

外周血中 miRNAs 表达水平对精神分裂症的诊断价值

管娟, 刘珺, 秦文

(武汉市精神卫生中心十五病区精神科, 湖北 武汉 430014)

【摘要】目的: 探讨外周血中 miRNAs 的表达水平对精神分裂症的诊断价值。**方法:** 选取 40 例精神分裂症患者作为观察组, 40 例健康体检者作为对照组。实时定量聚合酶链反应 (RT-qPCR) 鉴定精神分裂症患者外周血液中 miRNAs 表达情况。通过受试者工作特征曲线 (ROC 曲线) 评价 miRNAs 的诊断效能。采用可视化和集成发现数据库 (DAVID) 工具对 miRNAs 靶基因进行基因功能和京都基因和基因组百科全书 (KEGG) 通路富集分析。**结果:** 两组受试对象外周血 miR-30d-5p、miR-181b-3p、miR-652-5p、miR-193a-3p、miR-181b-5p、miR-346、miR-572、miR-7-5p、miR-564、miR-548d-3p 和 miR-30a-5p 表达水平比较, 差异无统计学意义 ($P > 0.05$); 观察组 miR-34a-5p、miR-449a 和 miR-22-3p 表达水平高于对照组 ($P < 0.05$); miR-34a-5p、miR-449a 和 miR-22-3p 的 ROC 曲线下面积 (AUC) 值分别为 0.763, 0.659 和 0.725, 三者联合检测的 AUC 值为 0.802。miR-34a-5p、miR-449a 和 miR-22-3p 靶基因与突触结构和神经功能密切相关, 三者共同靶基因 SATB2 和 PER2 在精神分裂症患者中异常表达 ($P < 0.05$)。**结论:** miR-34a-5p、miR-449a 和 miR-22-3p 在精神分裂症中异常表达, 三者及其靶基因结合有望作为精神分裂症诊断规范和治疗监测的生物标记物。

【关键词】 精神分裂症; miRNAs; 靶基因; 诊断

【中图分类号】 R749.3 **【文献标志码】** A

Diagnostic value of miRNA expression in peripheral blood for schizophrenia

GUAN Juan, LIU Jun, QIN Wen

(Department of Psychiatry of No. 15 Ward, Wuhan Mental Health Center, Wuhan 430014, Hubei, China)

【Abstract】 Objective: To investigate the diagnostic value of miRNA expression in peripheral blood for schizophrenia. **Methods:** 40 patients with schizophrenia were selected as the research objects and the same period health check-up 40 cases were selected as the control group. Real-time quantitative polymerase chain reaction (RT-qPCR) was used to identify the expression of miRNAs in schizophrenia and the diagnostic efficacy of miRNAs was evaluated by receiver operating characteristic curve (ROC curve). Gene function and Kyoto Encyclopedia of Genes and Genomes (KEGG) pathway enrichment analysis of miRNAs target genes were performed using Database for Annotation, Visualization and Integrated Discovery (DAVID) tool. **Results:** There was no significant difference in the expression levels of miR-30d-5p, miR-181b-3p, miR-652-5p, miR-193a-3p, miR-181b-5p, miR-346, miR-572, miR-7-5p, miR-564, miR-548d-3p and miR-30a-5p between the two groups ($P > 0.05$). The expression levels of miR-34a-5p, miR-449a and miR-22-3p in the observation group were significantly higher than those in the control group ($P < 0.05$). The area under ROC curve (AUC) values of miR-34a-5p, miR-449a and miR-22-3p were respectively 0.763, 0.659 and 0.725, and the AUC value of the combination of them was 0.802. The target genes of miR-34a-5p, miR-449a and miR-22-3p were closely related to the synaptic structure and the function of nerve. The common target genes SATB2 and PER2 of three miRNA mentioned above were abnormally expressed in schizophrenia ($P < 0.05$). **Conclusion:** The miR-34a-5p, miR-449a and miR-22-3p are abnormally expressed in schizophrenia. The combination of them and their target genes are expected to be biomarkers for diagnosis and treatment monitoring of schizophrenia.

