

琼西地区精神分裂症患者血浆 MiR-137, MiR-181b 及 MiR-132 表达及其相关性研究*

苏显都^a, 范长玲^a, 于莉^a, 李德芬^b, 谢晋军^b, 张素领^a, 张小华^a, 黄钰花^b

(海南省农垦那大医院 a. 检验科; b. 精神科, 海南那大 571799)

摘要:目的 探讨 microRNA-137 (MiR-137), microRNA-181b (MiR-181b) 及 microRNA-132 (MiR-132) 表达水平在琼西地区精神分裂症患者抗精神病药物治疗过程的变化及相关性。方法 选取琼西地区 386 例精神分裂症患者(病例组)和 106 例健康体检者(对照组), 采用实时荧光定量 PCR 检测两组血浆 MiR-137, MiR-181b 及 MiR-132 表达水平。在病例组中选阳性与阴性症状量表(PANSS)分 >70 分的 104 例患者(观察组), 于治疗前、治疗 14 天、治疗 30 天、治疗 50 天分别检测 MiR-137, MiR-181b 及 MiR-132 表达水平, 并采用 PANSS, 大体评定量表(GAS)和病情严重程度量表(SI)对不同治疗阶段的临床症状及疗效进行评估。结果 与对照组比较, 病例组 MiR-181b 及 MiR-132 表达水平显著上调($Z=-3.315$, $P=0.001$; $Z=-2.036$, $P=0.038$)。观察组治疗 30 天和 50 天血浆 MiR-181b 及 MiR-132 表达水平较治疗前及治疗 14 天显著下调($t=8.382\sim12.651$, $P<0.05$), 且观察组治疗 50 天血浆 MiR-181b 及 MiR-132 表达水平较治疗 30 天显著下调($t=7.695\sim12.824$, $P<0.05$)。随着治疗时间延长观察组患者 PANSS 评分及 SI 评分显著降低($t=8.711\sim10.273$, $P<0.01$), 而随着治疗时间延长观察组患者 GAS 评分显著增高($t=7.523\sim12.861$, $P<0.01$)。相关分析显示, 与治疗 30 天比较, 治疗 50 天病例组 MiR-181b 及 MiR-132 表达水平下调与 GAS 评分呈明显正相关($r=0.537$, $P<0.05$; $r=0.492$, $P<0.05$); 治疗 50d 与治疗前比较, 病例组 MiR-181b 及 MiR-132 表达水平的下调与 PANSS 评分呈明显负相关($r=-0.503$, $P<0.05$; $r=-0.516$, $P<0.05$)。ROC 曲线显示, MiR-181b 的 AUC 是 0.694(95%CI: 0.527~0.875), 敏感度和特异度为 56.8%和 78.3%; MiR-132 的 AUC 是 0.627(95%CI: 0.474~0.788), 敏感度和特异度分别为 52.4%和 71.9%。Logistic 回归分析显示, MiR-181b 具有显著相对危险度(OR=2.346, 95%CI: 1.363~4.145, $P=0.026$)。结论 MiR-181b 及 MiR-132 表达水平与精神分裂症发生和病情转归有一定的相关性, MiR-181b 可作为预测精神分裂症发生的危险因素。

关键词: 琼西地区; 精神分裂症; microRNA

中图分类号: R749.3; R392.11 文献标志码: A 文章编号: 1671-7414(2016)04-030-05

doi: 10.3969/j.issn.1671-7414.2016.04.007

Expression of Plasma MiR-137, MiR-181b and MiR-132 of Schizophrenia Patients in Qiongxian Area and Its Correlation Study

SU Xian-du^a, FAN Chang-ling^a, YU Li^a, LI De-fen^b, XIE Jin-jun^b, ZHANG Su-ling^a,

ZHANG Xiao-hua^a, HUANG Yu-hua^b (a. Department of Clinical Laboratory;

b. Department of Psychiatry, Nongken Nada's Hospital, Hainan Nada 571799, China)

