· 精神分裂症专题 ·

巨噬细胞移动抑制因子与精神分裂症关联的研究进展

赵胜男 刘薇
150001 哈尔滨医科大学附属第一医院精神卫生中心
通信作者：刘薇，Email：liuwei8672684@163.com
DOI：10.3969/j.issn.1009-6574.2020.06.006

【摘要】 精神分裂症是一种复杂且严重的精神疾病，其发病机制尚未明确。炎症假说表明，人体的免疫紊乱所致的神经炎症与精神分裂症的发病机制相关。巨噬细胞移动抑制因子(MIF)是一种具有广泛免疫调节特性的细胞因子，近年来被广泛研究于各种疾病，有证据表明MIF与精神分裂症有一定关联，但其主要机制未明，现主要阐述MIF在精神分裂症中的研究进展。

【关键词】 精神分裂症； 巨噬细胞移动抑制因子； 多态性，单核苷酸； 神经炎症； 综述

Research progress of macrophage migration inhibitory factor in schizophrenia *Zhao Shengnan, Liu Wei*
Mental Health Centre, the First Affiliated Hospital of Harbin Medical University, Harbin 150001, China
Corresponding author: Liu Wei, Email: liuwei8672684@163.com

【Abstract】 Schizophrenia is a complex and serious mental disease, and its true pathogenesis is not yet clear. The inflammation hypothesis indicates that the neuroinflammation caused by the immune disorder of the human body is related to the pathogenesis of schizophrenia. In recent years, macrophage migration inhibitory factor (MIF) is a cytokine with a wide range of immunomodulatory properties. It has been widely studied in various diseases. There is evidence that MIF is associated with schizophrenia. However, its main mechanism is unknown. This paper mainly describes the research progress of MIF in schizophrenia.

【Key words】 Schizophrenia; Macrophage migration inhibition factor; Polymorphism, single nucleotide; Neuroinflammation; Review

[16] Bi G, Poo M. Synaptic modification by correlated activity: Hebb's Postulate Revisited[J]. Annu Rev Neurosci, 2001, 24(24): 139-166. DOI: 10.1146/annurev.neuro.24.1.139.
[17] Dan Y, Poo MM. Spike timing-dependent plasticity: from synapse to perception[J]. Physiol Rev, 2006, 86(3): 1033-1048. DOI: 10.1152/physrev.00030.2005.
[18] Fuller NO, Pirone A, Lynch BA, et al. CoREST Complex-selective histone deacetylase inhibitors show prosynaptic effects and an improved safety profile to enable treatment of synaptopathies[J]. ACS Chem Neurosci, 2019, 10: 1729-1743. DOI: 10.1021/acschemneuro.8b00620.
[19] Hanson JE, Deng L, Hackos DH, et al. Histone deacetylase 2 cell autonomously suppresses excitatory and enhances inhibitory synaptic function in CA1 pyramidal neurons[J]. J Neurosci, 2013, 33(14): 5924. DOI: 10.1523/JNEUROSCI.3162-12.2013.
[20] Akhtar MW, Raingo J, Nelson ED, et al. Histone deacetylases 1 and 2 form a developmental switch that controls excitatory synapse maturation and function[J]. J Neurosci, 2009, 29(25): 8288. DOI: 10.1523/JNEUROSCI.0097-09.2009.
[21] Mitsumasa K, Terrell H, Aintzane GB, et al. HDAC2 regulates atypical antipsychotic responses through the modulation of mGlu2 promoter activity[J]. Nat Neurosci, 2012, 15(9): 1245-1254. DOI: 10.1038/nn.3181.
[22] Mario DLFR, Daisuke I, Saunders J, et al. HDAC2-dependent Antipsychotic-like Effects of Chronic Treatment with the HDAC Inhibitor SAHA in Mice[J]. Neuroscience, 2018, 388: 102-117. DOI: 10.1016/j.neuroscience.2018.07.010.
[23] Ibi D, Mario DLFR, Kezunovic N, et al. Antipsychotic-induced Hdac2 transcription via NF-κB leads to synaptic and cognitive side effects[J]. Nat Neurosci, 2017, 20(9): 1247-1259. DOI: 10.1038/nn.4616.
[24] Bator E, Latusz J, Radaszkiewicz A, et al. Valproic acid (VPA) reduces sensorimotor gating deficits and HDAC2 overexpression in the MAM animal model of schizophrenia[J]. Pharmacol Rep, 2015, 67(6): 1124-1129. DOI: 10.1016/j.pharep.2015.04.004.
[25] Mario DLFR, Daisuke I, Travis C, et al. Chronic clozapine treatment restrains via HDAC2 the performance of mGlu2 receptor agonism in a rodent model of antipsychotic activity[J]. Neuropsychopharmacology, 2018, 44: 1-12. DOI: 10.1038/s41386-018-0143-4.
[26] Schroeder FA, Gilbert TM, Feng N, et al. Expression of HDAC2 but not HDAC1 Transcript is Reduced in Dorsolateral Prefrontal Cortex of Patients with Schizophrenia[J]. Acs Chem Neurosci, 2016, 8(3): 662-668. DOI: 10.1021/acschemneuro.6b00372.
[27] Gilbert TM, Zürcher NR, Wu CJ, et al. PET neuroimaging reveals histone deacetylase dysregulation in schizophrenia[J]. J Clin Invest, 2019, 129(1): 364-372. DOI: 10.1172/JCI123743.

