

# 精神分裂症患者外周血 miR-21 表达水平与攻击行为的相关性研究

倪珂,李磊,回佳印,贺峰

(齐齐哈尔市精神卫生中心睡眠心理治疗科,黑龙江 齐齐哈尔 161000)

**摘要:**目的 研究精神分裂症患者外周血微小 RNA(miR)-21 表达水平与攻击行为的相关性。方法 选择 2017 年 1 月-2019 年 12 月于我院住院治疗的 114 例精神分裂症患者作为精神分裂症组,另同期在我院体检的 100 名健康志愿者作为对照组,采用荧光定量 PCR 法检测外周血 miR-21 的表达水平,采用修订版外显攻击行为量表(MOAS)评价精神分裂症组患者的攻击行为并分为 MOAS 评分 $\geq 5$  分的有攻击行为患者、 $< 5$  分的无攻击行为患者,采用 Logistic 回归模型分析攻击行为的影响因素。结果 精神分裂症组外周血 miR-21 表达水平低于对照组( $P < 0.05$ );精神分裂症组中有攻击行为者外周血 miR-21 表达水平低于无攻击行为者( $P < 0.05$ );Pearson 相关性分析显示,精神分裂症组患者外周血 miR-21 表达水平与 MOAS 评分呈负相关( $r = -0.7189, P < 0.05$ );精神分裂症组中有攻击行为和无攻击行为患者病程、PANSS 评分中的阳性症状评分、阴性症状评分、一般精神病理学症状评分、血清皮质醇含量比较,差异有统计学意义( $P < 0.05$ ),而二者性别、年龄、受教育程度、婚姻状况比较,差异无统计学意义( $P > 0.05$ );经 Logistic 回归分析显示,miR-21 表达、阳性症状评分、阴性症状评分、一般精神病理学症状评分是精神分裂症患者攻击行为的影响因素。结论 精神分裂症患者外周血 miR-21 表达减少且与攻击行为的产生有关,检测外周血 miR-21 的表达水平对精神分裂症患者的攻击行为具有评估价值。

**关键词:**精神分裂症;攻击行为;miR-21

中图分类号:R749.3

文献标识码:A

DOI:10.3969/j.issn.1006-1959.2023.02.013

文章编号:1006-1959(2023)02-0065-05

## Correlation Between the Peripheral Blood miR-21 Expression Level and Aggressive Behavior in Patients with Schizophrenia

NI Ke, LI Lei, HUI Jia-yin, HE Feng

(Sleep Psychotherapy Department of Qiqihar Mental Health Center, Qiqihar 161000, Heilongjiang, China)

**Abstract: Objective** To study the correlation of microRNA (miR)-21 expression level in peripheral blood and aggressive behavior of schizophrenic patients. **Methods** A total of 114 schizophrenic patients who were hospitalized in our department from January 2017 to December 2019 were selected as the schizophrenia group and 100 healthy volunteers in our hospital during the same period were selected as the control group. The expression level of miR-21 in peripheral blood was detected by fluorescence quantitative PCR, and the aggressive behavior of schizophrenic patients was evaluated by modified overt aggression scale (MOAS) and divided into patients with aggressive behavior with MOAS $\geq 5$  scores, patients without aggressive behavior with MOAS $< 5$  scores, while Logistic regression model was used to analyze the influencing factors of aggressive behavior. **Results** The expression level of miR-21 in peripheral blood of schizophrenia group was lower than that of control group ( $P < 0.05$ ). The expression level of miR-21 in peripheral blood of patients with aggressive behavior was lower than that of patients without aggressive behavior in schizophrenia group ( $P < 0.05$ ). Pearson correlation analysis showed that the expression level of miR-21 in peripheral blood of patients with schizophrenia was negatively correlated with MOAS score ( $r = -0.7189, P < 0.05$ ). There were significant differences in course of disease, positive symptom score, negative symptom score, general psychopathological symptom score and serum cortisol content in PANSS score between patients with and without aggressive behavior in schizophrenia group ( $P < 0.05$ ), but there was no significant difference in gender, age, education level, marital status between the two groups ( $P > 0.05$ ). Logistic regression analysis showed that miR-21 expression, positive symptom score, negative symptom score and general psychopathological symptom score were the influencing factors of aggressive behavior in patients with schizophrenia. **Conclusion** The expression of miR-21 in peripheral blood of patients with schizophrenia is reduced and related to the generation of aggressive behavior. The detection of miR-21 expression in peripheral blood has an evaluation value for the aggressive behavior of patients with schizophrenia.

