

• 论 著 •

精神分裂症患者外周血中 mRNA/miRNA 网络综合分析*

祁冬冬, 马世发, 李小龙, 王克刚[△]

呼伦贝尔市第三人民医院/呼伦贝尔市精神卫生中心精神疾病基础与临床实验室, 内蒙古牙克石 022150

摘要:目的 探索精神分裂症患者外周血中 mRNA/微小核糖核酸(miRNA)网络综合分析。方法 纳入 2022 年 12 月至 2023 年 2 月就诊于该院的精神分裂症患者 6 例作为实验组, 志愿者 4 例作为对照组。收集两组人群血液样本, 采用 RNA-seq 技术检测 mRNA 及 miRNA 的表达水平。最后利用基因表达综合数据库中 GSE145554 基因集进行生物信息学验证分析。结果 与对照组相比, 实验组中共分析出差异 mRNA 2 133 个, 其中包括上调 mRNA 1 410 个, 下调 mRNA 723 个; 差异 miRNA 150 个, 其中包括上调 miRNA 72 个, 下调 miRNA 78 个。京都基因与基因组百科全书和基因本体论富集的生物学过程和信号途径主要包括哺乳动物雷帕霉素靶蛋白(mTOR)信号通路、磷脂酰肌醇 3-激酶(PI3K)-丝氨酸/苏氨酸蛋白激酶(AKT)信号通路、坏死性凋亡及内质网中的蛋白质加工信号通路等。结论 PI3K-AKT、mTOR、坏死性凋亡及内质网中的蛋白质加工信号通路参与精神分裂症的发生发展过程, 为阐明精神分裂症的预防、诊断及治疗提供新的研究方向。

关键词:精神分裂症; mRNA/微小核糖核酸网络; 生物信息学

DOI:10.3969/j.issn.1673-4130.2024.15.014

中图法分类号:R749.3

文章编号:1673-4130(2024)15-1867-07

文献标志码:A

Comprehensive analysis of mRNA/miRNA networks in peripheral blood of patients with schizophrenia*

QI Dongdong, MA Shifa, LI Xiaolong, WANG Kegang[△]

Basic and Clinical Laboratory of Mental Disorders, The Third People's Hospital of Hulunbuir City/The Mental Health Center of Hulunbuir City, Yakeshi, Inner Mongolia 022150, China

Abstract: **Objective** To explore the comprehensive analysis of mRNA/microRNA (miRNA) networks in peripheral blood of patients with schizophrenia. **Methods** A total of 6 schizophrenic patients treated in a hospital from December 2022 to February 2023 were included as the experimental group and 4 volunteers as the control group. Blood samples of the two groups were collected and the mRNA and miRNA expression levels were detected by RNA-seq technique. Finally, the gene set GSE145554 in Gene Expression Omnibus was used for bioinformatics verification analysis. **Results** Compared with the control group, a total of 2 133 mRNA differences were detected in the experimental group, including 1 410 mRNA up-regulated and 723 mRNA down-regulated. There were 150 differential miRNAs, including 72 up-regulated miRNAs and 78 down-regulated miRNAs. Kyoto Encyclopedia of Genes and Genomes and Gene Ontology enrichment biological processes and signaling pathways mainly include mammalian target of rapamycin (mTOR) signaling pathway, phosphatidylinositol 3-kinases (PI3K)-serine/threonine-protein kinase (AKT) signaling pathway, necroptosis, and protein processing in the endoplasmic reticulum endoplasmic reticulum signaling pathways etc. **Conclusion** PI3K-AKT, mTOR, necroptosis and protein processing in endoplasmic reticulum signaling pathways are involved in the occurrence and development of schizophrenia, and provide a new research direction for the prevention, diagnosis and treatment of schizophrenia.

Key words: schizophrenia; mRNA/microRNA networks; bioinformatics

精神分裂症是一种影响全球约 1% 人口的功能性精神障碍的疾病, 随着人口基数及生活工作压力的增长, 患病率呈增长趋势^[1]。患者长期住院且痊愈率较低, 患病后还会缩短平均寿命, 对于家庭的经济

及幸福度造成严重影响^[2]。患者若及时接受治疗和干预后能够达到治愈状态, 没有得到适当治疗的患者最终可能会出现虚弱和残疾^[3]。因此, 早期诊断的重要性不容忽视。然而, 目前对精神分裂症的诊断

