

【DOI】 10.3969 / j.issn.1671-6450.2024.02.010

论著·临床

血清 lncRNA HOTAIR、miR-197-3p 水平与精神分裂症患者精神症状及认知功能的相关性

黄伟杰, 李一兰, 王西林, 卢林生, 肖攀攀



基金项目: 2022 年度广东省医学科研基金项目 (B2022290)

作者单位: 510370 广州, 广州医科大学附属脑科医院精神科

通信作者: 王西林, E-mail: 13928847494@163.com

【摘要】 目的 探讨血清长链非编码 RNA-HOX 转录本反义基因间 RNA (lncRNA HOTAIR)、微小 RNA-197-3p (miR-197-3p) 水平与精神分裂症 (SCZ) 患者精神症状及认知功能的相关性。方法 选取 2021 年 4 月—2023 年 3 月广州医科大学附属脑科医院精神科诊治 SCZ 患者 118 例为研究对象 (SCZ 组), 并选取同期健康体检者 110 例作为健康对照组。实时荧光定量 PCR (qRT-PCR) 检测血清 lncRNA HOTAIR、miR-197-3p 水平, 对参与者进行阳性与阴性症状量表 (PANSS) 评分和认知功能评价; Pearson、Spearman 相关系数分析血清 lncRNA HOTAIR 与 miR-197-3p 水平及二者与精神症状、认知功能的相关性; 受试者工作特征 (ROC) 曲线分析血清 lncRNA HOTAIR、miR-197-3p 水平对 SCZ 的评估价值。结果 与健康对照组比较, SCZ 组血清 lncRNA HOTAIR 表达水平升高, miR-197-3p 水平降低 ($t/P=9.859/<0.001, 19.191/<0.001$)。生物信息学预测, lncRNA HOTAIR 与 miR-197-3p 存在结合位点。Pearson 相关性分析结果显示, SCZ 患者血清中 lncRNA HOTAIR 表达与 miR-197-3p 表达呈负相关 ($r=-0.543, P<0.001$)。与健康对照组比较, SCZ 组阳性症状、阴性症状、一般病理症状及总分均显著升高 ($t/P=31.623/<0.001, 28.219/<0.001, 48.918/<0.001, 39.574/<0.001$), TMT、BACS、WMS-III-SS、BVMT、HVL、CPT 以及 SCWT 中单次测验、颜色测验评分显著降低 ($t/P=6.520/<0.001, 7.666/<0.001, 4.114/<0.001, 8.191/<0.001, 5.902/<0.001, 4.985/<0.001, 13.060/<0.001, 8.938/<0.001$)。SCZ 患者 lncRNA HOTAIR 水平与阴性症状、总分呈正相关 ($r/P=0.498/<0.001, 0.507/<0.001$), 与 TMT、CPT 呈负相关 ($r/P=-0.476/<0.001, -0.485/<0.001$); miR-197-3p 与阴性症状、总分呈负相关 ($r/P=-0.408/<0.001, -0.453/0.009$), 与 TMT、CPT 呈正相关 ($r/P=0.449/0.001, 0.517/<0.001$)。血清 lncRNA HOTAIR、miR-197-3p 及二者联合预测 SCZ 发生的 AUC 分别为 0.819、0.885、0.927, 二者联合预测 AUC 显著高于各自单独预测 ($Z/P=4.580/<0.001, 2.953/0.003$)。结论 SCZ 患者体内血清 lncRNA HOTAIR 上调, miR-197-3p 下调, 与精神症状及认知功能相关。

【关键词】 精神分裂症; 精神症状; 认知功能; 长链非编码 RNA-HOX 转录本反义基因间 RNA; 微小 RNA-197-3p**【中图分类号】** R749.3 **【文献标识码】** A

The correlation between serum lncRNA HOTAIR, miR-197-3p levels and psychiatric symptoms and cognitive function in patients with schizophrenia Huang Weijie, Li Yilan, Wang Xilin, Lu Linsheng, Xiao Panpan. Department of Psychiatry, The Affiliated Brain Hospital of Guangzhou Medical University, Guangdong Province, Guangzhou 510370, China
Corresponding author: Wang Xilin, E-mail: 13928847494@163.com

Funding program: 2022 Guangdong Medical Research Fund Project (B2022290)

