

MAOA 基因与精神分裂症的关系研究

郁德波¹, 林志雄², 林举达²

(1. 广东医科大学第一临床医学院, 广东 湛江 524001;

2. 广东医科大学附属医院精神心理科, 广东 湛江 524001)

摘要:精神分裂症是一种慢性精神疾病, 目前关于精神分裂症的病因尚未明确, 但遗传因素在精神分裂症的发展中起到关键作用。现有有效的抗精神病药物都是多巴胺受体阻断剂在起作用, 而单胺氧化酶 A(MAOA) 可通过氧化脱氨作用降解胺类神经递质, 进一步探究 MAOA 及其基因多态性与精神分裂症之间的关联, 对揭示精神分裂症发病机理有重要意义。基于此, 本文主要从生物学特征、功能作用、单核苷酸多态性等方面对近年来 MAOA 基因与精神分裂症之间的关系进行综述, 以期临床治疗精神分裂症提供参考。

关键词:单胺氧化酶 A; 精神分裂症; 基因多态性

中图分类号: R749.3

文献标识码: A

DOI: 10.3969/j.issn.1006-1959.2023.16.039

文章编号: 1006-1959(2023)16-0189-04

Study on the Relationship Between MAOA Gene and Schizophrenia

YU De-bo¹, LIN Zhi-xiong², LIN Ju-da²

(1. The First Clinical College of Medicine, Guangdong Medical University, Zhanjiang 524001, Guangdong, China;

2. Department of Psychiatry, Affiliated Hospital of Guangdong Medical University, Zhanjiang 524001, Guangdong, China)

Abstract: Schizophrenia is a chronic mental illness, the etiology of schizophrenia is not clear, but genetic factors play a key role in the development of schizophrenia. Currently, effective antipsychotic drugs act as dopamine receptor blockers, and monoamine oxidase A (MAOA) can degrade amine neurotransmitters through oxidative deamination. Further exploring the association between MAOA and its gene polymorphism and schizophrenia is of great significance for explaining the pathogenesis of schizophrenia. Based on this, this article mainly reviews the relationship between MAOA gene and schizophrenia in recent years from the aspects of biological characteristics, functional role, single nucleotide polymorphism, etc., in order to provide reference for clinical treatment of schizophrenia.

Key words: Monoamine oxidase A; Schizophrenia; Gene polymorphism

精神分裂症(schizophrenia)是一种严重、复杂的精神障碍,其特征是阳性症状(幻觉、妄想以及与现实脱节的精神病性症状)、阴性症状(缺乏自发性言语、社交退缩和无动机行为)和认知功能受损。有证据表明^[1], 常见和罕见的遗传变异, 以及不同的环境因素都会导致其发病, 特定拷贝数变异也被证明与精神分裂症有关。单胺氧化酶 A (monoamine oxidase A, MAOA) 催化单胺神经递质, 包括多巴胺、5-羟色胺(5-HT, 血清素)和去甲肾上腺素^[2]。MAOA 在情绪调节中也起着关键作用^[3]。Buckholtz JW 等^[4]发现具有与低 MAOA 活性相关的多态性变异者在对环境和社会线索的情绪处理反应中表现出一定障碍, 且 MAOA 酶活性与男性的冲动行为密切相关。人脑中的 MAOA 酶活性受 MAOA 基因多态性的影

响^[5]。因此, 更进一步阐明 MAOA 基因与精神分裂症的关系, 有助于拓展对精神分裂症病理机制研究的理解, 从而更好地探究大脑的神经调控网络, 改善患者的预后。本文综述主要从 MAOA 的生物学特征、功能作用、单核苷酸多态性等方面叙述近年来 MAOA 基因与精神分裂症之间的关系和研究进展, 以期临床治疗精神分裂症提供参考。

1 MAOA 的生物学特征

单胺氧化酶(MAO)是一种线粒体酶, 可降解神经递质去甲肾上腺素、多巴胺和血清素。低 MAO 活性曾被建议作为易患精神分裂症的生物标志物^[6]。这种酶有 A 和 B 两种形式, 它们有两个独立的基因编码, 两个基因都有 15 个外显子, 并且在 Xp11.23-11.4 处彼此相邻。MAOA 和 MAOB 都使多巴胺脱氨基, 但具有不同的特征, MAOA 优先使 5-羟色胺和去甲肾上腺素脱氨基, 而 MAOB 优先使苯乙胺和苄胺脱氨基。MAOA 和 MAOB 的表达在发育过程中也不同, MAOA 活性在胎儿大脑中出现在 MAOB 之前, 但 MAOB 活性在成人脑中更高。这两个基因都位于 Xp11, 该区域最近有几个来自精神分裂症的

