

血浆及单核细胞中 microRNA 表达水平 与精神分裂症患者的相关性研究*

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

(儋州市人民医院 a. 检验科; b. 精神科, 海南那大 571799)

摘要:目的 探讨血浆及外周血单核细胞 microRNA 表达水平在精神分裂症患者中的变化及临床意义。方法 选取儋州市人民医院收治的 174 例精神分裂症患者作为病例组和 80 例健康体检者作为对照组。采用实时定量荧光 PCR 检测两组血浆和外周血单核细胞内 8 种 microRNA (MiR-195, MiR-346, MiR-181b, MiR-212, MiR-30e, MiR-432, MiR-7 和 MiR-34a) 的相对表达水平, 并比较血浆和外周血单核细胞内 microRNA 的差异性。应用 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及 Logistic 回归分析 microRNA 判别精神分裂症的相对危险度。结果 病例组血浆 MiR-195, MiR-181b, MiR-30e 及 MiR-7 (3.11 ± 1.05 , 2.18 ± 0.72 , 1.85 ± 0.74 和 9.61 ± 1.87) 表达水平较对照组 (4.48 ± 1.07 , 2.92 ± 0.86 , 3.53 ± 1.07 和 11.96 ± 2.73) 显著上调 ($P < 0.05$ 或 $P < 0.01$); 病例组外周血单核细胞 MiR-181b, MiR-212, MiR-30e 及 MiR-34a (-4.20 ± 1.16 , 0.27 ± 0.55 , -4.83 ± 1.05 和 2.64 ± 1.08) 表达水平较对照组 (-3.56 ± 0.81 , 0.91 ± 0.68 , -3.49 ± 1.22 和 3.95 ± 1.03) 显著上调 ($P < 0.05$ 或 $P < 0.01$)。Logistic 回归分析显示, 血浆 MiR-181b 及 MiR-30e 均具有显著相对危险度 ($OR = 2.357$, 95%CI: $1.361 \sim 4.093$; $OR = 2.064$, 95%CI: $1.147 \sim 3.815$), 外周血单核细胞 MiR-30e 也具有显著相对危险度 ($OR = 1.628$, 95%CI: $0.914 \sim 2.926$)。ROC 曲线分析显示, 血浆及外周血单核细胞 MiR-181b 的 AUC 及 95%CI 分别为 $0.702 (0.632 \sim 0.784)$, $0.658 (0.593 \sim 0.736)$; 血浆及外周血单核细胞 MiR-30e 的 AUC 及 95%CI 分别为 $0.775 (0.706 \sim 0.857)$, $0.758 (0.686 \sim 0.839)$ 。Spearman 相关性分析显示, 血浆 MiR-181b 与血浆 MiR-30e 呈明显相关 ($r = 0.547$, $P = 0.043$)。结论 microRNA 在精神分裂症患者中异常表达, 血浆及外周血单核细胞 MiR-181b, MiR-30e 对精神分裂症患者具有较好的诊断价值。

关键词: microRNA; 精神分裂症; 相关性

中图分类号: R749.3; Q503 文献标志码: A 文章编号: 1671-7414(2017)02-045-05

doi: 10.3969/j.issn.1671-7414.2017.02.012

Association of Epression with the Level of MicroRNA in Plasma and Mononuclear Cells in Patients with Schizophrenia

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, Danzhou People's Hospital, Hainan Nada 571799, China)

Abstract: Objective To investigate the changes and clinical significance of the expression of microRNA in plasma and peripheral blood mononuclear cells in patients with schizophrenia. **Methods** 174 patients with schizophrenia in Danzhou People's Hospital were selected as the case group and the other 80 healthy persons as control group. The relative expression levels of 8 microRNA in two groups of plasma and peripheral blood mononuclear cells were detected by real-time quantitative fluorescent PCR (MiR-195, MiR-346, MiR-181b, MiR-212, MiR-30e, MiR-432, MiR-7, MiR-34a), and the differences of microRNA in the plasma and peripheral blood mononuclear cells were compared between the two groups. ROC curve was used to analyze the sensitivity and specificity of microRNA as diagnostic criteria for schizophrenia and Logistic regression analysis of the relative risk of microRNA in schizophrenia. **Results** The expression levels of MiR-195, MiR-181b, MiR-132, MiR-30e, MiR-7 and in the patients of the case group (3.11 ± 1.05 , 2.18 ± 0.72 , 1.85 ± 0.74 and 9.61 ± 1.87) were significantly higher than those in the control group (4.48 ± 1.07 , 2.92 ± 0.86 , 3.53 ± 1.07 and 11.96 ± 2.73 , $P < 0.05$ or $P < 0.01$). The expression levels of MiR-181b, MiR-212, MiR-30e and MiR-34a in peripheral blood mononuclear cells of patients in the case group (-4.20 ± 1.16 , 0.27 ± 0.55 , -4.83 ± 1.05 and 2.64 ± 1.08) were significantly higher than those in control group (-3.56 ± 0.81 , 0.91 ± 0.68 , -3.49 ± 1.22 and 3.95 ± 1.03 , $P < 0.05$ or $P < 0.01$). Logistic regression analysis showed that plasma MiR-181b and MiR-30e were significantly relative risk ($OR = 2.357$, 95%CI: $1.361 \sim 4.093$; $OR = 2.064$, 95%CI: $1.147 \sim 3.815$), and peripheral blood mononuclear cells MiR-30e also had significant relative risk ($OR = 1.628$, 95%CI: $0.914 \sim 2.926$). ROC curve analysis showed that 95%CI and AUC in plasma and peripheral blood mononuclear cells of MiR-

