

# 研究发现精神分裂症致病机制为药物提供新靶点

**本报讯** 近日,国际精神疾病领域权威期刊《分子精神医学》(*Molecular Psychiatry*) 刊发了陆军军医大学牛建钦/肖岚教授团队的一项关于精神分裂症致病机制的研究成果。该成果揭示了少突胶质前体细胞(OPC)中缺少外显子3的剪切体(DISC1-Δ3)表达在精神分裂症中的致病机制,并提出Wnt1为潜在的药物靶点。

精神分裂症(Schizophrenia)是一种复杂的神经精神疾病,症状包括幻觉、妄想与难以清晰思考等。在全球,300人中就有1人为精神分裂症患者。其中,DISC1是较为明确的精神分裂症风险基因之一。

研究发现,DISC1的部分致病单核苷酸突变将导致DISC1的可变剪切增加,其中DISC1-Δ3在精神分裂症病人中显著升高,但其致病机制仍不清楚。功能上,DISC1除了可调控神经元功能,也在胶质细胞中发挥重要作用,如可调控少突胶质前体细胞的分化。RNA测序数据显示,DISC1在人与小鼠的OPC中高度表达。

长期以来,OPC仅被认为是作为少突胶质细胞的前体,进行髓鞘再生。不过,上述课题组近期研究发现,在神经精神疾病中,OPC存在独立于髓鞘之外的

新作用。然而,OPC中DISC1可变剪切的作用以及在精神分裂症中是否参与了疾病的发生发展,仍需进一步研究。

鉴于此,研究利用精神分裂症病人组织样本,发现精神分裂症病人的不同脑区中OPC都呈现出异常的复杂形态,并且这种OPC的异常形态在OPC中增强DISC1-Δ3表达的小鼠中得以复现。

随后,研究进一步证实,这种DISC1-Δ3增强表达的异常OPC,而非少突胶质细胞或髓鞘化异常,驱动了精神分裂症发生。OPC中DISC1-Δ3的表达促使了细胞内Wnt/β-catenin通路的过度激活,导致下游Wnt1的表达增强。Wnt1作为Wnt配体的拮抗蛋白,抑制神经元的非经典Wnt通路,导致了兴奋性突触形成减少,神经元兴奋性突出后电位幅度降低。

“我们首先关注了精神分裂症病人中OPC的组织学变化。在病人的海马、皮层以及杏仁核样本中通过OPC标记物NG2染色可发现,精神分裂症病人中OPC的数量没有发生变化,然而OPC展现出更为复杂的形态。”牛建钦说。

为模拟病人脑中的病理改变,研究人员构建了NG2-CreERT:DISC1-exon3-flox/+小鼠(以下简称

DISC1-Δ3小鼠),可在OPC中特异增强DISC1-Δ3的表达。在出生后第25天(P25)的免疫组化检测结果显示,DISC1-Δ3小鼠展现出与病人同样的OPC形态复杂化,同时伴随髓鞘形成减少。值得注意的是,DISC1-Δ3小鼠同样展现出精神分裂症症状,以及病人中类似的兴奋性突触形成减少。

为阐明DISC1-Δ3 OPC如何影响神经元突触形成,研究人员又对急性分离的OPC进行了RNA测序。结果显示,DISC1-Δ3 OPC中Wnt/β-catenin信号通路过度激活,从而进一步解析了DISC1-Δ3通过GSK3β活性调控Wnt/β-catenin的分子机制。值得注意的是,从精神分裂症病人样本中也可观察到,OPC特异的Wnt下游基因RNF43表达显著升高,印证了精神分裂症中OPC的Wnt通路异常激活。

研究人员进一步分析RNA测序数据发现,DISC1-Δ3 OPC中一系列分泌蛋白,尤其Wnt/β-catenin信号通路下游的Wnt1的表达升高,并通过免疫荧光等一系列实验得到验证。同样的,精神分裂症病人样本中Wnt1免疫染色的信号也显著提高。Wnt1可通过与Wnt配体结合,阻止它们与受体的互作,从而抑制

细胞的Wnt下游通路激活。

随后,研究人员分离了DISC1-Δ3小鼠中海马神经元,发现其中非经典Wnt信号通路受到了抑制。体外实验发现,Wnt1处理的确可以抑制神经元的非经典Wnt通路,伴随突触形成减少。进一步特异敲低或敲除了DISC1-Δ3小鼠OPC中Wnt1,研究人员发现可恢复DISC1-Δ3小鼠中海马的兴奋性突触形成并消除精神分裂症相关行为缺陷。