作者简介: 郁德波(1994.12-), 男, 广东湛江人, 硕士研究生, 主要从事精神疾病机制及治疗研究

通讯作者: 林举达(1961.3-), 男, 广东阳春人, 本科, 主任医师, 硕士生导师, 主要从事精神疾病机制及治疗工作

同胞对和多重家族基因组扫描的阳性 LOD 分数^[7]。

2 MAOA 的功能

MAO 是一种上具有多个结合部位的单一分子酶,MAOA 和 MAOB 负责不同单胺类神经递质的氧化脱氨作用。MAOA 主要定位于儿茶酚胺能(多巴胺能和去甲肾上腺素能)神经元。在外周组织中,MAOA 定位于成纤维细胞和胎盘、肝脏和胃肠道。脑组织中的 MAO 随年龄增加、神经胶质细胞的增多其活性增强。MAO 能分解儿茶酚胺类激素,可间接反映心脏交感神经功能^[8]。有实验^[9]将在单胺氧化酶 A 基因剔除的幼鼠大脑中,血清素的浓度是野生型幼鼠的 9 倍,表明缺乏 MAOA 的小鼠幼崽的血清素代谢发生了显著改变,行为发生了严重改变,这两种现象相互关联。在成年人中,大脑皮层中存在高浓度的 MAOA,特别是在内侧额叶和扣带回区域,以及在皮质下区域、海马钩回、丘脑内侧枕和下丘脑等区域;反而在纹状体和苍白球中的含量非常低,其浓度在小脑皮层和白质中发现的表达最低^[10]。

3 MAOA 基因多态性

相关研究发现,与精神分裂症相关的 MAOA 基因多态性包括以下 4 个方面:①MAOA 基因编码区上游 1.2 kb 的可变串联重复序列(uVNTR)的多态性是研究较多的位点,一般包含 2 次重复等位基因序列(repeat),广泛研究将常见的 4R、3.5R 等位基因称为高活性(H)型,将常见的 3R、2R、5R 等位基因称为活性(L)型^[11]。最近研究发现^[12],位于 uVNTR 上游约 500 bp 处,存在一个新的 VNTR,即远端(d) VNTR,其存在于 8R、9R、10R、11R 或 12R 中,并和 uVNTR 参与两种 MAOA 亚型的表达。不同活性等位基因可能影响神经递质平衡,MAOA 酶的高活性表达水平,可能增加精神分裂症发生的风险,MAOA 酶的较低表达水平可能发挥保护作用^[13];②T941G(rs6323)是位于 MAOA 基因第 8 外显子上,是 MAOA 基因多态性重要位点。其中 T 等位基因转录的 MAOA 酶活性较低,G 等位基因转录的 MAOA 酶活性较高。依据单胺缺陷假说^[14],高活性的等位基因可能通过编码高活性单胺降解酶 MAOA 降解更多的单胺类神经递质,从而导致生理功能受损;③SNP rs1137070 和 T941G(rs6323)是分别位于外显子 14 和 8 的两个同义变异,MAOA 的 rs1137070 多态性是位于 MAOA 基因第 1460 位的限制性核酸内切酶位点,rs1137070 的 C 等位基因缺少限制性核酸内切酶位点,并且与较低的 MAOA 活性相关^[15];④SNP

rs3027407 也是 MAOA 在精神疾病患者群体中一个常见的多态性位点,MAOA 基因 rs3027407 多态性位点与精神分裂症情绪障碍显著相关^[16]。

