

• 综 述 •

外周血 miRNAs 在精神疾病认知功能障碍的研究进展*

罗佳丽, 平军娇 综述, 章 杰[△] 审校

中山市第三人民医院精神疾病遗传学联合实验室, 广东中山 528451

摘要:微小 RNA(miRNA)是基因表达转录的调节因子,可以通过与靶信使 RNA(mRNA)碱基互补配对,引起 mRNA 降解或沉默。miRNA 参与调控突触可塑性、神经发育和神经炎症等生理过程,影响精神疾病的认知功能障碍。对 miRNA 的功能研究将会为治疗精神类疾病提供新的方法,为精神疾病认知功能障碍的发生发展提供分子生物学的理论依据。该文就 miRNA 的生物学特性、作用机制,以及目前外周血 miRNA 与精神疾病认知功能障碍的研究进展进行阐述。

关键词:微小 RNA; 认知功能障碍; 精神分裂症; 抑郁症; 阿尔茨海默症; 双相情感障碍

DOI:10.3969/j.issn.1673-4130.2023.07.020 **中图法分类号:**R446.6

文章编号:1673-4130(2023)07-0871-05 **文献标志码:**A

Research progress of peripheral blood miRNAs in cognitive dysfunction of psychiatric disorders*LUO Jiali, PING Junjiao, ZHANG Jie[△]*Joint Laboratory of Psychiatric Genetic Research, the Third People's Hospital of
Zhongshan, Zhongshan, Guangdong 528451, China*

Abstract: MicroRNA (MiRNA) are regulators of gene expression and transcription, which could cause mRNA degradation or silencing by complementary pairing with target mRNA. MiRNA are involved in the regulation of synaptic plasticity, neurodevelopment and neuroinflammation, and affects the cognitive dysfunction in psychiatric disorders. The functional study of miRNA would provide a new method for the treatment of psychiatric disorders and provide the theoretical basis of molecular biology for the occurrence and development of cognitive dysfunction in psychiatric disorders. In this review, the biological characteristics and mechanism of miRNA, as well as the research progress of peripheral blood miRNA and cognitive dysfunction of psychiatric disorders are reviewed.

Key words: microRNA; cognitive dysfunction; schizophrenia; depression; Alzheimer's disease; bipolar disorder

微小 RNA(miRNA)是一种小片段、高度保守的非编码 RNA,可以与多个靶标信使 RNA(mRNA)互补碱基配对,以转录或翻译的方式沉默基因,主要参与基因的表达、蛋白翻译、mRNA 稳定性等过程。研究表明,miRNA 表达异常和 miRNA 介导基因调控参与精神疾病的神经发育障碍及认知功能障碍等方面发病机制,它的潜在作用已成为多种疾病的研究焦点。本文对 miRNA 调控的最新进展和潜在功能进行叙述,着重介绍外周血 miRNA 作为认知功能障碍相关精神疾病的新型生物学标志物和其潜在疗效。

1 miRNA 的特征

miRNA 首次发现于秀丽隐杆线虫中,之后在动植物中陆续发现数千种,大多数 miRNA 具有高度序列保守性、表达时序性和组织特异性。未成熟的

miRNA 通过 Drosha 内切酶和 Dicer 酶两步处理产生成熟的 miRNA^[1]。这个过程起始于细胞核内,可以产生大小为数百个氨基酸的初级转录本(pri-miRNA),随后 pri-miRNA 在内切酶作用下加工成有茎环状的 miRNA 前体(pre-miRNA)。pre-miRNA 会与 exportin-5 转运到细胞质中,在细胞质中由 RNA 酶剪切下,将 pre-miRNA 剪切成两条 miRNA,其中一条被降解,另一条由 Dicer 酶切割形成一个臂长度约为 22~24 个核苷酸的成熟 miRNA。成熟的 miRNA 与效应复合物(AGO 蛋白)组成 miRNA 诱导沉默复合物(miRISC),与靶基因的 mRNA 结合,介导靶基因沉默或抑制靶蛋白的翻译,调节人类 80% 的基因表达,涉及多种疾病的发生发展途径,如癌症、糖尿病和骨骼疾病^[2]。鉴于 miRNA 的作用机制,研究证实

