

综述

环状RNA在精神分裂症中作用的研究进展

傅丽蓉, 张晨

上海交通大学医学院附属精神卫生中心, 上海 200030

[摘要] 精神分裂症是一种严重且复杂的精神疾病, 其确切的病因尚不清楚。环状RNA (circular RNA, circRNA) 是一类具有闭环结构的内源性非编码RNA, 大量存在于真核细胞的转录组中。近年来, 随着分子遗传领域的发展, 研究者们对circRNA的表达谱和生物学作用的理解取得了巨大的进展, 发现这些分子参与多种生物学过程, 包括基因表达的调节、突触可塑性和认知灵活性等。研究表明circRNA在哺乳动物大脑中尤为丰富, 并参与哺乳动物神经发育、维持神经功能等。细胞内外circRNA水平的改变与包括精神分裂症在内的多种神经精神疾病有关。这些特征使得circRNA在神经精神障碍方面具有独特的关键作用。基于circRNA的特性、生物学功能以及在疾病中所发挥的调控作用, 越来越多的研究开始探索circRNA在精神分裂症中的异常表达及其与疾病发生发展之间的关系。其中, 外泌体circRNA因具有较高的稳定性、疾病特异性以及含量丰富等特点, 有望成为精神分裂症诊断潜在的生物标志物。该文就circRNA与精神分裂症的最新相关研究进展作一综述, 并探讨外泌体circRNA作为精神分裂症诊断标志物、治疗靶点的可行性。

[关键词] 环状RNA; 精神分裂症; 外泌体

[DOI] 10.3969/j.issn.1674-8115.2023.11.013 **[中图分类号]** R749.3 **[文献标志码]** A

Advances in the role of circular RNA in schizophrenia

FU Lirong, ZHANG Chen

Shanghai Mental Health Center, Shanghai Jiao Tong University School of Medicine, Shanghai 200030, China

[Abstract] Schizophrenia is a complex and severe mental disorder, the precise cause of which remains unknown. Circular RNA (circRNA), a type of non-coding RNA with a loop-like structure, is abundant in eukaryotic cell transcriptomes. Recent advancements in molecular genetics have allowed researchers to gain a better understanding of circRNA's expression profile and biological functions. These molecules play critical roles in various biological processes, including regulation of gene expression, synaptic plasticity, and cognitive flexibility. Due to its high concentration in the mammalian brain, circRNA is involved in neurodevelopment and the maintenance of neural function. Changes in circRNA levels, both within and outside of cells, have been linked to numerous neuro-psychiatric disorders, including schizophrenia. As such, circRNA has a crucial and distinctive function in neuro-psychiatric disorders. Given its characteristics, biological functions, and regulatory roles in diseases, researchers are exploring the abnormal expression of circRNA in schizophrenia and its connection to the onset and progression of the disease. Among them, exosomal circRNA, due to its high stability, disease specificity, and abundant content, is poised to become a potential biological marker for diagnosing schizophrenia. This article provides an extensive overview of the recent circRNA and schizophrenia research, discussing the possibility of using exosomal circRNA as a diagnostic biomarker and therapeutic target for schizophrenia.

[Key words] circular RNA (circRNA); schizophrenia; exosome

精神分裂症是一种常见且严重的慢性精神疾病, 由于其具有复发率、致残率以及终生患病率高等特点, 常会导致患者社会和认知功能受损, 给患者个体、家庭以及社会带来极大的危害和沉重的经济负

担。随着科学研究的进展, 人们对于精神分裂症的认识逐渐提高, 但对其病因和发病机制仍不清楚。目前, 疾病的诊断主要依靠临床医师对患者症状以及体征的主观认知和综合评估, 缺乏客观的生理、生化以

[基金项目] 国家自然科学基金 (82271538); 上海市青年科技启明星暨优秀学科带头人计划 (20XD1403100); 上海市科学技术委员会西医引导项目 (19411969300)。

[作者简介] 傅丽蓉 (1999—), 女, 硕士生; 电子信箱: fulirong_sjtu@163.com。

[通信作者] 张晨, 电子信箱: zhangchen645@gmail.com。

[Funding Information] Natural Science Foundation of China (82271538); Shanghai Youth Science and Technology Stars and Outstanding Discipline Leaders Program (20XD1403100); Western Medicine Guide Project of Science and Technology Commission of Shanghai Municipality (19411969300)。

