

论 著

(临床研究)

外周血单个核细胞 TMEVPG1、NRON 的表达与精神分裂症患者症状和认知功能的关系

祁 娜, 白田妹, 徐天朝

【摘要】 目的 探讨外周血单个核细胞长链非编码 RNA TMEVPG1、NRON 的表达水平与精神分裂症患者症状和认知功能的关系。**方法** 用荧光定量 PCR 法检测 68 例首发未服药精神分裂症患者(精神分裂症组)和 50 例健康人(对照组)外周血单个核细胞 TMEVPG1、NRON 的表达水平。采用阳性与阴性症状量表(PANSS)评价症状严重程度;MATRICS 公认认知成套测验(MCCB)评价认知功能。**结果** 精神分裂症组 TMEVPG1、NRON 的相对表达量分别为 (4.80 ± 1.12) 和 (3.14 ± 1.24) , 对照组分别为 (2.06 ± 0.89) 和 (1.67 ± 0.73) , 组间比较差异均有统计学意义($P < 0.01$)。TMEVPG1、NRON 诊断精神分裂症的受试者工作特征曲线下面积(AUC)分别为 0.801 和 0.719, 灵敏度分别为 80.56% 和 72.95%, 特异度分别为 73.33% 和 81.10%, 两者联合检测可将 AUC 提高至 0.854。与对照组比较, 精神分裂症组信息处理加工速度、注意警觉性、工作记忆、言语学习、视觉学习、推理问题解决和社会认知均较差($P < 0.01$)。TMEVPG1 和 NRON 水平均与 PANSS 量表阴性症状评分和总分呈正相关(r 分别为 0.480 和 0.370, $P < 0.05$)。TMEVPG1 与精神分裂症患者信息处理加工速度和工作记忆呈负相关(r 分别为 -0.321 和 -0.402, $P < 0.05$), NRON 水平与注意警觉性呈负相关($r = -0.341$, $P < 0.05$)。**结论** 外周血单个核细胞 TMEVPG1、NRON 的表达与精神分裂症患者的阴性症状及认知功能有关。

【关键词】 精神分裂症; 外周血; 长链非编码 RNA; 认知功能

【中图分类号】 R749.3

【文献标志码】 A

【文章编号】 1672-271X(2022)02-0152-05

【DOI】 10.3969/j.issn.1672-271X.2022.02.009

The relationship between the expression of TMEVPG1 and NRON in peripheral blood mononuclear cells and the symptoms and cognitive function of schizophrenia

QI Na¹, BAI Tian-mei², XU Tian-chao¹

(1. Department of Psychology, 2. Department of Obstetrics and Gynecology, General Hospital of Northern Theater Command, Shenyang 110016, Liaoning, China)

【Abstract】 Objective To investigate the relationship between the expression of TMEVPG1 and NRON in peripheral blood mononuclear cells and the symptoms and cognitive function of schizophrenia. **Methods** The expression of TMEVPG1 and NRON in peripheral blood mononuclear cells of 68 patients (schizophrenia group) and 50 healthy people (control group) were detected by fluorescent quantitative PCR. PANSS and MCCB were used to evaluate the severity of symptoms and MATRICS consensus cognitive battery (MCCB) was used to evaluate the cognitive function. **Results** The relative expression of TMEVPG1 and NRON were (4.80 ± 1.12) and (3.14 ± 1.24) in schizophrenia group, and (2.06 ± 0.89) and (1.67 ± 0.73) in control group, respectively. There was significant difference between the two groups ($P < 0.01$). The area under the receiver operating characteristic curve (AUC) of TMEVPG1 and NRON in the diagnosis of schizophrenia were 0.801 and 0.719, respectively. The sensitivity was 80.56% and 72.95%, and the specificity was 73.33% and 81.10%, respectively. The AUC of the combined detection of TMEVPG1 and NRON was increased to 0.854.