【Abstract】 Objective To investigate the correlation between serum long chain non coding RNA-HOX transcript antisense interRNA (lncRNA HOTAIR) and microRNA-197-3p (miR-197-3p) levels with psychiatric symptoms and cognitive function in patients with schizophrenia (SCZ). **Methods** One hundred and eighteen patients with SCZ treated in the Department of Psychiatry of Guangzhou Medical University Affiliated Brain Hospital from April 2021 to March 2023 were selected as the study subjects (SCZ group), and 110 healthy individuals who underwent physical examinations during the same period were selected as the healthy control group. Real time fluorescence quantitative PCR (qRT PCR) was used to detect serum levels of lncRNA HOTAIR and miR-197-3p, and participants were evaluated for positive and negative symptom scale (PANSS) scores and cognitive function; Pearson Spearman correlation coefficient analysis of serum lncRNA HOTAIR and miR-197-3p levels, as well as their correlation with psychiatric symptoms and cognitive function; The evaluation value of receiver operating characteristic (ROC) curve analysis of serum lncRNA HOTAIR and miR-197-3p levels for SCZ. **Results** Compared with the

healthy control group, the serum lncRNA HOTAIR expression level in the SCZ group increased, while the miR-197-3p level decreased ($t/P=9.859/<0.001$, $19.191/<0.001$). Bioinformatics predicts that there is a binding site between lncRNA HOTAIR and miR-197-3p. The Pearson correlation analysis results showed a negative correlation between lncRNA HOTAIR expression and miR-197-3p expression in the serum of SCZ patients ($r=-0.543$, $P<0.001$). Compared with the healthy control group, the positive symptoms, negative symptoms, general pathological symptoms, and total score of the SCZ group were significantly increased ($t/P=31.623/<0.001$, $28.219/<0.001$, $48.918/<0.001$, $39.574/<0.001$). TMT, BACS, WMS-III-SS, BVMT, HVLT, CPT, and SCWT were tested in a single test. The color test score significantly decreased ($t/P=6.520/<0.001$, $7.666/<0.001$, $4.114/<0.001$, $8.191/<0.001$, $5.902/<0.001$, $4.985/<0.001$, $13.060/<0.001$, $8.938/<0.001$). The level of lncRNA HOTAIR in SCZ patients is positively correlated with negative symptoms and total score ($r/P=0.498/<0.001$, $0.507/<0.001$), and negatively correlated with TMT and CPT ($r/P=-0.476/<0.001$, $-0.485/<0.001$); MiR-197-3p is negatively correlated with negative symptoms and total score ($r/P=-0.408/<0.001$, $-0.453/0.009$), and positively correlated with TMT and CPT ($r/P=0.449/0.001$, $0.517/<0.001$). The AUC predicted by serum lncRNA HOTAIR, miR-197-3p, and their combination for the occurrence of SCZ were 0.819, 0.885, and 0.927, respectively. The combined prediction of AUC was significantly higher than their individual predictions ($Z/P=4.580/<0.001$, $2.953/0.003$). **Conclusion** Serum lncRNA HOTAIR is upregulated and miR-197-3p is downregulated in SCZ patients, which is associated with psychiatric symptoms and cognitive function.

【Key words】 Schizophrenia; Mental symptoms; Cognitive function; Long non-coding RNA HOX transcript antisense intergenic RNA; Micro RNA-197-3p

精神分裂症 (schizophrenia, SCZ) 是由遗传因素与环境因素共同作用导致的严重精神疾病, 主要特征是阳性、阴性症状以及认知功能丧失, 影响全球近 1% 的人口, 其患病率的上升导致欠发达国家的负担加重^[1-2]。SCZ 症状通常出现在青春期或成年早期, 因此, 寻找能在早期阶段预测 SCZ 的生物标志物具有重要意义^[3]。长链非编码 RNA (lncRNA) 与神经发育和大脑进化有关, lncRNA HOX 转录本反义基因间 RNA (lncRNA HOTAIR) 参与许多神经系统疾病的发病机制, HOTAIR 在阿尔茨海默病 (AD) 中表达上调, 并参与其认知和炎症反应自主运动的调控^[4-5]。微小 RNA (MicroRNA, miRNA) 与多种神经精神疾病有关, miR-197-3p 参与肿瘤、炎症反应等多种病理过程, 还与神经精神疾病显著相关^[6]。研究表明, miR-197-3p 表达与抑郁症状严重程度相关^[7]。因此, 本研究通过研究 SCZ 患者血清 lncRNA HOTAIR、miR-197-3p 水平变化, 观察二者与精神症状及认知功能的相关性, 探讨其在 SCZ 发病中的作用, 报道如下。