* 基金项目:广东省医学科学研究基金项目(A2021205, A2023194);中山市医学科研项目(2022J221);中山市社会公益与基础研究项目(2021B1113)。

[△] 通信作者, E-mail:13790875171@163.com。

miRNA 参与细胞间信息传递、神经炎症、突触可塑性、神经发育及应激反应等生理过程,在神经细胞和中枢神经系统功能中的作用异常重要。同时有研究证实外周血 miRNA 表达变化与精神疾病患者神经组织变化相关,且 miRNA 也存在于外周血中,包括血浆、血清、血细胞及外泌体,可能成为更加容易获得的生物标志物,因此 miRNA 在精神医学病理机制的研究已成为关注热点。

2 miRNA 调控认知功能生物学机制

大脑神经元突触可塑性反映突触连接强度随着神经元活动的活性变化,主要表现为长时程增强和诱导长时程抑制活动,是认知过程的重要神经生物学机制。在突触可塑性调节过程中,miRNA 和 miRISC 在神经元的突触位点富集,可能负责 90% 以上突触蛋白质的靶向。同时对小鼠进行认知训练,可见 miR-132 和 miR-212 在海马体中显著增加。将 miR-132、miR-212 进行基因敲除,发现 CA3 和 CA1 神经元突触传递下降,抑制了长时程增强活动,这表明 miR-132 和 miR-212 介导大脑突触可塑性^[3]。在人类死后脑组织中发现 miR-137 在突触缺陷组织中表达升高,表明 miR-137 是调节突触生物学的重要因子^[4]。以上证据均证明 miRNA 参与大脑神经元突触可塑性,为认知功能障碍相关疾病治疗提供新思路。

miRNA 参与调控神经炎症。中枢神经系统受损后引起炎症反应并释放大细胞因子,细胞因子进入大脑引起小胶质细胞活化。小胶质细胞趋化因子受体表达增强诱导神经炎症进而导致大脑稳态可塑性、神经突触可塑性降低、神经退行性病变、神经毒性等,最终导致认知功能障碍。TANG 等^[5]发现,miR-301b 的过表达增强抑郁症小鼠的海马体小胶质细胞活化,导致认知障碍和炎症。miR-129-5p 的上调减少阿尔茨海默症(AD)模型小鼠的神经损伤和炎症反应^[6]。这表明在神经炎症过程中,miRNA 会调节细胞释放相关促炎症细胞因子,影响神经炎症生物学机制和机体的认知功能。

Tau 是微管结合蛋白,在蛋白激酶调节下,过度磷酸化形成神经纤维缠结,失去稳定微管结构功能,阻碍神经递质合成、释放及运输,诱导神经元退行性病变,损害认知功能。miRNA 可以通过 TTBK1/MAPT 轴调节 Tau 过磷酸化,与 β 淀粉样蛋白(A β) 聚集形成 A β 斑块形成^[7]。也可以与靶基因 UBE4B、STUB1 结合,促进自噬介导 Tau 降解^[8],是目前治疗 AD 的新方法。此外,miRNA 基因在大脑中的进化速度与小脑比较更快,且在前额叶皮层更为显著,而前额叶皮层是一个具有更高认知功能的大脑区域。这些观察结果表明了 miRNA 可能是大脑适应性变化、调节认知功能的重要驱动因素。

miRNA 影响着神经突触可塑性、神经发育和神经炎症等生理过程,进而影响认知功能,这预示 miR-

NA 对精神类疾病认知功能障碍的发病机制、治疗及预后提供了应用前景。近些年来,研究表明精神类疾病患者中枢神经系统和外周血中 miRNA 异常表达,且 miRNA 在精神类疾病的认知功能障碍相关研究取得了重要进展。

3 外周血 miRNA 与精神疾病的相关研究

3.1 外周血 miRNA 与精神分裂症(SZ)

