

• 综 述 •

电压门控钙通道在精神分裂症发病和治疗中的作用^{*}

魏姿雨¹, 张天祥¹, 王靖涵¹, 王燕龙², 刘明慧^{3△}

(1. 济宁医学院临床医学院, 山东 济宁 272067; 2. 济宁医学院贺林院士新医学临床转化工作站, 山东 济宁 272067; 3. 济宁医学院基础医学院, 山东 济宁 272067)

[摘 要] 精神分裂症是一种慢性精神疾病,其通过影响早期大脑发育而引发精神病症状,例如幻觉、妄想和混乱及动机和认知功能障碍。电压门控钙离子通道是细胞膜上的重要离子通道,能够调节钙离子流并参与神经元的兴奋和信号传递和早期脑发育,其功能异常与精神分裂症的病发密切相关;通过调节神经递质释放、影响突触可塑性、调节神经元兴奋性和神经网络活动及影响基因表达等多种机制,对认知功能的维持和调节发挥重要作用。电压门控钙离子通道由多个亚基组成,分为高压激活和低压激活两大类,相关基因多态性和表达量变化均与精神分裂症有关,相关基因甲基化、组蛋白修饰及非编码 RNA 等表观遗传修饰在精神分裂症发病过程中起着重要作用。在精神分裂症的治疗中,选择性更高的钙通道阻断剂被视为一种更优的治疗策略。该文旨在探讨电压门控钙离子通道在精神分裂症发病及治疗中的作用,为精神分裂症病因机制研究和治疗提供思路。

[关键词] 精神分裂症; 电压门控钙离子通道; 遗传多态性; 表观遗传修饰

DOI:10.3969/j.issn.1009-5519.2026.01.031

中图法分类号:R749.3

文章编号:1009-5519(2026)01-0163-06

文献标识码:A

The role of voltage-gated calcium channels in pathogenesis and treatment of schizophrenia^{*}

WEI Ziyu¹, ZHANG Tianxiang¹, WANG Jinghan¹, WANG Yanlong², LIU Minghui^{3△}

(1. College of Clinical Medicine, Jining Medical University, Jining, Shandong 272067, China; 2. Lin He's Academician Workstation of New Medicine and Clinical Translation in Jining Medical University, Jining Medical University, Jining, Shandong 272067, China; 3. College of Basic Medicine, Jining Medical University, Jining, Shandong 272067, China)

[Abstract] Schizophrenia is a chronic mental disorder that causes psychotic symptoms by affecting early brain development, such as hallucinations, delusions and confusion, and motivational and cognitive dysfunction. Voltage-gated calcium channels are crucial ion channels on the cell membrane, which can regulate calcium ion flow and participate in neuronal excitation and signal transmission and early brain development. Through various mechanisms, including modulation of neurotransmitter release, influence on synaptic plasticity, regulation of neuronal excitability and neural network activity, as well as effects on gene expression, Voltage-gated calcium channels play a vital role in maintaining and regulating cognitive functions. Voltage-gated calcium channels comprise multiple subunits and are categorized into high-voltage-activated and low-voltage-activated types. Polymorphisms and expression variations in related genes are associated with schizophrenia, while epigenetic modifications such as methylation, histone modifications, and non-coding RNAs play significant roles in its pathogenesis. In the treatment of schizophrenia, more selective calcium channel blockers are regarded as a superior therapeutic strategy. This review aims to explore the role of voltage-gated calcium channels in the pathogenesis and treatment of schizophrenia and to provide ideas for the research of etiological mechanisms and treatment of schizophrenia.

[Key words] Schizophrenia; Voltage-gated calcium channels; Genetic polymorphism; Epigenetic modification

^{*} 基金项目: 贺林院士新医学临床转化工作站科研基金项目(JYHL2021MS15); 大学生创新创业训练计划项目(CX2025088)。

[△] 通信作者, E-mail: minghui1992@163.com。

精神分裂症是一种高遗传、病因高度复杂及终身携带的多基因神经发育障碍疾病,通常与生活质量差^[1]和预期寿命缩短有关,患者平均预期寿命减少 15~20 年^[2-3]。全基因组关联研究(GWAS)确定了数百种特定单核苷酸多态性(SNP)与精神疾病之间的关联,证明精神疾病受多种基因影响^[4]。

精神分裂症现有诊断和治疗方法主要依赖于临床症状的评估,例如《精神障碍诊断与统计手册》和《国际疾病分类》,通过观察患者的行为、情感和思维模式进行诊断。精神分裂症患者的症状包括阳性症状、阴性症状(如社交退缩)和认知障碍,不同症状的有效治疗途径不同。多巴胺 2 型受体是治疗精神分裂症的主要靶点,尤其是对阳性症状的缓解^[5];对阴性症状和认知障碍的疗效有限且具有较大不良反应^[6],严重影响后期进一步治疗。目前,虽然临床应用的抗精神病药物在预防复发方面具有显著效果^[7],但是持续的维持治疗有其自身的负担,如代谢不良反应导致体重增加、代谢综合征和糖尿病等问题^[8],甚至可能导致脑萎缩^[9]。因此,需要寻求新的治疗模式和治疗策略。

