

• 论 著 •

DCC、FAT3、DLG2、KTN1 基因多态性与海洛因依赖的相关性研究*

贾 维^{1,2}, 栾鹏飞^{1,2}, 马占兵^{1,2}, 彭 亮¹, 钟慧军^{1,2}, 朱永生³, 党 洁^{1,2△}

1. 宁夏医科大学基础医学院, 宁夏银川 750004; 2. 宁夏回族自治区生育力保持教育部重点实验室, 宁夏银川 750004; 3. 西安交通大学医学部法医学院法医物证系, 陕西西安 710061

摘 要:目的 探讨结肠癌缺失基因(DCC)、非典型钙黏蛋白 3 基因(FAT3)、成虫大盘基因同源物 2 (DLG2)和驱动结合蛋白 1 基因(KTN1)4 个单核苷酸多态性(SNP)位点与海洛因依赖之间的关系。方法 采用 SNaPshot SNP 分型技术对 396 例海洛因依赖患者(海洛因依赖组)及 401 例健康对照者(健康对照组)DCC(rs2270954)、FAT3(rs1318862)、DLG2(rs683250)和 KTN1(rs945270)位点进行基因分型,比较两组间各位点等位基因、基因型频率的差异,同时利用多维因子降维法(MDR)和二元 Logistic 回归分析 4 个位点基因间交互作用。结果 DCC(rs2270954)位点及 KTN1(rs945270)位点的等位基因和基因型频率在健康对照组和海洛因依赖组间差异有统计学意义($P < 0.05$),携带 DCC(rs2270954)A 等位基因及 KTN1(rs945270)C 等位基因的个体发生海洛因依赖的可能性更高。此外,DCC(rs2270954)与 KTN1(rs945270)位点间存在显著二维基因交互作用,提示二者可能通过上位效应影响 DCC 和 KTN1 的表达水平,进而异常调节中脑边缘奖赏系统,产生海洛因依赖。结论 DCC(rs2270954)及 KTN1(rs945270)位点基因多态性可能与海洛因成瘾有关,且二者可能通过交互作用影响大脑奖赏效应的调节。

关键词:海洛因依赖; 奖赏效应; 基因交互; 基因多态性

DOI:10.3969/j.issn.1673-4130.2021.08.001

中图法分类号:R394.6;R395.6;R749.6

文章编号:1673-4130(2021)08-0897-05

文献标志码:A

Association between polymorphism of DCC, FAT3, DLG2, KTN1 and heroin dependence*

JIA Wei^{1,2}, LUAN Pengfei^{1,2}, MA Zhanbing^{1,2}, PENG Liang¹, ZHONG Huijun^{1,2},
ZHU Yongsheng³, DANG Jie^{1,2△}

1. College of Basic Medicine, Ningxia Medical University, Yinchuan, Ningxia 750004, China; 2. Key Laboratory of Fertility Preservation and Maintenance of Ministry of Education, Yinchuan, Ningxia 750004, China; 3. Forensic Material Evidence, Institute of Forensic Medicine, Xi'an Jiaotong University Health Science Center, Xi'an, Shaanxi 710061, China

Abstract: Objective To investigate the association between 4 single nucleotide polymorphisms (SNPs) sites from Deleted in Colorectal Cancer (DCC), FAT atypical cadherin3 (FAT3), Discs large homolog 2 (DLG2) and Kinectin 1 (KTN1) genes and heroin dependence. **Methods** SNaPshot SNP technique was used to compare the allele and genotype frequencies of DCC(rs2270954), FAT3(rs1318862), DLG2(rs683250) and KTN1 (rs945270) between 396 heroin dependent individuals and 401 healthy controls. Furthermore, multifactor dimensionality reduction (MDR) and binary Logistic regression were used to analyze the gene interaction. **Results** The allele and genotype frequencies of DCC (rs2270954) and KTN1 (rs945270) showed the significant difference between healthy controls and heroin dependence group ($P < 0.05$). Individuals with DCC (rs2270954) A allele and KTN1 (rs945270) C allele may be more susceptible to heroin dependence. In addition, there was a significant two-dimensional interaction between DCC (rs2270954) and KTN1 (rs945270), suggesting that they may affect the expression of DCC and KTN1 genes through epistatic effects, and then abnormally regulate the brain reward system, resulting in heroin dependence. **Conclusion** DCC (rs2270954) and KTN1 (rs945270) may be associated with heroin dependence, and they may affect the regulation of brain re-