**Key words:** Schizophrenia; Aggressive behavior; miR-21

基金项目:齐齐哈尔市科技计划创新激励项目(编号:CSFGG-2021305)

作者简介:倪珂(1984.10-),女,江苏涟水县人,本科,副主任医师,主要从事精神医学的研究及心理治疗工作

精神分裂症(schizophrenia)是临床上严重且复杂的一种精神性疾病,攻击行为是精神分裂症患者常见的表现。据报道<sup>[1,2]</sup>,我国精神分裂症患者攻击行为的发生率为20%~40%。攻击行为具体是指患者对自身、他人、物品进行语言攻击、身体攻击,可对患者自身及家属、医务人员、社会均造成危害。近些年,国内多项研究报道了阳性与阴性症状量表(positive and negative syndrome scale, PANSS)评分、服药依从性等是精神分裂症患者攻击行为的影响因素<sup>[3-5]</sup>,但目前尚缺乏能够评估和预测精神分裂症患者攻击行为的血清或外周血标志物。微小RNA(microRNA, miR)是近些年神经及精神疾病研究的热门分子,能够在转录后水平调节基因表达并介导相应的生物学作用。miR-21是一种具有神经保护作用的miR,对缺氧复氧、外伤等因素引起的神经元损害具有保护作用<sup>[6,7]</sup>。研究发现<sup>[8]</sup>,miR-21的异常低表达与精神分裂症的发病有关,可能机制是miR-21的低表达削弱了其神经保护作用,进而导致精神分裂症。为了进一步阐明miR-21在精神分裂症发病中的作用及其与攻击行为的关系,本研究观察了精神分裂症患者外周血miR-21表达水平与攻击行为的相关性,旨在为今后研究精神分裂症患者攻击行为的发病机制及评估标志物提供依据。

## 1 资料与方法

1.1 一般资料 选择2017年1月-2019年12月于齐齐哈尔市精神卫生中心住院治疗的114例精神分裂症患者作为精神分裂症组,包括男68例、女46例;年龄22~52岁,平均年龄(38.48±9.81)岁;纳入标准:①符合《国际疾病分类(第10版)》(International Classification of Diseases, tenth edition, ICD-10)中精神分裂症的诊断标准且处于急性发作期;②入组前3个月未服用抗精神病药物;③小学文化以上;④临床资料完整;排除标准:①脑器质性疾病或躯体疾病引起的精神障碍;②合并心肝肾功能异常或内分泌系统疾病。另选择同期在我院进行健康体检的100名志愿者作为对照组,均为健康人群,且排除神经系统疾病、精神疾病,包括男59名、女41名;年龄20~50岁、平均年龄(36.12±11.03)岁。两组性别、年龄比较,差异无统计学意义( $P>0.05$ ),具有可比性。本研究经医院伦理委员会审批通过,受试者或其家属知情同意并签署知情同意书。