【Key words】 Schizophrenia; miRNAs; Target genes; Diagnosis

精神分裂症是一种常见的精神类疾病, 其终生患病风险接近 1%^[1]。目前, 精神分裂症的诊断主要基于评估患者的临床症状和行为, 但其病理生理学和生化指标的实验室检测还未得到有效利用。miRNAs 是一类内源性短链非编码 RNA, 参与编码蛋白基因的转录后调控^[2-3]。miRNAs 不仅可以调节众多重要的生物学功能, 还参与了几乎所有的生

命过程^[4-5]。并且 miRNAs 的表达水平可以反映了精神分裂症等精神疾病在遗传和生物学方面的改变^[6-8]。尽管精神分裂症的病因尚未明确, 但在精神分裂症患者的脑组织、外周血、血清、血浆中均可检测到 miRNAs 的异常表达^[9-10]。而 Sullivan 等^[11]指出, miRNAs 在全血和脑组织中的表达相似。Harris 等^[12]也发现, 血液中生物标志物的变化可反映

大脑的病理过程。由于患者脑组织不易获得,对精神分裂症的病理生理学和潜在的生物标志物的研究越来越依赖于血液中 miRNA 表达^[13]。因此,本研究根据文献报道及相关数据库初步筛选出 14 个候选 miRNAs,通过实时荧光定量聚合酶链式反应(real time-quantitative polymerase chain reaction, RT-qPCR)进一步验证其在精神分裂症中表达情况,并采用受试者工作特征曲线(receiver operating characteristic curve, ROC)分析其对精神分裂症的诊断价值。为了阐明存在差异表达的 miRNAs 的功能及相关的调控网络,采用生物信息学进一步分析其相关的作用途径和调控的靶基因,为进一步深入研究提供参考。

1 资料与方法

1.1 一般资料

数表法随机选取 2018 年 10 月至 2019 年 10 月武汉市精神卫生中心收治的 40 例精神分裂症患者作为观察组。其中,男性 26 例,女性 14 例;年龄 18~60 岁,平均(43.25 ± 6.13)岁;病程(3.21 ± 2.04)年;疾病分类中偏执型 25 例、残留型 4 例、未分化型 7 例、其他 4 例。所有患者均符合美国精神障碍诊断与统计手册(第 4 版)修订版的相关诊断标准,所有受试者均由至少两位经验丰富的精神病学家诊断为精神分裂症患者。研究获得武汉市精神卫生中心医学伦理委员会审核批准。纳入标准:(1)年龄 ≥ 18 周岁;(2)符合精神分裂症相关诊断标准;(3)未治疗期不超过两年;(4)临床资料完整者;(5)治疗前,患者或家属同意抽取血样,进行后续研究者。排除标准:(1)合并严重心、脑、肝等系统性疾病者;(2)长期服用抗精神病药物者;(3)合并严重躯体疾病者;(4)合并感染、免疫类疾病者。另选武汉市精神卫生中心同期 40 名健康体检者作为对照组。两组性别、年龄、体质指数及受教育年限等一般资料比较,差异无统计学意义($P > 0.05$)。见表 1。

1.2 方法

1.2.1 外周血的采集 80 名受试者于治疗前清晨空腹采集外周血 5 mL,并收集于乙二胺四乙酸(ethylene diamine tetraacetic acid, EDTA)抗凝管中。立于冰上 30 min 后,吸出上清。10 000 g 离心 5 min,弃沉淀。取上清保存于 -80 °C,待提取总 RNA。

1.2.2 miRNA 的筛选 根据文献报道和相关数据库初步筛选出 14 个候选 miRNAs,分别为 miR-30d-5p、miR-181b-3p、miR-652-5p、miR-193a-3p、miR-181b-5p、miR-34a-5p、miR-346、miR-572、miR-7-5p、miR-449a、miR-564、miR-22-3p、miR-548d-3p 和 miR-

30a-5p。

表 1 两组一般资料比较 [$\bar{x} \pm s, n(\%)$]

指标	观察组 (n=40)	对照组 (n=40)	χ^2/t 值	P 值
年龄(岁)	43.25 ± 6.13	41.56 ± 5.87	1.259	0.212
体质指数(kg/m ²)	22.39 ± 3.01	23.24 ± 2.58	1.356	0.179
性别			0.474	0.491
男	26 (65.0%)	23 (57.5%)		
女	14 (35.0%)	17 (42.5%)		
受教育年限(年)	12.25 ± 3.07	12.79 ± 3.19	0.771	0.443

