

· 论著·临床·

基于 GEO 数据库构建精神分裂症 miRNA-mRNA 调控网络

何梅¹, 游旭¹, 杨云斌¹, 李艳萍¹, 张丽芬¹, 卢自祥¹,
张云桥¹, 龙青², 马晓², 曾勇^{2*}

(1. 红河州第二人民医院, 云南 红河 654300;

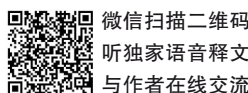
2. 昆明医科大学第六附属医院, 云南 玉溪 653100

*通信作者: 曾勇, E-mail: zengyong@kmmu.edu.cn)

【摘要】 目的 构建 miRNA-mRNA 调控网络, 为探索精神分裂症的分子遗传学发病机制研究提供新的思路。方法 于 2021 年 7 月在 GEO 数据库下载精神分裂症外周血 miRNA (GSE54578) 和死后大脑扣带回 mRNA (GSE145554) 微阵列数据集, 利用 GEO2R 获取差异表达的 miRNA 和 mRNA, 筛选具有靶向 mRNA 的差异表达 miRNA 并预测其上游潜在的转录因子; 然后, 将差异表达 miRNA 所靶向 mRNA 与 GSE145554 数据集所获取的差异表达 mRNA 取交集基因; 最后, 对交集基因实施 GO 和 KEGG 通路富集分析以揭示它们的生物学功能, 构建交集基因 PPI 网络和 miRNA-mRNA 调控网络。结果 GSE54578 共识别出 8 个上调且具有靶向 mRNA 的差异表达 miRNA, 差异表达 miRNA 共预测出转录因子 10 个; GSE145554 识别出 247 个下调的差异表达 mRNA, 取交集基因后筛选出 17 个目标 mRNA; GO 分析显示, 目标 mRNA 主要参与星形胶质细胞的分化与发育等, KEGG 通路富集分析显示, 目标 mRNA 主要参与 Rap1 和 Ras 信号传导通路等, PPI 网络分析显示, mRNA (KRAS 和 CD28) 可能是精神分裂症的关键基因。结论 基于 GEO 数据库并整合生物信息学不仅能识别精神分裂症的潜在易感基因, 并有助于构建精神分裂症 miRNA-mRNA 调控网络。

【关键词】 精神分裂症; miRNA; mRNA; 调控网络; 生物信息学; GEO

开放科学(资源服务)标识码(OSID):



微信扫码二维码

听独家语音释文

与作者在线交流

中图分类号: R749.3

文献标识码: A

doi: 10.11886/scjsws20211206001

Exploring the miRNA-mRNA regulatory network in schizophrenia based on GEO database

He Mei¹, You Xu¹, Yang Yunbin¹, Li Yanping¹, Zhang Lifan¹, Lu Zixiang¹,
Zhang Yunqiao¹, Long Qing², Ma Xiao², Zeng Yong^{2*}

(1. The Second People's Hospital of Honghe Prefecture, Honghe 654300, China;

2. The Sixth Affiliated Hospital of Kunming Medical University, Yuxi 653100, China

*Corresponding author: Zeng Yong, E-mail: zengyong@kmmu.edu.cn)

【Abstract】 **Objective** To provide a new idea for exploring the molecular genetic approach to the pathogenesis of schizophrenia via construction of microRNA-messenger RNA (miRNA-mRNA) regulatory network in schizophrenia. **Methods** The microarray datasets of GSE54578 miRNA expression profiles in peripheral blood and GSE145554 mRNA expression in the anterior cingulate in postmortem brain of schizophrenic subjects were downloaded from Gene Expression Omnibus (GEO) database since July 2021. The GEO2R was used to identify the differentially expressed miRNAs and mRNAs, screen the miRNA with target differentially expressed mRNA, and predict their potential upstream transcription factors. The overlapping genes from the mRNA targeted by the differentially expressed miRNA and the mRNA differentially expressed in GSE145554 dataset were collected. Then the biological features of hub genes were analyzed via Gene Ontology (GO) analysis and Kyoto Encyclopedia of Genes and Genomes (KEGG) pathway enrichment analysis, and the protein-protein interaction (PPI) network and miRNA-mRNA regulatory network of hub genes were constructed. **Results** A total of 8 up-regulated differentially expressed miRNAs with targeted mRNA were screened out in

