

基于生物信息学技术探索精神分裂症发病的关键基因及诊断的生物标志物

郑帆帆 金柳荫 舒畅 王惠玲

430000 武汉大学人民医院精神卫生中心

通信作者: 舒畅, Email: shuchangchang75@163.com; 王惠玲, Email: hlwang@whu.edu.cn

DOI: 10.3969/j.issn.1009-6574.2023.05.008

【摘要】 **目的** 基于生物信息学分析精神分裂症发病的可能分子机制, 并分析诊断精神分裂症的生物标志物。**方法** 选择基因表达综合数据库(GEO)中的GSE48072数据集, 对31例精神分裂症患者和35名健康对照者的mRNA表达谱进行生物信息学分析。对筛选得到的差异基因进行功能富集分析。采用string数据库构建差异基因的蛋白-蛋白相互作用(PPI)网络, 并通过Cytoscape软件筛选关键基因。关键基因的诊断价值通过受试者工作特征(ROC)曲线验证。**结果** 共筛选出82个差异基因。富集分析结果显示, 差异基因主要集中在炎症、免疫调节和不饱和脂肪酸代谢中。筛选后获得CD244、GZMH、GZMA、KLRD1、GZMK 5个关键基因, ROC曲线下面积分别为0.817、0.725、0.724、0.717、0.693。**结论** 精神分裂症患者存在炎症通路、不饱和脂肪酸以及维生素代谢异常, CD244等5个相关基因的表达变化可作为精神分裂症发病诊断的生物学标志物。

【关键词】 精神分裂症; 生物学诊断; 不饱和脂肪酸代谢; 免疫调节; CD244分子

Exploring key genes in the pathogenesis of schizophrenia and biomarkers for diagnosis based on bioinformatics technology

Zheng Fanfan, Jin Liuyin, Shu Chang, Wang Huiling

Mental Health Center of Renmin Hospital, Wuhan University, Wuhan 430000, China

Corresponding authors: Shu Chang, Email: shuchangchang75@163.com; Wang Huiling, Email: hlwang@whu.edu.cn

【Abstract】 Objective Using bioinformatics analysis to explore possible molecular mechanisms in the pathogenesis of schizophrenia and to search for biomarkers for the diagnosis of schizophrenia. **Methods** The GSE48072 dataset from the Gene Expression Omnibus (GEO) database was selected for bioinformatic analysis of the mRNA expression profiles of 31 schizophrenia patients and 35 healthy controls. Functional enrichment analysis was performed on the differential genes obtained from the screening. The protein-protein interaction (PPI) network of differential genes was constructed using string database and key genes were screened by Cytoscape software. The Cytoscape plugin CytoHubba was used to search for hub genes. The diagnostic value of key genes was verified by subject operating characteristic (ROC) curves. **Results** A total of 82 differential genes were screened. The results of the enrichment analysis showed that the differential genes were mainly concentrated in inflammation, immune regulation and unsaturated fatty acid metabolism. A total of 5 hub genes, CD244, GZMH, GZMA, KLRD1 and GZMK, were obtained after screening, and the areas under the ROC curves were 0.817, 0.725, 0.724, 0.717 and 0.693, respectively. **Conclusions** Patients with schizophrenia have abnormalities in inflammatory pathways, unsaturated fatty acids, and vitamin metabolism. The expression changes of CD244 and other 5 related genes can be used as biological markers for the diagnosis of schizophrenia.

【Key words】 Schizophrenia; Biological diagnosis; Unsaturated fatty acid metabolism; Immune regulation; CD244 molecule

精神分裂症是一组病因未明的以多症状为特征的慢性重性精神障碍, 其典型临床表现包括阳性症状(如幻觉、妄想)、阴性症状(如情感淡漠、社交退缩)

以及认知功能缺陷, 病情易复发且迁延不愈^[1]。在全球范围内精神分裂症的发病率大约为0.75%^[2-3], 环境和遗传的相互作用导致了精神分裂症的发生。

在最近的有关精神分裂症的病因学研究中,提示宿主基因型改变、微生物感染和慢性应激之间的相互作用导致了神经炎症的发生和肠道菌群的失调,使从而发生精神分裂症^[2]。神经炎症和氧化应激在精神分裂症发生和发展中起着重要的作用,其中小胶质细胞的急性炎症反应以及胶质细胞在发育过程中的免疫激活会导致胶质祖细胞分化能力出现缺陷,使得髓鞘的产生减少和白质完整性破坏,突触的形成和信息传递异常^[4-5]。临床研究发现,与健康人群对比,精神分裂症患者存在IL-6、NK cells、CCL11、IL-12/IL-23p40、IL-17A、IL-2、IL-8、IL-10、sTNF-R1、sTNF-R2、T cells等炎症因子的异常^[6]。目前,诊断精神分裂症的主要依据为DSM、CCMD和ICD-10,并通过主观判断患者是否具有显著的精神病性特征以及症状持续时间,尚缺乏客观的实验室诊断标准,因而对精神分裂症的早期诊断与治疗造成一定的限制^[7-8]。筛选出准确率高以及具有可干预性的精神分裂症的生物标志物对疾病的早期发现、疾病病程监测及预后评估起到重要作用。