1.2.3 RNA 提取和 miRNA 定量 RT-qPCR 使用 miRcute 血清/血浆 miRNA 提取分离试剂盒(DP503,天根生化科技有限公司,北京)提取总 RNA。采用 Nanodrop 光谱仪(Thermo Fisher Scientific, Waltham, MA, USA)检测 RNA 纯度和浓度。随后,使用逆转录系统将 RNA 反向转录为 cDNA(Thermo Scientific, CA, USA)。采用 RT-qPCR 2 x SYBR qPCR Mix(北京中曼生物技术有限公司,中国)检测 miRNA 的水平。扩增体系如下:PCR 反应包含 2 μL cDNA、0.4 μL 正向引物、0.4 μL 反向引物、7.2 μL H₂O₂ 和 10 μL SYBR Green 核酸染料;扩增条件为 25 °C 10 min、48 °C 30 min、95 °C 5 min, U6 作为实验内参。每个样本检测 3 次,采用 2^{-ΔΔCt} 法分析 miRNA 的表达水平^[14],首先计算出每个样品内参基因的表达量 ΔCt,再计算对照组中 ΔCt 的均值,用观察组每个样品的 ΔCt 减去对照组的 ΔCt 均值,得到 ΔΔCt,采用 2^{-ΔΔCt} 公式计算出观察组的表达量。miRNAs 和 U6 引物信息见表 2。

1.3 统计学分析

采用 SPSS 21.0 和 GraphPad Prism version 7.0 软件进行统计分析。计数资料以 [$n(\%)$] 表示,组间比较采用 χ^2 检验或 Fisher 精确检验;计量资料以 ($\bar{x} \pm s$) 表示,组间比较采用 t 检验。采用 ROC 的曲线下面积(area under curve, AUC)评估其对精神分裂症的潜在诊断价值。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

1.4 生物信息学分析

为了进一步研究 miRNAs 的功能作用,对具有差异表达的 miRNAs 进行生物信息学分析,以确定可能的 miRNA 靶基因。采用 Target Scan 和 miRanda 预测 miRNA 的靶基因。利用京都基因和基因组百科全书(Kyoto Encyclopedia of Genes and Genomes, KEGG, <https://www.genome.jp/kegg/>)和注释、可视化和集成发现数据库(Database for Annotation, Visualization and Integrated Discovery, DAVID, <https://david.ncifcrf.gov/>)对基因进行通路和功能

富集分析。通过上述软件自带的分析工具,采用 Fisher 精确检验来识别 KEGG 中富集基因的靶向通路。

表 2 miRNAs 和 U6 引物信息

miRNA(片段大小)	编录号	序列
miR-30d-5p(22 bp)	MIMAT0000245	F:TGTAACATCCCCGACTGGAAG
miR-181a-3p(22 bp)	MIMAT0000270	F:ACCATCGACCGTGTATTGTACC
miR-652-5p(25 bp)	MIMAT0022709	F:AACCCTAGGAGAGGGTGCCATTCA
miR-193a-3p(22 bp)	MIMAT0000459	F:AACCTGGCTACAAAGTCCAGT
miR-181b-5p(23 bp)	MIMAT0000257	F:AACATTGCTGTGCTGGTGGGT
miR-34a-5p(22 bp)	MIMAT0000255	F:TGGCAGTGTCTTAGCTGTTGTT
miR-346(23 bp)	MIMAT0000773	F:TGCCCGCATGCCTGCCTCT
miR-572(20 bp)	MIMAT0003237	F:CGCTCGGCGGTGCCCA
miR-7-5p(24 bp)	MIMAT0000252	F:TGGAAGACTAGTATTTTGT
miR-449a(22 bp)	MIMAT0001541	F:TGGCAGTGTATTGTAGCTGGT
miR-564(19 bp)	MIMAT0003228	F:AGGCACGGTGTACAGCAGC
miR-22-3p(22 bp)	MIMAT0004495	F:AAGCTGCCAGTTGAAGAACTGT
miR-548d-3p(22 bp)	MIMAT0003232	F:GCCAAAACCACAGTTCTTTTGC
miR-30a-5p(22 bp)	MIMAT0000087	F:CACTCTCATGTAACATCTCGAC
U6 snRNA (F)	NR_004394	F:CTCGCTTCGGCAGCACA
U6 snRNA (R)		AACGCTTCACGAATTTGCGT
SATB2(130 bp)	JN034040	F:ACACCCGACACAGACCTC R:GGCTTCGACACCTTGG
PER2(164 bp)	AY364479	F:GGCAGCCTTCGACTATTCT R:GCTGGTGTCCAACGTAGTACT
SAMD12(185 bp)	NM_001363274	F:GTCCCTGACCAGAAAGGAAGTCT R:TTCTCAACCACTTGCAGACATC
GAPDH (F)	NM_002046	F:CCAAGTCTATCCATGACAAGT R:CAGGGATGATGTTCTGGAGAG

