

精神分裂症功能单核苷酸多态性位点筛选及其与脑影像学相关性研究

吴桐¹, 崔光成¹, 王玉花¹, 蔡珍珍¹, 李平¹, 司雨², 张亮堂³

¹ 齐齐哈尔医学院精神卫生学院 黑龙江齐齐哈尔

² 昆明医科大学病原生物学与免疫学系 云南昆明

³ 温州市第七人民医院精神科 浙江温州

【摘要】目的 通过生物信息学方法分析筛选与精神分裂症发病相关的功能性单核苷酸多态性, 探讨功能相关易感位点多态性与精神分裂症发病及其脑影像学改变的关系。**方法** 从 dbGaP 数据库及精神病基因组学联盟下载精神分裂症数据集, 采用富集分析方法分析不同数据集中重合的候选基因及基因通路。于 2016 年 1 月至 2020 年 1 月共纳入 540 名精神分裂症患者和 540 名对照组。收集所有受试者血液提取基因组 DNA, 并采集 40 例病例及 40 例对照静息态下脑部核磁共振影像资料, 采用基于混合池的 GWAS, 选择 4 条重叠基因通路作为研究对象。用通过直接 iPLEX 质谱分析方法对包括 4 条通路在内的 28 个单核苷酸进行了基因分型, 并以得到的阳性位点为分组标准, 根据基因分型将有影像学资料的病例对照受试分为不同的亚组, 在不同的亚组之间研究其脑影像学的差异, 探索阳性易感基因与患者脑影像学改变的关系。**结果** 欧美精神分裂症数据集与本研究混合池 GWAS 分析共发现血管平滑肌收缩、钙信号通路、细胞粘附分子 4 条通路异常可能与精神分裂症的发病有关, rs12101060 的等位基因 ($\chi^2=4.852$, $P=0.029$) 和基因型 ($\chi^2=4.796$, $P=0.029$) 分布具有统计学意义。等位基因 A 是风险变异 (OR=7.317 95%CI:0.911-58.779)。rs12966547 的等位基因 ($\chi^2=8.824$, $P=0.003$) 和基因型 ($\chi^2=11.484$, $P=0.003$) 分布也具有统计学意义。rs12966547 的 G 突变变异是 SCZ 的危险因素 (OR=1.537, 95%CI:1.157-2.043)。所有具有统计学意义的 SNP 均定位在具有调节功能的基因中, 其中 rs12101060 的等位基因, 右眶额回存在疾病状态与 rs12101060 位点 A+基因型的交互作用。**结论** 单核苷酸多态性引起的生物过程的异常调节可能是精神分裂症的原因, rs12101060 与 rs12966547 位点多态性与我国精神分裂症的发病具有相关性, 右眶额回可能是 rs12101060 位点 A+基因型特异改变的脑区。

【关键词】 精神分裂症; 单核苷酸多态性; GESA; fMRI; 脑功能

【基金项目】 黑龙江省教育厅基本科研业务费项目计划 (NO.2016-KYYWF-0883)

Screening of functional single nucleotide polymorphisms in schizophrenia and its correlation with brain imaging

Tong Wu¹, Guangcheng Cui¹, Yuhua Wang¹, Zhenzhen Cai¹, Ping Li¹, Yu Si², Liangtang Zhang³

¹School of Mental Health, Qiqihaer Medical College, Heilongjiang, Qiqihaer, China

²Department of Pathogenic Biology and Immunology, Kunming Medical University, Yunnan, Kunming, China

³Department of Psychiatry, Wenzhou Seventh People's Hospital, Zhejiang, Wenzhou, China

【Abstract】 Objective: To analyze and screen functional single nucleotide polymorphisms related to the pathogenesis of schizophrenia by bioinformatics methods, and to explore the relationship between functional susceptibility site polymorphisms and the pathogenesis of schizophrenia and its brain imaging changes. **Methods:** Schizophrenia data sets were downloaded from dbgap database and psychiatric genomics alliance. The candidate genes and gene pathways overlapped in different data sets were analyzed by enrichment analysis. A total of 540 schizophrenic patients and 540 controls were included from January 2016 to January 2020. Genomic DNA was extracted from the blood of all subjects, and the resting brain MRI data of 40 cases and 40 controls were collected.