## 1.2 方法

### 1.2.1 外周血 miR-21 表达水平检测

取精神分裂症组患者入院后即刻的外周血3 ml及对照组受试者体检时的外周血3 ml,采用试剂盒进行miR-21表达水平的检测。采用全血RNA提取试剂盒(广州吉赛生物公司)进行实验,提取外周血中的RNA,采用一步法miR反转录试剂盒(海尔滨新海基因检测公司)进行反转录实验;合成miR对应的cDNA,采用miR荧光定量PCR试剂盒(海尔滨新海基因检测公司)进行PCR实验,配置如下反应体系:cDNA样本1 μl、试剂盒内的PCR反应混合液10 μl、上下游引物(浓度10 μmol/L)各0.4 μl、去离子水补足至20 μl,所用引物分别为miR-21及内参U6的特异性引物。在荧光定量PCR仪上按照94℃预变性2~3 min后94℃15 s、60℃40 s重复40个循环的程序完成PCR反应,生成反应的循环曲线及循环阈值(cycle threshold, Ct)。以U6为内参,计算miR-21的表达水平。

1.2.2 攻击行为评价 采用修订版外显攻击行为量表(modified overt aggression scale, MOAS)评价精神分裂症患者的攻击行为,MOAS评分≥5分认为有攻击行为、<5分认为无攻击行为。

1.2.3 临床资料收集 根据精神分裂症患者的病历,收集以下临床资料:性别、年龄、受教育程度、婚姻状况、病程、PANSS评分、皮质醇。

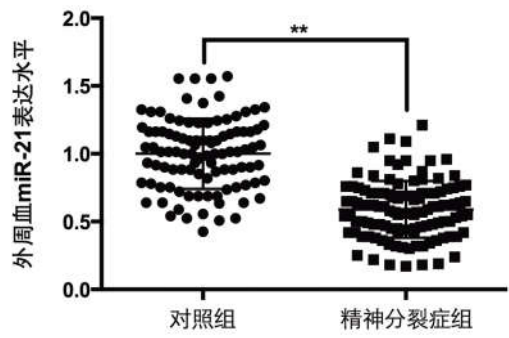
1.3 统计学方法 采用SPSS 21.0统计学软件进行数据分析,应用Prism6.0软件进行制图。计量资料以( $\bar{x}\pm s$ )表示,采用 $t$ 检验;计数资料以[n(%)]表示,采用 $\chi^2$ 检验;采用Pearson相关性分析精神分裂症组患者外周血miR-21表达与MOAS评分的关系;采用Logistic回归分析精神分裂症组患者攻击行为的影响因素。以 $P<0.05$ 表示差异有统计学意义。

## 2 结果

2.1 精神分裂症组与对照组外周血 miR-21 表达比较 精神分裂症组与对照组外周血miR-21的表达水平分别为(0.59±0.21)、(1.00±0.26),组间比较,差异有统计学意义( $P<0.05$ ),见图1。

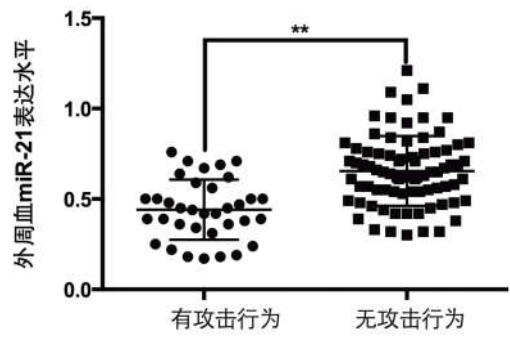
2.2 精神分裂症组中有攻击行为和无攻击行为患者外周血 miR-21 表达比较 精神分裂症组中有攻击行为和无攻击行为患者外周血miR-21的表达水平分别为(0.65±0.02)分、(0.44±0.03)分,组间比较,差异有统计学意义( $P<0.05$ ),见图2。

2.3 精神分裂症组患者外周血 miR-21 表达与 MOAS 评分的相关性 Pearson相关性分析显示,精神分裂症组患者外周血miR-21表达水平与MOAS评分呈负相关( $r=-0.7189$ ,  $P<0.05$ ),见图3。