基金项目: 国家自然科学基金项目(项目名称: LncRNA XIST41 通过 IL-6 调控神经炎症影响精神分裂症发病的机制研究, 项目编号: 81960254); 国家自然科学基金项目(项目名称: LncRNA LINCO1547 靶向 miR-34c-5p 促进 IL-1 β 表达影响精神分裂症发病的机制研究, 项目编号: 82060257)

GSE54578 datasets regarding schizophrenia, which involved in the regulation of 10 transcription factors, 247 down-regulated differentially expressed mRNAs were screened out in GSE145554 datasets, and 17 overlapping mRNAs were obtained. GO analysis showed that the target mRNAs were mainly involved in astrocyte differentiation and development. KEGG pathway enrichment analysis showed that the target mRNAs were mainly involved in Rap1 and Ras signaling pathways. PPI network analysis showed that the mRNAs (KRAS and CD28) might be key genes in schizophrenia. **Conclusion** The integrated bioinformatics analysis based on GEO database can identify potential susceptibility genes in schizophrenia, and it also contributes to the construction of miRNA-mRNA regulatory network in schizophrenia.

【Keywords】 Schizophrenia; miRNA; mRNA; Regulatory network; Bioinformatics; GEO

精神分裂症是一种临床表现复杂、多种因素所致的严重的慢性精神疾病^[1]。研究显示,异常的神经传递与精神分裂症的大部分临床症状有关^[2]。而小型非编码 RNA (Small non-coding RNA, miRNA) 与疾病的病理机制密切相关^[3-5],这种只有 20~22 个核苷酸的 miRNA 作为表观遗传之一,不仅在哺乳动物的脑组织内广泛参与基因的表达^[6],而且它作为转录后调控因子积极参与各种疾病的基因表达过程^[7-8]。研究表明,miRNA 与神经精神疾病(如精神分裂症)具有很强的关联性^[9-10]。虽然国内外对精神分裂症的病因研究(如遗传基因多态性、差异基因表达水平、神经影像等)积累了很多研究成果,但是至今精神分裂症的诊断仍然依赖于症状学,有别于其他疾病可以采用病理、检验、影像等辅助手段作出客观的诊断。而在实际临床工作中,医务人员的诊疗水平以及患者症状的时空变化可能会造成对精神分裂症的误诊或漏诊。因此,迫切需要识别出精神分裂症客观的分子诊断标志物以及揭示疾病发病的分子调控机制,为其早期的准确诊断和治疗提供客观依据。当今,生物信息学是利用计算机和专用软件,从整体层面揭示疾病发生机制的研究方法^[11]。而 GEO 数据库是由美国国立生物技术信息中心 (National Center for Biotechnology Information, NCBI) 建立,可免费提供大量的基因表达数据,例如芯片和高通量测序基因表达数据集。本研究基于 GEO 数据库中精神分裂症患者和健康对照样本(脑组织和外周血)的比较,整合生物信息学方法筛选出差异表达基因,并构建可能导致精神分裂症发生的 miRNA-mRNA 调控网络,以期阐明疾病的发生过程,为精神分裂症分子遗传学发病机制的探索提供参考。

1 资料和方法

1.1 资料获取

通过 NCBI 网站中 GEO Datasets 进入 GEO 数据库 (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/gds>),检索“miRNA