本研究从基因表达综合数据库(Gene Expression Omnibus, GEO)中识别与精神分裂症相关的生物学功能和潜在的诊断性生物标志物^[9],采用基因本体论(gene ontology, GO)、京都基因与基因组百科全书(Kyoto encyclopedia of genes and genomes, KEGG)富集和基因探针富集分析(gene set enrichment analysis, GSEA)分析精神分裂症中可能存在的异常生物学过程^[10-11]。此外,本研究通过构建蛋白质-蛋白质相互作用(protein-protein interaction, PPI)网络寻找关键基因,并对这些基因的诊断价值进行评估,同时寻找诊断精神分裂症的潜在生物标志物,为精神分裂症发病的病理生理学机制提供参考。

一、资料与方法

1. RNA信息获取:使用GEO查询软件包从GEO数据库(<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/geo/>)中下载GSE48072基因表达数据集^[12-13],全血样本包括31例精神分裂症样本和35名健康对照样本。

2. 差异表达基因的筛选:采用limma软件包对下载的数据进行差异分析^[14]。采用 t 检验计算基因的 P 值,采用Benjamini法和Hochberg法计算调整后的 P 值。差异表达基因的筛选标准为 $|\log_2FC| > 0.5$, $P < 0.05$ ^[15-16]。

3. 功能富集分析:将精神分裂症和健康对照样本的所有遗传信息上传到GSEA([\[msigdb.org/gsea/index.jsp\]\(https://www.gsea-msigdb.org/gsea/index.jsp\)\)进一步分析,使用Cluster Profiler包\(3.14.3版本\)进行GO、KEGG富集分析并制作网络图,使用GOplot包\(1.0.2版本\)计算 \$Z\$ 分数,同时使用GOplot包\(1.0.2版本\)和ggplot2\(3.3.3版本\)绘制弦图。使用Cluster Profiler包\(3.14.3版本\)进行GSEA分析,以c2.cp.v7.2.symbols.gmt\[Curated\]为参考基因集合绘制山峦图,同时使用基因集数据库MSigDB Collections,以错误发现率\(false discovery rate\) \$< 0.25\$ 且调整后 \$P < 0.05\$ 为显著富集^{\[17-18\]}。](https://www.gsea-</p></div><div data-bbox=)

4. PPI网络构建及关键基因的确定:将差异基因上传到String数据库(<https://string-db.org/>)构建PPI网络图^[19],将String数据库分析的结果导入到Cytoscape中制作网络图;使用插件CytoHubba,利用MCC、NMC、DMNC算法确定网络中的10个关键基因^[20]。

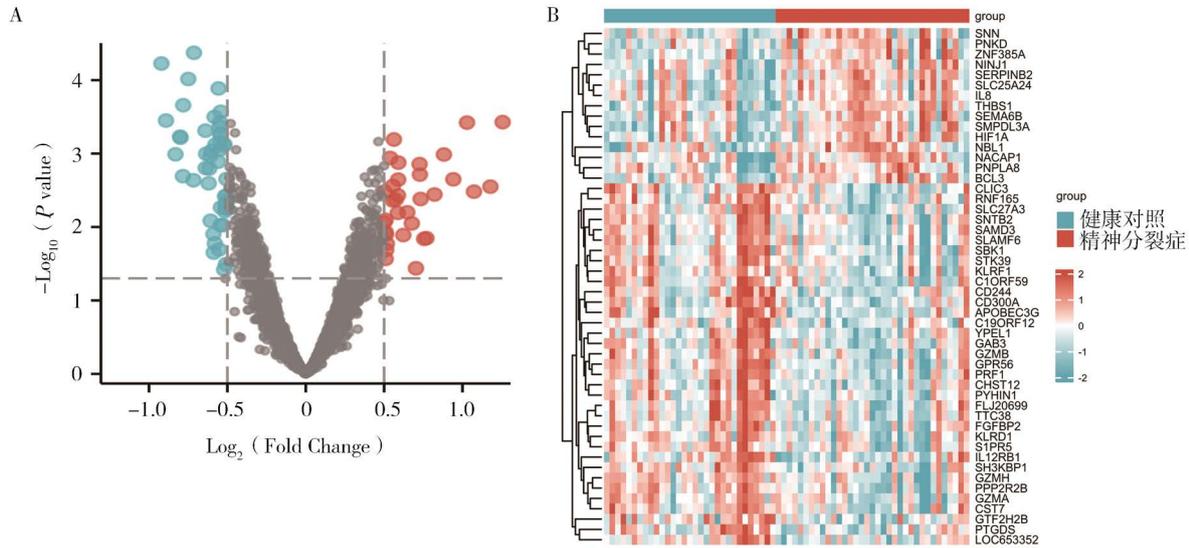
5. 数据处理和关键基因诊断价值评价:采用R语言(4.2.1版本)中的ggplot2(3.3.6版本)、stats(4.2.1版本)、car进行数据处理,根据数据格式特征情况选择合适的统计方法进行统计分析(stats包以及car包),然后用ggplot2包对数据进行可视化处理。采用R软件的“pROC”和“ggplot2”软件包对上一步出现的关键基因绘制受试者工作特征(receiver operating characteristic, ROC)曲线并计算曲线下面积评价关键基因的诊断价值,曲线下面积越大,则该指标诊断的精度越高^[21]。

