



# 中国精神分裂症的全基因组关联分析及其转化医学进展

李胜<sup>①†</sup>, 张爱萍<sup>①†</sup>, 贺林<sup>①②\*</sup><sup>①</sup> 上海交通大学 Bio-X 研究院, 上海交通大学遗传发育与精神神经疾病教育部重点实验室, 上海 200030;<sup>②</sup> 复旦大学生物医学研究院, 上海 200032

† 同等贡献

\* 联系人, E-mail: helinhelin@gmail.com

收稿日期: 2012-11-19; 接受日期: 2012-12-25

国家“十二五”科技支撑计划(批准号: 2012BAI01B09, 2012AA021802)和国家重点基础研究发展计划(批准号: 2010CB529600)项目资助

doi: 10.1360/052012-402

**摘要** 我国在精神分裂症的遗传学和生命组学研究方面取得了很大进展, 如在全基因组关联分析(genome-wide association study, GWAS)方面工作获得了一系列成果. 随着我国对重大疾病转化医学的逐步关注和重视, 利用在精神分裂症上已经获得的广泛和深入的研究结果, 寻找精神分裂症各种临床应用的生物标记物研究, 系统性地建立适合于类似精神分裂症这类复杂疾病的早期诊断、干预和预防的临床咨询和应用体系等将是该疾病转化医学方面可实施的方法和案例. 精神分裂症的转化医学方面还涉及精神分裂症患者的个体化用药方案建立. 药物疗效和药物不良反应的个体差异具有较复杂的环境和遗传背景, 结合精神分裂症的遗传学病因和药物作用的遗传学差异, 将有效发挥治疗药物的功效, 并降低重大不良反应在敏感个体上的发生. 对精神分裂症这类给国家和社会带来极其重大负担的重大疾病, 积极推动我国在此类疾病上的基础研究成果转化和转化医学的实施具有重要的社会效应和积极的带动作用.

**关键词**精神分裂症  
全基因组关联分析  
转化医学

精神疾病是一类以认知、情感、意志及行为异常为特点的常见疾病. 中国疾病预防控制中心精神卫生中心 2009 年公布的数据显示, 中国各类精神疾病患者人数在 1 亿以上, 在全国疾病总负担中排名第一(占 20%), 预计到 2020 年, 这一比例将上升到 25%. 精神疾病不仅给患者本人及其家属带来极大痛苦, 同时也给家庭、医疗系统以及整个社会带来沉重的经济负担. 严峻的形势使该类疾病的基础及临床研究

逐渐成为热点. 精神分裂症(schizophrenia)是精神疾病中最为常见的, 也是病因和临床表现最为复杂的一种精神疾病, 据估计精神分裂症的遗传力约为 80%, 发病率在全球范围内为 1%左右. 尽管对精神分裂症经过了一个多世纪的研究, 但仍未能明确其致病机理, 因此临床上主要针对症状而不是病因进行治疗, 这使得研究者多年来一直专注于对精神分裂症机制的研究.

**引用格式:** 李胜, 张爱萍, 贺林. 中国精神分裂症的全基因组关联分析和转化医学进展. 中国科学: 生命科学, 2013, 43: 31–38, doi: 10.1360/052012-402  
Li S, Zhang A P, He L. Progress of GWAS and translational medicine for schizophrenia in China. SCIENTIA SINICA Vitae, 2013, 43: 31–38, doi: 10.1360/052012-402

近年兴起的基因组学、转录组学、蛋白质组学及代谢组学等的研究为精神分裂症的发病机制研究注入了新的活力,特别是近年来随着基因组技术的发展,有关精神分裂症的研究在全基因组关联分析(genome-wide association study, GWAS)、低频突变及拷贝数分析和基因表达及表观遗传修饰等分析研究方面取得了系列结果,已经找到了多个精神分裂症易感基因。目前较普遍地认为精神分裂症是受多基因调控的并受众多环境因素作用影响、与早期神经发育异常相关的复杂疾病<sup>[1]</sup>。