Abstract: Objective To investigate microRNA-137 (MiR-137), microRNA-181b (MiR-181b) and microRNA-132 (MiR-132) expression levels in Qiongxian area of schizophrenia patients with antipsychotic drug treatment process change and correlation. **Methods** Qiongxian area selected 386 cases of schizophrenia patients (case group) and 106 cases of healthy persons (control group) by real-time fluorescence quantitative PCR were used to detect the two groups of plasma MiR-137, MiR-181b and MiR-132 expression levels. 104 cases of schizophrenia patients (observer group) with total score of Positive and Negative Syndrome Scale (PANSS) >70 were detected before treatment, treatment for 14 days, 30 days of treatment and treatment for 50 days the expression levels of MiR-137, MiR-181b and MiR-132. By PANSS, global assessment scale (GAS) and severity of illness (SI) to evaluate the clinical symptoms and curative effect of different treatment stages of schizophrenia. **Results** Compared with the control group, the case group MiR-181b and MiR-132 were up-regulated ($Z=-3.315$, $P=0.001$; $Z=-2.036$, $P=0.038$). The observer group treatment for 30 days and 50 days the expression of plasma MiR-181b and MiR-132 levels were significantly lower than before treatment and treatment for 14 days ($t=8.382\sim12.651$, $P<0.05$). The observer group treatment for 50 days the expression of plasma MiR-181b and MiR-132 levels than treatment for

* 基金项目: 海南省医药卫生科研基金项目(15A200002)。

作者简介: 苏显都(1988-), 男, 本科, 检验师, 从事临床检验诊断学研究, E-mail: adgbn129@126.com。

30 days significantly decreased ($t=7.695\sim 12.824$, $P<0.05$). With the prolonging of the treatment time of patients in the observer group PANSS score and SI score were significantly decreased ($t=8.711\sim 10.273$, $P<0.01$). With the prolonging of the treatment time of patients in the observer group GAS score was significantly increased ($t=7.523\sim 12.861$, $P<0.01$). Correlation analysis showed that, with 30 days of treatment, treatment for 50 days in case group of MiR-181b and MiR-132 levels downregulated were positively correlated with GAS score ($r=0.537$, $P<0.05$; $r=0.492$, $P<0.05$). 50 days of treatment compared with before treatment, case group of MiR-181b and MiR-132 levels downregulated were negatively correlated with PANSS score ($r=-0.503$, $P<0.05$; $r=-0.516$, $P<0.05$). The ROC curve showed that the MiR-181b of AUC was 0.694 (95%CI: 0.527 to 0.875), the sensitivity and specificity were 56.8% and 78.3%. The MiR-132 of AUC was 0.627 (95%CI: 0.474 to 0.788), the sensitivity and specificity were 52.4% and 71.9%. Logistic regression analysis showed that the MiR-181b has significant relative risk (OR = 2.346, 95%CI: 1.363 to 4.145, $P=0.026$). **Conclusion** MiR-181b and MiR-132 expression levels with schizophrenia incidence and disease outcome had some relevance, and MiR-181b can be used to predict risk factors of schizophrenic occurrence.

Keywords: Qiong-xi area; schizophrenia; microRNA

精神分裂症是一种慢性的、严重的大脑功能失调障碍,具有思维、情感、行为等多方面异常的常见精神病。越来越多的研究表明^[1,2], microRNA 转录后调控功能的失调,与神经精神障碍的起始和发生过程都有联系。通过生物学手段分析发现,在人大脑的不同脑区,有大量的 microRNA 的表达失调可能与精神分裂症相关^[3,4]。尽管现在对精神分裂症进行了大量研究,但其准确的分子机制尚未阐明。海南琼西地区是精神分裂症高发区,根据我们的临床经验,精神分裂症多起于青壮年,对其健康威胁巨大。然而琼西地区精神分裂症的 microRNA 基因表达及干预研究几乎为空白。本研究采用实时荧光定量 RT-PCR 技术检测血浆 MiR-137, MiR-181b 及 MiR-132 表达水平以及不同抗精神病药物对不同 microRNA 表达水平变化的影响,探讨其在精神分裂症患者抗精神病药物治疗过程的变化及相关性,为阐明精神分裂症发生的分子机制提供一定的线索。