AND schizophrenia”,限制研究种属为 Homo sapiens,筛选出 GPL16016 平台所提供的 GSE54578 数据集,该数据集的研究对象为 15 例健康对照组和 15 例精神分裂症患者的外周血单核细胞;同样,在 GEO 数据库搜索精神分裂症患者死后大脑组织样本中 mRNA 的表达数据集,筛选出 GPL6244 平台所提供的 GSE145554 数据集,该数据集的研究对象为 12 例精神分裂症患者和 12 例健康对照组的死后大脑扣带回锥体神经细胞(浅层皮质和深层皮质)。

1.2 研究方法

1.2.1 外周血中差异表达 miRNA 的识别

利用 GEO 数据库中的 GEO2R 在线分析工具 (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/geo/geo2r>) 识别精神分裂症外周血中差异表达的 miRNA,筛选条件限制为 $P < 0.05$ 和 $|\log_2FC| > 1$, $\log_2FC < 0$ 的差异基因为下调的基因,而 $\log_2FC > 0$ 的差异基因为上调的基因。按照 P 值以及差异倍数识别 miRNA 的差异表达情况。

1.2.2 差异表达 miRNA 下游靶向基因和上游转录因子的预测

FunRich 在线软件工具 (<http://www.funrich.org/>) 可以提供如转录因子、生物学过程、细胞组成成分、分子功能和蛋白质互作功能等注释。本研究利用该软件分别获取差异表达 miRNA 的下游靶向基因和上游转录因子的信息。

1.2.3 大脑组织样本中差异表达 mRNA 数据处理

利用 GEO2R 分别对浅层和深层的锥体神经细胞 mRNA 表达值进行差异表达分析,纳入差异表达 mRNA 的标准参照提供数据集的原始论文: $P < 0.05$ 、 $\log_2FC > 0$ 为上调的差异基因, $\log_2FC < 0$ 为下调的差异基因^[12]。

1.2.4 目标 mRNA 的确定

鉴于 miRNA 具有抑制或降解其靶向 mRNA 的生物学功能,将外周血上调的 miRNA 所预测的靶

向基因与大脑样本中下调的基因取交集基因,下调 miRNA 所预测的靶向基因与大脑样本中上调的基因取交集基因,最终将交集基因确定为目标 mRNA。

1.2.5 目标 mRNA 的 GO 和 KEGG 通路富集分析

基因本体论(Gene Ontology, GO)是一种对生物数据信息整合和利用的重要工具,其涵盖 3 个经典领域:生物过程、细胞成分和分子功能;京都基因与基因组百科全书(Kyoto Encyclopedia of Genes and Genomes, KEGG)是研究基因组、生物途径、疾病、化学品和药物的高层次功能数据库;利用 Omicshare 在线工具(<https://www.omicshare.com/>)对目标 mRNA 进行 GO 注释和 KEGG 通路富集分析以揭示目标 mRNA 所参与的人体生物学功能以及富集的重要通路。

1.2.6 构建 PPI 网络与 miRNA-mRNA 调控网络

利用 String 在线软件(<https://string-db.org/>)构建目标 mRNA 的蛋白质-蛋白质互作网络(Protein-protein interaction network, PPI)信息,将各蛋白映射至 String 数据库,在综合得分 ≥ 0.15 的条件下建立互作网络,具有互作关系的目标 mRNA 被认为在精神分裂症的发病机制中可能存在更强的关联,最终构建 miRNA-mRNA 调控网络。

2 结 果

2.1 芯片数据中差异表达 miRNA 的识别

采用 GEO2R 在线工具对 GSE54578 数据集中 15 例健康对照组和 15 例精神分裂症患者的外周血单核细胞 miRNA 表达值进行差异分析,共识别出 29 个显著差异表达的上调 miRNA,其中前 10 个上调 miRNA 的差异倍数和 *P* 值见表 1。

