

toc, 2007, 2(10): 2492-2501.

[29] Saito T, Kondo K, Iwayama Y, et al. Replication and cross-phenotype study based upon schizophrenia GWASs data in the Japanese population: support for association of MHC region with psychosis[J]. Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet, 2014, 165B(5): 421-427.

[30] Yue H, Wang F, Sun D, et al. Genome-wide association study identifies a susceptibility locus for schizophrenia in Han Chinese at 11p11. 2[J]. Nat Genet, 2011, 43(12): 1228-1231.

[31] Yu H, Bi W, Liu C, et al. Protein-interaction-network-based analysis for genome-wide association analysis of schizophrenia in Han Chinese population[J]. J Psychiatr Res, 2014, 50(1): 73-78.

[32] Irish Schizophrenia Genomics Consortium and the Wellcome Trust Case Control Consortium 2. Genome-wide association study implicates HLA-C * 01:02 as a risk factor at the major histocompatibility complex locus in schizophrenia[J]. Biol Psychiatry, 2012, 72(8): 620-628.

[33] Singh B, Bera K, De S, et al. Study of HLA class I gene in Indian schizophrenic patients of siliguri, West Bengal[J]. Psychiatry Res, 2011, 189(2): 215-219.

[34] Gu S, Fellerhoff B, Müller N, et al. Paradoxical downregulation of HLA-A expression by IFN γ associated with schizophrenia and noncoding genes[J]. Immunobiology, 2013, 218(5): 738-744.

[35] Nunes O, Borelli D, Matsuo T, et al. The association of the HLA in patients with schizophrenia, schizoaffective disorder, and in their biological relatives[J]. Schizophr Res, 2005, 76(2/3): 195-198.

[36] Stefansson H, Ophoff A, Steinberg S, et al. Common variants conferring risk of schizophrenia[J]. Nature, 2009, 460(7256): 744-747.

[37] Kadasah S, Arfin M, Tariq M. HLA-DRB1 association with schizophrenia in Saudi Arabian patients[J]. Int J Psychiatry Clin Pract, 2011, 15(2): 112-117.

[38] Palmer CG, Hsieh HJ, Reed EF, et al. HLA-B maternal-fetal genotype matching increases risk of schizophrenia[J]. Am J Hum Genet, 2006, 79(4): 710-715.

[39] Bilousova T, Dang H, Xu W, et al. Major histocompatibility complex class I molecules modulate embryonic neurogenesis and neuronal polarization[J]. J Neuroimmunol, 2012, 247(1/2): 1-8.

[40] Brucato N, Guadalupe T, Franke B, et al. A schizophrenia-associated HLA locus affects thalamus volume and asymmetry[J]. Brain Behav Immun, 2015, 46: 311-318.

[41] Le Clerc S, Taing L, Fond G, et al. A double amino-acid change in the HLA-A peptide-binding groove is associated with response to psychotropic treatment in patients with schizophrenia[J]. Transl Psychiatry, 2015, 5: e608.

(收稿日期: 2016-08-24 修回日期: 2016-10-26)

• 综 述 •

lncRNA 与精神疾病的相关性研究进展^{*}

王祖森¹, 沈棫华², 宋传福², 梁可美²综述, 王小泉^{2 Δ} 审校
(芜湖市第四人民医院: 1. 检验科; 2. 精神科, 安徽 241000)

关键词: 长链非编码 RNA; 精神疾病; 综述

DOI: 10. 3969/j. issn. 1673-4130. 2017. 06. 010

文献标识码: A

文章编号: 1673-4130(2017)06-0746-04

精神疾病是由于大脑在不利因素的影响下, 出现情感、认知、行为等不同程度障碍的疾病, 此类疾病病因复杂, 大多发病机制未被阐明, 主要依靠临床症状来进行诊断, 易出现误诊, 如何早期确诊精神疾病是该领域的研究重点。长链非编码 RNA (lncRNA) 具有高度保守性, 在转录调控和表观遗传调控中都有着重要的作用。本文就 lncRNA 与精神疾病的相关性研究现状进行了综述, 以期了解该领域的研究进展。

