

微小RNA与孤独症谱系障碍研究进展

孙志刚 薛曼 张红梅 王斌 李素水

050000 石家庄市第八医院精神五科

通信作者: 李素水, Email: sbylss@163.com

DOI: 10.3969/j.issn.1009-6574.2021.03.012

【摘要】 孤独症谱系障碍(ASD)是一组严重的高异质性神经发育障碍,是遗传因素和复杂环境因素共同作用的结果,病理学机制还不清楚。大量的研究提示表观遗传学机制尤其是特殊脑区的miRNA表达异常可能参与了ASD的发生发展,循环miRNA有望成为早期诊断的生物学标志物。

【关键词】 孤独症谱系障碍; 微小RNA; 表观遗传学; 综述

基金项目: 河北省科学技术研究与发展计划项目(152777223)

Research progress of the relationship between microRNAs and autism spectrum disorders Sun Zhigang, Xue Man, Zhang Hongmei, Wang Bin, Li Sushui
The Fifth Department of Psychiatry, the Eighth Hospital of Shijiazhuang, Shijiazhuang 050000, China
Corresponding author: Li Sushui, Email: sbylss@163.com

【Abstract】 Autism spectrum disorder (ASD) is a group of severe and highly heterogeneous neurodevelopmental disorders, which is the result of a combination of genetic factors and complex environmental factors. The pathologic mechanisms are still unclear. A large number of studies suggest that epigenetic mechanisms, especially abnormal miRNA expression in specific brain regions, may be involved in the occurrence and development of ASD, and circulating miRNA is expected to be a biological marker for early diagnosis.

【Key words】 Autism spectrum disorders; MicroRNA; Epigenetics; Review

Fund program: Research and Development Program of Science and Technology in Hebei Province (152777223)

孤独症谱系障碍(autism spectrum disorder, ASD)是一组严重的神经发育性障碍,童年早期起病,主要临床特征是社会交流交往障碍,刻板重复行为以及兴趣范围狭窄,临床特点具有高度异质性,疾病严重程度个性化差异较大,常伴有智力和各种认知功能受损,被认为是一种终身性疾病,预后较差。DSM-5中不再使用“广泛性发育障碍”一词,也取消了亚型分类,将既往的孤独症、Asperger综合征和广泛发育障碍未特定化(又称不典型孤独症)3个亚型统称为ASD,是遗传因素和环境因素共同作用的结果,病理学机制极其复杂,目前还不清楚。20年来,ASD的患病率快速升高,美国疾病预防控制中心最新报道儿童患病率为1:59^[1],全球平均患病率约为61.9/10 000^[2],提示环境因素也对ASD发病起着不容忽视作用。随着分子生物学技术的快速发展,对ASD发病机制尤其是表观遗传学机制的探讨取得了显著成绩,认为表观遗传机制是环境因

素和ASD表现型之间的重要媒介,是ASD多基因遗传的本质,DNA甲基化、组蛋白乙酰化和微小RNA(microRNA, miRNA)表达改变所产生的各种变异体均增加ASD患病风险,其重要性远超候选基因的研究,其中miRNA对ASD的作用也越来越受到学者们的重视^[3-5]。许多学者认为特殊脑区的miRNA表达模式改变影响基因表达,继而改变脑神经元增殖、分化、轴突导向、树突发育和突触发生等功能,很可能参与了ASD的发生和发展,miRNA有望成为诊断和治疗新的生物学标志物^[6-8]。现重点综述miRNA与ASD之间的相关研究结论,供同道们参考。

一、miRNA概念及其主要功能

1.概念:miRNA是一类小的非编码RNA系列,长度为18~25个核苷酸,通过mRNA降解或翻译阻遏(translational repression)调节基因表达,miRNA与目标mRNA之间的相互作用是由其5'末端核苷酸区域决定。编码miRNA基因可以单独位于非编

码RNA片段或蛋白质编码基因的内含子区域,位于内含子和外显子的miRNA前体分别被称为内含子miRNA和外显子miRNA,位于两个连续蛋白质编码基因之间的miRNA被称为基因间miRNA。在大多数物种中,每个染色体携带的miRNA数量不等,例如X染色体中含有大量的miRNA基因,而Y染色体很少甚至缺乏^[9]。包括人类在内的20多个物种,将染色体长度与所含miRNA基因计数进行比较,发现miRNA基因与85%非编码基因,以及55%编码基因之间存在显著的正相关,因此miRNA对编码和非编码基因均有重要调节作用^[6]。目前,已发现脊椎动物基因组编码约2 000个独立的miRNA,参与调节体内约30%的基因表达,对研究复杂遗传性疾病有重要意义^[6]。