精神分裂症的临床医疗方面所面临的主要问题是药物疗效的个体差异、药物的副毒作用以及疾病的反复发作等<sup>[2]</sup>。结合目前国际上转化医学这一研究模式的再次推广,本文认为精神疾病的研究模式将从以研究精神分裂症的分子遗传机制为主,并逐渐转变成与临床医疗中的分型诊断与药物治疗相结合为主,趋向于对疾病的个体化诊断与治疗、早期识别与干预等方面<sup>[3~6]</sup>。本文就中国精神分裂症全基因组学以及转化医学研究中这几方面的内容做一综述。

## 1 精神分裂症全基因组学研究进展

以往精神分裂症的遗传学工作是通过连锁分析和连锁不平衡(关联)分析定位精神分裂症的候选基因。在连锁分析结果的提示下进行系统的连锁不平衡分析寻找候选基因,是以往精神分裂症分子遗传学的主要研究策略。精神分裂症可能并不存在主效基因,因此连锁分析对于复杂疾病的定位克隆效力显著降低。

广义地讲, GWAS 是指在全基因组层面上,通过大样本、高通量的基因扫描,研究人类全基因组中的遗传变异,以寻找和鉴定与性状相关联的遗传标志物。具体到疾病研究, GWAS 是指通过比较研究患者和正常人基因组中的遗传变异,筛选出与特定复杂疾病相关联的遗传标志。单核苷酸多态性(single nucleotide polymorphism, SNP)在人类基因组中存在量大、覆盖面广、密度高,是遗传学分析的理想标志物。此外,还包括基因组拷贝数变异(copy-number variation, CNV)。GWAS 是从人类全基因组范围的序列变异中筛选出那些与疾病性状关联的 SNPs,然后通过相应的 SNPs 在基因组中的位置及功能(并非所有 SNPs 都表现出功能意义)鉴定疾病易感基因。

GWAS 的优势在于分析了基因组上所有基因,不再受预设候选基因的限制,使得众多功能不明的基因及大量基因间区域的 SNP 都能为疾病的研究提供线索,有利于确定疾病发病易感基因和相关区域和寻找疾病的标记物。自 2005 年 *Science* 杂志报道了第一项有关年龄相关性(视网膜)黄斑变性的 GWAS 研究以来,这一方法已经被广泛应用于高血压、糖尿病、癌症、精神分裂症等复杂疾病的研究,并成功地发现了一批疾病相关遗传位点、基因和信号通路。

目前,中国科学家广泛运用 GWAS 对共 28 种疾病进行了疾病遗传易感性的研究,占国际上总研究病种的 17.8%,可分为精神类疾病(如精神分裂症、躁郁症、癫痫)、肿瘤性疾病(如肝癌、胃癌、肺癌、食管癌、胰腺癌、前列腺癌)、代谢类疾病(如 2 型糖尿病、多囊卵巢综合征、骨质疏松症)、心血管疾病(如冠心病、高血压病)、自身免疫性疾病(如 Graves 病、IgA 肾病和强直性脊柱炎等)、眼科疾病(如高度近视)和皮肤复发性疾病(如系统性红斑狼疮、银屑病、麻风、白癜风、特应性皮炎)等。

近年来, GWAS 已逐渐成为研究精神分裂症的遗传变异和寻找其易感基因的主要手段。中国人群 GWAS 已经鉴定出 8 个精神分裂症遗传易感位点,为揭示精神分裂症发病机制提供了直接的遗传学证据。

截至目前,国内 2 个研究组分别对我国精神分裂症患者开展了大规模全基因组关联分析,得到了两组完全不同的遗传易感位点。由北京大学和国家人类基因组南方研究中心对 2345 名受试者(其中包括 746 名精神分裂症患者和 1599 名未患该病的对照个体)进行了全基因组关联分析,鉴别出 1 个精神分裂症相关新染色体区域 11p11.2。本实验室对分别来自中国北方、中部和南方的 10218 名受试者(其中包括 3750 名精神分裂症患者和 6468 名未患该病的对照个体)进行了全基因组关联分析。在随后的研究中进一步对另一组 8922 名受试者(其中包括 4383 名精神分裂症患者和 4539 名对照个体)进行了检测,鉴别出 2 个与精神分裂症相关的风险位点-8p12 和 1q24.2。随后的一些研究中,其他研究组在我国精神分裂症人群中进行验证的工作未能重复相关阳性结果,提示了我国精神分裂症遗传易感位点的复杂性和遗传异质性<sup>[7~9]</sup>。目前对这些结果的反复验证工作和相关位点的基因功能学研究还在进行,这些工作将有助于推动相关生物学标记在临床上的实际应用。

