440)	365.66 (0.429)	0.404	0.524	1.067 (0.874-1.301)

因此,作为SNARE复合体组装的抑制因子,SNPH蛋白同样在神经递质传递过程中扮演着重要的角色,SNPH基因可作为SZ遗传学研究的候选基因之一而受到关注。

在本研究中,5个位点在病例组和对照组中均符合H-W平衡,可以进行下一步分析。而病例组和对照组在年龄与性别方面差异均无统计学差异,数据较为匹配。根据统计效能检验,本研究统计效能为0.99,统计效能较好。研究结果发现,在中国汉族人群SZ患者和健康人群之间,SNPH基因5个SNP位点(rs3764714、rs3795139、rs3803947、rs3803949、rs6134520)等位基因及基因型频率分布差异均无统计学意义。在共显性、隐性及加性遗传模式下,两组之间5个SNP位点基因型频率分布差异均无统计学意义。这表明该基因的多态性可能与SZ的发生没有关联,其特定的等位基因或者基因型可能不会导致SZ的发病风险增加。针对SNPH基因5个SNP位点进行的连锁不平衡分析显示,该5个位点可构成一个单倍型区块($D' > 0.8$)。然而,在单倍型分析中,由rs3764714、rs3795139、rs3803947、rs3803949、rs6134520位点组成的单倍型A-A-A-C-T、G-A-G-T-T和G-G-G-C-C频率分布在病例组与对照组间差异无统计学意义($P=0.978、0.535、0.524$),说明这3种单倍型可能不会增加SZ的发病风险。本研究结果显示,在中国汉族人群中SNPH基因可能不是SZ发生的易感基因。

本研究选取的SNPH 5个SNP位点在SZ相关研究中均未见报道,但有研究显示,SNPH蛋白与多种神经系统疾病相关。首先,SNPH蛋白可能与脑白质病变(white matter lesions, WMLs)有关^[17]。WMLs是一种伴有脱髓鞘和认知功能下降的脑血管疾病。其次,体外实验证实,树突中SNPH过度表达会诱导N-甲基-D-天冬氨酸兴奋毒性、减少线粒体钙摄取和阻止线粒体自噬,导致线粒体功能的损害,最终与神经退行性疾病多发性硬化(multiple

sclerosis, MS)相关^[18]。可见SNPH蛋白在大脑的结构与功能中具有一定的调节作用。但是对于同样伴随有认知功能下降的SZ,SNPH蛋白作为其神经递质假说中的重要中介因素,相关的研究却极少,因此本研究具有一定的创新性和开拓性。

本研究在以下几个方面具有局限性。首先,所选5个点属于一个区块,进行基因型分析时可能由于LD的存在而造成混杂。候选基因法选点时应考虑编码SNPs(cSNPs),即在基因上首先考虑CDS区域(外显子)及启动子等,本研究选点时在编码SNPs(cSNPs)上考虑不足。多个位点位于3'UTR区,且仅1个SNP在外显子上,本研究对功能SNPs的探究不足。虽然3'-UTR区可能在生物复杂性的调节中发挥重要作用,但更多3'-UTR区的SNPs高度保守,编码区的SNPs功能普遍更为重要。其次,仅选取了SNPH基因的5个SNP位点进行关联分析,即使这5个位点是经过筛选得到的,也不足以反映SNPH基因的全部信息,在后续研究中需扩大进行关联分析的SNP位点规模,以进一步探索SNPH基因的相关信息。此外,本研究仅仅初步探讨了SNPH基因多态性与SZ的相关性,该基因多态性与SZ相关受体、递质、蛋白的关联,以及其他基因与SNPH之间的相互作用需要进一步研究,以明确SNPH基因多态性在SZ发生机制中的作用。进一步验证SNPH基因多态性与SZ的关联需要设计更加严谨的实验方案,增加样本量,保证入组患者的同质性,进行重复性实验。

作者贡献声明 巫珺 论文构思、撰写和修订,病例收集,数据采集,基因分型。陆佳晶 数据统计和分析,论文撰写。黄欣欣,黄茹燕 病例收集,数据统计和分析。吕钦谕,易正辉 数据分析,论文构思和修订。