2. 循环miRNA: 大量的miRNA存在于细胞微环境中,细胞外体液只含一小部分,细胞外miRNA(extracellular miRNA, ECmiRNA)又称循环miRNA,几乎所有体液中均含有miRNA,如血液、唾液、眼泪、尿、初乳、母乳、脑脊液、腹膜液等^[7]。一般来说,细胞死亡和受伤时miRNA释放进入循环,另外细胞也主动分泌^[6]。ECmiRNA特征具有高度稳定性,在常温下血清miRNA能稳定10 d,在-20℃的条件下能保持10年甚至永远稳定,并耐酸碱和高温。血浆和血清miRNA被包裹在囊泡中或与脂质蛋白结合,对抗RNA水解酶保持其稳定性^[6]。由于ECmiRNA需要通过各种转运机制从一个细胞转运至另一细胞,因此在细胞与细胞之间主要起通讯(communication)作用^[10]。但是,关于ECmiRNA是死亡细胞的废物产品还是具有生物学功能,依然有争议。有证据支持即使ECmiRNA从细胞中释放出来,也能通过活细胞的再摄取调节基因表达^[6]。Zhao等^[11]发现在母亲和胎儿之间ECmiRNA具有重要的调节作用,也常被称为胎儿发育进程中具有价值的调节器。Blandford等^[12]认为ECmiRNA具有改变受体细胞的功能,是中枢神经系统发育、体内稳态和损伤的介质。因此,ECmiRNA也有调节细胞功能的作用,由于具有高度的稳定性和可检测性特征,有望成为复杂遗传性疾病诊断的生物学标志物。

3. 脑miRNA功能研究: 脑miRNA是脑功能的重要调节器。人类脑发育是一个极其复杂的过程,遗传和非遗传因素相互作用影响着脑发育,因此在脑神经发育的关键阶段掌握相关干扰因素,尤其是调节基因表达的因素对理解人类认知功能进化十分重要。在脑发育过程中,转录调节作用已被证实,但

是翻译后水平上的基因调节也同等重要,miRNA就是翻译后的主要调节器^[13]。由于一个miRNA识别多个位点并结合,调节几个相应的mRNA,依次放大就能调节数以百计的目标基因表达。在中枢神经系统内,miRNA表达无处不在,约占总miRNA的70%,脑特异性miRNA主动地参与相关神经发育和维持等各种生理功能。miRNA以脑区特异性或细胞特异性方式调节基因表达。在神经元中,这种特异性调节既可发生于整个细胞水平,也可发生在特定的轴突或树突亚细胞区域^[6]。现介绍几个重要的脑特异性miRNA,及其调节基因表达功能。miR-9是一个神经元特异性miRNA,突出作用是神经发育,已报道miR-9通过靶机TLX、MAP1B、FOXP1和FOXP2目标基因,调节神经元增殖和分化、皮层轴突发育和神经元迁移与生长^[6,14]。miR-124在脑内广泛表达,靶目标是JAG1、SOX9和DLX2基因,调节神经形成、神经分化和小胶质细胞发育^[15]。miR-137脑内也很丰富,对神经干细胞增殖和分化,以及成年海马神经元形成有重要作用^[16]。miR-219、miR-338和miR-138通过靶目标SOX6和HES5基因,具有调节少突胶质细胞的分化和成熟^[6]。miR-132是一种活性依赖性miRNA,对神经元可塑性、突触生理功能、记忆和生物节律等有重要作用^[17]。因此,脑内有丰富的miRNA,具有重要的生物学功能,保护着脑神经正常发育。

二、miRNA与ASD关系研究

在神经发育的各个阶段,依据神经发育需求miRNA受到动态性地调节,几乎参与神经发育的所有生物学路径,因此任何改变miRNA表达的因素均可能影响正常神经发育。ASD是神经发育异常最为严重的临床表现型,不同组织标本的研究均有报道ASD患者存在许多miRNA的表达改变,推测联系其病理学机制^[18]。下面从动物模型到人类研究综述miRNA与ASD间的关系。