根据生物信息学分析, SATB2, PER2 和 SAMD12 是差异表达的 miRNAs 的关键靶基因。采用 RT-qPCR 方法检测三个基因的表达情况。以甘油醛-3-磷酸脱氢酶(glyceraldehyde-3-phosphate dehydrogenase, GAPDH)为内参,每个样本检测 3 次,采用 $2^{-\Delta\Delta C_t}$ 法分析其表达情况^[14]。

2 结果

2.1 两组受试者外周血 miRNAs 表达水平比较

两组受试者外周血 miR-30d-5p、miR-181b-3p、miR-652-5p、miR-193a-3p、miR-181b-5p、miR-346、miR-572、miR-7-5p、miR-564、miR-548d-3p 和 miR-30a-5p 表达水平比较,差异无统计学意义($P > 0.05$),且观察组 miR-34a-5p、miR-449a 和 miR-22-3p 表达水平高于对照组($P < 0.05$)。见表 3。

表 3 两组受试者外周血 miRNAs 表达水平比较($\bar{x} \pm s$)

miRNA	观察组($n=40$)	对照组($n=40$)	t 值	P 值
miR-30d-5p	0.95 ± 0.12	0.92 ± 0.09	1.265	0.210
miR-181a-3p	1.05 ± 0.14	1.09 ± 0.12	1.372	0.174
miR-652-5p	0.89 ± 0.09	0.91 ± 0.10	0.940	0.350
miR-193a-3p	0.72 ± 0.08	0.81 ± 0.09	1.050	0.297
miR-181b-5p	1.20 ± 0.15	1.22 ± 0.17	0.558	0.578
miR-34a-5p	1.35 ± 0.16	0.83 ± 0.12	16.444	<0.001
miR-346	0.91 ± 0.12	0.96 ± 0.14	1.715	0.090
miR-572	1.13 ± 0.15	1.09 ± 0.13	1.275	0.206
miR-7-5p	0.62 ± 0.09	0.58 ± 0.07	1.664	0.100
miR-449a	1.42 ± 0.18	0.97 ± 0.12	13.156	<0.001
miR-564	0.59 ± 0.06	0.61 ± 0.07	1.372	0.174
miR-22-3p	1.27 ± 0.12	0.85 ± 0.11	16.318	<0.001
miR-548d-3p	0.47 ± 0.05	0.49 ± 0.07	1.470	0.145
miR-30a-5p	0.68 ± 0.09	0.71 ± 0.11	1.335	0.186

2.2 miR-34a-5p、miR-449a 和 miR-22-3p 对精神分裂症的诊断价值

通过 ROC 曲线分析 miR-34a-5p、miR-449a 和 miR-22-3p 对精神分裂症的诊断价值,miR-34a-5p、miR-449a 和 miR-22-3p 的 AUC 值分别为 0.763、0.659 和 0.725,均大于 0.6,三者联合检测的 AUC 值为 0.802。见图 1。

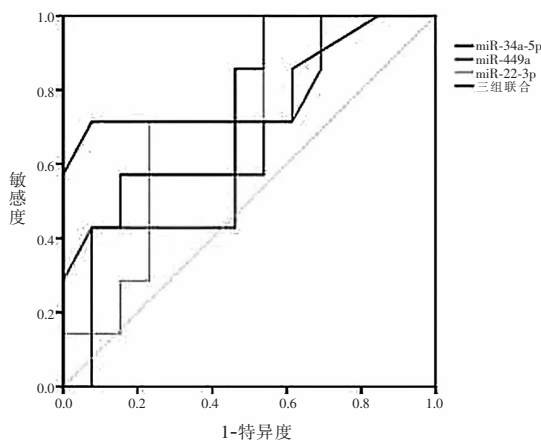


图 1 miR-34a-5p、miR-449a 和 miR-22-3p 的 ROC 曲线图

2.3 miR-34a-5p、miR-449a 和 miR-22-3p 靶基因功能注释及通路分析

miR-34a-5p 靶基因主要存在于细胞核质,参与突触导向、神经嵴细胞迁移、多巴胺能神经突触相关信号通路等。miR-449a 靶基因主要存在于神经元胞体,参与化学突触传递、神经系统发育、突触小泡循环通路等。miR-22-3p 靶基因主要存在于细胞核内,参与突触增强、神经元迁移、神经营养蛋白信号通路等。见表 4。

