

· 综 述 ·

# MicroRNA - 124、TCF4 在神经精神疾病发病机制中的研究进展

杨财花, 鲍天昊, 阮 冶\*

(昆明医科大学附属精神卫生中心, 云南省精神病医院, 云南 昆明 650224)

\* 通信作者: 阮 冶, E-mail: Ruanye2006@163.com)

**【摘要】** MicroRNAs 是一种长度约为 22~25 nt 的内源性非编码单链保守小分子 RNA。通过与靶基因的 3' UTR 区互补配对, 对其靶 mRNA 进行切割或翻译抑制进而实现功能。miRNA - 124 (miR - 124) 作为在中枢神经系统中高度表达的 miRNA, 成为人们关注的热点。作为精神分裂症易感基因之一的转录因子 4 (TCF4) 是碱性/螺旋-环-螺旋转录因子家族中的一员, 参与细胞分化、存活和神经发育。最近的研究显示, miR - 124、TCF4 与神经精神疾病的发病密切相关, 但其具体的调控机制尚不明确。本文就 miR - 124、TCF4 在神经精神疾病发病机制中的研究进行综述。

**【关键词】** 神经精神疾病; 精神分裂症; miRNA; microRNA - 124; TCF4

中图分类号: R749.3

文献标识码: A

doi: 10.11886/j.issn.1007-3256.2018.03.022

## Research progress of microRNA - 124 and transcription factor 4 in the pathogenesis of neuropsychiatric diseases

Yang Caihua, Bao Tianhao, Ruan Ye\*

(The Mental Health Center Affiliated to Kunming Medical University, The Mental Hospital of Yunnan, Kunming 650224, China)

\* Corresponding author: Ruan Ye, E-mail: Ruanye2006@163.com)

**【Abstract】** MicroRNAs is a 22 to 25 length endogenous non-coding single-stranded conservative small-molecule RNA. It implemented its function by complementary pairing with the 3'UTR region of the target gene and cleaved or translation inhibited the target mRNA. miRNA - 124 (miR - 124) as a highly expressed in the central nervous system miRNA has become a main concern among society. Transcription factor 4 (TCF4), one of the genes susceptible to schizophrenia, is a member of the basic / helix-loop-helix transcription factor family and is involved in cell differentiation, survival and neuro-development. Recent studies showed that miR - 124 and TCF4 were closely related to the incidence of neuropsychiatric diseases, but the specific regulatory mechanism was not clear yet. This article reviewed the research progress of miR - 124 and TCF4 in the pathogenesis of neuropsychiatric diseases.

**【Keywords】** Neuropsychiatric diseases; Schizophrenia; miRNA; microRNA - 124; TCF4

神经精神疾病是一类可引起认知、情感、精神、行为等方面异常的功能障碍性疾病, 包括精神分裂症、阿尔茨海默病等。神经精神疾病多为慢性病, 往往迁延不愈, 致残率、致死率和复发率较高, 给家庭和社会带来沉重的经济负担, 并可能对社会的和谐存在一定的威胁性。因此, 神经精神疾病的早发现、早诊断、早治疗十分关键。但目前对于神经精神疾病的病因及发病机制研究仍停留在多种假说层面上, 包括遗传因素、神经发育和心理社会因素等方面, 但这些都未能充分解释其病因及发病机制。临床上目前对精神分裂症等神经精神疾病的诊断主要基于症状和体征, 而不是明确的病理生理标志物<sup>[1]</sup>。有研究表明, 遗传因素是神经精神疾病的主要原因, 其中精神分裂症的遗

传率高达 80%<sup>[1-3]</sup>。microRNA (miRNA) 参与了神经精神疾病的发生, 它们的异常表达可被视为潜在的生物标志物<sup>[2]</sup>。而且最近的研究表明, miRNA 表达的变化在神经精神疾病的遗传和生物学机制中起到了一定的作用<sup>[3]</sup>。在 miRNA 的生物学通路中, miRNA 靶基因的变异也可能在原发性精神分裂症的发生中起一定作用<sup>[1]</sup>。miRNA - 124 (miR - 124) 是中枢神经系统中含量最丰富的 miRNA。目前的研究也显示, 转录因子 4 (transcription factor 4, TCF4) 与神经精神疾病的发病密切相关。

### 1 miR - 124 与神经精神疾病认知功能的相关研究进展

#### 1.1 miR - 124 的生物学特性

miRNA 是一种比较保守的内源性非编码单链

项目基金: 云南省科技厅 - 昆明医科大学应用基础研究联合专

项项目 2017FE467(-152)

