

[文章编号] 1000-2200(2019)02-0173-05

· 临床医学 ·

## 精神分裂症病人外周血差异表达 miRNA-181b 的生物信息学分析

宋红涛<sup>1</sup>, 王立金<sup>1</sup>, 沐林林<sup>1</sup>, 许华山<sup>1</sup>, 谢杏利<sup>1</sup>, 翟长平<sup>2</sup>, 张俊<sup>2</sup>, 吴延海<sup>2</sup>, 崔明<sup>2</sup>

**[摘要]** **目的:**对精神分裂症病人外周血中差异表达的 miRNA-181b 进行靶基因、转录因子和信号通路的分析。**方法:**采用 DIANA-TarBase 数据库分析 miRNA-181b 靶基因,应用 DIANA-miPath V.3 软件对 miRNA-181b 的靶基因进行 GO 功能富集分析和 KEGG 信号通路富集分析,运用 DIANA-miRGen v3.0 数据库分析 miRNA-181b 的转录因子。**结果:**miRNA-181b 靶基因共 1 344 个,其中显著表达的共有靶基因是 ARHGAP11A、PPA1、YY1 和 ZC3H12B;miRNA-181b 的靶基因广泛参与生物学过程的调节,包括分子功能、RNA 结合、细胞组成等过程;KEGG 生物信息学分析发现 miRNA-181b 的靶基因富集了 12 条信号通路,包括 hippo 信号通路、p53 信号通路、HIF-1 信号通路、赖氨酸的降解等;与 miRNA-181b 显著关联的转录因子有 7 个,其中 JUN、EGR1、MEF2C 与精神分裂症有显著关联。**结论:**对精神分裂症病人外周血中差异表达的 miRNA-181b 进行生物信息学分析,发现了多个靶基因、信号通路和转录因子与精神分裂症的发病有密切关联。

**[关键词]** 精神分裂症;生物信息学;miRNA-181b**[中图分类号]** R 749.3**[文献标志码]** A**DOI:**10.13898/j.cnki.issn.1000-2200.2019.02.010

### Bioinformatics analysis of the differential expression of miRNA-181b in peripheral blood of schizophrenic patients

SONG Hong-tao<sup>1</sup>, WANG Li-jin<sup>1</sup>, MU Lin-lin<sup>1</sup>, XU Hua-shan<sup>1</sup>, XIE Xing-li<sup>1</sup>, ZHAI Chang-ping<sup>2</sup>, ZHANG Jun<sup>2</sup>, WU Yan-hai<sup>2</sup>, CUI Ming<sup>2</sup>

(1. School of Psychiatric Medicine, Bengbu Medical College, Bengbu Anhui 233030;

2. Anhui Veterans Hospital, Huaiyuan Anhui 233400, China)

**[Abstract]** **Objective:**To analyze the target gene,transcription factor and signal pathway of the differential expression of miRNA-181b in the peripheral blood of schizophrenic patients. **Methods:**The miRNA-181b target gene was analyzed using the DIANA-TarBase database,the GO function and KEGG pathway enrichment of miRNA-181b gene were analyzed using DIANA-miPath V.3 software,and the transcription factors of miRNA-181b were analyzed using the DIANA-miRGen v3.0 database. **Results:**There were 1 344 target genes of miRNA-181b,and the target genes ARHGAP11A,PPA1,YY1 and ZC3H12B significantly expressed.The target genes of miRNA-181b were widely involved in the regulation of biological processes (including molecular function,RNA binding and cell composition).The results of KEGG bioinformatics analysis showed that the target gene of miRNA-181b enriched 12 signal pathways,which included the hippo signal pathway,p53 signal pathway,HIF-1 signal pathway and lysine degradation.Seven transcription factors were significantly associated with miRNA-181b,and JUN,EGR1 and MEF2C were significantly associated with schizophrenia. **Conclusions:**The multiple target genes,signal pathways and transcription factors are closely related to the onset of schizophrenia using the bioinformatics analysis of the differential expression of miRNA-181b in the peripheral blood of schizophrenic patients.