1 资料与方法

1.1 临床资料 选取 2021 年 4 月—2023 年 3 月广州医科大学附属脑科医院精神科诊治 SCZ 患者 118 例为研究对象 (SCZ 组), 其中男 65 例, 女 53 例, 年龄 (38.25 ± 4.07) 岁, 体质指数 (BMI) 为 (21.47 ± 2.59) kg/m^2 ; 受教育年限 (13.86 ± 1.42) 年; 病程 (5.17 ± 1.52) 年; 病因: 家族遗传史 21 例, 心理因素 45 例, 环境因素 41 例, 内在因素 11 例; 合并症: 糖尿病 28 例, 高血压 9 例, 抑郁症 31 例; 吸烟史 43 例, 饮酒史 39 例。并选取

同期健康体检者 110 例作为健康对照组, 其中男 63 例, 女 47 例, 年龄 (37.58 ± 3.94) 岁, BMI (22.04 ± 2.38) kg/m^2 , 受教育年限 (13.76 ± 1.51) 年。2 组性别、年龄、BMI、受教育年限比较差异无统计学意义 ($P>0.05$), 具有可比性。本研究已经获得医院伦理委员会批准 (202103170032), 患者或家属知情同意并签署知情同意书。

1.2 病例选择标准 (1) 纳入标准: ①患者符合美国精神障碍诊断与统计手册第 5 版 (DSM-V) 中的相关标准^[8], 由 2 名及以上主治医师诊断为 SCZ; ②患者未服用抗精神病药物; ③具有小学及以上文化水平。(2) 排除标准: ①合并其他精神疾病 (如智力低下等) 或严重神经系统疾病; ②妊娠或哺乳期妇女; ③酒精及药物依赖或滥用者; ④合并未控制高血压、心脑血管、肺部疾病、甲状腺疾病等严重躯体疾病者; ⑤有严重躯体疾病和精神障碍家族史的患者。

1.3 观察指标与方法

1.3.1 血清 lncRNA HOTAIR、miR-197-3p 水平检测: SCZ 患者入院次日清晨、健康体检者体检当日采集空腹肘静脉血 5 ml, 离心分离血清, $-80\text{ }^\circ\text{C}$ 冰箱冻存待测。采用实时荧光定量 PCR (qRT-PCR) 检测血清 lncRNA HOTAIR、miR-197-3p 水平: 使用总 RNA 提取试剂盒 (北京百泰克生物技术有限公司, 批号 RP5908) 从血清样品中分离总 RNA, 分光光度计法 (上海翌圣生物科技股份有限公司, 货号 80480ES03) 对 RNA 进行浓度和纯度定量, 使用逆转录试剂盒 (北京天根生化科技公司, 批号 FP313-01) 将 miRNA 按照试剂盒说

明书反转录为 cDNA, 使用 Sequence Detection System (美国 ABI 公司, 型号 7900HT) 进行 qRT-PCR, 按照试剂盒说明书(北京天根生化科技公司, 批号 FP313-01) 检测 lncRNA HOTAIR、miR-197-3p 表达水平。反应条件: 95℃ 预变性 2 min, 95℃ 变性 15 s, 60℃ 退火/延伸 30 s, 共计 40 个循环。引物序列如下: lncRNA HOTAIR: 上游引物 5'-GCAGTGGAATGGAACGGATT-3', 下游引物 5'-CGTGGCATTCTCGTCTTGTA-3'; miR-197-3p: 上游引物 5'-AGTTGTTACCTTCTCCAC-3', 下游引物 5'-TATCGTTGACTCCAGTCCAAGTC-3'; GAPDH: 上游引物 5'-GGAGCGAGATCCCTCCAAAAT-3', 下游引物 5'-GGCTGTTGTCATACTTCTCATGG-3'; U6: 上游引物 5'-GTGCTCGCTTCGGCAGCACATATAC-3', 下游引物 5'-AAAAATGGAACGCTCACGAATTTG-3'。分别以 GAPDH、U6 为内参, 采用 $2^{-\Delta\Delta CT}$ 法计算 lncRNA HOTAIR、miR-197-3p 的相对表达量。

1.3.2 阳性与阴性症状量表(PANSS)评分: 由 2 名经过培训的精神科主治医师采用 PANSS 评分量表^[9] 对 SCZ 患者进行临床症状评价: 阳性症状(7 项, 评分 7~49 分)、阴性症状(7 项, 评分 7~49 分)、一般精神病理症状(16 项, 评分 16~112 分)。PANSS 总分及各分症状得分越高, 精神症状越严重。

1.3.3 认知功能评价: 由 2 名经过培训的精神科主治医师采用 SCZ 认知功能成套测验(MCCB)^[10] 对 SCZ 患者进行认知功能评价: 连线测验(TMT)、符号编码(BACS)、WMS-III 空间跨度(WMS-III-SS)、简明视觉记忆测验(BVMT)、霍普金斯学习记忆测验(HVLT)、持续操作测验(CPT)、Stroop 色词测验(SCWT)。对于以上 7 个测验, 主要包括执行功能、注意、言语学习、视觉记忆、工作记忆和处理速度等 6 个认知领域, 其测验评分越高认知功能越好。