作者单位: 110016 沈阳, 北部战区总医院精神心理科(祁娜、徐天朝), 妇产科(白田妹)

通信作者: 白田妹, E-mail: 1031800948@qq.com

Compared with the control group, the speed of information processing, attention alertness, working memory, speech learning, visual learning, reasoning problem-solving and social cognition of schizophre-

nia group were worse ($P < 0.05$). TMEVPG1 and NRON were positively correlated with PANSS negative symptom score and total score ($r = 0.480$ and 0.370 , respectively, $P < 0.05$). TMEVPG1 was negatively correlated with information processing speed and working memory in schizophrenics ($r = -0.321$ and -0.402 , respectively, $P < 0.05$). And NRON was negatively correlated with attention alertness ($r = -0.341$, $P < 0.05$). **Conclusion** The expression of TMEVPG1 and NRON in peripheral blood mononuclear cells is related to the negative symptoms and cognitive function of patients with schizophrenia.

[Key words] schizophrenia; peripheral blood; long-chain non coding RNA; cognitive function

0 引言

精神分裂症是临床上常见的重性精神障碍,患者可能存在严重的认知功能损伤^[1]。我国精神分裂症 12 月患病率和终生患病率分别为 0.6% 和 0.7%^[2]。长链非编码 RNA (long non-coding RNA, lncRNA) 是一段经 RNA 域转录、长度 > 200 个核苷酸的 RNA 片段,在表观遗传学调控和细胞周期调控中起到重要作用^[3]。lncRNA 在精神分裂症中的作用近年来受到广泛关注。既往研究证实, lncRNA 在精神分裂症早期诊断、病情及疗效评价中有重要价值^[4-5]。lncRNA 与精神分裂患者认知功能的关系既往少有报道。精神分裂症患者认知功能损伤与炎症损伤密切相关^[6],而 lncRNA 又与炎症损伤的发生和发展有关^[3],因此我们推测 lncRNA 与精神分裂症患者的认知功能有关。lncRNA TMEVPG1 由位于干扰素基因附近的基因编码,可影响干扰素 γ 的表达水平,进而介导免疫炎症^[7]。lncRNA NRON 已被证实与造血和免疫密切相关^[8]。TMEVPG1 和 NRON 已证实在精神分裂症患者中高表达,并且与血清炎症因子白细胞介素 6 的表达呈正相关^[9],但是两者在精神分裂症中的临床价值既往少有报道。本研究采用荧光定量 PCR 检测首发精神分裂症患者外周血单个核细胞中 TMEVPG1、NRON 的表达水平,用 MATRICS 公认认知成套测验 (MATRICS consensus cognitive battery, MCCB) 评价认知功能,分析两者关系,旨在为理解精神分裂症患者的认知功能障碍提供新思路。

1 资料与方法

1.1 研究对象 选择 2016 年 6 月至 2018 年 6 月本院门诊收治的 68 例精神分裂症患者 (精神分裂症组),全血标本冻存于 -80°C 冰箱。纳入标准:①首发精神分裂症患者,符合美国精神障碍诊断与统计手册 (第五版) 的诊断^[10];②未服用抗精神病药、抗抑郁药和精神活性药物等;③可配合完成

MCCB 测验。排除标准:①急慢性感染性疾病;②精神发育迟滞;③脑器质性疾病;④内分泌或免疫系统疾病。同期来自本院体检中心的 50 例健康人作为对照组。纳入标准:①无精神疾病或精神疾病家族史;②可配合完成 MCCB 测验;③无重大躯体疾病。本研究经医院伦理委员会批准 [批准号:伦审 K (2015) 12 号],所有受试者签署知情同意书。

1.2 检测方法 样本检测于 2019 年 1-9 月完成。用密度梯度离心法分离外周血单个核细胞, Ficoll 分离液购于华雅再生医学生物工程技术有限公司, 货号为 17-5442-02。用 Trizol 法提取细胞总 RNA, 随后反转录为 cDNA。总 RNA 提取试剂盒和反转录试剂盒均购于上海联迈生物工程有限公司, 货号分别为 LM18-75400 和 BC4075。用 SYBR Select Master Mix 试剂盒进行荧光定量 PCR, 试剂盒购于上海联迈生物工程有限公司, 货号为 LM3812A。TMEVPG1 和 NRON 引物均由苏州泓迅生物科技股份有限公司设计并提供, TMEVPG1 引物序列: 上游 5'-CCCAAGCTTGCCT-TCTTTTCGAGGTCGGC-3', 下游 5'-CCGGAATTCT-GACGGTAGTTTCCCAAGTT-3'; NRON 引物序列: 上游 5'-AGUUUUGCAUAGUUGCACUCAC-3'; 下游 5'-GCT-CACTGCAACCTCCTCCTCC-3'。内参 β -actin: 上游 5'-TGGAATCCTGTGGCATCCATGAAAC-3'; 下游 5'-ACGCAGCTCAGTAACAGTCCG-3'。反应条件为: 50°C 120 s; 95°C 120 s; 95°C 15 s; 60°C 60 s, 共 40 个循环。用 $2^{-\Delta\Delta\text{Ct}}$ 法计算 TMEVPG1 和 NRON 相对表达量。