* 基金项目:国家自然科学基金项目(81960306);宁夏高等学校科学研究项目(NXCX2018120)。

作者简介:贾维,女,在读硕士研究生,主要从事基础医学方面的研究。△ 通信作者,E-mail:djjune1978@163.com。

本文引用格式:贾维,栾鹏飞,马占兵,等. DCC、FAT3、DLG2、KTN1 基因多态性与海洛因依赖的相关性研究[J]. 国际检验医学杂志, 2021,42(8):897-901.

warding effects through interaction.

Key words: heroin dependence; reward effect; gene interaction; gene polymorphism

海洛因依赖是一种在吸食海洛因后所引发的复杂的慢性复发性脑病,以强迫性觅药、药物滥用、机体对药物产生强烈精神和身体依赖性为主要特征^[1-2]。研究显示,遗传因素在海洛因依赖的发生中作用较大^[3-4]。与其他成瘾药物的特征一致,服用海洛因后会引起大脑伏隔核区域多巴胺神经元末梢大量释放多巴胺,从而引起药物的奖赏效应,这是造成药物成瘾、复发及强迫性觅药等依赖行为的基础^[3,5]。2015 年的一项全基因组关联分析(GWAS)研究显示,结肠癌缺失基因(DCC)、非典型钙黏蛋白 3 基因(FAT3)、成虫大盘基因同源物 2(DLG2)和驱动结合蛋白 1 基因(KTN1)多态性与人类大脑皮层下结构及中脑边缘腹侧区的活动相关,可能参与了中脑边缘奖赏效应的调节^[3]。为进一步明确以上 4 个基因单核苷酸多态性(SNP)与海洛因依赖的关联性,本研究通过 SNaPshot SNP 分型技术比较分析 DCC(rs2270954)、FAT3(rs1318862)、DLG2(rs683250)和 KTN1(rs945270)位点基因型及等位基因型在海洛因依赖患者与健康者间的分布差异及其基因间交互作用,以期在海洛因依赖人群易感基因的筛选和靶向治疗提供理论依据。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选择 2012 年 3 月至 2017 年 7 月在西安市精神卫生中心接受美沙酮维持治疗的 396 例汉族男性海洛因依赖患者为海洛因依赖组,平均年龄(47.03±5.95)岁,均无亲缘关系,患者均符合《美国精神障碍诊断和统计手册(第 4 版)》阿片类药物依赖性表现的诊断标准。所有患者均无肢体残疾,且无其他精神疾病。排除标准:有酒精、烟草、安非他命、巴比妥酸盐、苯二氮卓类药物或大麻依赖史的患者;同时服用其他可能影响中枢神经系统的处方药的患者;有癫痫发作史、血液系统疾病或严重的肝肾损害史等情况的患者。选择西安交通大学第一附属医院体检中心接受健康检查的 401 例健康汉族男性作为健康对照组,平均年龄(46.41±9.59)岁,均无阿片类等非法成瘾药物服用史,无精神、神经类疾病及其他内科疾病史。本研究通过西安交通大学医学部伦理委员会批准,所有受试者均签署知情同意书。