人类基因组中仅有少数 RNA 被用于编码蛋白质, 超过 95% 的 RNA 不具有或仅具有极少的蛋白质编码功能, 这些 RNA 被称为非编码 RNA (ncRNA)^[1]。随着基因研究的不断深入, ncRNA 的作用逐渐被临床重视, 但目前的研究主要集中在短链 ncRNA 上, 例如微小 RNA (miRNA) 等, 而 lncRNA 的研究报道较少, lncRNA 作为 ncRNA 的重要组成类型, 具有种

类多、数量多、功能多的特点, 已经逐渐被临床所重视。精神疾病也被称为精神障碍, 是由于大脑在不利因素的影响下, 出现情感、认知、行为等不同程度障碍的疾病, 发病机制复杂, 目前多种精神疾病尚未完全明确病因^[2]。近年来关于 lncRNA 和精神疾病相关性的研究逐渐增多, 已有较多资料证实 lncRNA 的表达可能与精神疾病的发生发展有着重要相关^[3-4], 本文就此进行了总结, 综述如下。

1 lncRNA 的概述

lncRNA 属于 RNA 聚合酶转录的副产物, 指的是长度在 200 nt 以上的大分子 RNA, 此类 RNA 几乎没有蛋白质编码功能, 即使存在编码功能也并不具备生物学意义, 因此在早期研究中一度被忽视。按照 lncRNA 的基因位置可分为正义、反义、双向、内含子及基因间 RNA, 近年来的研究发现 lncRNA

^{*} **基金项目:** 国家高技术研究发展计划 (2014AA022304); 安徽省神经精神疾病与心理健康协同创新中心 2016 年开放性课题 (NDMHCI-16-08); 芜湖市科技惠民项目 (2012hm36)。

^{Δ} **通信作者,** E-mail: wxq200409@sina. com。

并非不参与人体机能调控,而是通过表观遗传水平或转录水平的调控来影响机体运转,如基因组印记翻译、X 染色体沉默等,随着研究的进一步深入,lncRNA 在人体生理病理过程中的作用进一步被发现,目前已经证实其与多种疾病有着密切的相关^[5-6]。

2 lncRNA 与精神疾病的相关性

lncRNA 的表达具有一定的时间、空间特异性,在人体的神经细胞中含有大量的 lncRNA,这些 lncRNA 不但会参与大脑的发育,同时还能够神经组织的修复中起到重要作用。有研究显示艾伦大脑图谱的原位杂交数据中,成年小鼠有超过 800 个 lncRNA 与特定的神经细胞和组织有关^[7]。Johnson 等^[8]的一项研究显示,lncRNA 与小鼠的脑老化、胶质细胞髓鞘形成、G 蛋白偶联受体和海马体发育均有明显相关。Bae 等^[9]同样报道了 lncRNA 对神经细胞分化的影响,该研究发现 lncRNA 能够通过修饰染色质来实现调控,在大脑发育的过程中 lncRNA-AK053922 参与了神经细胞的分化调控。这些研究都表明 lncRNA 能够参与大脑的发育,能够动态的改变神经细胞的表现遗传学修饰,这说明 lncRNA 可能与精神疾病有密切相关。