1.3 临床评估

1.3.1 精神分裂症的症状严重程度 用阳性与阴性症状量表 (Positive and Negative Syndrome Scale, PANSS) 评价精神分裂症的症状严重程度, 评分包括阳性分量表 7 项 (妄想、概念紊乱、幻觉、兴奋、夸大、猜疑/被害、敌对)、阴性分量表 7 项 (情感迟钝、情感退缩、交流障碍、退缩、抽象思维困难、交谈缺乏自发性和流畅性、刻板思维)、精神病理分量表 16 项 (焦虑、自罪感和紧张等), 分值越高症状越重。该量表标准化

Cronbach α 值为 0.8707,信效度较好^[11]。

1.3.2 认知功能 用 MCCB 对认知功能进行评价,该系统用于精神分裂症患者认知功能评估有较好的敏感性,与功能评定和临床评定量表之间具有较高的一致性^[12]。MCCB 共包含 9 个分测验,评估 7 个认知维度。①信息处理加工速度:连线测验、符号编码测验、语义流畅测验;②注意/警觉:持续操作测验;③工作记忆:空间广度测验;④言语学习:霍普金斯词语学习测验;⑤视觉学习:空间记忆测验;⑥推理/问题解决:迷宫测验;⑦社会认知:情绪管理测验。将评分的粗分转化成标准 T 分(均数为 50,标准差为 10)后进行分析。

1.4 统计学分析 采用 SPSS 20.0 软件进行统计学分析。经检验数据均符合正态分布,计量资料用均数 \pm 标准差($\bar{x}\pm s$)表示,组间比较用独立样本 t 检验;计数资料采用卡方检验;组间比较用卡方检验;受试者工作曲线(receiver operator characteristic curve, ROC)分析 TMEVPG1、NRON 单独或联合诊断精神分裂症的价值,计算曲线下面积(area under curve, AUC);相关性分析用 Pearson 分析。以 $P\leq 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 一般资料比较 2 组性别、年龄和受教育年限等一般资料比较差异无统计学意义($P>0.05$),有可比性,见表 1。

2.2 精神分裂症患者外周血单个核细胞 TMEVPG1、NRON 的表达水平及其诊断价值 精神分裂症组单个核细胞 TMEVPG1、NRON 的相对表达量分别为(4.80 ± 1.12)和(3.14 ± 1.24),对照组分别为(2.06 ± 0.89)和(1.67 ± 0.73),组间比较差

异均有统计学意义($P<0.01$)。TMEVPG1、NRON 诊断精神分裂症的 AUC 分别为 0.801 和 0.719,当截断值为 4.15、2.94 时,约登指数最大(分别为 0.539 和 0.541),此时灵敏度分别为 80.56% 和 72.95%,特异度分别为 73.33% 和 81.10%,两者联合检测可将 AUC 提高至 0.854,见图 1。

表 1 入组受试者一般资料比较

项目	对照组 ($n=50$)	精神分裂症组 ($n=68$)
性别(男/女, n)	27/23	39/29
年龄($\bar{x}\pm s$,岁)	27.67 \pm 1.87	27.24 \pm 3.01
体质量指数($\bar{x}\pm s$,kg/m ²)	21.60 \pm 2.86	22.56 \pm 3.11
受教育年限($\bar{x}\pm s$,年)	13.04 \pm 2.00	12.70 \pm 1.69
居住地(农村/城市, n)	7/43	15/53

2.3 精神分裂症的症状严重程度和认知功能 精神分裂症患者 PANSS 量表阳性症状评分为(25.60 ± 3.08)分,阴性症状评分为(23.14 ± 3.41)分,精神病理症状评分为(40.03 ± 4.81)分,总分为(89.13 ± 12.14)分。MCCB 测验评分结果见表 2。与对照组比较,精神分裂症患者信息处理加工速度、注意警觉性、工作记忆、言语学习、视觉学习、推理问题解决和社会认知均较差($P<0.01$)。

