

microRNAs 与精神科常见疾病

李辰¹, 韩柏^{2,3}

1. 山西医科大学第一临床医学院, 山西 太原 030001; 2. 山西医科大学第一医院精神科, 山西 太原 030001;
3. 武警总医院眩晕病研究所, 北京 100039

关键词: microRNAs; 精神分裂症; 抑郁症; 焦虑症; 发病机制

中图分类号: R 749 **文献标识码:** A **文章编号:** 1674-8182(2015)12-1672-03

microRNAs (miRNAs) 是存在于真核生物的一类由内源基因编码的非编码单链小分子 RNA, 长约 21 ~ 23 个核苷酸。miRNAs 作为转录后基因表达的开关和精细调节器参与了包括细胞增殖、分化和凋亡, 机体造血、神经发育、脂肪代谢和胰岛素分泌等重要的生命过程。研究显示 miRNAs 广泛参与了精神科常见疾病的发病过程, 本文就近年来国内外 miRNAs 与精神分裂症、抑郁症、焦虑症的相关性研究进行综述, 以了解该领域的研究进展, 可能为精神科常见疾病的发病机制提供新的思路, 为有效治疗提供新的线索。

1 miRNAs

1.1 miRNAs 的发现 1993 年, Lee 等^[1] 在秀丽隐杆线虫中发现了第一个被确认的 miRNA: lin-4。此后, miRNAs 作为本世纪医学生物学的重大发现之一吸引着大批学者的目光。研究者陆续在包括果蝇、植物、人类等多个生物物种中鉴别出 miRNAs。到目前为止, 动植物及病毒中已经发现了 28 645 个 miRNAs 分子。据 miRBase 21.0 版数据显示, 人类成熟的 miRNAs 已增至 2581 条。

1.2 miRNAs 的形成 miRNAs 生成的最初形式是由编码 miRNAs 的基因在 RNA 聚合酶 II 作用下转录生成具有帽子结构和多聚腺苷酸尾的长约 300 ~ 1 000 个碱基的初级转录产物 (pri-miRNA)。pri-miRNA 于核内在 RNase III 核酸酶 Drosha 和辅助因子 Pasha 作用下加工成长度约为 70 ~ 90 碱基的前体 miRNA (pre-miRNA)。pre-miRNA 在核输出蛋白 exportin5 及 G 蛋白因子 Ran 的帮助下转运至细胞质。胞质中 pre-miRNA 经 Dicer 酶切割为长约 21 ~ 23 个碱基的成熟 miRNAs。

1.3 miRNAs 的功能 成熟 miRNAs 与靶基因 mRNA 的 3' 端非编码区 (3' UTR) 以碱基完全配对的方式结合, 可直接降解 mRNA (植物中常见); 当两者以不完全配对的方式结合时, 可抑制 mRNA 的翻译过程 (哺乳动物中普遍), 从而发挥对转录后基因表达的调控作用。miRNAs 还可通过对启动子位点的组蛋白修饰和 DNA 甲基化调控基因的表达^[2]。miRNA 和靶基因 mRNA 可形成一对多及多对一的调控表达方式, 形成复

杂的调控网络广泛参与机体造血、神经发育、肝脏再生、脂肪代谢和胰岛素分泌等重要的生理过程。

研究显示 miRNAs 的表达失调可导致人体多个系统疾病的发生。已提示在癌症^[3-4]、心血管疾病^[5-6]、神经系统疾病^[7-8] 中 miRNAs 都出现了表达异常。此外, 研究者发现 miRNAs 在精神科常见疾病精神分裂症、抑郁症、焦虑症的发病中也起到至关重要的作用。

2 miRNAs 与精神分裂症

精神分裂症是以认知、思维、情感、行为等多方面障碍及精神活动的失调为主要表现的精神障碍性疾病, 具有发病率患病率高、治愈率低的特点。据统计, 精神分裂症的人群患病率约为 1%, 我国精神分裂症患者数量高达 1 780 万。精神分裂症的病因至今仍不明确, 影响其发病机制的因素主要集中在遗传因素、神经生化、脑结构异常、神经发育异常、社会心理因素等方面。迄今为止, 越来越多的证据表明 miRNAs 在精神分裂症的发病中具有重要作用。