* 基金项目: 内蒙古自治区科技创新引导项目(2021CXYP001)。

作者简介: 祁冬冬, 男, 主任技师, 主要从事医学检验研究。 [△] 通信作者, E-mail: wkg860@163.com。

主要基于典型综合征的表现、病史和临床观察,这在很大程度上取决于医生的判断和经验,缺少标准化的病理学标准或可检测的生物标志物^[4-5]。mRNA 是直接指导蛋白质生物合成的模板,参与基因表达中的信息传递过程,而微小核糖核酸(miRNA)可通过调节 mRNA 的翻译或稳定性,参与细胞增殖、凋亡、分化、免疫等过程发挥细胞功能^[6]。miRNA 参与各种疾病如癌症、心血管疾病和代谢疾病^[7-9]。关于精神类疾病的研究中,在脑脊液和脑组织中 miRNA 均显著变化,也证明其参与了精神分裂症等神经类疾病的变化^[10-12]。然而,脑组织由于取样受限,对于疾病早期诊断有较大挑战,而外周血采样简单、感染风险低等特点,也使得研究者的重心转向了外周血的 miRNA^[13]。目前关于精神分裂症的研究主要聚焦于生物标志物与 mRNA/miRNA 网络构建等,但精神分裂症致病机制的复杂性,仍需不断填补研究的空白窗口^[14-17]。本研究旨在探索精神分裂症 mRNA 与 miRNA 的表达情况,筛选特征生物标志物并可视化致病通路,为精神分裂症的早期诊断及治疗提供循证依据。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取 2022 年 12 月至 2023 年 2 月于呼伦贝尔市第三人民医院就诊的 6 例精神分裂症患者作为实验组,年龄 42~59 岁,平均(49.83±5.91)岁,男 3 例,女 3 例;4 例志愿者作为对照组,年龄 29~36 岁,平均(31.00±3.37)岁,男 2 例,女 2 例。排除患有严重医学疾病、其他神经精神疾病、脑结构疾病、脑外伤、既往连续使用非法药物或运动障碍的患者。对照组无精神疾病或精神障碍家族史,且在过去 3 个月内无输血史,所有参与者均符合纳入和排除标准。本研究方案经过呼伦贝尔市第三人民医院伦理委员会批准,所有患者在入组前签订书面知情同意书。

1.2 总 RNA 的提取 受试者清晨空腹获得 7.5 mL 全血于特殊采血管 PAXgene® Blood RNA Tube(BD 公司,美国),取血后静止 30 min,至于-20℃冰箱冷冻 24 h。从样品中提取总 RNA,利用 Nanodrop 2000 对所提 RNA 的浓度和纯度进行检测,琼脂糖凝胶电泳检测 RNA 完整性,Agilent 2100 测定 RNA 完整值。

1.3 cDNA 文库构建及测序 RNA 样品检测合格后,从总 RNA 样品中利用 Ribo-off rRNA depletion kit(诺唯赞,中国南京)试剂盒去除 rRNA。随后向富集得到的 RNA 中加入 Fragmentation buffer 将 RNA 打断成小片段,以片段化的 RNA 为模板,加入 6 nt 随机引物逆转录合成 cDNA 第 1 条链,再加入缓冲液、dNTPs(dNTP 中的 dTTP 用 dUTP 取代)、DNA 聚合酶 I 和 RNase H 合成 cDNA 第 2 条链。合成的双链 cDNA 经纯化、末端修复、并在 DNA 片段的末端加

入腺嘌呤碱基、连接测序接头处理后,用尿嘧啶特异性切除试剂酶解含有 U 的 cDNA 第 2 条链并进行 PCR 富集,最后用 AMPure XP beads 纯化 PCR 产物,得到最终的链特异性文库。使用 Small RNA Sample Pre Kit 构建文库。利用 Small RNA 的 3'及 5'端特殊结构(5'端有完整的磷酸基团,3'端有羟基),以总 RNA 为起始样品,直接将 Small RNA 两端加上接头,然后逆转录合成 cDNA。随后经过 PCR 扩增,聚丙烯酰胺凝胶电泳分离目标 DNA 片段,切胶回收得到的即为 cDNA 文库。检测方法:(1)使用 Qubit 2.0 进行准确定量;(2)使用 Agilent 2100 对文库大小进行检测,文库大小符合预期后才可进行上机测序。库检合格后,把不同文库按照有效浓度及目标下机数据量的需求混合在一起进行 Illumina 测序。

1.4 差异基因分析 首先对所有样本的基因表达值(FPKM 值)进行主成分分析(PCA),使用差异基因火山图展示不同比较组合差异转录本的整体分布情况,从样本表达差异倍数的对数值和差异的显著性两个维度进行评估,对差异转录本进行筛选。筛选阈值默认设置为差异有统计学意义($P<0.05$),mRNA 和 miRNA 的表达水平通过计算 FPKM 值来确定。此外,DESeq R 软件包用于评估符合阈值 $P<0.05$ 和样本表达差异倍数的绝对值 ≥ 1 的 mRNA、miRNA 的差异表达,通过 R ggplot2 软件包生成火山图及聚类热图。

1.5 基因本体论(GO)和基因组百科全书(KEGG)信号通路分析 GO 分析基于 3 个注释的本体论,包括对分子功能(MF)、细胞组分(CC)和生物过程(BP)的探索,这些功能来源于差异表达 mRNA 和 miRNA 靶向基因。同时,进行了京都基因和 KEGG 分析,以评估差异表达基因的生物学功能和富集途径。GO 和 KEGG 分析是通过 Metascape(<https://metascape.org/gp/index.html>)在线数据库分析得到的,并利用 R ggplot2 进行可视化处理。

1.6 基于基因表达综合(GEO)数据库的生物信息学验证 基于 GEO 数据库获得实验组数据集“GSE145554”选取数据集来源名称中“女性浅表神经元精神分裂症”分类的对照组和实验组,每组 10 个样本,利用在线分析软件 GEO2R 进行分析,根据的对数值和差异显著性 P 值获得差异基因,对样本进行 PCA 及 GO 和 KEGG 分析。

1.7 构建 mRNA/miRNA 网络 根据测序结果的样本表达差异倍数对所得的前 10 个 RNA 进行排序,根据基因编号和转录本编号获得 mRNA 的相应 miRNA,利用 Cytoscape 软件分别绘制上调和下调的 mRNA/miRNA 网络。