（收稿日期：2020-03-11）
（本文编辑：戚红丹）

精神分裂症是一种复杂且严重的精神疾病，但其发病机制尚未明确，治疗难度大，预后差。研究表明，人体的免疫紊乱所致的神经炎症与精神分裂症的发病机制相关，患者的大脑内可能存在炎性改变。在青春期首发精神病症状时，小胶质细胞可短暂修剪额叶锥体细胞突触，改变大脑结构[1]。随着大脑中激活的小胶质细胞的增加，细胞因子的异常表达触发了神经炎性反应，从而导致精神分裂症的发生。由于细胞因子的反应性失调和基因表达异常可能也是导致精神分裂症神经炎性反应的一个重要因素，基于现有研究理论，巨噬细胞移动抑制因子(migration inhibitory factor, MIF)是一种具有广泛免疫调节特性的细胞因子，参与人体多种生理活动。有研究显示，MIF可能参与了精神分裂症的发病，且与精神分裂症的症状相关[2]，现就MIF在精神分裂症的研究进展予以综述。

一、MIF的基因与蛋白结构

MIF作为一种主要以同源三聚体存在的促炎性细胞因子，其单体由114个氨基酸残基组成，由两个反平行的α-螺旋组成，堆积在四链β-折叠层上，组成α/β结构[3]。该单体由另外两个与其相邻的亚基β-折叠相互作用的β-链形成单体间界面。以此排列的3个β-折叠形成一个桶状结构，形成水溶性且具有正电势的通道[4]，此通道可沿3倍分子轴穿过蛋白质的中心。MIF基因位于人类22q11.23染色体上，由3个(107 bp、172 bp和66 bp)短外显子和2个(188 bp和94 bp)内含子组成，基因编码为114个形成未糖基化蛋白质的氨基酸，相对分子量为12 500。目前，启动子区+656 C/G、+254 T/C、-173 G/C(rs755622)和-794 CATT5～8(rs5844572)卫星多态性位点为研究较多的基因多态性位点，其中后两个分别是MIF基因10个多态性中的2个功能位点[5]。MIF-794 CATT5-8(rs5844572)是位于5'启动子区域的794 bp长的微卫星重复序列，该卫星多态性由3种等位基因5～8个CATT核苷重复序列组成，对启动子的活性具有重要的调节作用[6]；MIF-173 G＞C(rs755622)是单核苷酸多态性位点，该等位基因173*C与外周血循环中MIF水平增加相关[7]。