注:\*\* $P<0.05$

图 1 精神分裂症组与对照组外周血 miR-21 表达比较



注:\*\* $P<0.05$

图 2 精神分裂症组中有攻击行为和 无攻击行为患者 外周血 miR-21 表达比较

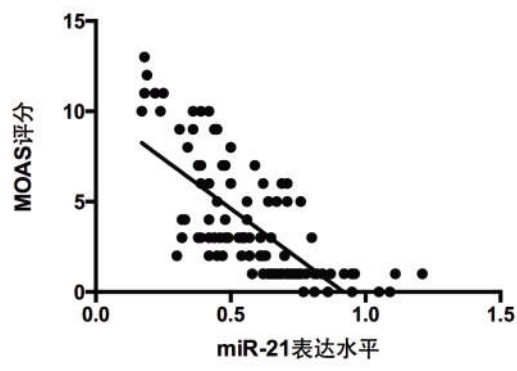


图 3 精神分裂症组患者外周血 miR-21 表达与 MOAS 评分的相关性

2.4 精神分裂症组中有攻击行为和 无攻击行为患者 临床特征比较 精神分裂症组中有攻击行为和 无攻

击行为患者病程、PANSS 评分中的阳性症状评分、阴性症状评分、一般精神病理学症状评分、血清皮质醇含量比较,差异有统计学意义( $P<0.05$ );而二者性别、年龄、受教育程度、婚姻状况比较,差异无统计学意义( $P>0.05$ ),见表 1。

2.5 精神分裂症组患者攻击行为的影响因素 按照精神分裂症患者是否存在攻击行为作为因变量,有攻击行为和 无攻击行为患者中有统计学差异的因素作为自变量,经 Logistic 回归分析显示,miR-21 表达、阳性症状评分、阴性症状评分、一般精神病理学症状评分是精神分裂症患者攻击行为的影响因素( $P<0.05$ ),见表 2。

表 1 精神分裂症组中有攻击行为和 无攻击行为患者临床特征比较[n(%), $\bar{x}\pm s$ ]

特征	有攻击行为( $n=35$ )	无攻击行为( $n=79$ )	统计值	$P$
性别			$\chi^2=1.418$	0.234
男	18(51.43)	50(63.29)		
女	17(48.57)	29(36.71)		
年龄(岁)	37.23 $\pm$ 9.38	38.94 $\pm$ 11.32	$t=0.782$	0.436
受教育程度			$\chi^2=1.322$	0.516
初中及以下	18(51.43)	32(40.51)		
高中	7(20.00)	22(27.85)		
大专及以上	10(28.57)	25(31.65)		
婚姻状况			$\chi^2=0.138$	0.933
未婚	15(42.86)	31(39.24)		
已婚	16(45.71)	38(48.10)		
离异	4(11.43)	10(12.66)		
病程(年)	13.18 $\pm$ 4.85	10.39 $\pm$ 4.23	$t=3.103$	0.002
阳性症状评分(分)	9.38 $\pm$ 1.48	5.74 $\pm$ 0.94	$t=15.843$	0.000
阴性症状评分(分)	22.48 $\pm$ 5.95	19.75 $\pm$ 4.16	$t=2.816$	0.006
一般精神病理学症状评分(分)	26.71 $\pm$ 6.29	23.12 $\pm$ 5.59	$t=3.042$	0.003
皮质醇(nmol/L)	231.94 $\pm$ 55.74	265.18 $\pm$ 61.45	$t=2.739$	0.007

表2 精神分裂症组患者攻击行为的影响因素

变量	Exp(B)	OR	95%CI	Wald	P
miR-21 表达	-0.572	0.714	0.518~0.912	6.685	0.003
阳性症状评分	0.612	1.412	1.138~3.182	9.192	0.000
阴性症状评分	0.558	1.293	1.047~2.475	4.855	0.021
一般精神病理学症状评分	0.472	1.331	1.103~2.752	5.755	0.009
皮质醇	0.394	1.212	0.893~2.844	1.732	0.095