电压门控钙离子通道是膜电位转变为细胞内钙离子瞬态的关键换能器,能够引发激素的释放、调节基因表达、突触输入的整合及在感觉细胞的特化带状突触中启动神经递质释放等生理事件。已有研究证实,电压门控钙通道(VGCCs)在记忆和认知功能中发挥重要作用^[10],与精神分裂症的发病机制有关^[11]。其中编码 L-型电压门控钙离子通道 α -1C 亚基的 CACNA1C 基因,被认为是精神分裂症的重大风险基因^[12-13]。本研究对电压门控钙通道在精神分裂症诊断和治疗中的作用进行综述,揭示潜在的遗传标志物,为精神分裂症的诊断和治疗提供新的靶点。

1 电压门控钙通道

1.1 电压门控钙通道的组成 电压依赖性钙通道通常由 α 1、 α 2、 β 、 γ 和 δ 等多个亚基组成^[14],其中核心亚基 α 1、辅助亚基 α 2 δ 、 β 是必需的组成部分。 α 1 亚基在 4 个同源结构域的中心形成孔,形成离子通道的核心架构。每个结构域由 6 个跨螺旋膜片段组成。其中, S1~S4 片段分别来自 4 个同源重复序列,共同构成了两侧的 4 个电压传感器,其中 S5 和 S6 片段及 P 环(每个重复序列的中间段)则构成了中心孔即离子传导孔域, α 1 亚基的长 C 端是细胞内信号过程调控的主要靶点^[11]。有研究表明,辅助亚基通过调节通道定位和电压依赖性间接影响神经系统功能。由单个基因转录的辅助 α 2 δ 亚基,会被水解成 α 2 和 δ 多肽,并通过二硫键连接,附着在 α 1 亚基外环上^[15-16]。迄今为止,已鉴定出由 CACNA2D1-CACNA2D4 基因编码的 4 种 α 2 δ 亚型(α 2 δ 1~ α 2 δ 4)^[17]。 β 亚基主要通过与 α 1 亚基的相互作用来调节通道的开关状态。 β 亚

基调节 α 1 亚基的电压依赖性,导致电流-电压曲线向左移动,协助 α 1 亚基正确地定位到细胞膜上^[14],进而影响疾病的发生。此外, β 亚基的不同类型(β 1、 β 2、 β 3 等)在不同类型细胞中表达,具有不同的调节作用。 β 亚基不仅能够调节钙离子通道功能、影响钙离子通道表达与定位,而且在调节钙离子流、参与基因表达调控等方面还发挥作用^[18]。

1.2 电压门控钙通道的分类 电压门控钙通道根据电压依赖性激活分为高压激活(HVA)和低压激活(LVA)两大类。HVA 通道响应大的膜去极化而打开,LVA 通道(也称 T-型通道)在接近神经元静息电位时开放,参与神经元动作电位的后去极化电位及膜电位振荡形成,影响神经元兴奋性^[19]。HVA 通道根据其药理和生物物理特性进一步分为 L-型、P-型、Q-型、R-型和 N-型^[20]。L-型钙通道(LTCC)分为 Cav1.1、Cav1.2、Cav1.3 和 Cav1.4 4 种, α 1 亚基起主要作用。其中,Cav1.1 通过控制钙离子释放而引起骨骼肌收缩;Cav1.2(CACNA1C)和 Cav1.3(CACNA1D)是大脑中表达的主要亚型^[21],与大多数精神病学相关;Cav1.4(CACNA1F)是视网膜神经元中最主要的 L-型钙通道,其基因突变会导致多种人类视网膜疾病^[22]。此外,P/Q-型、N-型和 R-型钙电流分别通过 Cav2.1、Cav2.2 和 Cav2.3 3 种 Cav2 通道传导。在中枢和周围神经系统的突触中,Cav2.1 和 Cav2.2 通道对于中枢和周围神经系统中的神经递质释放至关重要^[23],Cav2.3 通道可能参与疼痛信号传导。LVA 通道由 CACNA1G、CACNA1H 和 CACNA1I 3 个基因编码,形成 Cav3.1、Cav3.2 和 Cav3.3 3 种亚型,其激活通常发生在膜电位接近静息电位时^[19]。LVA 通道的快速激活和失活特性使其能够在短时间内对膜电位的变化做出反应,在调节神经元的兴奋性^[19]和产生节律性放电方面^[11]具有重要意义。

2 钙通道与精神分裂症发病的关联

2.1 基因多态性 钙通道相关基因的多态性可能影响其功能,增加个体精神分裂症的患病风险。一项 GWAS 研究通过对 31 328 例精神分裂症患者和 41 191 例对照进行大规模基因数据分析,识别出了与精神分裂症相关的多个 VGCCs 基因多态性位点,其中编码 Cav1.2 通道基因的 SNP 频率与精神分裂症之间存在很强的关联^[11,24]。并且,WANG 等^[25]通过 meta 分析发现,CACNA1C 基因的单核苷酸多态性与精神分裂症密切相关。精神分裂症与 CACNA1C 罕见破坏性突变的关联表明,该疾病表型是由功能丧失突变和多态性引起的。CACNA1C 基因的常见和罕见变异与精神分裂症、双相情感障碍等精神疾病之间存在因果关系^[26]。有研究者选取 CACNA1C 基因中的 18 个 SNPs 分析其与精神分裂症的相关性,发现其中 2 个 SNP(rs1006737 和 rs4765905)与精神分裂症