牛建钦表示,该研究发现DISC1-Δ3可变剪切体在OPC中的增强表达模拟了病人中的异常OPC形态,并足以导致突触形成缺陷与精神分裂症症状。DISC1-Δ3导致OPC中Wnt/β-catenin的过度激活与下游Wnt1过表达,从而通过抑制神经元中非经典Wnt通路,抑制突触形成,为精神分裂症的治疗提供了新的理论基础与新靶点。

陆军军医大学的博士生庾光丹、中山大学附属第七医院助理研究员苏一洵为论文共同第一作者,曼彻斯特大学教授Alexei Verkhratsky、陆军军医大学教授肖岚与牛建钦(Lead Contact)为共同通讯作者。 (张思玮 吕静)

相关论文信息:<https://doi.org/10.1038/s41380-022-01777-3>

## 脑动脉狭窄的血管内治疗新添中国证据

**本报讯** 近日,《美国医学会杂志》发表了一项由首都医科大学宣武医院、国家神经疾病医学中心焦力群教授团队牵头,联合国内8家医学中心共同完成的“中国血管成形及支架置入术治疗症状性重度颅内动脉狭窄:一项多中心、随机对照临床试验(CASSISS研究)”。

该研究历时10年,采用中国数据为全球脑血管狭窄患者的治疗提供了中国方案。研究认为,在优化患者人群和术者经验等条件下,对于重度脑动脉狭窄的患者,支架联合药物治疗在预防卒中或死亡方面,与单纯药物治疗相当。

约82.6%的脑卒中为缺血性脑卒中,常见类型是脑梗死和短暂性缺血发作。对于导致缺血性脑卒中的主要病

因——脑血管狭窄的治疗,支架置入术等血管内治疗一直被视为有潜力的二级预防手段。但是,全球仅有的两项对比支架与单纯药物治疗的多中心随机对照研究SAMMPRIS和VISIT的研究结果显示,支架治疗具有较高并发症,比单纯药物治疗更差。

近年来,国内外多个前瞻性登记研究、真实世界研究均显示颅内动脉支架是安全的,并发症风险仅为2.0%~4.3%,与SAMMPRIS研究的14.7%形成鲜明的反差。

脑动脉狭窄是亚洲人特有的高发疾病,其治疗手段尚缺乏基于国人数据的高质量证据。为提供中国证据,在科技部“十二五”国家科技支撑计划支持

下,有关人员开展了CASSISS研究。

CASSISS研究是目前全球第三个、中国和亚洲第一个多中心

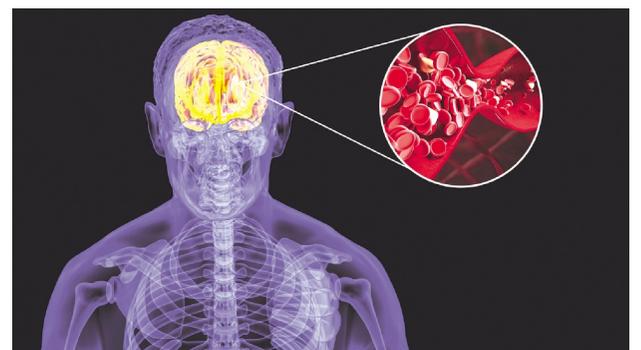
随机对照临床试验,共纳入了380例患者。研究人员对患者选择标准、手术时机、医学中心容量等进行了优化,认为对于重度脑动脉狭窄的患者,支架联合药物治疗在预防卒中或死亡方面,与单纯药物治疗相当。

综合该研究和既往研究的结论,脑动脉狭窄患者如出现一过性或者持续的脑缺血症状,如单眼黑朦、肢体无力

或言语不清等,应进一步评估脑血管情况。如果脑动脉狭窄程度超过70%,即为重度狭窄,可首先尝试药物治疗。如药物治疗效果不佳,可尝试血管内介入治疗。该研究结果建议,血管内治疗应在症状出现3周之后进行。

(吕静)

相关论文信息:<https://doi.org/10.1001/jama.2022.12000>



图片来源:摄图网