

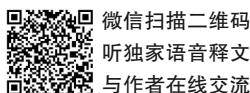
# 精神分裂症患者认知功能障碍与微小 RNA 调控表达的研究进展

陈弘旭, 黄正元, 康敏敏, 熊 鹏\*  
(昆明医科大学第一附属医院, 云南 昆明 650032  
\*通信作者: 熊 鹏, E-mail: xp6945399@163.com)

**【摘要】** 本文对精神分裂症患者认知功能障碍相关的微小 RNA (microRNA) 的种类及表达特点进行综述, 为更深入地研究精神分裂症患者认知功能障碍症状特点和分子机制、并为后续精准治疗及预后评估开辟新思路。

**【关键词】** 精神分裂症; 认知功能; microRNA

开放科学(资源服务)标识码(OSID):



中图分类号: R749.3

文献标识码: A

doi: 10.11886/scjsws20210112002

## Research progress of cognitive dysfunction and microRNA regulation in patients with schizophrenia

Chen Hongxu, Huang Zhengyuan, Kang Minmin, Xiong Peng\*  
(The First Affiliated Hospital of Kunming Medical University, Kunming 650032, China  
\*Corresponding author: Xiong Peng, E-mail: xp6945399@163.com)

**【Abstract】** In this paper, the types and expression characteristics of microRNAs related to cognitive impairment in schizophrenia patients were reviewed, so as to provide a reference for further research on the characteristics of cognitive impairment in schizophrenia patients, and to open up new ideas for further research on the molecular mechanism of cognitive impairment as well as subsequent precise treatment and prognosis evaluation.

**【Keywords】** Schizophrenia; Cognitive function; MicroRNA

精神分裂症是一组与遗传有关、病因未明并受多重因素影响的异质性重性精神疾病, 主要涉及感知觉、行为、情感及认知功能等多方面障碍, 终生患病率为 1%<sup>[1]</sup>。研究表明, 精神分裂症患者在发病早期就存在广泛的认知功能受损, 临床表现为记忆、语言、视空间、执行、计算和理解判断能力下降<sup>[2]</sup>。在生活上, 精神分裂症患者表现出独立生活能力不足, 生存质量下降, 这也是该病预后较差、致残率高的原因<sup>[3-4]</sup>。近年来, 表观遗传学研究表明, 精神分裂症患者中枢神经系统及外周血中均有微小 RNA (microRNA) 的异常表达, microRNA 与精神分裂症患者认知功能障碍相关的研究取得了重要进展, 这预示着 microRNA 对精神分裂症患者认知功能障碍的发病机制、治疗及预后提供了应用前景。尽管目前进行了相关研究, 但仍缺乏对 microRNA 与精神

分裂症患者认知功能障碍的关系特点进行系统归纳。因此, 本综述通过总结相关资料, 包括认知功能障碍相关的 microRNA 种类及其表达特点等, 为进一步研究精神分裂症患者认知功能障碍的分子机制和后续精准治疗及预后评估开辟新思路。

## 1 资料与方法

### 1.1 资料来源与检索策略

#### 1.1.1 资料来源

检索在中国知网、万方数据库、PubMed 和 ScienceDirect 收录的文献, 检索时限为 2016 年 1 月-2021 年 3 月。对国内外有关精神分裂症患者认知功能障碍与微小 RNA 关系的研究进行总结与归纳。

#### 1.1.2 检索策略

中文检索主题为“精神分裂症”“精神分裂症患者”“精神分裂症样小鼠”“精神分裂症样神经元

基金项目: 云南省科技厅-昆明医科大学应用基础研究联合专项基金(项目名称: 血清蛋白因子应用于精神分裂症认知障碍预测模型及疗效研究, 项目编号: 202001AY070001-036)