二、MIF的生物学功能

20世纪60年代末，研究发现MIF能够活化T淋巴细胞表达的产物，在体外抑制巨噬细胞的迁移[8]。MIF一般分布在上皮细胞、内皮细胞和免疫细胞，以及在内分泌系统的各种组织中，尤其是在负责对压力作出反应的器官中，例如下丘脑、垂体、肾上腺等[9]。MIF在细胞内储存，并且可以迅速分泌[10]，通过共同水泡运输因子p115介导的出口释放到细胞外环境中，该过程可响应压力刺激，例如Toll样受体(Toll-like receptor, TLR)配体，促细胞分裂剂和促炎性细胞因子的释放[11]。MIF在促进人体对炎性刺激的反应中起关键作用，促进与炎性反应有关的介质分泌，包括TNF、IL-1、IL-6、IL-8、IL-12、干扰素(interferon, IFN)、环氧合酶2(cyclooxygenase-2, COX2)、一氧化氮(NO)和基质金属蛋白酶(matrix metallo proteinase, MMP)。MIF激活AMPK途径的能力介导其本身的多效性，在某些情况下也可促Ⅱ型抗炎反应。MIF在垂体前叶和肾上腺的分泌以及下丘脑-垂体-肾上腺(HPA)轴激活，揭示了MIF的内分泌调节作用。MIF还能作为一种类似于伴侣的胞浆蛋白发挥作用，并表现出以D-多巴酚丁胺、苯丙酮酸互变异构酶、Q3活性和硫醇氧化还原酶蛋白为特征的酶性质[12]。此外，MIF还可以作为趋化因子受体CXCR2、CXCR4和CXCR7的配体[13]，如CD74/CD44、CD74/CXCR2、CD74/CXCR4和CD74/CXCR4/CXCR7[14]。MIF信号通路的激活起源于细胞外水平，与CD74分化蛋白簇和细胞表面糖蛋白CD44信号转导子的募集有关，其介导的MAPK、PI3K/AKT、P53、JAB-1、G蛋白耦联受体(GPCRS)相关的信号通路，广泛地参与了体内炎性反应、肿瘤生成、纤维化等多种疾病的发生过程[15]。

三、MIF在精神分裂症中的研究进展

1. MIF血清水平与精神分裂症：MIF在健康人血浆中的浓度通常在0.1～30 ng/ml，并且遵循昼夜节律模式，与血浆皮质醇类似[16]。血清蛋白质组学分析研究将MIF鉴定为精神分裂症的潜在生物标志物[17]。有临床研究表明，精神分裂症患者血清MIF浓度高于健康人群，且精神分裂症患者血清MIF浓度与阳性和阴性症状量表(Positive and Negative Syndrome Scale, PANSS)评分呈正相关[18]，在首发未服药的精神分裂症患者中，临床症状越严重，其血清MIF水平越高，认知功能越低[19]。在一项日本研究中，认为抗精神病药物剂量与患者血清MIF水平升高有关，血清MIF水平是精神分裂症的潜在药效学或者是监测指标，并且与多巴胺拮抗作用之外的新型抗精神病作用机制有关[2]。Cui等[20]认为MIF介导的非典型抗精神病药物治疗所引起的代谢功能障碍、奥氮平诱导的胰岛素抵抗以及代谢功能异常等均与血浆MIF浓度升高有关。