表 1 外周血单核细胞中筛选出前 10 个显著差异表达的上调 miRNA

miRNA ID	logFC	<i>P</i>
hsa-miR-664-5p	2.165 56	0.000 024 4
hsa-miR-26b-5p	1.750 19	0.032 379 8
hsa-miR-151a-5p	1.734 92	0.014 193 9
hsa-miR-574-5p	1.624 92	0.000 028 7
hsa-miR-3149	1.584 58	0.000 047 9
hsa-miR-182-5p	1.511 92	0.037 860 9
hsa-miR-3924	1.486 45	0.000 174 7
hsa-miR-325	1.456 98	0.002 134 2
hsa-miR-96-5p	1.448 29	0.034 794 9
hsa-miR-4756-3p	1.408 22	0.013 490 2

2.2 差异表达 miRNA 靶向基因和转录因子的预测

采用 FunRich 在线工具对 29 个差异表达的 miRNA 进行差异分析,最终筛选出 8 个具有靶向基因的 miRNA。转录因子是一组能与目标基因 5' 端上游特定序列专一性结合,保证目标基因能够在特定的时间与空间中表达的蛋白质分子,其通过改变宿主细胞的基因表达可促进疾病的发生。因此,利用 FunRich 在线工具预测差异表达 miRNA 的上游转录因子,获取前 10 个差异显著的转录因子:EGR1、SP1、POU2F1、SP4、NKX6-1、ZFP161、FOXA1、MEF2A、SOX1、HOXA5。见表 2。

表 2 8 个上调的差异表达 miRNA 所靶向 mRNA 的数目

miRNA ID	靶基因数目
hsa-miR-26b-5p	11
hsa-miR-151a-5p	8
hsa-miR-182-5p	487
hsa-miR-96-5p	449
hsa-miR-146a-5p	55
hsa-miR-155-5p	152
hsa-miR-15a-5p	696
hsa-miR-4429	89

2.3 目标 mRNA 的识别

鉴于 miRNA/mRNA 呈负反馈调控关系,将 8 个上调 miRNA 所靶向的 mRNA 分别与 GSE145554 数据集中大脑扣带回浅层皮质和深层皮质锥体神经细胞所筛选的下调 mRNA 取交集基因。结果显示:大脑扣带回浅层皮质有 57 个 mRNA,深层皮质有 190 个 mRNA,共 247 个下调的差异表达 mRNA; hsa-miR-26b-5p、hsa-miR-151a-5p 和 hsa-miR-4429 的靶基因与深浅皮层下调 mRNA 均无交集基因; hsa-miR-182-5p 的靶基因与深浅皮层下调 mRNA 具有 6 个交集基因(LICAM、NRN1、AK3、LSM14A、RNF144B、GCNT1), hsa-miR-96-5p 的靶基因与下调 mRNA 具有 5 个交集基因(AK3、GINM1、TM9SF4、RLIM、GCNT1), hsa-miR-146a-5p 的靶基因与下调 mRNA 具有 1 个交集基因(KBTBD4), hsa-miR-155-5p 的靶基因与下调 mRNA 具有 2 个交集基因(LSM14A、KRAS), hsa-miR-15a-5p 的靶基因与下调 mRNA 具有 8 个交集基因(PELI2、NRN1、CD28、RNF144B、RASSF5、CCDC85C、ARHGDI A、TBP)。共 5 个 miRNA 与 17 个下调 mRNA 具有互作关系,这 17 个 mRNA 被确定为目标 mRNA。见图 1。