GWAS based on mixed pool was used to select 4 overlapping gene pathways as the research object. 28 single nucleotides including 4 pathways were genotyped by direct iPLEX mass spectrometry. Taking the obtained positive sites as the grouping standard, the case-control subjects with imaging data were divided into different subgroups according to genotyping, and the differences of brain imaging between different subgroups were studied. To explore the relationship between positive susceptibility genes and brain imaging changes. **Results:** the European and American schizophrenia data set and the mixed pool GWAS analysis of this study found that the abnormalities of vascular smooth muscle contraction, calcium signaling pathway and cell adhesion molecule may be related to the pathogenesis of schizophrenia, and the allele of rs12101060 ($\chi^2 = 4.852$, $P = 0.029$) and genotype ($\chi^2 = 4.796$, $P = 0.029$). Allele A was a risk variant (or = 7.317, 95% CI: 0.911-58.779). Allele of rs12966547 ($\chi^2 = 8.824$, $P = 0.003$) and genotype ($\chi^2 = 11.484$, $P = 0.003$). The G mutation of rs12966547 was a risk factor for SCZ (or = 1.537, 95% CI: 1.157-2.043). All SNPs with statistical significance were located in genes with regulatory function, including the allele of rs12101060, the interaction between disease status in the right orbital frontal gyrus and the a + genotype at rs12101060. **Conclusion:** the abnormal regulation of biological processes caused by single nucleotide polymorphisms may be the cause of schizophrenia. The polymorphisms of rs12101060 and rs12966547 are related to the pathogenesis of schizophrenia in China. The right orbital frontal gyrus may be the brain region with a + genotype specific changes at rs12101060.

【Keywords】 Schizophrenia; Single-Nucleotide Polymorphisms; GESA; fMRI; Brain Function

精神分裂症是一种最常见的精神疾病, 世界范围内精神分裂症在不同种族中的发病率相近, 约为1%, 而终生患病率约为0.7%~0.8%, 并且具有较高的复发率、致残率^[1]。不仅导致患者日常学习、工作、生活能力受损, 还对家庭和社会造成严重负担。迄今为止, 精神分裂症的病因和发病机制都还处在研究阶段, 目前并没有公认的结果, 精神分裂症的病因尚未完全阐明, 导致该病诊断及治疗的困难。证据表明, 精神分裂症是遗传因素与环境因素共同影响的复杂疾病, 遗传因素对精神分裂症发病起重要作用^[2]。

近年来, 众多学者通过全基因组关联分析 (genome-wide association study, GWAS) 的方法探讨了精神分裂症的危险致病基因, 该方法主要使用的遗传标记是单核苷酸多态性 (single nucleotide polymorphism, SNP) 和遗传标记拷贝数变异 (copy number variation, CNV)。目前已发现数以万计的 SNP 与精神分裂症发病有关^[3]。精神分裂者病因学假说之一神经发育障碍假说认为, 在神经系统发育最关键时期, 基因的多态性即可开始影响大脑发育, 导致大脑出现形态、功能和生化等方面的异常, 而越来越多的证据也表明易感基因可能影响精神分裂症患者甚至健康人群大脑的体积和功能^[4], 因此, 本研究从影像基因组学角度, 通过生物信息学编程

筛选出有功能的精神分裂症易感位点, 并探讨这些位点多态性对精神分裂症患者静息状态下脑功能的影响, 从而了解这些基因对精神分裂症行为的影响。为理解精神分裂症的遗传病因学提供可借鉴的理论依据。

1 材料与方法

1.1 生物信息学分析

从 dbGaP 下载了两个公共的精神分裂症 GWAS 数据 (pha002857 和 pha002859)