SZ 是一种复杂且病因未明的精神疾病,发病风险为 0.72%,每年 SZ 给全球造成巨大的卫生经济负担^[9]。SZ 患者的临床核心症状为认知功能障碍,表现为记忆力、语言能力、执行能力和理解判断能力等下降。研究表明,miRNA 是大脑发育、神经元分化、树突状脊柱形成、突触可塑性及学习和记忆功能的重要调节因子,miRNA 异常表达和基因多态性参与 SZ 认知功能病理生理过程。HUANG 等^[10]检测 121 例 SZ 患者和 129 例健康对照者的外周血单核细胞中 miR-195 表达水平,并进行认知功能评估,发现在女性患者中 miR-195 与注意力得分、延迟记忆得分和总分之间呈负相关,表明 miR-195 可能与女性 SZ 患者的认知障碍有关。对 299 例澳大利亚地区 SZ 患者和 131 例健康对照者的外周血单核细胞进行全基因组测序,发现 miR-137 VNTR rs58335419 与 SZ 的认知障碍和皮质形态改变有关^[11]。对 150 例 SZ 患者和 102 例健康对照者的外周血白细胞进行 miR-137 rs1625579 多态性检测,并用 PANSS、威斯康星州卡片测试认知功能,发现 miR-137 rs1625579 多态性可能是影响 SZ 精神病理学表现严重程度的重要性别依赖性因素^[12]。以上研究结果均支持外周血 miRNA 参与 SZ 认知功能,为临床治疗 SZ 提供新的方向。

此外,miRNA 也通过调节神经可塑性和信号传导相关靶基因的表达,参与 SZ 认知功能障碍。在 118 例首发 SZ 患者外周血中发现 miR-195 表达升高在调节 BDNF 蛋白表达中发挥作用,从而导致 SZ 患者的认知障碍^[13]。GOU 等^[14]提出,miR-181b-5p 通过靶向 BCL-2 mRNA 和下调 SZ 患者的 BCL-2 蛋白表达来影响认知功能。通过检测 123 例首发 SZ 患者和 50 例健康对照者外周血 miR-181b-5p 和 BCL-2 mRNA 及血浆 BCL-2 蛋白水平,发现 SZ 患者 miR-181b-5p、BCL-2 mRNA 和工作记忆之间的关联,miR-181b-5p 对工作记忆的负面影响由 BCL-2 mRNA 介导。综上所述,miRNA 的异常变化与 SZ 患者的认知功能障碍密切相关,外周血 miRNA 的变化可为 SZ 临床诊断、治疗及预后提供可行性思路。

3.2 外周血 miRNA 与抑郁症(DD)认知功能

DD 是临床常见的精神疾病,我国 DD 终身患病率为 3.4%,12 个月患病率为 2.1%,且患病率呈逐年上升趋势。DD 患者普遍存在认知功能损害,涉及其执行功能、记忆障碍、工作记忆力、注意力和信息处理速度等。目前,DD 患者经过治疗后,情绪症状得到改善,

但其认知功能损害无法得到好转,因此认知功能损害已逐渐发展为 DD 的临床特征及核心诊断标准。DD 主要发病机制是神经炎症和细胞因子失衡,外周免疫系统和中枢神经系统的免疫细胞受到刺激,产生免疫反应,释放炎症因子,导致细胞凋亡、神经突触改变、神经元再生等,影响神经元正常发育、生长和成熟,导致 DD 发生,在这一过程中也伴随着 DD 患者的认知功能障碍。

miRNA 在调节神经元生理学和病理学中的表现遗传作用备受关注。在 DD 小鼠模型的海马体中发现 miR-301b 过表达激活海马体中的小胶质细胞后诱发炎症,并伴有肿瘤坏死因子- α (TNF- α)、白细胞介素(IL)-1 β 和环氧化酶-2(COX-2)释放增强,并通过激活核因子 κ B(NF- κ B)信号通路加剧了具有抑郁样行为的小鼠认知障碍和炎症^[15],该研究结果证实 miRNA 对 DD 患者的认知功能损害病因学具有重要意义。另外对 216 例 DD 患者与 200 例健康对照者的血清进行检测 miR-135a、IL-6、超敏 C 反应蛋白(hs-CRP)、TNF- α 水平,结果显示 miR-135a 表达水平与血清 IL-6、hs-CRP、TNF- α 水平呈负相关,miR-135a 可能通过调控神经炎症反应参与认知功能损害过程^[16]。这提示 DD 患者本身的外周血 miRNA 可能通过炎症反应参与认知功能损害,为 DD 认知功能损害的治疗提供了新方向。