表 4 miR-34a-5p、miR-449a 和 miR-22-3p 靶基因功能注释及通路分析

miRNA	GO 分析/KEGG 分析	基因功能或通路	基因数	P 值
miR-34a-5p	GO 分析(生物过程)	GO:0045944-RNA 聚合酶 II 启动子转录的正调控	39	<0.001
	GO 分析(生物过程)	GO:0007411 - 突触导向	11	0.003
	GO 分析(生物过程)	GO:0001755 - 神经嵴细胞迁移	8	0.003
	GO 分析(细胞组分)	GO:0033268 - 轴突结	4	0.003
	GO 分析(细胞组分)	GO:0005634 - 细胞核	121	0.008
	GO 分析(细胞组分)	GO:0005622 - 细胞质	42	0.013
	GO 分析(分子功能)	GO:0043565 - 序列特异性 DNA 结合	29	<0.001
	GO 分析(分子功能)	GO:0003700 - 转录因子活性	30	0.007
	GO 分析(分子功能)	GO:0008270 - 锌离子结合	50	0.044
	KEGG 分析	Rap1 信号通路	21	<0.001
KEGG 分析	多巴胺能神经突触通路	11	0.024	
KEGG 分析	癌症的途径	26	0.007	
miR-449a	GO 分析(生物过程)	GO:0007268-化学突触传递	5	0.019
	GO 分析(生物过程)	GO:0007399-神经系统发育	5	0.033
	GO 分析(生物过程)	GO:0007409-轴突生成	3	0.015
	GO 分析(细胞组分)	GO:0043025-神经元胞体	5	0.022
	GO 分析(细胞组分)	GO:0008021-突触小泡	3	0.013
	GO 分析(细胞组分)	GO:0033116-内质网-高尔基体间膜	3	0.033
	GO 分析(分子功能)	GO:0005216-离子通道活性	3	0.016
	GO 分析(分子功能)	GO:0048306-钙依赖性蛋白结合	3	0.029
	GO 分析(分子功能)	GO:0005096-GTP 酶激活剂活性	5	0.039
	KEGG 分析	突触小泡循环通路	3	0.045
miR-22-3p	GO 分析(生物过程)	GO:0045944-RNA 聚合酶 II 启动子转录的正调控	43	<0.001
	GO 分析(生物过程)	GO:0060291-突触增强	7	<0.001
	GO 分析(生物过程)	GO:0001764-神经元迁移	8	0.020
	GO 分析(细胞组分)	GO:0005634-细胞核	107	0.002
	GO 分析(细胞组分)	GO:0005654-细胞核质	69	<0.001
	GO 分析(细胞组分)	GO:0005737-细胞质	118	<0.001
	GO 分析(分子功能)	GO:0004402-组蛋白乙酰转移酶的活动	7	<0.001
	GO 分析(分子功能)	GO:0003682-染色质结合	21	0.003
	GO 分析(分子功能)	GO:0005524-ATP 结合	52	0.042
	KEGG 分析	调节干细胞多能性的信号通路	15	<0.001
KEGG 分析	神经营养蛋白信号通路	10	0.013	
KEGG 分析	癌症的途径	24	0.003	

2.4 miR-34a-5p、miR-449a 和 miR-22-3p 共同靶向基因的表达情况

通过生物信息学分析,miR-34a-5p、miR-449a 和 miR-22-3p 共同靶基因为 SATB2、PER2 和 SAMD12 (图 2A)。采用 RT-qPCR 分析两组 SATB2、PER2 和 SAMD12 表达水平发现,观察组 SATB2 (0.46 ±

0.06) 和 PER2 (0.39 ± 0.05) 水平与对照组比较明显降低 (1.13 ± 0.12; 1.03 ± 0.11) (P < 0.05), SAMD12 表达水平两组无明显差异 (P > 0.05)。见图 2B-2D。