1.2 方法

1.2.1 标本采集及 DNA 提取 利用全血细胞 DNA 提取试剂盒 EZNA™ Blood DNA Midi(Omega Bio-Tek, Norcross, GA, USA)提取标本中 DNA。收集各研究对象全血 2 mL 加入 150 μL OB 蛋白酶,2.1 mL BL Buffer 和 20 μL RNase A,高速涡旋混匀 1 min,65 ℃水浴 15 min 后加入 2.2 mL 无水乙醇。将 DNA Midi 结合柱套在 15 mL 收集管中,将上述混合液转

移至 DNA Midi 结合柱中以 4 000×g 离心 5 min 后加入 3 mL HB Buffer 再次离心。随后 DNA Wash Buffer 清洗 DNA 后,利用预热的 1.5 mL Elution Buffer 洗脱 DNA 至新的 1.5 mL 无酶 EP 管中,−20 ℃保存。

1.2.2 SNP 筛选 通过 Haploview 4.2 软件对 4 个基因的标签 SNPs 进行筛选, $r^2\geq 0.8$;最小等位基因频率(MAF) >0.05 ,见表 1。

表 1 DCC、FAT3、DLG2、KTN1 基因 SNP 位点相关信息				
基因	染色体位置	定位	等位基因	MAF
DCC	53530928	3'UTR	C/A	0.222
FAT3	92273935	Intron1	C/T	0.462
DLG2	83565125	Intron14	A/G	0.461
KTN1	55733755	Intergenic variant	C/G	0.343

1.2.3 基因分型 使用 SNaPshot SNP 分型技术对 DCC、FAT3、DLG2 和 KTN1 基因的 4 个 SNP 进行基因分型。(1)双蒸水稀释标本 DNA 至 5 ng/μL,加入 1 U HotStarTaq 聚合酶(Qiagen Inc., USA)扩增目标 SNP 所在片段,总体积 5 μL,PCR 反应条件:94 ℃ 30 s,94 ℃ 20 s,56 ℃ 30 s,72 ℃ 30 s,共 45 个循环;最终 72 ℃ 30 s。(2)碱性磷酸酶去除剩余 dNTP。(3)针对 SNP 的单碱基延伸反应:反应体系为 0.755 μL 无酶水、0.2 μL 10×iPLEX 缓冲液、0.2 μL 终止混合物、0.041 μL iPLEX 酶(Sequenom),0.804 μL 10 μmol 的延伸引物;反应条件为 94 ℃ 30 s;94 ℃ 5 s,52 ℃ 5 s,80 ℃ 5 s,共 40 个循环;最后 72 ℃ 3 min。(4)终止反应物中加入 6 mg 阳离子交换树脂(Sequenom)脱盐,使用 MassARRAY Nano-dispenser(Sequenom)将最终的分型产物点样到一块 384 孔的 spectroCHIP(Sequenom)上,并用基质辅助激光解吸电离飞行时间质谱(MALDI-TOF)进行分析。(5)最终结果由 MassARRAY RT 软件系统(版本号 3.0.0.4)实时读取,并由 MassARRAY Typer 软件系统(版本号 3.4)完成基因分型分析。(6)随机抽取 5%的标本(55 例受试者)进行二次基因分型,重复率 100%,提示分型结果可信。

1.3 统计学处理 采用 SPSS22.0 建立本地数据库,采用在线 SNP 分析软件包 SNPSstats(<https://www.snpstats.net/>)统计分析。基因型、等位基因频率与 Hardy-Weinberg 平衡的符合程度采用 Pearson χ^2 检验,相对危险度采用比值比(OR)和 95%可信区间(95%CI)确定。基因交互分析采用多维因子降维法(MDR, <http://sourceforge.net/projects/mdr/>)及二元 Logistic 回归法,选取双侧检验进行计算,以 $P<$

0.05 为差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 Hardy-Weinberg 平衡分析 海洛因依赖组和健康对照组间 4 个 SNP 位点基因型与等位基因型频率分布差异无统计学意义($P>0.05$),符合 Hardy-Weinberg 平衡定律,说明研究对象来自同一群体,具有良好的代表性。