### 3 讨论

精神分裂症是攻击性最强的精神疾病之一,患者可出现多种形式的攻击行为,包括语言攻击、身体攻击等。目前,精神分裂症患者攻击行为的发病机制尚不十分清楚,多项研究发现<sup>[9,10]</sup>,炎症及应激等是与精神分裂症发病密切相关的环节。同时多项临床研究也报道了血清皮质醇、炎症细胞因子等标志物对精神分裂症患者攻击行为的评估价值<sup>[11-13]</sup>,但不同研究的结果存在差异。薛坤喜等<sup>[12]</sup>研究认为,血清皮质醇与精神分裂症患者的攻击行为不相关,而赵巍峰等<sup>[13]</sup>研究也发现,血清皮质醇对精神分裂症患者的攻击行为具有预测价值,造成上述研究结果不一致的可能原因是精神分裂症患者的个体差异较大,不同患者血清中激素及细胞因子变化的差异可能较大。因此,需要从发病分子机制的上游层面寻找精神分裂症病情的评估标志物。

miR 是近些年精神和神经疾病研究的热门分子,其生物学功能是与靶基因的3'非翻译区结合并使基因表达沉默,进而产生不同的生物学效应。研究表明<sup>[14]</sup>,多种 miRs 在精神分裂症的发病过程中存在异常表达。miR-21 是与多种精神和神经疾病发生密切相关的 miR,在精神分裂症小鼠<sup>[8]</sup>、脑外伤小鼠<sup>[15]</sup>、抑郁症小鼠<sup>[16]</sup>的脑组织中 miR-21 均呈低表达趋势。本研究检测了外周血中 miR-21 的表达水平并发现,精神分裂症患者外周血 miR-21 表达低于对照组,与 miR-21 在精神分裂症小鼠脑组织中低表达的趋势一致,表明 miR-21 的低表达可能与精神分裂症的发病有关。在此基础上,本研究采用 MOAS 量表对精神分裂症患者的攻击行为进行评价,在入组的 114 例精神分裂症患者中,共 35 例患者的 MOAS 评分 $\geq 5$ 分,即存在攻击行为,攻击行为发生率为 30.70%。在使用 MOAS 评分筛选存在攻击行为的精神分裂症患者后分析 miR-21 表达的差异可知,有攻击行为患者的外周血 miR-21 表达水平低于无攻击行为患者,同时还发现 miR-21 表达水平

与 MOAS 评分呈负相关,这一结果表明 miR-21 低表达与攻击行为的发生有关,且 miR-21 表达越低,攻击行为越明显。已有 miR-21 相关的研究证实<sup>[17]</sup>,miR-21 能够抑制炎症反应、氧化应激、细胞凋亡等环节并起到神经元保护作用。结合本研究的结果进行分析,miR-21 低表达引起攻击行为可能的分子机制是激活炎症反应、氧化应激、细胞凋亡等,但具体的机制仍有待今后进一步的基础研究来证实。

目前,精神分裂症患者攻击行为的发病机制尚不清楚,但国内多项研究对相关的影响因素进行了分析,发现 PANSS 量表中的各项评分是精神分裂症患者攻击行为的影响因素<sup>[3-5]</sup>。本研究通过 Logistic 回归分析发现,PANSS 量表中的阳性症状评分、阴性症状评分、一般精神病理学症状评分是精神分裂症患者攻击行为的影响因素。当精神分裂症患者阳性症状明显时,容易出现幻觉、敌对情绪并诱发攻击行为;当阴性症状明显时,容易出现抑郁、焦虑等并诱发自伤、自杀等行为。除此之外,本研究还通过 Logistic 分析发现 miR-21 表达也是精神分裂症患者攻击行为的影响因素,这与有攻击行为患者 miR-21 表达减少及 miR-21 与 MOAS 评分呈负相关的结果吻合,进一步表明 miR-21 表达减少与精神分裂症患者攻击行为的产生有关。

综上所述,精神分裂症患者外周血 miR-21 表达减少且与攻击行为的产生有关,检测外周血 miR-21 的表达水平对精神分裂症患者的攻击行为具有评估价值,这为今后研究精神分裂症患者攻击行为的发病机制及治疗靶点提供了新思路。

### 参考文献:

- [1]Zhou JS,Zhong BL,Xiang YT,et al.Prevalence of aggression in hospitalized patients with schizophrenia in China:A meta-analysis[J].Asia-Pacific Psychiatry,2016,8(1):60-69.
- [2]陈琼妮,周建松.我国住院精神分裂症患者攻击行为的文献分析[J].中南大学学报(医学版),2012,37(7):752-757.