**[Key words]** schizophrenia;bioinformatics;miRNA-181b

精神分裂症是重性精神疾病的一种,世界人口患病率约 1%,其不仅严重损害病人本人的社会功能,也给病人家庭和社会带来一定程度的不利影响<sup>[1]</sup>。研究精神分裂症的发病机制,寻求有效的治疗手段,是国内外学者一直以来的奋斗目标。目前研究<sup>[2]</sup>已表明,遗传是精神分裂症最主要的因素。miRNA 是一种内源性的非编码 RNA,通过作用于目

标 mRNA,在转录后水平调控基因的表达<sup>[3]</sup>。研究<sup>[4]</sup>发现,miRNA 在精神分裂症病人体内差异表达,部分 miRNA 可能在精神分裂症的发病机制中扮演重要角色。但精神分裂症病人体内差异表达的 miRNA 在精神分裂症发病过程中的具体作用机制仍然不明,有待进一步阐述。本研究在既往研究的基础上,进一步运用生物信息学软件预测精神分裂症病人外周血差异表达 miRNA-181b 的靶基因、转录因子和相关信号通路,为精神分裂症病因学的探究提供参考。现作报道。

## 1 资料与方法

### 1.1 miRNA 靶基因的预测 运用 DIANA-TarBase

[收稿日期] 2018-06-29 [修回日期] 2018-11-26

[基金项目] 蚌埠医学院自然科学基金重点项目(BYKY1616ZD)

[作者单位] 1. 蚌埠医学院 精神医学院,安徽 蚌埠 233030;2. 安徽省荣军医院,安徽 蚌埠 233400

[作者简介] 宋红涛(1985-),男,硕士,讲师。

v8 (<http://www.microrna.gr/tarbase>) 数据库分析 miRNA-181b 两个成熟体 hsa-miRNA-181b-3p 和 has-miRNA-181b-5p 的靶基因。DIANA-TarBase v8 数据库是目前使用最广泛的存储真实 miRNA 与靶基因关系的数据库,存储 > 100 万个条目,对应于 670 000 个 miRNA 与靶基因关系对<sup>[5]</sup>。

1.2 miRNA 的 GO (Gene Ontology) 生物学过程和 KEGG 信号通路富集分析 应用 DIANA-miRGen v3.0 (<http://www.microrna.gr/mirgen>) 数据库对 miRNA-181b 的靶基因合集进行 GO 生物学过程富集分析和 KEGG 信号通路富集分析 (KEGG pathway analysis)。该数据库致力于 miRNA 调控作用的评估和受控通路的识别,支持 KEGG 分子途径的所有分析以及多个基因的 GO 分析<sup>[6]</sup>。

1.3 miRNA 转录因子的预测 采用 DIANA-miRGen v3.0 (<http://www.microrna.gr/mirgen>) 数据库对 miRNA-181b 的转录因子进行预测分析。DIANA-miRGen v3.0 数据库致力于提供 miRNA 基因转录起始位点 (TSSs) 和转录因子的结合位点,以揭示 miRNA 转录调节的机制。该数据库目前提供 276 种 miRNA 的 TSSs,其对应于 428 个前体和 202 个转录因子的结合位点<sup>[7]</sup>。