世界卫生组织(WHO)数据表明,在全球范围内估计有超过 2.64 亿人患有 DD,其中 1.6 亿人为重度抑郁症(MDD),30%的 MDD 患者接受治疗,但治疗效果并不明显而转变成难治性 MDD^[17]。因此 MDD 发病的神经病理机制是 DD 研究所面临的一项重要挑战。有研究显示,miRNA 参与调节 MDD 患者的神经病理机制,对 MDD 患者和健康对照者的外周血进行 miRNA 检测,结果显示 MDD 患者 miR-184 表达水平较健康对照者显著下调^[18]。此外 MDD 患者外周血 miRNA 参与其认知功能障碍的病理机制。有学者对 48 例 MDD 患者和 54 例健康对照者的外周血进行 miR-34c-5p 表达检测,发现 MDD 患者的 miR-34c-5p 表达水平与语言和延迟记忆指数评分之间呈负相关,miR-34c-5p 表达水平与完成 TMT 测试 A 和 B 所需时间之间呈正相关^[19]。以上证据表明外周血 miRNA 在 DD 发病中起着重要作用,同时也参与认知功能障碍的病理机制,外周血相关 miRNA 可能作为 DD 治疗的新靶点。

3.3 外周血 miRNA 与阿尔茨海默症(AD) AD 是常见的中枢神经退行性疾病,主要临床症状为记忆力下降、认知功能减退等,可能导致患者完全失去生活自理能力,病理特征为神经元及神经突触缺失,由高磷酸化 Tau 蛋白形成的神经元纤维缠结,并在 BACE1 裂解酶作用下,与 β 淀粉样蛋白聚集形成 A β 斑块。轻度认知障碍是 AD 发展和表现出进一步严

重症状之前的状态,表现为认知功能显著变化和神经心理学测试的缺陷,但功能相对完整。目前临床上尚未发现有效治愈该类疾病的方法,寻找预防和治疗该疾病的新靶点尤为重要。近些年来研究表明,生物标志物为 AD、轻度认知障碍的治疗提供新希望,miRNA 则是生物标志物的候选者。目前的研究结果表明,miRNA 主要是调节 A β 斑块形成,参与 BACE1 基因的表达^[20]。LONG 等^[21]检测到 AD 患者脑组织的 miR-339-5p 表达水平显著下降,且与 BACE1 miRNA 结合。LIU 等^[22]检测到 AD 患者脑脊液的 miR-193b 表达水平显著下降,且 miR-193b 和 A β 42 呈负相关。此外,在 AD 患者血浆和外周血单个核细胞中 miR-34c、miR-181b 表达水平升高,且 miR-34c 表达水平与 AD 的痴呆程度呈负相关^[23]。也有研究表明,miRNA 表达差异在外周血与中枢神经系统类似,因此外周血 miRNA 可能是 AD 早期诊断和药物治疗的潜在靶点^[24]。此在不同的种族人群研究中,轻度认知障碍患者血清和血浆中 miRNA 表达存在差异。如在欧洲轻度认知障碍人群血浆中检测到,miR-181a-5p、miR-18c-5p、miR-81a 表达水平显著增加^[25]。而在北美轻度认知障碍受试者的血清和血浆标本中,miR-181c 表达水平显著下降^[26]。