(<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/gap/>), 该两项研究的原始数据均来自 Affymetrix genome-wide human SNP 6.0 array 芯片。另外一项精神分裂症 Meta 分析相关数据下载自精神病基因组学联盟 (Psychiatric Genomics Consortium, PGC)

(<https://www.med.unc.edu/pgc>)。从 UCSC 人类基因组注释数据库下载了基因注释文件

(<http://hgdownload.cse.ucsc.edu>)。SNPs 的物理位置从 Affymetrix 芯片注释文件中获得, 为了测试两个 GWAS 数据的重复性, 以另一个数据集为背景分析了一个数据集的丰富性。使用基因集分析工具包 WebGestalt (GEne SeT AnaLysis Toolkit) 进行路径富集分析。路径分析由 KEGG 数据库分析

(<http://www.genome.jp/kegg/pathway.html>)。根据超几何分布计算 P 值^[5,6]。

1.2 研究对象

本研究于2016年1月至2020年1月共纳入540名精神分裂症患者和540名对照组。分两批次纳入研究对象, 第一批次为500例精神分裂症患者及健康对照, 采集外周静脉血用于基于混合池策略的GWAS研究及基因分型, 第二批次纳入精神分裂症患者及健康对照各40例, 除收集外周静脉血用于验证SNP多态性外, 还收集其静息态下核磁共振脑部影像学资料。患者来自齐齐哈尔医科大学附属第二医院、齐齐哈尔市精神卫生中心、扶余精神病院和黑龙江省北安精神病院。患者平均年龄为 38.97 ± 12.09 岁, 男328例, 女202例。纳入标准为: A、汉族, 年龄18~65岁。B、未患其他精神和身体疾病; C、未合并脑肿瘤、脑损伤; D、没有癫痫和精神药物滥用史。E、MRI禁忌(安装心脏起搏器或其他金属植入物者)。F、根据DSM4(精神障碍诊断和统计手册, 第四版), 两名以上主治医师的诊断符合精神分裂症诊断标准[4]。530例对照来自齐齐哈尔医科大学附属第三医院体检。患者的年龄和性别比较无统计学差异。对照组排除了有精神疾病史的一级亲属和有脑肿瘤、脑损伤、其他精神疾病、癫痫和精神药物滥用史的一级亲属。本研究获齐齐哈尔医学院伦理委员会批注, 所有参与者签署知情同意书。

1.3 血液基因组DNA提取

收集患者及健康对照外周静脉血, 采用血液基因组DNA提取试剂盒(CW0541, 康为世纪)提取基因组DNA。通过紫外分光光度计(NanoDrop2000, Thermo, USA)对每个样本浓度和比值进行三次精确测定。并对DNA进行定量并将其浓度调节至50 ng/ μ l。

1.4 基于混合池策略的GWAS分析

病例组与对照组两组血液基因组DNA各样本分别等量混合, 每个组池均包含100个个体, 采用人全基因组芯片Affymetrix genome-wide human SNP 6.0 array 购于Affymetrix公司(Affymetrix, USA)进行全基因组扫描。采用Plink数据库将GWAS筛选的差异SNP位点信息定位到基因区域(包括外显子区域、内含子区域、5'和3'非翻译区域以及约2kb的5'和3'侧翼区域)[5]。

1.5 基因分型

通过北京基因组学研究所执行的飞行时间质谱分析的MassARRAY平台(Sequenom Mass Array, Sequenom, Inc., USA)检测等位基因。只有基因型成功率大于95%的SNP和成功率大于95%的样本被纳入统计分析。

