

• 论 著 •

女性首发精神分裂症患者血清 miR-15a、miR-206 水平与认知功能的相关性分析*

黄 瑛¹, 李瑶婧², 龚恒芬¹, 金 莹¹, 师典红¹, 朱 娜¹, 朱明环¹, 胡承平^{1△}

1. 同济大学精神疾病临床研究中心/上海市浦东新区精神卫生中心暨同济大学

附属精神卫生中心二病区, 上海 200122; 2. 解放军陆军

第九五八医院精神科, 重庆 400020

摘要:目的 探讨女性首发精神分裂症患者血清微小 RNA-15a(miR-15a)、微小 RNA-206(miR-206)水平与认知功能的关系。方法 选取 2019 年 1 月至 2020 年 6 月在上海市浦东新区精神卫生中心就诊的 92 例女性首发精神分裂症患者作为精神分裂组,另选取该中心同期 89 例体检健康女性作为对照组。采用实时荧光定量 PCR 检测 2 组受试者血清 miR-15a、miR-206 水平,并对精神分裂症患者进行阳性与阴性症状量表(PANSS)和威斯康星卡片分类测验(WCST)以评估患者病情程度及认知功能。比较 2 组的血清 miR-15a、miR-206 水平,采用受试者工作特征曲线分析血清 miR-15a、miR-206 对首发精神分裂症的诊断价值,比较不同血清 miR-15a、miR-206 水平首发精神分裂症患者 PANSS 评分、WCST 结果,采用 Pearson 相关分析精神分裂组血清 miR-15a、miR-206 水平与 PANSS 评分及 WCST 结果的相关性。结果 精神分裂组血清 miR-206 水平高于对照组,而 miR-15a 水平低于对照组,差异均有统计学意义($P < 0.05$)。血清 miR-15a、miR-206 单独及联合检测诊断首发精神分裂症的曲线下面积分别为 0.881、0.913、0.935,特异度分别为 85.4%、88.8%、86.5%,灵敏度分别为 76.1%、83.7%、87.0%。miR-15a 高表达组(miR-206 低表达组)WCST 正确应答数、完成分类数高于 miR-15a 低表达组(miR-206 高表达组),PANSS 阳性症状、阴性症状、病理症状评分、总评分及 WCST 错误应答数、持续错误数低于 miR-15a 低表达组(miR-206 高表达组),差异均有统计学意义($P < 0.05$)。精神分裂组血清 miR-15a 水平与 miR-206 呈负相关($r = -0.643, P < 0.05$),miR-15a(miR-206)水平与 WCST 正确应答数、完成分类数呈正(负)相关,与 PANSS 阳性症状、阴性症状、病理症状评分、总评分及 WCST 错误应答数、持续错误数呈负(正)相关($P < 0.05$)。结论 女性首发精神分裂症患者血清 miR-15a 水平降低、miR-206 水平升高,二者对该疾病有一定的诊断价值,且与疾病严重程度和认知功能有关。

关键词:首发精神分裂症; 女性; 微小 RNA-15a; 微小 RNA-206; 认知功能

DOI:10.3969/j.issn.1673-4130.2022.01.014 **中图法分类号:**R749.3

文章编号:1673-4130(2022)01-0067-06

文献标志码:A

Correlation analysis of serum miR-15a, miR-206 levels and cognitive function in female first-episode schizophrenia*

HUANG Ying¹, LI Yaojing², GONG Hengfen¹, JIN Ying¹, SHI Dianhong¹, ZHU Na¹, ZHU Minghuan¹, HU Chengping^{1△}

1. Second ward, Clinical Research Center of Mental Diseases, Tongji University/Shanghai Pudong New Area Mental Health Center and Mental Health Center Affiliated to Tongji University, Shanghai 200122, China; 2. Department of Psychiatry, 958 Hospital of PLA Army, Chongqing 400020, China

Abstract: Objective To investigate the relationship between serum levels of microRNA-15a (miR-15a) and microRNA-206 (miR-206) and cognitive function in female first-episode schizophrenia patients. **Methods** A total of 92 female patients with first-episode schizophrenia who were treated in Shanghai Pudong New Area Mental Health Center from January 2019 to June 2020 were selected as the schizophrenia group, and 89