从目前的遗传学结果来看,精神分裂症是由多对微效基因与环境因素共同作用所致,因此具有明显的遗传异质性、表型复杂性及种族差异性等特征.在相同的环境条件下,不同个体对特定复杂疾病的易感性不同.个体的易感性在很大程度上取决于其所携带的疾病易感基因数.我们认为,精神分裂症易感基因是指能够增加个体罹患某种精神分裂症倾向的基因.个体携带的疾病易感基因数越多,其易感性越高,患病风险越高.因此,研究确定精神分裂症发病易感基因,寻找精神分裂症的多态性遗传标志,是进行早期诊断和个体化治疗的关键环节之一.

## 2 精神分裂症生物标记物的研究

精神分裂症多发病于青壮年,早期症状比较隐蔽,由于早期识别比较困难,往往造成诊断治疗延迟和治疗困难.目前国际上对精神分裂症高危人群的早期识别主要是依靠症状进行判断,如病人是否出现轻微阳性症状及短暂而局限的间隙性精神病性症状,并辅助于遗传危险性分析<sup>[10]</sup>.所面临的主要问题是既做到对疾病的早期诊断又能提高诊断的准确性.近年来,国内外学者开始致力于将神经影像学及系统生物学研究与精神分裂症的诊断相结合,以寻找可辅助临床医疗的多元生物标记(biomarker)<sup>[11]</sup>.此外,功能性核磁共振技术由于能无损伤地直接监测到活体状态下不同脑区的神经活动状态,近年来在精神分裂症的分类诊断研究中也受到日益重视.该类方法的主要实际应用问题是如何处理人群的个体差异以及提升检测技术的稳定性.如果该研究方法能够在精神分裂症的不同亚型中得到进一步验证,与分子分型的结果相结合,并能提取到有效的、通用的分型标记信息,则有望应用到对精神分裂症高危人群的早期识别中.

精神分裂症研究中,临床来源的血液、尿液、脑脊液标本及尸检组织标本,则提供了丰富的生理及病理状态下基因及蛋白表达谱,全面了解这些图谱,将获得对精神分裂症发病机制空前的理解,并发掘出精神分裂症早期诊断的标志物以及有价值的治疗性干预措施和药物作用靶点.通过对精神分裂症病人脑脊液及外周血中相关基因表达水平、蛋白浓度等的分析,发现了诸多与疾病相关的分子标记物<sup>[12,13]</sup>.在中国人群中也进行了诸多验证工作.例如研究者

发现,精神分裂症病人外周血中 S100B 蛋白的浓度显著高于对照组;精神分裂症病人外周血中 BDNF、抗氧化物、神经生长因子和免疫因子 IL-2 等浓度均显著低于对照组<sup>[14-18]</sup>.

此外,越来越多的研究证实,精神分裂症与能量代谢异常存在密切关系<sup>[19]</sup>.能量代谢相关的蛋白质或代谢物的浓度在精神分裂症的脑组织和外周组织样本中与正常人相比有显著差异.能量代谢主要指糖类和脂质等能量物质在有机体中进行转化、运输、分解和利用.在精神分裂症人群中糖尿病、肥胖和代谢综合症的发病率显著高于正常人群<sup>[20]</sup>.妊娠期间的女性若患有糖尿病,其后代患精神分裂症的风险增加<sup>[21]</sup>.精神分裂症病人在静息和运动状态下的能量消耗指数、呼吸商和氧气使用效率等参数均与正常人不同<sup>[22,23]</sup>.人脑认知能力与大脑的能量供应能力是协同进化的,精神分裂症作为一种认知障碍疾病,脑中与能量代谢相关的基因表达和代谢物情况存在异常<sup>[24]</sup>.Prabakaran 等人运用代谢组学、蛋白质组学和转录组学相结合的方法寻找精神分裂症病人前额叶皮层的物质特征,发现支持葡萄糖供能的糖酵解通路、三羧酸循环和氧化磷酸化通路都呈下调趋势,而脂肪酸的转运和  $\beta$  氧化的相关基因的表达是上调的<sup>[25]</sup>.上述流行病及分子水平的证据表明,精神分裂症与能量代谢异常高度相关.