1. ASD动物模型研究: 基因关联研究表明ASD表型与某些基因突变有关,FMR1、MECP2、SHANK2等基因常用于动物模型制作研究ASD的病理学机制^[19]。小鼠模型研究发现miR-125b调节FMR1表达,miR-125b上调调节作用减少FMR1表达,FMR1基因敲除引起突触可塑性改变^[20]。MiR-132下调调节作用增加MECP2表达,与镇痛反应有关,也与突触可塑性相关^[20-21]。Su等^[22]小鼠模型研究观察到miR-146a和miR-146b靶目标为IRAK1基因的3'末端未翻译区,miR-146a和miR-146b下调调节作用增加IRAK1

表达,出现ASD脑炎性反应。另一小鼠模型研究发现,在成年鼠海马区miR-146a下调导致神经祖细胞分化受损,引起严重的学习和记忆缺陷^[23]。miR-146^{-/-}鼠模型表现为神经发生受损、脑解剖学结构异常和记忆缺陷等严重脑发育障碍表现型,支持上述结论。鼠研究还发现,在神经节细胞中miR-132通过调节脑源性神经营养因子导致轴突出现分支^[24]。在丙戊酸(VPA)诱导的大鼠模型研究中,发现miR-30d和miR-181c分别在VPA大鼠和孤独症杏仁核中有上调作用,miR-181c调节Akap5、ApoE、Grasp、Notch1、Ngr1和S100b基因影响神经元的突触可塑性^[25]。另一VAP诱导大鼠模型研究,发现miR-134-5p和miR-138-5P抑制树突棘和脊柱形态发生^[26]。Dai等^[27]研究发现,在VAP大鼠miR-34a调节BCL2基因表达,BCL2信号路径对ASD激活起重要作用。总之,上述大、小鼠模型研究均支持许多miRNA调节特殊脑区相关基因的表达,影响突触功能和神经元发育,参与ASD的病理学机制。

2. ASD患者脑尸检及其他组织研究:2008年Abu-Elneel等^[28]首次通过尸检样本报道ASD患者脑miRNA的表达改变,随后又有研究进一步报道不同脑区的miRNA表达改变,常见结论是miR-146、miR-155-5p、miR-451a、miR-21-3p和miR-23a-3p^[6],其中报道最多的是大脑皮层、海马和杏仁核等不同脑区的miR-146异常表达,这些脑区是认知功能的关键结构,也是ASD患者重要的功能异常脑区,主要靶目标有NOTCH1、GRIA3、SYT1和NLGN1基因^[29]。ASD患儿淋巴母细胞研究也报道有多种miRNA表达异常,都含有miR-132的失调^[6],已知miR-132具有调节树突生长、分支和促进刺生长的作用,其靶目标基因是BDNF、MECP2、PTEN、FMR1和HTR3A,这些基因对ASD都有重要意义。

3. ASD患者循环miRNA研究:Vasu等^[30]2014年率先通过血清样本报道,与健康对照组相比,ASD患者有13种血清miRNA失调,其中有5种循环miRNA对ASD有诊断价值,可作为诊断候选标志物,分别为miR-181b-5p、miR-320a、miR-572、miR-130a-3p和miR-19b-3p。但是,随后的研究未能得出一致结论,报道较多的有miR-130、miR-101、miR-181、miR-320、let-7、miR-106、miR-195、miR486、miR-145、miR-199、miR-193、miR-30、miR-19、miR-20、miR-15、miR-142、miR-120、miR-301、miR-374和miR-8表达失调^[6]。Hick等^[31]进行的前瞻性多中心病例对照研究,依据DSM-5关于ASD诊断标准