二、结果

1. 差异基因的筛选分析:在GSE48072基因表达数据集的精神分裂症和健康对照样本中共筛选出82个差异基因,其中34个上调基因,48个下调基因,见图1。

2. 精神分裂症样本中差异表达基因的富集分析:GSEA富集分析结果显示,精神分裂症样本中的基因主要富集在免疫相关功能和维生素代谢方面,见图2A。GO、KEGG富集分析结果显示,精神分裂症患者存在不饱和脂肪酸以及免疫过程异常联合。在GO、KEGG联合 \log_2FC 的富集分析结果显示,精神分裂症患者存在异常的免疫过程以及不饱和脂肪酸代谢异常。见图2B~2D。

3. PPI网络构建及关键基因筛选:将差异基因ID上传到string数据库,局部聚类系数为0.474, PPI富集 $P < 0.001$,进行PPI网络图构建,共显示228个节点,见图3。使用CytoHubba处理网络数据,在3个基因集中均出现的基因有杀伤细胞凝集素样受体



注: A为两组差异基因火山图,其中红色表示高表达的差异基因,蓝色表示低表达的差异基因,灰色表示两组表达无差异的基因;B为两组前20个高表达和低表达的差异基因热图

图1 GSE48072数据库中精神分裂症与健康对照样本的基因表达火山图和热图

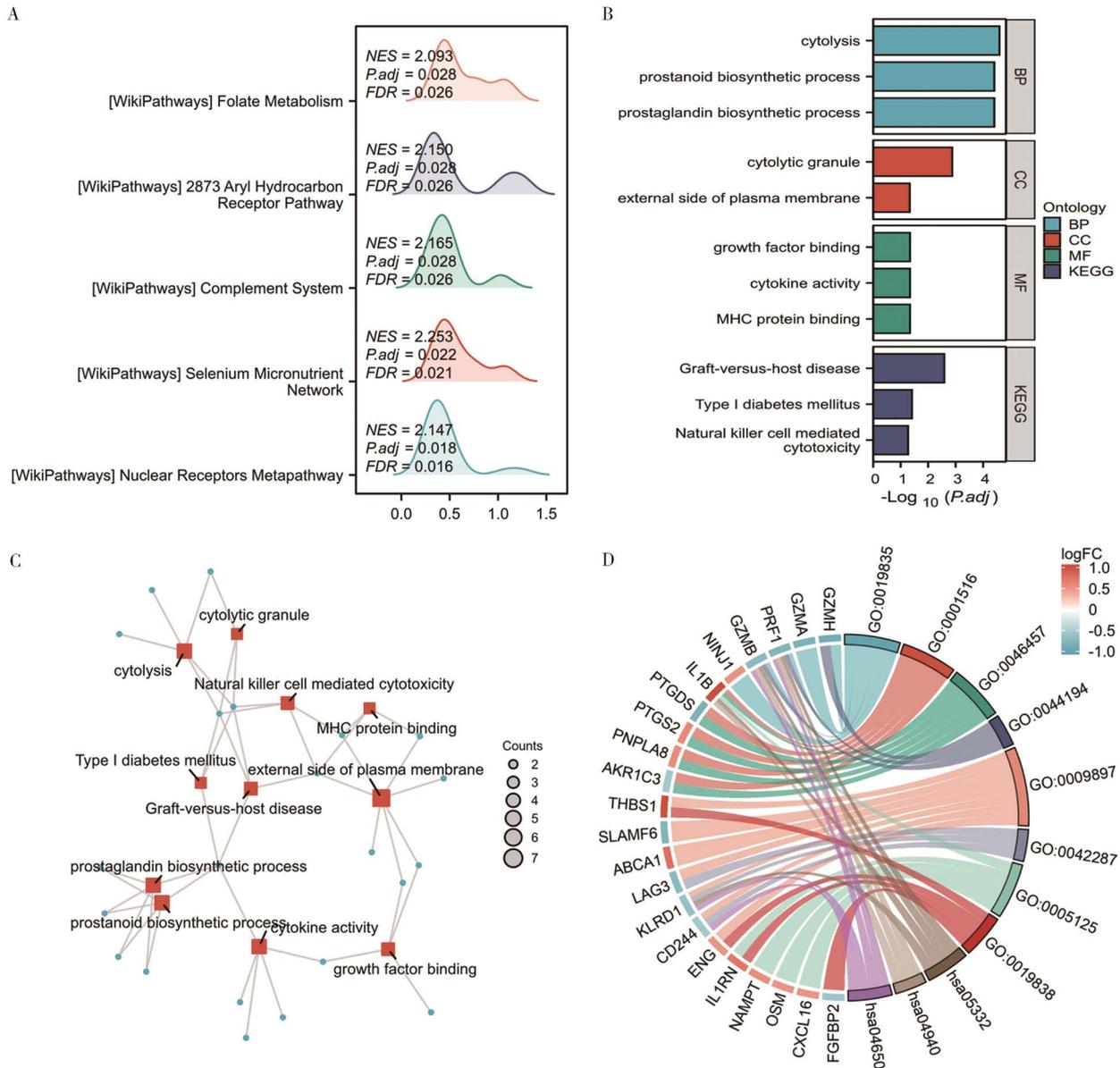
D1(killer cell lectin like receptor D1, KLRD1)、颗粒酶K抗原(granzyme K, GZMK)、CD244分子(CD244 molecule, CD244)、颗粒酶H(granzyme H, GZMH)、颗粒酶A(granzyme A, GZMA),见图4。

4. 利用关键基因进行精神分裂症诊断:将5个在CytoHubba中均出现的关键基因采用ROC曲线评价诊断的准确性,结果显示CD244、GZMH、GZMA、KLRD1、GZMK的ROC曲线下面积分别为0.812、0.725、0.724、0.717、0.693,见图5。