小分子 RNA,由 22 ~ 25 个核苷酸组成的发夹样结构,广泛存在于真核生物中。2002 年,Lagos - Quintana 等<sup>[4]</sup>首先在小鼠体内发现了 miR - 124。miR - 124 是在哺乳动物除垂体外的中枢神经系统中含量最多且高度特异性表达的 miRNA<sup>[5]</sup>,Mishima 等<sup>[6]</sup>研究显示,小鼠中枢神经系统中 miR - 124 的含量是其他器官的 100 倍以上,而且其表达在中枢神经系统中存在解剖差异,即在大脑皮质、小脑、脊髓中含量不同;miR - 124 可以识别数百种靶基因,这种特异性决定了其在中枢神经系统中的重要作用。

成熟 miR - 124 的转录过程与 miRNA 的转录一致,由 RNA 聚合酶 II 转录而来,成为有帽和多聚腺苷酸化的初级转录产物(pri - miRNA)。初级转录物经 Drosha 裂解核糖核酸酶 III 裂解,产生一个约 70 nt 的茎环前体 miRNA(pre - miRNA),再经细胞质 Dicer 核糖核酸酶切割,生成成熟的 miRNA。成熟的 miRNA 被整合到 RNA 诱导沉默复合物(RISC)中,然后通过核苷酸序列完全或部分互补结合于其靶基因 mRNA 的 3' 端非编码区(3' untranslated region,3' UTR)实现其抑制功能而导致 mRNA 降解或翻译。

## 1.2 miR - 124 与神经性疾病

在神经退行性疾病如阿尔茨海默病、亨廷顿舞蹈病中,miR - 124 的表达存在明显异常。在阿尔茨海默病患者脑内,miR - 124 的表达水平下调<sup>[5]</sup>。Fang 等<sup>[7]</sup>研究显示,miR - 124 可以作为一个基本的调节因子通过大鼠 PC12 细胞的靶基因 BACE1 来减轻阿尔茨海默病的细胞凋亡过程。进而推测,miR - 124 在阿尔茨海默病中可延缓疾病的进展,甚至减轻认知相关症状。Johnson 等<sup>[8]</sup>研究显示,亨廷顿舞蹈病患者的纹状体内存在大量的 miR - 124 合成抑制物 RE - 1 沉默转录因子 REST 复合体,从而导致 miR - 124 的含量较正常水平更低。Xu 等<sup>[9]</sup>研究表明,在中枢神经系统中存在一种脆性 x 染色体蛋白,该蛋白主要调控 miR - 124 的表达,当该蛋白表达异常时,会导致 miR - 124 的表达下调,进而出现以认知障碍和言语功能障碍为表现的脆性 x 染色体综合征。Doepner 等<sup>[10]</sup>对大脑中动脉闭塞(middle cerebral artery occlusion, MCAO)的小鼠模型研究显示,miR - 124 通过调节其作用靶点泛素特异性蛋白酶 14(ubiquitin - specific peptidase 14, Usp14),进而使其作用底物 REST 被降解,从而促进脑缺血后神经血管的重建,减轻功能障碍,最终发挥神经保护的作用。Ku70 是一种参与多个细胞通路

的蛋白质,Zhu 等<sup>[11]</sup>对 MCAO 大鼠模型的研究显示,miR - 124 通过调节 Ku70 的表达水平以减少细胞的死亡和梗死体积,进而改善神经功能的预后。因此,miR - 124 在神经退行性疾病乃至缺血性神经疾病中主要通过调控其靶基因起到神经保护作用,而且 miR - 124 可能在修复神经、改善神经损伤、减轻神经细胞的凋亡中具有重要作用,从而减轻神经疾病中认知功能方面的障碍。