[Corresponding Author] ZHANG Chen, E-mail: zhangchen645@gmail.com。



及病理指标^[1]。当前,非编码RNA(non-coding RNA, ncRNA)在精神疾病中的研究不断增多。其中,环状RNA(circular RNA, circRNA)因具备高保守序列、组织特异性、抗降解性以及高特异性等特点备受关注^[2]。多项研究表明circRNA在精神分裂症的诊断或治疗干预等方面具有一定的应用潜力^[3],为我们深入探讨精神分裂症的相关发病机制提供了新的思路。本文旨在对两者间关系的研究现状以及最新进展作一综述。

1 circRNA 概述及其在大脑中的表达

circRNA是最常见的非编码、内源性、环状单链RNA分子,在细胞生命周期中发挥重要的作用。根据其结构域和生物发生特征,circRNA可分为3种常见类型^[4]:①外显子环状RNA(exon circular RNA, EcircRNA),主要定位于细胞质。②内含子环状RNA(intron circular RNA, ciRNA),主要定位于细胞核。③外显子-内含子环状RNA(exon-intron circular RNA, EircRNA),主要定位于细胞核。EcircRNA是最丰富的circRNA类型,占已知的circRNA 80%以上^[5]。人们最初认为,真核生物中发现的circRNA是由非功能性剪接错误导致的,是在漫长的进化过程中积累起来的非功能性“垃圾”RNA^[6]。但随着研究深入进展,人们认识到,蛋白质编码基因在生理条件下进行转录可得到前体信使RNA(pre-messenger RNA, pre-mRNA),其经过经典剪接(内含子被切割,一个外显子的3'端与相邻外显子的5'端连接),可产生成熟的信使RNA(message RNA, mRNA)。但在某些情况下,pre-mRNA的反向剪接会导致外显子置乱(剪接产物的下游供体端与上游剪接受体位点共价结合),从而形成circRNA^[7]。由于circRNA是共价闭合的连续环,缺乏典型的5'帽和3'poly-A尾巴,使它们具有抵抗RNA降解酶(一种具有3'到5'外切酶活性的酶,可以有效地消化几乎所有线性RNA)的特性。另外,由于缺少自由端,circRNA非常稳定,与相应的线性RNA相比,其半衰期超过48 h^[8]。

随着高通量RNA测序技术和生物信息学进展,许多研究发现,哺乳动物中多种ncRNA在大脑中的表达水平远远高于其他器官。其中,circRNA在大脑

中就表现为高度富集,从胚胎期到成年期不断增加^[9]。同时,circRNA在人脑中具有发育阶段特异性,在神经元突触中特别丰富且高度活跃。circRNA已被证实参与了多种神经精神疾病的发生发展,如精神分裂症、抑郁症、阿尔茨海默病以及帕金森病等。LI等^[10]回顾了circRNA作为精神分裂症和抑郁症诊断性生物标志物的潜力。circRNA_103636在重症抑郁症患者血液中的表达与抗抑郁药物治疗成功率相关,可能可以作为预测治疗反应的标志物^[11]。另一项研究^[12]揭示了单相抑郁症患者血液中circRNA的改变,该改变可以调节小鼠小胶质细胞的激活以及抑郁样行为,突出了circRNA对胶质细胞功能的影响。以上circRNA在精神障碍中的研究为我们更好地理解其临床价值提供了重要参考。

2 circRNA与精神分裂症

研究^[3]表明,circRNA在基因表达调控中发挥重要作用,可作为基因表达的参与者和调节者。近年来,微小RNA(micro RNA, miRNA)介导的基因表达在精神疾病的病理研究中引发了广泛的关注。miRNA可与不同脑区靶基因相互作用,在大脑进化和发育中发挥着重要的作用^[13]。研究^[14]表明,miRNA的活性受circRNA影响,这些circRNA中包含miRNA的靶点,并通过调控它们的活性发挥类似海绵的作用。circRNA可以通过聚集靶基因的拮抗miRNA来增强基因的表达,当circRNA分子被剪切时可再次释放先前聚集的miRNA来抑制靶基因的表达^[15]。很长一段时间以来,miRNA本身被认为是潜在的治疗药物^[16]。然而,低靶向特异性和在细胞和组织中的高降解率使其在精神分裂症治疗中的潜在应用变成了一个复杂的问题。但由于circRNA具有较高的稳定性以及在分裂速度缓慢的细胞中不断积累的特点,使它们更适合用于不同类型的治疗,以调节miRNA或mRNA的表达。另外,circRNA能够与细胞质中大量RNA结合蛋白(RNA-binding protein, RBP)相互作用,这些蛋白质可参与circRNA的生物发生,并在各种细胞通路中协同工作,从而参与疾病的发生^[4]。circRNA还可以通过与RNA聚合酶II相互作用调控基因表达,甚至可以产生多肽和蛋白质^[17-18]。若circRNA及其靶基因的表达受到影响,可在遗传调控网络中引发一系列事件,从而导致病理状