和自闭症呈正相关。其中,rs1006737 的 G 等位基因与自闭症相关,而精神分裂症的风险等位基因为 A,rs4765905 的 G 等位基因与自闭症相关,G-G(rs1006737-rs4765905)单倍型患自闭症的风险更高^[27]。这些发现表明,CACNA1C 基因的特定变异可能在不同精神疾病中发挥不同的作用,进一步强调了 CaV1.2 通道在精神分裂症发病机制中的关键作用。CHEN 等^[10]采用连接酶-聚合酶链反应方法对 312 例精神分裂症患者和 305 例健康对照的 CACNA1C 基因 rs1006737、rs1024582、rs2007044 位点进行基因分型,结果显示 rs1006737 与精神分裂症患者的认知功能相关,A 等位基因携带者的延迟记忆显著降低。WANG 等^[28]通过对 70 711 例来自 37 个独立队列的 13 种不同神经精神疾病患者进行 meta 分析,发现 CaV1.2 通道基因(CACNA1C)上的 18 个 SNPs 与至少一种神经精神疾病相关,其中多个 SNPs 与精神分裂症、双相情感障碍、酒精使用障碍均显著相关。此外,由 CACNA1C 基因编码的 8A 外显子变异引起的 Timothy 综合征可导致电压门控钙通道 Cav1.2 亚基功能异常,影响 CaV1.2 通道的功能,对神经元信号传导产生实质性影响^[29]。除了 CACNA1C 基因外,其他钙通道基因的多态性也被认为与精神分裂症发病相关。CACNA1B 存在缺失和复制现象。全外显子组测序结果显示,CACNA1B 缺失和 CACNA1A 罕见破坏性变异与精神分裂症相关^[30]。这些多态性可能影响钙通道的活性、表达量或与其他分子的相互作用,从而增加精神分裂症的风险^[11]。

2.2 基因表达量 钙离子通道相关基因表达量的变化与精神分裂症也存在一定关联。有研究通过分析精神分裂症患者基因表达量的变化,发现 CACNA1C 基因中 SNP 位点 rs1006737 等位基因 A 还显著改变了部分脑区基因的表达^[31],其中 CACNA1C 基因表达量下降。YOSHIMIZU 等^[32]的研究揭示了精神疾病(包括双相情感障碍、精神分裂症和重度抑郁症)的易感性与 LTCC 亚基基因 CACNA1C 内含子区域的单倍型之间的强烈关联,并且精神疾病患者 CACNA1C 基因的 mRNA 水平会增加。这类研究的优势在于能够直接在人类群体中揭示基因与疾病的关联,但其局限性在于通常仅能发现相关性,而难以确定因果关系。除了 CACNA1C 基因外,精神分裂症患者中 CACNA1DA 基因表达量也存在变化。在动物模型研究中,研究者 BANONO 等^[33]通过构建斑马鱼癫痫遗传模型,分析 CACNA1DA 单倍不足对斑马鱼幼虫行为和脑电图模式的影响,虽然该模型无法完全复制人类复杂的认知和情感行为,但是在模拟人类精神分裂症的病理生理过程中具有一定的优势。有研究发现,突变斑马鱼幼虫表现为与精神分裂症样行为相关的异常游动模式,包括过度活跃、游动轨迹不规则等;脑

电图结果显示,CACNA1DA 基因剪接突变杂合斑马鱼幼虫(CACNA1DA^{sa17298/WT})脑电活动异常,存在癫痫样放电。进一步通过 qPCR 分析基因的 mRNA 水平,结果显示杂合突变导致 CACNA1DA 基因剪接变体表达量减少 50%,纯合突变体虽然存活率较低,但剪接变体的转录水平高于野生型,因此 CACNA1DA 基因剪接变体在调节神经元兴奋性和行为中起着重要作用。将野生型和 CACNA1DA^{sa17298/WT} 斑马鱼幼虫暴露于不同的神经活性药物后进行运动分析,发现 2 种治疗精神分裂症的药物奥氮平和利培酮都降低了 CACNA1DA^{sa17298/WT} 幼虫的运动活动。幼虫的这种低活性反应与抗精神病药物的作用反应相似^[34],CACNA1D 在神经元的可塑性和药物寻求行为中起重要作用。

2.3 表观遗传修饰 表观遗传学修饰主要包括染色质重塑、组蛋白修饰、DNA 甲基化和非编码 RNA 表达等^[35]。已有研究证实 DNA 甲基化、组蛋白修饰^[36]与非编码 RNA 与精神分裂症存在关联。

2.3.1 DNA 甲基化 GWAS 研究证明 CACNA1C 的内含子 3 中的一组非编码单核苷酸多态性 rs1006737、rs2238056 影响甲基化,与双相障碍和精神分裂症高度相关^[37]。rs2238056 是 CpG35 的最强甲基化数量性状位点,与 CpG35 甲基化水平显著关联;rs1006737 也是影响 CACNA1C 甲基化水平的重要 SNP^[37]。因此,CACNA1C 基因甲基化与精神分裂症之间存在潜在联系。但值得注意的是,这些与甲基化水平相关的 SNP 位点,已被多个研究证实与精神分裂症的风险增加有关^[26]。NIU 等^[38]的研究通过对精神分裂症易感性 SNPs 进行综合功能注释和多组学分析,优先筛选出 10 个关键靶基因,其中包括 CACNA1C,这些靶基因在精神分裂症患者与对照组之间存在显著的基因表达差异。通过甲基化数量性状位点分析,发现 CACNA1C 的 DNA 甲基化水平发生改变,这种改变受特定 SNPs 的调控,这可能与其在精神分裂症发病中的作用密切相关。KILTS-CHEWSKI 等^[39]通过对 1 036 例精神分裂症患者和 954 例对照组的 213 个精神分裂症相关可变甲基化位点(VMPs)进行分析,发现大多数精神分裂症患者 VMPs 表现出较高的变异,这些变异位点与神经功能相关的基因有重叠,其中包括 CACNA1C。因此,CACNA1C 基因的 DNA 甲基化在精神分裂症的病理机制中可能发挥重要作用。