2.1 精神分裂症患者脑内、脑脊液、外周血中存在 miRNAs 的差异表达 Perkins 等^[9] 首次采用微阵列芯片技术分析了 15 名精神分裂症患者和 21 名正常人大脑背外侧前额叶皮质 (DLPFC) 264 种 miRNAs 的表达水平, 发现 16 个 miRNAs 的表达出现异常, 其中 15 个 miRNAs 表达明显减少, 包括 miR-26b、miR-29b、miR-30b、miR-106b, 1 个表达增加。研究进一步随机抽取 4 名患者和 4 名对照进行定量 PCR 的验证, 其结果与基因芯片技术的 miRNAs 表达结果基本一致, 但 miR-7 基因在定量 PCR 中表达上调。Santarelli 等^[10] 在 37 例精神分裂症患者尸体大脑 Brodmann 46 区中发现了 28 个差异表达的 miRNAs。除对患者大脑皮质尸检发现 miRNAs 的差异表达, 在精神分裂症患者脑脊液和外周血中也检测出 miRNAs 表达异常。Gallego 等^[11] 比较 4 名精神分裂症患者及 4 名对照脑脊液和外周血中 miRNAs 的表达水平, 发现 95 种 miRNAs 在脑脊液中表达强烈, 使用 qPCR 对基因芯片结果进行确定, 发现脑脊液和外周血中 let 7b、miR-9、miR-328 的表达具有显著差异。Sun 等^[12] 采集 25 名精神分裂症患者和 13 名健康人的外周血和外周血单核细胞, 发现患者血浆中 miR-132、miR-195、miR-30e、miR-7 及单核细胞中的 miR-212、miR-34a、miR-30e 表达上调。由此可见, miRNAs 的差异表达在精神分裂症患者脑内、脑脊液、外周血中广泛存在。目前精神分裂症诊断主要依靠患者临床症状、病程及医生的

主观判断,而 miRNAs 与精分的相关性研究有望使 miRNAs 成为精分诊断的有效生物标记物,以弥补主观诊断的缺陷。

2.2 miRNAs 通过对靶基因进行调控作用于精神分裂症 Beveridge 等^[13]通过生物信息学的靶基因预测和通路分析发现 miR-181b 可抑制钙传感基因 visinin-like 1 (VSNL1) 和人离子型谷氨酸受体亚型基因 (GRIA2) 的表达。VSNL1 可参与突触传递及神经发育,与钙信号调节有关。而 GRIA2 在突触可塑性及学习和记忆的形成中扮演重要的角色,此外精神分裂症患者体内 VSNL1 和 GRIA2 的表达下调,可见两者与精神分裂症的发生关系密切。脑源性神经营养因子 (BDNF) 可促进神经元的增殖、分化及受损后的修复,维持突触的长时程增强效应,与认知能力有关。Mellios 等^[14]发现精神分裂症患者大脑神经肽 Y 和生长抑素基因表达缺乏,二者又同时受 BDNF 的调控,而 miR-195 可调控 BDNF 的表达,提示 miR-195 可通过调控靶基因 BDNF 参与精神分裂症的发病。MiR-195 和 miR-107 作用的靶基因还包括神经调节蛋白 1 (NRG1) 和早期生长因子蛋白基因 (ERG3)。NRG1 基因为精神分裂症的候选易感基因,参与了精神分裂症患者的认知功能缺陷^[15],NRG1 信号传导异常可导致精神分裂症患者脑病理学改变。而 ERG3 被认为与精神分裂症的发病高度相关,ERG3 与 miRNAs 共同参与神经系统的信号传导和调控^[16]。

2.3 miRNAs 与精神分裂症基因的单核苷酸多态性 单核苷酸多态性 (SNP) 指基因组上单个核苷酸的转换、缺失和插入等变异导致的 DNA 序列多态性,是人类最常见可遗传变异之一。Sujitha 等^[17]收集了印度南部泰米尔族 266 例患者及 272 例对照的血样,研究 5-HT 受体基因 (5-HT2A) 的 SNPs 与精神分裂症发生的关系,结果表明 5-HT2A 的 SNPs (rs6311 和 rs6313) 与精神分裂症具有相关性,并且患者 G 和 C 等位基因频率高于对照组。Begemann 等^[18]研究了与突触调节有关的 complexin 2 基因 (CPLX2) 多态性与精神分裂症的相关性,发现 CPLX2 基因的 6 个 SNPs 与精神分裂症患者认知功能减退高度相关,其中一个 SNP 位于 miR-498 (rs3822674),在 CPLX2 基因 3' UTR 的 T 等位基因出现空缺时,miR-498 与 CPLX2 基因的结合力增高从而影响基因的表达。