包含 IQ 序列的 GTP 酶激活蛋白 1(IQ motif containing GTPase activating protein 1, IQGAP1)是一种广泛表达的支架蛋白,作为 miR - 124 的潜在靶基因,参与细胞粘附、细胞迁移和细胞骨架调控等多种基本细胞活性<sup>[12]</sup>,其表达由 miR - 124 通过 3' UTR 中的结合位点进行调节,在 3' UTR 中,有一个 SNP(rs1042538)存在于核心绑定位置中,Yang 等<sup>[13]</sup>研究显示,这种 SNP 在体内和体外都能影响 miRNA 靶基因的相互作用。IQGAP1 具有神经元特异性功能<sup>[14]</sup>,并且通过 N - 钙粘蛋白以剂量依赖性方式形成细胞骨架 IQGAP1/Erk 信号通路影响学习和记忆<sup>[15]</sup>,而且 IQGAP1 的下调会出现明显的长期记忆缺陷,并伴有海马长时程增强受损。另外,有研究显示,与记忆有关的突触可塑性依赖于精确的基因表达的时间调节。Fischbach 等<sup>[16]</sup>研究表明,miR - 124 在调节影响突触可塑性和记忆的信号分子中起关键作用。Rajasethupathy 等<sup>[17]</sup>对海兔的研究表明,miR - 124 完全存在于突触前的感觉 - 运动神经中,在该突触中通过调节环磷腺苷效应元件结合蛋白(cAMP - response element binding protein, CREB)来限制 5 - 羟色胺(5 - hydroxytryptamine, 5 - HT)诱导的突触促进作用,即限制了突触的可塑性。CREB 与认知功能关系极为密切,并且 CREB 可能在海马的组织细胞凋亡过程中发挥了重要作用。以上提示,miR - 124 通过相关靶基因的调控而影响神经突触的可塑性,因而 miR - 124 可能参与了突触可塑性相关的认知障碍。

## 1.3 miR - 124 与精神分裂症

精神分裂症是一组主要表现为以幻觉、妄想为主的阳性症状,以意志减退、情感迟钝为主的阴性症状,并伴有不同程度的社会功能减退和认知功能损害的精神疾病。研究表明,miR - 124 在神经发育和神经功能中发挥重要作用,且 miR - 124 是中枢神经系统中各种细胞类型的分化和成熟的重要调节剂<sup>[18]</sup>。此外,已有研究显示 miR - 124 涉及神经学表型,包括自闭症<sup>[19]</sup>和阿尔茨海默病等精神疾病。

SKI 样原癌基因 (SKIL) 是通过抑制转化生长因子  $-\beta$  (Transforming growth factor  $-\beta$ , TGF  $-\beta$ ) 途径来调节细胞生长和分化<sup>[20]</sup>, 而且参与 p53 的活化, 诱导细胞应激途径<sup>[21]</sup>。早期生长反应基因 1 (EGR1) 是 TF 的即时早期基因 (IEG) 家族成员, 并在细胞发育、突触可塑性和记忆处理中起作用<sup>[22]</sup>。Koldamova 等<sup>[23]</sup> 研究显示, EGR1 控制着与神经退化有关的网络调控。EGR1 在精神分裂症患者的大脑中表达不足<sup>[24]</sup>。Xu 等<sup>[25]</sup> 通过对 48 名健康对照者、38 名精神分裂症患者和 30 名完成 12 周随访的精神分裂症患者使用实时荧光定量 PCR 分析显示, 与对照组相比, 精神分裂症患者血液中 miR - 124 - 3p 过表达, SKIL 和 EGR1 基因表达下调, 治疗 12 周后 miR - 124 - 3p 表达下降, 而 SKIL 表达上调。推测 miR - 124 可通过调节 SKIL 和 EGR1 的表达在精神分裂症认知损伤中起关键作用。由此可见, miR - 124 在精神分裂症中的作用机制也主要是通过调控其靶基因而实现。有研究显示, 基因的 3 端非编码区中的单核苷酸多态性 (SNP) 可能影响 miRNA 与 mRNA 的结合并存在导致疾病的风险<sup>[26]</sup>。G 蛋白信号调节因子 4 (Regulator of G protein signaling 4, RGS4) 是调节 G 蛋白信号的蛋白质, 在精神分裂症患者中, RGS4 蛋白在额叶皮质和颞上回中较少<sup>[27]</sup>。Gong 等<sup>[26]</sup> 通过萤光素酶测定进行分析, 结果显示 miR - 124 在 rs10759 - C 等位基因中抑制了 3' UTR 对 RGS4 mRNA 的结合。该研究表明, rs10759 (RGS4) 可能会增加 miR - 124 对精神分裂症的敏感性, 从而使 miR - 124 的结合对精神分裂症的易感性产生影响。提示将来 miR - 124 很可能作为精神疾病特别是精神分裂症认知损伤中的一种新的生物标志物, 为精神分裂症的治疗提供新的治疗靶点。