2.2 基因分型 海洛因依赖组和健康对照组经过年龄校正后,DCC(rs2270954)、FAT3(rs1318862)、DLG2(rs683250)和 KNT1(rs945270)位点基因型及等位基因频率结果见表 2。结果显示,DCC(rs2270954)及 KNT1(rs945270)位点的等位基因和基因型频率在两组

间差异有统计学意义($P<0.05$)。海洛因依赖组 DCC(rs2270954)的 C 等位基因频率($P=0.005$, $OR=0.723$,95%CI:0.576~0.908)和 KNT1(rs945270)的 G 等位基因频率($P=0.004$, $OR=0.698$,95%CI:0.547~0.891)相较于健康对照组显著降低,提示其可能是海洛因依赖的保护性因素,而携带 DCC(rs2270954)的 A 等位基因及 KNT1(rs945270)的 C 等位基因的个体发生海洛因依赖的可能性更高。此外,在本研究中 FAT3(rs1318862)和 DLG2(rs683250)位点的等位基因和基因型频率在海洛因依赖组和对照组之间差异无统计学意义($P>0.05$),提示其与海洛因依赖发病风险增高并无关联。

表 2 4 个 SNP 基因型和等位基因频率在两组间的比较[n(%)]

基因	基因型	海洛因依赖组($n=396$)	健康对照组($n=401$)	χ^2	P	$OR(95\%CI)$
DCC(rs2270954)	CC	206(52.0)	246(61.3)	7.632	0.022	0.684(0.516~0.907)
	CA	156(39.4)	132(32.9)			1.318(0.986~1.761)
	AA	34(8.6)	23(5.7)			1.567(0.905~2.715)
	C 等位基因	568(71.7)	624(77.8)	7.832	0.005	0.723(0.576~0.908)
	A 等位基因	224(28.3)	178(22.2)			
FAT3(rs1318862)	CC	150(38.1)	145(36.2)	2.665	0.264	0.854(0.624~1.170)
	CT	170(43.1)	194(48.4)			0.981(0.743~1.295)
	TT	74(18.8)	62(15.5)			1.228(0.879~1.064)
	C 等位基因	470(59.3)	484(60.3)	0.082	0.774	0.971(0.795~1.187)
	T 等位基因	318(40.2)	318(39.7)			
DLG2(rs683250)	AA	100(25.3)	114(28.4)	1.868	0.393	0.854(0.624~1.170)
	GA	200(50.5)	204(50.9)			0.981(0.743~1.295)
	GG	96(24.2)	83(20.7)			1.228(0.879~1.714)
	A 等位基因	400(50.5)	432(53.9)	1.803	0.179	0.874(0.718~1.064)
	G 等位基因	392(49.5)	370(46.1)			
KTN1(rs945270)	GG	234(59.4)	269(67.1)	9.346	0.009	0.730(0.545~0.977)
	GC	132(33.5)	120(29.9)			1.159(0.858~1.566)
	CC	28(7.1)	12(3.0)			2.442(1.222~4.880)
	G 等位基因	600(75.8)	658(82.0)	8.383	0.004	0.698(0.547~0.891)
	C 等位基因	188(23.7)	144(18.0)			

2.3 基因交互分析 利用二元 Logistic 回归及 MDR,本研究分析了 4 个 SNP 的基因交互作用。通过 MDR 分析 4 个 SNP 间潜在的高维交互作用,通过交叉验证一致性及检验精确度进行确认。以是否有海洛因依赖(对照=0,病例=1)为因变量,以 4 个 SNP 作为自变量进行赋值(0=0 个风险等位基因,1=1 个风险等位基因,2=2 个风险等位基因)。DCC