2 结果

2.1 PCA 使用 PCA 对实验组和对照组样本的 mRNA 和 miRNA 的表达矩阵进行分析,不同样本之

间的表达谱不同,见图 1、2。

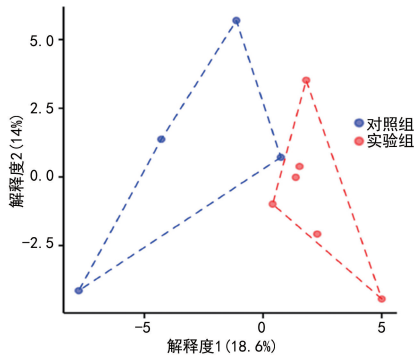


图 1 mRNA 的 PCA 分析图

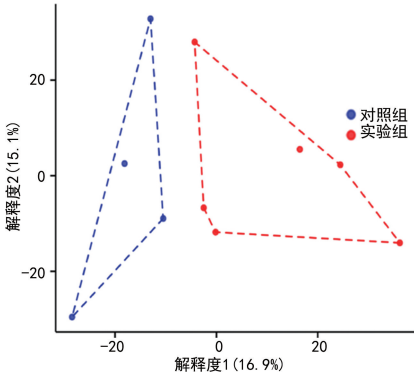


图 2 miRNA 的 PCA 分析图

2.2 mRNA 测序分析结果 测序所得的差异 mRNA 绘制火山图,与对照组相比,共有 2 133 个 mRNA 在实验组中显著差异表达,其中 1 410 个 mRNA 上调,723 个 mRNA 下调,见图 3。表 1 中汇总了前 10 个差异基因。对上调及下调的差异 mRNA 进行 KEGG 富集分析,同时对整体差异 mRNA 进行 GO 分析,KEGG 通路分析显示,差异上调和下调的 mRNA 的 KEGG 富集结果在以下通路中富集,包括磷脂

酰肌醇 3-激酶 (PI3K)-丝氨酸/苏氨酸蛋白激酶 (AKT)信号通路、哺乳动物雷帕霉素靶蛋白 (mTOR) 信号通路、坏死性凋亡及内质网中的蛋白质加工信号通路等。GO 分析富集的 3 个过程包括 BP、CC 和 MF 过程,其中主要涉及代谢、基因表达、细胞器功能和核糖核酸功能和 Ca^{2+} 黏着蛋白等,见图 4、5。

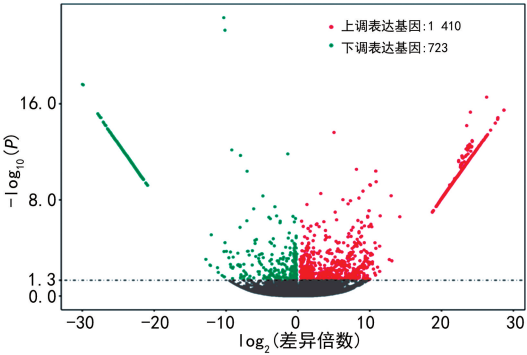


图 3 mRNA 基因表达火山图

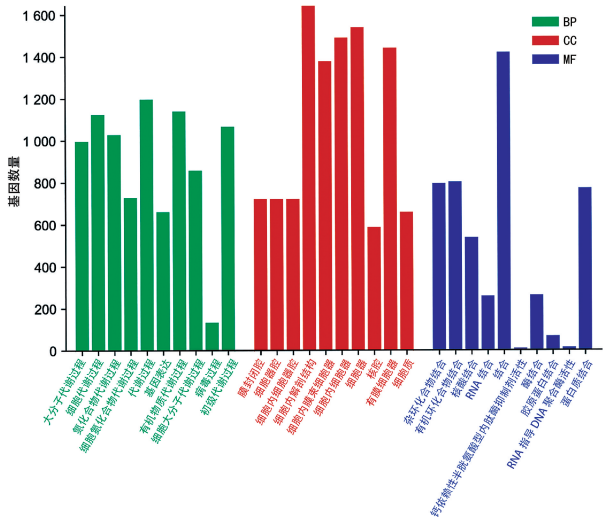


图 4 差异表达 mRNA GO 富集分析

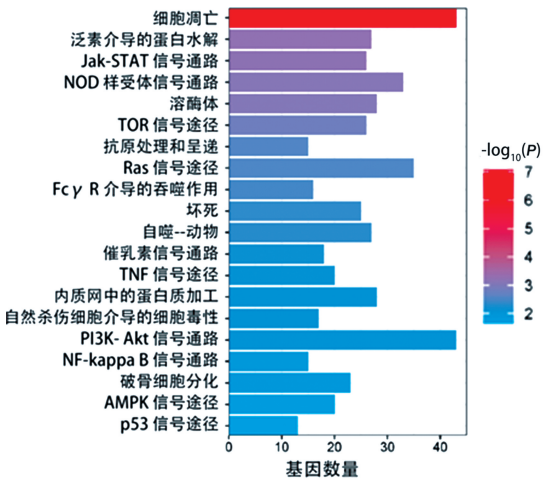
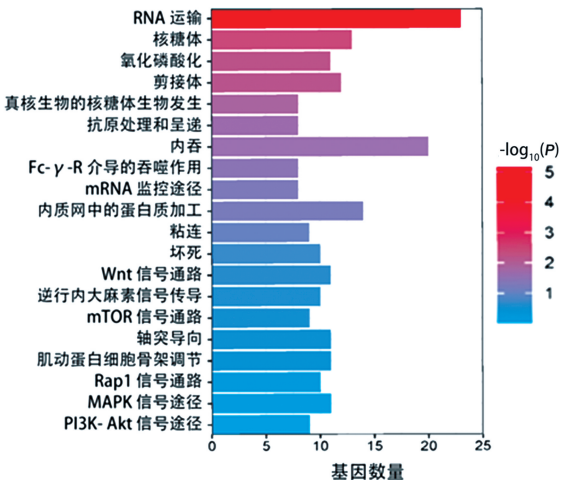