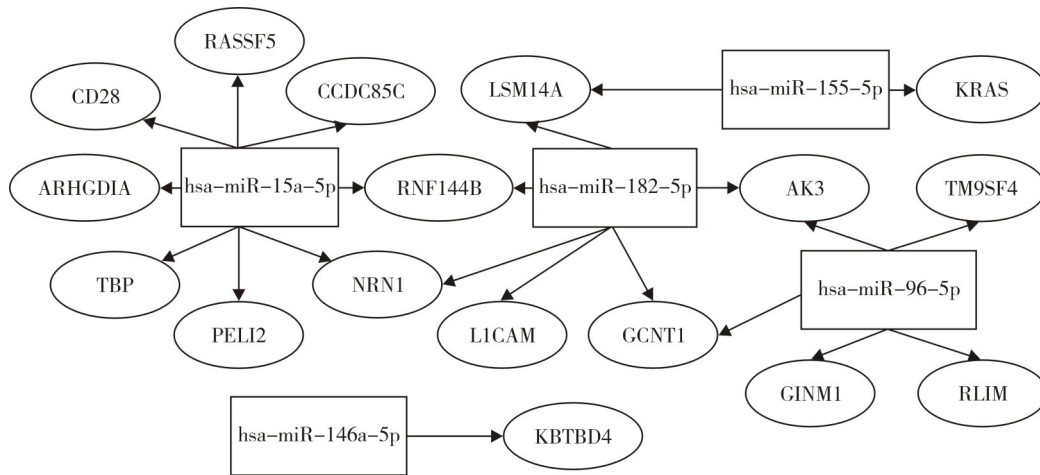


图 1 5 个 miRNA 与 17 个下调 mRNA 的互作关系

2.4 目标 mRNA 的 GO 和 KEGG 通路富集分析

GO 注释结果显示:生物过程中,靶基因显著富集于内分泌信号通路、X 染色体失活调节剂量补偿、前脑星形胶质细胞分化与发育、轴突发生正调控、蛋白质多泛素化以及 Toll 信号通路的调控等;细胞组成成分中,靶基因显著富集于免疫突触、雄性原核、转录因子 TFIIA 复合物、雌性原核、转录前启动复合体、信使核糖核蛋白复合物以及轴突生长;分子功能中,靶基因显著富集于三磷酸核苷酸激酶活性、泛素蛋白连接酶活性、Rho GDP 解离抑制剂活性、TFIIB 类转录因子结合、泛素蛋白转移酶活性以及轴突导向受体活性。KEGG 通路富集分析结果显示:靶基因主要富集于非小细胞肺癌、T 细胞受体

信号通路、神经营养因子信号通路、细胞衰老、轴突引导、病毒致癌作用、Rap1 信号通路、HTLV-1 感染以及 Ras 信号通路等。

2.5 构建蛋白互作网络及 miRNA-mRNA 调控网络

将目标 mRNA 导入 String 数据库,获得 17 个节点和 11 个边缘的蛋白互作网络。这 11 个蛋白均有其靶向的 miRNA, hsa-miR-15a-5p 可靶向 CD28、RNF144B、RASSF5、ARHGDI、TBP; hsa-miR-96-5p 靶向 AK3、TM9SF4、RLIM、GCNT1; hsa-miR-155-5p 靶向 KRAS; hsa-miR-182-5p 靶向 LICAM、AK3、RNF144B、GCNT1。最终构建精神分裂症 miRNA-mRNA 调控网络。见图 2、图 3。