细胞”“认知功能”“认知障碍”“认知功能障碍”“认知功能损伤”“认知损伤”“微小 RNA”“microRNA”“miRNA”“磁共振”“功能磁共振”“弥散张量成像”；英文检索主题为“Schizophrenia”“Schizophrenic rat”“Schizophrenic neurons”“Cognition”“microRNA”“MRI”“fMRI”“DTI”。中文检索式：(精神分裂症 OR 精神分裂症样小鼠 OR 精神分裂症样神经元细胞) AND 认知功能 OR 微小 RNA OR miRNA OR microRNA OR 磁共振 OR 功能磁共振 OR 弥散张量成像；英文检索式：(Schizophrenia OR Schizophrenias OR Schizophrenic disorders OR disorders schizophrenic OR disorder schizophrenic OR Schizophrenic rat OR Schizophrenic neurons) AND (cognition OR cognitive dysfunction OR cognitive dysfunctions) OR (dysfunction cognitive OR cognition impairments) AND (miRNA OR microRNA) OR (MRI OR fMRI OR DTI)。

## 1.2 文献纳入与排除标准

纳入标准：①研究对象为符合《国际疾病分类（第 10 版）》(International Classification of Diseases, tenth edition, ICD-10)精神分裂症诊断标准的患者、精神分裂症样小鼠及精神分裂症样神经元细胞；②研究内容为精神分裂症患者认知功能障碍与微小 RNA 的相关性，包括作用机制、microRNA 的表达量与认知功能障碍临床特点的关系；③公开发表的中英文文献；④文献观点准确详实，具有科学性、前瞻性、创新性。排除标准：①重复发表或重复检出的文献；②无法获得全文的文献。

## 1.3 文献筛选与质量评估

严格按照文献纳入和排除标准进行文献检索和筛选。通过阅读题目及摘要进行初筛，再阅读全文进行第二次筛选，之后由第一、二作者进行交叉筛选，对有争议的文献请导师评估，通过对最终文献的针对性阅读，找出与本综述相关的内容进行归纳总结。文献整体水平较高，但同质性较低，故进行定性描述。

# 2 结 果

## 2.1 纳入文献的基本情况

初步检索共获取文献 2 113 篇，其中英文文献 1 677 篇，中文文献 436 篇。文献检索流程见图 1。

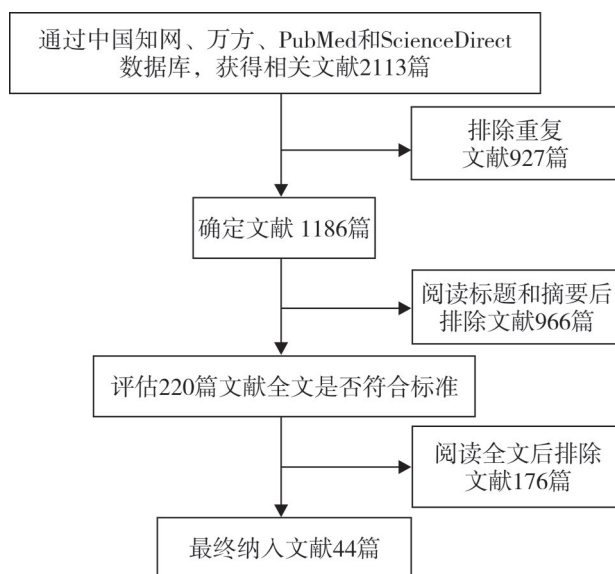


图1 文献筛选流程图

## 2.2 精神分裂症患者认知功能障碍的治疗现状

精神分裂症的症状特征包括阳性症状(幻觉、妄想、敌对等)、阴性症状(情感迟钝、情感退缩、情感交流障碍等)及认知功能障碍(注意力障碍、记忆力障碍、抽象思维障碍等)，目前对于认知功能障碍的发病机制仍不明确，现阶段认知功能障碍的治疗主要包括三个方面，其一，服用抗精神病药；其二，药物联合物理治疗；其三，心理治疗。目前虽然有多种方法有可能改善患者认知功能，但从长期结局看，仍无完整、具体的治疗方法可以确切达到改善认知功能的效果。