图 5 差异表达 mRNA KEGG 富集分析



2.3 miRNA 测序分析结果 与对照组相比,共有 150 个 miRNA 在实验组中显著差异表达,其中 72 个 miRNA 上调,78 个 miRNA 下调,如图 6 火山图所示,表 2 中显示了 10 个差异 miRNA。为了进一步阐

明差异 miRNA 的生物学功能,对差异 miRNA 进行于 GO 和 KEGG 通路分析。GO 分析结果列举每个过程的前 10 个,分别包括 BP 过程、CC 过程和 MF 过程,主要涉及生物调控、细胞发育调控、DNA 结合转

录因子活性及聚合酶Ⅱ特异性。此外,KEGG 通路分析显示,差异 miRNA 在多种通路中富集,包括细胞生长与死亡、Janus 激酶/信号转导和转录激活因子信号通路、坏死凋亡、鞘脂信号通路、mTOR 信号通路等,涉及到神经系统的通路有多巴胺能突触、神经营养索信号通路及逆行内源性大麻素信号通路,见图 7、8。

2.4 miRNA 和 mRNA 的联合分析 根据 mRNA 的分析结果,确定了 mRNA 与 miRNA 的相互作用关系。下调真核翻译起始因子 2α 激酶 2(EIF2AK2)、生长因子受体结合蛋白 10(GRB10)、蛋白二硫键异构酶(P4HB)、结节性硬化症蛋白复合体 2(TSC2)、真核翻译起始因子 4B(EIF4B)分别对应 145、43、36、308、14 个 miRNA。上调甘露糖基寡糖类葡萄糖苷酶(MOGS)、信号转导和转录激活因子 5A(STAT5)、钙联接蛋白(CANX)、红细胞膜蛋白带 4.1(EPB41)、核糖体蛋白 S6 激酶 B1(RKS6KB1)分别对应 103、25、5、76、32 个 miRNA,基因之间的交集 miRNA,进一

步说明精神分裂症的发病机制及过程的复杂性。基于筛选标准 $P < 0.05$,将 mRNA、miRNA 和 GSE145554 富集的通路进行 Venn 交集分析,共得到 79 条重叠通路,79 条通路中有 4 条通路 with mRNA 富集的通路重叠,并且这 4 条通路 with 表 1、2 中所列出的 mRNA 与 miRNA 存在相关性。

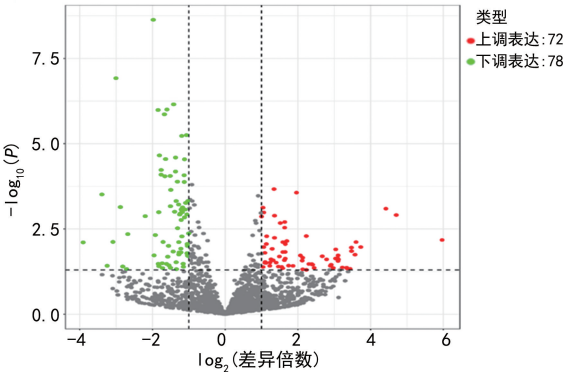


图 6 miRNA 基因表达火山图

表 1 前 10 个差异 mRNA

转录本编号	基因编号	基因名称	对照组读段数	实验组读段数	差异倍数对数值	P	变化趋势
NST00000681516	ENSG00000055332	真核翻译起始因子 2α 激酶 2	2.611 922	0.000 000	-27.517 60	2.44×10^{-19}	下降
ENST00000398812	ENSG00000106070	生长因子受体结合蛋白 10	0.222 852	0.000 000	-23.174 90	3.77×10^{-14}	下降
ENST00000576390	ENSG00000185624	蛋白二硫键异构酶	0.253 054	0.000 000	-22.380 80	2.75×10^{-13}	下降
ENST00000568454	ENSG00000103197	结节性硬化症蛋白复合体 2	1.462 262	0.000 138	-11.197 10	1.11×10^{-4}	下降
ENST00000262056	ENSG00000063046	真核翻译起始因子 4B	153.459 800	112.044 200	-0.335 94	9.80×10^{-5}	下降
ENST00000409065	ENSG00000115275	甘露糖基寡糖类葡萄糖苷酶	0.000 000	0.410 105	21.942 33	1.95×10^{-12}	上升
ENST00000506654	ENSG00000127022	钙联接蛋白	0.000 000	0.419 987	22.395 73	6.75×10^{-13}	上升
ENST00000443572	ENSG00000108443	核糖体蛋白 S6 激酶 B1	0.000 000	0.829 000	22.494 54	5.34×10^{-13}	上升
ENST00000588868	ENSG00000126561	信号转导和转录激活因子 5A	0.000 000	1.507 888	24.264 22	6.96×10^{-15}	上升
ENST00000343067	ENSG00000159023	红细胞膜蛋白带 4.1	0.000 000	21.071 750	28.680 76	3.49×10^{-20}	上升