## 2 TCF4 与神经精神疾病认知功能的相关研究进展

### 2.1 TCF4 的生物学特性

TCF4 位于染色体 18q21.2 区域, 由 41 个外显子组成, 跨越 437kb, 是碱性/螺旋 - 环 - 螺旋 (basic helix - loop - helix, bHLH) 转录因子家族中的一员。BHLH 结构域包括 HLH 结构域提供的与 DNA 结合的基本区域和二聚化界面, 其上有两个亲螺旋, 通过一个非结构化的环状区域形成左旋四螺旋束。BHLH 蛋白参与多种发育过程, 包括控制增殖、确定细胞命运, 其也被证明是终末分化细胞中适应性细胞过程的转录整合因子。TCF4 是一种广泛表达的

蛋白, 其作为转录因子调控其他参与细胞分化、存活和神经发育的基因<sup>[28]</sup>。

### 2.2 TCF4 与神经性疾病

最近的研究显示, TCF4 在中枢神经系统疾病中的研究成为人们普遍关注的热点, 其在神经元的调节乃至神经可塑性方面具有重要作用。Fu 等<sup>[29]</sup> 研究显示, TCF4 在少突胶质前体细胞的成熟过程中起重要作用, 且在发育过程中和已发育成熟的中枢神经系统中广泛表达, 并在与精神分裂症有关的组织如海马和新皮质中表达明显。Li 等<sup>[30]</sup> 研究显示, TCF4 与许多其他和神经发育障碍有关的微 RNAs 靶基因紧密结合, 表明 TCF4 与神经系统发育的关系极为密切。因此, 了解中枢神经系统中 TCF4 的角色和功能对人类语言、听觉、认知和记忆功能等方面具有重要意义。皮特 - 霍普金斯综合征 (Pitt - Hopkins, PTHS) 是一种以智力和生长迟缓、呼吸异常、癫痫发作、小头畸形和眼球内陷、鼻梁高、人中短等面部特征为表现的中枢神经系统发育障碍。Kennedy 等<sup>[31]</sup> 使用基因工程小鼠模型的研究显示, TCF4 可能调控中枢神经系统中语言的产生及理解能力、回忆的基本过程, 而且 TCF4 含量的缺陷可导致罕见的 PTHS, 并确定了几个与神经可塑性调节和记忆形成有关的靶基因。此外, Brzózka 等<sup>[32]</sup> 对两个转基因小鼠的研究显示, 在前脑中过度表达 TCF4 表现出认知和感觉运动功能缺陷。因此, TCF4 的适度表达对中枢神经系统的发育及成熟有一定的作用, 低表达或过表达都可能导致中枢神经系统疾病。

### 2.3 TCF4 与精神分裂症

有研究显示, TCF4 是精神分裂症的易感基因之一。Stefansson 等<sup>[33]</sup> 对 2 663 例精神分裂症患者和 13 498 例健康人群的基因组关联研究 (Genome wide association study, GWAS) 显示, TCF4 是精神分裂症中最稳定、最重要的易感基因之一, 并且 Steinberg 等<sup>[34]</sup> 在后续对 4 999 例精神分裂症患者和 15 555 例健康对照组的研究中也得出了同样的结果。此外, 有研究显示, 精神分裂症和双相情感障碍患者的 TCF4 表达显著增加<sup>[35]</sup>。同样的研究也报告了一组常见的 TCF4 变异与精神分裂症患者的阴性症状、认知障碍和小脑体积之间的关系<sup>[36]</sup>。另外, 最近的一项研究表明, TCF4 基因的变异导致了认知缺陷和精神分裂症的风险<sup>[37]</sup>。且 TCF4 在精神疾病患者中的表达增加, 以及 TCF4 SNPs 与临床、认知和脑形态学领域的核心精神病表型的关系也有报道<sup>[35]</sup>。