## 2 结果

### 2.1 预测 miRNA-181b 的靶基因 miRNA-181b 的

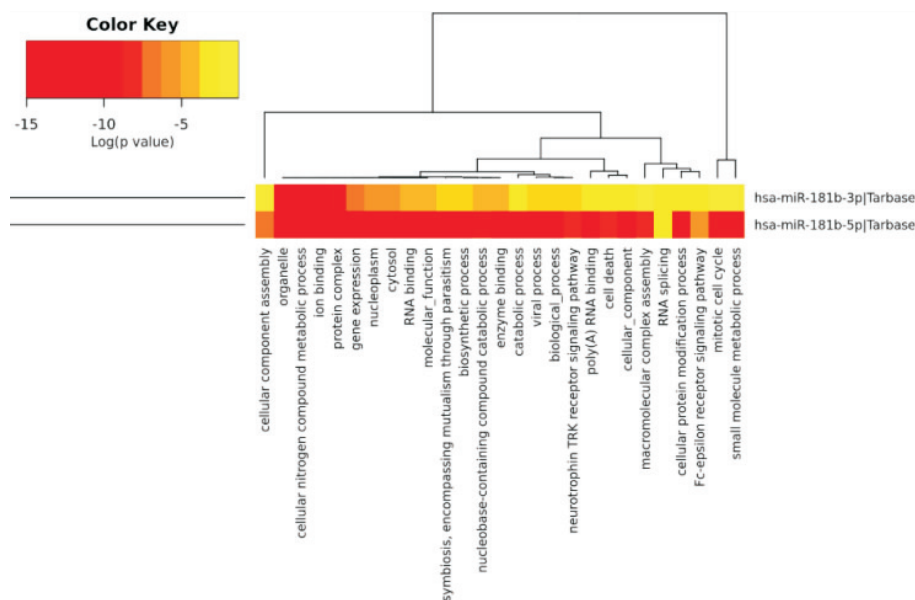


图1 miRNA-181b靶基因GO富集条目聚类分析

2.3 miRNA-181b 靶基因的 KEGG 信号通路富集分析 对 miRNA-181b-3p 和 miRNA-181b-5p 的靶基因进行 KEGG 信号通路富集分析,结果显示,共

成熟体有 hsa-miRNA-181b-3p 和 has-miRNA-181b-5p 两种,经过计算,hsa-miRNA-181b-3p 共有 227 个靶基因,has-miRNA-181b-5p 共 1 153 个靶基因,miRNA-181b 靶基因共 1 344 个,其中 hsa-miRNA-181b-3p 和 has-miRNA-181b-5p 共有的靶基因有 36 个 (ADAMTS1、ADAMTS2、ADM、ANKFY1、ARF3、ARHGAP11A、ATP8B2、BCL2L2、CD164、CTSD、DDX21、DDX39B、DYNLL2、FEM1B、H3F3B、HIPK1、HMGA2、HNRNPF、HNRNPU、MAP7、MAPK1、MDN1、NUCKS1、PIP4K2A、PPA1、RHOB、SCD、TBL1XR1、UBE3C、VKORC1L1、WNK1、YY1、ZBTB10、ZC3H12B、ZNF432、ZNF711),显著表达的靶基因是 ARHGAP11A、PPA1、YY1 和 ZC3H12B。

2.2 miRNA-181b 靶基因的 GO 生物学过程富集分析 对 hsa-miRNA-181b-3p 和 has-miRNA-181b-5p 的靶基因进行 GO 生物学过程富集分析,以  $P < 0.05$  为具有统计学意义。结果显示,hsa-miRNA-181b-3p 和 has-miRNA-181b-5p 的靶基因共有的富集条目有 27 个,其聚类图见图 1,包括分子功能、RNA 结合、细胞组成、细胞核核质、细胞质、细胞蛋白质的修饰过程、生物过程、生物合成过程、基因表达、酶结合、细胞氮氧化物代谢过程、离子结合、细胞器、蛋白质复合物等过程的调节,其中显著富集的条目见表 1。

有 12 个 KEGG 信号通路条目显著性富集。将  $P$  值以 10 为底进行负对数处理 (-LgP) 后做图,得到 KEGG 信号通路的 -LgP 柱状图 (见图 2)。显著性富

表 1 miRNA-181b 靶基因 GO 生物学过程富集分析的显著条目

GO 号	生物学过程条目	P	靶基因数
0043226	细胞器 (organelle)	$1.137 \times e^{-11}$	907
0034641	细胞氮化合物代谢过程 (cellular nitrogen compound metabolic process)	$1.543 \times e^{-82}$	515
0043167	离子结合 (ion binding)	$8.387 \times e^{-60}$	564
0009058	生物合成过程 (biosynthetic process)	$2.925 \times e^{-48}$	404
0010467	基因表达 (gene expression)	$5.059 \times e^{-40}$	104
0003674	分子功能 (molecular function)	$6.809 \times e^{-31}$	1 219
0003723	RNA 结合 (RNA binding)	$7.432 \times e^{-29}$	221
0043234	蛋白质复合物 (protein complex)	$7.454 \times e^{-26}$	353
0005654	核质 (nucleoplasm)	$2.674 \times e^{-25}$	150
0008150	生物过程 (biological process)	$4.150 \times e^{-22}$	1 183