2. MIF 基因与精神分裂症：关于 MIF 基因的研究多见于躯体性疾病或者癌症等[21]，但是与精神分裂症有关的研究较少。有报道显示，MIF 基因远端缺失会使精神病性行为问题发生率增加 25%[22]，尤其是在青春期女性中，会加大患精神分裂症的风险，成了精神分裂症的潜在分层标志[20]。同样，在一项关于精神分裂症患者眼外斜肌信号分子的表达变化实验中，也筛选出了 MIF 基因与精神分裂症有关[23]。此外，在精神分裂症患者服用奥氮平后观察到的代谢紊乱研究中发现，MIF 基因表达增加是关键的致病机制，确定个体的 MIF 基因型，可能有助于评估关于奥氮平治疗所产生不良代谢后遗症的风险[20]。然而，也有人得出跟以上相反的结论，邢梦娟等[24]在中国汉族人群中没有发现 MIF 基因 2 个多态性，即 –173 G/C(rs755622) 和 –794 CATT5 ~ 8 与精神分裂症相关，Aytac 等[25]验证了 MIF 基因多态性与双相障碍患者自杀未遂有关，而与精神分裂症患者的自杀未遂无关。在这些有限的研究中，有可能是样本人群的种族不同，或是实验设计不同以及选择方法上的差别，都可能会对结果带来影响。目前就 MIF 基因多态性与精神分裂症的相关性尚未得出明确的结论。

3. MIF 与精神分裂症的认知功能：精神分裂症患者以明显的阳性、阴性、情感、认知、激越症状为主要表现，其中认知功能损害给患者带来了巨大的痛苦[26]，精神分裂症患者的认知功能受到多种因素的影响[27]。MIF 作为一种上级调控的促炎性细胞因子，促进其他炎性细胞因子分泌进而促使小胶质细胞活化，从而造成脑细胞的加速死亡[28]。然而过量的小胶质细胞可以增加 MIF 的分泌，也会导致神经细胞损伤，进而可能会造成大脑前额叶和颞叶的功能损伤，影响认知功能[29]。有研究显示，miRNA-451/MIF 可能通过调控 p38MAPK 参与脑微血管损伤、血管再生及炎性反应，进而参与帕金森病认知障碍发生发展[30]。在精神分裂症中，患者的认知功能受损可能与 ERK1/2 相关[31]，低浓度的 MIF 可以促进 ERK1/2 的表达，随着 MIF 浓度的升高到一定程度，ERK1/2 的表达会被抑制[32]，因此，MIF 对认知功能有着一定影响。以上研究结果揭示 MIF 对认知的作用较为局限，仍需要大样本量具有代表性的临床试验证明在精神分裂症中的作用。

四、MIF 在精神分裂症中可能参与的机制

1. MIF 在中枢系统中的作用：在中枢神经系统中，MIF 及其基因的表达被证实可能起到了一定的作用。早期的研究显示，大鼠的星形胶质细胞和神经元中均发现了 MIF 蛋白及其 mRNA 表达[33]，除此之外，MIF 较高的基线表达还在大鼠大脑皮层、海马、下丘脑、小脑和脑桥的神经元中有所发现[34]。已证实 MIF 可能在成年啮齿动物海马细胞的增殖中起关键作用[35]，而 MIF 在人脑神经组织中也存在高度广泛地表达[33]。此外，在生命过程中，中枢神经系统中 MIF 的水平没有显著变化，其原因可能是因其参与儿茶酚胺衍生物异构化为神经黑色素前体[36]，进而发挥其稳态作用。同样，对于神经发育损伤，MIF 也起到一定的作用，尤其是 MIF 的异常表达。在一项研究中，精神分裂症患者 MIF 基因的高表达与其外周血 MIF 的高水平和阴性症状相关，而在通过基因敲除塑造的小鼠模型，发现 MIF 水平的过高或过低都会导致精神分裂症样行为的出现，MIF 基因敲除可能是一种新的精神分裂症发生高危基因变异，预示 MIF 在精神分裂症发生中起着重要的作用[37]。