* 基金项目:上海市浦东新区卫生健康委员会领先人才培养主攻课题计划项目(PWRI2020-11);上海市浦东新区科技发展基金民生科研专项(PKJ2020-Y32);上海市浦东新区精神卫生中心科研项目(PDJWM201906)。

作者简介:黄瑛,女,主治医师,主要从事精神分裂症方面的研究。△ 通信作者,E-mail:hucp@shspdjw.com。

本文引用格式:黄瑛,李瑶婧,龚恒芬,等.女性首发精神分裂症患者血清 miR-15a、miR-206 水平与认知功能的相关性分析[J].国际检验医学杂志,2022,43(1):67-72.

healthy women who had undergone physical examination at this center during the same period were selected as the control group. Real-time fluorescent quantitative PCR was used to detect the serum levels of miR-15a and miR-206 in the two groups of subjects, and the positive and negative symptom scale (PANSS) and Wisconsin card sorting test (WCST) were performed on patients with schizophrenia to evaluate the severity of schizophrenia and cognitive function. The serum levels of miR-15a and miR-206 were compared between the two groups. The receiver operating characteristic curve was used to analyze the diagnostic value of serum miR-15a and miR-206 for first-episode schizophrenia. The PANSS score and WCST results of first-episode schizophrenia patients with different serum miR-15a and miR-206 levels were compared, and Pearson correlation was used to analyze the correlation between the serum levels of miR-15a and miR-206 and the PANSS score and WCST results in the schizophrenia group. **Results** The serum level of miR-206 in the schizophrenia group was higher than that of the control group, while the level of miR-15a was lower than that of the control group, and the differences were statistically significant ($P < 0.05$). The areas under curve of serum miR-15a and miR-206 alone and in combination in diagnosing first-episode schizophrenia were 0.881, 0.913 and 0.935, respectively. The specificities were 85.4%, 88.8%, and 86.5%, and the sensitivities were 76.1%, 83.7% and 87.0%, respectively. The number of WCST correct answers and completed classification in the miR-15a high expression group (miR-206 low expression group) was higher than that in the miR-15a low expression group (miR-206 high expression group). The scores of PANSS positive symptoms, negative symptoms, pathological symptoms and total scores and the number of WCST error responses and continuous errors were lower than those in the miR-15a low expression group (miR-206 high expression group), and the differences were statistically significant ($P < 0.05$). There was a negative correlation between serum miR-15a level in the schizophrenia group and miR-206 ($r = -0.643, P < 0.05$). The level of miR-15a (miR-206) was positively (negatively) correlated with the number of WCST correct answers and completed classification, and negatively (positively) correlated with the scores of PANSS positive symptoms, negative symptoms, pathological symptom and total score and the number of WCST wrong answers and continuous errors ($P < 0.05$). **Conclusion** The serum level of miR-15a is decreased and the level of miR-206 is increased in female first-episode schizophrenia. Both of them have a certain diagnostic value for the disease, and are related to the severity of the disease and cognitive function.

Key words: first episode schizophrenia; female; microRNA-15a; microRNA-206; cognitive function

精神分裂症是一种临床常见的慢性精神障碍疾病,患者临床表现有阳性症状、阴性症状、认知功能损伤、情绪异常等^[1]。许多精神分裂症患者存在认知、情感等缺陷,影响患者生活质量及预后,同时给家庭和社会带来沉重的负担^[2]。女性易于表达自我情感,其神经系统有较大兴奋性,对任何刺激均易于发生反应,因而女性发生情感障碍及精神分裂患病概率一般大于男性,因此本研究主要针对女性精神分裂症患者进行研究。阳性与阴性症状量表(PANSS)评分是一种评定各种类型精神分裂症疾病严重程度的标准化量表评分,主要适用于成年人^[3]。威斯康星卡片分类测验(WCST)是一个神经心理学测验,主要测定患者额叶执行能力,可反映患者认知功能^[4]。微小 RNA-15a(miR-15a)作为一种高度保守的 miRNA,其在多种恶性肿瘤中呈低表达^[5]。有研究报道轻度认知障碍患者血清 miR-206 水平升高^[6]。还有研究表明,miR-15a、miR-206 与脑缺血、缺氧及脑卒中严重程度有关^[7-8]。故笔者推测 miR-206、miR-15a 可能与神经系统障碍性疾病有关,但目前关于 miR-15a、miR-206 与精神分裂症的关系研究较少,因此,本研究通过探