表 2 前 10 个差异 miRNA

miRNA 名称	对照组读段数	实验组读段数	差异倍数对数值	P	变化趋势
hsa-miR-144-3p	3 099.239 348 000	786.611 669 000	-1.978 300 000	$2.328 8 \times 10^{-9}$	下降
hsa-miR-590-3p	19.741 731 720	2.330 127 289	-3.005 100 000	$1.200 8 \times 10^{-7}$	下降
hsa-miR-16-5p	64 939.490 940 000	24 303.255 400 000	-1.418 000 000	$7.013 9 \times 10^{-7}$	下降
novel_493	4.083 498 000	0.575 448 000	-2.715 100 000	$4.726 3 \times 10^{-2}$	下降
novel_617	115.653 100 000	46.668 250 000	-1.309 800 000	$2.999 0 \times 10^{-3}$	下降
hsa-miR-129-1-3p	52.305 555 800	109.010 300 000	1.060 600 000	$1.067 4 \times 10^{-2}$	上升
hsa-miR-210-5p	24.686 658 400	50.861 120 000	1.039 300 000	$7.490 0 \times 10^{-4}$	上升
hsa-miR-7109-3p	1.154 273 931	5.189 444 000	2.132 100 000	$2.197 5 \times 10^{-2}$	上升
hsa-miR-1273h-3p	71.354 791 340	148.244 200 000	1.060 900 000	$1.037 0 \times 10^{-3}$	上升
novel_105	20.992 487 350	53.694 390 000	1.343 600 000	$2.140 0 \times 10^{-4}$	上升

2.5 基于 GEO 数据库的验证 基于 GEO2R 在线分析获得数据集的差异基因及数据表达谱,进行差异基因分析,共得到 $P<0.05$ 的差异基因 165 个,其中

上调基因 86 个,下调基因 79 个。基于差异基因 GO 的 BP、CC 和 MF 过程主要涉及酰胺、肽、磷脂、rRNA 及对照组 RNA 的代谢、连接酶的活动等,见图 9、10。

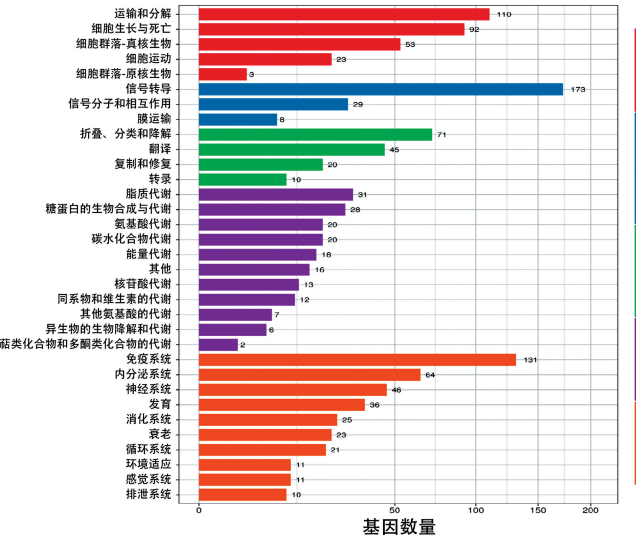


图 7 差异表达 miRNA KEGG 富集分析

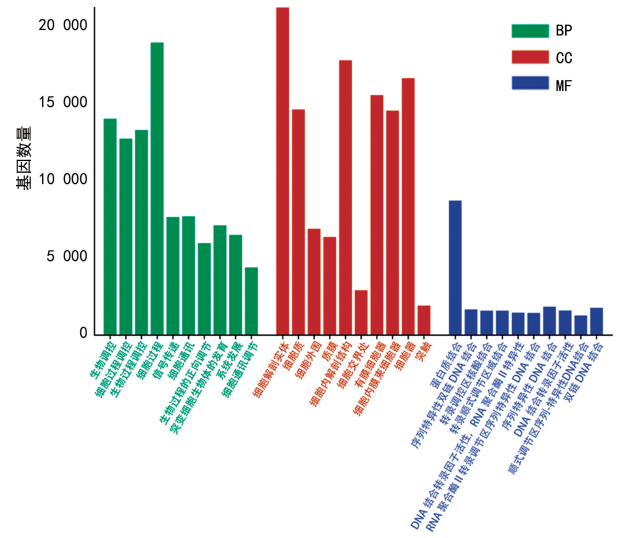
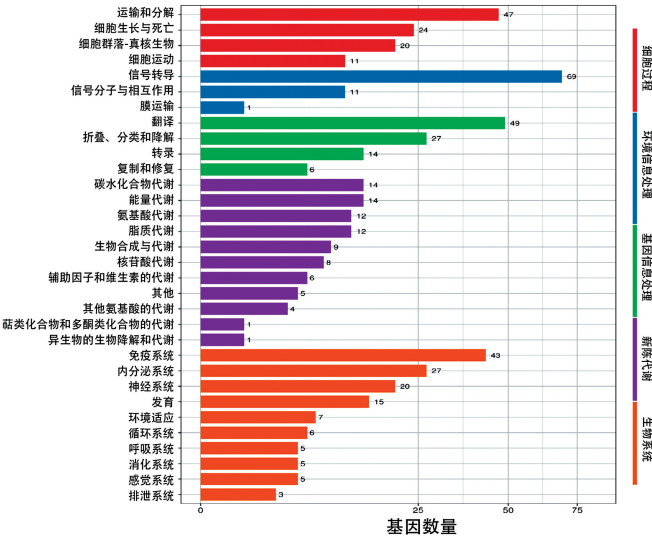