讨论 精神分裂症是一种严重的精神疾病,大部分在青年期发病,且病情迁延不愈。精神分裂症发病早期对抗精神病药物的敏感性较好,与多次反复发作的患者相比,只需要小剂量的抗精神病药物可以起到较好的治疗效果^[22]。但精神分裂症的早期症状并不十分明显,被误诊为其他精神障碍的概率较高^[23]。为了确定精神分裂症的诊断性生物标志物,本研究分析了GEO数据库中GSE48072数据集中31例精神分裂症患者和35名健康对照者的mRNA表达谱数据,在精神分裂症患者中共鉴定出82个差异基因。本研究结果显示,这些富集模块和通路与精神分裂症中观察到的免疫反应异常和不饱和脂肪酸代谢异常密切相关。此外,本研究结果显示,CD244、GZMH、GZMA、KLRD1、GZMK共5个关键基因对精神分裂症的诊断具有较高的价值。

多项研究表明,精神分裂症发病可能与维生素A、D等代谢紊乱有关,在临床中给予患者额外的维

生素补充可以有效减轻患者的精神症状,其中包括精神分裂症的阴性症状、阳性症状以及情感症状^[24]。Sivrioglu等^[25]的研究表明,对于服用氟哌啶醇的精神分裂症患者,给予维生素A、E后其精神症状获得了明显的缓解。Roffman等^[26]的研究结果显示,精神分裂症患者额外补充维生素B₁₂和叶酸时,其消极症状得到改善。炎症被认为与多种精神疾病的发病有关。Lesh等^[27]通过对39例首发精神分裂症患者和41例16~30岁的健康对照者的MRI检查结果进行分析,结果显示精神分裂症患者存在炎症因子的异常。相关研究表明,在对精神分裂症患者的大脑进行测序分析后,30%~40%患者中的炎症相关基因的表达增加^[28]。此外,既往研究显示,精神分裂症患者在服用抗精神病药物时会出现外周循环中促炎细胞因子的减少,特别是IL-1B、IL-6和IFN-g在对小胶质细胞体外培养同时进行抗精神病药干预时这些促炎因子也被抑制^[29]。多数研究通过给予精神分裂症患者不饱和脂肪酸进行辅助治疗。既往研究表明,在疾病不同发展阶段的精神分裂症患者,包括超高危人群、未服药的首发患者及慢性患者,其外周血中多不饱和脂肪酸,尤其是花生四烯酸(arachidonic acid)和二十二碳六烯酸显著降低^[30-32]。多不饱和脂肪酸的缺乏会阻碍神经系统的正常发育,增加精神分裂症的发病风险^[33],且多不饱和脂肪酸的水平、二十二碳六烯酸还与精神分裂症患者症状严重程度呈负相关^[34]。维生素代谢、炎症异常、



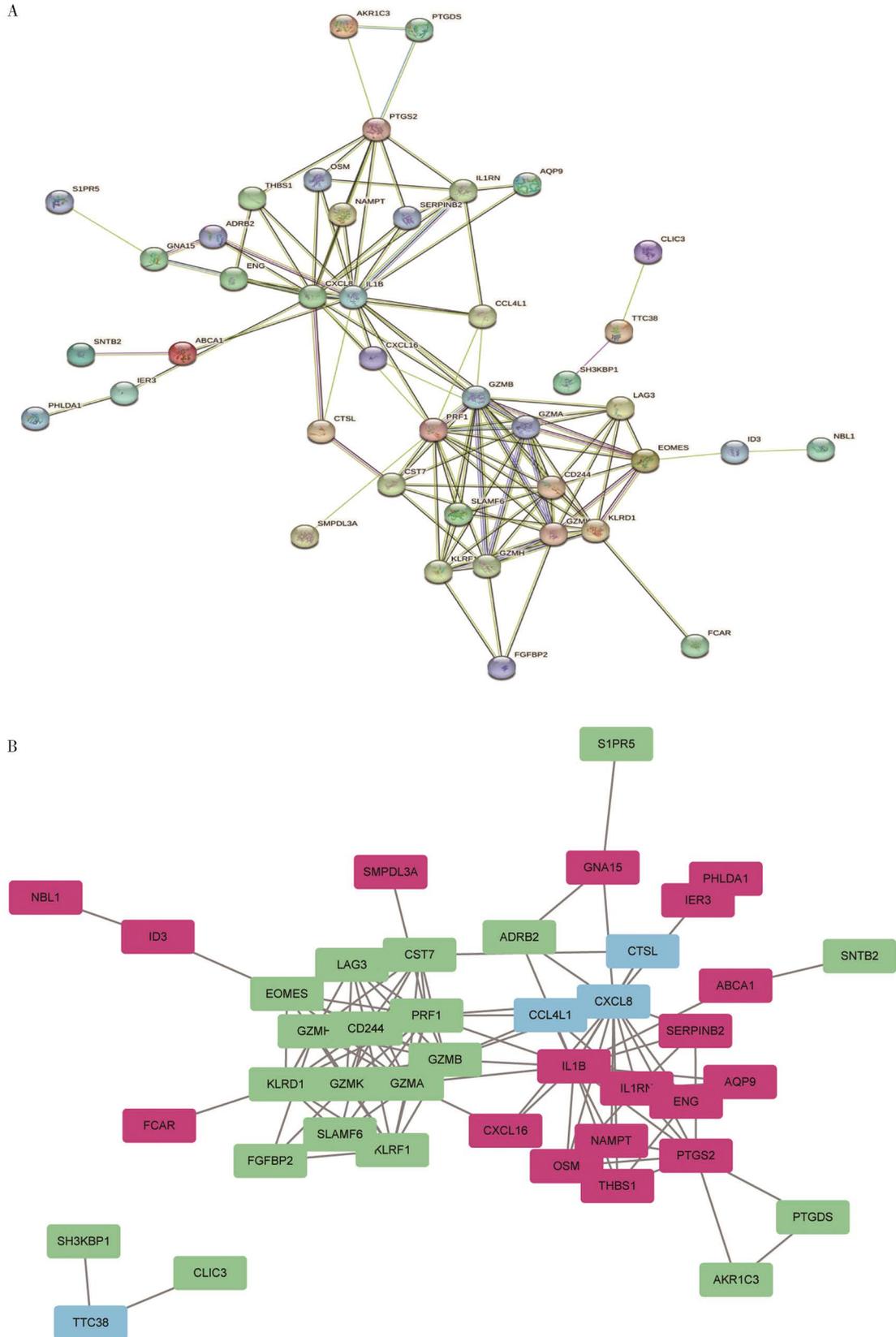
注：A为经GSEA差异基因功能富集图，从上到下富集到的通路为叶酸代谢、芳香烃受体途径、互补系统、硒微量营养素网络、核受体元通路；B为富集分析柱状图，从上到下依次为细胞溶解、前列腺素生物合成过程、溶细胞颗粒、质膜外侧、生长因子结合、细胞因子活性、MHC蛋白结合、移植物抗宿主病、1型糖尿病、自然杀伤细胞介导的细胞毒性；C为富集分析网络图；D为GO、KEGG联合log₂FC的弦图；GSEA基因探针富集分析；GO基因本体论；KEGG京都基因与基因组百科全书