2.1 lncRNA 与亨廷顿舞蹈症 亨廷顿舞蹈症(HD)是 HD 基因变异所导致的一类精神疾病,在突变基因的影响下机体产生亨廷顿蛋白,这些蛋白的出现导致神经细胞发生凋亡,进而引发疾病,属于一种显性遗传疾病^[10]。HD 对纹状体造成的损伤最为严重,上游神经元在人类的中枢神经中参与了细胞的增殖、分化,同时也会影响神经元的形成。有研究显示^[11],HD 患者与健康对照组相比,大脑中的 TUNA 表达明显增加,其中纹状体表达最高,其次则为丘脑,这说明 TUNA 的增高可能与 HD 的发生有所相关,试验进一步指出,TUNA 的增加与 HD 的严重程度显著相关,TUNA 的表达越低则 HD 的病情越重,而这些表现具有明显的区域性,例如运动皮层、小脑中的 TUNA 表达变化与疾病严重程度并无明显相关,也就是说 TUNA 的局部表达失调是引发 HD 的重要因素。Khalil 等人^[12]的研究中对 HD 患者尾状核进行了 B 微阵列数据分析,结果发现与对照组相比牛磺酸上调基因 1、核富含丰富转录本 1、RPS20P22、母系表达基因 3 等多种 lncRNA 存在明显异常,因此认为 lncRNA 可能与 HD 的发生相关。目前肿瘤抑制因子 p53 和 REST 被证实介导了 mHtt 的转录调控,并参与了 HD 的发生^[13],文献指出,在 DGCR5 近端上游,MEG3 和 NEAT1 的转录起始位点能够和 REST 相结合,并且受到 REST 的调控,后者还能够和 p53 相结合,受到 p53 的调控。近年来的一些研究还发现某些 lncRNA 能够以不同的方式参与 HD 的发病过程,这些研究证实了 lncRNA 可能参与 HD 的发生发展中来,HD 患者脑内 lncRNA 的表达上调应当引起重视^[14-15]。相信随着研究的不断深入,lncRNA 有望成为 HD 诊断的新标志物。

2.2 lncRNA 与阿尔茨海默病 阿尔茨海默病(AD)根据年龄不同也被称为早发性痴呆和老年性痴呆,是目前较为常见的精神疾病之一,相关研究表明 A_β42 浓度过高,和 A_β40 的比例失衡是导致 AD 发生的重要因素^[16]。在 lncRNA 与 AD 相关性的研究中发现,SOX2 重叠转录本可作为 AD 的早期诊断标志物。Mus 等^[17]对 AD 患者和健康体检者进行了 Northern 印记杂交研究,发现 lncRNA BC200 在 AD 患者的大脑中存在表达异常,与健康体检者对比,该 RNA 的表达下调了 70%,但也有学者的研究显示 BC200 在 AD 患者的大脑中存在表达明显

上调的现象^[18],而且上调程度与病情程度显著相关,这种差异性可能是由于取样部位不同所导致的,但这些数据说明无论 lncRNA 的表达上调或者下降,都可能与 AD 的发生有所相关。淀粉蛋白前位分解酶 1 翻译转录本(BACE1-AS)可能在不同水平上调相关基因的表达,与部分 miRNA 在外显子上有着共同的结合位点,因此该基因的表达上调可能会抑制对应的 miRNA 表达,导致结构稳定性出现异常,相关研究表明^[19],AD 患者的 BACE1-AS 通过调控 APP 基因表达来参与 AD 的进程,且 BACE1-AS 在转录后能够促进 A_β42 的产生,提高其浓度,从而引发 AD。17A 属于一种嵌入 G 蛋白偶联受体基因,是一种新型的 lncRNA,能够通过控制 GPR51 来降低 R2 的转录,从而抑制该信号通路,相关研究显示^[20],AD 患者脑卒中中的 17A 表达增加,且在炎症反应的刺激下,17A 能够与 GABAB2 相互作用,导致 A_β42 浓度增高,进而导致 AD 患者病情加重。除了上述研究外,还有部分研究发现 lncRNA 与 AD 相关^[21],说明 lncRNA 在 AD 的发生发展中有着明显的参与迹象,可作为新的靶点治疗策略的参考。