4 MAOA 基因多态性与精神分裂症的关系

MAOA 启动子区域中的 VNTR 多态性因其对转录活性的影响而引起了对 MAOA 活性遗传控制的广泛研究。单核苷酸多态性(SNP)标记是目前最有发展前途的一类新型 DNA 标记。Culej J 等^[17]研究结果显示在调整了所有重要的疾病记忆预测因子(男性、婚姻状况、教育和就业状况)等后,发现 MAOA-uVNTR 多态性的低活性等位基因与精神分裂症显著相关。Sun Y 等^[18]以中国人群为研究对象,结果表明 rs6323(T)等位基因、rs1137070(C)等位基因与 VNTR(L)组成的单倍型可能是女性偏执型精神分裂症的危险因素,而 rs6323(T)等位基因、rs1137070(C)等位基因与 VNTR(H)组成的单倍型可能会降低患病风险。相关研究结果随后在日本人群中得到验证,Tanifuji T 等^[12]以 MAOA 基因启动子中的两个 VNTR(uVNTR 和 dVNTR)及其相关的 SNP(rs6323 和 rs1137070)基因分型进行分析,结果发现两个 VNTR 和两个 SNP 组成的单倍型与女性精神分裂症显著相关。Liu Z 等^[19]分析发现,携带 T 等位基因 MAOA 多态性位点 rs1137070 基因型与欧洲和亚洲精神分裂症及抑郁症人群存在相关性。Shen Z 等^[20]研究发现,MAOA 多态性位点 rs1137070 的低活性相关 C 等位基因增加了对海洛因成瘾的易感性,且海洛因滥用与认知受损存在关联。最新一项在墨西哥人群中的病例对照研究表明精神分裂症患者的阴性症状严重程度可能与 MAOA 和 MAOB 基因的修饰变异有关,特别是与情感淡漠有关^[21]。Hwang IW 等^[22]对 275 例韩国精神分裂症患者进行研究,发现主要等位基因(rs6323 中的 G 等位基因、rs1137070 中的 T 等位基因、rs3027407 中的 A 等位基因)和单倍型(GTA 和 TCG 单倍型)与男性精神分裂症患者的发病密切相关,在情感受限和情感迟钝方面的表现尤为明显。以上研究说明 MAOA 基因多态性与精神分裂症密切相关。

此外,MAOA 基因多态性与精神分裂症患者的暴力行为也存在一定的关联。由于妄想幻觉支配或药物滥用等原因,精神分裂症患者常出现精神运动性兴奋,往往与侵略攻击行为有关^[23]。相关研究表明^[24]脑中的低落性 MAOA 活动与较高的攻击倾向密切相关,先天性 MAOA 缺乏症以及低活性 MAOA

变异体与反社会行为和暴力行为的风险高度相关,在有虐待儿童史的男性中尤为明显。Hollerbach P等^[25]对青少年的研究结果显示,具有MAOA“长”变异13岁以下的男性更有可能表现精神病性特征,而13岁以上的男性更有可能表现出“短”变异。多巴胺能系统已被证明是在精神分裂症的病因学中具有重要作用。随着前额皮质中睾酮的增加,MAOA活性降低,导致降解减少和多巴胺和肾上腺素水平升高^[26]。虽然儿童的睾酮水平低且MAOA活性高,但MAOA-L可能会影响神经递质平衡,导致MAOA酶的表达水平增高,从而增加精神病性症状的风险。由于男性青少年在13岁之后睾酮水平显著增加,因此睾酮可能是MAOA多态性与精神病相互作用的一个影响因素^[27]。

然而,关于MAOA基因多态性与精神分裂症的研究,也存在阴性结果。石玉中等^[28]的研究中未发现MAOA等位基因频率和基因型分布在两组人群中存在显著性差异,提示MAOA基因多态性与精神分裂症可能并无关联。Hwang IW等^[22]对精神分裂症与MAOA VNTR启动子多态性的关联性进行研究,结果显示精神分裂症患者和健康对照者的MAOA VNTR启动子基因型频数和等位基因频率比较,差异无统计学意义。上述大部分研究以病例对照作为研究方法,但结果并不一致甚至相反,可能与研究对象的区域及族群不同,所采用的疾病诊断标准不明确,或未使用统一的诊断方法,以及所选的基因多态性位点不同有关。此外,精神分裂症的症状各式各样,虽然有国际统一标准,但研究者对于精神分裂症患者不同症状的判断存在差别,且精神分裂症患者可能同时患有其他精神疾病,如抑郁症等,可能会影响阴性症状的判断。除基因影响精神疾病之外,心理社会因素在现代人类主要疾病中也占据了不可忽视的重要作用,1977年提出的生物医学模式往往忽视社会、心理维度,仅关注导致疾病的生物化学因素。因此验证单一基因的多态性与精神分裂症的关系,可能难以得到彰明较著的结论。