1.6 静息态下脑功能核磁影像

使用美国GE公司3.0T磁共振成像系统(3.0T X-Series)完成所有受试者原始影像数据采集。扫描时无任何认知任务, 受试者保持闭眼、静止不动, 清醒, 尽量不进行思考。使用平面回波成像序列采集静息态fMRI数据, 扫描参数: 回波时间(TE)为30ms, 翻转角(FA)为90° 时间(TR)为2000ms, 33层轴位扫描, 层厚为3mm, 层间隔为0.6mm, 层间分辨率为 64×64 , 扫描范围(FOV) = $220 \times 220 \text{mm}^2$, 扫描时间为480s。^[7]

1.7 统计分析

使用MassARRAY TYPER 4.0软件读取等位基因数据。使用IBM SPSS Statistics 22.0(IBM SPSS, 美国)进行统计分析。采用拟合优度卡方检验评价对照组基因型分布是否符合Hardy-Weinberg平衡。用Pearson卡方检验或Fisher精确检验分析各位点基因型和等位基因的差异, 用MRICRO N软件(<http://www.sph.SC.edu/comd/rorden/mricro>)来分离原始静息态脑影像学数据并转换数据, 在Matlab2b软件

(<http://www.mathworks.com/products/matlab>)里运行SPM8、DPASf、xjview、REST软件。用DPARSF2.3软件对影像学数据进行预处理, 用REST1.8软件(<http://restfmri.net/REST>)对预处理后的数据进行统计分析, 对病例和对照组两组的mALFF图像进行双样本t检验, 并对其结果再进行GRF矫正, Cluster p value 0.05, Two Tailed, 矫正后 $P < 0.05$, 得到精神分裂症患者和对照组间ALFF存在明显差异的脑区。^[8]

2 结果

2.1 精神分裂症功能相关单核苷酸多态性位点筛选

从dbGaP下载两个公共的精神分裂症GWAS数据(pha002857和pha002859), 其中pha002857^[9]的数据来源于欧洲人群, 有1351例病例和1378例对照, pha002859^[10]的数据来源于美国人群, 有1195

例病例和 954 例对照。在 P 值阈值设定在 10^{-2} 以下的情况下, 两项研究共筛选出 9468 个候选基因, 共有 20 个通路在两项研究中一致。所筛选到 9468 个候选基因及 20 个通路与 meta 分析中有 7 条通路发现重叠, 即轴突导向、血管平滑肌收缩、钙信号通路、细胞粘附分子 *cams*、长时程增强、MAPK 信号通路和致心律失常性右室心肌病 (ARVC)。根据 KEGG 和 GESA 通路分析, 基于混合池 GWAS 研究中轴突导向、血管平滑肌收缩、钙信号通路、细胞粘附分子 4 条通路上上述三个公共数据集和元数据集重叠 (图 1)。经过评估, 共有 28 个 SNP 位点 (表 1) 可以同时检测到基因分型在 4 个精神分

裂症数据集中被认定为精神分裂症功能相关单核苷酸多态性位点。

2.2 Hardy-Weinberg 平衡分析

为了确保样本符合群体遗传规则, 对 Hardy-Weinberg 平衡进行了分析, 结果如表 2 所示。由于病例组的变异可能与疾病有关, 所以对照组的数据用于检验 Hardy-Weinberg 平衡。8 个位点 (rs1209328、rs1684013、rs17040252、rs17100512、rs39028、rs4569801、rs6726931 和 rs7637535) 未检测到变异。4 个基因座因不符合 Hardy-Weinberg 平衡 (rs1452475、rs6749456、rs9871957 和 rs1625579), 意味着取样存在遗传偏差, 也被排除在分析之外。