1 材料与方法

1.1 研究对象 选取琼西地区(包括儋州、洋浦、临高、琼中、白沙、乐东等市县)的精神分裂症患者 386 例作为病例组,其中男性 210 例,女性 176 例,年龄 14~52(25.8 ± 10.2)岁。入选标准:①符合美国精神疾病诊断和统计手册第 4 版(DSM-IV)精神分裂症诊断标准;②首发病例或前 3 个月未服用抗精神病药物。排除标准:①患有其他精神疾病;②患有脑外伤等躯体或神经系统疾病;③有酗酒或药物滥用史;④前 1 个月内有输血史;⑤前 3 个月内使用过无抽搐电休克治疗(MECT)。另选择同期健康体检者 106 例作为对照组,其中男性 55 例,女性 51 例,年龄 16~53(26.3 ± 10.4)岁。入选标准:①无严重躯体疾病;②既往无精神障碍史及家族史。两组年龄和性别比较差异均无统计学意义($P>0.05$),具有可比性。以阳性与阴性症状量表

(positive and negative symptom scale, PANSS)总分 >70 分为标准,选取其中的 104 例作为观察组进行抗精神病药物治疗,分析其对 microRNA 表达水平的影响。本研究经海南医学会医学伦理委员会批准,并获得患者家属或监护人签署知情同意书。

1.2 方法

1.2.1 主要试剂及仪器: 总 RNA 提取试剂盒和逆转录及定量 PCR 试剂盒均由北京旷博生物技术有限公司提供,使用 ABI7500FAST 扩增仪进行 RT-PCR 定量扩增。

1.2.2 血浆总 RNA 抽提与荧光定量 PCR 反应: 所有研究对象均应用 EDTA 抗凝管采集肘静脉血 5 ml,采血后轻轻摇动抗凝管使抗凝剂与血液混匀。先将 Ficoll Paque PLUS 液室温($15\sim 20^{\circ}\text{C}$)放置,再取 2 ml EDTA 抗凝血与等体积平衡液在 15 ml 离心管中用移液管(或移液器)充分混匀(总体积 4 ml)。用针管抽取 3 ml Ficoll Paque PLUS 液至新的 15 ml 离心管中,轻轻用移液管(或移液器)沿管壁缓慢滴加准备好的样品(4 ml)于分层液面上,注意保持液面清晰。室温($18\sim 20^{\circ}\text{C}$)下 $400\times g$ 离心 30~40 min。用新移液管(或移液器)吸取最上层的血浆与血小板。将血浆置于冻存管中, -80°C 保存备用。按照血液总 RNA 快速提取试剂盒(miRNeasy 血浆提取试剂盒)说明书从血浆中提取总 RNA。为了避免抽提步骤导致的 RNA 含量误差,加入线虫合成 miR-39(血浆外参试剂盒)作为外参进行正态化校正。按照 microRNA 反转录试剂盒(TaqMan microRNA 反转录试剂盒)说明书进行反转录反应。实时荧光定量 PCR 按照 TaqMan 通用混合试剂盒 II 说明书进行。PCR 反应 C_t 值通过 ABI9700 实时荧光定量 PCR 仪进行测定,每个反应重复 2 次。以所测 microRNA 与外参 miR-39 的阈值环(threshold cycle, C_t)之差计算

ΔCt 值,以 $2^{-\Delta Ct}$ 表示 microRNA 的相对表达水平。检测观察组治疗前、治疗 14 天、治疗 30 天、治疗 50 天时 microRNA 的相对表达水平。