集的条目包括:内质网中蛋白质的加工、神经胶质瘤、p53 信号通路、HIF-1 信号通路、赖氨酸的降解、亨廷顿病和黏合连接等通路。

2.4 miRNA-181b 转录因子的关联分析 采用 miRGen V.3 数据库分析 miRNA-181b 的转录因子,结果表明,与 miRNA-181b 显著关联的转录因子有 7 个,分别是 JUN、IRF1、EGR1、ZNF263、ESRRA、MEF2C 和 FOSL2 (见表 2)。

### 3 讨论

精神分裂症最主要的病因是遗传因素,遗传物质表达的异常与精神分裂症的发病有显著的关联,

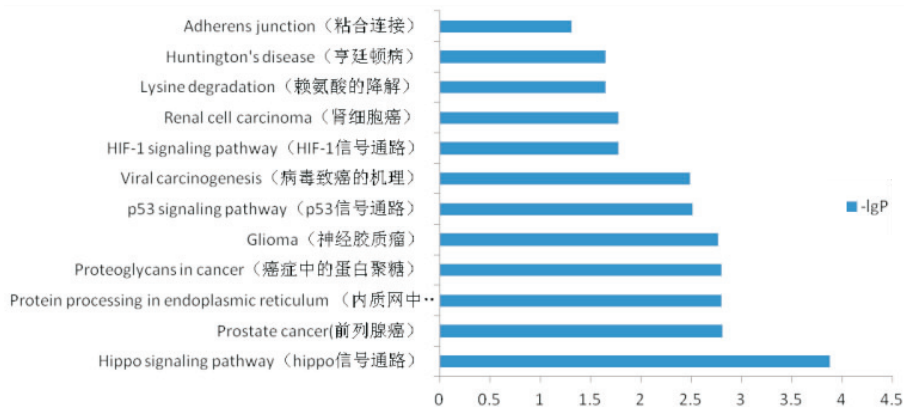


图 2 miRNA-181b 显著性富集的 KEGG 信号通路

表 2 miRNA-181b 显著关联的转录因子

转录因子	转录因子 IDs	距离	染色体位置	结合位点数
JUN	ENSG00000177606	-832	chr1:198904244-198904256[-]	1
IRF1	ENSG00000125347	-757	chr1:198904319-198904339[-]	2
		1606	chr1:198906682-198906702[-]	
EGR1	ENSG00000120738	-134	chr1:198904942-198904955[-]	1
ZNF263	ENSG00000006194	535	chr1:198905611-198905631[-]	1
ESRRA	ENSG00000173153	889	chr1:198905965-198905975[-]	1
MEF2C	ENSG00000081189	1089	chr1:198906165-198906179[-]	1
FOSL2	ENSG00000075426	1523	chr1:198906599-198906609[-]	1

具体遗传模式复杂,目前认为受多个基因控制。全基因组关联分析发现了 108 个与精神分裂症相关的基因<sup>[2]</sup>。miRNA 作为一种非编码 RNA,可以在转录后水平对基因进行调控<sup>[8]</sup>。越来越多的研究<sup>[4,9]</sup>证明 miRNA 与精神分裂症的发病有显著关联。既往研究<sup>[10]</sup>发现,miRNA-30e、miRNA-34a、miRNA-181b 和 miR-7 在精神分裂症病人外周血高表达,进一步分析抗精神病药物治疗前后这 4 种差异表达 miRNA 的变化,发现抗精神病药物治疗后 miRNA-181b 的表达水平降低,抗精神病药物治疗前后