态。因而,针对破坏正常分子通路并导致精神分裂症的circRNA的研究具有重要的临床价值,这将对未来研究药物治疗靶点提供参考。

目前已有不少临床前及临床证据表明,circRNA与精神分裂症之间存在紧密联系。已有多项研究表明在精神分裂症患者的不同组织中存在异常表达的circRNA,失调的circRNA可能对精神分裂症的发病发挥重要作用,有望成为精神分裂症诊断与治疗干预的生物标志物。接下来,将从中枢神经系统以及外周循环系统circRNA的差异表达来进一步阐述其在精神分裂症中的可能作用机制以及潜在治疗可能。

2.1 中枢神经系统circRNA与精神分裂症

精神分裂症是一类涉及神经发育障碍的精神疾病,对中枢神经系统差异表达的circRNA进行研究更加有助于探索疾病的病理机制。一项对死后健康和精神分裂症患者大脑背外侧前额叶皮层(dorsolateral prefrontal cortex, DLPFC)的研究^[19]分析显示,两者circRNA表达存在显著差异:共发现了574个差异表达的circRNA,超过2/3的circRNA在精神分裂症患者DLPFC中表达下调,且总体表达呈下降趋势。MAHMOUDI等^[19]通过对这些差异表达的circRNA分析发现,绝大多数circRNA具有miRNA的靶位点,是在大脑中调节miRNA活动的潜在海绵,参与基因的表达调控。PIWECKA等^[20]已经证明circRNA *CDRIAs*可调节哺乳动物大脑中miRNA水平,敲除*CDRIAs*可使小鼠出现神经活动异常和行为障碍,并显示前脉冲抑制(prepulse inhibition, PPI)受损。PPI是衡量感觉运动门控功能是否完善的重要行为学参数,已在神经精神障碍患者中被证实。该研究为circRNA *CDRIAs*可能参与精神分裂症发病机制提供了间接证据。

circHomer1a是一种在额叶皮层大量表达的富含神经元的circRNA,源自荷马蛋白同源物1(homer scaffold protein 1, *HOMER1*);*HOMER1*是一种已知的调节神经元兴奋性和突触可塑性的基因,与精神疾病相关^[21]。最近ZIMMERMAN等^[21]研究发现,在精神分裂症和双相情感障碍患者的前额叶皮层(prefrontal cortex, PFC)和多能干细胞来源的神经元培养物中circHomer1a显著减少。在DLPFC和眶额叶皮层(orbitofrontal cortex, OFC)中,circHomer1a的改变与精神分裂症的发病年龄呈正相关。此外,该研

究还通过在小鼠体内对OFC的circHomer1a进行特异性敲除,发现可导致OFC介导的认知灵活性的特定缺失^[21]。动物实验发现,神经元RNA结合蛋白HuD可以与circHomer1a结合,影响后者在额叶皮层的突触表达。该研究揭示了一种与精神疾病相关的circRNA,通过调节突触基因表达和认知灵活性来参与疾病的生理病理机制^[21]。尽管哺乳动物大脑中富含circRNA,但对其在脑功能和精神疾病中潜在作用的相关研究还是相对较少。以上研究发现对于探索精神障碍发病的分子机制具有重要意义,揭示circRNA在精神疾病中可能存在未知的作用。

2.2 外周循环系统circRNA与精神分裂症

中枢神经系统疾病多存在一定程度的血脑屏障受损,导致小分子进入外周血液中。有一项研究^[22]显示,血液等体液中的circRNA可以间接反映中枢神经系统circRNA的表达水平,可为中枢神经系统疾病的研究提供便捷途径。外周血中的circRNA更容易被检测,且具有较高的稳定性。