5 MAOA启动子甲基化与精神分裂症的关联研究

MAOA的活性直接由其启动子的一个关键区域控制,该区域位于-71~-40 bp,在不同的人类细胞系中,该区域的缺失会使活性降低64%~83%。一些转录因子与该区域结合,包括特异性蛋白1(Sp1)、GATA2和TBP。这些因素协同作用以增强MAOA表达^[24]。DNA甲基化在基因功能的调节中起着至

重要的作用,例如基因印记和X染色体失活。许多研究调查了DNA甲基化与精神障碍之间的关系,发现异常的DNA甲基化与精神分裂症、双相情感障碍和抑郁症有关^[29]。此外,各种环境因素和基因组之间的相互作用可能诱导基因表达变化,导致MAO活性改变,从而导致不同的行为表型和各种精神疾病。Shumay E等^[30]分析了白细胞中的MAOA甲基化并测量了大脑MAOA水平,发现MAOA启动子的DNA甲基化状态的改变介导脑MAOA水平的正常变异。Checknita D等^[31]发现MAOA启动子区域中的甲基化将导致MAOA基因表达下调和MAOA活性降低。除精神分裂症外,MAOA的DNA甲基化还与其他精神障碍有关,并且具有性别依赖性,可能与MAOA位于X染色体上相关。

6 总结

多巴胺受体拮抗剂能与多巴胺受体结合并使其功能减弱的药理作用在精神疾病治疗中具有举足轻重的地位,D1R~D5R共5个受体成员是治疗精神分裂症等精神类疾病的热门药物靶点,尤其是D1R和D2R。MAOA降解单胺类神经递质,因此该基因在精神分裂症中受到广泛研究。精神分裂症是一种复杂的多基因遗传病,遗传因素对该疾病有重大的影响,虽然基因的遗传变异在表型形成的作用是渺小的,但是多个变异积累下可能会导致DNA和组蛋白的化学修饰。所以未来研究要在扩大样本量的基础上,全面理解MAOA基因在精神分裂症中的作用,开展更多MAOA基因多态性与抗精神病药物的药效之间的关联性研究,为个体化治疗精神分裂症提供更多依据。

参考文献:

- [1]Merikangas AK,Shelly M,Knighton A,et al.What genes are differentially expressed in individuals with schizophrenia? A systematic review[J].Mol Psychiatry,2022,27(3):1373-1383.
- [2]Haberstick BC,Lessem JM,Hewitt JK,et al.MAOA genotype, childhood maltreatment, and their interaction in the etiology of adult antisocial behaviors[J].Biol Psychiatry,2014,75(1):25-30.
- [3]Müller DJ,Serretti A,Sicard T,et al.Further evidence of MAO-A gene variants associated with bipolar disorder [J].Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet,2007,144B(1):37-40.
- [4]Buckholtz JW,Meyer-Lindenberg A.MAOA and the neuro-genetic architecture of human aggression [J].Trends Neurosci, 2008,31(3):120-129.
- [5]Balcuniene J,Emilsson L,Oreland L,et al.Investigation of the functional effect of monoamine oxidase polymorphisms in human brain[J].Hum Genet,2002,110(1):1-7.