2.3 lncRNA 与精神分裂症 精神分裂症(SZ)是一组病因未明的精神疾病,多发生于青中年群体,表现为亚急性或缓慢起病。最早报道的与 SZ 相关的 lncRNA 为 PSZA11q14,在 SZ 患者大脑的布鲁德曼区 21 中发现,随后采用实时荧光 PCR 对 SZ 患者和健康体检者进行了海马区的对比分析,结果显示 SZ 患者的 PSZA11q14 基因在 4 个区中表达显著降低。PSZA11q14 与 DLG-2 的转录方向相反,起到一定的反向调节作用,而 DLG-2 能够调节天冬氨酸受体,因此 PSZA11q14 的异常表达可能导致 SZ 的发生^[22]。Polesskaya 等^[23]的研究发现,SZ 患者额叶皮质细胞中 rs6675281 基因型与正常对照组存在明显差异,rs6675281 能够预测 DISC2 的表达,而 DISC1 剪变体的表达受到 DISC2 的调控,因此 rs6675281 也可能是影响 SZ 发生发展的一个重要 lncRNA。Chubb 等^[24]曾指出 lncRNA Gomafu 的异常与神经、精神疾病有关,在进一步的研究实验中发现 Gomafu 能够参与神经元的发育,SZ 患者与健康对照组患者的 PCR 检测结果显示,Gomafu 在 SZ 患者的脑组织中表达明显下降,且 Gomafu 能够影响 DISC1 基因和 ERBB4,但仅限于过表达调控,并不受到敲除调控。目前多数研究认为 SZ 的发生可能与谷氨酸通路、多巴胺通路异常相关,实验表明 Gomafu 敲除可能影响多巴胺 D2 受体表达,这也进一步说明 Gomafu 可能与 SZ 的发生有关。有学者采用甲基结合蛋白测序法对偏执型 SZ 和其他 SZ 患者进行了对比检测,结果发现超过 8 000 个峰值与偏执型 SZ 相关,而其他未分型的 SZ 相关的峰值仅有 723 个,进一步分析结果显示,启动子区域的 144 个峰值可能会影响部分基因的表达,从而导致 SZ 的发生,这个结果与 Refseq 数据库对比显示,136 个峰值符合数据库中偏执型 SZ 的相关数据,23 个 lncRNA 则与其他 SZ 相关,这也证明 lncRNA 的异常可能是导致 SZ 发生的重要原因^[25]。这些研究说明 lncRNA 可能参与了 SZ 的基因调控,具有成为 SZ 生物学标志物的价值。

2.4 lncRNA 与其他精神疾病 lncRNA 还与其他精神疾病相关。Mercer 等^[26]对自闭症谱系障碍(ASD)患者和健康对照组进行了脑组织 lncRNA 微阵列检测研究,结果发现有 198 个 lncRNA 在 ASD 患者中表达异常,进一步采用 PCR 检验随机选取 5 个 lncRNA 进行对照,结果显示与微阵列检测结果一致;Barry 等^[27]的研究显示,AC068718 是导致女性患者发生创伤后应激障碍的一个危险位点,该 lncRNA 能够通过抑制

ataxia-7 的转录来参与脊髓小脑共济失调的发生和发展,其主要机制是与 miRNA 进行竞争结合位点来实现基因的调控,从而导致脊髓小脑共济失调的发生,Ataxia-8 反义链能够通过毒性 RNA 获得功能机制,从而参与到脊髓小脑共济失调的病理过程中^[28]; lncRNA 与 X 脆性综合征 (FXS) 的相关性研究中^[29],发现两个 lncRNA 的转录本 ASFMR1 和 FMR4 与 FXS 的发生有关,在 FXS 全突变中,FMR4 的表达下调,而 ASFMR1 的表达不变,FMR4 与 FMR1 共享一个双向启动子,前者的过度表达可能导致细胞大量增殖,而表达下调则会促进细胞凋亡,因此可以认为 FMR4 能够参与到 FXS 的病理过程中;在 lncRNA 于 Angelman 综合征的相关性研究中,泛素蛋白连接酶 E3A 的反转录本 (UBE3A-ATS) 与 UBE3A 的沉默有显著相关,因此 lncRNA 可能参与了 Angelman 综合征的病理生理过程^[30]。这些研究都表明,lncRNA 可能与精神疾病有着密切相关。