1.4 统计学方法 采用 SPSS 25.0 软件分析数据。计数资料以频数或率(%)表示, 比较采用 χ^2 检验; 正态分布计量资料以均数±标准差($\bar{x}\pm s$)表示, 2 组间比较行 *t* 检验, 多组间比较采用单因素方差分析, 组间

差异进一步比较采用 SNK-*q* 检验法; Pearson、Spearman 相关分析血清 lncRNA HOTAIR 与 miR-197-3p 水平及二者与精神症状、认知功能的相关性; 受试者工作特征(ROC)曲线分析血清 lncRNA HOTAIR、miR-197-3p 水平对 SCZ 的预测价值。P<0.05 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 2 组血清 lncRNA HOTAIR、miR-197-3p 水平比较 与健康对照组比较, SCZ 组血清 lncRNA HOTAIR 表达水平升高, miR-197-3p 水平降低(P<0.01), 见表 1。

表 1 健康对照组及 SCZ 组血清 lncRNA HOTAIR、miR-197-3p 水平比较 ($\bar{x}\pm s$)

Tab.1 Comparison of serum lncRNA HOTAIR and miR-197-3p levels between healthy control group and SCZ group

组别	例数	lncRNA HOTAIR	miR-197-3p
健康对照组	110	1.00±0.11	1.00±0.10
SCZ 组	118	1.38±0.39	0.61±0.19
<i>t</i> 值		9.859	19.191
<i>P</i> 值		<0.001	<0.001

2.2 SCZ 患者 lncRNA HOTAIR、miR-197-3p 表达相关性分析 生物信息学预测, lncRNA HOTAIR 与 miR-197-3p 存在结合位点, 见图 1。Pearson 相关性分析结果显示, SCZ 患者血清中 lncRNA HOTAIR 表达与 miR-197-3p 表达呈负相关($r=-0.543, P<0.001$)。

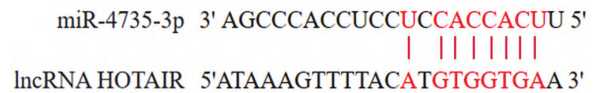


图 1 lncRNA HOTAIR 和 miR-197-3p 互补序列示意图

Fig.1 Schematic diagram of lncRNA HOTAIR and miR-197-3p complementary sequences

2.3 2 组 PANSS 评分比较 与健康对照组比较, SCZ 组阳性症状、阴性症状、一般病理症状及 PANSS 总分均显著升高(P<0.01), 见表 2。

表 2 健康对照组及 SCZ 组 PANSS 评分比较 ($\bar{x}\pm s$, 分)

Tab.2 Comparison of PANSS scores between healthy control group and SCZ group

组别	例数	阳性症状	阴性症状	一般病理症状	PANSS 总分
健康对照组	110	15.39±1.62	16.47±1.51	18.79±2.04	50.65±5.37
SCZ 组	118	24.18±2.46	23.82±2.31	40.64±4.25	88.64±8.63
<i>t</i> 值		31.623	28.219	48.918	39.574
<i>P</i> 值		<0.001	<0.001	<0.001	<0.001

2.4 2 组认知功能比较 SCZ 组 TMT、BACS、WMS-III-SS、BVMT、HVLt、CPT 以及 SCWT 中单词测验、颜色测验评分显著低于健康对照组 ($P < 0.01$), 见表 3。

表 3 健康对照组及 SCZ 组认知功能比较 ($\bar{x} \pm s$, 分)

Tab.3 Comparison of cognitive function between healthy control group and SCZ group

组别	健康对照组 (n = 110)	SCZ 组 (n = 118)	t 值	P 值
TMT	44.38 ± 10.80	35.97 ± 8.68	8.520	<0.001
BACS	42.17 ± 11.68	31.84 ± 8.52	6.666	<0.001
WMS-III-SS	17.09 ± 5.74	14.36 ± 4.24	1.114	<0.001
BVMT	43.72 ± 10.47	33.14 ± 9.08	1.911	<0.001
HVLt	47.38 ± 10.76	39.62 ± 9.05	9.902	<0.001
CPT	41.63 ± 10.49	35.24 ± 8.84	9.85	<0.001
SCWT				
单词测验	81.35 ± 16.47	53.82 ± 15.36	10.060	<0.001
颜色测验	50.83 ± 13.09	36.69 ± 10.78	9.938	<0.001