## 2.3 microRNA 的生物学特性

在非编码 RNA 中，microRNA 是一类在真核细胞生物中普遍存在的 RNA，位于外显子和内含子之间的基因间隔或内含子区域上，生物体内编码 miRNA 的基因首先经 RNA 聚合酶 II 或 III 作用形成“初始 miRNA”(pri-miRNA)，pri-miRNA 又在 Drosha 酶作用下剪切成“前体 miRNA”(pre-miRNA)，通过转运 Exportin-5 出核，随后在胞质中被 Dicer 酶(核糖核酸内切酶)加工成长约 22 个核苷酸的双链 miRNA，之后很快分解为成熟单链 miRNA<sup>[5]</sup>。其生物学效应是通过与特定 mRNA 结合，抑制蛋白质翻译来调控基因表达，因此，microRNA 能够精确调节包括神经元在内的所有细胞的增殖、分化、发育和凋亡，并参与免疫调控、神经元可塑性及信号传导过程。其他非编码 RNA 包括核糖体 RNA (rRNA)、转运 RNA (tRNA)、小核 RNA (snRNA) 及小核仁 RNA (snoRNA) 等多种 RNA 也在调控基因表达和维持机体生长发育

方面起着关键作用,对蛋白质合成产生重要影响<sup>[6]</sup>。microRNA 作为非编码 RNA 的重要成员之一,大约有 30% 的人类基因组基因可能是受 microRNA 调控表达的靶基因<sup>[6]</sup>,其在脑组织表达丰富并维持大脑功能。既往研究表明,相较于正常人,精神分裂症患者外周血或大脑组织中的 microRNA 表达存在异常<sup>[7]</sup>。

#### 2.4 精神分裂症患者认知功能与 microRNA

精神分裂症患者的预后与认知功能改善密切相关,认知功能在很大程度上影响着精神分裂症患者的社会适应能力及生活质量<sup>[3]</sup>。基于精神分裂症与健康人群中 microRNA 的表达谱存在差异,而 microRNA 在脑组织表达又非常丰富并维持大脑功能<sup>[7]</sup>,提示精神分裂症患者认知功能可能与 microRNA 存在联系。

##### 2.4.1 miR-195 与认知功能

研究表明,miR-195 调节一系列的靶基因及靶蛋白翻译进而影响细胞的周期、凋亡与增殖<sup>[8-10]</sup>,基因调控信号通路的异常导致神经细胞凋亡、突触可塑性下降进而引起认知功能障碍。研究显示,精神分裂症患者脑源性神经营养因子 (brain-derived neurotrophic factor, BDNF) 表达下降<sup>[11]</sup>,miR-195 可以下调精神分裂症患者大脑额叶皮层的 BDNF 表达,也会导致认知功能的降低<sup>[12-13]</sup>。Mellios 等<sup>[14]</sup>研究结果提示,在精神分裂症患者大脑前额叶皮层,miR-195 和 miR-30a 能够特异性地作用在 BDNF 的 3' UTR 端,减少 BDNF 的表达。性别方面,目前有研究表明,精神分裂症患者认知功能障碍与性别有关,仅在女性中发现 miR-195 与注意力和延迟记忆力呈负相关<sup>[15]</sup>。在动物实验中,王昉等<sup>[16]</sup>通过观察小鼠在水迷宫实验中行为学的变化发现,LNA-miR-195 抑制内源性 miR-195,导致小鼠在 Morris 水迷宫中的潜伏期延长,穿越平台位置的次数明显减少,实验的 72 小时内小鼠从平台上跳下的时间缩短,均提示记忆力下降,提示 miR-195 对精神分裂症患者认知功能具有重要作用。然而其他与细胞信号通路相关机制的研究目前仍较匮乏,进一步进行作用通路的研究仍然具有重要意义。