miRNA-181b 表达水平的改变量与精神症状的改善程度有显著关联。可见 miRNA 可能与精神分裂症的发病及精神症状的发展和转归具有相关性。

本研究选取精神分裂症病人外周血中差异表达的 miRNA-181b 进一步做生物信息学分析,发现 miRNA-181b 共有 1 344 个靶基因,其两个成熟体共有的靶基因有 36 个,其中显著表达的靶基因是 ARHGAP11A、PPA1、YY1 和 ZC3H12B。有研究<sup>[11]</sup>发现 15q13.2q13.3 上基因 FAN1、TRPM1、MIR211、KLF13、OTUD7A、CHRNA7 和 ARHGAP11A 的缺失可以导致 15q13.3 微缺失综合征,这些可以解释孤独症智力和言语障碍的表型特征。突触标记蛋白 XI 作为精神分裂症的易感基因与精神分裂症的发病有一定的关联。研究<sup>[12]</sup>发现强效转录因子 YY1 能够结合并影响突触标记蛋白 XI 的转录活性,可能与精神分裂症的发病也有一定的关联。对 hsa-miRNA-181b-3p 和 has-miRNA-181b-5p 的靶基因进行 GO 生物学过程富集分析,显著富集的 27 个条目,包括了分子功能、RNA 连接等多种生物学过程,这些过程与可能涉及精神分裂症的发生、发展以及

转归等多个过程<sup>[13]</sup>。miRNA-181b 可能通过调控其下游的靶基因在精神分裂症的发病过程中发挥重要作用。为进一步验证 miRNA-181b 靶基因在精神分裂症发病过程中的作用,对 hsa-miRNA-181b-3p 和 has-miRNA-181b-5p 的靶基因进行 KEGG 信号通路富集分析,结果显示共有 12 个 KEGG 信号通路条目显著性富集,包括 hippo 信号通路、内质网中蛋白质的加工、神经胶质瘤、p53 信号通路、HIF-1 信号通路、赖氨酸的降解、亨廷顿病、黏合连接等通路。

分析 miRNA-181b 的转录因子,发现与 miRNA-181b 关联显著的转录因子有 7 个,分别是 JUN、IRF1、EGR1、ZNF263、ESRRA、MEF2C、FOSL2。研究<sup>[14]</sup>表明,EGR1 在脑内广泛表达,与认知、情感、社会功能以及犒赏的敏感性有显著关联。国外研究<sup>[15]</sup>报道,JUN 和 EGR1 在精神分裂症病人成纤维细胞中显著上调,在外周血中,EGR1 仍然显著上调,JUN 显著下调,这两个 miRNA-181b 的转录因子可能与精神分裂症的发病有一定关联。EGR1 被认为是突触可塑性和神经元活动的主要调节剂和调节因子,其表达水平与精神分裂症病人特征性分子谷氨酸脱羧酶 1 的表达水平呈正相关,与精神分裂症有显著关联<sup>[16]</sup>。MEF2C 在突触连接相关活动的改善过程中可以抑制突触的过度形成,从而促进学习和记忆<sup>[17]</sup>。有研究<sup>[18]</sup>表明,MEF2C 转录因子与精神分裂症的表现遗传有显著关联,还可以增强小鼠的认知功能。由此可见,miRNA-181b 的转录因子 JUN、EGR1 和 MEF2C 与精神分裂症的发病有显著关联,其可能通过调控 miRNA-181b 及 miRNA-181b 的靶基因在精神分裂症的发病机制中扮演者重要的角色,但其与 miRNA-181b 及 miRNA-181b 的靶基因的关系有待进一步的验证。

综上所述,精神分裂症病人血浆中差异表达的 miRNA-181b 的靶基因共 1 344 个,这些靶基因参与分子功能、RNA 结合、细胞组成等过程,富集在 hippo 信号通路、p53 信号通路、HIF-1 信号通路、赖氨酸的降解等通路中,miRNA-181b 显著关联的转录因子有 7 个,其中 JUN、EGR1、MEF2C 与精神分裂症有显著关联,这些转录因子可通过作用于 miRNA-181b 及其靶基因在精神分裂症的发病机制中扮演重要角色。

#### [ 参 考 文 献 ]

[1] MILLIER A, SCHMIDT U, ANGERMEYER MC, *et al.* Humanistic burden in schizophrenia; a literature review [J]. *J Psychiatr Res*, 2014, 54: 85.