* 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。

181b were 0.702 (0.784~0.632), 0.658 (0.593 to 0.736), and plasma and peripheral blood mononuclear cell of MiR-30e were 0.775 (0.706~0.857), 0.758 (0.686~0.839), respectively. Spearman correlation analysis showed that plasma MiR-181b and plasma MiR-30e were significantly correlated ($r=0.547$, $P=0.043$). **Conclusion** Abnormal expression of microRNA in patients with schizophrenia, and plasma and peripheral blood mononuclear cells MiR-181b and MiR-30e had good diagnostic value for schizophrenia patients.

Keywords: microRNA; schizophrenia; correlation

精神分裂症是一组病因未明的重性精神病,多起于青壮年,临床症状表现复杂,涉及思维、情感和行为等多方面的障碍。研究表明, 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^[1,2]。生物学研究显示,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]。我们前期的研究结果也发现, 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^[5]。本研究在前期研究的结果上进一步采用实时荧光定量 RT-PCR 技术检测血浆及外周血单核细胞内 8 种 microRNA (MiR-195, MiR-346, MiR-181b, MiR-212, MiR-30e, MiR-432, MiR-7, MiR-34a) 在精神分裂症患者中的相对表达水平,探讨 microRNA 异常表达与精神分裂症患者的相关性及其血浆和外周血单核细胞内 microRNA 的差异性,为阐明精神分裂症发生的分子机制提供依据。

1 材料与方法

1.1 研究对象 选取 2015 年 1 月~2016 年 9 月儋州市人民医院收治的精神分裂症患者 174 例作为病例组,其中男性 95 例,女性 79 例,年龄 14~55 (28.3±11.4) 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 80 例作为对照组,其中男性 43 例,女性 37 例,年龄 16~54 (27.5±10.8) 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。

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 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 FicollPaque PLUS 液室温 (15~20℃) 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 (18~20℃) 下 400×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℃ 保存备用。按照血液总 RNA 快速提取试剂盒 (miR-Neasy 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 (TaqManmicroRNA 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 Ct 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, Ct) 之差计算 ΔCt 值,以 $2^{-\Delta Ct}$ 表示 microRNA 的相对表达水平。

1.2.3 观察指标:观察两组血浆及外周血单核细胞内 MiR-195, MiR-346, MiR-181b, MiR-212, MiR-30e, MiR-432, MiR-7 和 MiR-34a 的相对表达水平。两组的一般情况 (姓名、性别、年龄、民族、家庭背景、文化程度、职业、收入水平、婚姻状况、药物成瘾史及精神疾病家族史等) 比较,差异无统计学意义 ($P>0.05$),具有可比性。

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。绘制受试者工作特征曲线 (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。应用 Logistic 回归分析 microRNA 判别精神分裂症的相对危险度,相关性分析采用 Spearman 相关。以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 病例组和对照组血浆 microRNA 表达水平的比较 见表 1。与对照组比较,病例组血浆 MiR-195, MiR-181b, MiR-30e 及 MiR-7 表达水平