2.4 miRNAs 有望成为精神分裂症治疗的潜在靶点 miRNAs 在精神分裂症中的研究不仅帮助人们更深入地了解精神分裂症潜在的发生机制,而且可为精神分裂症的治疗提供新的思路,成为精神药品作用的潜在靶点。研究者在大鼠实验中发现氟哌啶醇可以上调一系列 miRNAs 的表达水平^[9],随后在经氟哌啶醇治疗的精神分裂症患者大脑皮层中也发现了表达上调的 miRNAs^[19]。Huang 等^[20]的研究表明 miR-504 可使精分患者多巴胺 D1 受体表达增加,其抑制剂则降低多巴胺 D1 受体表达。然而使用 miRNAs 作为治疗靶点仍是一个挑战,既要考虑目标的特异性,也要考虑 miRNAs 穿透血脑屏障进入脑内的有效治疗量。

3 miRNAs 与抑郁症

抑郁症以情绪低落,思维及行动迟缓,精力缺乏为主要临床表现,可伴有躯体症状及认知功能的改变,严重损害人类健

康,导致患者社会功能受损,具有患病率高、复发率高、自杀率高的特点。WHO 推测到 2020 年,抑郁症的终身患病率将超过 15%,并成为年发病率第二的疾病。各国学者对抑郁病因在遗传学、神经生化及神经内分泌等方面进行了探讨,但其分子机制尚未阐明。研究显示 miRNAs 参与了抑郁症的发病过程,可为研究发病机制提供新的方向。

3.1 miRNAs 在抑郁症患者体内的差异表达 抑郁症患者体内外周神经胶质细胞源性神经营养因子 (GDNF) 减少,Maheu 等^[21]发现 GDNF 家族受体 $\alpha 1$ 亚型 (GFRA1) 的 mRNA 表达特异性降低可导致抑郁症患者脑基底外侧杏仁核 GFR $\alpha 1a$ 蛋白水平下调,而 GFR $\alpha 1a$ 的下降与 miR-511 的表达增加有关。Lopez 等^[22]研究发现灵长类动物特有的 miR-1202 在人类大脑中富集,可调节代谢型谷氨酸受体 4 (GRM4) 编码基因的表达,并在抑郁症患者体内差异表达,与抑郁症的病理生理机制有关,未来可作为抗抑郁药治疗的潜在靶点。

3.2 miRNAs 与抗抑郁药 miRNAs 与抑郁症的一些相关性证据来自关于抗抑郁药物选择性 5-羟色胺再摄取抑制剂 (SSRI) 的研究。在抑郁症状缓解前 SSRIs 的治疗通常要持续数周,表明 5-羟色胺及下游信号通路的变化对抗抑郁治疗是必不可少的环节。miR-16 被认为是 5-羟色胺转运体 (SERT) 的调节器。Baudry 等^[23]利用人类神经外胚层细胞系 (IC11) 及在小鼠中缝核的研究中发现氟西汀可提高被 Wnt 信号通路阻碍的 miR-16 的表达水平。而升高的 miR-16 可负调控 SERT 水平,这将导致突触内 5-羟色胺信号增强。氟西汀能增加 miR-16 在中缝核的表达,却降低了蓝斑和海马中的 miR-16 的水平,这些改变都由 BDNF、Wnt2 及前列腺素 15d-PGJ2 进行调节。Bocchio-Chiavetto 等^[24]研究了 10 名经艾司西酞普兰治疗 12 周的抑郁症患者外周血中 miRNAs 的变化,发现 28 个 miRNAs 的表达上调,2 个下调。表明 miRNAs 可能参与抗抑郁药的作用环节。