[2] RIPKE S, NEALE BM, CORVIN A, *et al.* Biological insights from 108 schizophrenia-associated genetic loci [J]. *Nature*, 2014, 511 (7510): 421.

[3] CAI Y, YU X, HU S, *et al.* A brief review on the mechanisms of miRNA regulation [J]. *Genomics Proteomics Bioinformatics*, 2009, 7(4): 147.

[4] SUN XY, ZHANG J, NIU W, *et al.* A preliminary analysis of microRNA as potential clinical biomarker for schizophrenia [J]. *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet*, 2015, 168B(3): 170.

[5] KARAGKOUNI D, PARASKEVOPOULOU MD, CHATZOPOULOS S, *et al.* DIANA-TarBase v8: a decade-long collection of experimentally supported miRNA-gene interactions [J]. *Nucleic Acids Res*, 2018, 46(D1): D239.

[6] VLACHOS IS, ZAGGANAS K, PARASKEVOPOULOU MD, *et al.* DIANA-miRPath v3.0: deciphering microRNA function with experimental support [J]. *Nucleic Acids Res*, 2015, 43(W1): W460.

[7] GEORGAKILAS G, VLACHOS IS, ZAGGANAS K, *et al.* DIANA-miRGen v3.0: accurate characterization of microRNA promoters and their regulators [J]. *Nucleic Acids Res*, 2015, 44(D1): D190.

[8] FRIEDMAN RC, FARH KKH, BURGE CB, *et al.* Most mammalian mRNAs are conserved targets of microRNAs [J]. *Genome Res*, 2009, 19(1): 92.

[9] HAUBERG ME, ROUSSOS P, GROVE J, *et al.* Analyzing the role of microRNAs in schizophrenia in the context of common genetic risk variants [J]. *JAMA Psychiatry*, 2016, 73(4): 369.

[10] SONG HT, SUN XY, ZHANG L, *et al.* A preliminary analysis of association between the down-regulation of microRNA-181b expression and symptomatology improvement in schizophrenia patients before and after antipsychotic treatment [J]. *J Psychiatr Res*, 2014, 54: 134.

[11] FERNÁNDEZ R, MALLO M, SOLÉ F, *et al.* 15q13.3 microdeletion identified by High-density array in a Turner syndrome female with intellectual disability, significant language delay and autism [J]. *Sex Health*, 2017, 1(1): 1.

[12] INOUE S, IMAMURA A, OKAZAKI Y, *et al.* Synaptotagmin XI as a candidate gene for susceptibility to schizophrenia [J]. *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet*, 2007, 144B(3): 332.

[13] LUO X, HUANG L, JIA P, *et al.* Protein-protein interaction and pathway analyses of top schizophrenia genes reveal schizophrenia susceptibility genes converge on common molecular networks and enrichment of nucleosome (chromatin) assembly genes in schizophrenia susceptibility loci [J]. *Schizophr Bull*, 2013, 40(1): 39.

[14] CATTANE N, MINELLI A, MILANESI E, *et al.* Altered gene expression in schizophrenia: findings from transcriptional signatures in fibroblasts and blood [J]. *PLoS One*, 2015, 10(2): e0116686.

[15] PÉREZ-SANTIAGO J, DIEZ-ALARCIA 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.

# 免充气与充气单孔腹腔镜下完全腹膜外腹股沟疝修补术的临床效果比较

金雄伟, 张 浩, 梁 江, 李宏帅

**[摘要]** **目的:** 比较免充气与充气单孔腹腔镜下完全腹膜外腹股沟疝修补术 (TEP) 的临床效果。 **方法:** 选取成人腹股沟疝病人 80 例为研究对象, 随机分为观察组和对照组, 各 40 例。观察组病人行免充气单孔 TEP, 对照组行充气单孔 TEP, 比较 2 组病人的治疗效果。 **结果:** 2 组病人手术时间、术中出血量、住院费用、住院时间差异均无统计学意义 ( $P > 0.05$ ); 观察组疼痛程度评分明显低于对照组 ( $P < 0.01$ )。观察组病人切口满意度为 95.00%, 高于对照组的 75.00% ( $P < 0.05$ )。2 组病人术后均无复发。 **结论:** 免充气单孔腹腔镜 TEP 治疗腹股沟疝安全可行, 病人接受程度高, 具有一定临床应用价值。