此外,基于家庭的连锁元分析显示,TCF4 rs1261117 的多态性与精神分裂症存在相关性<sup>[38]</sup>。最近的一项研究表明,在首发精神患者的推理/解决问题的认知域中,rs9960767C 等位基因与认知缺陷有关<sup>[37]</sup>。Li 等<sup>[39]</sup>对 2 496 例精神分裂症患者和 5 184 名健康人群的对照研究表明,在汉族人群中,rs2958182 与精神分裂症存在相关性。Zhu 等<sup>[40]</sup>的研究将 TCF4 rs2958182A 等位基因确定为精神分裂症的危险因素。Hui 等<sup>[41]</sup>对 976 例精神分裂症患者和 420 名健康对照者的研究也得出同样的结果,而且其研究结果显示精神分裂症患者几乎在除视觉空间以外的所有认知领域中存在显著的认知缺陷。提示 TCF4 rs2958182 基因多态性与精神分裂症存在相关性。Li 等<sup>[30]</sup>采用病例对照研究的方法,对汉族人群中是否存在精神分裂症相关的 SNPs 进行研究,结果显示 3 个 SNPs (rs9320010、rs7235757 和 rs1452787) 与精神分裂症相关,而且通过 SNP 和性别互动分析及进一步的分层分析显示,rs1452787 与隐性遗传模式中的精神分裂症相关。这些结果表明,TCF4 基因变异可能涉及精神分裂症患者的认知功能。此外,有研究表明,TCF4 的外周表达与前额叶皮质中的灰质厚度相关<sup>[42]</sup>,精神分裂症前额叶的灰质体积减少<sup>[43]</sup>。而且 TCF4 基因表达水平的微妙变化与精神分裂症的发病机制有关<sup>[44]</sup>。Alizadeh 等<sup>[45]</sup>采用实时荧光定量 PCR 方法,比较 70 例未治疗的精神分裂症患者和 72 例健康对照者的 TCF4 mRNA 水平,结果显示精神分裂症患者外周血中 TCF4 基因 mRNA 水平与认知有一定的相关性。提示 TCF4 mRNA 水平可能成为精神分裂症的可靠生物标志物。结合目前的研究可知,TCF4 与精神分裂症的认知损伤具有密切关系,且 TCF4 某些易感性基因位点在精神分裂症发病机制中起关键作用。

### 3 展 望

miRNA 作为内源性小分子 RNA,通过识别上百种靶 mRNA,对中枢神经系统疾病的发生和发展过程起重要作用,而且越来越多的证据表明,miRNA 的异常表达在神经精神障碍的发生与发展中至关重要。但目前 miR-124 参与调节神经精神疾病的具体作用机制尚不明确,许多问题有待继续深入探讨:①miR-124 在神经精神疾病中的表达趋势到底是如何调控?②miR-124 参与调节神经精神疾病认知损伤所涉及的信号通路;③miR-124 的上、下游调控靶点;④miR-124 是否作为神经精神疾病认知损伤的潜在治疗靶点和转归的生物学标志物。随着研究的不断深入,miR-124 在神经精神疾病认知损伤

伤中的具体作用机制将会逐渐被阐明,并为神经精神疾病认知损伤提供新的诊断思路及治疗方向。在功能和生物学方面,TCF4 仍然是一个表征不佳的基因。然而,关于 TCF4 与神经精神疾病令人信服的证据需要进一步的详细研究,而且还需进一步明确与精神分裂症相关的基因位点。另外,也可推测 miR-124 与 TCF4 有一定的相关性,通过后续深入研究进一步明确二者的关系,及其所参与调节神经精神疾病相关的信号通路,以便对未来神经精神疾病的诊疗提供新思路。