2.5 血清 lncRNA HOTAIR、miR-197-3p 表达与精神症状的相关性 Spearman 相关分析结果显示, SCZ 患者 lncRNA HOTAIR 水平与阴性症状、PANSS 总分呈正相关 ($P < 0.01$), miR-197-3p 水平与阴性症状、PANSS 总分呈负相关 ($P < 0.01$), 两者与阳性症状、一般病理症状均无相关性 ($P > 0.05$), 见表 4。

表 4 血清 lncRNA HOTAIR、miR-197-3p 表达与精神症状的相关性

Tab.4 Correlation between serum lncRNA HOTAIR, miR-197-3p expression and psychiatric symptoms

指标	lncRNA HOTAIR		miR-197-3p	
	r 值	P 值	r 值	P 值
阳性症状	0.314	0.072	-0.347	0.176
阴性症状	0.498	<0.001	-0.408	<0.001
一般病理症状	0.158	0.237	-0.268	0.357
PANSS 总分	0.507	<0.001	-0.453	0.009

2.6 血清 lncRNA HOTAIR、miR-197-3p 表达与认知功能的相关性 Spearman 相关分析结果显示, SCZ 患者 lncRNA HOTAIR 水平与 TMT、CPT 呈负相关 ($P < 0.01$), miR-197-3p 水平与 TMT、CPT 呈正相关 ($P < 0.01$), 两者与其他评分均无相关性 ($P > 0.05$), 见表 5。

2.7 血清 lncRNA HOTAIR、miR-197-3p 对 SCZ 发生的预测价值 绘制 lncRNA HOTAIR、miR-197-3p 对 SCZ 发生的预测价值 ROC 曲线, 并计算曲线下面积 (AUC), 结果显示: 血清 lncRNA HOTAIR、miR-197-3p 及二者联合预测 SCZ 发生的 AUC 分别为 0.819、0.885、0.927, 二者联合预测 AUC 显著高于各自单独预

测 ($Z/P = 4.580 / < 0.001$ 、 $2.953 / 0.003$), 见图 2、表 6。

表 5 血清 lncRNA HOTAIR、miR-197-3p 表达与认知功能的相关性

Tab.5 Correlation between serum lncRNA HOTAIR, miR-197-3p expression and cognitive function

指标	lncRNA HOTAIR		miR-197-3p	
	r 值	P 值	r 值	P 值
TMT	-0.476	<0.001	0.449	<0.001
BACS	-0.098	0.250	0.208	0.135
WMS-III-SS	-0.185	0.241	0.285	0.386
BVMT	-0.307	0.083	0.319	0.258
HVLt	-0.247	0.172	0.275	0.086
CPT	-0.485	<0.001	0.517	<0.001
单词测验	-0.068	0.307	0.268	0.357
颜色测验	-0.263	0.195	0.247	0.082

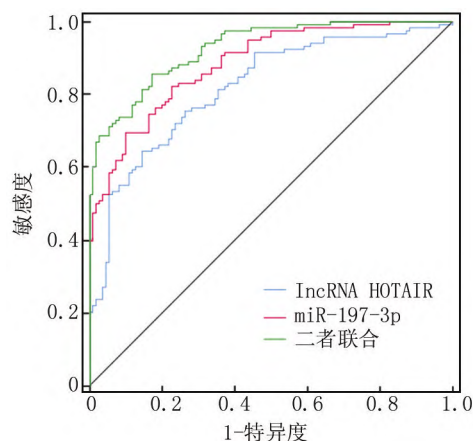


图 2 血清 lncRNA HOTAIR、miR-197-3p 表达预测 SCZ 发生的 ROC 曲线

Fig.2 ROC curve for predicting the occurrence of SCZ based on serum lncRNA HOTAIR and miR-197-3p expression

表 6 血清 lncRNA HOTAIR、miR-197-3p 表达对 SCZ 发生的预测价值

Tab.6 Predictive value of serum lncRNA HOTAIR and miR-197-3p expression for the occurrence of SCZ

指标	截断值	AUC	95%CI	敏感度	特异度	约登指数
lncRNA HOTAIR	1.11	0.819	0.763~0.867	0.754	0.736	0.491
miR-197-3p	0.71	0.885	0.836~0.923	0.695	0.900	0.595
二者联合		0.927	0.885~0.957	0.856	0.827	0.683

3 讨论

SCZ 是一种病因不明的严重精神疾病, 长期反复发作, 残疾率高, 涉及感觉、思维、情感和行为等方面^[1]。SCZ 主要症状包括阳性症状、阴性症状以及一般精神病理症状, 其中通过阳性症状 (如妄想、幻觉)