3 小 结

目前关于 lncRNA 的研究尚处于起步阶段,而且多数研究都围绕着肿瘤疾病开展,但随着研究的深入,更多的 lncRNA 机制被发现,其与精神疾病的相关性也逐渐被重视。目前 lncRNA 的研究大多集中在病理组织上,缺乏足够的外周血 lncRNA 研究数据,这是影响 lncRNA 作为各类疾病诊断及预后预测标志物的重要原因,因此需要加强该方面的研究。而且近年来关于 lncRNA 的研究主要集中在表达差异的分析上,由于 lncRNA 的种类多、功能多,可能对多种细胞通路产生影响,在机制研究上存在一定的困难,但相信随着研究的不断深入,lncRNA 能够为多种疾病的诊疗提供依据,是临床诊治突破的一个新方向。

参考文献

- [1] Clark B, Mattick S. Long noncodingRNAs in cell biology [J]. *Semin Cell Dev Biol*, 2011, 22(4): 366-376.
- [2] Mercer TR, Dinger ME, Sunkin SM, et al. Specific expression of long noncodingRNAs in the mouse brain[J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2008, 105(2): 716-721.
- [3] Guttman M, Donaghey J, Carey BW, et al. lincRNAs act in the circuitry controlling pluripotency and differentiation [J]. *Nature*, 2011, 477(7364): 295-300.
- [4] Meng L, Person RE, Beaudet AL. Ube3a-ATS is an atypical RNA polymerase II transcript that represses the paternal expression of Ube3a[J]. *Hum Mol Genet*, 2012, 21(13): 3001-3012.
- [5] Meyer P, Roelink H. The amino-terminal region of Gli3 antagonizes the Shh response and acts in dorsoventral fate specification in the developing spinal cord[J]. *Dev Biol*, 2003, 257(2): 343-355.
- [6] Hashimoto-Torii K, Motoyama J, Hui C, et al. Differential activities of Sonic hedgehog mediated by Gli transcription factors define distinct neuronal subtypes in the dorsal thalamus[J]. *Mech Dev*, 2003, 120(10): 1097-1111.
- [7] Lin N, Chang Y, Li Z, et al. An evolutionarily conserved long noncoding RNA TUNA controls pluripotency and neural lineage commitment[J]. *Mol Cell*, 2014, 53(6): 1005-1019.
- [8] Johnson R. Long non-coding RNAs in Huntington's disease neurodegeneration[J]. *Neurobiol Dis*, 2012, 46(2): 245-254.
- [9] Bae B, Xu H, Igarashi S, et al. p53 mediates cellular dysfunction and behavioral abnormalities in huntigton's disease[J]. *Neuron*, 2015, 47(1): 29-41.
- [10] Zuccato C, Tartari M, Crotti A, et al. Huntingtin interacts with REST/NRSF to modulate the transcription of NRSE-controlled neuronal genes[J]. *Nat Genet*, 2003, 35(1): 76-83.
- [11] Johnson R, Teh H, Jia H, et al. Regulation of neural macroRNAs by the transcriptional repressor REST [J]. *RNA*, 2009, 15(1): 85-96.
- [12] Khalil AM, Guttman M, Huarte M, et al. Many human large intergenic noncodingRNAs associate with chromatin-modifying complexes and affect gene expression[J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2009, 106(28): 11667-11672.
- [13] Pastori C, Wahlestedt C. Involvement of long noncodingRNAs in diseases affecting the central nervous system [J]. *RNA Biol*, 2012, 9(6): 860-870.
- [14] Chung W, Rudnicki D, Yu Lan, et al. A natural antisense transcript at the Huntington's disease repeat locus regulates HTT expression [J]. *Hum Mol Genet*, 2011, 20(17): 3467-3477.
- [15] Arisi I, D'onofrio M, Brandi R, et al. Gene expression biomarkers in the brain of a mouse model for Alzheimer's disease: mining of microarray data by logic classification and feature selection[J]. *J Alzheimers Dis*, 2011, 24(4): 721-738.
- [16] Lukiw WJ, Handley P, Wong L, et al. BC200 RNA in normal human neocortex, non-Alzheimer dementia (NAD), and senile dementia of the Alzheimer type (AD)[J]. *Neurochem Res*, 1992, 17(6): 591-597.
- [17] Mus E, Hof PR, Tiedge H. Dendritic BC200 RNA in aging and in Alzheimer's disease[J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2007, 104(25): 10679-10684.
- [18] Faghihi MA, Zhang M, Huang J, et al. Evidence for natural antisense transcript-mediated inhibition of microRNA function[J]. *Genome Biol*, 2010, 11(5): R56.
- [19] Tan L, Yu JT, Hu N, et al. Non-coding RNAs in Alzheimer's Disease[J]. *Mol Neurobiol*, 2013, 47(1): 382-393.
- [20] Massone S, Vassallo I, Fiorino G, et al. 17A, a novel non-coding RNA, regulates GABA B alternative splicing and signaling in response to inflammatory stimuli and in Alzheimer disease[J]. *Neurobiol Dis*, 2011, 41(2): 308-317.
- [21] Carrieri C, Cimatti L, Biagioli M, et al. Long non-coding antisense RNA controls Uchl1 translation through an embedded SINEB2 repeat[J]. *Nature*, 2012, 491(7424): 454-457.
- [22] Chen G, Qiu C, Zhang Q, et al. Genome-wide analysis of human SNPs at long intergenic noncodingRNAs[J]. *Hum Mutat*, 2013, 34(2): 338-344.
- [23] Poleskaya O, Haroutunian V, Davis L, et al. Novel putative nonprotein-coding RNA gene from 11q14 displays de-