共收集了2~6岁的ASD患儿187例,非孤独症发育障碍组69例,年龄相匹配的正常发育儿童125例,通过唾液样本应用高通量测序miRNA,研究各组之间miRNA的差异性表达,以及miRNA与ASD表现型之间的关系,结果发现3组之间有14种miRNA差异性表达,其中4个miRNA对ASD和正常儿童之间有鉴别意义,分别为miR-28-3p、miR-148a-5p、miR-151a-3p和miR-125b-2-3p;进一步分析发现有8个miRNA显著关联社会情感,10种miRNA关联刻板重复行为,提示ASD患儿有唾液miRNA的表达改变,并关联核心症状,对ASD临床诊断具有重要意义。Sehovic等^[32]通过qRT-PCR技术也对唾液样本进行了研究,与健康对照组相比,ASD组有6种miRNA差异性表达,其中5种可作为ASD患儿的生物学标志物,分别为miR-7-5p、miR-23a-3p、miR-32-5p、miR-140-3p和miR-628-5p,支持前者研究结论。但是,两项研究发现的miRNA之间却没有重叠,可能原因是研究样本的年龄差异所致。Cui等^[33]综述文献,包括脑、结直肠黏膜、外周血和脐带血4种组织标本的研究,发现miRNA表达存在显著的性别偏差,其中73种miRNA倾向于女性表达,163种倾向于男性表达。由于ASD患儿的发病有着显著的性别差异,值得进一步研究。

综上,从动物模型到ASD患者研究均报道有大量的miRNA表达改变,但是不同组织样本报道的miRNA种类不尽相同,较为常见的有miR-146,miR-146对神经元分化有重要意义,最有可能成为ASD的候选生物学标志物^[23,28-29]。miR-153是另一个重要的ASD标志物,其靶目标基因为瘦素受体,在海马区高表达,与学习和记忆功能有关^[7,34]。miR-34表达改变影响MET基因,也对神经元发育有重要意义^[6]。其他对ASD有重要作用的还有miR-106、miR-130、miR-320和miR-451,这些miRNA的靶目标基因分别为TGF- β 、MECP2、NLGN3、PTEN、AUTS2、TSC1、SLITRK、NF- κ B、MAPK、AKT、ERK和VEGF,影响神经发育和功能,提示与ASD的病理学机制有关^[6],上述miRNA有望成为ASD诊断的生物学标志物。

三、基于miRNA的治疗研究

以miRNA为基础的治疗,是基于上调或下调miRNA表达和(或)活性,作为一种新的治疗策略,具有广阔的发展前景。由于人工合成的miRNA药物不是特定于某一组织,体内溶解性差,易于降解,因此需要一个有效的载体,绕过体内核酸酶将药物

送到靶点。一个理想药物的传递系统既能改善药代动力学特性,又能将药物定位到特定位置。常用传递 miRNA 的载体有脂质体、聚合物纳米粒子、锁定核酸(locked nucleic acids)、外泌体(exosomes)和病毒颗粒^[35]。

研发以 miRNA 为基础的治疗药物主要分为两类,即 miRNA 仿制剂和 miRNA 抑制剂。miRNA 仿制剂是一种模仿自然 miRNA,人工合成的双链 miRNA,疾病期间通过重组 miRNA 的下调节作用或者通过下调疾病病理过程中的信号通路来发挥治疗作用。miRNA 抑制剂是一种单链寡聚物分子,可以阻断天然 miRNA,在疾病期间升高 miRNA 沉默,或调节与疾病病理有关的信号通路达到治疗效果。由于 miRNA 动态地调节神经形成、脑发育和神经可塑性,因此未来针对神经系统疾病研发 miRNA 疗法具有深远意义和广阔前景,miRNA 有望成为治疗神经发育障碍新的靶目标。但是,目前以 miRNA 为基础的治疗还处于起步阶段,主要原因是很难将拟 miRNA 制剂/抑制剂精确地传送到大脑特定区域,需要首先研发出有效的传递系统。外泌体是一种有效的纳米传递系统。一项研究表明,在缺血条件下间充质细胞(mesenchymal stromal cell, MSC)内 miR-133b 表达增加,然后转运到神经元和星形胶质细胞中,而来源于 MSC 外泌体中的 miR-131b 有促进神经突的生长和大脑功能恢复效应^[36]。还有研究表明,外泌体可以携带 miR-124 进入神经前体细胞,降低 Sox9 蛋白水平,促进神经发生^[37]。在癫痫病患者中应用 miRNA 治疗取得了显著进步,灌注少量的 miRNA 抗癫痫药物已被证明有助于减少癫痫发作,并减轻海马区神经元退行性改变^[38]。关于 ASD 的相关治疗研究也已起步,miR-153 是一个重要的 miRNA,与 ASD 发生发展有关,在 ASD 小鼠(autistic mice)中具有下调作用,miRNA-153 通过靶向瘦素受体基因的 Janus 激酶信号转导子和转录激活子信号通路,影响脑源性神经营养因子以及海马神经元的分化与凋亡^[34]。因此,miR-153 对研究治疗 ASD 新方法起到了重要的推动作用,有效调整 miRNA 失调的功能水平有望成为未来治疗核心症状的新方法,值得进一步研究。