3.4 外周血 miRNA 与双相情感障碍(BD) BD 是临床上常见的心境障碍疾病,主要表现为情绪转变,既有躁狂发作,又有抑郁发作。近些年来研究发现,miRNA 在 BD 患者外周血中表达异常,可能是该疾病药物治疗靶点。对 20 例 BD 患者与 20 例健康对照者血液进行检测,发现 BD 患者血液中 has-miR-140-3p 等表达上调,而 has-miR-1915-5p 等表达下调^[27]。在另一研究中,26 例 BD 患者血液中 has-let-7e-5p 和 has-miR-125a-5p 表达水平相较于健康对照者显著升高^[28]。在 BD II 型患者血清中,miR-23b-3p、miR-142-3p、miR-221-5p 和 miR-370-3p 表达水平显著升高^[29]。在 58 例 BD I 型患者血浆中,检测出 4 个 miRNA(miR-29a-3p、miR-106b-5p、miR-107 和 miR-125a-3p)表达水平显著升高^[30]。综上所述,因人群研究所取标本来源不同,miRNA 在 BD 患者中的表达差异情况存在不同,且外周血 miRNA 有望成为 BD 患者诊断的生物指标。目前关于 miRNA 表达差异与 BD 认知功能障碍方面研究很少。仅少数研究中将 BD 患者皮肤成纤维细胞进行诱导多能干细胞后分化成神经元细胞,发现该神经元细胞中 miR-128-3p 等 6 个 miRNA 表达显著上调^[30]。

4 总结及展望

认知功能障碍是精神疾病治疗的重点和难点,本文叙述外周血 miRNA 与精神疾病患者认知功能相关研究。既往研究提示 miRNA 通过调节神经元突触可塑性、神经炎症、神经纤维缠结等过程,影响 SZ、DD、AD 等疾病认知障碍病理进程。尽管大脑存在血脑屏

障,但外周血中 miRNA 与中枢神经系统差异性表达高度相关。且外周血相较于脑脊液、中枢神经系统等组织标本,具有稳定性更强、创伤更小、容易获取的优势。因此,研究外周血 miRNA 潜在应用价值具有深远意义,也能够更好地为精神类疾病认知障碍潜在诊断和治疗靶点提供新思路。但目前理论依据主要建立在小样本、基于标本试验的研究基础上,且在不同种族人群中,外周血 miRNA 表达存在差异,所以将 miRNA 作为预测及诊断的生物标志物仍需要更多基础研究 and 临床试验,以进一步明确 miRNA 作用机制,减少治疗的不良反应。