本实验室通过开展精神分裂症病人血清和尿液样本的代谢组学分析,发现病人血清中的游离脂肪酸以及尿液中的酮体都是增加的,血浆中的脂肪酸类物质是精神分裂症的潜在分子标记物,我们推测精神分裂症病人的脂肪酸分解代谢可能存在异常<sup>[26]</sup>.在能量代谢的过程中,正常机体一般优先选择葡萄糖作为供能物质,但当糖类无法满足供能需求时,脂肪酸或由其产生的酮体可以通过血液循环运输到相关位置,进入细胞的线粒体内氧化以补充能量.多种脂肪酸和酮体在精神分裂症病人的血清和尿液中都显著高于健康人,基于该项研究可以建立血清代谢物诊断模块,用于辅助精神分裂症的临床诊断.

但总的来说,由于精神分裂症病人个体差异较大,难以界定正常与患病个体中分子标记物的浓度范围,使得单一的分子标记物较难真正应用到临床诊断上.对于精神分裂症高危人群的早期诊断研究,如果能够做到对高危人群进行定期体检,长期追踪临床数据,建立各项生物指标的数据库,采用多层次

的检测方法,对众多的生物指标的变化进程进行系统分析,找到能够反映疾病发展进程的关键生物标记物,将是今后转化医学研究有望达成的另一目标。

### 3 精神分裂症的个体化治疗

长期药物治疗的实践揭示个体间的药物效应存在着差异。传统用药极少考虑个体差异,有时会导致治疗无效,甚至产生毒副作用。美国一份报告指出,药物不良反应致使美国每年约 10 万人死亡,已成为第 4~6 位的死亡原因。此外,与剂量过量及不必要的处方药有关的医疗费用已超过了 1000 亿美元<sup>[27]</sup>。这些均显示安全用药已成为不容忽视的全球性公共卫生问题。人类基因组计划的实施和最终完成,为从基因水平研究药物效应的个体差异提供了理论和技术上的支持,促进了药物基因组学的产生和迅速发展<sup>[28]</sup>。寻找药物效应相关的最精确的药物基因组学标记是其中一项极其重要的基础任务<sup>[29]</sup>。这些信息将使我们能最终确定患者属何种反应人群,以便选择疗效最佳的药物和确定最佳剂量,从而真正达到“用药个性化”的目的。美国食品与药品管理局(FDA)2005 年颁布了一项新指南,旨在敦促药厂在提交新药申请时依据具体情况,必须或自愿提供该药物的药物基因组学资料<sup>[30]</sup>。这一指南将个性化用药相关研究与应用推向了新的高潮。

精神分裂症治疗中药物疗效和不良反应的个体差异一直倍受研究者关注。药物治疗一直是治愈精神分裂症的主要手段,然而,临床实践发现约 30% 的精神分裂症患者对抗精神病药物的治疗没有反应,甚至在体重和药物剂量相同的 2 个个体中血药浓度相差可达 1000 多倍<sup>[31]</sup>。此外,抗精神病药物有时会导致很多药物不良反应,如体重增加、锥体外系反应、迟发性运动障碍、粒细胞缺乏症等<sup>[32]</sup>。目前,临床上通常用试错的方法不断地对病人的药方进行调整,这样往往会造成病情延误并加大医疗负担,甚至有时会产生严重的不良反应。抗精神病药物临床治疗反应的个体差异是精神疾病治疗的一个关键问题,寻找这些个体差异相关的遗传标记一直是精神疾病药物基因组学的核心内容。早在 2003 年美国 NIH 提出转化医学发展路线图和研究计划之前,中国的一些大学、研究所已开始与医院及生物医药公司开展合作研究,寻找精神分裂症的易感基因和药物疗效相

关基因,以期将研究结果应用到精神分裂症的新药研发中<sup>[33]</sup>。目前中国学者在此领域的研究主要集中在将精神分裂症药物疗效与药物靶基因如 5HTR1A, 5HTR3A, HTR7, DRD2 和 HRH3, 药物转运体如 5HTT, DAT1 以及药物代谢基因如 CYP2D6, CYP3A4 等进行关联分析,确立精神分裂症药物疗效的分子调控机制<sup>[34~42]</sup>。