2.3.2 非编码 RNA 除了 DNA 的表观遗传修饰外,非编码 RNA 也提供了额外水平的表观遗传学调控,涉及染色质和核重塑、基因转录、翻译抑制和信使 RNA 的降解^[35]。miR-137 在调节大脑发育中的关键转录程序中起重要作用,其靶基因与干细胞增殖、神经元分化的负调控和 RNA 剪接等过程相关^[40]。

BILLINGSLEY 等^[41]在 SH-SY5Y 神经母细胞瘤细胞系中证明 miR-137 通过调控组蛋白甲基转移酶 EZH2 的表达来影响 CACNA1C 的转录。EZH2 能够在发育阶段干扰神经发育的正常进程^[42],在成年大脑中异常影响 CACNA1C 的表达^[41],提高精神分裂症发病率。进一步对 ENCODE ChIP-seq 数据进行深入分析,发现 EZH2 不仅与 miR-137 基因的启动子相结合,同时还与多个精神分裂症相关基因有结合现象,包括 miR-137、转录因子 4、锌指蛋白 804A,以及钙通道、谷氨酸受体和多巴胺受体基因家族的多个成员^[41]。说明 miR-137 对精神分裂症发病起重要作用。

2.3.3 组蛋白修饰 SZULWACH 等^[43]证明组蛋白修饰与 miR-137 的表达调控密切相关,而 miR-137 的表达变化又与 CACNA1C 基因的调控存在潜在联系^[41]。因此,组蛋白修饰也与精神分裂症存在关联。DNA 甲基-CpG 结合蛋白 MeCP2 缺失时,miR-137 基因区域的组蛋白 H3K4 三甲基化和 H3K9 乙酰化显著增加,这与 miR-137 表达上调直接相关^[43],即组蛋白修饰在 miR-137 转录调控中起关键作用。同时, SZULWACH 等^[42]在条件敲除 EZH2 小鼠中证实 miR-137 通过靶向 EZH2 的 3'UTR 抑制其蛋白表达,导致全局 H3K27 三甲基化水平下降。EZH2 的这种异常调控可能通过在发育过程中引起神经发育变化,或通过成年大脑中异常重新激活表达,增加精神分裂症的风险。此外,miR-137 能够通过靶向 CACNA1C 的启动子来影响其表达^[42],而 CACNA1C 的表达量变化又可能进一步影响突触前和突触后位置而终端神经元功能^[44],进而降低 CACNA1C 表达增加精神分裂症发病风险^[45]。因此,组蛋白修饰通过调控 miR-137 的表达,影响 EZH2 和 CACNA1C 的作用,最终影响神经元和神经网络的功能,与精神分裂症的发病机制产生关联。

3 钙通道在精神分裂症治疗中的作用

传统的第一代抗精神病药包括氯丙嗪、氟哌啶醇和奋乃静等^[46],通过抑制多巴胺受体在边缘系统的作用,在一定程度上控制阳性症状。这些药物在减少幻觉和妄想方面有效,但是更容易引起运动障碍症状,如锥体外系不良反应和慢性肌张力障碍^[47],以及震颤、僵直、张力障碍、帕金森症状、静坐不能和舞蹈症等运动控制功能紊乱的一系列症状。第二代抗精神病药物通过调节中枢神经系统的多巴胺和 5-羟色胺受体来发挥作用,与传统抗精神病药物相比,其在改善患者阳性症状和阴性症状方面表现出更大的优势^[48]。虽然第二代药物在治疗效果和安全方面^[47]相对于第一代更好,但是 BISO 等^[49]分析结果显示,只有部分药物显示出比第一代治疗药物更好的整体疗效。传统抗精神病药物因靶向多巴胺受体存在局限

性,而靶向 VGCCs 特定亚型(如 CaV1.2 和 CaV1.3)的选择性阻滞剂逐渐成为研究热点。CaV1.2 和 CaV1.3 是中枢神经系统中主要表达的 LTCC 亚型^[21],其功能异常与精神分裂症的认知障碍、突触可塑性受损及神经网络失调密切相关。

HELTON 等^[50]的实验发现,LTCC 阻滞剂在体内主要作用于血管中的 LTCC,而非神经元中的 LTCC,更大剂量的阻滞剂可以抑制神经元;大剂量阻滞剂虽然对神经元有一定选择性,但可能因外周血管 CaV1.2 抑制引发低血压,具有亚型选择性不足的缺陷,因此需要选择性更高的阻滞剂。LEVINE 等^[51]纳入 83 例地尔硫卓或维拉帕米(治疗作用源于心血管系统 L 型钙通道,由 CACNA1C 基因编码的 CaV1.2 亚型)过量的成年患者进行回顾性队列研究,发现在治疗剂量下钙通道阻滞剂通过阻断神经元中的 L 型钙通道,减少钙离子内流,降低心肌收缩力和血管张力,使精神疾病的治疗药物具有更少的外周不良反应,这些不良反应包括代谢性酸中毒和高血糖,心血管系统的低血压、心动过缓、水肿等问题。此外,有研究者将长片段 PCR 和纳米孔测序与新型生物信息学分析方法相结合,最大限度地鉴定了死亡后人脑中的全长 CACNA1C 编码序列^[52],这有利于研究 LTCC 与精神分裂症的关联。该实验证明 CACNA1C 在人脑中以多种 mRNA 亚型的形式表达,说明脑富集 VGCC 亚型的存在,为新型钙离子通道阻滞剂提供靶点,可能减少外周效应。因此开发选择性更高的针对脑 LTCC 亚型的治疗剂或许能够有效改善精神分裂症症状。