诊断 SCZ, 而阴性症状(虚弱、快感缺乏、情感迟钝、功能缺失、行为和动力丧失、社交退缩)主要表现出对 SCZ 患者功能和生活质量的不利影响^[11]。

PANSS 评分量表是评估 SCZ 症状严重程度应用最广泛的衡量标准, 具有较高信效度^[12]。本研究发现, SCZ 患者阳性症状、阴性症状、一般病理症状及总分均显著升高, 表明 SCZ 患者出现明显的临床症状。认知障碍也已成为 SCZ 的核心临床特征, SCZ 患者在处理速度、注意力、言语记忆、工作记忆、视觉记忆、言语学习和执行功能等多个领域存在不同程度的认知功能损害, 严重影响了社会能力、职业康复和独立生活, 导致 SCZ 预后不良^[13]。本研究发现, SCZ 患者 TMT、BACS、WMS-III-SS、BVMT、HVLIT、CPT 以及 SCWT 中单词测验、颜色测验评分显著低于健康对照组, 表明 SCZ 患者在处理速度、工作记忆、注意力、视觉记忆和执行功能等认知方面较差, 导致认知障碍的发生。目前, SCZ 的病情主要通过该病患者的临床表现来评估, 对疾病的早期判断还存在一定的困难。因此, 寻找有效的特异性生物标志物对 SCZ 的诊断具有重要意义。

lncRNA 是 RNA 的主要形式之一, 在 ceRNA 机制中被鉴定出来, 并在生理和病理机制中发挥重要作用, 已经发现 lncRNA 与各种精神障碍如 AD、SCZ 和自闭症谱系障碍有关^[14]。lncRNA 基因的遗传改变与 SCZ 相关, 大脑中 lncRNA 失调可作为 SCZ 诊断和治疗的潜在生物标志物, Rao 等^[15]发现, LINC00461 表达不足与 SCZ 发展有关, 可能是一个 SCZ 的潜在风险基因; Qi 等^[16]发现, linc01080 多态性可能影响 SCZ 患者的发病年龄和神经认知功能。lncRNA HOTAIR 属于同源异形盒超家族, 在调节多种细胞功能中起关键作用, 其表达失调可能会改变表观基因组并导致人类疾病。已有研究表明, lncRNA HOTAIR 的异常表达可能会影响神经元发育并参与神经性疾病的发病机制, Wang 等^[17]发现, lncRNA HOTAIR 沉默对异氟醚诱导认知功能障碍具有神经保护作用, 并能抑制神经炎症反应。此外, Sayad 等^[18]发现, lncRNA HOTAIR 中的单核苷酸多态性与伊朗人群中各种神经精神疾病的风险之间具有相关性。因此, 推测 lncRNA HOTAIR 参与 SCZ 的精神症状和认知损伤过程。本研究发现, SCZ 患者血清 lncRNA HOTAIR 表达水平显著高于健康对照组, 且与 PANSS 评分中阴性症状、总分呈正相关, 与认知功能 TMT、CPT 呈负相关, 表明血清 lncRNA HOTAIR 参与 SCZ 的精神症状和认知障碍。推测 SCZ 患者体内 lncRNA HOTAIR 表达可促进炎症反应, 抑制神经营养因子如脑源性神经营养因子表达, 引发认知障碍。

miRNA 通过附着在靶基因的非转录位点来控制靶基因表达, 进而影响细胞中的生物学和信号转导途径, 与神经发育信号传导、突触可塑性及成人神经元活动密切相关^[19]。据报道, 在大部分神经发育、神经退行性或精神疾病中, miRNA 及其调控的下游机制显著失调^[20]。目前 miRNA 在 SCZ 发病中的作用知之甚少。miR-197-3p 已被报道参与细胞增殖、凋亡、分化、转移和耐药等多种细胞过程, 在包括肿瘤在内的人类疾病的血清/细胞中检测到 miR-197-3p 表达失调。已有研究表明, miR-197-3p 是多种精神疾病的预测因子, 与神经退行性疾病(如阿尔茨海默病、抑郁)的潜在发展有关^[7, 21]。本研究发现, SCZ 患者血清 miR-197-3p 表达水平显著低于健康对照组, 且与 PANSS 评分中阴性症状、总分呈负相关, 与认知功能 TMT、CPT 呈正相关, 表明血清 miR-197-3p 参与 SCZ 的精神症状和认知障碍。且生物信息学显示, lncRNA HOTAIR 与 miR-197-3p 存在结合位点, SCZ 患者血清中 lncRNA HOTAIR 表达与 miR-197-3p 表达呈负相关。lncRNA HOTAIR 可能作为竞争的内源性 RNA 海绵化 miR-197-3p, 进而参与 SCZ 的发生发展。且进一步 ROC 曲线分析结果显示, 血清 lncRNA HOTAIR、miR-197-3p 水平均可有效诊断 SCZ 的发生, 两者联合预测价值更高, 表明同时检测 lncRNA HOTAIR、miR-197-3p 对 SCZ 的识别具有更高的价值。