图 8 差异表达 miRNA GO 富集分析

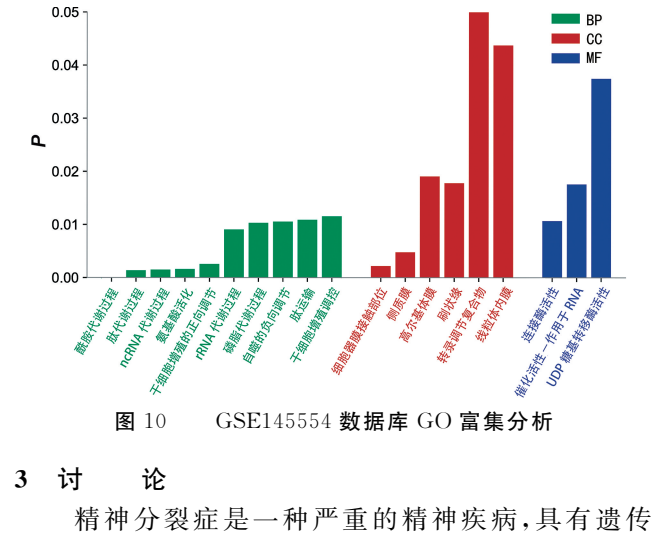
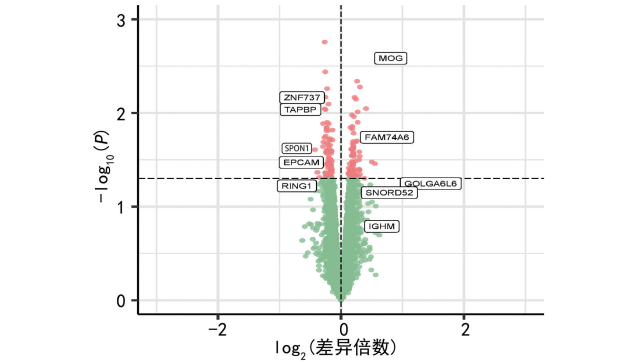


图 10 GSE145554 数据库 GO 富集分析



注:图中红色表示 $P<0.05$,差异显著表达基因,绿色表示差异表达不显著基因。

图 9 GSE145554 数据库基因表达火山图

3 讨论

精神分裂症是一种严重的精神疾病,具有遗传性,后天的环境因素、自身免疫性疾病、炎症及基因突变同样在精神分裂症中起到决定性作用^[18-19]。现阶段研究发现,由于免疫障碍、代谢紊乱和基因受损导致病变的分子机制仍需要挖掘^[20]。mRNA 和 miRNA 作为重要的调控信号在疾病的发生发展过程中扮演着重要角色,有望成为精神疾病的生物标志物,其所调控的分子信号途径也有潜力成为治疗精神分裂症的重要靶标^[17]。

PI3K-AKT 信号通路是细胞内信号转导途径,响应细胞外信号,调节多种细胞功能,例如代谢、增殖等^[21]。涉及的关键基因是 PI3K、AKT、TSC2,它与多个通路存在直接连接,如 mTOR 信号通路^[22]。PI3K 通常在生理状态下被细胞外信号激活,参与精神分裂症发病,可促进 AKT 同细胞膜融合,后使 AKT 继续被磷酸化而激活,而 AKT 又参与细胞凋亡、细胞增殖等,在转录及细胞迁移中起着关键作用,

之后的信号级联反应主要由其进行调节^[23-24]。通路中涉及的 TSC2 是 PI3K-AKT 的下游效应, AKT 的激活会抑制 TSC2 的表达, 而 TSC2 又是 mTOR 信号的上游调控因子^[25]。研究者通过酶联免疫吸附试验法靶向检测了 PI3K、AKT 水平, 结果表明, 与对照组相比, 实验组血清中的 PI3K 和 AKT 均呈现不同程度的变化, 卡尔加里精神分裂症抑郁量表和短冲动行为量表显示量表评分与 PI3K 呈负相关, 也进一步验证了 PI3K 在精神分裂症的诊断能力^[26]。

mTOR 信号通路主要存在于外周组织及中枢神经系统, 参与调控一系列生理过程, 除了参与细胞增殖等过程外, 还参与神经元蛋白合成及突触可塑性等方面, 主要调控记忆的形成和巩固^[27-28]。mTOR 信号通路中涉及的涵盖的基因 mTOR、RPS6KB1、EIF4B、EPB41、GRB10 等。mTOR 是一种非典型丝氨酸/苏氨酸蛋白激酶, 为磷脂酰肌醇激酶相关激酶家族成员^[29], 当细胞外环境发生变化时, mTOR 通过激活下游效应蛋白 RPS6KB1 参与调节细胞生长、分化增殖及蛋白合成等过程。S6K1 的激活可以通过磷酸化的 S6 核糖体蛋白, 促进细胞增殖和蛋白质合成^[30]。已有研究表明 mTOR 基因的缺失会导致端脑缺失或者胚胎早期死亡, 而过度激活可能会导致大脑发育异常^[31-32]。本研究涉及的 EIF4B 是 PI3K/AKT/mTOR 通路的底物, 在细胞中的活化受磷酸化状态决定, 在神经元中, 可与调节性脑细胞质 RNA 结合, 抑制神经元中的翻译起始过程。神经元受到刺激后, 蛋白磷酸酶 2A 可以去除 EIF4B 位点磷酸化, 降低脑细胞质 RNA 与 EIF4B 的结合能力, 进而促进翻译起始^[33]。