图2 精神分裂症样本中差异基因的富集分析图

不饱和脂肪代谢这3个因素与精神分裂症发病具有密切的关系，而不同类别的抗精神病药可以通过改变膜磷脂组成来不同地影响脂质分布。第1代抗精神病药物是导致脂质过氧化增加的促氧化剂，而较新的第2代抗精神病药物往往是抗氧化剂。有研究认为，维生素A、D和E是脂溶性维生素且具有抗氧化的作用，而不饱和脂肪代谢也与抗氧化作用有着密切联系。当细胞氧化应激失衡进一步导致了炎症因子的产生和炎症反应的失调^[35]。本研究的第1部分

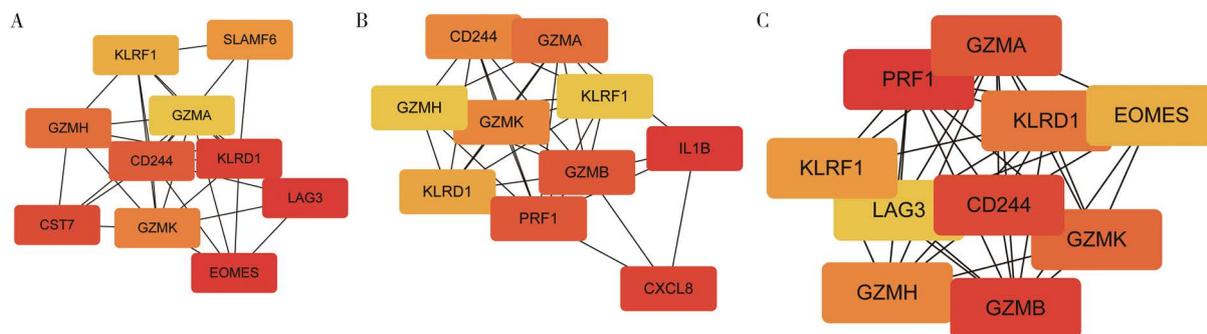
发现差异基因主要富集在维生素代谢、不饱和脂肪酸代谢以及炎症通路方面，获得的结果与既往研究一致。

本研究使用Cytoscape软件的细胞Hubba插件构建了3个关键基因网络，从3种不同的分析方法中共发现了14个关键基因，其中CD244、GZMH、GZMA、KLRD1、GZMK共5个基因在3种分析结果中均出现。KLRD1主要参与机体的自噬过程^[36]，GZMK、CD244、GZMH、GZMA主要参与机体的免