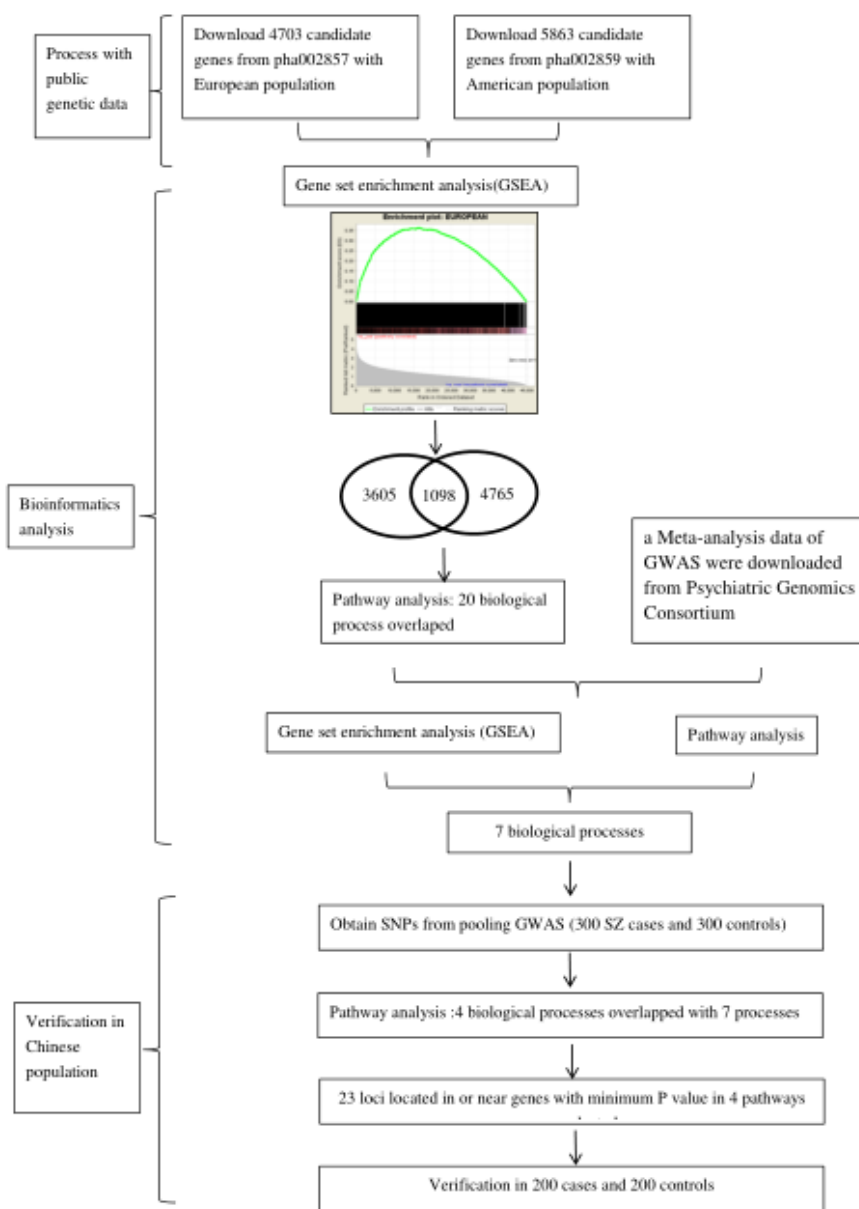


图 1 精神分裂症功能相关单核苷酸多态性位点筛选流程。

表 1 筛选到的 28 个精神分裂症功能相关单核苷酸多态性位点

位点	染色体	染色体位置	等位基因	所属基因	功能
rs11129228	3	2639354	G/T	CNTN4	内含子变异
rs1209328	8	9974047	A/G	ETV3	侧翼序列
rs12101060	14	79874444	A/G	NRXN3	转录本变异
rs12966547	18	55084786	A/G	LOC105372125	内含子变异
rs13381474	18	54985980	C/G	DCC	内含子变异
rs1344706	2	184913701	G/T	ZNF804A	内含子变异
rs1452475	11	40231356	A/G	LRRC4C	内含子变异
rs16856504	3	110232255	C/T	PLCXD2	内含子变异
rs16884013	8	35486738	C/T	UNC5D	内含子变异
rs17040252	12	108158199	A/G	WSCD2	内含子变异
rs1710051	3	102575874	A/G	LOC105374016	转录本变异
rs17100512	10	82695296	C/T	NRG3	内含子变异
rs17478082	18	8205598	G/T	PTPRM	内含子变异
rs2201677	4	100937349	G/T	PPP3CA	内含子变异
rs254209	5	116558883	A/G	SEMA6A	内含子变异
rs39028	7	89467452	G/T	LOC105375387	内含子变异
rs4569801	4	65788104	A/G	EPHA5	内含子变异
rs6749456	2	11310499	G/T	ROCK2	内含子变异
rs6726931	2	30012656	A/G	LOC101929418	内含子变异
rs7380303	5	169295933	G/T	SLIT3	内含子变异
rs7630091	3	76407423	A/G	ROBO2	内含子变异
rs7637535	3	77314464	A/T	ROBO2	内含子变异
rs7980795	12	113964762	A/G	RBM19	内含子变异
rs9871957	3	78933512	C/G	ROBO1	内含子变异
rs821633	1	232013187	A/G	DISC1	内含子变异
rs1006737	12	2236129	A/G	CACNA1C	内含子变异
rs1625579	1	98037378	A/C	MIR137HG	内含子变异
rs9311525	3	54149523	A/G	CACNA2D3	内含子变异

2.3 精神分裂症功能相关单核苷酸多态性位点的验证