### 参考文献

- [1] He K, Guo C, He L, et al. MiRNAs of peripheral blood as the biomarker of schizophrenia[J]. *Hereditas*, 2018, 155: 9.
- [2] Miller BH, Wahlestedt C. MicroRNA dysregulation in psychiatric disease[J]. *Brain Res*, 2010, 1338(2): 89-99.
- [3] Sun E, Shi Y. MicroRNAs; small molecules with big roles in neurodevelopment and diseases[J]. *Exp Neurol*, 2015, 268: 46-53.
- [4] Lagos-Quintana M, Rauhut R, Yalcin A, et al. Identification of tissue-specific microRNAs from mouse[J]. *Curr Biol*, 2002, 12(9): 735-739.
- [5] Sun Y, Luo ZM, Guo XM, et al. An updated role of microRNA-124 in central nervous system disorders: a review[J]. *Front Cell Neurosci*, 2015, 9: 193.
- [6] Mishima T, Mizuguchi Y, Kawahigashi Y, et al. RT-PCR-based analysis of microRNA (miR-1 and -124) expression in mouse CNS[J]. *Brain Res*, 2007, 1131(1): 37-43.
- [7] Fang M, Wang J, Zhang X, et al. The miR-124 regulates the expression of BACE1/ $\beta$ -secretase correlated with cell death in Alzheimer's disease[J]. *Toxicol Lett*, 2012, 209(1): 94-105.
- [8] Johnson R, Buckley NJ. Gene dysregulation in Huntington's disease: REST, microRNAs and beyond[J]. *Neuromolecular Med*, 2009, 11(3): 183-199.
- [9] Xu XL, Zong R, Li Z, et al. FXR1P but not FMRP regulates the levels of mammalian brain-specific microRNA-9 and microRNA-124[J]. *J Neurosci*, 2011, 31(39): 13705-13709.
- [10] Doeppner TR, Doehring M, Bretschneider E, et al. MicroRNA-124 protects against focal cerebral ischemia via mechanisms involving Usp14-dependent REST degradation[J]. *Acta Neuropathol*, 2013, 126(2): 251-265.
- [11] Zhu F, Liu JL, Li JP, et al. MicroRNA-124 (miR-124) regulates Ku70 expression and is correlated with neuronal death induced by ischemia/reperfusion[J]. *J Mol Neurosci*, 2014, 52(1): 148-155.
- [12] Noritake J, Watanabe T, Sato K, et al. IQGAP1: a key regulator of adhesion and migration[J]. *J Cell Sci*, 2005, 118(Pt 10): 2085-2092.
- [13] Yang L, Zhang R, Li M, et al. A functional MiR-124 binding-site polymorphism in IQGAP1 affects human cognitive performance[J]. *PLoS One*, 2014, 9(9): e107065.
- [14] Balenci L, Saoudi Y, Grunwald D, et al. IQGAP1 regulates adult neural progenitors in vivo and vascular endothelial growth factor-triggered neural progenitor migration in vitro[J]. *J Neurosci*,