##### 2.4.2 miR-124 与认知功能

大脑中 miR-124 表达非常高,其通过对靶基因的降解和抑制,进而调控靶蛋白的翻译,参与对目标基因的调控。既往研究显示,miR-124 调控环磷

腺昔效应元件结合蛋白 (cAMP-response element binding protein, CREB) 基因,磷酸化的 CREB 可以促进其下游效应蛋白 BDNF 的表达,提高神经元的敏感性,从而促进神经干细胞增殖和分化,有利于神经再生<sup>[17]</sup>。上调的 miR-124 靶向调节 CREB,抑制 BDNF-TRkB-ERK 通路使神经干细胞的增殖受影响而失去神经保护作用,进而对学习记忆、细胞的增殖与分化、基因的转录产生影响<sup>[17-18]</sup>。而 Gong 等<sup>[19]</sup>研究表明,RGS4 基因的单核苷酸 s10759 [s10759(RGS4)] 可能会增加 miR-124 对精神分裂症的敏感性,通过 miR-124 的结合增加对精神分裂症的易感性产生影响,CREB 基因对认知功能的调节发挥了重要作用,BDNF 与精神分裂症的高度相关性如前所述,而二者均与 miR-124 的调节密切相关,而有研究表明,miR-124 与认知功能和社会功能呈负相关<sup>[17]</sup>。综上所述,miR-124 的异常变化与精神分裂症患者的认知功能损害密切相关,相关通路的研究有待进一步深入。

##### 2.4.3 miR-16 与认知功能

Yelick 等<sup>[20]</sup>对精神分裂症组及健康对照组外周血的 miRNA 进行比较,结果显示,精神分裂症患者外周血 miR-16 表达低于健康对照组,且 miR-16 的降低与认知功能下降及社会功能障碍具有相关性。目前 miR-16 在精神分裂症患者认知障碍的关系研究尚处于初级阶段,结果也需要得到更多验证。

##### 2.4.4 miR-137 与认知功能

律东等<sup>[21]</sup>研究表明,miR-137 基因 rs1625579 基因多态性可能与中国汉族精神分裂症患者工作记忆能力相关。采用精神分裂症简明认知评估测验量表 (Brief Assessment of Cognition in Schizophrenia, BACS) 分别对 TT、TG、GG 基因型人群进行分析,结果显示 TT 型患者的数字序列评分低于 GG 和 GT 基因型患者,语义流畅性测验、字词流畅性测验、言语记忆测验、代币运动、伦敦塔测验、符号编码测验评分 TT 与 GG 和 GT 基因型患者显差异无统计学意义,可见 rs1625579 基因多态性对认知功能障碍有一定的作用。除了 rs1625579 外,miR-137 还有其他的变异体如可变 (数目) 串联重复序列 4 (variable number tandem repeat, VETR4), Mahmoudi 等<sup>[22]</sup>研究表明,相比于没有认知功能障碍的精神分裂症患者,存在认知功能障碍的患者普遍携带 VETR4,并且出现与认知功能障碍相关的大脑形态学改变,如较厚的左



颞下回和较深的右后中央沟。这也表明 miR-137 与精神分裂症患者认知功能有关。Hill 等<sup>[23]</sup>指出, miR-137 与智商、工作记忆和情节记忆性能降低相关<sup>[24]</sup>。但有研究显示, miR-137 不是精神分裂症的易感基因, 不会直接影响病程的进展, 但可能影响认知和情感加工处理等方面的功能<sup>[25]</sup>。目前关于 miR-137 基因多态性与认知功能障碍的关系研究很多, 不同的基因型对应的认知功能障碍的特点基本上达成共识, 但其作用机制仍不明确, 可进一步对不同基因型作用的表达通路进行研究, 进而为临床治疗提供参考。

#### 2.4.5 miR-132/212 与认知功能

miR-132/212 是大脑中最丰富和最主要的功能 RNA, 具有调节多种神经元和行为表型的能力, 包括突触可塑性和数量, 突触传递效率, 树突复杂性和短期记忆及神经元的可塑性<sup>[26-29]</sup>。除神经元外, miRNA 还控制着发育中和成熟大脑中神经胶质细胞的分化和维持<sup>[30-33]</sup>。在条件恐惧或 Barnes 迷宫等行为学实验中, 小鼠训练结束后海马 miR-132 表达显著增加<sup>[34]</sup>。在小鼠模型中敲除 miR-132/212 后突触的抑制性增加<sup>[35]</sup>。在前脑神经元, miR-132 表达增加有利于提高空间记忆, 在边缘皮质和海马 CA1 区, miR-132 过度表达可损伤短期记忆, 但对长期记忆没有影响, 提示随着部位和表达水平的不同, miR-132 有双向调节作用<sup>[36]</sup>。还有研究表明, miR-132 对海马齿状回神经元树突的正确生长十分重要, 敲除 miR-132 后, 树突棘长度、大小和分支显著减少, 且 CA1 区和 CA3 区突触传递和 LTP 也减弱<sup>[37-38]</sup>。miR-132/212 的先天缺乏与空间记忆、学习和记忆回忆的缺失有关。在 MK-801 诱导的精神分裂症样小鼠中发现 miR-132 表达水平下降<sup>[39]</sup>, 这与早期 miR-132/212 敲除的研究结果一致<sup>[35, 37-38]</sup>, 可以解释精神分裂症患者认知功能的降低与 miR-132 表达下调有关。miR-132/212 表达的高低及双向调节作用与突触的生长或抑制相关, 进而影响患者的记忆能力<sup>[36]</sup>。未来可进一步对 miR-132/212 在不同脑区中的功能进行研究, 深入分析其对精神分裂症患者认知功能的影响。