MAHMOUDI等^[1]使用深度RNA测序技术分析了20名精神分裂症患者、19名双相情感障碍患者和20名健康对照者外周血单个核细胞(peripheral blood mononuclear cell, PBMC)中circRNA的表达,结果显示在精神分裂症和双相抑郁患者的PBMC中,分别有22和33个circRNA发生了显著改变,且这些circRNA可与大量miRNA相互作用,而这些miRNA的靶向基因在精神疾病中富集。2022年的一项研究^[23]通过全转录组测序技术评估了3名精神分裂症患者和3名健康对照者外周血中circRNA的表达谱,发现有450个差异表达的circRNA;而后又通过实时荧光定量PCR(qRT-PCR)进一步证实了异常表达的5种circRNA。YAO等^[24]研究也提出,与健康对照组相比,精神分裂症患者的PBMC存在9个差异表达的circRNA,qRT-PCR进一步验证出5个差异表达的circRNA,其中hsa_circRNA_103704、hsa_circRNA_103102表达水平显著上调,而hsa_circRNA_101836、hsa_circRNA_102101、hsa_circRNA_104597的表达水平显著下调。值得注意的是,微阵列筛选结果^[24]显示PBMC中的hsa_circRNA_104597用于诊断精神分裂症的受试者操作特征曲线(ROC曲线)下面积为0.88(95%CI 0.83~0.93),敏感度和特异度分别为84.31%和86.41%,表明其在诊断价值方面具有潜力;

且抗精神病药物治疗 8 周后, 患者 hsa_circRNA_104597 表达水平明显上调, 提示 hsa_circRNA_104597 可能可以作为精神分裂症治疗干预效果的生物标志物。circRNA 的差异表达在以上多项研究中被证实, 对我们理解 circRNA 在精神疾病中的作用提供了参考。

2.3 外泌体 circRNA 与精神分裂症

需要特别指出, 外周血中外泌体 circRNA 的相关研究引发了广泛的关注。外泌体是直径为 50~150 nm、由细胞分泌的膜性小囊泡, 广泛存在于血液、尿液和脑脊液中^[25]。外泌体分泌最初被认为是细胞消除不必要蛋白质的一种机制。随着高通量技术的进步, 研究者发现, 外泌体可由多种类型的细胞分泌, 并到达邻近或远处的细胞, 其中含有反映来源细胞类型的各种分子成分, 包括 RNA、蛋白质、脂质和代谢物, 可影响受体细胞的功能^[26]。神经系统的许多细胞都可以释放外泌体, 如神经元和神经胶质细胞; 且多项研究表明, 外泌体是细胞间通信的重要介质和疾病的生物标志物^[27], 参与神经系统的发育、功能以及神经系统疾病的发生^[28]。RNA 测序显示, circRNA 在人类血液外泌体中含量丰富^[29]。与 circRNA 本身相比, 包装在外泌体内的 circRNA 更加稳定, 不易被核糖核酸酶降解, 且可穿过血脑屏障进入循环系统, 并维持 circRNA 在大脑中的表达模式 (起源特征)^[30], 这对探索外泌体中差异表达的 circRNA 作为精神分裂症诊断标志物的相关性研究是非常重要的。

外泌体内与神经精神疾病相关的 circRNA 有望成为早期发现和诊断复杂神经精神疾病的潜在非侵入性生物标志物。DU 等^[31]将精神分裂症患者血清外泌体转移给小鼠, 在小鼠中也观察到了精神分裂症相关的行为; 比较分析还发现, 在接受转移的小鼠大脑中观察到基因的差异表达和特定分子通路的富集。另外一项研究^[32]通过高通量测序技术在精神分裂症患者血浆外泌体中发现了 44 个差异表达的 circRNA, 其中 38 种上调, 6 种下调; 这 44 种差异表达的 circRNA 中, 8 种存在多个 miRNA 的结合位点, 表明其可能对多种 miRNA 具有调节作用, 是潜在的精神分裂症诊断生物标志物和治疗靶标。GUO 等^[33]也探讨了外泌体 circRNA 在精神分裂症中潜在生物标志物的作用。SINGH 等^[34]揭示了 circRNA 与 RBP 之间的相互作用、circRNA 转录后修饰作用, 以及它

们在精神分裂症治疗中的潜力。SHARMA 等^[35]阐述了 circRNA 的各种生物学功能, 如 miRNA 吸附、细胞周期调控、细胞间通信、转录调控、翻译调控等, 对 circRNA 作为诊断标志物和治疗靶点的潜力进行展望。目前, 外泌体 circRNA 作为精神分裂症生物标志物以及治疗靶点的研究尚处于起步阶段, 只有少量研究可供参考, 未来仍需开展临床前及临床试验加以探索。