靶向 LTCC 的药物(二氢吡啶类的伊拉地平、硝苯地平,苯烷胺类的维拉帕米及苯二氮䓬类的地尔硫卓)能够与位于 LTCC 孔道附近且与 $\alpha 1$ 亚基激活门相邻的独立重复药物结合区域进行立体选择性的可逆结合^[53]。除此之外,肽毒素是 CaV2.2 通道亚型的高选择性、高亲和力的阻滞剂,但由于其不能穿过血脑屏障^[54],限制了其在中枢神经系统中的药物浓度和治疗效果。KUTZSCHE 等^[54]通过电生理实验评估肽毒素对 CaV2.2 通道的阻断效果,并通过动物模型评估其镇痛效果。结果显示,肽毒素在鞘内注射(直接进入脑脊液)时表现出显著的镇痛效果,但无法通过口服或其他系统性给药方式达到足够的中枢神经系统药物浓度。这种侵入性给药方式不仅增加了患者的痛苦和风险,还限制了其在临床中的广泛应用。因此,开发能够穿过血脑屏障的新型 CaV2.2 通道阻滞剂是未来研究的重要方向^[55]。CaV2.2 通道是具有较多高亲和力和多选择性的钙通道阻滞剂,CaV2.1 和 CaV2.3 通道则具有相对有限的治疗靶点,因此更加需要选择性更强的钙离子通道阻断剂^[20]。COLBOURNE 等^[56]通过大型电子健康记录网络的回顾

性队列研究得出维拉帕米、地尔硫卓和氨氯地平血脑屏障渗透性较低。在 2 年的暴露期内无既往精神病或神经退行性疾病诊断的人群中,使用可穿透血脑屏障的药物患者与非穿透性钙通道阻滞剂患者相比,首次诊断为精神分裂症和双相情感障碍等一系列精神疾病及谵妄、痴呆和运动障碍的风险较低;接受脑渗透性钙通道阻滞剂的患者与接受其他药物(如氨氯地平)的患者在一系列精神疾病发生率上的相对风险比为 0.64~0.88,即风险降低 12%。为了解决这些问题,当前的研究方向主要集中在开发新型的高选择性阻滞剂,以及改进药物递送系统,以提高药物的脑内浓度和靶向性。总之,选择性更强的钙离子通道阻滞剂或许可以在精神分裂症的临床治疗过程中发挥重要作用。

4 结语与展望

综上所述,电压门控钙通道与精神分裂症密切相关,其关联涉及基因表达量、基因多态性、表观遗传修饰等多个方面。电压门控钙通道阻滞剂作为一种新的精神分裂症治疗策略,具有潜在的治疗价值。目前,临床上使用的钙通道阻滞剂对神经元中钙通道的作用选择性较低,会导致中心效价减小、外周不良反应增加。因此,研制选择性更高的钙通道阻滞剂可能为精神分裂症的治疗提供新的途径。未来,需要进一步深入研究钙通道的结构和功能,探讨电压门控钙通道在精神分裂症中的具体作用机制,加强钙通道阻滞剂的研发和应用研究,为精神分裂症的治疗开辟新的路径。