#### 2.5 miRNA 与脑结构和连接之间的关系对认知功能的影响

认知功能障碍是精神分裂症的核心症状之一, 脑结构异常可能是执行功能障碍的发病基础之

一<sup>[40]</sup>。Ohtani 等<sup>[41]</sup>对 27 例精神分裂症患者及 27 例健康对照者进行 MRI 研究, 结果显示精神分裂症患者前额叶灰质中与工作记忆中央控制相关的区域体积明显缩小, 由此揭示前额叶灰质体积减小与精神分裂症患者的认知功能缺陷有相关性。关于 miR-137 基因 rs1625569 研究表明, 相比于 GT 基因, TT 等位基因在后扣带回更加活跃, 可能进一步减弱后扣带回与前扣带回/内侧前额叶皮质之间的连接, 导致精神分裂症患者工作记忆的损伤<sup>[42]</sup>。miRNA 和脑结构之间的关系对认知功能的影响是将微观基因与宏观结构相结合, 处于较前沿的研究方向。不同的认知脑区 miRNA 可能存在不同的浓度变化, 基因型的不同也可能导致认知功能的差异<sup>[42]</sup>。未来可能需要更多的数据通过计算机建立模型进行处理分析, 进一步引入生物信息学的方法对精神分裂症患者的认知功能障碍和脑结构、脑网络及基因调控联合进行研究。

### 3 总结及展望

精神分裂症患者认知功能障碍一直是精神医学领域的重点和难点, 本文综述了与认知功能有关的 microRNA 相关研究结果, 但这些研究结果未考虑患者的病程且未排除抗精神病药物的影响。同时, 尽管存在血脑屏障, 而研究表明 microRNA 在外周血与中枢神经系统的差异性表达是一致的<sup>[20]</sup>。目前对于认知功能相关靶点作用通路的研究仍匮乏, 有研究推测, 上调的 miR-124 通过调节 CREB 来调控 BDNF-TRkB-ERK 通路, 进而增加神经干细胞的增殖、发挥神经保护作用<sup>[17, 43-44]</sup>。未来可以进一步探索该通路在神经细胞中的传导与增殖分化的机制, 挖掘 miRNA-124 的功能特征并探索其上下游作用分子, 进而找到其他相关通路, 并进一步探讨 microRNA 参与调控精神分裂症患者认知功能的具体分子机制、microRNA 的浓度是否与精神分裂症病程相关以及认知功能障碍严重程度与 microRNA 水平的关系等。

### 参考文献

- [1] Chong HY, Teoh SL, Wu DB, et al. Global economic burden of schizophrenia: a systematic review [J]. *Neuropsychiatr Dis Treat*, 2016, 12: 357-373.
- [2] 马显明, 史欣慧, 冶春莲, 等. 高、低功能早发性精神分裂症老年患者社会认知能力[J]. *中国老年学杂志*, 2021, 41(7): 1524-1527.
- [3] 徐晓燕, 彭光海, 范洁, 等. 稳定期老年精神分裂症患者社会