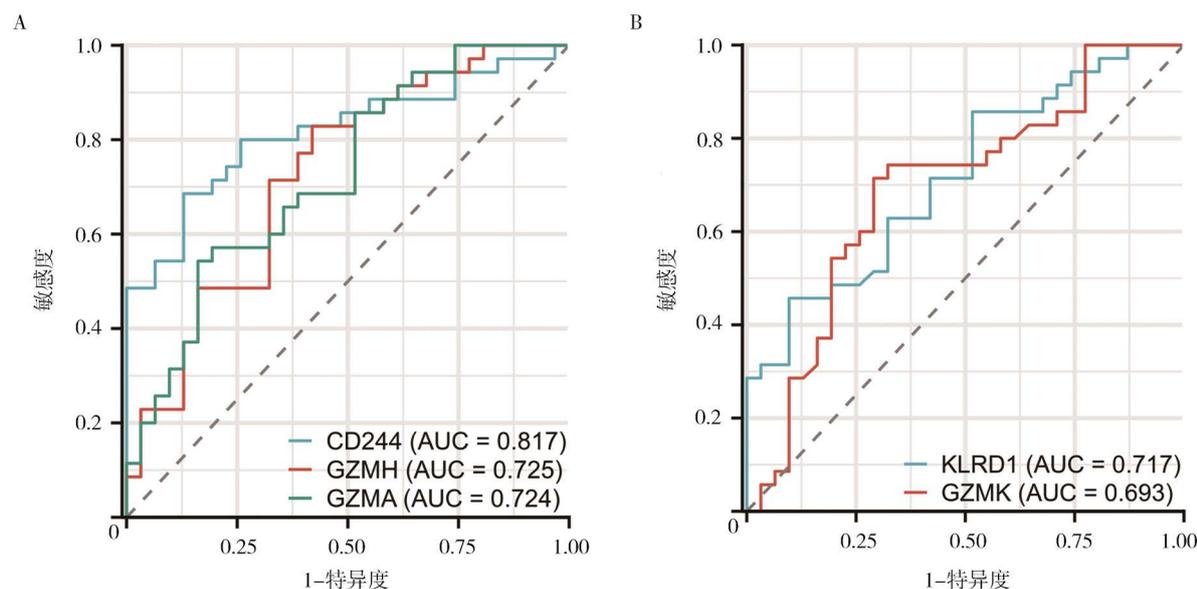
注：A为114个差异基因/蛋白之间的相互作用关系；B为蛋白质-蛋白质相互作用网络图的节点联合基因表达的Log₂FC分析图，其中紫色为上升基因，绿色为下调基因，蓝色为在本次分析中基因的上升和下降变化不清楚

图3 蛋白质-蛋白质相互作用网络分析图及节点联合基因表达的Log₂FC分析图



注：A、B、C分别为用MCC、NMC、DMNC方法确认的10个关键基因

图4 蛋白质-蛋白质相互作用网络图中的10个关键基因



注：ROC 受试者工作特征；AUC 曲线下面积；CD244 CD244分子；GZMH 颗粒酶H；GZMA 颗粒酶A；KLRD1 杀伤细胞凝集素样受体D1；GZMK 颗粒酶K抗原

图5 5个关键基因对精神分裂症诊断价值的ROC曲线图

疫过程，与系统性红斑狼疮、肿瘤的发生有着密切关系^[37-39]。然而目前关于这5个基因与精神分裂症之间的关系较少有文献报道。本研究结果显示，CD244、GZMH、GZMA、KLRD1、GZMK的ROC曲线下面积分别为0.812、0.725、0.724、0.717、0.693。当ROC曲线下面积>0.8时，该指标具有较好的预测价值。因此，CD244基因表达可能在未来作为一个生物学标志物诊断精神分裂症的发病。

本研究也存在一些局限性：(1)本研究分析了31例精神分裂症患者和35名健康对照者的血液样本，样本数量较少，未来需进一步扩大样本量，并对诊断指标的特异性和灵敏度进行外部验证；(2)本研究只分析了精神分裂症患者外周血液中mRNA表达的变化，未分析患者大脑中这些基因的具体变化，RNA测序的假阳性率较高，因此需要采用PCR、免

疫印迹和免疫组化分析方法对这些基因进行进一步验证，以充分阐明关键基因的作用和精神分裂症发病的潜在机制。

综上所述，本研究通过生物信息学分析探讨了精神分裂症发病的可能分子生物学机制，以确定哪些分子可能参与了该疾病的发生、发展。通过功能富集和PPI网络分析，5个关键基因被确定为潜在的诊断生物标志物。同时目前还需要进一步的研究验证本研究的有效性。