(rs2270954)位点为一阶最优模型($P<0.05$);DCC(rs2270954)与 KTN1(rs945270)为二阶最优模型($P<0.0001$);DCC(rs2270954)、DLG2(rs683250)和 KTN1(rs945270)的组合为三阶最优模型($P<0.0001$),此外本研究发现 4 个 SNP 间在四阶水平的交互同样有统计学意义($P<0.0001$)。所有模型均经过 1 000 次置换检验,见表 3。

同时,利用二元 Logistic 回归分析 4 个 SNP 位点间在二阶、三阶和四阶水平的相乘交互作用,见表 4。在构成的 11 种交互作用模型中,DCC(rs2270954)×KTN1(rs945270)($P<0.01$)为仅有的在二阶模型中存在显著相乘交互作用的组合。此外,在 4 种三阶交

互模型中,有 3 种组合在健康对照组和海洛因依赖组间存在显著交互作用,其中 DCC(rs2270954)×DLG2(rs683250)×KTN1(rs945270)组合的显著交互作用在 MDR 结果中得到验证。本研究并未发现四阶交互作用。

表 3 MDR 检测 4 个 SNP 位点基因间交互作用

交互模型	训练平衡 准确度(%)	检验平衡 准确度(%)	χ^2	P	交叉一致性 (n/n)
DCC(rs2270954)	54.57	51.47	6.256 7	0.012 4	8/10
DCC(rs2270954)、KTN1(rs945270)	57.90	56.68	19.536 9	<0.000 1	10/10
DCC(rs2270954)、DLG2(rs683250)、KTN1(rs945270)	60.20	57.04	33.049 5	<0.000 1	9/10
DCC(rs2270954)、DLG2(rs683250)、FAT3(rs1318862)、KTN1(rs945270)	63.96	54.05	56.094 1	<0.000 1	10/10

表 4 二元 Logistic 回归法检测 4 个 SNP 位点基因间交互作用

相乘交互模型	χ^2	P	OR(95%CI)
DCC(rs2270954)×DLG2(rs683250)	0.122	0.726	0.802(0.233~2.758)
DCC(rs2270954)×FAT3(rs1318862)	0.422	0.516	1.509(0.436~5.226)
DCC(rs2270954)×KTN1(rs945270)	14.191	0.007	0.408(0.184~0.907)
DLG2(rs683250)×FAT3(rs1318862)	1.013	0.314	1.875(0.551~6.375)
DLG2(rs683250)×KTN1(rs945270)	0.079	0.779	0.827(0.219~3.120)
FAT3(rs1318862)×KTN1(rs945270)	1.834	0.176	0.441(0.135~1.443)
DCC(rs2270954)×DLG2(rs683250)×FAT3(rs1318862)	0.430	0.512	2.363(0.181~30.927)
DCC(rs2270954)×FAT3(rs1318862)×KTN1(rs945270)	21.831	0.005	0.475(0.204~1.105)
DLG2(rs683250)×FAT3(rs1318862)×KTN1(rs945270)	17.536	0.025	0.589(0.080~4.313)
DCC(rs2270954)×DLG2(rs683250)×KTN1(rs945270)	17.116	0.029	0.640(0.175~2.334)
DCC(rs2270954)×DLG2(rs683250)×FAT3(rs1318862)×KTN1(rs945270)	26.047	0.053	0.608(0.293~1.261)

3 讨 论

药物依赖被认为是成瘾药物通过影响中脑边缘多巴胺系统,也就是大脑中枢奖赏活动区域过度释放多巴胺,刺激大脑中枢系统产生愉悦感而引发的,因此能够参与中脑边缘奖赏效应调节的基因都是潜在的药物成瘾易感基因^[5]。