- [6]Wyatt RJ,Murphy DL,Belmaker R,et al.Reduced monoamine oxidase activity in platelets: a possible genetic marker for vulnerability to schizophrenia [J].Science,1973,179(4076): 916-918.
- [7]Norton N,Kirov G,Zammit S,et al.Schizophrenia and functional polymorphisms in the MAOA and COMT genes: no evidence for association or epistasis [J].Am J Med Genet,2002,114(5):491-496.
- [8]Nikolac Perkovic M,Svob Strac D,Nedic Erjavec G,et al. Monoamine oxidase and agitation in psychiatric patients[J].Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry,2016,69:131-146.
- [9]Cases O,Seif I,Grimsby J,et al.Aggressive behavior and altered amounts of brain serotonin and norepinephrine in mice lacking MAOA[J].Science,1995,268(5218):1763-1766.
- [10]Tong J,Meyer JH,Furukawa Y,et al.Distribution of monoamine oxidase proteins in human brain: implications for brain imaging studies [J].J Cereb Blood Flow Metab,2013,33(6): 863-871.
- [11]Sabol SZ,Hu S,Hamer D.A functional polymorphism in the monoamine oxidase A gene promoter [J].Hum Genet,1998,103(3):273-279.
- [12]Tanifuji T,Okazaki S,Otsuka I,et al.Association of Two Variable Number of Tandem Repeats in the Monoamine Oxidase A Gene Promoter with Schizophrenia [J].Neuropsychiatr Dis Treat,2021,17:3315-3323.
- [13]Kant T,Koyama E,Zai CC,et al.Association of the MAOA-uVNTR polymorphism with psychopathic traits may change from childhood to adolescence [J].Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci,2022,272(8):1517-1521.
- [14]王美萍,纪林芹,张文新.MAOA 基因 rs6323 多态性与同伴关系对男青少年早期抑郁的影响 [J].心理学报,2015,47(10): 1260-1268.
- [15]Sun Y,Liu L,Feng J,et al.MAOA rs1137070 and heroin addiction interactively alter gray matter volume of the salience network[J].Sci Rep,2017,7:45321.
- [16]Kim SK,Park HJ,Seok H,et al.Association study between monoamine oxidase A (MAOA) gene polymorphisms and schizophrenia:lack of association with schizophrenia and possible association with affective disturbances of schizophrenia [J].Mol Biol Rep,2014,41(5):3457-3464.
- [17]Culej J,Nikolac Gabaj N,Štefanovic M,et al.Prediction of schizophrenia using MAOA-uVNTR polymorphism: A case-control study[J].Indian J Psychiatry,2020,62(1):80-86.
- [18]Sun Y,Zhang J,Yuan Y,et al.Study of a possible role of the monoamine oxidase A (MAOA) gene in paranoid schizophrenia among a Chinese population[J].Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet,2012,159B(1):104-111.
- [19]Liu Z,Huang L,Luo XJ,et al.MAOA Variants and Genetic Susceptibility to Major Psychiatric Disorders [J].Mol Neurobiol, 2016,53(7):4319-4327.
- [20]Shen Z,Huang P,Wang C,et al.Interactions between monoamine oxidase A rs1137070 and smoking on brain structure and function in male smokers[J].Eur J Neurosci,2019,50(3): 2201-2210.
- [21]Camarena B,Fresán A,Aguilar A,et al.Monoamine oxidase a and B gene polymorphisms and negative and positive symptoms in schizophrenia[J].ISRN Psychiatry,2012,2012:852949.
- [22]Hwang IW,Lim MH,Kwon HJ,et al.Association of Monoamine Oxidase A (MAOA) Gene uVNTR and rs6323 Polymorphisms with Attention Deficit and Hyperactivity Disorder in Korean Children[J].Medicina (Kaunas),2018,54(3):32.
- [23]Nordstrom K,Allen MH.Alternative delivery systems for agents to treat acute agitation: progress to date [J].Drugs,2013,73(16):1783-1792.
- [24]Kolla NJ,Bortolato M.The role of monoamine oxidase A in the neurobiology of aggressive, antisocial, and violent behavior: A tale of mice and men[J].Prog Neurobiol,2020,194:101875.
- [25]Hollerbach P,Johansson A,Ventus D,et al.Main and interaction effects of childhood trauma and the MAOA uVNTR polymorphism on psychopathy [J].Psychoneuroendocrinology, 2018,95:106-112.
- [26]Sinclair D,Purves-Tyson TD,Allen KM,et al.Impacts of stress and sex hormones on dopamine neurotransmission in the adolescent brain [J].Psychopharmacology (Berl),2014,231(8): 1581-1599.
- [27]Khairullah A,Klein LC,Ingle SM,et al.Testosterone trajectories and reference ranges in a large longitudinal sample of male adolescents[J].PLoS One,2014,9(9):e108838.
- [28]石玉中,王从辉,吕路线,等.单胺氧化酶 A 基因多态性与精神分裂症的关联研究 [J].中华医学遗传学杂志,2007,24(4): 457-459.
- [29]Abdolmaleky HM,Cheng KH,Faraone SV,et al.Hypomethylation of MB-COMT promoter is a major risk factor for schizophrenia and bipolar disorder [J].Hum Mol Genet,2006,15(21):3132-3145.
- [30]Shumay E,Logan J,Volkow ND,et al.Evidence that the methylation state of the monoamine oxidase A (MAOA) gene predicts brain activity of MAO A enzyme in healthy men [J].Epigenetics,2012,7(10):1151-1160.
- [31]Checknita D,Maussion G,Labonté B,et al.Monoamine oxidase A gene promoter methylation and transcriptional downregulation in an offender population with antisocial personality disorder[J].Br J Psychiatry,2015,206(3):216-222.

收稿日期:2022-12-29;修回日期:2023-01-17

编辑/王萌