1.2.3 治疗方法:进行临床药物研究的观察组,分别服用奥氮平(初始剂量 5 mg,平均剂量 13 mg,剂量范围 5~20 mg)26 例;奎硫平(初始剂量 100 mg,平均剂量 550 mg,剂量范围 100~800 mg)28 例;齐拉西酮(初始剂量 40 mg,平均剂量 135 mg,剂量范围 40~140 mg)26 例;利培酮(初始剂量 2 mg,平均剂量 4.7 mg,剂量范围 2~6 mg)20 例。所服药物均为非典型抗精神病药物,对多巴胺受体和/或 5-羟色胺受体具有阻断作用,对精神分裂症的阳性和阴性症状都有较好的疗效,而且在治疗剂量下很少产生锥体外系不良反应。

1.2.4 疗效判定:于治疗前、治疗 14 天、治疗 30 天、治疗 50 天时使用阳性与阴性症状量表(PAN-SS)、大体评定量表(global assessment scale, GAS)和病情严重程度量表(severity of illness, SI)对观察组的疾病严重程度及疗效进行评定,并记录相关临床信息(主要治疗药物、药物剂量、不良反应、治疗疗程等)。

1.3 统计学分析 采用 SPSS17.0 统计软件分析。数据以均数±标准差($\bar{x} \pm s$)表示,组间比较采用 Wilcoxon 秩和检验或 t 检验。应用 Logistic 回归分析 microRNA 和精神分裂症的关系,相关性分析采用 Spearman 相关。绘制 ROC 曲线分析

microRNA 作为精神分裂症诊断标准的敏感度和特异度。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 病例组和对照组 MiR-137, MiR-181b 及 MiR-132 表达水平比较 见表 1。Ct 值与起始拷贝数的对数存在线性关系, Ct 值越小,表示起始拷贝数越多。MiR-137 的 Ct 值大于 40,无扩增曲线显示。与对照组比较,病例组 MiR-181b 及 MiR-132 表达水平显著上调($Z = -3.315, P = 0.001; Z = -2.036, P = 0.038$)。

表 1 两组 MiR-137 及 MiR-132 表达水平比较($\Delta Ct, \bar{x} \pm s$)

microRNA	对照组($n=106$)	病例组($n=386$)	Z 值	P 值
MiR-181b	2.84±0.91	2.27±0.75	-3.315	0.001
MiR-132	6.01±1.28	5.32±1.20	-2.036	0.038

2.2 观察组治疗前后血浆 MiR-181b 及 MiR-132 表达水平比较 见表 2。观察组治疗 30 天和 50 天血浆 MiR-181b 及 MiR-132 表达水平较治疗前及治疗 14 天显著下调($t = 8.382 \sim 12.651, P < 0.05$ 或 $P < 0.01$),且观察组治疗 50 天血浆 MiR-181b 及 MiR-132 表达水平较治疗 30 天显著下调($t = 7.695 \sim 12.824, P < 0.05$ 或 $P < 0.01$)。观察组治疗 14 天与治疗前比较,差异无统计学意义($t = 0.457, P > 0.05$)。

表 2 观察组治疗前后血浆 MiR-181b 及 MiR-132 表达水平比较($\Delta Ct, \bar{x} \pm s$)

microRNA	治疗前	治疗 14 天	治疗 30 天	治疗 50 天
MiR-181b	2.19±0.71	2.20±0.73	2.64±0.75 ^{ac}	2.96±0.72 ^{bde}
MiR-132	5.15±0.96	5.17±0.95	5.63±0.91 ^{ac}	6.18±1.04 ^{bde}

注:与治疗前比较,^a $P < 0.05$ 或 ^b $P < 0.01$;与治疗 14 天比较,^c $P < 0.05$ 或 ^d $P < 0.01$;与治疗 30 天比较,^e $P < 0.05$ 。

2.3 观察组治疗前后各量表评分的变化 见表 3。观察组患者不同治疗时间 PANSS 评分及 SI 评分均明显低于治疗前($t = 9.162 \sim 13.648$, 均 $P < 0.01$),且随着治疗时间延长 PANSS 评分及 SI 评分显著降低($t = 8.711 \sim 10.273$, 均 $P < 0.01$)。