经测序分析 28 个位点中有两个 SNP (rs12101060 和 rs12966547) 的等位基因和基因型分布有统计学意义 (表 3)。rs12101060 的 GA 基因型为 OR 值 7.443, 95%CI 为 0.922~60.076, 提示 GA 是精神分裂症的危险基因型 ($\chi^2=4.796$, $P=0.029$)。rs12101060 的等位基因 A 的风险变异为 OR 值等于 7.317, 95%CI 为 0.911~58.779。

rs12966547 的 G 等位基因是精神分裂症的危险因素, OR 值等于 1.537, 95%CI 为 1.157~2.043, 显著性显著 ($\chi^2=8.824$, $P=0.003$)。rs12966547 的基因型分布具有统计学显著性 ($\chi^2=11.484$, $P=0.003$)。

2.4 功能 SNP 与静息态核磁共振影像学关系

研究中我们共收集到了 40 例精神分裂症患者及 40 例对照的静息态 fMRI 数据, 经数据预处理及质量控制后均符合入组标准。以 rs12101060 和 rs12966547 两个位点为研究对象, 根据被试的基因型将其归入不同亚组, 以此来研究这两个位点对精神分裂症患者 ALFF 改变的影响: 对 rs12101060 位点基因型和疾病状态中进行 2×2 的方差分析。结果显示右眶额回存在显著的疾病状态主效应 ($T = -7.48$, $P < 0.05$); 左中央后回存在显著的交互作用 ($T = 20.82$, $P < 0.05$), 未发现具有基因型主效应的脑区。与对照组相比, 精神分裂症患者左中央后回 ALFF 显著降低。右眶额回交互效应是由精神分裂症患者 A+基因型组相对于 GG 基因型 ALFF 值升高导致的 ($T = 6.39$, $P < 0.05$)。

表 2 28 个位点的 Hardy-Weinberg 平衡分析

SNP	χ^2	P
rs11129228	0.816	0.366
rs1209328	--*	--*
rs12101060	0.001	0.971
rs12966547	0.173	0.678
rs13381474	0.012	0.912
rs1344706	0.003	0.953
rs1452475	8.104	0.004
rs16856504	0.014	0.903
rs1684013	--*	--*
rs17040252	--*	--*
rs1710051	0.062	0.804
rs17100512	--*	--*
rs17478082	0.325	0.569
rs2201677	3.678	0.055
rs254209	1.559	0.212
rs39028	--*	--*
rs4569801	--*	--*
rs6749456	159.23	0.000
rs6726931	--*	--*
rs7380303	0.205	0.651
rs7630091	0.095	0.757
rs7637535	--*	--*
rs7980795	3.643	0.056
rs9871957	4.643	0.031
rs821633	1.572	0.210
rs1006737	0.452	0.338
rs1625579	5.338	0.021
rs9311525	0.136	0.712