参考文献

- [1] CORRELL C U, TUSCONI M, CARTA M G, et al. What remains to be discovered in schizophrenia therapeutics: contributions by advancing the molecular mechanisms of drugs for psychosis and schizophrenia[J]. *Biomolecules*, 2024, 14(8):906.
- [2] CAMPEAU A, MILLS R H, STEVENS T, et al. Multi-omics of human plasma reveals molecular features of dys-regulated inflammation and accelerated aging in schizophrenia[J]. *Mol Psychiatry*, 2022, 27(2):1217-1225.
- [3] LEE E E, LIU J Y, TU X, et al. A widening longevity gap between People with schizophrenia and general population: a literature review and call for action[J]. *Schizophr Res*, 2018, 196:9-13.
- [4] REES E, OWEN M J. Translating insights from neuropsychiatric genetics and genomics for precision psychiatry [J]. *Genome Med*, 2020, 12(1):43.
- [5] JUZA R, VOJTECHOVA I, STEFKOVA-MAZOCHOVA K, et al. Novel D2/5-HT receptor modulators related to cariprazine with potential implication to schizophrenia treatment[J]. *Eur J Med Chem*, 2022, 232:114193.
- [6] WU S S, GAO C S, HAN F, et al. Histamine H1 receptor in basal forebrain cholinergic circuit: a novel target for the negative symptoms of schizophrenia? [J]. *Neurosci Bull*, 2022, 38(5):558-560.
- [7] CERASO A, LIN J J, SCHNEIDER-THOMA J, et al. Maintenance treatment with antipsychotic drugs for schizophrenia[J]. *Cochrane Database Syst Rev*, 2020, 8(8):CD008016.
- [8] STEPNIKI P, KONDEJ M, KOSZŁA O, et al. Multi-targeted drug design strategies for the treatment of schizophrenia[J]. *Expert Opin Drug Discov*, 2021, 16(1):101-114.
- [9] JI G J, ZALESKY A, WANG Y R, et al. Linking personalized brain atrophy to schizophrenia network and treatment response[J]. *Schizophr Bull*, 2023, 49(1):43-52.
- [10] CHEN M Y, JIANG Q, ZHANG L. CACNA1C gene rs1006737 polymorphism affects cognitive performance in Chinese Han schizophrenia [J]. *Neuropsychiatr Dis Treat*, 2022, 18:1697-1704.
- [11] NANOU E, CATTERALL W A. Calcium channels, synaptic plasticity, and neuropsychiatric disease[J]. *Neuron*, 2018, 98(3):466-481.
- [12] SARANGI S, SHARMA S, NAHAK S K, et al. Association of CACNA1C polymorphisms (rs1006737, rs4765905, rs2007044) with schizophrenia: a meta-analysis and trial sequential analysis[J]. *Schizophr Res*, 2024, 274:247-256.
- [13] BOZORGMEHR A, SADEGHI B, TABATABAEI ZAVARI E S, et al. An integrative gene network-based approach to uncover the cellular and molecular infrastructures of schizophrenia[J]. *Life Sci*, 2020, 260:118345.
- [14] 范雪新, 杨磊, 项斌, 等. 钙离子通道蛋白的研究进展[J]. *生物化学与生物物理进展*, 2016, 43(12):1129-1138.
- [15] GUO S J, SHI Y Q, ZHENG Y N, et al. The voltage-gated Calcium channel $\alpha 2\delta$ subunit in neuropathic pain[J]. *Mol Neurobiol*, 2025, 62(2):2561-2572.
- [16] BIBOLLET H, KRAMER A, BANNISTER R A, et al. Advances in CaV1.1 gating: new insights into permeation and voltage-sensing mechanisms[J]. *Channels (Austin)*, 2023, 17(1):2167569.
- [17] CUI W Q, WU H Y, YU X W, et al. The Calcium channel $\alpha 2\delta 1$ subunit: interactional targets in primary sensory neurons and role in neuropathic pain[J]. *Front Cell Neurosci*, 2021, 15:699731.
- [18] TRUS M, ATLAS D. Non-ionotropic voltage-gated Calcium channel signaling [J]. *Channels (Austin)*, 2024, 18(1):2341077.
- [19] 刘风雨. IL-6 上调 CaV3.2 T 型钙离子通道参与神经病理性疼痛的机制研究[J]. *中国疼痛医学杂志*, 2019, 25(4):250.
- [20] DOLPHIN A C. Functions of presynaptic voltage-gated Calcium channels [J]. *Function (Oxf)*, 2021, 2(1):zqaa027.
- [21] HARRISON P J, TUNBRIDGE E M, DOLPHIN A C, et al. Voltage-gated Calcium Channel blockers for psychiat-