讨女性精神分裂症患者血清 miR-15a、miR-206 水平与 PANSS 评分、WCST 的相关性,以期为疾病预测和治疗提供一定的参考依据。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取 2019 年 1 月至 2020 年 6 月在上海市浦东新区精神卫生中心就诊的 92 例女性首发精神分裂症患者作为精神分裂组。纳入标准:(1)符合精神分裂症诊断标准^[9];(2)首次发病,入组前未服用过抗精神病药物者;(3)无攻击行为及自杀倾向;(4)发病前智力正常者。排除标准:(1)妊娠期或哺乳期妇女;(2)有精神活性药物治疗史者;(3)有痴呆、抑郁症、癫痫等其他精神障碍性疾病者;(4)有急慢性感染疾病、各种免疫疾病者;(5)有严重的心、脑血管疾病者。另选取本中心同期 89 例体检健康女性作为对照组。收集并整理所有受试者一般资料,精神分裂组中患者年龄 20~42 岁,对照组年龄 21~44 岁。2 组受试者年龄、体质量指数(BMI)、吸烟史、饮酒史及受教育年限比较,差异均无统计学意义($P > 0.05$),具有可比性,见表 1。本研究经医院临床研究伦理委员会批准,符合伦理学标准;受试者或家属均自愿参加,并

签署知情同意书。

表 1 对照组与精神分裂组一般资料比较

组别	n	年龄($\bar{x} \pm s$, 岁)	BMI($\bar{x} \pm s$, kg/m ²)	吸烟史(有/无, n/n)	饮酒史(有/无, n/n)	受教育年限($\bar{x} \pm s$, 年)
对照组	89	35.32 ± 4.83	21.94 ± 2.38	9/80	12/77	12.04 ± 2.98
精神分裂组	92	34.98 ± 4.62	22.05 ± 2.91	7/85	8/84	11.86 ± 3.54
t/χ ²		0.484	0.278	0.352	1.055	0.369
P		0.629	0.781	0.553	0.304	0.721

1.2 仪器与试剂 实时荧光定量 PCR(q-PCR)仪(型号 ABI 7700)购自美国 Applied Biosystems 公司。miRNA 提取试剂盒(货号 AM1556)购自美国 Life 公司, TaqMan miRNA 反转录试剂盒(货号 D1802)购自海基生物科技有限公司, miScript SYBR[®] Green qPCR Kit(货号 218073)购自德国 QIAGEN 公司, Rox Reference Dye(货号 BYLP-31110)购自南京北鱼生物科技有限公司。

1.3 方法

1.3.1 标本采集及保存 采集对照组体检时及精神分裂组入院检查时清晨空腹静脉血标本 5 mL, 以 3 000 r/min 离心 15 min 后收集血清, 置于 -80 °C 保存待测。

1.3.2 血清 miR-15a、miR-206 水平测定 采用 RNA 提取试剂盒提取两组受试者血清总 RNA, 反转录试剂盒将 RNA 反转录得 cDNA。采用 q-PCR 仪对目的基因 miR-15a、miR-206 和内参 U6 进行扩增。反应体系共 10 μL: cDNA 模板(50 ng/μL)1 μL, 正反向引物(10 μmol/L)各 0.4 μL, SYBR Premix Ex Taq II (2×)5 μL, Rox Reference Dye(50×)0.2 μL, ddH₂O 3.0 μL, 引物由上海生工生物公司设计并合成, 引物序列见表 2。反应条件: 95 °C 15 min; 94 °C 15 s, 60 °C 30 s, 72 °C 20 s, 共 40 个循环。每份标本重复 3 次。采用 2^{-ΔΔCt} 法计算血清中 miR-15a、miR-206 相对表达量。