表 3 精神分裂症功能相关单核苷酸多态性位点基因型和等位基因分布

位点	基因型/等位基因	病例组 (%) (n=209)	对照组 (%) (n=188)	χ^2	P	OR (95%CI)
rs12101060	GG	201 (96.2)	187 (99.5)	4.796	0.029	7.443 (0.922-60.076)
	GA	8 (3.8)	1 (0.5)			
	G	410 (96.2)	375 (99.7)	4.852	0.027	7.317 (0.911-58.779)
	A	8 (3.8)	1 (0.3)			
rs12966547	AA	67 (32.1)	74 (39.4)	11.484	0.003	
	GA	87 (41.6)	90 (47.9)			
	GG	55 (26.3)	24 (12.8)			
	A	221 (52.9)	238 (63.3)	8.824	0.003	1.0
	G	197 (47.1)	138 (36.7)			1.537 (1.157-2.043)

3 讨论

本研究从影像基因组学角度,以精神分裂症为研究对象,采用病例-对照匹配研究策略,通过直接 iPLEX 质谱分析方法,选取前期全基因组相关研究 (GWAS) 中所发现 SNP 位点,并通过生物信息学编程筛选出有功能的精神分裂症易感位点,并探讨这些位点多态性对精神分裂症患者静息状态下脑功能的影响,从而了解这些基因对精神分裂症行为的影响。

基于生物信息学分析,我们在欧洲、美国和中国的研究以及数据集中,发现轴突导向、血管平滑肌收缩、钙信号通路和细胞粘附分子的 4 个生物学过程重叠。这表明,这 4 个生物过程的异常可能与精神分裂症的发病有关,并且这个异常不存在种族差异。Gilman^[11]开发了一种计算方法 (NETBAG+),通过统一的统计框架对多种疾病相关基因数据进行综合分析。基于这种计算方法,轴突导向生物系统与精神分裂症相关联,这一结果支持我们的设计策略。因此,基于 GESA 和通路分析等生物信息学方法来发现与复杂疾病相关的生物过程,更接近于揭示解释复杂疾病的遗传线索。

此外,我们发现 rs12101060 和 rs12966547 在基因型和等位基因型上对精神分裂症都有易感性。Rs12101060 位于基因 NRXN3 上,是一种转录变体。NRXN3 属于神经丝蛋白家族,参与细胞粘附过程 [12]。NRXN3 在哺乳动物神经元细胞表面特异性表达,主要位于突触前膜,参与突触形成和突触递质传递等重要生理功能。许多文章表明 NRXN3 与许多精神疾病有关。rs12101060 作为转录变体的多态性可能影响 NRXN3 的转录,可能导致 NRXN3 的异常表达。

Rs12966547 位于基因 LOC105372125 中,是一个内含子变体,属于非编码 RNA。虽然还没有报道 LOC105372125 与疾病相关,但没有已知编码作为调节因子。LOC105372125 的确切功能以及 rs12966547 的多态性是否影响其调节作用需要进一步研究。

本研究还发现 rs12101060 的基因多态性与静息状态下核磁共振影像学有关,发现精神分裂症患者较健康对照组在静息状态下存在 ALFF 升高的是右眶额回。眶额回属于默认网络前额叶的组成成份 [13],其有调节人们的认知功能和情绪情感的作用,

以往大量的研究均发现精神分裂症患者眶额叶皮层的 ALFF 值升高 [14]。几乎所有的精神分裂症患者眶额回发生病变后,均出现一些不稳定的表现,如冲动性和易激惹等情感反应。本研究表明易感基因可能影响精神分裂症患者甚至健康人群大脑的体积和功能。脑影像作为内表型,可以帮助澄清基因间的功能连接、这些基因在功能网络及脑环路中的作用。脑影像结果整合基因型信息能帮助识别在脑功能水平的候选基因的功能,并且在较小的样本中通过重复测验和时间序列分析就可以得到重要的结果。