综上, SCZ 患者体内血清 lncRNA HOTAIR 上调, miR-197-3p 下调, 与精神症状及认知功能相关, 可作为 SCZ 诊断的重要指标。然而本研究中 lncRNA HOTAIR 与 miR-197-3p 的具体调控机制还需进一步研究。

利益冲突:所有作者声明无利益冲突

作者贡献声明

黄伟杰:设计研究方案, 实施研究过程, 论文撰写; 李一兰:提出研究思路, 分析试验数据, 论文审核; 王西林:进行统计学分析; 卢林生、肖攀攀:实施研究过程, 资料搜集整理

参考文献

- [1] Jauhar S, Johnstone M, McKenna PJ. Schizophrenia [J]. Lancet, 2022, 399 (10323): 473-486. DOI: 10. 1016/S0140-6736 (21) 01730-X.
- [2] 吴均燕, 夏晓伟, 刘彤, 等. 首发精神分裂症患者的心理弹性与认知功能的相关性[J]. 中华医学杂志, 2021, 101 (37): 3006-3011. DOI: 10.3760/cma.j.cn112137-20210203-00341.
- Wu JY, Xia XW, Liu T, et al. The relationship of resilience with cognitive function in patients with first-episode schizophrenia [J]. Nat Med J China, 2021, 101 (37): 3006-3011. DOI: 10. 3760/cma. j. cn112137-20210203-00341.
- [3] 霍洪林, 刘肇瑞, 黄悦勤, 等. 精神分裂症患者临床特征及相关影