2. MIF 的炎性机制：众所周知，精神分裂症的炎性假说表明炎症可导致其发病，而 MIF 介导的炎性机制很可能与精神分裂症相关[38]。在机体遭受到创伤、感染以及应激反应时，通常伴有细胞因子的激活[39]。一方面，MIF 通过促进炎性因子的分泌，营造炎性微环境造成慢性神经炎性影响神经元发育异常，从而导致精神分裂症发生[40]。另一方面，这种炎症在一定程度上也能破坏原有神经组织微环境中的平衡，最终引起神经损伤[41]。MIF 在调节免疫功能方面起着重要的作用[42]，当某种外界刺激作用机体时，在 HPA 轴的调控下，MIF 在血清中快速增加，促使炎性细胞因子持续释放，保证机体的炎性水平[43]；MIF 也可通过 MAKP 通路致使相关基因的转录因子激活，促进炎症的发生，拮抗糖皮质激素的抗感染作用[44]；同时，MIF 可促进 COX2 活化，负性调节 p53 通路，抑制巨噬细胞激活，导致细胞凋亡终止，维持炎性反应[45]。另外，MIF 促进释放的细胞因子，也会干扰多巴胺、5-HT、去甲肾上腺素等神经递质的代谢与传递[40]，最终导致精神分裂症的发生与发展。

3. MIF 与神经内分泌：当机体受到刺激时，HPA 轴激活，血清中 ACTH、糖皮质激素水平升高，对机体产生保护作用[46]。而 HPA 轴激活的信号会导致大量 MIF 的产生，并且在血清中其含量与皮质醇有一定的相关性[47]。由此一来，MIF 参与体内内分泌激素的调节，在 HPA 轴中，MIF 在血清中分泌的水平可能提示社会心理应激等因素可诱导精神分裂症的发病。

六、小结

综上所述，MIF特定的结构与功能决定了其广泛参与机体的各种生理病理过程，异常的MIF水平及其基因表达会加剧炎性反应、代谢功能障碍及氧化应激，在各种疾病中可呈现出不同的标志。在精神分裂症患者中，MIF水平及其基因表达可能与其发病机制有关，也可能是在病程过程中所表现出来的某种信号。就目前研究成果看，MIF在精神分裂症中的具体机制作用以及在脑区内的神经元具体的变化形态和受体状况尚无明确的实验研究来证实。为此，有必要展开进一步研究，以阐明MIF在精神分裂症中的病理生理学作用以及在药物治疗中的作用，为攻克精神分裂症的难题上增添新的证据。

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 资料收集与整理及论文撰写为赵胜男，选题设计及论文修订为刘薇

参 考 文 献

[1] Mallya AP, Wang HD, Lee HNR, et al. Microglial Pruning of Synapses in the Prefrontal Cortex During Adolescence[J]. Cereb Cortex, 2019, 29(4): 1634-1643. DOI: 10.1093/cercor/bhy061.

[2] Okazaki S, Hishimoto A, Otsuka I, et al. Increased serum levels and promoter polymorphisms of macrophage migration inhibitory factor in schizophrenia[J]. Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry, 2018, 83: 33-41. DOI: 10.1016/j.pnpbp.2018.01.001.

[3] Du GL, Luo JY, Wang D, et al. MIF gene rs755622 polymorphism positively associated with acute coronary syndrome in Chinese Han population: case-control study[J]. Sci Rep, 2020, 10(1): 140. DOI: 10.1038/s41598-019-56949-z.

[4] Zhang C, Ramsey C, Berical A, et al. A functional macrophage migration inhibitory factor promoter polymorphism is associated with reduced diffusing capacity[J]. Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol, 2019, 316(2): L400-L405. DOI: 10.1152/ajplung.00439.2018.

[5] Apte RS, Chen DS, Ferrara N. VEGF in Signaling and Disease: Beyond Discovery and Development[J]. Cell, 2019, 176(6): 1248-1264. DOI: 10.1016/j.cell.2019.01.021.

[6] 黄宇，曲航，黄琴.巨噬细胞移动抑制因子在系统性红斑狼疮中的研究进展[J].医学综述，2020，26(3)：433-437. DOI：10.3969/j.issn.1006-2084.2020.03.004.
Huang Y, Qu H, Huang Q. Research Progress of Macrophage Migration Inhibitory Factor in Systemic Lupus Erythematosus[J]. Medical Review, 2020, 26(3): 433-437.