表 2 入组受试者 MCCB 测验结果比较($\bar{x}\pm s$,分)

项目	对照组 ($n=50$)	精神分裂症组 ($n=68$)	t 值	P 值
信息处理加工速度	48.13 \pm 8.12	37.09 \pm 10.01	6.400	<0.001
注意警觉性	49.90 \pm 7.01	34.48 \pm 8.34	10.604	<0.001
工作记忆	47.06 \pm 12.16	41.28 \pm 11.31	2.657	0.009
言语学习	48.53 \pm 9.31	37.75 \pm 8.04	6.729	<0.001
视觉学习	53.02 \pm 10.08	42.20 \pm 12.17	5.124	<0.001
推理问题解决	52.89 \pm 6.32	41.00 \pm 9.70	7.563	<0.001
社会认知	45.09 \pm 4.17	36.02 \pm 6.04	9.133	<0.001

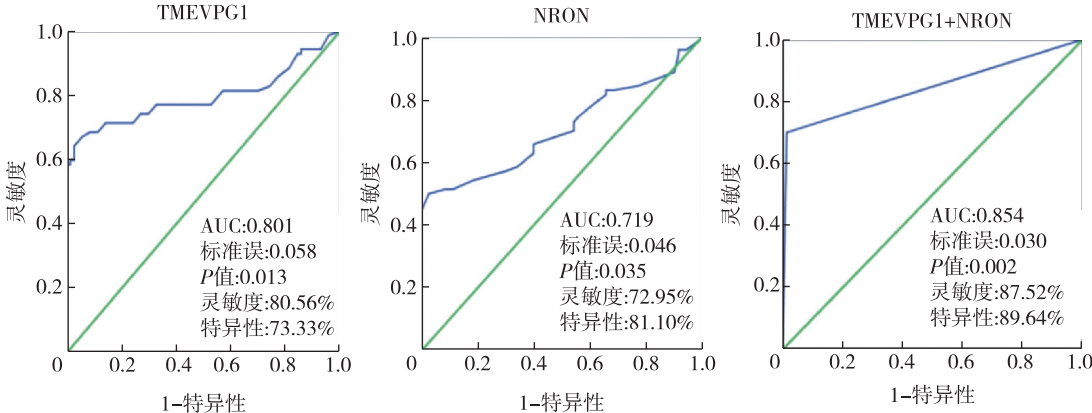


图 1 TMEVPG1、NRON 单独以及联合诊断精神分裂症的 ROC 曲线

2.4 TMEVPG1、NRON 与精神分裂症患者症状严重程度 相关性分析结果显示,TMEVPG1 和 NRON 水平均与 PANSS 量表阴性症状评分和总分呈正相关($P<0.05$),见表 3。

表 3 TMEVPG1、NRON 与精神分裂症患者症状严重程度的关系

PANSS 量表	r 值	
	TMEVPG1	NRON
阳性症状	0.212	0.147
阴性症状	0.480*	0.370*
精神病理症状	0.091	0.182
总分	0.525*	0.394*

* $P<0.05$

2.5 TMEVPG1、NRON 与精神分裂症患者认知功能的关系 相关性分析结果显示,TMEVPG1 与精神分裂症患者信息处理加工速度和工作记忆呈负相关($P<0.05$),NRON 水平与注意警觉性呈负相关($P<0.05$),见表 4。

表 4 TMEVPG1、NRON 与精神分裂症患者认知功能的关系

MCCB 测验	r 值	
	TMEVPG1	NRON
信息处理加工速度	-0.321*	-0.167
注意警觉性	-0.089	-0.341*
工作记忆	-0.402*	-0.070
言语学习	-0.243	-0.111
视觉学习	-0.080	-0.134
推理问题解决	-0.145	-0.121
社会认知	-0.100	-0.089