参考文献

- [1] Insel T R. Rethinking schizophrenia[J]. Nature, 2010, 468 (7321): 187-193.
- [2] 李俏俊,吕兴平,徐佳圆,嵯传君.多基因风险分数在精神分裂症预防与预测中的应用与挑战[J].中华诊断学电子杂志,2021,9(03):149-151.
- [3] 王明玥,张宪武.精神分裂症患者全基因组关联分析的研究进展[J].中国高新科技,2020(14):154-155.
- [4] 尹良爽,陶睿,朱文礼,徐文俊,朱展,何宇,唐冰.精神分裂症患者脑部功能核磁共振研究进展[J].精神医学杂志,2016,29(04):318-320.
- [5] 彭朋.多模态影像遗传学数据的信息提取方法研究[D].长安大学,2020.
- [6] Zhichao Wang, Ping Li, Tong Wu 2, et al. Axon guidance pathway genes are associated with schizophrenia risk. Exp Ther Med. [J] 2018. 16(6):4519-4526.
- [7] 张亮堂.精神分裂症患者 BDNF 基因单核苷酸多态性与其静息状态下局部脑功能的相关性研究[D].新乡医学院,2018.
- [8] 彭朋.多模态影像遗传学数据的信息提取方法研究[D].长安大学,2020.
- [9] International Schizophrenia Consortium, Purcell SM, Wray NR, Stone JL, Visscher PM, O'Donovan MC, Sullivan PF, Sklar P. Common polygenic variation contributes to risk of schizophrenia and bipolar disorder. [J]. Nature. 2009, 460(7256):748-52.
- [10] Stefansson H, Ophoff RA, Steinberg S, Andreassen OA,

- Cichon S, Rujescu D, Werge T, Pietiläinen OP, Mors O, et al. Common variants conferring risk of schizophrenia. [J]. Nature. 2009, 460(7256):744-7.
- [11] Sarah R Gilman, Jonathan Chang, Bin Xu, Tejdeep S Bawa, Joseph A Gogos, Maria Karayiorgou & Dennis Vitkup. Diverse types of genetic variation converge on functional gene networks involved in schizophrenia. [J]. Nat Neurosci. 2012 .15(12):1723-8.
- [12] Haiming Yuan; Qingming Wang; Yanhui Liu; et al..A rare exonic NRXN3 deletion segregating with neurodevelopmental and neuropsychiatric conditions in a three-generation Chinese family. [J]. Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet. 2018 177(6):589-595.
- [13] 刘畅,薛志敏,周旭辉,李新纯,田雪飞.精神分裂症及其健康同胞额颞环路功能异常的研究[J].中国临床心理学杂志,2020,28(04):651-657+723.
- [14] 邱少娟,齐张璋,陈观茂,赵莲萍,赵辉,贾艳滨,钟舒明,孙尧,黄力,王颖.阳性症状为主型精神分裂症脑半球间功能连接的静息态功能MRI研究[J].中国神经精神疾病杂志,2019,45(03):155-160.

收稿日期: 2021年10月9日

出版日期: 2021年11月17日

引用本文: 吴桐, 崔光成, 王玉花, 蔡珍珍, 李平, 司雨, 张亮堂, 精神分裂症功能单核苷酸多态性位点筛选及其与脑影像学相关性研究[J]. 国际临床研究杂志, 2021, 5(4): 42-49.

DOI: 10.12208/j.ijcr.20210038

检索信息: RCCSE 权威核心学术期刊数据库、中国知网 (CNKI Scholar)、万方数据 (WANFANG DATA)、Google Scholar 等数据库收录期刊

版权声明: ©2021 作者与开放获取期刊研究中心 (OAJRC) 所有。本文章按照知识共享署名许可条款发表。<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



OPEN ACCESS