表 2 q-PCR 引物序列

基因	正向引物 5'-3'	反向引物 5'-3'
miR-15a	CGTATCGCGACCCGTGAGCAC	CGAAGCCGCGATCCATAC
miR-206	CGGTATCATTGGCAGTGTCT	GTGCGGAACGTCCCGTAGG
U6	GCCGAGCACATTACTAAATGC	CGCTCGTTCACGATTTATGGTC

1.3.3 PANSS 评分及 WCST 标准^[10-11] PANSS 评分由 7 项阳性症状、7 项阴性症状及 16 项一般病理症状组成, 每个项目分为 7 级评分: 7 分极重度, 6 分重度, 5 分偏重, 4 分中度, 3 分轻度, 2 分很轻, 1 分无症状, 评分越高表明症状越重。WCST: 患者通过改良版 WCST 对 48 张卡片和 4 张刺激卡片进行分类, 记录患者分类的正确数、错误数、持续性错误数和完成分类数, 评估患者的执行能力和灵活性。

1.4 统计学处理 利用 SPSS23.0 统计软件对数据进行分析。计量资料均符合正态分布, 以 $\bar{x} \pm s$ 表示, 2 组间比较采用 t 检验; 计数资料以频数表示, 组间比较采用 χ² 检验。采用受试者工作特征(ROC)曲线评估血清 miR-15a、miR-206 水平对首发精神分裂症的诊断价值; 采用 Pearson 相关分析首发精神分裂症患者血清 miR-15a、miR-206 水平与 PANSS 评分、WCST 结果的相关性。以 P < 0.05 为差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 2 组血清 miR-15a、miR-206 水平比较 精神分

裂组血清 miR-206 水平高于对照组, miR-15a 水平低于对照组, 差异均有统计学意义(P < 0.05), 见表 3。

表 3 2 组血清 miR-15a、miR-206 水平比较($\bar{x} \pm s$)

组别	n	miR-15a	miR-206
对照组	89	0.99 ± 0.21	1.02 ± 0.21
精神分裂组	92	0.65 ± 0.17	1.41 ± 0.24
t		11.991	11.619
P		<0.001	<0.001

2.2 血清 miR-15a、miR-206 对首发精神分裂症的诊断价值 绘制 miR-15a、miR-206 单独和联合检测诊断首发精神分裂症的 ROC 曲线, 结果显示, 血清 miR-15a、miR-206 单独检测诊断首发精神分裂症的曲线下面积(AUC)分别为 0.881(95% CI: 0.832 ~ 0.930)、0.913(95% CI: 0.870 ~ 0.956), 最佳临界值分别为 0.776、1.194, 特异度分别为 85.4%、88.8%, 灵敏度分别为 76.1%、83.7%; miR-15a、miR-206 联合检测诊断首发精神分裂症的 AUC 为 0.935(95%