[7] Du X, Li R, Song S, et al. The Role of MIF-173G/C Gene Polymorphism in the Susceptibility of Autoimmune Diseases[J]. Mediators Inflamm, 2020, 2020: 7825072. DOI: 10.1155/2020/7825072.

[8] Bloom BR, Bennett B. Mechanism of a reaction in vitro associated with delayed-type hypersensitivity[J]. Science, 1966, 153(3731): 80-82. DOI: 10.1126/science.153.3731.80.

[9] Liu A, Bao F, Voravuthikunchai SP. CATT polymorphism in MIF gene promoter is closely related to human pulmonary tuberculosis in a southwestern China population[J]. Int J Immunopathol Pharmacol, 2018, 32: 2058738418777108. DOI: 10.1177/2058738418777108.

[10] Kang I, Bucala R. The immunobiology of MIF: function, genetics and prospects for precision medicine[J]. Nat Rev Rheumatol, 2019, 15(7): 427-437. DOI: 10.1038/s41584-019-0238-2.

[11] Bloom J, Sun S, Al-Abed Y. MIF, a controversial cytokine: a review of structural features, challenges, and opportunities for drug development[J]. Expert Opin Ther Targets, 2016, 20(12): 1463-1475. DOI: 10.1080/14728222.2016.1251582.

[12] Gunther S, Fagone P, Jalce G, et al. Role of MIF and D-DT in immune-inflammatory, autoimmune, and chronic respiratory diseases: from pathogenic factors to therapeutic targets[J]. Drug Discov Today, 2019, 24(2): 428-439. DOI: 10.1016/j.drudis.2018.11.003.

[13] Jankauskas SS, Wong DWL, Bucala R, et al. Evolving complexity of MIF signaling[J]. Cell Signal, 2019, 57: 76-88. DOI: 10.1016/j.cellsig.2019.01.006.

[14] Cavalli E, Ciurleo R, Petralia MC, et al. Emerging Role of the Macrophage Migration Inhibitory Factor Family of Cytokines in Neuroblastoma. Pathogenic Effectors and Novel Therapeutic Targets[J]. Molecules, 2020, 25(5). pii: E1194. DOI: 10.3390/molecules25051194.

[15] Adzavon YM, 赵鹏翔，张旭娟，等.巨噬细胞迁移抑制因子分子机制研究进展[J].生物技术进展，2018，8(5)：389-396. DOI：10.19586/j.2095-2341.2018.0034.
Adzavon YM, Zhao PX, Zhang XJ, et al. Research Progress on Molecular Mechanism of Microphage Migration Inhibotry Factor[J]. Current Biotechnology, 2018, 8(5): 389-396.

[16] Vincent FB, Lin E, Sahhar J, et al. Analysis of serum macrophage migration inhibitory factor and D-dopachrome tautomerase in systemic sclerosis[J]. Clin Transl Immunology, 2018, 7(12): e1042. DOI: 10.1002/cti2.1042.

[17] Aquino A, Alexandrino GL, Guest PC, et al. Blood-Based Lipidomics Approach to Evaluate Biomarkers Associated With Response to Olanzapine, Risperidone, and Quetiapine Treatment in Schizophrenia Patients[J]. Front Psychiatry, 2018, 9: 209. DOI: 10.3389/fpsyt.2018.00209.

[18] 于玲，曾勇，赵心灵，等.首发精神分裂症患者血清MIF、EGF水平与认知功能相关性[J].中华行为医学与脑科学杂志，2018，27(9)：793-797. DOI：10.3760/cma.j.issn.1674-6554.2018.09.005.
Yu L, Zeng Y, Zhao XL, et al. The association of serum levels of MIF and EGF and cognitive function in first-episode schizophrenic patients[J]. Chin J Behav Med & Brain Sci, 2018, 27(9): 793-797.