4 miRNAs 与焦虑症

焦虑症以焦虑情绪体验为主要特征,是神经症中最常见的一种。临床上 miRNAs 在焦虑症中的作用尚无大量研究,多数研究来自应激或焦虑的动物模型。在母子分离造成焦虑的模型鼠中,miR-132、miR-124、miR-9 和 miR-29a 的表达增加^[25]。Muiños-Gimeno 等^[26]发现神经营养因子-3 受体基因 (NTRK3) 可通过对神经可塑性的影响而作用于焦虑障碍的病理生理过程。NTRK3 的 3' UTR 区中的 2 个罕见变异,分别是 ss102661458 和 ss102661460,存在于惊恐障碍患者的染色体中,ss102661458 变异位于 miR-765 的靶基因,ss102661460 变异位于 miR-509 和 miR-128 的靶基因。G 蛋白信号调节因子 2 (RGS2) 是焦虑症 G 蛋白偶联信号通路中的关键环节。焦虑的动物模型和人类的临床研究表明 RGS2 的表达下调是焦虑症的危险因素。Hommers 等^[27]发现包括 has-miR-1271-5p 在内的 6 个 miRNAs 通过干扰 RGS2 的 3' UTR 的核心序列下调 RGS2 的表达,此外 has-miR-4717-5p 既对 RGS2 产生强大影响,又作用于其他两个焦虑症的候选基因 (CNR1 和 IKBKE)。

5 结 语

目前 miRNAs 在精神科常见疾病精神分裂症、抑郁症、焦虑症中的研究已取得一定进展,但仍存在诸多局限性,如对患者大脑尸检时,不同 miRNAs 可能在不同脑区中表达,对脑区的选择则尤为重要;研究可能因为尸体解剖间隔时间较长和之前的药物暴露而受到影响;一些 miRNAs 在脑脊液而不是血液中表达;脑脊液和血液中 miRNAs 表达水平与疾病的相关性有差异。此外,miRNAs 在强迫症、应激障碍、物质依赖等精神疾病中研究较少,但研究具有的巨大价值和前景。随着研究的不断深入,miRNAs 有望成为精神科疾病早期诊断和病情监测的生物标记物及治疗靶点,为探索精神疾病提供崭新领域,使人们在精神疾病的诊疗过程中看到希望。