CI:0.900~0.970), 特异度为 86.5%, 灵敏度为 87.0%, 见图 1。

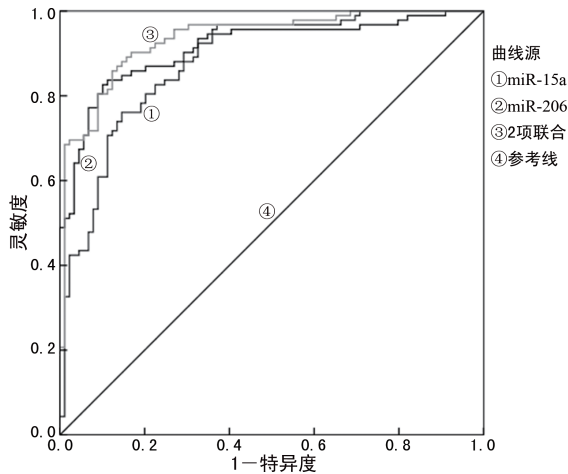


图 1 血清 miR-15a、miR-206 单独和联合检测诊断首发精神分裂症的 ROC 曲线

2.3 不同血清 miR-15a、miR-206 水平首发精神分裂症患者 PANSS 评分、WCST 结果比较 以血清 miR-15a、miR-206 水平均值 0.65、1.41 为界, 将首发精神分裂症患者分为 miR-15a 高表达组(45 例)、miR-15a 低表达组(47 例)及 miR-206 高表达组(48 例)和 miR-206 低表达组(44 例)。miR-15a 高表达组 PANSS 阳性症状、阴性症状、病理症状评分、总评分及 WCST 错误应答数、持续错误数低于 miR-15a 低表达组, 而 WCST 正确应答数、完成分类数高于 miR-15a 低表达组, 差异均有统计学意义($P < 0.05$), 见表 4。miR-206 高表达组 PANSS 阳性症状、阴性症状、病理症状评分、总评分及 WCST 的错误应答数、持续错误数高于 miR-206 低表达组, 而 WCST 正确应答数、完成分类数低于 miR-206 低表达组, 差异均有统计学意义($P < 0.05$), 见表 5。

表 4 不同血清 miR-15a 水平首发精神分裂症患者 PANSS 评分及 WCST 结果比较($\bar{x} \pm s$)

组别	n	PANSS 阳性症状评分(分)	PANSS 阴性症状评分(分)	PANSS 病理症状评分(分)	PANSS 总评分(分)
miR-15a 低表达组	47	25.98±3.16	25.13±3.72	39.32±5.19	86.94±10.62
miR-15a 高表达组	45	22.04±2.76	21.39±3.76	36.21±5.06	78.06±9.23
t		6.358	4.795	2.909	4.273
P		<0.001	<0.001	0.005	<0.001

组别	n	WCST 正确应答数(个)	WCST 错误应答数(个)	WCST 持续错误数(个)	WCST 完成分类数(个)
miR-15a 低表达组	47	3.11±0.94	5.39±1.25	8.31±2.08	1.41±0.63
miR-15a 高表达组	45	4.50±0.97	3.36±0.94	4.79±1.24	1.96±0.52
t		6.980	8.774	9.805	4.556
P		<0.001	<0.001	<0.001	<0.001

表 5 不同血清 miR-206 水平首发精神分裂症患者 PANSS 评分及 WCST 结果比较($\bar{x} \pm s$)

组别	n	PANSS 阳性症状评分(分)	PANSS 阴性症状评分(分)	PANSS 病理症状评分(分)	PANSS 总评分(分)
miR-206 低表达组	44	22.45±2.98	21.13±3.84	36.08±5.31	79.44±9.36
miR-206 高表达组	48	26.14±3.28	24.99±3.86	39.12±5.24	88.14±10.53
t		5.630	4.803	2.762	4.173
P		<0.001	<0.001	0.007	<0.001

组别	n	WCST 正确应答数(个)	WCST 错误应答数(个)	WCST 持续错误数(个)	WCST 完成分类数(个)
miR-206 低表达组	44	4.41±1.02	3.24±0.89	4.83±1.19	1.92±0.63
miR-206 高表达组	48	3.16±0.91	5.43±1.16	8.26±1.95	1.34±0.51
t		6.212	10.091	10.072	4.871
P		<0.001	<0.001	<0.001	<0.001

2.4 精神分裂组血清 miR-15a、miR-206 水平与 PANSS 评分、WCST 结果的相关性 Pearson 相关分析结果显示, 精神分裂组血清 miR-15a 水平与 miR-206 呈负相关($r = -0.643, P < 0.05$), 见图 2。miR-15a 水平与 WCST 正确应答数、完成分类数呈正相关($P < 0.05$), 与 PANSS 阳性症状、阴性症状、病理症

状评分、总评分及 WCST 错误应答数、持续错误数呈负相关($P < 0.05$); miR-206 水平与 WCST 正确应答数、完成分类数呈负相关($P < 0.05$), 与 PANSS 阳性症状、阴性症状、病理症状评分、总评分及 WCST 错误应答数、WCST 持续错误数呈正相关($P < 0.05$), 见表 6。