有研究发现,DCC、FAT3、DLG2 及 KTN1 基因多态性与人类大脑皮层下结构及中脑边缘腹侧区的活动相关,可能参与了中脑边缘奖赏效应的调节,且 DCC 基因 rs16956878、rs12607853 和 rs2292043 与海洛因依赖的发生密切相关,可能是调控海洛因依赖发生的关键效应分子^[6],而其他几个基因与海洛因依赖的关联性目前尚未见报道。本研究结果显示,DCC(rs2270954)位点的等位基因和基因型频率在健康对照组和海洛因依赖组之间差异有统计学意义($P<0.05$),携带 DCC(rs2270954)A 等位基因的个体可能对海洛因依赖更为易感,进一步说明 DCC 可能是引起海洛因依赖风险增高的潜在易感基因。

DCC 基因定位于 18q21.3,是中脑边缘皮质多巴胺系统的重要组成部分与功能决定因素^[7]。作为神经生长因子 Netrin-1 的受体,DCC 参与了 Netrin-1 依赖性联合神经元轴突的生长^[8-10],在突触可塑性、轴突引导、昼夜节律维持等方面发挥作用^[11-12]。DCC(rs2270954)位点位于 DCC 基因 3'非编码区,有研究显示,该位点与精神分裂症的发生密切相关,推测其可能通过影响 DCC mRNA 与特定 microRNA 的靶向结合,改变 DCC 蛋白质稳定性或 mRNA 的翻译,从而调控 DCC 基因的表达水平^[13]。本研究结果显示,携带 DCC(rs2270954)A 等位基因的个体更易于对海洛因等成瘾药物产生依赖,这可能是由于该位点的变异影响 DCC 的表达,从而影响大脑中枢活动区域多巴胺能神经元突触的可塑性所致。

KTN1 基因定位于 14q22.1,其编码的 KTN1 作为驱动结合蛋白,能够通过与驱动蛋白相结合参与细胞内囊泡的转运及膜形态与结构的维持^[14]。本研究发现 KTN1(rs945270)位点的 C 等位基因频率与海

洛因依赖的发病风险具有一定关系。rs945270 位点属于基因间 SNP,有研究显示,该位点 C 等位基因能够显著促进 KTN1 的表达,从而通过增加大脑壳核灰质体积促进中脑多巴胺能神经元释放多巴胺^[15]。

DCC(rs2270954)和 KNT1(rs945270)位点除了基因型与等位基因频率在海洛因依赖组和对照组间差异有统计学意义($P < 0.05$)外,通过基因交互分析发现,二者对海洛因依赖的发病风险还存在统计学意义的交互作用,提示二者可能通过相互作用影响 DCC 和 KTN1 的表达,继而异常调节中脑边缘多巴胺系统,增加海洛因依赖的发病风险。

FAT3 属于非典型钙黏蛋白家族,是一种钙离子依赖性黏附蛋白^[16]。研究显示,FAT3 的异常表达能影响大脑尾壳核体积的大小,从而在个体行为动作、习惯养成和药物依赖等方面发挥重要调节作用^[6]。DLG2 是突触后致密结构的支架蛋白,而突触后致密结构已被证实与海洛因依赖相关^[12]。然而,本研究并未发现 FAT3(rs1318862)和 DLG2(rs683250)位点与海洛因依赖之间存在相关性。虽然 FAT3(rs1318862)、DLG2(rs683250)并不是海洛因依赖的独立危险因素,但是其可能通过与 DCC(rs2270954)和 KNT1(rs945270)的交互作用,参与海洛因依赖的发生。

本研究尚存在很多不足。作为一类受环境、人种等差异影响的高度异质性多基因遗传病,仅在单一人群建立个别位点与海洛因依赖间的关联性远远不够,因此有必要在将来进一步扩大研究群体,加大 SNP 位点数量后全面研究基因多态性与海洛因依赖的关联性,同时进一步通过交互分析研究海洛因依赖与家庭环境、亲人态度、个体人格特征等环境风险因子间的交互作用。