* $P<0.05$

3 讨 论

精神分裂症严重影响了患者的生活质量^[13]。随着全基因组关联研究的进展,近年来精神分裂症分子遗传学基础的信息激增。越来越多研究显示,lncRNA 参与了精神分裂症的发生和发展^[5,14-15]。lncRNA 多位于细胞核,在哺乳动物大脑和基因组中高表达^[16]。脑组织和外周血白细胞的基因表达有共同调节通路,脑组织中高表达的 lncRNA 在外周血中也有明显表达^[17]。通过检测外周血单个核细胞 lncRNA 表达水平可以反映脑组织水平变化^[17]。本研究采用荧光定量 PCR 检测了外周血单个核

细胞TMEVPG1、NRON 的表达,发现精神分裂症患者 TMEVPG1、NRON 表达水平明显高于健康人。本研究结果显示,TMEVPG1、NRON 表达水平与精神分裂症患者病情严重程度和认知功能有关。

lncRNA 与精神分裂症的发生和发展有关,其机制可能涉及以下几个方面:①调控与精神分裂症相关的基因^[18],另外 lncRNA 异常甲基化会增加精神分裂症发病风险^[19];②通过介导免疫炎症反应促进精神分裂症的发生和发展^[9];③影响大脑结构(如杏仁核和海马)和神经突触可塑性^[20]。总之,lncRNA 在精神分裂症中的作用机制目前尚未明确,值得深入探究。本研究检测的 TMEVPG1、NRON 可能是通过影响免疫炎症参与精神分裂的发生^[9]。TMEVPG1 可以增强 CD4 T 淋巴细胞活性,提高干扰素 γ 水平,参与免疫炎症性损伤^[7]。NRON 已被证实可通过介导免疫炎症,参与某些风湿性疾病的进展^[8]。本研究发现,精神分裂症患者外周血单个核细胞 TMEVPG1、NRON 呈高表达水平,这与既往报道一致^[9]。目前精神分裂症主要依靠症状学进行诊断,缺乏有效的生物学标志物。本研究发现,TMEVPG1、NRON 以及两者联合诊断精神分裂症的 AUC 分别为 0.801、0.719、0.854,提示诊断价值较高。lncRNA 诊断精神分裂症的实用性和有效性值得未来深入研究。

免疫炎症损伤与精神分裂症中阳性症状维度、阴性症状维度、认知症状维度密切相关,但是与阳性症状维度关系不大^[21]。本研究显示,TMEVPG1 和 NRON 水平均与 PANSS 量表阴性症状评分和总分呈正相关,而与阳性症状无关,这在一定程度上印证 TMEVPG1 和 NRON 可能是通过影响免疫炎症而发挥作用的。精神分裂症患者认知功能损伤的研究一直是临床研究重点,免疫炎症损伤在认知功能中的作用近年来引起广泛重视,炎症损伤可能通过影响五羟色胺水平、神经营养因子和突触可塑性等影响认知功能^[22]。本研究发现,TMEVPG1 与精神分裂症患者信息处理加工速度和工作记忆呈负相关,NRON 水平与注意警觉性呈负相关,提示不同 lncRNA 涉及的认知维度可能不同,这可能与其作用机制不同和精神分裂症病理机制复杂有关。