- creased expression in brains of patients with schizophrenia[J]. J Neurosci Res, 2003, 74(1): 111-122.
- [24] Chubb E, Bradshaw J, Soares C, et al. The DISC locus in psychiatric illness[J]. Mol Psychiatry, 2008, 13(1): 36-64.
- [25] Nakata K, Lipska K, Hyde M, et al. DISC1 splice variants are upregulated in schizophrenia and associated with risk polymorphisms[J]. Proc Natl Acad Sci U S A, 2009, 106(37): 15873-15878.
- [26] Mercer TR, Qureshi IA, Gokhan S, et al. Long noncoding RNAs in neuronal-glial fate specification and oligodendrocyte lineage maturation[J]. BMC Neurosci, 2010, 11(11): 14.
- [27] Barry G, Briggs A, Vanichkina P, et al. The long non-coding RNA Gomafu is acutely regulated in response to neuronal activation and involved in schizophrenia-associated
- alternative splicing[J]. Mol Psychiatry, 2014, 19(4): 486-494.
- [28] Pruunsild P, Kazantseva A, Aid T, et al. Dissecting the human BDNF locus: bidirectional transcription, complex splicing, and multiple promoters[J]. Genomics, 2007, 90(3): 397-406.
- [29] Liao Q, Wang Y, Cheng J, et al. DNA methylation patterns of protein coding genes and long noncoding RNAs in female schizophrenic patients[J]. Eur J Med Genet, 2015, 58(2): 95-104.
- [30] Khalil M, Faghihi A, Modarresi F, et al. A novel RNA transcript with antiapoptotic function is silenced in fragile X syndrome[J]. PLoS One, 2008, 3(1): e1486.