四、小结

miRNA 是一组短的内源性非编码 RNA 分子,通过 mRNA 降解或翻译阻遏调节很多基因表达,在脑正常发育和维护脑内环境平衡中起了关键作用。ASD 尤其是孤独症这一亚型是神经发育障碍最严重

的表现型,现有证据支持 miRNA 表达改变导致特殊脑区的神经发育和功能异常与 ASD 发病机制有关。ASD 患者不同细胞和组织研究均有报道 miRNA 表达改变,特别是外周血、唾液等细胞外液的研究也发现了许多 miRNA 的表达异常,由于 ECmiRNA 具有高度的稳定性和可检测性特征,因此对客观诊断 ASD 有重要指导意义,有望成为 ASD 早期诊断的生物学标志物和研发新药的靶目标。但是,关于 miRNA 失调和 ASD 之间的因果关系还不清楚,以及外周 miRNA 穿过血脑屏障的能力也有怀疑,未来应首先使用体外和体内模型系统进一步阐明 miRNA 参与 ASD 病理学机制的路径及其调节的网络系统。其次,在发展以 miRNA 为基础治疗方法时,需优先开发有效的传输系统,将以 miRNA 为基础的治疗药物准确地传送到特定脑区,具有专门瞄准一组神经元的技术。另外,还有药物如何有效穿过血脑屏障问题等。目前相关癫痫的治疗已取得了初步成果,为研发治疗 ASD 核心症状的药物指明了方向,相信不久的将来一定能攻克严重影响儿童身心健康的 ASD 等复杂神经发育障碍,造福儿童。

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 资料收集为薛曼、王斌、张红梅,撰写为孙志刚、李素水,修订审校为李素水

参 考 文 献

- [1] Baio J, Wiggins L, Christensen DL, et al. Prevalence of autism spectrum disorder among children aged 8 years-autism and developmental disabilities monitoring network, 11 sites, United States, 2014 [J]. *MMWR Surveill Summ*, 2018, 67(6): 1-23. DOI: 10.15585/mmwr.ss6706a1.
- [2] Elsabbagh M, Divan G, Koh YJ, et al. Global prevalence of autism and other pervasive developmental disorders[J]. *Autism Res*, 2012, 5(3): 160-179. DOI: 10.1002/aur.230.
- [3] Hannon E, Schendel D, Ladd-Acosta C, et al. Elevated polygenic burden for autism is associated with differential DNA methylation at birth[J]. *Genome Med*, 2018, 10(1): 19. DOI: 10.1186/s13073-018-0527-4.
- [4] Andrews SV, Sheppard B, Windham GC, et al. Case-control meta-analysis of blood DNA methylation and autism spectrum disorder[J]. *Mol Autism*, 2018, 9: 40. DOI: 10.1186/s13229-018-0224-6.
- [5] 张翠芳,李素水,李秀萍,等.孤独症谱系障碍的相关遗传学机制研究进展[J]. *神经疾病与精神卫生*, 2020, 20(4): 295-300. DOI: 10.3969/j.issn.1009-6574.2020.04.013. Zhang CF, Li SS, Li XP, et al. Research progress of genetic mechanisms in autism spectrum disorder[J]. *Journal of Neuroscience and Mental Health*, 2020, 20(4): 295-300.
- [6] Vasu MM, Sumitha PS, Rahna P, et al. MicroRNAs in autism spectrum disorders[J]. *Curr Pharm Des*, 2019, 25(41): 4368-4378. DOI: 10.2174/138161282566619105120901.
- [7] Lassandro G, Ciaccia L, Amoroso A, et al. Focus on microRNAs