参考文献

- [1] SUN T, LI M Y, LI P F, et al. MicroRNAs in cardiac autophagy: small molecules and big role[J]. *Cells*, 2018, 7(8):104.
- [2] FAN B, LUK A O Y, CHAN J C N, et al. MicroRNA and diabetic complications: a clinical perspective[J]. *Antioxid Redox Signal*, 2018, 29(11):1041-1063.
- [3] REMENYI J, VAN DEN BOSCH M W, PALYGIN O, et al. MiR-132/212 knockout mice reveal roles for these miRNAs in regulating cortical synaptic transmission and plasticity[J]. *PLoS One*, 2013, 8(4):e62509.
- [4] SIEGERT S, SEO J, KWON E J, et al. The schizophrenia risk gene product miR-137 alters presynaptic plasticity[J]. *Nat Neurosci*, 2015, 18(7):1008-1016.
- [5] TANG C Z, ZHANG D F, YANG J T, et al. Overexpression of microRNA-301b accelerates hippocampal microglia activation and cognitive impairment in mice with depressive-like behavior through the NF-kappaB signaling pathway[J]. *Cell Death Dis*, 2019, 10(4):316.
- [6] ZENG Z, LIU Y, ZHENG W, et al. MicroRNA-129-5p alleviates nerve injury and inflammatory response of Alzheimer's disease via downregulating SOX6[J]. *Cell Cycle*, 2019, 18(22):3095-3110.
- [7] YAN Y, YAN H, TENG Y, et al. Long non-coding RNA 00507/miRNA-181c-5p/TTBK1/MAPT axis regulates tau hyperphosphorylation in Alzheimer's disease[J]. *J Gene Med*, 2020, 22(12):e3268.
- [8] SUBRAMANIAN M, HYEON S J, DAS T, et al. UBE4B, a microRNA-9 target gene, promotes autophagy-mediated Tau degradation[J]. *Nat Commun*, 2021, 12(1):3291.
- [9] HE H, LIU Q, LI N, et al. Trends in the incidence and DALYs of schizophrenia at the global, regional and national levels: results from the Global Burden of Disease Study 2017[J]. *Epidemiol Psychiatr Sci*, 2020, 29(91):e91.
- [10] HUANG X, BAO C, LV Q, et al. Sex difference in cognitive impairment in drug-free schizophrenia: association with miR-195 levels[J]. *Psychoneuroendocrinology*, 2020, 119(13):104748.
- [11] MAHMOUDI E, ATKINS J R, QUIDE Y, et al. The miR137 VNTR rs58335419 is associated with cognitive impairment in schizophrenia and altered cortical morphology[J]. *Schizophr Bull*, 2021, 47(2):495-504.
- [12] KANDRATSENKA H, NESTSIAROVICH A, GOLOE NKO I, et al. Association of miR137 with symptom severity and cognitive functioning in Belarusian schizophrenia patients[J]. *Front Psychiatry*, 2018, 9(3):295.
- [13] PAN S, FENG W, LI Y, et al. The microRNA-195 - BDNF pathway and cognitive deficits in schizophrenia patients with minimal antipsychotic medication exposure[J]. *Transl Psychiatry*, 2021, 11(1):117.
- [14] GOU M, PAN S, TONG J, et al. Effects of microRNA-181b-5p on cognitive deficits in first-episode patients with schizophrenia; mediated by BCL-2[J]. *J Psychiatr Res*, 2021, 136(27):358-365.
- [15] SHEN J, LI Y, QU C, et al. The enriched environment ameliorates chronic unpredictable mild stress-induced depressive-like behaviors and cognitive impairment by activating the SIRT1/miR-134 signaling pathway in hippocampus[J]. *J Affect Disord*, 2019, 248(22):81-90.
- [16] 林虹, 谢友许, 李启荣, 等. 抑郁症患者血清 miR-135a、miR-221 表达水平与认知功能、事件相关电位 P300 和炎症细胞因子的相关性分析[J]. *现代生物医学进展*, 2022, 22(1):173-176.
- [17] NORKEVICIENE A, GOCENTIENE R, SESTOKAITE A, et al. A systematic review of candidate genes for major depression[J]. *Medicina (Kaunas)*, 2022, 58(2):285.
- [18] MENDES-SILVA A P, FUJIMURA P T, SILVA J, et al. Brain-enriched MicroRNA-184 is downregulated in older adults with major depressive disorder: a translational study[J]. *J Psychiatr Res*, 2019, 111(8):110-120.
- [19] SUN N, YANG C, HE X, et al. Impact of expression and genetic variation of microRNA-34b/c on cognitive dysfunction in patients with major depressive disorder[J]. *Neuropsychiatr Dis Treat*, 2020, 16(5):1543-1554.
- [20] IRANIFAR E, SERESHT B M, MOMENI F, et al. Exosomes and microRNAs: New potential therapeutic candidates in Alzheimer disease therapy[J]. *J Cell Physiol*, 2019, 234(3):2296-2305.
- [21] LONG J M, RAY B, LAHIRI D K. MicroRNA-339-5p down-regulates protein expression of beta-site amyloid precursor protein-cleaving enzyme 1 (BACE1) in human primary brain cultures and is reduced in brain tissue specimens of Alzheimer disease subjects[J]. *J Biol Chem*, 2014, 289(8):5184-5198.
- [22] LIU C G, SONG J, ZHANG Y Q, et al. MicroRNA-193b is a regulator of amyloid precursor protein in the blood and cerebrospinal fluid derived exosomal microRNA-193b is a biomarker of Alzheimer's disease[J]. *Mol Med Rep*, 2014, 10(5):2395-2400.
- [23] BHATNAGAR S, CHERTKOW H, SCHIPPER H M, et al. Increased microRNA-34c abundance in Alzheimer's disease circulating blood plasma[J]. *Front Mol Neurosci*, 2014, 7(4):2.