显著上调,差异有统计学意义($P<0.05$ 或 $P<0.01$)。

表 1 病例组和对照组血浆 microRNA 表达水平的比较 ($\Delta C_t, \bar{x} \pm s$)

microRNA	对照组 ($n=80$)	病例组 ($n=174$)	Z 值	P 值
MiR-195	4.48 \pm 1.07	3.11 \pm 1.05	-2.647	0.010
MiR-346	4.95 \pm 1.14	4.43 \pm 1.06	-1.428	0.105
MiR-181b	2.92 \pm 0.86	2.18 \pm 0.72	-2.408	0.014
MiR-212	6.64 \pm 0.93	6.17 \pm 1.12	-1.245	0.167
MiR-30e	3.53 \pm 1.07	1.85 \pm 0.74	-3.215	0.004
MiR-432	5.10 \pm 1.02	5.27 \pm 1.65	-0.516	0.637
MiR-7	11.96 \pm 2.73	9.6 \pm 1.87	-3.438	0.000
MiR-34a	10.04 \pm 1.25	9.45 \pm 1.32	-1.403	0.136

2.2 病例组和对照组外周血单核细胞 microRNA 表达水平的比较 见表 2。与对照组比较,病例组外周血单核细胞 MiR-181b, MiR-212, MiR-30e 及

MiR-34a 表达水平显著上调,差异有统计学意义($P<0.05$ 或 $P<0.01$)。

表 2 病例组和对照组外周血单核细胞 microRNA 表达水平的比较 ($\Delta C_t, \bar{x} \pm s$)

microRNA	对照组 ($n=80$)	病例组 ($n=174$)	Z 值	P 值
MiR-195	-1.78 \pm 0.94	-2.12 \pm 1.05	-1.128	0.263
MiR-346	1.12 \pm 0.97	1.55 \pm 1.13	-0.936	0.302
MiR-181b	-3.56 \pm 0.81	-4.20 \pm 1.16	-2.114	0.031
MiR-212	0.91 \pm 0.68	0.27 \pm 0.55	-2.283	0.025
MiR-30e	-3.49 \pm 1.22	-4.83 \pm 1.05	-2.816	0.008
MiR-432	0.41 \pm 0.84	0.89 \pm 0.92	-1.541	0.091
MiR-7	3.48 \pm 0.87	2.92 \pm 1.04	-1.436	0.102
MiR-34a	3.95 \pm 1.03	2.64 \pm 1.08	-3.065	0.009

2.3 Logistic 回归分析 MiR-181b 及 MiR-30e 表达水平的相对危险度 见表 3。选取血浆及外周血单核细胞内均异常表达的 MiR-181b 及 MiR-30e 进行 Logistic 回归分析。把病例组与对照组作为二分变量,以 MiR-181b 及 MiR-30e 作为自变量,应用 Logistic 回归对两组数据进行分析。结果显示,血浆 MiR-181b 具有显著相对危险度(OR=

2.357, 95%CI: 1.361~4.093), 而外周血单核细胞 MiR-181b 差异无统计学意义(OR=1.205, 95%CI: 0.583~2.216); 血浆及外周血单核细胞 MiR-30e 均具有显著相对危险度(OR=2.064, 95%CI: 1.147~3.815; OR=1.628, 95%CI: 0.914~2.926)。

表 3 Logistic 回归分析 MiR-181b 及 MiR-30e 表达水平的相对危险度

因素	回归系数	标准误	Wald 值	OR 值	95%CI	P 值
MiR-181b(血浆)	-0.618	0.153	3.628	2.357	1.361~4.093	0.027
MiR-30e(血浆)	-0.873	0.236	4.012	2.064	1.147~3.815	0.013
MiR-181b(单核)	-0.584	0.142	1.274	1.205	0.583~2.216	0.068
MiR-30e(单核)	-0.569	0.128	3.735	1.628	0.914~2.926	0.024

2.4 ROC 曲线分析 MiR-181b 及 MiR-30e 在精神分裂症患者中的诊断价值 见图 1, 图 2 和表 4。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-30e 病例组和对照组之间的区分度越强。ROC 曲线分析显示,血浆及外周血单

核细胞 MiR-181b 的 AUC 及 95%CI 分别为 0.702 (0.632~0.784), 0.658 (0.593~0.736); 血浆及外周血单核细胞 MiR-30e 的 AUC 及 95%CI 分别为 0.775 (0.706~0.857), 0.758 (0.686~0.839)。与对照组(AUC=0.5)比较,差异均有统计学意义($P<0.05$)。

表4 ROC曲线评价 MiR-181b 及 MiR-30e 在精神分裂症患者中的诊断价值

microRNA	标准误	AUC	95%CI	灵敏度(%)	特异度(%)	P值
MiR-181b(血浆)	0.064	0.702	0.632~0.784	57.3	78.0	0.015
MiR-30e(血浆)	0.032	0.775	0.706~0.857	86.0	67.4	0.000
MiR-181b(单核)	0.068	0.658	0.593~0.736	60.4	70.5	0.027
MiR-30e(单核)	0.047	0.758	0.686~0.839	80.5	74.6	0.001