- 响因素[J].中国心理卫生杂志,2021,35(12):991-998.DOI:10.3969/j.issn.1000-6729.2021.12.003.
- Huo HL, Liu ZR, Huang YQ, et al. Clinical characteristics and related factors in patients with schizophrenia [J]. Chinese Mental Health Journal, 2021, 35 (12) : 991-998. DOI: 10.3969/j. issn. 1000-6729. 2021.12.003.
- [4] 赵培源,陈少昀,刘喜红. lncRNA 与 miRNA 相互作用对中枢神经系统发育的影响[J].实用医学杂志,2022,38(18):2373-2376. DOI:10.3969/j.issn.1006-5725.2022.18.022.
- Zhao PY, Chen SY, Liu HX. Interplay of lncRNA and miRNA on development of central nervous system [J]. The Journal of Practical Medicine, 2022, 38 (18) : 2373-2376. DOI: 10.3969/j. issn. 1006-5725.2022.18.022.
- [5] Lu J, Liu L, Chen J, et al. The involvement of lncRNA HOTAIR/miR-130a-3p axis in the regulation of voluntary exercise on cognition and inflammation of Alzheimer's disease [J]. Am J Alzheimers Dis Other Demen, 2022, 37 (1) : 1-10. DOI: 10.1177/15333175221091424.
- [6] 黄忠,曾义,王曦,等. miR-21 和 miR-146 a 在癫痫患者中的表达及临床意义 [J]. 疑难病杂志, 2021, 20 (2) : 134-138. DOI: 10.3969/j.issn.1671-6450.2021.02.006.
- Huang Z, Zeng Y, Wang X, et al. The expression and clinical significance of serum miR-21 and miR-146a in patients with epilepsy [J]. Chin J Diffic and Compl Cas, 20 (2) : 134-138. DOI: 10.3969/j.issn.1671-6450.2021.02.006.
- [7] Wingo TS, Yang J, Fan W, et al. Brain microRNAs associated with late-life depressive symptoms are also associated with cognitive trajectory and dementia [J]. NPJ Genom Med, 2020, 5 (1) : 6-13. DOI: 10.1038/s41525-019-0113-8.
- [8] First MB. Diagnostic and statistical manual of mental disorders, 5th edition, and clinical utility [J]. J Nerv Ment Dis, 2013, 201 (9) : 727-9. DOI: 10.1097/NMD.0b013e3182a2168a.
- [9] Shafer A, Dazzi F. Meta-analytic exploration of the joint factors of the Brief Psychiatric Rating Scale - Expanded (BPRS-E) and the positive and negative symptoms scales (PANSS) [J]. J Psychiatr Res, 2021, 138 : 519-527. DOI: 10.1016/j.jpsychires.2021.04.016.
- [10] 王川,李美娟,杨树,等.首发未服药精神分裂症患者的外周血 C 反应蛋白水平、认知功能及其相关性 [J]. 山东医药, 2021, 61 (9) : 10-13. DOI: 10.3969/j.issn.1002-266X.2021.09.003.
- Wang C, Li MJ, Yang S, et al. C-reactive protein level in peripheral blood and cognitive function in untreated patients with first - episode schizophrenia and correlation between them [J]. Shandong Medical Journal, 2021, 61 (9) : 10-13. DOI: 10.3969/j. issn. 1002-266X. 2021.09.003.
- [11] Sulejmanpasic G, Memic-Serdarevic A, Sabanagic-Hajric S, et al. The correlation of positive and negative symptoms (PANSS Scores) in patients with schizophrenia according to gender [J]. Med Arch, 2023, 77 (2) : 123-126. DOI: 10.5455/medarh.2023.77.123-126.
- [12] 胡森文,何丝迪,沈一峰,等.外周血催乳素水平对精神分裂症精神症状和认知功能的影响 [J]. 中国神经精神疾病杂志, 2021, 47 (5) : 278-282. DOI: 10.3969/j.issn.1002-0152.2021.05.005.
- Hu MW, He SD, Shen YF, et al. The study on the association of peripheral blood prolactin levels with psychotic symptoms and cognitive function in schizophrenia [J]. Chin J Ment Dis, 2021, 47 (5) : 278-282. DOI: 10.3969/j.issn.1002-0152.2021.05.005.
- [13] 朱峰,贾敏,马青艳,等.精神分裂症患者血清炎症因子变化与临床症状及认知功能的相关性 [J]. 西安交通大学学报:医学版, 2021, 42 (2) : 301-305. DOI: 10.7652/jdyxb202102023.
- Zhu F, Jia M, Ma QY, et al. Correlation of serum inflammatory factors and clinical symptoms and cognitive function in schizophrenia [J]. Journal of Xi ' an Jiaotong University (Medical Edition), 2021, 42 (2) : 301-305. DOI: 10.7652/jdyxb202102023.
- [14] Bhattacharyya N, Pandey V, Bhattacharyya M, et al. Regulatory role of long non coding RNAs (lncRNAs) in neurological disorders: From novel biomarkers to promising therapeutic strategies [J]. Asian J Pharm Sci, 2021, 16 (5) : 533-550. DOI: 10.1016/j.ajps.2021.02.006.
- [15] Rao S, Tian L, Cao H, et al. Involvement of the long intergenic non-coding RNA LINC00461 in schizophrenia [J]. BMC Psychiatry, 2022, 22 (1) : 59-65. DOI: 10.1186/s12888-022-03718-4.
- [16] Qi Y, Wei Y, Yu F, et al. Association study of a genetic variant in the long intergenic noncoding RNA (linc01080) with schizophrenia in Han Chinese [J]. BMC Psychiatry, 2021, 21 (1) : 613-620. DOI: 10.1186/s12888-021-03623-2.
- [17] Wang Y, Zhao S, Li G, et al. Neuroprotective effect of HOTAIR silencing on isoflurane-induced cognitive dysfunction via sponging miR-129-5p and inhibiting neuroinflammation [J]. Neuroimmunomodulation, 2022, 29 (4) : 369-379. DOI: 10.1159/000521014.
- [18] Sayad A, Badrlou E, Ghafouri-Fard S, et al. Association analysis between the rs1899663 polymorphism of hotair and risk of psychiatric conditions in an iranian population [J]. J Mol Neurosci, 2020, 70 (6) : 953-958. DOI: 10.1007/s12031-020-01499-7.
- [19] Zhang HC, Du Y, Chen L, et al. MicroRNA schizophrenia; Etiology, biomarkers and therapeutic targets [J]. Neurosci Biobehav Rev, 2023, 146 (1) : 10-15. DOI: 10.1016/j.neubiorev.2023.105064.
- [20] Thomas KT, Zakharenko SS. MicroRNAs in the onset of schizophrenia [J]. Cells, 2021, 10 (10) : 2679-2715. DOI: 10.3390/cells10102679.
- [21] Gullett JM, Chen Z, O'Shea A, et al. MicroRNA predicts cognitive performance in healthy older adults [J]. Neurobiol Aging, 2020, 95 (1) : 186-194. DOI: 10.1016/j.neurobiolaging.2020.07.023.

(收稿日期:2023-08-20)