本实验室较早地开展了中国人群精神疾病的药物基因组学研究。总结多年来的研究结果发现,尽管目前已有一些遗传多态性位点被确定为与药物效应具有较强的关联,但仍有许多遗传多态性位点的相关性,不同研究人员得出的结果不能相互验证与重复,甚至相互矛盾。针对这些问题,众多相关领域专家认为,其主要原因包括:其一,样本及临床相关数据的问题。主要表现在很多研究样本量相对较少,药物效应的评价方法以及临床数据的可靠性存在偏差。其二,人群与种族差异。药物效应相关遗传标记在不同人群中会有较大差异,导致有些研究不能相互验证。其三,研究策略问题。以前的研究大多只采用逐个基因的分析方法,而体内药物效应是药物代谢酶基因、药物转运体基因、药物靶基因等多基因共同作用的结果。其中一些遗传多态性位点的单独作用可能是微弱的,而很多位点的联合与累积作用便会导致药物效应的较大差异<sup>[32,43,44]</sup>。其四,精神分裂症病人样本的亚型分型不明确,特别是在给临床给药治疗时缺少可参考的分子分型数据,且在治疗时只是根据症状的严重程度给药,并没有将药物疗效相关基因的多态性考虑在内,难以确立给药量与疗效之间的有效联系。再者,目前多数研究仍围绕着单个基因在中国人群中进行验证工作,还没有系统地在全基因组学、表观基因组学、蛋白组学方面进行多层次的深入研究,寻找到不同分子遗传背景下精神分裂症病人药物治疗与药物疗效之间的对应关系。而这些问题的解决,正是精神分裂症转化医学研究所面临的主要任务。

由上可以看出,未来精神疾病药物基因组学研究若想取得更为可靠的研究结果,除需要大量的高质量样本及可靠的临床相关数据外,更为重要的是需要对药物效应进行多基因系统性的多态性分析,事实上,现在一些与药物效应相关的多基因多态性位点的组合已被发现<sup>[45,46]</sup>。同时,研究发现多态性的频率在不同的地区与种族中具有本质的不同,这意

味着在一个种族获得的数据不能直接外推至另一个种族<sup>[47,48]</sup>。因此,在中国人群中进行药物效应相关基因多态性的系统性分析对我国将来实现个性化用药具有重要的意义。除此以外,任何可靠结果最好的确认方式是在独立人群中进行结果的验证,这也是很多国内外研究的一个重要缺陷<sup>[28]</sup>。

经过多年来对致病区域的染色体定位、致病基因关联分析、全基因组染色体异常及低频率突变分析的研究,精神分裂症致病机制的研究尚未能突破其微效多基因调控这一理论<sup>[49]</sup>。如何找到与精神分裂症患者具体临床症状所对应的众多致病基因以及其相互作用网路,在诊断时做到对具体症状进行分子分

型、在治疗时结合致病基因的分子分型诊断结果以及药物疗效相关基因的分型结果进行给药,做到对精神分裂症患者进行个性化治疗,将是未来精神分裂症治疗所望达到的目标<sup>[50,51]</sup>。

我国各级政府、科技部、中国科学院和中国工程院等部门目前都在逐步开展我国转化医学的研究和体系建设,作为重大疾病中给社会带来最重负担之一的精神疾病,尤其是进行过广泛和深入研究的精神分裂症,将可能是我们进行临床分子诊断、生物标记建立、个体化用药方案和遗传学咨询预防等方面转化医学研究和应用的首选,并很有可能较快地获得一系列的突破和进展。