- 认知特征与社会功能的相关性[J]. 中国老年学杂志, 2018, 38(17): 4206-4208.
- [4] Okruszek Ł, Bala A, Wordecha M, et al. Social cognition in neuropsychiatric populations: a comparison of theory of mind in schizophrenia and mesial temporal lobe epilepsy [J]. *Sci Rep*, 2017, 7(1): 484.
- [5] 张永一, 曹江北, 张宏. microRNA 在大脑认知功能调控中的作用及其作为生物学标记物的可能[J]. 解放军医学院学报, 2017, 38(2): 185-189.
- [6] 鲍晨曦. miR-195、BDNF 及 GABA 能相关基因在精神分裂症中的表达差异及药物疗效研究[D]. 上海: 上海交通大学, 2018.
- [7] 徐桥, 张卫华, 罗振. 精神分裂症患者外周血微小RNA-16、微小RNA-124、微小RNA-195 表达与认知功能和社会功能的关系[J]. 中国基层医药, 2020, 27(6): 729-732.
- [8] 鲍晨曦, 吕钦谕, 易正辉. miR-195 参与精神分裂症发病机制的研究进展[J]. 上海交通大学学报(医学版), 2018, 38(7): 815-818.
- [9] Huang X, Bao C, Lv Q, et al. MicroRNA-195 predicts olanzapine response in drug-free patients with schizophrenia: a prospective cohort study[J]. *J Psychopharmacol*, 2021, 35(1): 23-30.
- [10] Yu W, Liang X, Li X, et al. MicroRNA-195: a review of its role in cancers[J]. *Oncotargets Ther*, 2018, 11: 7109-7123.
- [11] 温科奇, 牛莉莉, 熊鹏, 等. 血清蛋白因子对精神分裂症首次发病患者的疗效预测[J]. 临床精神医学杂志, 2015, 25(6): 365-368.
- [12] 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.
- [13] Yu H, Zhang Z, Shi Y, et al. Association study of the decreased serum BDNF concentrations in amnesic mild cognitive impairment and the Val66Met polymorphism in Chinese Han [J]. *J Clin Psychiatry*, 2008, 69(7): 1104-1111.
- [14] Mellios N, Huang HS, Grigorenko A, et al. A set of differentially expressed microRNAs, including miR-30a-5p, act as post-transcriptional inhibitors of BDNF in prefrontal cortex [J]. *Hum Mol Genet*, 2008, 17(19): 3030-3042.
- [15] 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: 104748.
- [16] 王昉, 梅蕊, 彭樊, 等. microRNA-195 在小鼠早发精神分裂症发病机制中的作用[J]. 中国老年学杂志, 2017, 37(14): 3411-3412.
- [17] 刘巍. 基于 miR-124-CREB-BDNF-ERK 信号通路介导运动训练促进脑梗死大鼠内源性神经干细胞的增殖[D]. 广州: 南方医科大学, 2018.
- [18] Rajasethupathy P, Fiumara F, Sheridan R, et al. Characterization of small RNAs in alypsia reveals a role for miR-124 in constraining synaptic plasticity through CREB [J]. *Neuron*, 2009, 63(6): 803-817.
- [19] Gong Y, Wu CN, Xu J, et al. Polymorphisms in microRNA target sites influence susceptibility to schizophrenia by altering the binding of microRNAs to their targets [J]. *Eur Neuropsychopharmacol*, 2013, 23(10): 1182-1189.
- [20] Yelick J, Men Y, Jin S, et al. Elevated exosomal secretion of miR-124-3p from spinal neurons positively associates with disease severity in ALS [J]. *Exp Neurol*, 2020, 333: 113414.
- [21] 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.
- [22] Mahmoudi E, Atkins JR, Quidé 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.
- [23] Hill MJ, Donocik JG, Nuamah RA, et al. Transcriptional consequences of schizophrenia candidate miR-137 manipulation in human neural progenitor cells [J]. *Schizophr Res*, 2014, 153(1-3): 225-230.
- [24] Cosgrove D, Harold D, Mothersill O, et al. MiR-137-derived polygenic risk: effects on cognitive performance in patients with schizophrenia and controls [J]. *Transl Psychiatry*, 2017, 7(1): e1012.
- [25] 王卫平, 范卫星, 杨致蓉, 等. 微小RNA137 基因与精神分裂症的关联研究[J]. 临床精神医学杂志, 2019, 29(3): 145-148.
- [26] Hansen KF, Sakamoto K, Aten S, et al. Targeted deletion of miR-132/-212 impairs memory and alters the hippocampal transcriptome [J]. *Learn Mem*, 2016, 23(2): 61-71.
- [27] Edbauer D, Neilson JR, Foster KA, et al. Regulation of synaptic structure and function by FMRP-associated microRNAs miR-125b and miR-132 [J]. *Neuron*, 2010, 65(3): 373-384.
- [28] Impey S, Davare M, Lesiak A, et al. An activity-induced microRNA controls dendritic spine formation by regulating Rac1-PAK signaling [J]. *Mol Cell Neurosci*, 2010, 43(1): 146-156.
- [29] Remenyi J, Hunter CJ, Cole C, et al. Regulation of the miR-212/132 locus by MSK1 and CREB in response to neurotrophins [J]. *Biochem J*, 2010, 428(2): 281-291.
- [30] Hong P, Jiang M, Li H. Functional requirement of dicer1 and miR-17-5p in reactive astrocyte proliferation after spinal cord injury in the mouse [J]. *Glia*, 2014, 62(12): 2044-2060.
- [31] Howng SY, Huang Y, Ptáček L, et al. Understanding the role of dicer in astrocyte development [J]. *PLoS One*, 2015, 10(5): e0126667.
- [32] Kawase-Koga Y, Otaegi G, Sun T. Different timings of dicer deletion affect neurogenesis and gliogenesis in the developing mouse central nervous system [J]. *Dev Dyn*, 2009, 238(11): 2800-2812.
- [33] Zhang C, Ge X, Liu Q. MicroRNA-mediated non-cell-autonomous regulation of cortical radial glial transformation revealed by a dicer1 knockout mouse model [J]. *Glia*, 2015, 63(5): 860-876.
- [34] Nudelman AS, DiRocco DP, Lambert TJ, et al. Neuronal activity rapidly induces transcription of the CREB-regulated microRNA-132, in vivo [J]. *Hippocampus*, 2010, 20(4): 492-498.