- [24] BARROS-VIEGAS A T, CARMONA V, FERREIRO E, et al. miRNA-31 improves cognition and abolishes amyloid-beta pathology by targeting APP and BACE1 in an animal model of Alzheimer's disease[J]. Mol Ther Nucleic Acids, 2020, 19(7): 1219-1236.
- [25] ANSARI A, MAFFIOLETTI E, MILANESI E, et al. miR-146a and miR-181a are involved in the progression of mild cognitive impairment to Alzheimer's disease[J]. Neurobiol Aging, 2019, 82(31): 102-109.
- [26] GEEKIYANAGE H, JICHA G A, NELSON P T, et al. Blood serum miRNA; non-invasive biomarkers for Alzheimer's disease[J]. Exp Neurol, 2012, 235(2): 491-496.
- [27] MAFFIOLETTI E, CATTANEO A, ROSSO G, et al. Peripheral whole blood microRNA alterations in major depression and bipolar disorder[J]. J Affect Disord, 2016, 200(111): 250-258.
- [28] GECYS D, DAMBRAUSKIENE K, SIMONYTE S, et al. Circulating hsa-let-7e-5p and hsa-miR-125a-5p as possible biomarkers in the diagnosis of major depression and bipolar disorders[J]. Dis Markers, 2022, 2022: 3004338.
- [29] LEE S Y, LU R B, WANG L J, et al. Serum miRNA as a possible biomarker in the diagnosis of bipolar II disorder[J]. Sci Rep, 2020, 10(1): 1131.
- [30] CAMKURT M A, KARABABA I F, ERDAL M E, et al. MicroRNA dysregulation in manic and euthymic patients with bipolar disorder[J]. J Affect Disord, 2020, 261(22): 84-90.

(收稿日期: 2022-07-12 修回日期: 2022-12-22)

• 综 述 •

川崎病与肠道菌群

李 婧, 陈 杰 综述, 曹友德[△] 审校

湖南师范大学附属第一医院/湖南省人民医院检验科, 湖南长沙 410000

摘 要: 川崎病是一种主要发生于 5 岁以下婴幼儿的急性发热性疾病, 其特征为多系统的自限性血管炎。该病最严重的并发症为冠状动脉病变, 其已成为发达国家儿童获得性心脏病的常见病因之一。目前该病病因及免疫发病机制尚未完全清楚, 肠道菌群与川崎病的发生、发展可能存在一定联系, 该文回顾了近年来川崎病和肠道菌群相关性的研究, 以期探索防治川崎病的新方向。

关键词: 川崎病; 肠道菌群; 辅助性 T 细胞 17/调节性 T 细胞; 短链脂肪酸

DOI: 10. 3969/j. issn. 1673-4130. 2023. 07. 021 **中图法分类号:** R59

文章编号: 1673-4130(2023)07-0875-06 **文献标志码:** A

Kawasaki disease and intestinal flora

LI Jing, CHEN Jie, CAO Youde[△]

Department of Clinical Laboratory, the First Affiliated Hospital of Hunan Normal University/
Hunan Provincial People's Hospital, Changsha, Hunan 410000, China

Abstract: Kawasaki disease is an acute febrile disease that mainly occurs in infants under 5 years of age, and is characterized by multi-system self-limiting vasculitis. The most serious complication of the disease is coronary artery disease, making it one of the common causes of acquired heart disease in children in developed countries. At present, the etiology and immune pathogenesis of the disease are not yet fully understood. Recent studies have found that there is a certain connection between the intestinal flora and the occurrence and development of Kawasaki disease. In order to explore new directions for the prevention and treatment of Kawasaki disease, the article reviews the research on the correlation between Kawasaki disease and intestinal flora in recent years.

Key words: Kawasaki disease; intestinal flora; helper T cells 17/regulatory T cells; short chain fatty acids

川崎病(KD), 也称为黏膜皮肤淋巴结综合征(MCLS), 是一种侵袭多个系统的急性自限性血管炎。KD 最初表现为持续性高热(高热持续至少 5 d), 持续数天后可出现全身症状, 包括多形性皮疹、手足红斑、

单侧颈部淋巴结病变、球结膜非化脓性炎症和口腔黏膜病变^[1]。KD 主要影响 5 岁以下的儿童, 易引起中、小血管, 尤其是冠状动脉的广泛炎症及冠状动脉瘤(25%)^[2]。冠状动脉病变可导致冠状动脉狭窄和血

[△] 通信作者, E-mail: youde120@aliyun.com。