## 参考文献

- 1 Geyer M A. Developing translational animal models for symptoms of schizophrenia or bipolar mania. *Neurotox Res*, 2008, 14: 71–78
- 2 Insel T R. Rethinking schizophrenia. *Nature*, 2010, 468: 187–193
- 3 Albani S, Prakken B. The advancement of translational medicine—from regional challenges to global solutions. *Nat Med*, 2009, 15: 1006–1009
- 4 Marincola F M. Translational medicine: a two-way road. *J Transl Med*, 2003, 1: 1
- 5 Milne C P, Kaitin K I. Translational medicine: an engine of change for bringing new technology to community health. *Sci Transl Med*, 2009, 1: 1–4
- 6 Wang P S, Heinssen R, Oliveri M, et al. Bridging bench and practice: translational research for schizophrenia and other psychotic disorders. *Neuropsychopharmacology*, 2009, 34: 204–212
- 7 Yue W H, Wang H F, Sun L D, et al. Genome-wide association study identifies a susceptibility locus for schizophrenia in Han Chinese at 11p11.2. *Nat Genet*, 2011, 43: 1228–1231
- 8 Shi Y, Li Z, Xu Q, et al. Common variants on 8p12 and 1q24.2 confer risk of schizophrenia. *Nat Genet*, 2011, 43: 1224–1227
- 9 Ma L, Tang J, Wang D, et al. Evaluating risk loci for schizophrenia distilled from genome-wide association studies in Han Chinese from central China. *Mol Psychiatry*, 2012, doi: 10.1038/mp.2012.63
- 10 Werry J S. Child and adolescent (early onset) schizophrenia: a review in light of DSM-III-R. *J Autism Dev Disord*, 1992, 22: 601–624
- 11 Oertel-Knochel V, Bittner R A, Knochel C, et al. Discovery and development of integrative biological markers for schizophrenia. *Prog Neurobiol*, 2011, 95: 686–702
- 12 Domenici E, Wille D R, Tozzi F, et al. Plasma protein biomarkers for depression and schizophrenia by multi analyte profiling of case-control collections. *PLoS One*, 2010, 5: e9166
- 13 Stober G, Ben-Shachar D, Cardon M, et al. Schizophrenia: from the brain to peripheral markers. A consensus paper of the WFSBP task force on biological markers. *World J Biol Psychiatry*, 2009, 10: 127–155
- 14 Zhang X Y, Xiu M H, Song C, et al. Increased serum S100B in never-medicated and medicated schizophrenic patients. *J Psychiatr Res*, 2010, 44: 1236–1240
- 15 Chen da C, Wang J, Wang B, et al. Decreased levels of serum brain-derived neurotrophic factor in drug-naive first-episode schizophrenia: relationship to clinical phenotypes. *Psychopharmacology (Berl)*, 2009, 207: 375–380
- 16 Li X F, Zheng Y L, Xiu M H, et al. Reduced plasma total antioxidant status in first-episode drug-naive patients with schizophrenia. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*, 2011, 35: 1064–1067
- 17 Xiong P, Zeng Y, Zhu Z, et al. Reduced NGF serum levels and abnormal P300 event-related potential in first episode schizophrenia. *Schizophr Res*, 2010, 119: 34–39
- 18 Xiong P, Zeng Y, Wan J, et al. The role of NGF and IL-2 serum level in assisting the diagnosis in first episode schizophrenia. *Psychiatry Res*, 2011, 189: 72–76
- 19 Kaddurah-Daouk R, Soares J C, Quinones M P. Metabolomics: a global biochemical approach to the discovery of biomarkers for psychiatric