本研究的局限性为:①本研究以免疫炎症损伤为出发点,选择 TMEVPG1 和 NRON 进行研究,但是未直接检测患者炎症损伤程度;②未分析

TMEVPG1 和 NRON 不同病程阶段的表达水平变化;③未对患者进行随访,TMEVPG1 和 NRON 与治疗应答、预后的关系需要未来进一步分析。

综上所述,外周血单个核细胞 TMEVPG1、NRON 的表达与精神分裂症患者的阴性症状及认知功能有关。

【参考文献】

- [1] Dienel SJ, Lewis DA. Alterations in cortical interneurons and cognitive function in schizophrenia [J]. *Neurobiol Dis*, 2019, 131: 104208.
- [2] Huang Y, Wang Y, Wang H, *et al*. Prevalence of mental disorders in China: a cross-sectional epidemiological study [J]. *Lancet Psychiatry*, 2019, 6(3): 211-224.
- [3] Chen J, Ao L, Yang J. Long non-coding RNAs in diseases related to inflammation and immunity [J]. *Ann Transl Med*, 2019, 7(18): 494.
- [4] Hosseini E, Bagheri-Hosseinabadi Z, De Toma I, *et al*. The importance of long non-coding RNAs in neuropsychiatric disorders [J]. *Mol Aspects Med*, 2019, 70: 127-140.
- [5] Fallah H, Azari I, Neishabouri SM, *et al*. Sex-specific up-regulation of lncRNAs in peripheral blood of patients with schizophrenia [J]. *Sci Rep*, 2019, 9(1): 12737.
- [6] Nakagawa Y, Chiba K. Involvement of neuroinflammation during brain development in social cognitive deficits in autism spectrum disorder and schizophrenia [J]. *J Pharmacol Exp Ther*, 2016, 358(3): 504-515.
- [7] Wang J, Peng H, Tian J, *et al*. Upregulation of long noncoding RNA TMEVPG1 enhances T helper type 1 cell response in patients with Sjögren syndrome [J]. *Immunol Res*, 2016, 64(2): 489-496.
- [8] Satpathy AT, Chang HY. Long noncoding RNA in hematopoiesis and immunity [J]. *Immunity*, 2015, 42(5): 792-804.
- [9] Melbourne JK, Chase KA, Feiner B, *et al*. Long non-coding and endogenous retroviral RNA levels are associated with proinflammatory cytokine mRNA expression in peripheral blood cells: Implications for schizophrenia [J]. *Psychiatry Res*, 2018, 262: 465-468.
- [10] Tandon R, Gaebel W, Barch DM, *et al*. Definition and description of schizophrenia in the DSM-5 [J]. *Schizophr Res*, 2013, 150(1): 3-10.
- [11] 司天梅, 杨建中, 舒 良, 等. 阳性和阴性症状量表 (PANSS, 中文版) 的信、效度研究 [J]. *中国心理卫生杂志*, 2004, 18(1): 45-47.
- [12] 姚明荣, 胡健波. 精神分裂症认知功能成套测验在首发精神分裂症患者中的应用研究 [J]. *中国现代医生*, 2015, 43(21): 14-17, 20.
- [13] 陈 琪, 施 辉, 戴立彬, 等. 氯氮平和齐拉西酮对精神分裂症患者体质量、血浆神经肽 Y 及瘦素影响的研究 [J]. *东南国防医药*, 2016, 18(2): 142-144, 150.
- [14] Chen S, Zhu X, Niu W, *et al*. Regulatory Role of lncRNA NON-HSAT089447 in the dopamine signaling pathway in schizophrenic patients [J]. *Med Sci Monit*, 2019, 25: 4322-4332.
- [15] Safari MR, Komaki A, Arsang-Jang S, *et al*. Expression pattern of long non-coding RNAs in schizophrenic patients [J]. *Cell Mol Neurobiol*, 2019, 39(2): 211-221.
- [16] 温萍萍. 调节性非编码 RNA 在中枢神经系统疾病中的研究进展 [J]. *医学研究生学报*, 2020, 33(4): 443-448.
- [17] 吴 杰, 曾 勇, 张云桥, 等. 长链非编码 RNA 与精神分裂症相关性的研究进展 [J]. *昆明医科大学学报*, 2019, 40(7): 137-141.
- [18] Meng Q, Wang K, Brunetti T, *et al*. The DGCR5 long noncoding RNA may regulate expression of several schizophrenia-related genes [J]. *Sci Transl Med*, 2018, 10(472): eaat6912.
- [19] Liao Q, Wang Y, Cheng J, *et al*. DNA methylation patterns of protein-coding genes and long non-coding RNAs in males with schizophrenia [J]. *Mol Med Rep*, 2015, 12(5): 6568-6576.
- [20] Sarangdhar MA, Chaubey D, Bhatt A, *et al*. A Novel Long Non-coding RNA, durga Modulates Dendrite Density and Expression of kalirin in Zebrafish [J]. *Front Mol Neurosci*, 2017, 10: 95.
- [21] 张绮航, 周福春, 王传跃. 精神分裂症各临床症状维度与炎症免疫机制 [J]. *国际精神病学杂志*, 2019, 46(2): 193-195, 205.
- [22] Kogan S, Ospina LH, Kimhy D. Inflammation in individuals with schizophrenia - Implications for neurocognition and daily function [J]. *Brain Behav Immun*, 2018, 74: 296-299.

(收稿日期:2020-09-06; 修回日期:2021-02-23)

(责任编辑:叶华珍; 英文编辑:朱一超)