(收稿日期: 2016-08-23 修回日期: 2016-10-25)

• 综 述 •

消化道微生物组与抑郁症*

杨 瑶 综述, 李擎天[△]审校

(上海市精神卫生中心检验科 200030)

关键词: 消化道微生物组; 抑郁症; 综述

DOI: 10.3969/j.issn.1673-4130.2017.06.011

文献标识码: A

文章编号: 1673-4130(2017)06-0749-04

消化道微生物群是人体微生态系统中, 占比最大、与人体健康最密切、涉及人体疾病最多的微生态系统, 尤以肠道微生物系统的种群组成最为多样和复杂, 即常说的“肠道微生物群”。肠道微生物群失调、病原菌数量过多、宿主免疫功能低下常导致各种疾病。近年来肠道微生物群与抑郁症的关系受到越来越多研究者的关注。

1 抑郁症及其临床和实验室诊断

重性抑郁障碍(MDD)也称抑郁症, 是一种以心境障碍为主要特征的综合征, 其基本表现是心境显著持久低落伴有思维和行为异常。世界卫生组织预计, 到 2020 年, 重症抑郁患者所致的功能性残疾将升至疾病总类的第二位^[1]。当前我国抑郁症的总患病率达 30% 左右, 与发达国家已很接近。随着经济社会的发展, 抑郁症的高发人群显示出一些新的特点, 由以下一些因素导致, 如老龄化、处于特殊的生理阶段(如怀孕和产后)、肢体残疾和失能、经历了手术治疗、迁徙引起的文化冲突等, 这些分布广泛而各具自身特点的人群都显示出不同程度的抑郁症高发倾向。

抑郁症发生病因和机制仍没有透彻阐明, 目前普遍认可的引起抑郁症的因素包括遗传因素、环境因素、体质因素、中枢神经介质的功能及代谢异常、精神因素等。研究发现, 多个相关基因的单核苷酸多态性与抑郁症的发病呈现相关性。脑源性神经营养因子(BDNF) Val-66Met 多态性^[2-3]、糖皮质激素受体(GR)多态性^[4]、下丘脑-垂体-肾上腺(HPA)轴失调^[5]、单核细胞趋化蛋白 1(MCP-1, 一种在先天免疫中起重要作用的细胞

因子)的基因的 A-2518G 多态性^[6]、PCLO 基因中单核苷酸多态性(SNP) rs2522833^[7]、脂质转运蛋白基因 ABCA13^[8]、MAOA 基因^[9]。

长期的抑郁会导致大脑萎缩, 特别是掌管思维反应的额叶体积缩小, 从而导致人的认知功能出现问题。对抑郁症的病因和机制的探讨是预防和干预治疗抑郁障碍的必然途径。现有研究多集中于对神经系统改变的研究, 聚焦于影像学及药物动力学等。近年来随着心理神经免疫学、细胞微生物学、微生物分子生态学等新兴学科崛起与发展, 及其向精神卫生领域的融合渗透, 伴随着分子生物学、基因组学和生物信息学等, 更是赋予了研究抑郁症新的理念、技术与方法, 对抑郁症的病因和机制的探讨提升到生理生态与环境(内环境与外环境)的崭新的高度。

近年来, 抑郁症患者的消化道微生物组改变引起人们的重视。临床医疗中发现, 包括抑郁症在内的许多精神性疾病患者伴有肠易激综合征等肠道疾病症状。而随着抑郁症症状的改善, 肠道疾病症状也有好转的趋势。心理治疗改善功能性胃肠道疾病^[10]。肠易激综合征是典型的感染或其他因素导致肠道菌群失调引起的一系列包括腹痛、腹胀、排便习惯改变和大便性状异常的临床综合征, 是最常见的一种功能性肠道疾病。肠易激综合征常伴有精神症状。而且, 抗抑郁药对部分肠易激综合征患者疗效显著。可见, 肠道菌群与精神性疾病关系密切。另一个值得注意的现象是, 有相当部分的重性抑郁障碍患者在发病初期表现为肠易激综合征等肠道疾病症状, 而从消化科治

* 基金项目: 上海市重性精神病重点实验室开放项目(13dz2260500)。

[△] 通信作者, E-mail: qingtianli@gmail.com。