利益冲突 文章所有作者共同认可文章无相关利益冲突

作者贡献声明 研究设计、数据收集和分析为郑帆帆，论文修订为金柳荫，研究指导为舒畅，研究构思与设计为王惠玲，王惠玲、舒畅审校

参 考 文 献

[1] Moreno-Küstner B, Martín C, Pastor L. Prevalence of psychotic

- disorders and its association with methodological issues. A systematic review and meta-analyses[J]. *PLoS One*, 2018, 13(4): e0195687. DOI: 10.1016/j.neubiorev.2022.104894.
- [2] Rantala MJ, Luoto S, Borráz-León JL, et al. Schizophrenia; the new etiological synthesis[J]. *Neurosci Biobehav Rev*, 2022, 142: 104894. DOI: 10.1016/j.neubiorev.2022.104894.
- [3] Engelstad KN, Rund BR, Torgalsbøen AK, et al. Large social cognitive impairments characterize homicide offenders with schizophrenia[J]. *Psychiatry Res*, 2019, 272: 209-215. DOI: 10.1016/j.psychres.2018.12.087.
- [4] Falkai P, Schmitt A. Failed regeneration and inflammation in schizophrenia: two sides of the same coin?[J]. *J Neural Transm (Vienna)*, 2022, 129(5/6): 611-615. DOI: 10.1007/s00702-022-02496-3.
- [5] Dietz AG, Goldman SA, Nedergaard M. Glial cells in schizophrenia: a unified hypothesis[J]. *Lancet Psychiatry*, 2020, 7(3): 272-281. DOI: 10.1016/S2215-0366(19)30302-5.
- [6] Jiao S, Cao T, Cai H. Peripheral biomarkers of treatment-resistant schizophrenia: Genetic, inflammation and stress perspectives[J]. *Front Pharmacol*, 2022, 13: 1005702. DOI: 10.3389/fphar.2022.1005702.
- [7] Insel TR. Disruptive insights in psychiatry: transforming a clinical discipline[J]. *J Clin Invest*, 2009, 119(4): 700-705. DOI: 10.1172/JCI38832.
- [8] Fatouros-Bergman H, Cervenka S, Flyckt L, et al. Meta-analysis of cognitive performance in drug-naïve patients with schizophrenia[J]. *Schizophr Res*, 2014, 158(1-3): 156-162. DOI: 10.1016/j.schres.2014.06.034.
- [9] Edgar R, Domrachev M, Lash AE. Gene Expression Omnibus: NCBI gene expression and hybridization array data repository[J]. *Nucleic Acids Res*, 2002, 30(1): 207-210. DOI: 10.1093/nar/30.1.207.
- [10] Huang da W, Sherman BT, Lempicki RA. Systematic and integrative analysis of large gene lists using DAVID bioinformatics resources[J]. *Nat Protoc*, 2009, 4(1): 44-57. DOI: 10.1038/nprot.2008.211.
- [11] Subramanian A, Tamayo P, Mootha VK, et al. Gene set enrichment analysis: a knowledge-based approach for interpreting genome-wide expression profiles[J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2005, 102(43): 15545-15550. DOI: 10.1073/pnas.0506580102.
- [12] Davis S, Meltzer PS. GEOquery: a bridge between the gene expression omnibus (GEO) and bioConductor[J]. *Bioinformatics*, 2007, 23(14): 1846-1847. DOI: 10.1093/bioinformatics/btm254.
- [13] Gregg JP, Lit L, Baron CA, et al. Gene expression changes in children with autism[J]. *Genomics*, 2008, 91(1): 22-29. DOI: 10.1016/j.ygeno.2007.09.003.
- [14] Wettenhall JM, Smyth GK. limmaGUI: a graphical user interface for linear modeling of microarray data[J]. *Bioinformatics*, 2004, 20(18): 3705-3706. DOI: 10.1093/bioinformatics/bth449.
- [15] Wang H, Zhang M, Xie Q, et al. Identification of diagnostic markers for major depressive disorder by cross-validation of data from whole blood samples[J]. *PeerJ*, 2019, 7: e7171. DOI: 10.7717/peerj.7171.
- [16] Dalman MR, Deeter A, Nimishakavi G, et al. Fold change and p-value cutoffs significantly alter microarray interpretations[J]. *BMC Bioinformatics*, 2012, 13 Suppl 2: S11. DOI: 10.1186/1471-2105-13-S2-S11.
- [17] Walter W, Sánchez-Cabo F, Ricote M. GOplot: an R package for visually combining expression data with functional analysis[J]. *Bioinformatics*, 2015, 31(17): 2912-2914. DOI: 10.1093/bioinformatics/btv300.
- [18] Yu G, Wang LG, Han Y, et al. clusterProfiler: an R package for comparing biological themes among gene clusters[J]. *OMICS*, 2012, 16(5): 284-287. DOI: 10.1089/omi.2011.0118.
- [19] Szklarczyk D, Morris JH, Cook H, et al. The STRING database in 2017: quality-controlled protein-protein association networks, made broadly accessible[J]. *Nucleic Acids Res*, 2017, 45(D1): D362-D368. DOI: 10.1093/nar/gkw937.
- [20] Chin CH, Chen SH, Wu HH, et al. cytoHubba: identifying hub objects and sub-networks from complex interactome[J]. *BMC Syst Biol*, 2014, 8 Suppl 4: S11. DOI: 10.1186/1752-0509-8-S4-S11.
- [21] Robin X, Turck N, Hainard A, et al. pROC: an open-source package for R and S+ to analyze and compare ROC curves[J]. *BMC Bioinformatics*, 2011, 12: 77. DOI: 10.1186/1471-2105-12-77.
- [22] Morrison AP, Law H, Carter L, et al. Antipsychotic drugs versus cognitive behavioural therapy versus a combination of both in people with psychosis: a randomised controlled pilot and feasibility study[J]. *Lancet Psychiatry*, 2018, 5(5): 411-423. DOI: 10.1016/S2215-0366(18)30096-8.
- [23] Akobeng AK. Understanding diagnostic tests 3: receiver operating characteristic curves[J]. *Acta Paediatr*, 2007, 96(5): 644-647. DOI: 10.1111/j.1651-2227.2006.00178.x.
- [24] Cui X, McGrath JJ, Burne T, et al. Vitamin D and schizophrenia: 20 years on[J]. *Mol Psychiatry*, 2021, 26(7): 2708-2720. DOI: 10.1038/s41380-021-01025-0.
- [25] Sivrioglu EY, Kirli S, Sipahioglu D, et al. The impact of omega-3 fatty acids, vitamins E and C supplementation on treatment outcome and side effects in schizophrenia patients treated with haloperidol: an open-label pilot study[J]. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*, 2007, 31(7): 1493-1499. DOI: 10.1016/j.pnpbp.2007.07.004.
- [26] Roffman JL, Lamberti JS, Achtyes E, et al. Randomized multicenter investigation of folate plus vitamin B₁₂ supplementation in schizophrenia[J]. *JAMA Psychiatry*, 2013, 70(5): 481-489. DOI: 10.1001/jamapsychiatry.2013.900.
- [27] Lesh TA, Maddock RJ, Howell A, et al. Extracellular free water and glutathione in first-episode psychosis-a multimodal investigation of an inflammatory model for psychosis[J]. *Mol Psychiatry*, 2021, 26(3): 761-771. DOI: 10.1038/s41380-019-0428-y.
- [28] Tourjman V, Kouassi É, Koué MÈ, et al. Antipsychotics' effects on blood levels of cytokines in schizophrenia: a Meta-analysis[J]. *Schizophr Res*, 2013, 151(1-3): 43-47. DOI: 10.1016/j.schres.2013.10.011.
- [29] Miller BJ, Buckley P, Seabolt W, et al. Meta-analysis of cytokine alterations in schizophrenia: clinical status and antipsychotic effects[J]. *Biol Psychiatry*, 2011, 70(7): 663-671. DOI: 10.1016/j.biopsych.2011.04.013.
- [30] Assies J, Lieverse R, Vreken P, et al. Significantly reduced docosahexaenoic and docosapentaenoic acid concentrations in erythrocyte membranes from schizophrenic patients compared with a carefully matched control group[J]. *Biol Psychiatry*,