**[关键词]** 腹股沟疝; 免充气单孔; 腹腔镜; 完全腹膜外腹股沟疝修补术

**[中图分类号]** R 656.21 **[文献标志码]** A **DOI:** 10.13898/j.cnki.issn.1000-2200.2019.02.011

## Comparative analysis of the clinical effect between inflation-free and inflation single-hole laparoscopic totally extraperitoneal inguinal hernia repair

JIN Xiong-wei, ZHANG Hao, LIANG Jiang, LI Hong-shuai

(Department of Gastroenteric Thyroid Hernia, Dongguan Kanghua Hospital, Dongguan Guangzhou 523000, China)

**[Abstract]** **Objective:** To compare the clinical effects between inflation-free and inflation single-hole laparoscopic totally extraperitoneal inguinal hernia repair (TEP). **Methods:** Eighty adult patients with inguinal hernia were randomly divided into the observation group and control group (40 cases each group). The observation group was treated with inflation-free single-hole TEP, and the control group was treated with inflation single-hole TEP. The clinical effects between two groups were compared. **Results:** The differences of the operation time, intraoperative blood loss, hospitalization cost and hospitalization time between two groups were not statistically significant ( $P > 0.05$ ). The pain score in observation group was significantly lower than that in control group ( $P < 0.01$ ). The incision satisfaction in observation group (95.00%) was higher than that in control group (75.00%) ( $P < 0.05$ ). The postoperative recurrence in two groups was not found. **Conclusions:** The inflation-free single-hole TEP in treating inguinal hernia is safe, feasible, and has high degree of acceptance, which has certain clinical application value.

**[Key words]** inguinal hernia; inflation-free single-hole; laparoscopy; totally extraperitoneal inguinal hernia repair

成人腹股沟疝为临床多发病, 一般需手术治疗, 临床针对成人腹股沟疝修补术多采用无张力疝修补术。疝修补术分为开放和腹腔镜手术 2 种方式, 其中腹腔镜手术方式包括完全腹膜外腹股沟疝修补术 (TEP)、经腹腹膜前修补术和腹腔内补片植入术 3

种, 以 TEP 应用较多。我科自 2011 年先后开展了充气单孔 TEP 和免充气单孔 TEP 术式, 现对 2 种手术方式的临床效果作一比较, 以期为临床提供参考。

### 1 资料与方法

1.1 一般资料 选取 2015 年 5 月至 2017 年 5 月我院成人腹股沟疝病人 80 例作为研究对象。所有病人均经临床检查确诊为腹股沟直疝或斜疝。排除合并腹腔内感染病人、绞窄性疝或嵌顿性疝病人以及有其他系统严重疾病不能耐受手术治疗病人。将

[收稿日期] 2017-08-01 [修回日期] 2018-07-09

[基金项目] 广东省东莞市医疗卫生一般项目 (2016105101107)

[作者单位] 东莞康华医院 胃肠甲状腺疝外科, 广东 东莞 523000

[作者简介] 金雄伟 (1980-), 男, 副主任医师。

[16] DUCLOT F, KABBAJ M. The role of early growth response 1 (EGR1) in brain plasticity and neuropsychiatric disorders [J]. Front Behav Neurosci, 2017, 11: 35.

[17] BARBOSA AC, KIM MS, ERTUNC M, et al. MEF2C, a transcription factor that facilitates learning and memory by negative regulation of synapse numbers and function [J]. Proc Natl Acad Sci U S A, 2008, 105(27): 9391.

[18] MITCHELL AC, JAVIDFAR B, POTHULA V, et al. MEF2C transcription factor is associated with the genetic and epigenetic risk architecture of schizophrenia and improves cognition in mice [J]. Mol Psychiatry, 2018, 23(1): 123.

(本文编辑 卢玉清)