- 2007, 27(17): 4716–4724.
- [15] Schrick C, Fischer A, Srivastava DP, et al. N-cadherin regulates cytoskeletonally associated IQGAP1/ERK signaling and memory formation[J]. *Neuron*, 2007, 55(5): 786–798.
- [16] Fischbach SJ, Carew TJ. MicroRNAs in memory processing[J]. *Neuron*, 2009, 63(6): 714–716.
- [17] Rajasethupathy P, Fiumara F, Sheridan R, et al. Characterization of small RNAs in Aplysia reveals a role for miR-124 in constraining synaptic plasticity through CREB[J]. *Neuron*, 2009, 63(6): 803–817.
- [18] Sonntag KC, Woo TU, Krichevsky AM. Converging miRNA functions in diverse brain disorders: a case for miR-124 and miR-126[J]. *Exp Neurol*, 2012, 235(2): 427–435.
- [19] Tabarés-Seisdedos R, Rubenstein JL. Chromosome 8p as a potential hub for developmental neuropsychiatric disorders: implications for schizophrenia, autism and cancer[J]. *Mol Psychiatry*, 2009, 14(6): 563–589.
- [20] Zhu Q, Luo K. SnoN in regulation of embryonic development and tissue morphogenesis[J]. *FEBS Lett*, 2012, 586(14): 1971–1976.
- [21] Pan D, Zhu Q, Conboy MJ, et al. SnoN activates p53 directly to regulate aging and tumorigenesis[J]. *Aging Cell*, 2012, 11(5): 902–911.
- [22] Veyrac A, Besnard A, Caboche J, et al. The transcription factor Zif268/Egr1, brain plasticity, and memory[J]. *Prog Mol Biol Transl Sci*, 2014, 122: 89–129.
- [23] Koldamova R, Schug J, Lefterova M, et al. Genome-wide approaches reveal EGR1-controlled regulatory networks associated with neurodegeneration[J]. *Neurobiol Dis*, 2014, 63: 107–114.
- [24] Pérez-Santiago J, Díez-Alarcía R, Callado LF, et al. A combined analysis of microarray gene expression studies of the human prefrontal cortex identifies genes implicated in schizophrenia[J]. *J Psychiatr Res*, 2012, 46(11): 1464–1474.
- [25] Xu Y, Yue W, Yao Shugart Y, et al. Exploring transcription factors-microRNAs co-regulation networks in schizophrenia[J]. *Schizophr Bull*, 2016, 42(4): 1037–1045.
- [26] Gong Y, Wu CN, Xu J, et al. Polymorphisms in microRNA target sites influence susceptibility to schizophrenia by altering the binding of miRNAs to their targets[J]. *Eur Neuropsychopharmacol*, 2013, 23(10): 1182–1189.
- [27] Bowden NA, Scott RJ, Tooney PA. Altered expression of regulator of G-protein signalling 4 (RGS4) mRNA in the superior temporal gyrus in schizophrenia[J]. *Schizophr Res*, 2007, 89(1–3): 165–168.
- [28] Blake DJ, Forrest M, Chapman RM, et al. TCF4, schizophrenia, and Pitt-Hopkins syndrome[J]. *Schizophr Bull*, 2010, 36(3): 443–447.
- [29] Fu H, Cai J, Clevers H, et al. A genome-wide screen for spatially restricted expression patterns identifies transcription factors that regulate glial development[J]. *J Neurosci*, 2009, 29(36): 11399–11408.
- [30] Li J, Chen Z, Wang F, et al. Polymorphisms of the TCF4 gene are associated with the risk of schizophrenia in the Han Chinese[J]. *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet*, 2016, 171(8): 1006–1012.
- [31] Kennedy AJ, Rahn EJ, Paulukaitis BS, et al. Tcf4 regulates synaptic plasticity, DNA methylation, and memory function[J]. *Cell Rep*, 2016, 16(10): 2666–2685.
- [32] Brzózka MM, Rossner MJ. Deficits in trace fear memory in a mouse model of the schizophrenia risk gene TCF4[J]. *Behav Brain Res*, 2013, 237: 348–356.
- [33] Stefansson H, Ophoff RA, Steinberg S, et al. Common variants conferring risk of schizophrenia[J]. *Nature*, 2009, 460(7256): 744–747.
- [34] Steinberg S, de Jong S, Andreassen OA, et al. Common variants at VRK2 and TCF4 conferring risk of schizophrenia[J]. *Hum Mol Genet*, 2011, 20(20): 4076–4081.
- [35] Wirgenes KV, Sønderby IE, Haukvik UK, et al. TCF4 sequence variants and mRNA levels are associated with neurodevelopmental characteristics in psychotic disorders[J]. *Transl Psychiatry*, 2012, 2: e112.
- [36] Basmanav FB, Forstner AJ, Fier H, et al. Investigation of the role of TCF4 rare sequence variants in schizophrenia[J]. *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet*, 2015, 168B(5): 354–362.
- [37] Albanna A, Choudhry Z, Harvey PO, et al. TCF4 gene polymorphism and cognitive performance in patients with first episode psychosis[J]. *Schizophr Res*, 2014, 152(1): 124–129.
- [38] Aberg KA, Liu Y, Bukszár J, et al. A comprehensive family-based replication study of schizophrenia genes[J]. *JAMA Psychiatry*, 2013, 70(6): 573–581.
- [39] Li T, Li Z, Chen P, et al. Common variants in major histocompatibility complex region and TCF4 gene are significantly associated with schizophrenia in Han Chinese[J]. *Biol Psychiatry*, 2010, 68(7): 671–673.
- [40] Zhu X, Gu H, Liu Z, et al. Associations between TCF4 gene polymorphism and cognitive functions in schizophrenia patients and healthy controls[J]. *Neuropsychopharmacology*, 2013, 38(4): 683–689.
- [41] Hui L, Zhang X, Yu YQ, et al. Association between DBH 19 bp insertion/deletion polymorphism and cognition in first-episode schizophrenic patients[J]. *Schizophr Res*, 2013, 147(2–3): 236–240.
- [42] Kochunov P, Charlesworth J, Winkler A, et al. Transcriptomics of cortical gray matter thickness decline during normal aging[J]. *Neuroimage*, 2013, 82: 273–283.
- [43] Goghari VM, Macdonald AW, Sponheim SR. Relationship between prefrontal gray matter volumes and working memory performance in schizophrenia: a family study[J]. *Schizophr Res*, 2014, 153(1–3): 113–121.
- [44] Quednow BB, Brzózka MM, Rossner MJ. Transcription factor 4 (TCF4) and schizophrenia: integrating the animal and the human perspective[J]. *Cell Mol Life Sci*, 2014, 71(15): 2815–2835.
- [45] Alizadeh F, Tavakkoly-Bazzaz J, Bozorgmehr A, et al. Association of transcription factor 4 (TCF4) gene mRNA level with schizophrenia, its psychopathology, intelligence and cognitive impairments[J]. *J Neurogenet*, 2017, 31(4): 344–351.

(收稿日期:2018-04-08)

(本文编辑:陈霞)