- 2001, 49(6): 510-522. DOI: 10.1016/s0006-3223(00)00986-0.
- [31] Khan MM, Evans DR, Gunna V, et al. Reduced erythrocyte membrane essential fatty acids and increased lipid peroxides in schizophrenia at the never-medicated first-episode of psychosis and after years of treatment with antipsychotics[J]. Schizophr Res, 2002, 58(1): 1-10. DOI: 10.1016/s0920-9964(01)00334-6.
- [32] van der Kemp WJ, Klomp DW, Kahn RS, et al. A meta-analysis of the polyunsaturated fatty acid composition of erythrocyte membranes in schizophrenia[J]. Schizophr Res, 2012, 141(2/3): 153-161. DOI: 10.1016/j.schres.2012.08.014.
- [33] Maekawa M, Watanabe A, Iwayama Y, et al. Polyunsaturated fatty acid deficiency during neurodevelopment in mice models the prodromal state of schizophrenia through epigenetic changes in nuclear receptor genes[J]. Transl Psychiatry, 2017, 7(9): e1229. DOI: 10.1038/tp.2017.182.
- [34] Berger M, Nelson B, Markulev C, et al. Relationship between polyunsaturated fatty acids and psychopathology in the NEURAPRO clinical trial[J]. Front Psychiatry, 2019, 10: 393. DOI: 10.3389/fpsy.2019.00393.
- [35] Chia SC, Henry J, Mok YM, et al. Fatty acid and vitamin interventions in adults with schizophrenia: a systematic review of the current evidence[J]. J Neural Transm (Vienna), 2015, 122(12): 1721-1732. DOI: 10.1007/s00702-015-1451-z.
- [36] Lu H, Yang HL, Zhou WJ, et al. Rapamycin prevents spontaneous abortion by triggering decidual stromal cell autophagy-mediated NK cell residence[J]. Autophagy, 2021, 17(9): 2511-2527. DOI: 10.1080/15548627.2020.1833515.
- [37] Zhou S, Lu H, Xiong M. Identifying immune cell infiltration and effective diagnostic biomarkers in rheumatoid arthritis by bioinformatics analysis[J]. Front Immunol, 2021, 12: 726747. DOI: 10.3389/fimmu.2021.726747.
- [38] Perez RK, Gordon MG, Subramaniam M, et al. Single-cell RNA-seq reveals cell type-specific molecular and genetic associations to lupus[J]. Science, 2022, 376(6589): eabf1970. DOI: 10.1126/science.abf1970.
- [39] Malaer JD, Marrufo AM, Mathew PA. 2B4 (CD244, SLAMF4) and CS1 (CD319, SLAMF7) in systemic lupus erythematosus and cancer[J]. Clin Immunol, 2019, 204: 50-56. DOI: 10.1016/j.clim.2018.10.009.

(收稿日期: 2023-03-21)

(本文编辑: 赵金鑫)

· 消息 ·

欢迎订阅2023年《神经疾病与精神卫生》杂志

《神经疾病与精神卫生》杂志是神经、精神科学及精神卫生领域的学术性期刊,国内外公开发行人,2006年被中国科学技术信息研究所收录为中国科技论文统计源期刊(中国科技核心期刊)。本刊坚持党的出版方针和卫生工作方针,遵循学科发展规律,以提高杂志质量、扩大社会效益为使命,及时反映科学研究的重大进展,更好地促进国内外学术交流。主要读者对象为广大神经科学、精神科学及精神卫生领域中从事基础、临床医学、教学、科研的工作者及学生。报道内容包括相关各学科领先的教学、科研成果及临床诊疗经验。主要栏目有专家论坛(述评)、论著、学术交流、短篇报道、综述、病例报告、会议纪要、国内外学术动态等。

《神经疾病与精神卫生》杂志国内邮发代号为82-353,由北京市邮政局发行;国外发行代号BM1690,由中国国际图书贸易总公司发行。每期定价15.00元,全年180.00元。欢迎直接通过本社订阅。

银行汇款: 开户行: 中国建设银行建华支行 户名: 《神经疾病与精神卫生》杂志社

账号: 23001626251050500949

联系电话: (010)83191160