- ric disorders; genomic reappraisal[J]. *Br J Psychiatry*, 2020, 216(5):250-253.
- [22] ZAMPONI G W, STRIESSNIG J, KOSCHAK A, et al. The physiology, pathology, and pharmacology of voltage-gated calcium channels and their future therapeutic potential[J]. *Pharmacol Rev*, 2015, 67(4):821-870.
- [23] FERRON L, ZAMPONI G W. A tale of two Calcium channels; structural pharmacology of Cav2. 1 and Cav3. 2 [J]. *Cell Res*, 2024, 34(6):401-402.
- [24] NI G Y, ZENG J, REVEZ J A, et al. A comparison of ten polygenic score methods for psychiatric disorders applied across multiple cohorts[J]. *Biol Psychiatry*, 2021, 90(9):611-620.
- [25] WANG Z X, FU Y M, JIANG F G, et al. Further evidence and meta-analysis support association of a single nucleotide polymorphism rs4765905 in CACNA1C with schizophrenia[J]. *Schizophr Res*, 2022, 243:454-455.
- [26] HARRISON P J, HUSAIN S M, LEE H M, et al. CACNA1C (CaV1. 2) and other L-type Calcium channels in the pathophysiology and treatment of psychiatric disorders; advances from functional genomics and pharmacoepidemiology[J]. *Neuropharmacology*, 2022, 220:109262.
- [27] LI J, ZHAO L N, YOU Y, et al. Schizophrenia related variants in CACNA1C also confer risk of autism[J]. *PLoS One*, 2015, 10(7):e0133247.
- [28] WANG Z X, LIN X D, LUO X Q, et al. Pleiotropic association of CACNA1C variants with neuropsychiatric disorders[J]. *Schizophr Bull*, 2023, 49(5):1174-1184.
- [29] CHEN X Y, BIREY F, LI M Y, et al. Antisense oligonucleotide therapeutic approach for Timothy syndrome[J]. *Nature*, 2024, 628(8009):818-825.
- [30] HIDALGO S, CAMPUSANO J M, HODGE J J L. The drosophila ortholog of the schizophrenia-associated CACNA1A and CACNA1B voltage-gated Calcium channels regulate memory, sleep and circadian rhythms[J]. *Neurobiol Dis*, 2021, 155:105394.
- [31] WANG Z X, CHEN W Z, CAO Y P, et al. An Independent, replicable, functional and significant risk variant block at intron 3 of CACNA1C for schizophrenia[J]. *Aust N Z J Psychiatry*, 2022, 56(4):385-397.
- [32] YOSHIMIZU T, PAN J Q, MUNGENAST A E, et al. Functional implications of a psychiatric risk variant within CACNA1C in induced human neurons[J]. *Mol Psychiatry*, 2015, 20(2):284.
- [33] BANONO N S, GAWEL K, DE WITTE L, et al. Zebrafish larvae carrying a splice variant mutation in *cacna1d*: a new model for Schizophrenia-like behaviours? [J]. *Mol Neurobiol*, 2021, 58(2):877-894.
- [34] BRUNI G, RENNEKAMP A J, VELENICH A, et al. Zebrafish behavioral profiling identifies multitarget antipsychotic-like compounds[J]. *Nat Chem Biol*, 2016, 12(7):559-566.
- [35] RICHETTO J, MEYER U. Epigenetic modifications in schizophrenia and related disorders; molecular scars of environmental exposures and source of phenotypic variability[J]. *Biol Psychiatry*, 2021, 89(3):215-226.
- [36] CHEN Y Z, ZHU X M, LV P, et al. Association of histone modification with the development of schizophrenia [J]. *Biomed Pharmacother*, 2024, 175:116747.
- [37] STARNAWSKA A, DEMONTIS D, PEN A, et al. CACNA1C hypermethylation is associated with bipolar disorder[J]. *Transl Psychiatry*, 2016, 6(6):e831.
- [38] NIU H M, YANG P, CHEN H H, et al. Comprehensive functional annotation of susceptibility SNPs prioritized 10 genes for schizophrenia [J]. *Transl Psychiatry*, 2019, 9(1):56.
- [39] KILTSCHESKI D J, REAY W R, CAIRNS M J. Schizophrenia is associated with altered DNA methylation variance [J]. *Mol Psychiatry*, 2025, 30(4):1383-1395.
- [40] TODOROV H, WEIBBACH S, SCHLICHTHOLZ L, et al. Stage-specific expression patterns and co-targeting relationships among miRNAs in the developing mouse cerebral cortex [J]. *Communications Biology*, 2024, 7(1):1366.
- [41] BILLINGSLEY K J, MANCA M, GIANFRANCESCO O, et al. Regulatory characterisation of the schizophrenia-associated CACNA1C proximal promoter and the potential role for the transcription factor EZH2 in schizophrenia aetiology[J]. *Schizophr Res*, 2018, 199:168-175.
- [42] ZHAO L N, LI J, MA Y L, et al. Ezh2 is involved in radial neuronal migration through regulating Reelin expression in cerebral cortex[J]. *Sci Rep*, 2015, 5:15484.
- [43] SZULWACH K E, LI X K, SMRT R D, et al. Cross talk between microRNA and epigenetic regulation in adult neurogenesis[J]. *J Cell Biol*, 2010, 189(1):127-141.
- [44] DOCHERTY A R. Pleiotropic CACNA1C variants and neuronal function in psychosis[J]. *Schizophr Bull*, 2023, 49(5):1095-1096.
- [45] MOYA R, WANG X H, TSIEN R W, et al. Structural characterization of a polymorphic repeat at the CACNA1C schizophrenia locus [J]. *Med Rxiv*, 2025, 2024:24303780.
- [46] 朱梓晞, 李则攀, 宁玉萍. 精神分裂症的药物治疗进展 [J]. *重庆医科大学学报*, 2024, 49(5):625-630.
- [47] 吴旻熹, 洪语欣, 黄夏仪, 等. 精神分裂症的病理机制及治疗方法进展 [J]. *广东药科大学学报*, 2024, 40(6):136-143.
- [48] 李蕊, 梁云. 首发精神分裂症患者不同非典型抗精神病药物治疗的疗效及安全性对比观察 [J]. *今日药学*, 2024, 34(12):937-941.
- [49] BISO L, CARLI M, SCARSELLI M, et al. Overview of novel antipsychotic drugs; state of the art, new mechanisms, and clinical aspects of promising compounds[J]. *Biomedicines*, 2025, 13(1):85. (下转第 172 页)

示了舌象数据在疾病预警的潜力,但缺乏在实际临床环境的验证,模型尚未能直接用于临床决策。

总之,舌诊仪技术还需要更多维、更大样本量的研究,进一步挖掘在临床方面的应用意义,将研究成果转化为临床实际。

参考文献

[1] 王静,常佩芬,关静,等. 中医舌诊客观化研究[J]. 中国中医基础医学杂志,2022,28(9):1531-1534.

[2] 王忆勤,汤伟昌,李福凤,等. ZBOX-I 型舌脉象数字化分析仪的研制与临床应用[J]. 上海中医药大学学报,2008,22(6):26-28.

[3] 姜永超,樊春玲,明星,等. 一体式中医舌象采集分析系统设计[J]. 计算机测量与控制,2018,26(1):222-225.

[4] 董玉舒,李慧. 中医“治未病”与现代化及客观化结合的挑战与意义[J]. 医学信息,2019,32(13):147-149.

[5] 刘明,谢月敏,赵静,等. 中医舌象采集仪舌体露出度一致性研究[J]. 西部中医药,2019,32(11):131-133.