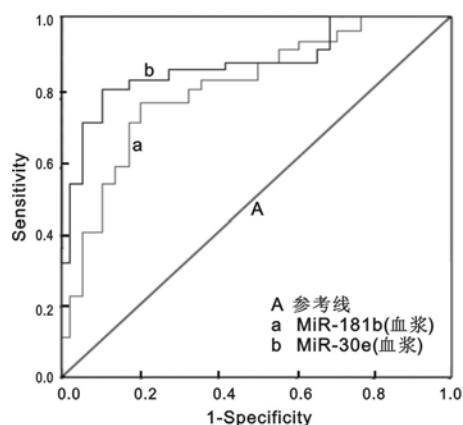


图1 血浆 MiR-181b 及 MiR-30e 诊断精神分裂症患者的 ROC 曲线

2.5 MiR-181b 与 MiR-30e 的相关性分析 血浆 MiR-181b 与血浆 MiR-30e 呈明显相关 ($r = 0.547, P = 0.043$), 外周血单核细胞 MiR-181b 与外周血单核细胞 MiR-30e 无明显的相关性 ($P > 0.05$)。

3 讨论 我们前期研究初步表明, 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。在此基础上, 我们进一步采用实时荧光定量 RT-PCR 技术检测血浆及外周血单核细胞内 8 种 microRNA (MiR-195, MiR-346, MiR-181b, MiR-212, MiR-30e, MiR-432, MiR-7, MiR-34a) 在精神分裂症患者中的相对表达水平, 探索血浆和外周血单核细胞内 microRNA 的差异性, 及与精神分裂症患者的关系。

本研究结果显示, 病例组血浆 MiR-195, MiR-181b, MiR-30e 及 MiR-7 表达水平均较对照组显著上调, 及病例组外周血单核细胞 MiR-181b, MiR-212, MiR-30e 及 MiR-34a 表达水平均较对照组显著上调。这提示精神分裂症患者 microRNA 的表达水平不同, 血浆及外周血单核细胞 MiR-181b, MiR-30e 在精神分裂症患者中异常表达。Beveridge 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

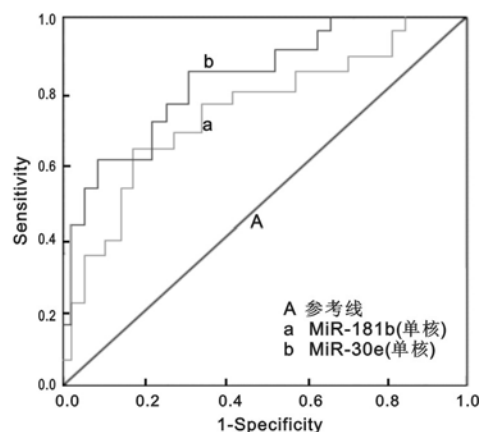


图2 外周血单核细胞 MiR-181b 及 MiR-30e 诊断精神分裂症患者的 ROC 曲线

正常脑组织分化有关。MiR-30e 在肿瘤学的研究显示人类的 MiR-30e 能够直接对靶目标泛素偶联酶 E21 起作用, 来抑制细胞的生长^[8]。在精神疾病学领域, 越来越多的研究发现 MiR-30e 前体 (Pre-miR-30e) 区域中的变化与精神分裂症有关^[9~11]。Song 等^[12]研究结果显示, MiR-30e 及 MiR-181b 表达显著增加与精神分裂症发生密切相关。

经 Logistic 回归分析及 ROC 曲线分析验证, 血浆及外周血单核细胞 MiR-181b, MiR-30e 作为精神分裂症标记物具有显著诊断意义, 且血浆 MiR-181b 及 MiR-30e 和外周血单核细胞 MiR-30e 具有显著相对危险度。相关性分析显示, 血浆 MiR-181b 与血浆 MiR-30e 呈明显相关。进一步说明 MiR-181b, MiR-30e 在诊断精神分裂症中具有重要的参考价值。Beveridge 等^[13]研究表明, MiR-181b 表达水平的改变是精神分裂症皮层基因表达失调的一个重要作用因子。生物信息学的靶基因预测和通路分析提示, MiR-181b 可能作用于多种与突触传递、脑发育及神经发育异常有关的靶基因, 包括钙感应蛋白基因 visinin-like 1 和离子型 AMPA 谷氨酸受体亚基基因。MiR-30e 的异常表达对脑的分化、发育和功能可产生不利影响, 是增加精神分裂症患病风险的重要因素之一^[14]。Sun 等^[15]通过对 64 例精神分裂症患者和 64 例配对正常对照的 microRNA 研究表明, MiR-30e 及 MiR-181b 可能成为精神分裂症的生物标记物。