- [35] Stojanovic T, Benes H, Awad A. Nicotine abolishes memory-related synaptic strengthening and promotes synaptic depression in the neurogenic dentate gyrus of miR-132/212 knockout mice [J]. *Addict Biol*, 2021, 26(2): e12905.
- [36] Hansen KF, Karelina K, Sakamoto K, et al. microRNA-132: a dynamic regulator of cognitive capacity [J]. *Brain Struct Funct*, 2013, 218(3): 817-831.
- [37] Luikart BW, Bensen AL, Washburn EK, et al. miR-132 mediates the integration of newborn neurons into the adult dentate gyrus [J]. *PloS One*, 2011, 6(5): e19077.
- [38] Remenyi J, van den Bosch MW, 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.
- [39] 张高丽, 于海川. 精神分裂症样小鼠血液中 microRNA-132 的表达分析 [J]. *国际检验医学杂志*, 2016, 37(17): 2394-2395.
- [40] 魏倩倩, 张荣荣, 彭小慧, 等. 精神分裂症执行功能与脑影像学 [J]. *中华行为医学与脑科学杂志*, 2020, 29(12): 1143-1147.
- [41] Ohtani T, Levitt JJ, Nestor PG, et al. Prefrontal cortex volume deficit in schizophrenia: a new look using 3 T MRI with manual parcellation [J]. *Schizophr Res*, 2014, 152(1): 184-190.
- [42] Zhang Z, Yan T, Wang Y, et al. Polymorphism in schizophrenia risk gene MIR137 is associated with the posterior cingulate cortex's activation and functional and structural connectivity in healthy controls [J]. *Neuroimage Clin*, 2018, 19: 160-166.
- [43] 许焯勤, 叶尘宇, 沈瑜君, 等. 血清脑源性神经营养因子与精神分裂症症状及认知功能的关系 [J]. *中国神经精神疾病杂志*, 2011, 37(7): 425-427.
- [44] 韦群武. 精神分裂症患者认知功能障碍的神经生化研究进展 [J]. *四川精神卫生*, 2012, 25(4): 247-251.

(收稿日期:2021-01-12)

(本文编辑:戴浩然)