观察组患者不同治疗时间 GAS 评分均明显高于治疗前($t = 7.863 \sim 16.348, P < 0.05$ 或 $P < 0.01$),且随着治疗时间延长 GAS 评分显著增高($t = 7.523 \sim 12.861$, 均 $P < 0.01$)。

表 3 观察组治疗前后各量表评分的变化

量表	治疗前	治疗 14 天	治疗 30 天	治疗 50 天
PANSS 评分	85.21±4.13	66.84±3.25 ^b	54.36±3.13 ^{bc}	40.72±2.36 ^{bcd}
GAS 评分	5.69±0.27	6.53±0.32 ^a	7.68±0.37 ^{bc}	8.94±0.42 ^{bcd}
SI 评分	5.24±0.22	3.78±0.19 ^b	2.94±0.20 ^{bc}	1.91±0.16 ^{bcd}

注:与治疗前比较,^a $P < 0.05$ 或 ^b $P < 0.01$;与治疗 14 天比较,^c $P < 0.01$,与治疗 30 天比较,^d $P < 0.01$ 。

2.4 观察组治疗前后 MiR-181b 及 MiR-132 表达水平与 PANSS 总分和 GAS 评分变化的相关性

与治疗前比较,治疗14天病例组 MiR-181b 及 MiR-132 表达水平与 GAS 评分无明显相关性 ($P > 0.05$);与治疗30天比较,治疗50天病例组 MiR-181b 及 MiR-132 表达水平下调与 GAS 评分呈明显正相关 ($r = 0.537, P < 0.05; r = 0.492, P < 0.05$)。与治疗前比较,治疗14天,30天病例组 MiR-181b 及 MiR-132 表达水平的下调与 PANSS 评分无明显相关性 ($P > 0.05$);治疗50天与治疗前比较,病例组 MiR-181b 及 MiR-132 表达水平的下调与 PANSS 评分呈明显负相关 ($r = -0.503, P < 0.05; r = -0.516, P < 0.05$)。

2.5 ROC 曲线分析 MiR-181b 及 MiR-132 在精神分裂症患者中的诊断价值 见图1。曲线下面积 (area under curve, AUC) 代表病例组和对照组之间的区分度。曲线下面积越大,表示 MiR-181b 及 MiR-132 在病例组和对照组之间的区分度越强。ROC 曲线结果显示, MiR-181b 的曲线下面积是 0.694 (95% CI: 0.527~0.875), 敏感度和特异度分别为 56.8% 和 78.3%; MiR-132 的曲线下面积是 0.627 (95% CI: 0.474~0.788), 敏感度和特异度分别为 52.4% 和 71.9%。与对照组 (AUC=0.5) 比较, 差异均有统计学意义 ($P < 0.05$)。

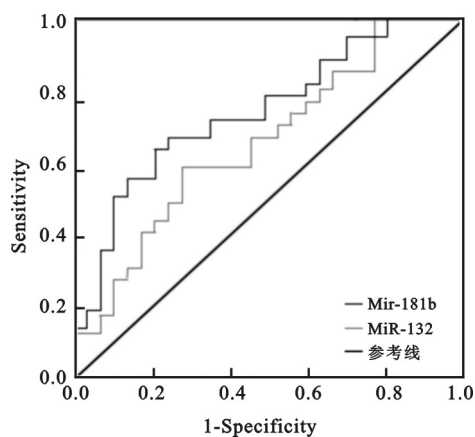


图1 MiR-181b 及 MiR-132 在精神分裂症患者诊断中的 ROC 曲线

2.6 Logistic 回归分析 MiR-181b 及 MiR-132 表达水平和精神分裂症患者的关系 把病例组与对照组作为二分变量,以 MiR-181b 及 MiR-132 作为自变量,应用 Logistic 回归模型对两组数据进行分析。结果显示, MiR-181b 具有显著相对危险度 ($OR = 2.346, 95\% CI: 1.363 \sim 4.145, P = 0.026$), 而 MiR-132 差异无统计学意义 ($OR = 1.143, 95\% CI: 0.984 \sim 1.317, P = 0.074$)。