综上所述, MiR-195, MiR-346, (下转 52 页)

- [11] 张延青. 肝癌患者血清淀粉样蛋白 A 和 $\alpha 1$ 酸性糖蛋白检测的意义[J]. 基础医学论坛, 2015, 19(5): 667-668.
Zhang YQ. The detection of meaning of SAA and $\alpha 1$ -AG in liver cancer patients[J]. The Medical Forum, 2015, 19(5): 667-668.
- [12] 赵绍林, 吴惠毅, 杨晋, 等. 肝癌患者血清淀粉样蛋白 A 的表达及临床意义[J]. 中华实验外科杂志, 2012, 29(5): 853.
Zhao SL, Wu HY, Yang J, et al. The expression and clinical significance of serum amyloid A in liver cancer patients[J]. Chinese Journal of Experimental Surgery, 2012, 29(5): 853.
- [13] 宋琳, 谭德明, 方志雄. 淀粉样蛋白 A 在治疗慢性丙型肝炎患者中的临床意义[J]. 中华临床感染病杂志, 2008, 1(2): 96-98.
Song L, Tan DM, Fang ZX. Clinical significance of serum amyloid A protein in patients with chronic hepatitis C virus infection[J]. Chinese Journal of Clinical Infectious Diseases, 2008, 1(2): 96-98.
收稿日期: 2016-08-30
修回日期: 2017-02-06
-
- (上接 48 页) MiR-181b, MiR-212, MiR-30e, MiR-432, MiR-7 和 MiR-34a 在精神分裂症患者中表达水平不同, 血浆及外周血单核细胞 MiR-181b, MiR-30e 在诊断精神分裂症患者中具有较好的价值。因此, 探索精神分裂症患者 microRNA 的表达, 对阐明精神分裂症发生的分子机制具有重要的意义。
- 参考文献:
- [1] 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.
- [2] 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.
- [3] Zhang F, Xu Y, Shugart YY, et al. Converging evidence implicates the abnormal microRNA system in schizophrenia[J]. Schizophr Bull, 2015, 41(3): 728-735.
- [4] 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.
- [5] 苏显都, 范长玲, 于莉, 等. 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[J]. 现代检验医学杂志, 2016, 31(4): 30-34.
Su XD, Fang CL, Yu L, et al. Expression of plasma MiR-137, MiR-181b and MiR-132 of schizophrenia patients of patients in Qiongx Area and its correlation study[J]. Journal of Modern Laboratory Medicine, 2016, 31(4): 30-34.
- [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] Ye Z, Zhao L, Li J, et al. miR-30d blocked transforming growth factor $\beta 1$ -induced epithelial-mesenchymal transition by targeting snail in ovarian cancer cells[J]. Int J Gynecol Cancer, 2015, 25(9): 1574-1581.
- [9] Perkins DO, Jeffries CD, Jarskog LF, et al. microRNA-A expression in the prefrontal cortex of individuals with schizophrenia and schizoaffective disorder[J]. Genome Biol, 2007, 8(2): R27.
- [10] Xu Y, Liu Z, Song X, et al. Cerebralcare granule[®] attenuates cognitive impairment in rats continuously overexpressing microRNA-30e[J]. Mol Med Rep, 2015, 12(6): 8032-8040.
- [11] Xu Y, Liu H, Li F, et al. A polymorphism in the microRNA-30e precursor associated with major depressive disorder risk and P300 waveform[J]. J Affect Disord, 2010, 127(1/3): 332-336.
- [12] Song HT, Sun XY, Zhang L, et al. A preliminary analysis of association between the down-regulation of microRNA-181b expression and symptomatology improvement in schizophrenia patients before and after antipsychotic treatment[J]. J Psychiatr Res, 2014, 54(2): 134-140.
- [13] 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.
- [14] Xu Y, Li F, Zhang B, et al. MicroRNAs and target site screening reveals a pre-microRNA-30e variant associated with schizophrenia[J]. Schizophr Res, 2010, 119(1/3): 219-227.
- [15] Sun XY, Song HT, Zhang L, et al. A comparative study of abnormal expression of plasma MicroRNA in patients with schizophrenia[J]. Chinese Journal of Behavioral Medicine and Brain Science, 2013, 22(12): 1095-1098.
收稿日期: 2016-10-05
修回日期: 2017-01-17