参考文献

- [1] Lee RC, Feinbaum RL, Ambros V. The *C. elegans* heterochronic gene *lin-4* encodes small RNAs with antisense complementarity to *lin-14* [J]. *Cell*, 1993, 75(5): 843–854.
- [2] Sandoval J, Diaz-Lagares A, Salgado R, et al. MicroRNA expression profiling and DNA methylation signature for deregulated microRNA in cutaneous T-cell lymphoma [J]. *J Invest Dermatol*, 2015, 135(4): 1128–1137.
- [3] Aghanoori MR, Mirzaei B, Tavallaei M. MiRNA molecular profiles in human medical conditions: connecting lung cancer and lung development phenomena [J]. *Asian Pac J Cancer Prev*, 2014, 15(22): 9557.
- [4] Pedroza-Torres A, López-Urrutia E, García-Castillo V, et al. MicroRNAs in cervical cancer: evidences for a miRNA profile deregulated by HPV and its impact on radio-resistance [J]. *Molecules*, 2014, 19(5): 6263–6281.
- [5] Kuosmanen SM, Hartikainen J, Hippeläinen M, et al. MicroRNA profiling of pericardial fluid samples from patients with heart failure [J]. *PloS One*, 2015, 10(3): e0119646.
- [6] Wang MM, Fang MX, Chen LG, et al. Differential expression of microRNA in endothelial cells incubated with serum of hypertension patients with blood-stasis syndrome [J]. *Chin J Integr Med*, 2015. [Epub ahead of print]
- [7] Croce N, Gelfo F, Ciotti MT, Fet al. NPY modulates miR-30a-5p and BDNF in opposite direction in an in vitro model of Alzheimer disease: a possible role in neuroprotection? [J]. *Mol Cell Biochem*, 2013, 376(1/2): 189–195.
- [8] Hoss AG, Kartha VK, Dong X, et al. MicroRNAs located in the Hox gene clusters are implicated in huntington's disease pathogenesis [J]. *PLoS Genet*, 2014, 10(2): e1004188.
- [9] Perkins DO, Jeffries CD, Jarskog LF, et al. microRNA expression in the prefrontal cortex of individuals with schizophrenia and schizoaffective disorder [J]. *Genome Biol*, 2007, 8(2): R27.
- [10] Santarelli DM, Beveridge NJ, Tooney PA, et al. Upregulation of *dicer* and microRNA expression in the dorsolateral prefrontal cortex Brodmann area 46 in schizophrenia [J]. *Biol Psychiatry*, 2011, 69(2): 180.
- [11] Gallego JA, Gordon ML, Claycomb K, et al. In vivo microRNA detection and quantitation in cerebrospinal fluid [J]. *J Mol Neurosci*, 2012, 47(2): 243–248.
- [12] Sun XY, Lu J, Zhang L, et al. Aberrant microRNA expression in peripheral plasma and mononuclear cells as specific blood-based biomarkers in schizophrenia patients [J]. *J Clin Neurosci*, 2015, 22(3): 570.
- [13] Beveridge NJ, Tooney PA, Carroll AP, et al. Dysregulation of miRNA 181b in the temporal cortex in schizophrenia [J]. *Hum Mol Genet*, 2008, 17(8): 1156–1168.
- [14] Mellios N, Huang HS, Baker SP, et al. Molecular determinants of dysregulated GABAergic gene expression in the prefrontal cortex of subjects with schizophrenia [J]. *Biol Psychiatry*, 2009, 65(12): 1006.
- [15] Cho Y, Ryu S, Huh I, et al. Effects of genetic variations in *NRG1* on cognitive domains in patients with schizophrenia and healthy individuals [J]. *Psychiatr Genet*, 2015, 25(4): 147–154.
- [16] Kim SH, Song JY, Joo EJ, et al. *EGR3* as a potential susceptibility gene for schizophrenia in Korea [J]. *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet*, 2010, 153(7): 1355–1360.
- [17] Sujitha SP, Nair A, Banerjee M, et al. 5-Hydroxytryptamine (serotonin) 2A receptor gene polymorphism is associated with schizophrenia [J]. *Indian J Med Res*, 2014, 140(6): 736–743.
- [18] Begemann M, Grube S, Papiol S, et al. Modification of cognitive performance in schizophrenia by complexin 2 gene polymorphisms [J]. *Arch Gen Psychiatry*, 2010, 67(9): 879–888.
- [19] 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.
- [20] Huang W, Li MD. Differential allelic expression of dopamine D1 receptor gene (*DRD1*) is modulated by microRNA miR-504 [J]. *Biol Psychiatry*, 2009, 65(8): 702–705.
- [21] Maheu M, Lopez JP, Crapper L, et al. MicroRNA regulation of central glial cell line-derived neurotrophic factor (*GDNF*) signalling in depression [J]. *Transl Psychiatry*, 2015, 5: e511.
- [22] Lopez JP, Lim R, Cruceanu C, et al. miR-1202 is a primate-specific and brain-enriched microRNA involved in major depression and antidepressant treatment [J]. *Nat Med*, 2014, 20(7): 64–768.
- [23] Baudry A, Mouillet-Richard S, Schneider B, et al. miR-16 targets the serotonin transporter: a new facet for adaptive response to antidepressant [J]. *Science*, 2010, 329(5998): 1537–1541.
- [24] Bocchio-Chiavetto L, Maffioletti E, Bettinsoli P, et al. Blood microRNA changes in depressed patients during antidepressant treatment [J]. *Eur Neuropsychopharmacol*, 2013, 23(7): 602–611.
- [25] Uchida S, Hara K, Kobayashi A, et al. Early life stress enhances behavioral vulnerability to stress through the activation of REST4-mediated gene transcription in the medial prefrontal cortex of rodents [J]. *J Neurosci*, 2010, 30(45): 15007–15018.
- [26] Muiños-Gimeno M, Guidi M, Kagerbauer B, et al. Allele variants in functional MicroRNA target sites of the neurotrophin-3 receptor gene (*NTRK3*) as susceptibility factors for anxiety disorders [J]. *Hum Mutat*, 2009, 30(7): 1062–1071.
- [27] Hommers L, Raab A, Bohl A, et al. MicroRNA hsa-miR-4717-5p regulates *RGS2* and may be a risk factor for anxiety-related traits [J]. *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet*, 2015, 168(4): 296–306.