综上所述,本文研究了 DCC(rs2270954)、FAT3(rs1318862)、DLG2(rs683250)和 KNT1(rs945270)位点 SNP 与海洛因依赖的关联,结果显示 DCC(rs2270954)及 KTN1(rs945270)位点 SNP 可能与海洛因成瘾有关,且二者可能通过交互作用影响大脑奖赏效应的调节。本研究将为海洛因依赖人群易感基因的筛选和靶向治疗提供一定理论依据。

参考文献

- [1] QIAN Y, GILLILAND T K, MARKOWITZ J S. The influence of carboxylesterase 1 polymorphism and cannabidiol on the hepatic metabolism of heroin[J]. *Chem Biol Interact*, 2020, 316: 108914.
- [2] CARMACK S, KEELEY R J, VENDRUSCOLO J C, et al. Heroin addiction engages negative emotional learning brain circuits in rats[J]. *J Clin Invest*, 2019, 129(6): 2480-2484.
- [3] HIBAR D P, STEIN J L, RENTERIA M E, et al. Common genetic variants influence human subcortical brain structures[J]. *Nature*, 2015, 520(7546): 224-229.
- [4] CHEN S J, LIAO D L, SHEN T W, et al. Genetic signatures of heroin addiction[J]. *Medicine (Baltimore)*, 2016, 95(31): e4473.
- [5] PANDRIA N, KOVATSI L, VIVAS A B, et al. Resting-state Abnormalities in Heroin-dependent Individuals[J]. *Neuroscience*, 2018, 378: 113-145.
- [6] LI Y, QIAO X M, YIN F Y, et al. A Population-Based study of four genes associated with heroin addiction in Han Chinese[J]. *PLoS One*, 2016, 11(9): e0163668.
- [7] POKINKO M, GRANT A, SHAHABI F, et al. Dcc haploinsufficiency regulates dopamine receptor expression across postnatal lifespan[J]. *Neuroscience*, 2017, 346: 182-189.
- [8] LI H J, QU N, HUI L, et al. Further confirmation of nectrin 1 receptor (DCC) as a depression risk gene via integrations of multi-omics data[J]. *Transl Psychiatry*, 2020, 10(1): 98.
- [9] REYNOLDS L M, POKINKO M, TORRES-BERRÍO A, et al. DCC receptors drive prefrontal cortex maturation by determining dopamine Axon targeting in adolescence[J]. *Biol Psychiatry*, 2018, 83(2): 181-192.
- [10] TORRES-BERRÍO A, LOPEZ J P, BAGOT R C, et al. DCC confers susceptibility to depression-like behaviors in humans and mice and is regulated by miR-218[J]. *Biol Psychiatry*, 2017, 81(4): 306-315.
- [11] YAN P, QIAO X M, WU H, et al. An association study between genetic polymorphisms in functional regions of five genes and the risk of schizophrenia[J]. *J Mol Neurosci*, 2016, 59(3): 366-375.
- [12] WANG X, CHEN Q Q, YI S, et al. The microRNAs let-7 and miR-9 down-regulate the axon-guidance genes Ntn1 and Dcc during peripheral nerve regeneration[J]. *J Biol Chem*, 2019, 294(10): 3489-3500.
- [13] GRANT A, FATHALLI F, ROULEAU G, et al. Association between schizophrenia and genetic variation in DCC: a case-control study[J]. *Schizophr Res*, 2012, 137(1/3): 26-31.
- [14] SASAKI T, TSUTSUMI M, OTOMO K, et al. A novel Katanin-Tethering machinery accelerates cytokinesis[J]. *Curr Biol*, 2019, 29(23): 4060-4070. e3.
- [15] MAO Q, WANG X, CHEN B, et al. KTN1 Variants Underlying Putamen Gray Matter Volumes and Parkinson's Disease[J]. *Front Neurosci*, 2020, 14: 651.
- [16] FULFORD A D, MCNEILL H. Fat/dachsous family cadherins in cell and tissue organisation[J]. *Curr Opin Cell Biol*, 2020, 62: 96-103.

(收稿日期:2020-09-23 修回日期:2021-01-17)