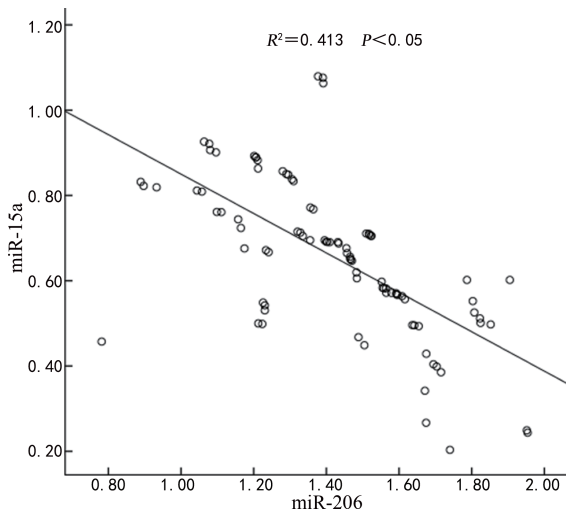


图 2 精神分裂组血清 miR-15a 水平与 miR-206 相关性

表 6 精神分裂组血清 miR-15a、miR-206 水平与 PANSS 评分及 WCST 结果的相关性

指标	miR-15a		miR-206	
	r	P	r	P
PANSS 阳性症状评分	-0.527	0.008	0.514	0.009
PANSS 阴性症状评分	-0.509	0.006	0.523	0.008
PANSS 病理症状评分	-0.515	0.009	0.508	0.010
PANSS 总评分	-0.533	0.002	0.542	0.004
WCST 正确应答数	0.514	0.008	-0.497	0.012
WCST 错误应答数	-0.509	0.010	0.532	0.007
WCST 持续错误数	-0.521	0.009	0.508	0.010
WCST 完成分类数	0.542	0.005	-0.524	0.008

3 讨 论

精神分裂症是一组症状群组成的临床综合征,其病因目前尚未明确,患者认知能力会出现一定程度的缺陷,甚至可能会出现自残或威胁他人安全的行为,严重威胁着人类的身心健康^[12]。有研究表明,神经内分泌疾病存在一定的性别差异,免疫系统学说认为女性产后或性成熟后其特有的生物遗传特征会增加其患病风险^[13]。因此,本研究以女性首发精神分裂症患者为研究对象,寻找特异性较高的生物学指标,以便客观、快速地实现精神分裂症严重程度及认知功能的判定。

miRNA 在中枢神经系统中含量丰富,可参与神经系统发育的多个阶段,目前已证实精神分裂症患者体内多种 miRNA 均存在异常表达^[14]。miRNA 与靶基因 mRNA 3'端非编码区结合后可影响神经网络模式,进而干扰神经生物,影响精神分裂症发病^[15]。易全民等^[16]研究结果显示,女性阿尔兹海默病患者血清 miR-206 水平升高,且与认知及运动能力下降有关。LU 等^[17]研究表明,miR-15a 与急性脑缺血有关,并能作为脑卒中的潜在诊断和治疗靶点。本研究结果显