(下转第73页)

(上接第 68 页)

- [3]姚晶,谭淑平,崔界峰,等.住院精神分裂症患者攻击行为的特征及相关风险因素[J].中国心理卫生杂志,2018,32(8):636-641.
- [4]吴小容,刘海波,申中华.居家精神分裂症患者攻击行为发生的影响因素调查[J].神经疾病与精神卫生,2019,19(4):362-365.
- [5]姜璐,康瑞莹,闫宏锋,等.北京市丰台区社区精神分裂症患者外显攻击行为及影响因素研究[J].中国全科医学,2017,20(25):3178-3183.
- [6]Liu J,Zhang S,Huang Y,et al.miR-21 protects neonatal rats from hypoxic-ischemic brain damage by targeting CCL3[J].Apoptosis,2020,25(3-4):275-289.
- [7]Wang YM,Song Z,Qu Y,et al.Down-regulated miR-21 promotes learning-memory recovery after brain injury[J].Int J Clin Exp Pathol,2019,12(3):916-921.
- [8]张守亮,杨廷桐.miR-21at3 信号通路表达异常在大鼠精神分裂症发生中的意义[J].中华实用儿科临床杂志,2018,33(6):475-477.
- [9]Silva EF,Silva AI,Asth L,et al.Nociceptin/orphanin FQ receptor agonists increase aggressiveness in the mouse resident-intruder test[J].Behav Brain Res,2019,1(356):120-126.
- [10]Momtazmanesh S,Zare-Shahabadi A,Rezaei N.Cytokine Alterations in Schizophrenia: An Updated Review[J].Front Psychiatry,2019,6(10):892.
- [11]薛坤喜,万静,吴勇,等.精神分裂症患者攻击行为与炎症标志物的相关性[J].广东医学,2017,38(20):3123-3126.
- [12]薛坤喜,万静,任衍镇,等.精神分裂症患者攻击行为与甲状腺激素和皮质醇的相关性[J].中华行为医学与脑科学杂志,2017,26(2):143-148.
- [13]赵巍峰,彭敏,赖平妹,等.男/女精神分裂症患者攻击行为的预测因素[J].中国临床心理学杂志,2017,25(2):217-220.
- [14]He K,Guo C,Guo M,et al.Identification of serum microRNAs as diagnostic biomarkers for schizophrenia[J].Hereditas,2019,27(156):23.
- [15]Li D,Huang S,Zhu J,et al.Exosomes from MiR-21-5p-Increased Neurons Play a Role in Neuroprotection by Suppressing Rab11a-Mediated Neuronal Autophagy In Vitro After Traumatic Brain Injury[J].Med Sci Monit,2019,12(25):1871-1885.
- [16]Hung YY,Wu MK,Tsai MC,et al.Aberrant Expression of Intracellular let-7e, miR-146a, and miR-155 Correlates with Severity of Depression in Patients with Major Depressive Disorder and Is Ameliorated after Antidepressant Treatment[J].Cells,2019,8(7):647.
- [17]Ouyang Y,Li D,Wang H,et al.MiR-21-5p/dual-specificity phosphatase 8 signalling mediates the anti-inflammatory effect of haem oxygenase-1 in aged intracerebral haemorrhage rats[J].Aging Cell,2019,18(6):e13022.

收稿日期:2022-03-08;修回日期:2022-03-22

编辑/杜帆