[19] 解凯，任玉红，李德重，等.首发未服药精神分裂症患者血清MIF、Hcy水平与临床症状及其认知功能的关系[J].国际精神病学杂志，2019，46(6)：975-977. DOI：10.13479/j.cnki.jip.2019.06.005.
Xie K, Ren YH, Li DZ, et al. The relation of the level of serum MIF/Hcy and the symptoms/cognitive function in untreated patients with first-episode schizophrenia[J]. International Journal of Psychiatry, 2019, 46(6): 975-977.

[20] Cui D, Peng Y, Zhang C, et al. Macrophage migration inhibitory factor mediates metabolic dysfunction induced by atypical antipsychotic therapy[J]. J Clin Invest, 2018, 128(11): 4997-5007. DOI: 10.1172/JCI93090.

[21] Razzaghi MR, Mazloomfard MM, Malekian S, et al. Association

of macrophage inhibitory factor -173 gene polymorphism with biological behavior of prostate cancer[J]. Urol J, 2019, 16(1): 32-36. DOI: 10.22037/uj.v0i0.3968.

[22] Burnside RD. 22q11.21 Deletion Syndromes: A Review of Proximal, Central, and Distal Deletions and Their Associated Features[J]. Cytogenet Genome Res, 2015, 146(2): 89-99. DOI: 10.1159/000438708.

[23] Agarwal AB, Christensen AJ, Feng CY, et al. Expression of schizophrenia biomarkers in extraocular muscles from patients with strabismus: an explanation for the link between exotropia and schizophrenia[J]. Peer J, 2017, 5: e4214. DOI: 10.7717/peerj.4214.

[24] 邢梦娟, Dake Q, 张成, 等. 中国汉族人群 MIF 基因启动子区基因多态性与精神分裂症关联研究[C]. 南京: 中华医学会第十次全国精神医学学术会议, 2012.

[25] Aytac HM, Oyaci Y, Yazar MS, et al. Association of MIF and MBL2 gene polymorphisms with attempted suicide in patients diagnosed with schizophrenia or bipolar disorder[J]. J Clin Neurosci, 2020, 78: 264-268. DOI: 10.1016/j.jocn.2020.04.001.

[26] Fitzgerald J, Morris DW, Donohoe G. Cognitive Genomics: Recent Advances and Current Challenges[J]. Curr Psychiatry Rep, 2020, 22(1): 2. DOI: 10.1007/s11920-019-1125-x.

[27] Harvey PD, Isner EC. Cognition, Social Cognition, and Functional Capacity in Early-Onset Schizophrenia[J]. Child Adolesc Psychiatr Clin N Am, 2020, 29(1): 171-182. DOI: 10.1016/j.chc.2019.08.008.

[28] Pape K, Tamouza R, Leboyer M, et al. Immunoneuropsychiatry-novel perspectives on brain disorders[J]. Nat Rev Neurol, 2019, 15(6): 317-328. DOI: 10.1038/s41582-019-0174-4.

[29] Fourrier C, Singhal G, Baune BT. Neuroinflammation and cognition across psychiatric conditions[J]. CNS Spectr, 2019, 24(1): 4-15. DOI: 10.1017/S1092852918001499.

[30] 高玉元. miRNA-451/MIF 通路介导脑微血管损伤在帕金森病认知障碍发生中的作用及机制研究[D]. 广州: 南方医科大学, 2018.

[31] Li Y, Chen Y, Gao X, et al. The behavioral deficits and cognitive impairment are correlated with decreased IGF-II and ERK in depressed mice induced by chronic unpredictable stress[J]. Int J Neurosci, 2017, 127(12): 1096-1103. DOI: 10.1080/00207454.2017.1337014.

[32] Gesser B, Rasmussen MK, Raaby L, et al. Dimethylfumarate inhibits MIF-induced proliferation of keratinocytes by inhibiting MSK1 and RSK1 activation and by inducing nuclear p-c-Jun (S63) and p-p53 (S15) expression[J]. Inflamm Res, 2011, 60(7): 643-653. DOI: 10.1007/s00011-011-0316-7.