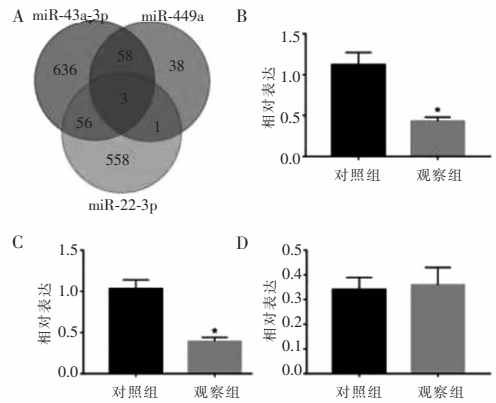


图 2 miR-34a-5p、miR-449a 和 miR-22-3p 共同靶向基因的表达情况

A.miR-34a-5p、miR-449a 和 miR-22-3p 共同靶基因 SATB2、PER2 和 SAMD12;B-D.SATB2、PER2 和 SAMD12 相对表达水平。
*P<0.05,与对照组比较。

3 讨论

精神分裂症是一种异质性精神病,具有广泛的临床和生物学表现。但由于缺乏客观的测试,对于精神分裂症的准确诊断和有效治疗的临床选择仍然具有一定的挑战性^[15]。本研究证实 miR-34a-5p、miR-449a 和 miR-22-3p 在精神分裂症患者外周血中表现出显著变化,提示它们可能在精神分裂症的发生及发展中发挥着重要作用。既往研究^[16-20]表明,miR-34a 在神经发生和神经分化方面具有显著的作用,并且精神障碍患者脑组织中的 miR-34a 表达异常。另外,众多研究^[21-23]也证实 miR-449 和 miR-34b/c 在大脑发育中起着重要作用。但是,miR-22-3p 在精神分裂症中的作用研究较少,miR-34a-5p、miR-449a 和 miR-22-3p 对精神分裂症的综合影响也尚未完全清楚。

Target Scan 和 miRanda 是被广泛用于预测 miRNAs 靶向基因的在线软件。根据 Target Scan 和 miRanda 的预测,本研究对 miR-34a-5p、miR-449a 和 miR-22-3p 的靶基因进行通路和基因功能分析,结果表明,miR-34a-5p 靶基因主要存在于细胞核质,参与突触导向、神经嵴细胞迁移、多巴胺能神经突触相关信号通路等。miR-449a 靶基因主要存在于神经元胞体,参与化学突触传递、神经系统发育、突触小泡循环通路等。miR-22-3p 靶基因主要存在于细胞核内,参与突触增强、神经元迁移、神经营养蛋白信号通路等。而精神分裂症是一种起源于神经发育的

复杂疾病,其特征是皮层和皮层下突触可塑性异常,神经递质(包括多巴胺、谷氨酸和血清素)的异常表达,以及信号转导功能障碍等^[24-25]。miRNA 已成为基因表达调控中必不可少的转录后调控因子,在大脑发育和神经可塑性中的重要性已得到公认。另外本研究通过生物信息学分析,miR-34a-5p、miR-449a 和 miR-22-3p 共同靶基因为 SATB2, PER2 和 SAMD12。通过 RT-qPCR 进一步分析发现,精神分裂症患者 SATB2 和 PER2 水平与健康对照组比较明显降低,miR-34a-5p、miR-449a 和 miR-22-3p 可能通过直接作用于 SATB2 和 PER2 基因参与精神分裂症的发生发展。

综上所述,miR-34a-5p、miR-449a 和 miR-22-3p 在精神分裂症中异常表达。通过 ROC 曲线分析提示这 3 种 miRNAs 结合可作为精神分裂症诊断的生物标志物。基因通路和功能分析显示,miR-34a-5p、miR-449a 和 miR-22-3p 靶基因与突触结构和神经功能密切相关,在精神分裂症的病因学和病理生理学中发挥重要作用,也可能作为精神分裂症诊断规范和治疗监测的生物标记。

参考文献

[1] Mayilyan KR, Weinberger DR, Sim RB. The complement system in schizophrenia[J]. *Drug News Perspect*, 2008, 21(4): 200-210.

[2] Elberry MH, Darwish NHE, Mousa SA. Hepatitis C virus management: potential impact of nanotechnology[J]. *Virol J*, 2017, 14(1): 88.

[3] Fasihi-Ramandi M, Moridnia A, Najafi A, et al. Inducing cell proliferative prevention in human acute promyelocytic leukemia by miR-182 inhibition through modulation of CASP9 expression[J]. *Biomed Pharmacother*, 2017, 89: 1152-1158.