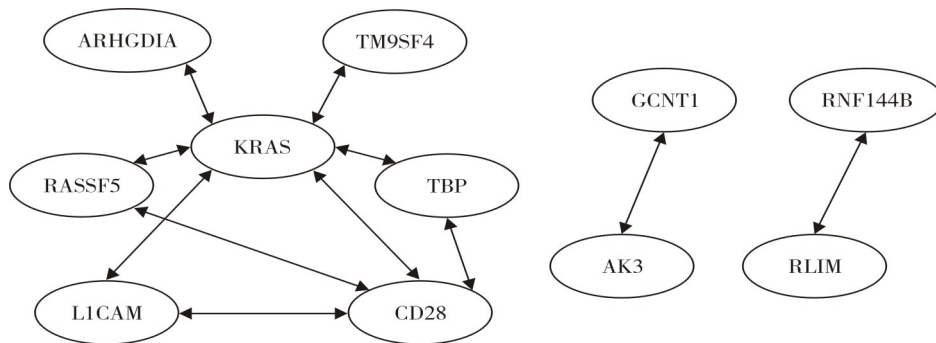


图 2 目标 mRNA 的蛋白互作网络分析图

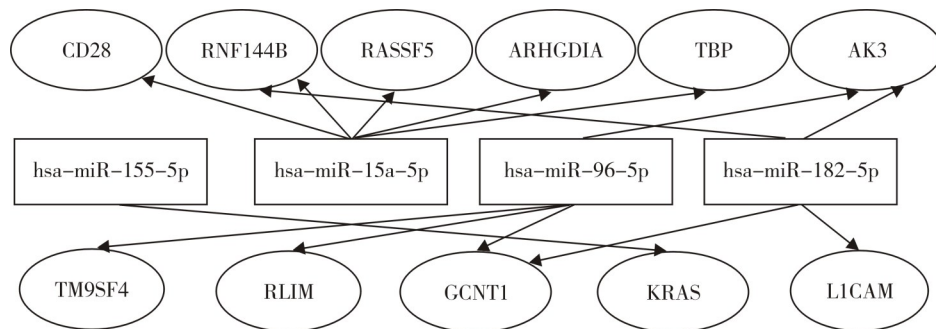


图 3 精神分裂症 miRNA-mRNA 调控网络

3 讨 论

脑组织和外周血中的 miRNA 对其靶向基因调控失调可能是精神分裂症的发病机制之一^[13-16]。本研究对 GEO 数据库中的精神分裂症外周血单核细胞 miRNA 数据集进行差异分析,共识别出 29 个上调的差异表达 miRNA,但最终筛选出 8 个具有靶向 mRNA 的 miRNA。由于转录因子和 miRNA 之间可发挥相互的调控作用^[17],并共同对 mRNA 的转录及翻译产生影响,这种生物过程被认为是细胞代谢的调节剂^[18]。本研究利用 FunRich 在线工具预测出 miRNA 的前 10 个显著差异的转录因子,其中 EGR1 是精神分裂症的易感基因:EGR1 表达异常可能与精神分裂症的发病密切相关^[19];EGR1 的功能表现为积极参与突触可塑性和突触传递,且 EGR1 所参与的突触调控网络失衡是导致精神分裂症发生的重要病理基础^[20]。因此,推测 EGR1 作为上游转录因子参与 8 个 miRNA 的基因表达可能是精神分裂症的发病原因之一。

8 个差异表达 miRNA 的靶基因与 GSE145554 数据集所获取的差异表达 mRNA 取交集基因,共筛选出 17 个下调的目标 mRNA。GO 功能注释分析显示:它们积极参与神经系统的生物学功能,如正向调控轴突的发生、前脑星形胶质细胞的分化及发育;KEGG 通路富集分析显示:靶向基因积极参与人体的重要信号通路,其中 4 条信号通路与精神分裂症密切相关,如 Ras 信号通路、Rap1 信号通路、脑源性神经营养因子信号通路以及轴突引导信号通路,与既往研究结果一致^[21-24]。这些目标 mRNA 均具有精神分裂症潜在分子标志物的可能。

PPI 网络分析显示:17 个目标蛋白只有 11 个具有互作关系,而在 7 个目标蛋白构成最大的互作网络中,KRAS 原癌基因为核心基因,CD28 为免疫相关基因。已有研究显示,KRAS 原癌基因与精神分裂症具有相关性,其剪切变体与少突胶质细胞维持轴突的髓鞘功能相关^[25];精神分裂症与健康对照组的样本中参与 MAPK 通路的 KRAS 存在差异表达水平,差异有统计学意义^[26]。同时,免疫功能与精神分裂症的相关性研究显示:循环细胞因子、氧化应激和炎症因子标志物所致的免疫功能障碍与精神分裂症具有明显关联,而这种免疫障碍可能是精神分裂症从首发精神病演变为慢性病态的主要原因^[27]。而本研究所识别的 CD28 参与的免疫功能也可能诱发精神分裂症^[28-30]。因此,本研究连接度最高的 2 个基因(KRAS 与 CD28)可以做为精神分裂症