- as biomarker in pediatric diseases[J]. *Curr Pharm Des*, 2021, 27: 1-7. DOI: 10.2174/1381612826666201021125512.
- [8] Alagoz M, Kherad N, Gavaz M, et al. New genetic approaches for early diagnosis and treatment of autism spectrum disorders[J]. *Rev J Autism Dev Disord*, 2019, 6: 367-380. DOI: 10.1007/s40489-019-00167-w.
- [9] Ghorai A, Ghosh U. miRNAs gene counts in chromosomes vary widely in a species and biogenesis of miRNA largely depends on transcription or post-transcriptional processing of coding genes[J]. *Front Genet*, 2014, 5: 100. DOI: 10.3389/fgene.2014.00100.
- [10] Sohel MH. Extracellular/circulating microRNAs: release mechanisms, functions and challenges[J]. *Achiev Life Sci*, 2016, 10(2): 175-186. DOI: 10.1016/J.ALS.2016.11.007.
- [11] Zhao C, Sun X, Li L. Biogenesis and function of extracellular miRNAs[J]. *ExRNA*, 2019, 1(1): 38. DOI: 10.1186/s41544-019-0039-4.
- [12] Blandford SN, Galloway DA, Moore CS. The roles of extracellular vesicle microRNAs in the central nervous system[J]. *Glia*, 2018, 66(11): 2267-2278. DOI: 10.1002/GLIA.23445.
- [13] Rajman M, Schrott G. MicroRNAs in neural development: from master regulators to fine-tuner[J]. *Development*, 2017, 144(13): 2310-2322. DOI: 10.1242/dev.144337.
- [14] Radhakrishnan B, Anand AAP. Role of miRNA-9 in brain development[J]. *J Exp Neurosci*, 2016, 10: 101-120. DOI: 10.4137/JEN.S32843.
- [15] Cho KHT, Xu B, Blenkiron C, et al. Emerging roles of miRNAs in brain development and perinatal brain injury[J]. *Front Physiol*, 2019, 10: 227. DOI: 10.3389/fphys.2019.00227.
- [16] Sun GQ, Ye P, Murai K, et al. MiR-137 forms a regulatory loop with nuclear receptor TLX and LSD1 in neural stem cells[J]. *Nat Commun*, 2011, 2: 529. DOI: 10.1038/ncomms1532.
- [17] Sun E, Shi Y. MicroRNAs: small molecules with big roles in neurodevelopment and diseases[J]. *Exp Neurol*, 2015, 268: 46-53. DOI: 10.1016/J.EXPNEUROL.2014.08.005.
- [18] Tonacci A, Bagnato G, Pandolfo G, et al. MicroRNA cross-involvement in autism spectrum disorders and atopic dermatitis: a literature review[J]. *J Clin Med*, 2019, 8(1): E88. DOI: 10.3390/jcm8010088.
- [19] Schepici G, Cavalli E, Bramanti P, et al. Autism spectrum disorder and miRNA: an overview of experimental models[J]. *Brain Sci*, 2019, 9(10): 265. DOI: 10.3390/brainsci9100265.
- [20] Edbauer D, Neilson JR, Foster KA, et al. Regulation of synaptic structure and function by FMRP-associated microRNAs miR-125b and miR-132 [J]. *Neuron*, 2010, 65(3): 373-384. DOI: 10.1016/j.neuron.2010.01.005.
- [21] Lyu JW, Yuan B, Cheng TL, et al. Reciprocal regulation of autism-related genes MeCP2 and PTEN via microRNAs[J]. *Sci Rep*, 2016, 6: 20392. DOI: 10.1038/srep20392.
- [22] Su J, Richter K, Zhang C, et al. Differential regulation of interleukin-1 receptor associated kinase 1(IRAK1) splice variants[J]. *Mol Immunol*, 2007, 44(5): 900-905. DOI: 10.1016/j.molimm.2006.03.021.
- [23] Fregeac J, Moriceau S, Poli A, et al. Loss of the neurodevelopmental disease-associated gene miR-146a impairs neural progenitor differentiation and causes learning and memory deficits[J]. *Mol Autism*, 2020, 11(1): 1-14. DOI: 10.1186/s13229-020-00328-3.
- [24] Marler KJ, Suetterlin P, Dopplapudi A, et al. BDNF promotes axon branching of retinal ganglion cells via miRNA-132 and p250GAP[J]. *J Neurosci*, 2014, 34(3): 969-979. DOI: 10.1523/JNEUROSCI.1910-13.2014.