利益冲突声明 所有作者均声明不存在利益冲突。

参 考 文 献

- [1] CHARLSON FJ, FERRARI AJ, SANTOMAURO DF, *et al.* Global epidemiology and burden of schizophrenia: findings from the global burden of disease study 2016 [J]. *Schizophr Bull*, 2018, 44(6):1195-1203.
- [2] JANOUTOVÁ J, JANÁCKOVÁ P, SERÝ O, *et al.* Epidemiology and risk factors of schizophrenia [J]. *Neuro Endocrinol Lett*, 2016, 37(1):1-8.
- [3] WU Y, KANG R, YAN Y, *et al.* Epidemiology of schizophrenia and risk factors of schizophrenia-associated aggression from 2011 to 2015 [J]. *J Int Med Res*, 2018, 46(10):4039-4049.
- [4] JOHNSON RD, OLIVER PL, DAVIES KE. SNARE proteins and schizophrenia: linking synaptic and neurodevelopmental hypotheses [J]. *Acta Biochim Pol*, 2008, 55(4):619-628.
- [5] CHENG J, LIU W, DUFFNEY LJ, *et al.* SNARE proteins are essential in the potentiation of NMDA receptors by group II metabotropic glutamate receptors [J]. *J Physiol*, 2013, 591(16):3935-3947.
- [6] KATRANCHA SM, KOLESKE AJ. SNARE complex dysfunction: a unifying hypothesis for schizophrenia [J]. *Biol Psychiatry*, 2015, 78(6):356-358.
- [7] RAMOS-MIGUEL A, BEASLEY CL, DWORK AJ, *et al.* Increased SNARE protein-protein interactions in orbitofrontal and anterior cingulate cortices in schizophrenia [J]. *Biol Psychiatry*, 2015, 78(6):361-373.
- [8] BARAKAUSKAS VE, BEASLEY CL, BARR AM, *et al.* A novel mechanism and treatment target for presynaptic abnormalities in specific striatal regions in schizophrenia [J]. *Neuropsychopharmacology*, 2010, 35(5):1226-1238.
- [9] EGBUJO CN, SINCLAIR D, HAHN CG. Dysregulations of synaptic vesicle trafficking in schizophrenia [J]. *Curr Psychiatry Rep*, 2016, 18(8):77.
- [10] DAS S, BOCZAN J, GERWIN C, *et al.* Regional and developmental regulation of syntaphilin expression in the brain: a candidate molecular element of synaptic functional differentiation [J]. *Brain Res Mol Brain Res*, 2003, 116(1-2):38-49.
- [11] LAO G, SCHEUSS V, GERWIN C, *et al.* Syntaphilin: a syntaxin-1 clamp that controls SNARE assembly [J]. *Neuron*, 2000, 25(1):191-201.
- [12] BOCZAN J, LEENDERS AG, SHENG ZH. Phosphorylation of syntaphilin by cAMP-dependent protein kinase modulates its interaction with syntaxin-1 and annuls its inhibitory effect on vesicle exocytosis [J]. *J Biol Chem*, 2004, 279(18):18911-18919.
- [13] CHAVES RS, MELO TQ, D'UNHAO AM, *et al.* Dynein c1h1, dynactin and syntaphilin expression in brain areas related to neurodegenerative diseases following exposure to rotenone [J]. *Acta Neurobiol Exp (Wars)*, 2013, 73(4):541-556.
- [14] GOETZL EJ, SRIHARI VH, GULOXSUZ S, *et al.* Neural cell-derived plasma exosome protein abnormalities implicate mitochondrial impairment in first episodes of psychosis [J]. *FASEB J*, 2021, 35(2):e21339.
- [15] CUPERTINO RB, KAPPEL DB, BANDEIRA CE, *et al.* SNARE complex in developmental psychiatry: neurotransmitter exocytosis and beyond [J]. *J Neural Transm (Vienna)*, 2016, 123(8):867-883.
- [16] HONER WG, FALKAI P, BAYER TA, *et al.* Abnormalities of SNARE mechanism proteins in anterior frontal cortex in severe mental illness [J]. *Cereb Cortex*, 2002, 12(4):349-356.
- [17] FENG Y, GUO M, ZHAO H, *et al.* Di-3-n-Butylphthalide alleviates demyelination and improves cognitive function by promoting mitochondrial dynamics in white matter lesions [J]. *Front Aging Neurosci*, 2021, 13:632374.
- [18] JOSHI DC, ZHANG CL, BABUJEE L, *et al.* Inappropriate intrusion of an axonal mitochondrial anchor into dendrites causes neurodegeneration [J]. *Cell Rep*, 2019, 29(3):685-696, e685.

(收稿日期:2021-05-25; 编辑:王蔚)