的易感基因。而且,miRNA-mRNA 调控网络的结果显示,hsa-miR-15a-5p 靶向调控 CD28,hsa-miR-155-5p 靶向调控 KRAS。KRAS 与 ARHGDI1、TM9SF4、TBP、RASSF5、L1CAM、CD28 具有蛋白互作关系,CD28 与 KRAS、TBP、L1CAM 具有蛋白互作关系,结果表明,miRNA-mRNA 调控网络参与疾病的发生机制是错综复杂的,且不是单一的某个基因就可以决定疾病的病理过程。

本研究利用 GEO 数据库并整合生物信息学方法构建精神分裂症 miRNA-mRNA 调控网络的研究方法为探索精神分裂症的发病机制提供了一定参考价值。本研究局限性在于:①GEO 数据库中的 GSE54578 和 GSE145554 数据集原始样本数量较少;②缺乏在精神分裂症大样本中对 miRNA 和 mRNA 实施表达量验证;③缺乏在体外细胞系中验证 miRNA-mRNA 的互作关系。

参考文献

- [1] McCutcheon RA, Reis Marques T, Howes OD. Schizophrenia—an overview[J]. *JAMA Psychiatry*, 2020, 77(2): 201-210.
- [2] Dienel SJ, Lewis DA. Alterations in cortical interneurons and cognitive function in schizophrenia [J]. *Neurobiol Dis*, 2019, 131: 104208.
- [3] Zhang L, Lu Q, Chang C. Epigenetics in health and disease[J]. *Adv Exp Med Biol*, 2020, 1253: 3-55.
- [4] Matsuyama H, Suzuki HI. Systems and synthetic microRNA biology: from biogenesis to disease pathogenesis [J]. *Int J Mol Sci*, 2019, 21(1): 132.
- [5] Saliminejad K, Khorram Khorshid HR, Soleymani Fard S, et al. An overview of microRNAs: biology, functions, therapeutics, and analysis methods [J]. *J Cell Physiol*, 2019, 234(5): 5451-5465.
- [6] Kim CK, Pak TR. miRNA degradation in the mammalian brain [J]. *Am J Physiol Cell Physiol*, 2020, 319(4): C624-C629.
- [7] Bartel DP. Metazoan microRNAs [J]. *Cell*, 2018, 173(1): 20-51.
- [8] Kozomara A, Birgaoanu M, Griffiths-Jones S. miRBase: from microRNA sequences to function [J]. *Nucleic Acids Res*, 2019, 47(D1): D155-D162.
- [9] Smigielski L, Jagannath V, Rössler W, et al. Epigenetic mechanisms in schizophrenia and other psychotic disorders: a systematic review of empirical human findings [J]. *Mol Psychiatry*, 2020, 25(8): 1718-1748.
- [10] Cao H, Baranova A, Yue W, et al. miRNA-coordinated schizophrenia risk network cross-talk with cardiovascular repair and opposed gliomagenesis [J]. *Front Genet*, 2020, 11: 149.
- [11] Gauthier J, Vincent AT, Charette SJ, et al. A brief history of bioinformatics [J]. *Brief Bioinform*, 2019, 20(6): 1981-1996.
- [12] Wu X, Shukla R, Alganem K, et al. Transcriptional profile of