- disorders. In: Turck C, ed. *Biomarkers for Psychiatric Disorders*. New York: Springer, 2009. 1–34
- 20 Subashini R, Deepa M, Padmavati R, et al. Prevalence of diabetes, obesity, and metabolic syndrome in subjects with and without schizophrenia (CURES-104). *J Postgrad Med*, 2011, 57: 272–277
- 21 Van Lieshout R J, Voruganti L P. Diabetes mellitus during pregnancy and increased risk of schizophrenia in offspring: a review of the evidence and putative mechanisms. *J Psychiatry Neurosci*, 2008, 33: 395–404
- 22 Nilsson B M, Forslund A H, Olsson R M, et al. Differences in resting energy expenditure and body composition between patients with schizophrenia and healthy controls. *Acta Psychiatr Scand*, 2006, 114: 27–35
- 23 Nilsson B M, Olsson R M, Oman A, et al. Physical capacity, respiratory quotient and energy expenditure during exercise in male patients with schizophrenia compared with healthy controls. *Eur Psychiatry*, 2012, 27: 206–212
- 24 Khaitovich P, Lockstone H E, Wayland M T, et al. Metabolic changes in schizophrenia and human brain evolution. *Genome Biol*, 2008, 9: R124
- 25 Prabakaran S, Swatton J E, Ryan M M, et al. Mitochondrial dysfunction in schizophrenia: evidence for compromised brain metabolism and oxidative stress. *Mol Psychiatry*, 2004, 9: 684–697, 643
- 26 Yang J, Chen T, Sun L, et al. Potential metabolite markers of schizophrenia. *Mol Psychiatry*, 2013, 18: 67–78
- 27 Lazarou J, Pomeranz B H, Corey P N. Incidence of adverse drug reactions in hospitalized patients: a meta-analysis of prospective studies. *JAMA*, 1998, 279: 1200–1205
- 28 Liggett S B. Pharmacogenetic applications of the Human Genome Project. *Nat Med*, 2001, 7: 281–283
- 29 Couzin J. To what extent are genetic variation and personal health linked? *Science*, 2005, 309: 81
- 30 Vladutiu G D. The FDA announces new drug labeling for pharmacogenetic testing: is personalized medicine becoming a reality? *Mol Genet Metab*, 2008, 93: 1–4
- 31 Lehman A F, Lieberman J A, Dixon L B, et al. Practice guideline for the treatment of patients with schizophrenia, second edition. *Am J Psychiatry*, 2004, 161: 1–56
- 32 Arranz M J, de Leon J. Pharmacogenetics and pharmacogenomics of schizophrenia: a review of last decade of research. *Mol Psychiatry*, 2007, 12: 707–747
- 33 Zerhouni E. Medicine. The NIH Roadmap. *Science*, 2003, 302: 63–72
- 34 Wang L, Fang C, Zhang A, et al. The -1019 C/G polymorphism of the 5-HT(1)A receptor gene is associated with negative symptom response to risperidone treatment in schizophrenia patients. *J Psychopharmacol*, 2008, 22: 904–909
- 35 Gu B, Wang L, Zhang A P, et al. Association between a polymorphism of the HTR3A gene and therapeutic response to risperidone treatment in drug-naïve Chinese schizophrenia patients. *Pharmacogenet Genomics*, 2008, 18: 721–727
- 36 Wei Z, Wang L, Xuan J, et al. Association analysis of serotonin receptor 7 gene (*HTR7*) and risperidone response in Chinese schizophrenia patients. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*, 2009, 33: 547–551
- 37 Xing Q, Qian X, Li H, et al. The relationship between the therapeutic response to risperidone and the dopamine D2 receptor polymorphism in Chinese schizophrenia patients. *Int J Neuropsychopharmacol*, 2007, 10: 631–637
- 38 Wei Z, Wang L, Zhang M, et al. A pharmacogenetic study of risperidone on histamine H3 receptor gene (*HRH3*) in Chinese Han schizophrenia patients. *J Psychopharmacol*, 2012, 26: 813–818
- 39 Wang L, Yu L, He G, et al. Response of risperidone treatment may be associated with polymorphisms of *HTT* gene in Chinese schizophrenia patients. *Neurosci Lett*, 2007, 414: 1–4
- 40 Zhang A, Xing Q, Wang L, et al. Dopamine transporter polymorphisms and risperidone response in Chinese schizophrenia patients: an association study. *Pharmacogenomics*, 2007, 8: 1337–1345
- 41 Wang L, Yu L, Zhang A P, et al. Serum prolactin levels, plasma risperidone levels, polymorphism of cytochrome P450 2D6 and clinical response in patients with schizophrenia. *J Psychopharmacol*, 2007, 21: 837–842
- 42 Du J, Zhang A, Wang L, et al. Relationship between response to risperidone, plasma concentrations of risperidone and CYP3A4 polymorphisms in schizophrenia patients. *J Psychopharmacol*, 2010, 24: 1115–1120
- 43 Kirchheiner J, Nickchen K, Bauer M, et al. Pharmacogenetics of antidepressants and antipsychotics: the contribution of allelic variations to the phenotype of drug response. *Mol Psychiatry*, 2004, 9: 442–473
- 44 Evans W E, Relling M V. Moving towards individualized medicine with pharmacogenomics. *Nature*, 2004, 429: 464–468
- 45 Ritchie M D, Haas D W, Motsinger A A, et al. Drug transporter and metabolizing enzyme gene variants and nonnucleoside reverse-transcriptase inhibitor hepatotoxicity. *Clin Infect Dis*, 2006, 43: 779–782
- 46 Ritchie M D, Motsinger A A. Multifactor dimensionality reduction for detecting gene-gene and gene-environment interactions in