- [25] Olde Loohuis NFM, Kole K, Glennon JC, et al. Elevated microRNA-181c and microRNA-30d levels in the enlarged amygdala of the valproic acid rat model of autism[J]. *Neurobiol Dis*, 2015, 80: 42-53. DOI: 10.1016/j.nbd.2015.05.006.
- [26] Hirsch MM, Deckmann I, Fontes-Dutra M, et al. Behavioral alterations in autism model induced by valproic acid and translational analysis of circulating microRNA[J]. *Food Chem Toxicol*, 2018, 115: 336-343. DOI: 10.1016/j.fct.2018.02.061.
- [27] Dai XF, Yin YH, Qin LY. Valproic acid exposure decreases the mRNA stability of Bcl-2 via up-regulating miR-34a in the cerebellum of rat[J]. *Neurosci Lett*, 2017, 657: 159-165. DOI: 10.1016/j.neulet.2017.08.018.
- [28] Abu-Elneel K, Liu T, Gazzaniga FS, et al. Heterogeneous dysregulation of microRNAs across the autism spectrum[J]. *Neurogenetics*, 2008, 9(3): 153-161. DOI: 10.1007/s10048-008-0133-5.
- [29] Nguyen LS, Fregeac J, Bole-Feysot C, et al. Role of miR-146a in neural stem cell differentiation and neural lineage determination: relevance for neurodevelopmental disorders[J]. *Mol Autism*, 2018, 9: 38. DOI: 10.1186/s13229-018-0219-3.
- [30] Vasu MM, Anitha A, Thanseem I, et al. Serum microRNA profiles in children with autism[J]. *Mol Autism*, 2014, 5: 40. DOI: 10.1186/2040-2392-5-40.
- [31] Hicks SD, Carpenter RL, Wagner KE, et al. Saliva microRNA differentiates children with autism from peers with typical and atypical development[J]. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*, 2020, 59(2): 296-308. DOI: 10.1016/j.jaac.2019.03.017.
- [32] Sehovic E, Spahic L, Smajlovic-Skenderagic L, et al. Identification of developmental disorders including autism spectrum disorder using salivary miRNAs in children from Bosnia and Herzegovina[J]. *PLoS One*, 2020, 15: E0232351. DOI: 10.1371/journal.pone.0232351.
- [33] Cui C, Yang W, Shi J, et al. Identification and analysis of human sex-biased microRNAs[J]. *Genomics Proteomics Bioinformatics*, 2018, 16(3): 200-211. DOI: 10.1016/j.gpb.2018.03.004.
- [34] You YH, Qin ZQ, Zhang HL, et al. MicroRNA-153 promotes brain-derived neurotrophic factor and hippocampal neuron proliferation to alleviate autism symptoms through inhibition of JAK-STAT pathway by LEPR[J]. *Biosci Rep*, 2019, 39(6): BSR20181904. DOI: 10.1042/BSR20181904.
- [35] Nguyen DD, Chang S. Development of novel therapeutic agents by inhibition of oncogenic microRNAs[J]. *Int J Mol Sci*, 2017, 19(1): E65. DOI: 10.3390/ijms19010065.
- [36] Xin H, Li Y, Liu Z, et al. MiR-133b promotes neural plasticity and functional recovery after treatment of stroke with multipotent mesenchymal stromal cells in rats via transfer of exosome-enriched extracellular particles[J]. *Stem Cells*, 2013, 31(12): 2737-2746. DOI: 10.1002/stem.1409.
- [37] Lee HK, Finnis S, Cazacu S, et al. Mesenchymal stem cells deliver exogenous miRNA to neural cells and induce their differentiation and glutamate transporter expression[J]. *Stem Cells Dev*, 2014, 23(23): 2851-2861. DOI: 10.1089/scd.2014.0146.
- [38] Tiwari D, Peariso K, Gross C. MicroRNA-induced silencing in epilepsy: opportunities and challenges for clinical application[J]. *Dev Dyn*, 2018, 247(1): 94-110. DOI: 10.1002/dvdy.24582.

(收稿日期: 2021-01-26)

(本文编辑: 赵金鑫)