3 讨论 microRNA 水平在精神分裂症中的研究近几年刚刚兴起,目前已发现多种 microRNA 的表达异常可能与精神分裂症相关^[5],但 microRNA 影响相应通路或基因的具体机制尚待研究。Bev-

eridge 等^[6]研究发现 MiR-181b 在精神分裂症患者脑颞上回 (STG) 中的表达量显著上调。Ouyang 等^[7]研究显示, MiR-181b 家族在正常脑组织特别是在星形胶质细胞的表达显著增高,其可能与正常脑组织分化有关。MiR-137 在脑部有表达,能调节成人神经的发育和成熟^[8,9],通过 miR-137 变异机制在精神分裂症中引起脑功能改变^[10]。Hansen 等^[11]研究表明, MiR-132 可以降低 MeCP2 的表达,进而导致神经元细胞发育的异常和认知能力的缺陷。

本研究结果显示, MiR-137 的 Ct 值大于 40, 无扩增曲线显示;与对照组比较,病例组 MiR-181b 及 MiR-132 表达水平显著上调。经 ROC 曲线分析及 Logistic 回归分析验证, MiR-181b 及 MiR-132 作为精神分裂症标记物具有显著诊断意义,且 MiR-181b 具有显著相对危险度。说明 MiR-181b 及 MiR-132 在诊断精神分裂症中具有重要的参考价值,而 MiR-137 无扩增曲线显示,其与精神分裂症的关系有待进一步研究。Beveridge 等^[12]研究发现 miR-181b 表达水平的改变是精神分裂症皮层基因表达失调的重要因素。Yu 等^[13]通过 microRNA 芯片技术和实时定量聚合酶链反应 (PCR) 检测精神分裂症患者和对照组外周血单个核细胞 microRNAs 的表达,结果表明 MiR-132 是一个潜在的精神分裂症患者新的诊断标志物。

越来越多的研究发现多种精神病抑制药物会影响 microRNA 的表达。Kocerha 等^[14]在用地卓西平 (MK-801) 注射 C27BL/6 小鼠建立精神分裂症模型后,对其 PFC 及海马体中 182 种 microRNA 进行微阵列分析后发现,约有 1/3 的 microRNA 表达异常。本研究显示,观察组治疗 30 天和 50 天血浆 MiR-181b 及 MiR-132 表达水平较治疗前及治疗 14 天显著下调,且观察组治疗 50 天血浆 MiR-181b 及 MiR-132 表达水平较治疗 30 天显著下调。观察组患者不同治疗时间 PANSS 评分及 SI 评分均明显低于治疗前,且随着治疗时间延长 PANSS 评分及 SI 评分显著降低。观察组患者不同治疗时间 GAS 评分均明显高于治疗前,且随着治疗时间延长 GAS 评分显著增高。上述结果说明,随着抗精神病药物治疗时间的延长, PANSS 总分逐渐下降, GAS 评分逐渐升高,病情严重程度逐渐减轻, MiR-181b 及 MiR-132 表达水平显著下调。为探讨 microRNA 表达水平与临床症状减轻和病情好转的相关性,我们进一步分析 MiR-181b 及 MiR-132 表达水平与 PANSS 总分和 GAS 评分变化的相关性,结果显示,与治疗 30 天比较,治疗 50 天病例组 MiR-181b 及 MiR-132 表达水平下调

与 GAS 评分呈明显正相关;治疗 50 天与治疗前比较,病例组 MiR-181b 及 MiR-132 表达水平的下调与 PANSS 评分呈明显负相关。提示 MiR-181b 及 MiR-132 的检测有助于监测精神分裂症患者的疾病状态及预后评估。药物遗传学研究指出,miRNA 可以调节药物代谢过程中药物转运蛋白、药物代谢酶等表达及活性^[15]。Liu 等^[16]研究表明,在抗精神药物的作用下,部分 microRNA 的表达会发生改变,精神分裂症患者在接受利培酮治疗一年后,部分 microRNA 表达明显下调。