- pyramidal neurons in chronic schizophrenia reveals lamina-specific dysfunction of neuronal immunity [J]. *Mol Psychiatry*, 2021, 26(12): 7699–7708.
- [13] Rey R, Suaud-Chagny MF, Dorey JM, et al. Widespread transcriptional disruption of the microRNA biogenesis machinery in brain and peripheral tissues of individuals with schizophrenia [J]. *Transl Psychiatry*, 2020, 10(1): 376.
- [14] Geaghan MP, Atkins JR, Brichta AM, et al. Alteration of miRNA-mRNA interactions in lymphocytes of individuals with schizophrenia [J]. *J Psychiatr Res*, 2019, 112: 89–98.
- [15] Chen J, Zhao X, Cui L, et al. Genetic regulatory subnetworks and key regulating genes in rathippocampus perturbed by prenatal malnutrition: implications for major brain disorders [J]. *Aging (Albany NY)*, 2020, 12(9): 8434–8458.
- [16] Li R, Wang Q, Qiu Y, et al. A potential autophagy-related competing endogenous RNA network and corresponding diagnostic efficacy in schizophrenia [J]. *Front Psychiatry*, 2021, 12: 628361.
- [17] Mullany LE, Herrick JS, Wolff RK, et al. MicroRNA-transcription factor interactions and their combined effect on target gene expression in colon cancer cases [J]. *Genes Chromosomes Cancer*, 2018, 57(4): 192–202.
- [18] Dharap A, Pokrzywa C, Murali S, et al. Mutual induction of transcription factor PPAR γ and microRNAs miR-145 and miR-329 [J]. *J Neurochem*, 2015, 135(1): 139–146.
- [19] Hu TM, Chen SJ, Hsu SH, et al. Functional analyses and effect of DNA methylation on the EGR1 gene in patients with schizophrenia [J]. *Psychiatry Res*, 2019, 275: 276–282.
- [20] Etemadikhah M, Niazi A, Wetterberg L, et al. Transcriptome analysis of fibroblasts from schizophrenia patients reveals differential expression of schizophrenia-related genes [J]. *Sci Rep*, 2020, 10(1): 630.
- [21] Paskus JD, Herring BE, Roche KW, et al. Kalirin and trio: RhoGEFs in synaptic transmission, plasticity, and complex brain disorders [J]. *Trends Neurosci*, 2020, 43(7): 505–518.
- [22] Zhao XF, Kohen R, Parent R, et al. PlexinA2 forward signaling through Rap1 GTPases regulates dentate gyrus development and schizophrenia-like behaviors [J]. *Cell Rep*, 2018, 22(2): 456–470.
- [23] Mohammadi A, Amooeian VG, Rashidi E. Dysfunction in brain-derived neurotrophic factor signaling pathway and susceptibility to schizophrenia, Parkinson's and Alzheimer's diseases [J]. *Curr Gene Ther*, 2018, 18(1): 45–63.
- [24] Wang Z, Li P, Wu T, et al. Axon guidance pathway genes are associated with schizophrenia risk [J]. *Exp Ther Med*, 2018, 16(6): 4519–4526.
- [25] Tavares R, Wajnberg G, Scherer NM, et al. Unveiling alternative splice diversity from human oligodendrocyte proteome data [J]. *J Proteomics*, 2017, 151: 293–301.
- [26] Igolkina AA, Armoskus C, Newman JRB, et al. Analysis of gene expression variance in schizophrenia using structural equation modeling [J]. *Front Mol Neurosci*, 2018, 11: 192.
- [27] Uptegrove R, Khandaker GM. Cytokines, oxidative stress and cellular markers of inflammation in schizophrenia [J]. *Curr Top Behav Neurosci*, 2020, 44: 49–66.
- [28] Müller N. Inflammation in schizophrenia: pathogenetic aspects and therapeutic considerations [J]. *Schizophr Bull*, 2018, 44(5): 973–982.
- [29] Mak M, Misiak B, Frydecka D, et al. Polymorphisms in immune-inflammatory response genes and the risk of deficit schizophrenia [J]. *Schizophr Res*, 2018, 193: 359–363.
- [30] Sahbaz C, Zibandey N, Kurtulmus A, et al. Reduced regulatory T cells with increased proinflammatory response in patients with schizophrenia [J]. *Psychopharmacology (Berl)*, 2020, 237(6): 1861–1871.

(收稿日期:2021-12-06)

(本文编辑:戴浩然)