[4] Ambros V. The functions of animal microRNAs[J]. *Nature*, 2004, 431(7006): 350-355.

[5] Bartel David P. MicroRNAs[J]. *Cell*, 2004, 116(2): 281-297.

[6] Sun E, Shi Y. MicroRNAs: small molecules with big roles in neurodevelopment and diseases[J]. *Exp Neurol*, 2015, 268: 46-53.

[7] Beveridge NJ, Tooney PA, Carroll AP, et al. Dysregulation of miRNA 181b in the temporal cortex in schizophrenia[J]. *Hum Mol Genet*, 2008, 17(8): 1156-1168.

[8] Mellios N, Galdzicka M, Ginns E, et al. Gender-specific reduction of estrogen-sensitive small RNA, miR-30b, in subjects with schizophrenia[J]. *Schizophr Bull*, 2012, 38(3): 433-443.

[9] Lai C, Lee S, Scarr E, et al. Aberrant expression of microRNAs as biomarker for schizophrenia: from acute state to partial remission

and from peripheral blood to cortical tissue[J]. *Transl Psychiatry*, 2016, 6(1): e717.

[10] Sun X, Zhang J, Niu W, et al. A preliminary analysis of microRNA as potential clinical biomarker for schizophrenia[J]. *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet*, 2015, 168(3): 170-178.

[11] Sullivan PF, Fan C, Perou CM. Evaluating the comparability of gene expression in blood and brain[J]. *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet*, 2006, 141B(3): 261-268.

[12] Harris LW, Pietsch S, Cheng TM, et al. Comparison of peripheral and central schizophrenia biomarker profiles[J]. *PLoS One*, 2012, 7(10): e46368.

[13] Yu H, Wu J, Zhang H, et al. Alterations of miR-132 are novel diagnostic biomarkers in peripheral blood of schizophrenia patients[J]. *Prog Neuro-Psychopharmacol Biol Psychiatry*, 2015, 63: 23-29.

[14] Livak KJ, Schmittgen TD. Analysis of relative gene expression data using real-time quantitative PCR and the $2^{-\Delta\Delta CT}$ method[J]. *Methods*, 2001, 25(4): 402-408.

[15] Tomasik J, Rahmoune H, Guest PC. Neuroimmune biomarkers in schizophrenia[J]. *Schizophr Res*, 2016, 176(1): 3-13.

[16] Jauhari A, Singh T, Singh P, et al. Regulation of miR-34 family in neuronal development[J]. *Mol Neurobiol*, 2018, 55(2): 936-945.

[17] Chua C, Tang BL. miR-34a in neurophysiology and neuropathology[J]. *J Mol Neurosci*, 2019, 67(2): 235-246.

[18] Azevedo JA, Carter BS, Meng F, et al. The microRNA network is altered in anterior cingulate cortex of patients with unipolar and bipolar depression[J]. *J Psychiatr Res*, 2016, 82: 58-67.

[19] Schipper HM, Maes OC, Chertkow HM, et al. MicroRNA expression in Alzheimer blood mononuclear cells[J]. *Gene Regul Syst Bio*, 2007, 1: 263-274.

[20] Cogswell JP, Ward J, Taylor IA, et al. Identification of miRNA changes in Alzheimer's disease brain and CSF yields putative biomarkers and insights into disease pathways[J]. *J Alzheimers Dis*, 2008, 14(1): 27-41.

[21] Wu J, Bao J, Kim M, et al. Two miRNA clusters, miR-34b/c and miR-449, are essential for normal brain development, motile ciliogenesis, and spermatogenesis[J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2014, 111(28): E2851-E2857.

[22] Hauberg ME, Roussos P, Grove J, et al. Analyzing the role of MicroRNAs in schizophrenia in the context of common genetic risk variants[J]. *JAMA Psychiatry*, 2016, 73(4): 369-377.

[23] Moreau MP, Bruse SE, David-Rus R, et al. Altered microRNA expression profiles in postmortem brain samples from individuals with schizophrenia and bipolar disorder[J]. *Biol Psychiatry*, 2011, 69(2): 188-193.

[24] Alexander-Bloch AF, Reiss PT, Rapoport J, et al. Abnormal cortical growth in schizophrenia targets normative modules of synchronized development[J]. *Biol Psychiatry*. 2014, 76(6): 438-446.

(收稿日期:2020-08-10

修回日期:2020-09-11)