[33] Nishibori M, Nakaya N, Tahara A, et al. Presence of macrophage migration inhibitory factor (MIF) in ependyma, astrocytes and neurons in the bovine brain[J]. Neurosci Lett, 1996, 213(3): 193-196. DOI: 10.1016/0304-3940(96)12864-0.

[34] Bacher M, Meinhardt A, Lan HY, et al. MIF expression in the rat brain: implications for neuronal function[J]. Mol Med, 1998, 4(4): 217-230. DOI: 10.1016/S0161-5890(98)90866-5.

[35] Conboy L, Varea E, Castro JE, et al. Macrophage migration inhibitory factor is critically involved in basal and fluoxetine-stimulated adult hippocampal cell proliferation and in anxiety, depression, and memory-related behaviors[J]. Mol Psychiatry, 2011, 16(5): 533-547. DOI: 10.1038/mp.2010.15.

[36] Matsunaga J, Sinha D, Pannell L, et al. Enzyme activity of macrophage migration inhibitory factor toward oxidized catecholamines[J]. J Biol Chem, 1999, 274(6): 3268-3271. DOI: 10.1074/jbc.274.6.3268.

[37] 丁文华. MIF、DISC1 与多重环境打击交互作用的精神分裂症小鼠模型[D]. 上海: 上海交通大学, 2017.

[38] Harris J, VanPatten S, Deen NS, et al. Rediscovering MIF: New Tricks for an Old Cytokine[J]. Trends Immunol, 2019, 40(5): 447-462. DOI: 10.1016/j.it.2019.03.002.

[39] Bloom J, Al-Abed Y. MIF: mood improving/inhibiting factor[J]. J Neuroinflammation, 2014, 11: 11. DOI: 10.1186/1742-2094-11-11.

[40] Mattei D, Notter T. Basic Concept of Microglia Biology and Neuroinflammation in Relation to Psychiatry[J]. Curr Top Behav Neurosci, 2020, 44: 9-34. DOI: 10.1007/7854_2018_83.

[41] Basile MS, Battaglia G, Bruno V, et al. The Dichotomic Role of Macrophage Migration Inhibitory Factor in Neurodegeneration[J]. Int J Mol Sci, 2020, 21(8). pii: E3023. DOI: 10.3390/ijms21083023.

[42] Jankauskas SS, Wong DWL, Bucala R, et al. Evolving complexity of MIF signaling[J]. Cell Signal, 2019, 57: 76-88. DOI: 10.1016/j.cellsig.2019.01.006.

[43] Kang I, Bucala R. The immunobiology of MIF: function, genetics and prospects for precision medicine[J]. Nat Rev Rheumatol, 2019, 15(7): 427-437. DOI: 10.1038/s41584-019-0238-2.

[44] Leyton-Jaimes MF, Kahn J, Israelson A. Macrophage migration inhibitory factor: A multifaceted cytokine implicated in multiple neurological diseases[J]. Exp Neurol, 2018, 301(Pt B): 83-91. DOI: 10.1016/j.expneurol.2017.06.021.

[45] Costa AF, Gomes SZ, Lorenzon-Ojea AR, et al. Macrophage migration inhibitory factor induces phosphorylation of Mdm2 mediated by phosphatidylinositol 3-kinase/Akt kinase: Role of this pathway in decidual cell survival[J]. Placenta, 2016, 41: 27-38. DOI: 10.1016/j.placenta.2016.03.001.

[46] Lipschutz R, Bick J, Nguyen V, et al. Macrophage migration inhibitory factor (MIF) gene is associated with adolescents' cortisol reactivity and anxiety[J]. Psychoneuroendocrinology, 2018, 95: 170-178. DOI: 10.1016/j.psyneuen.2018.05.033.

[47] Ramireddy L, Chen WT, Peng CT, et al. Association Between Genetic Polymorphism of the MIF Gene and Colorectal Cancer in Taiwan[J]. J Clin Lab Anal, 2015, 29(4): 268-274. DOI: 10.1002/jcla.21763.

(收稿日期: 2020-05-05)
(本文编辑: 戚红丹)