miRNA 作为参与调节下游基因翻译过程而发挥生物学功能的信号, 在脑发育和神经可塑性中的重要性已经被证实, 参与了精神分裂症神经精神疾病的病理生理过程^[34-35]。研究表明, miR-144-3p 的异常表达与阿尔兹海默症、老年痴呆症和帕金森症等精神类疾病均有不同程度的相关性^[36-37]。PAN 等^[38]等研究证明, 淫羊藿苷可通过调节 miR-144-3p 的表达从而影响精神分裂症大鼠海马体中 PI3K、AKT、ATP1B2 的表达进而影响 mTOR 信号通路, 这与本研究富集的分析结果一致。LIU 等^[39]研究结果表明, miR-210 与生命过程息息相关, 如线粒体代谢、细胞周期调控。

综上所述, 精神分裂症患者与健康人群之间的 miRNA、mRNA 表达存在差异, 通过 mRNA/miRNA 网络的分析, hsa-miR-144-3p、hsa-miR-210-5p 等调控 PI3K、AKT、mTOR、EIF4B、TSC2 等基因, 最终富集于 mTOR 及 PI3K-AKT 通路, 为精神分裂症疾病的诊断、治疗提供新的视觉和理论基础。精神分裂症 miRNA、mRNA 及信号通路的发现为精神分裂症的研究奠定了基础。

参考文献

[1] CASAS B S, VITORIA G, PRIETO C P, et al. Schizo-

phrenia-derived hipsc brain microvascular endothelial-like cells show impairments in angiogenesis and blood-brain barrier function[J]. *Mol Psychiatry*, 2022, 27(9): 3708-3718.

[2] 杨琬琳. 常见精神疾病在综合医院的流行病学调查及精神药物治疗致心肌损伤的相关研究[D]. 武汉: 武汉大学, 2023.

[3] WINTER-VAN R I, WEISER M, GALDERISI S, et al. Efficacy of oral versus long-acting antipsychotic treatment in patients with early-phase schizophrenia in europe and israel: a large-scale, open-label, randomised trial (eu-last)[J]. *Lancet Psychiatry*, 2023, 10(3): 197-208.

[4] JIN M, ZHU X, SUN Y, et al. Identification of peripheral blood mirna biomarkers in first-episode drug-free schizophrenia patients using bioinformatics strategy[J]. *Mol Neurobiol*, 2022, 59(8): 4730-4746.

[5] TURETSKY B I, DRESS E M, BRAFF D L, et al. The utility of p300 as a schizophrenia endophenotype and predictive biomarker: clinical and socio-demographic modulators in cogs-2[J]. *Schizophr Res*, 2015, 163(1/3): 53-62.

[6] WITTEN L, SLACK F J. miR-155 as a novel clinical target for hematological malignancies[J]. *Carcinogenesis*, 2020, 41(1): 2-7.

[7] HE B, ZHAO Z, CAI Q, et al. miRNA-based biomarkers, therapies, and resistance in cancer[J]. *Int J Biol Sci*, 2020, 16(14): 2628-2647.

[8] KONG A S, LAI K S, LIM S E, et al. miRNA in ischemic heart disease and its potential as biomarkers: a comprehensive review[J]. *Int J Mol Sci*, 2022, 23(16): 9001.

[9] HARRELL C R, VOLAREVIC A, DJONOV V, et al. Mesenchymal stem cell-derived exosomes as new remedy for the treatment of neurocognitive disorders[J]. *Int J Mol Sci*, 2021, 22(3): 1433.

[10] FABIAN M R, SONENBERG N, FILIPOWICZ W. Regulation of mrna translation and stability by micrnas[J]. *Annu Rev Biochem*, 2010, 79(1): 351-379.

[11] LIANG W, HOU Y, HUANG W, et al. Loss of schizophrenia-related mir-501-3p in mice impairs sociability and memory by enhancing mglur5-mediated glutamatergic transmission[J]. *Sci Adv*, 2022, 8(33): eabn7357.

[12] CAMPANA M, STRAUSS J, MUNZ S, et al. Cerebrospinal fluid pathologies in schizophrenia-spectrum disorder-a retrospective chart review[J]. *Schizophr Bull*, 2022, 48(1): 47-55.

[13] KOS M Z, PUPPALA S, CRUZ D, et al. Blood-based mirna biomarkers as correlates of brain-based mirna expression[J]. *Front Mol Neurosci*, 2022, 15(1): 817290.

[14] WEI H, YUAN Y, LIU S, et al. Detection of circulating miRNA levels in schizophrenia[J]. *Am J Psychiatry*, 2015, 172(11): 1141-1147.