示,精神分裂症患者血清 miR-206 水平高于健康人群,与 HAUBERG 等^[18]研究结果相似;miR-15a 水平低于健康人群,与 LI 等^[19]研究中 miR-15a 在阿尔兹海默病患者中的表达趋势一致。提示 miR-206 高表达、miR-15a 低表达可能参与疾病的发生、发展,推测病理状态下患者周围脑组织出现一定程度的损伤,使脑组织中 miR-206 表达水平升高,而又因此时血脑屏障受损,通透性增强,使血清 miR-206 水平明显升高,而 miR-206 又可能造成 miR-15a 表达水平降低,但其具体作用机制还需进一步证实。miR-15a 与 miR-206 对女性首发精神分裂症均有一定的诊断价值,且 miR-206 的诊断价值相对更高,其 AUC 为 0.913,二者联合检测的诊断灵敏度有一定提高,临床中可考虑将二者联合作为参考指标,且当 miR-15a 低于其最佳临界值 0.776、miR-206 高于其最佳临界值 1.194 时,精神分裂症的发生概率更大。此外,本研究中血清 miR-15a 水平与 WCST 正确应答数、完成分类数呈正相关($P < 0.05$),与 PANSS 阳性症状、阴性症状、病理症状评分、总评分及 WCST 错误应答数、持续错误数呈负相关($P < 0.05$);miR-206 水平与 WCST 正确应答数、完成分类数呈负相关($P < 0.05$),与 PANSS 阳性症状、阴性症状、病理症状评分、总评分及 WCST 错误应答数、WCST 持续错误数呈正相关($P < 0.05$)。提示血清 miR-15a 水平降低、miR-206 水平升高可能对精神分裂症疾病的发展及认知功能的损害有影响,推测 miR-15a 降低、miR-206 升高可能导致中枢神经元的保护作用受到抑制,神经递质的释放出现紊乱,同时损伤患者认知功能,但 miR-15a、miR-206 在认知功能损伤中的具体作用机制有待深入研究。

综上所述,女性首发精神分裂症患者血清 miR-206 水平升高、miR-15a 降低,二者可能与精神分裂症疾病的发生、发展密切相关。血清 miR-15a、miR-206 对精神分裂症的诊断具有一定的参考价值,且对患者疾病严重程度及认知功能损伤的评估有重要意义,有望成为女性首发精神分裂症早期预测及治疗的潜在指标。

参考文献

- [1] SUZUKI K, KIMURA H. TAK-063, a novel PDE10A inhibitor with balanced activation of direct and indirect pathways, provides a unique opportunity for the treatment of schizophrenia[J]. CNS Neurosci Ther, 2018, 24(7): 604-614.
- [2] 律东, 方芳, 邹晓波, 等. miR-137 基因 rs1625579 位点多态性与精神分裂症患者认知功能的关联性研究[J]. 天津医药, 2016, 44(5): 613-616.
- [3] WANG D, GOPAL S, BAKER S, et al. Trajectories and changes in individual items of positive and negative syn-