- pharmacogenomics studies. *Pharmacogenomics*, 2005, 6: 823–834
- 47 Leathart J B, London S J, Steward A, et al. CYP2D6 phenotype-genotype relationships in African-Americans and Caucasians in Los Angeles. *Pharmacogenetics*, 1998, 8: 529–541
- 48 Masimirembwa C M, Hasler J A. Genetic polymorphism of drug metabolising enzymes in African populations: implications for the use of neuroleptics and antidepressants. *Brain Res Bull*, 1997, 44: 561–571
- 49 Walker E, Kestler L, Bollini A, et al. Schizophrenia: etiology and course. *Annu Rev Psychol*, 2004, 55: 401–430
- 50 Foster A, Miller D D, Buckley P. Pharmacogenetics and schizophrenia. *Clin Lab Med*, 2010, 30: 975–993
- 51 Gupta S, Jain S, Brahmachari S K, et al. Pharmacogenomics: a path to predictive medicine for schizophrenia. *Pharmacogenomics*, 2006, 7: 31–47

## Progress of GWAS and Translational Medicine for Schizophrenia in China

LI Sheng<sup>1</sup>, ZHANG AiPing<sup>1</sup> & HE Lin<sup>1,2</sup>

*1 Bio-X Institutes, Key Laboratory for the Genetics of Developmental and Neuropsychiatric Disorders (Ministry of Education), Shanghai Jiao Tong University, Shanghai 200030, China;*

*2 Institutes of Biomedical Sciences, Fudan University, Shanghai 200032, China*

Much progress has been made in the field of genetics and genomics research for schizophrenia in China, such as genome-wide association study (GWAS). Translational medicine for major diseases has been paid increasing attention in China. How to establish an application system of clinical consultation and clinical practices for earlier diagnosis, intervention and prevention, based on clinical biomarkers found by modern research, will be possible methods and cases for translational research for major diseases, especially for schizophrenia. Translational medicine for schizophrenia could also include individualized drug using for patients. Individual differences of drug effects and adverse reactions are related to complicated environmental and genetic backgrounds. While we concern the genetic differences for disease pathological mechanism and drug effects, drug's therapeutical effects could be increased, and major drug adverse reactions on sensitive individuals are decreased. In China, translating basic research results to translational medicine practices for major diseases including schizophrenia, which has been a big burden to our country, will bring social concerns and provide a leading example.

**schizophrenia, genome-wide association study (GWAS), translational medicine**

doi: 10.1360/052012-402



李胜, 上海交通大学 Bio-X 研究院副研究员. 1991 年获复旦大学(上海医科大学)药理学学士学位, 1996 年获中国科学院上海药物研究所免疫药理学硕士, 1999 年获中国科学院上海神经科学研究所理学(神经生物学/遗传学)博士学位. 1999~2004 年在美国密歇根大学人类遗传系从事博士后研究工作. 2005~2012 年中国科学院上海生命科学研究院营养科学研究所副研究员.



张爱萍, 上海交通大学 Bio-X 研究院助理研究员. 1998 年获曲阜师范大学生物系学士学位, 2001 年获上海海洋大学(原上海水产大学)水生生物学专业硕士学位, 2007 年获上海交通大学 Bio-X 研究院生物化学与分子生物学专业博士学位. 2007~2011 年在美国杜克大学医学中心从事博士后研究工作. 2011~2012 年上海交通大学 Bio-X 研究院助理研究员.



贺林, 中国科学院院士, 遗传生物学家. 1991 年获英国佩士来大学(University of Paisley)博士学位, 1992 年在英国爱丁堡大学完成博士后研究, 1995 年在英国 MRC 爱丁堡人类遗传学研究所完成高年资研究者工作, 1996 年起任中国科学院研究员, 先后担任上海生命科学中心(上海脑研究所)、上海生理研究所、上海生命科学研究院营养科学研究所室主任, 2000 年起任上海交通大学教授, Bio-X 研究院院长, 2007 年起同时担任复旦大学生物医学研究院院长. 2005 年当选为中国科学院院士. 2010 年当选第三世界科学院院士.