[15] GARDINER E J, CAIRNS M J, LIU B, et al. Gene expression analysis reveals schizophrenia-associated dysregulation of immune pathways in peripheral blood mononu-

- clear cells[J]. J Psychiatr Res, 2013, 47(4): 425-437.
- [16] GEAGHAN M P, ATKINS J R, BRICHTA A M, et al. Alteration of miRNA-mRNA interactions in lymphocytes of individuals with schizophrenia[J]. J Psychiatr Res, 2019, 112(1): 89-98.
- [17] DAVARINEJAD O, NAJAFI S, ZHALEH H, et al. MiR-574-5p, miR-1827, and miR-4429 as potential biomarkers for schizophrenia[J]. J Mol Neurosci, 2022, 72(2): 226-238.
- [18] KARAYIORGOU M, GOGOS J A. Schizophrenia genetics: uncovering positional candidate genes[J]. Eur J Hum Genet, 2006, 14(5): 512-519.
- [19] AMOAH S K, RODRIGUEZ B A, LOGOTHETIS C N, et al. Exosomal secretion of a psychosis-altered mirna that regulates glutamate receptor expression is affected by antipsychotics[J]. Neuropsychopharmacology, 2020, 45(4): 656-665.
- [20] HUANG K C, YANG K C, LIN H, et al. Analysis of schizophrenia and hepatocellular carcinoma genetic network with corresponding modularity and pathways: novel insights to the immune system[J]. BMC Genomics, 2013, 14 (Suppl 5): S10.
- [21] KARAMI F M, EBRAHIMI M, NOURBAKHS E, et al. PI3K/Akt/mTOR signaling pathway in cancer stem cells[J]. Pathol Res Pract, 2022, 237(1): 154010.
- [22] ERSAHIN T, TUNCBAG N, CETIN-ATALAY R. The PI3K/Akt/mTOR interactive pathway[J]. Mol Biosyst, 2015, 11(7): 1946-1954.
- [23] GUO H, GERMAN P, BAI S, et al. The PI3K/AKT pathway and renal cell carcinoma[J]. J Genet Genomics, 2015, 42(7): 343-353.
- [24] 陈艳, 张晨. Pi3k/Akt 信号通路与非典型抗精神病药物作用机制的研究进展[J]. 上海交通大学学报(医学版), 2018, 38(8): 949-953.
- [25] CHEN J, ALBERTS I, LI X. Dysregulation of the IGF-I/PI3K/AKT/mTOR signaling pathway in autism spectrum disorders[J]. Int J Dev Neurosci, 2014, 35(1): 35-41.
- [26] IZUMI R, HINO M, NAGAOKA A, et al. Dysregulation of DPYSL2 expression by mTOR signaling in schizophrenia: multi-level study of postmortem brain[J]. Neurosci Res, 2022, 175(1): 73-81.
- [27] LAPLANTE M, SABATINI D M. mTOR signaling in growth control and disease[J]. Cell, 2012, 149(2): 274-293.
- [28] PARSONS R G, GAFFORD G M, HELMSTETTER F J. Translational control via the mammalian target of rapamycin pathway is critical for the formation and stability of long-term fear memory in amygdala neurons[J]. J Neurosci, 2006, 26(50): 12977-12983.
- [29] 吴中华, 闫玲玲, 杨爱东, 等. 鱼腥草素钠对慢性阻塞性肺疾病模型大鼠肺组织 PI3K、AKT1 及 mTOR mRNA 表达的影响[J]. 中国实验动物学报, 2018, 26(1): 8-12.
- [30] MA C, ZHU L, WANG J, et al. Anti-inflammatory effects of water extract of taraxacum mongolicum hand-Mazz on lipopolysaccharide-induced inflammation in acute lung injury by suppressing PI3K/Akt/mTOR signaling pathway[J]. J Ethnopharmacol, 2015, 168(1): 349-355.
- [31] GANGLOFF Y G, MUELLER M, DANN S G, et al. Disruption of the mouse mTOR gene leads to early postimplantation lethality and prohibits embryonic stem cell development[J]. Mol Cell Biol, 2004, 24(21): 9508-9516.
- [32] MURAKAMI M, ICHISAKA T, MAEDA M, et al. mTOR is essential for growth and proliferation in early mouse embryos and embryonic stem cells[J]. Mol Cell Biol, 2004, 24(15): 6710-6718.
- [33] EOM T, MUSLIMOV I A, TSOKAS P, et al. Neuronal bc rnas cooperate with eIF4B to mediate activity-dependent translational control[J]. J Cell Biol, 2014, 207(2): 237-252.
- [34] PAN B, HAN B, ZHU X, et al. Dysfunctional microRNA-144-3p/ZBTB20/ERK/CREB1 signalling pathway is associated with MK-801-induced schizophrenia-like abnormalities[J]. Brain Res, 2023, 1798(1): 148153.
- [35] FU X, LIU Y, BARANOVA A, et al. Deregulatory miRNA-BDNF network inferred from dynamic expression changes in schizophrenia[J]. Brain Sci, 2022, 12(2): 167.
- [36] ZHOU L T, ZHANG J, TAN L, et al. Elevated levels of miR-144-3p induce cholinergic degeneration by impairing the maturation of NGF in Alzheimer's disease[J]. Front Cell Dev Biol, 2021, 9(1): 667412.
- [37] LI K, ZHANG J, JI C, et al. MiR-144-3p and its target gene β -amyloid precursor protein regulate 1-methyl-4-phenyl-1,2-3,6-tetrahydropyridine-induced mitochondrial dysfunction[J]. Mol Cells, 2016, 39(7): 543-549.
- [38] PAN B, XU L, WENG J, et al. Effects of icariin on alleviating schizophrenia-like symptoms by regulating the miR-144-3p/ATP1B2/mTOR signalling pathway[J]. Neurosci Lett, 2022, 791(1): 136918.
- [39] LIU T Y, ZHANG H, DU S M, et al. Expression of microRNA-210 in tissue and serum of renal carcinoma patients and its effect on renal carcinoma cell proliferation, apoptosis, and invasion[J]. Genet Mol Res, 2016, 15(1): 15017746.

(收稿日期: 2023-11-25 修回日期: 2024-05-16)