[6] 张林子,周武,张洪来. 自动舌诊技术的研究进展[J]. 中国中医基础医学杂志,2023,29(5):871-876.

[7] 马龙祥,杨浩,宋婷婷,等. 基于高分辨率特征的舌象分割算法研究[J]. 计算机工程,2020,46(10):248-252.

[8] ZHUANG Q B,GAN S Z,ZHANG L Y. Human-computer interaction based health diagnostics using ResNet34 for tongue image classification[J]. Comput Methods Programs Biomed,2022,226:107096.

[9] 夏雨墨,高慧,王庆盛,等. 颜色空间在中医望诊客观化研究中的应用进展[J]. 中国中医药信息杂志,2021,28(4):135-139.

[10] 钱鹏,燕海霞,谢国群,等. 胃肿瘤患者中医舌象客观参数分析研究[J]. 世界科学技术-中医药现代化,2021,23(6):2058-2063.

[11] 肖欣昂,王庆盛,夏雨墨,等. 基于舌诊客观化技术的冠心病患者舌象特征研究进展[J]. 中华中医药杂志,2023,38(4):1685-1689.

[12] 荣文雅,王仲霞,何婷婷,等. 基于多维图像分析技术的腺病毒感染中医舌象特征分析[J]. 世界科学技术-中医药

现代化,2022,24(11):4580-4588.

[13] 段梦遥,毛伯,刘勇,等. 高血压病舌象客观化特征与阴虚证的相关性研究[J]. 现代中医临床,2021,28(6):9-13.

[14] 方晨晔,戴彦成,张亚利,等. 基于图像数据化的不同证型溃疡性结肠炎患者的舌象研究[J]. 中国中西医结合消化杂志,2021,29(6):406-410.

[15] 周明瀚,刘旺华,李花,等. 原发性高血压阴虚阳亢证舌象客观化研究[J]. 中华中医药杂志,2022,37(6):3401-3404.

[16] 焦丽静,李嘉旗,龚亚斌,等. 中医药联合辅助化疗对早期非小细胞肺癌术后患者舌象变化规律的影响[J]. 上海中医药杂志,2020,54(2):21-27.

[17] 王宇立,方媛,徐静,等. 原发性肝癌患者高强度聚焦超声治疗前后舌象、脉象参数及中医体质变化[J]. 中华中医药杂志,2020,35(12):6313-6317.

[18] 叶金连,高心宇,苏泳鑫,等. 基于证素原理构建高危肺结节预测模型[J]. 世界中医药,2025,20(4):633-638.

[19] 庞博,李奕,花宝金,等. 论肺结节中医病机与防治策略[J]. 北京中医药,2021,40(12):1340-1343.

[20] 王寺晶,宋雪阳,许朝霞,等. 210 例不同中医证型肺结节患者的舌象特征参数分析[J]. 上海中医药大学学报,2020,34(5):14-18.

[21] 胡亚琪. 肺结节患者的白睛目络特征与中医体质的关联性研究[D]. 北京:北京中医药大学,2023.

[22] 王寺晶,宋雪阳,冯路,等. 不同影像学性质肺结节患者的舌象参数特征分析[J]. 世界科学技术-中医药现代化,2021,23(1):276-282.

[23] 郭丹丹,楼锦娣,石玉琳,等. 非小细胞肺癌的面舌脉特征研究[J]. 中国中医基础医学杂志,2023,29(12):2032-2037.

[24] SHI Y L, GUO D D, CHUN Y, et al. A lung cancer risk warning model based on tongue images[J]. Front Physiol,2023,14:1154294.

[25] 石玉琳,春意,刘嘉懿,等. 基于舌象特征逻辑回归的肺癌风险预警模型研究[J]. 中国中医药信息杂志,2024,31(10):149-156.

(收稿日期:2025-05-30 修回日期:2025-09-16)

(上接第 168 页)

[50] HELTON T D,XU W F,LIPSCOMBE D. Neuronal L-type calcium channels open quickly and are inhibited slowly[J]. J Neurosci,2005,25(44):10247-10251.

[51] LEVINE M,BOYER E W,POZNER C N, et al. Assessment of hyperglycemia after Calcium channel blocker overdoses involving diltiazem or verapamil[J]. Crit Care Med,2007,35(9):2071-2075.

[52] CLARK M B, WRZESINSKI T, GARCIA A B, et al. Long-read sequencing reveals the complex splicing profile of the psychiatric risk gene CACNA1C in human brain [J]. Mol Psychiatry,2020,25(1):37-47.

[53] STRIESSNIG J, GRABNER M, MITTERDORFER J, et al. Structural basis of drug binding to L Ca²⁺ channels [J]. Trends Pharmacol Sci,1998,19(3):108-115.

[54] KUTZSCHE J, GUZMAN G A, WILLUWEIT A, et al. An orally available Cav2.2 Calcium channel inhibitor for the treatment of neuropathic pain[J]. Br J Pharmacol,2024,181(12):1734-1756.

[55] ESSALI A, SOARES-WEISER K, BERGMAN H, et al. Calcium channel blockers for antipsychotic-induced tardive dyskinesia[J]. Cochrane Database Syst Rev,2018,3(3):CD000206.

[56] COLBOURNE L, HARRISON P J. Brain-penetrant Calcium Channel blockers are associated with a reduced incidence of neuropsychiatric disorders[J]. Mol Psychiatry,2022,27(9):3904-3912.

(收稿日期:2025-06-16 修回日期:2025-09-22)