综上所述,精神分裂症患者血浆 MiR-181b 及 MiR-132 表达水平显著上调,MiR-181b 及 MiR-132 可调节神经递质系统的改变而影响药物的作用效果,同时抗精神疾病药物作用也可影响相应 MiR-181b 及 MiR-132 的表达水平,进一步调节其对靶点的作用。因此,探索关于精神分裂症治疗的特异性 microRNA 靶点以及具体作用机制,有望为疾病的诊断和治疗提供帮助。

参考文献:

- [1] Warnica W, Merico D, Costain G, et al. Copy number variable microRNA in schizophrenia and their neurodevelopmental gene targets[J]. *Biol Psychiatry*, 2015, 77(2):158-166.
- [2] Guan F, Zhang B, Yan T, et al. MIR137 gene and target gene CACNA1C of miR-137 contribute to schizophrenia susceptibility in Han Chinese[J]. *Schizophr Res*, 2014, 152(1):97-104.
- [3] Sun XY, 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, 168B(3):170-178.
- [4] Caputo V, Ciolfi A, Macri S, et al. The emerging role of MicroRNA in schizophrenia[J]. *CNS Neurol Disord Drug Targets*, 2015, 14(2):208-221.
- [5] Burmistrova OA, Goltsov AY, Abramova LI, et al. MicroRNA in schizophrenia: genetic and expression analysis of miR-130b(22q11)[J]. *Biochemistry (Mosc)*, 2007, 72(5):578-582.
- [6] 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.
- [7] Ouyang YB, Lu Y, Yue S, et al. miR-181 targets multiple Bcl-2 family members and influences apoptosis and mitochondrial function in astrocyte[J]. *Mitochondrion*, 2012, 12(2):213-219.
- [8] Smrt RD, Szulwach KE, Pfeiffer RL, et al. microRNA miR-137 regulates neuronal maturation by targeting ubiquitin ligase mind bomb-1[J]. *Stem Cells*, 2010, 28(6):1060-1070.
- [9] Szulwach KE, Li X, Smrt RD, et al. Cross talk between microRNA and epigenetic regulation in adult neurogenesis[J]. *J Cell Biol*, 2010, 189(1):127-141.
- [10] The Schizophrenia Psychiatric Genome-Wide Association Study (GWAS) Consortium. Genome-wide association study identifies five new schizophrenia loci[J]. *Nat Genet*, 2011, 43(10):969-976.
- [11] Hansen KF, Sakamoto K, Wayman GA, et al. Transgenic miR132 alters neuronal spine density and impairs novel object recognition memory[J]. *PLoS One*, 2010, 5(11):e15497.
- [12] Beveridge NJ, Gardiner E, Carroll AP, et al. Schizophrenia is associated with an increase in cortical microRNA biogenesis[J]. *Mol Psychiatry*, 2010, 15(12):1176-1189.
- [13] Yu HC, Wu J, Zhang HX, et al. Alterations of miR-132 are novel diagnostic biomarkers in peripheral blood of schizophrenia patients[J]. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*, 2015(63):23-29.
- [14] Kocerha J, Faghihi MA, Lopez-Toledano MA, et al. MicroRNA-219 modulates NMDA receptor-mediated neurobehavioral dysfunction[J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2009, 106(9):3507-3512.
- [15] Lett TA, Chakravarty MM, Felsky D, et al. The genome-wide supported microRNA-137 variant predicts phenotypic heterogeneity within schizophrenia[J]. *Mol Psychiatry*, 2013, 18(4):443-450.
- [16] Liu S, Yuan YB, Guan LL, et al. MiRNA-365 and miRNA-520c-3p respond to risperidone treatment in first-episode schizophrenia after a year remission[J]. *Chin Med J (Engl)*, 2013, 126(14):2676-2680.

收稿日期:2016-05-13

修回日期:2016-06-07