- drome scale among schizophrenia patients prior to impending relapse[J]. NPJ Schizophr, 2018, 4(1):10.
- [4] CHU C S, LI D J, CHU C L, et al. Decreased IL-1ra and NCAM-1/CD56 serum levels in unmedicated patients with schizophrenia before and after antipsychotic treatment[J]. Psychiat Invest, 2018, 15(7):727-732
- [5] FESLER A, LIU H, JU J F. Modified miR-15a has therapeutic potential for improving treatment of advanced stage colorectal cancer through inhibition of BCL2, BMI1, YAP1 and DCLK1 [J]. Oncotarget, 2017, 9(2):2367-2383.
- [6] 吴小杨, 黄良彬, 沈沸. 腔隙性脑梗死伴脑白质病变患者血清 miR-206, BDNF 水平与认知功能受损的关系[J]. 现代医学, 2019, 47(1):4-8.
- [7] HE X W, SHI Y H, ZHAO R, et al. Plasma levels of miR-125b-5p and miR-206 in acute ischemic stroke patients after recanalization treatment; a prospective observational study[J]. J Stroke Cerebrovasc Dis, 2019, 28(6):1654-1661.
- [8] LU W J, ZENG L L, WANG Y, et al. Blood microRNA-15a correlates with IL-6, IGF-1 and acute cerebral ischemia[J]. Curr Neurovasc Res, 2018, 15(1):63-71.
- [9] 陈如梦, 王琰, 陈剑华, 等. ICD-11 精神与行为障碍(草案)关于精神分裂症和其他原发性精神障碍诊断标准的进展[J]. 中华精神科杂志, 2017, 50(5):345-347.
- [10] 杨晶晶, 陈巧灵, 许俊亭, 等. 青少年期精神分裂症血清蛋白因子水平变化的研究[J]. 国际精神病学杂志, 2019, 46(2):225-227, 230.
- [11] 蓝永乐, 李介华, 温雪仪, 等. 血清 Hcy 和 NSE 水平与首发精神分裂症患者认知功能的相关性分析[J]. 检验医学与临床, 2018, 15(18):2791-2794.
- [12] BEZDICEK O, MICHALEC J, KALIŠOVÁ L, et al. Profile of cognitive deficits in schizophrenia and factor structure of the Czech MATRICs consensus cognitive battery [J]. Schizophr Res, 2020, 218(1):85-92.
- [13] CUI L B, WEI Y B, XI Y B, et al. Connectome-based patterns of first-episode medication-naïve patients with schizophrenia [J]. Schizophr Bull, 2019, 45(6):1291-1299.
- [14] DEVANNA P, CHEN X S, HO J, et al. Next-gen sequencing identifies non-coding variation disrupting miRNA-binding sites in neurological disorders [J]. Mol Psychiatry, 2018, 23(5):1375-1384.
- [15] CAIRNS M. Genomic determinants of miRNA dysregulation in schizophrenia [J]. Eur Neuropsychopharm, 2019, 29(3):721-722.
- [16] 易全民, 漆琼蔚, 刘璐, 等. 血清 miR-222 和 miR-206 水平与女性阿尔茨海默病患者认知和运动功能的关系及其在诊断中的价值[J]. 临床精神医学杂志, 2019, 29(4):254-257.
- [17] LU W J, ZENG L L, WANG Y, et al. Blood microRNA-15a correlates with IL-6, IGF-1 and acute cerebral ischemia [J]. Curr Neurovasc Res, 2018, 15(1):63-71.
- [18] HAUBERG M E, HOLM-NIELSEN M H, MATTHEISEN M, et al. Schizophrenia risk variants affecting microRNA function and site-specific regulation of NT5C2 by miR-206 [J]. Eur Neuropsychopharmacol, 2016, 26(9):1522-1526.
- [19] LI X, WANG S W, LI X L, et al. Knockdown of long non-coding RNA TUG1 depresses apoptosis of hippocampal neurons in Alzheimer's disease by elevating microRNA-15a and repressing ROCK1 expression [J]. Inflamm Res, 2020, 69(9):897-910.

(收稿日期:2021-02-22 修回日期:2021-10-30)

(上接第 66 页)

- accuracy of the anti-phospholipase A2 receptor antibody in the diagnosis of idiopathic membranous nephropathy: a comparison of different cutoff values as measured by the ELISA method [J]. Int Urol Nephrol, 2016, 48(6):845-849.
- [33] TIMMERMANS S A, DAMOISEAUX J G, HEERINGS-REWINKEL P T, et al. Evaluation of anti-PLA2R1 as measured by a novel ELISA in patients with idiopathic membranous nephropathy: a cohort study [J]. Am J Clin Pathol, 2014, 142(1):29-34.
- [34] TAMPOIA M, MIGLIUCCI F, VILLANI C, et al. Definition of a new cut-off for the anti-phospholipase A2 receptor (PLA2R) autoantibody immunoassay in patients affected by idiopathic membranous nephropathy [J]. J Nephrol, 2018, 31(6):899-905.
- [35] 蒋真斌, 蔡美顺, 董葆, 等. 适合中国人的抗磷脂酶 A2 受体抗体临界值的界定 [J]. 中华肾脏病杂志, 2020, 36(5):379-384.
- [36] HOFSTRA J M, DEBIEC H, SHORT C D, et al. Anti-phospholipase A2 receptor antibody titer and subclass in idiopathic membranous nephropathy [J]. J Am Soc Nephrol, 2012, 23(10):1735-1743.
- [37] JULLIEN P, SEITZ POLSKI B, MAILLARD N, et al. Anti-phospholipase A2 receptor antibody levels at diagnosis predicts spontaneous remission of idiopathic membranous nephropathy [J]. Clin Kidney J, 2017, 10(2):209-214.
- [38] KIM Y G, CHOI Y W, KIM S Y, et al. Anti-phospholipase A2 receptor antibody as prognostic indicator in idiopathic membranous nephropathy [J]. Am J Nephrol, 2015, 42(3):250-257.

(收稿日期:2021-03-15 修回日期:2021-10-26)