3 结语与展望

随着大规模基因组测序技术的发展, 近年来对 circRNA 的研究已经逐步深入。但由于 circRNA 在人体内分布广泛且无法从活体人脑中获取样本, 目前研究样本多来自动物以及尸体解剖, 与临床实际存在较大差距, 因而对精神疾病的研究产生了一定的限制。此外, 各研究使用的基因测序方法各异, 选择的研究对象异质性较大, 样本量也相对不足, 这些均有可能影响研究结果。除此之外, 目前的研究大多局限于 circRNA 异常表达与精神分裂症发病之间相关性的定性分析, 缺乏对 circRNA 表达程度与精神分裂症严重程度之间联系的定量分析。

但总体而言, 目前精神分裂症患者的多种生物样本中都观察到了差异表达的 circRNA, 并且这些 circRNA 可以通过调控基因表达和 (或) 介导各种生物途径参与精神分裂症的发生发展, 为从分子水平深入了解精神分裂症病理机制提供了一个新渠道。此外, 上述研究结果揭示了外泌体 circRNA 可以作为一种易于检测、稳定且可靠的生物标志物, 为临床上精神分裂症潜在的诊断标志物以及治疗干预靶点选择提供了新思路。未来仍需针对 circRNA 进行更多临床前以及临床研究, 并将其与其他生化、影像、遗传等指标联系起来, 这可能成为探索精神分裂症发病机制和诊断治疗的新方向。

利益冲突声明/Conflict of Interests

两位作者声明不存在利益冲突。

Both authors disclose no relevant conflict of interests.

作者贡献/Authors' Contributions

傅丽蓉负责文献阅读和论文撰写; 张晨负责指导论文框架以及内容修改。两位作者均阅读并同意了最终稿件的提交。

FU Lirong was responsible for literature reading and paper writing.

ZHANG Chen was responsible for guiding the paper framework and content revision. Both authors have read the last version of paper and consented for submission.

• Received: 2023-05-10
• Accepted: 2023-10-27
• Published online: 2023-11-28

参·考·文·献

- [1] MAHMOUDI E, GREEN M J, CAIRNS M J. Dysregulation of circRNA expression in the peripheral blood of individuals with schizophrenia and bipolar disorder[J]. *J Mol Med (Berl)*, 2021, 99(7): 981-991.
- [2] ENUKA Y, LAURIOLA M, FELDMAN M E, et al. Circular RNAs are long-lived and display only minimal early alterations in response to a growth factor[J]. *Nucleic Acids Res*, 2016, 44(3): 1370-1383.
- [3] NEDOLUZHKO A, GRUZDEVA N, SHARKO F, et al. The biomarker and therapeutic potential of circular RNAs in schizophrenia[J]. *Cells*, 2020, 9(10): 2238.
- [4] HUANG A Q, ZHENG H X, WU Z Y, et al. Circular RNA-protein interactions: functions, mechanisms, and identification[J]. *Theranostics*, 2020, 10(8): 3503-3517.
- [5] ZAIYOU M. Circular RNAs as potential biomarkers and therapeutic targets for metabolic diseases[J]. *Adv Exp Med Biol*, 2019, 1134: 177-191.
- [6] HOLDT L M, KOHLMAIER A, TEUPSER D. Molecular roles and function of circular RNAs in eukaryotic cells[J]. *Cell Mol Life Sci*, 2018, 75(6): 1071-1098.
- [7] LEGNINI I, DI TIMOTEO G, ROSSI F, et al. Circ-ZNF609 is a circular RNA that can be translated and functions in myogenesis[J]. *Mol Cell*, 2017, 66(1): 22-37. e9.
- [8] ZENG X X, LIN W, GUO M Z, et al. A comprehensive overview and evaluation of circular RNA detection tools[J]. *PLoS Comput Biol*, 2017, 13(6): e1005420.
- [9] ZHUO C J, HOU W H, JIANG D G, et al. Circular RNAs in early brain development and their influence and clinical significance in neuropsychiatric disorders[J]. *Neural Regen Res*, 2020, 15(5): 817-823.
- [10] LI Z X, LIU S, LI X R, et al. Circular RNA in schizophrenia and depression[J]. *Front Psychiatry*, 2020, 11: 392.
- [11] CUI X L, NIU W, KONG L M, et al. hsa_circRNA_103636: potential novel diagnostic and therapeutic biomarker in major depressive disorder[J]. *Biomark Med*, 2016, 10(9): 943-952.
- [12] ZHANG Y, DU L F, BAI Y, et al. CircDYM ameliorates depressive-like behavior by targeting miR-9 to regulate microglial activation via HSP90 ubiquitination[J]. *Mol Psychiatry*, 2020, 25(6): 1175-1190.
- [13] CHEN W, QIN C. General hallmarks of microRNAs in brain evolution and development[J]. *RNA Biol*, 2015, 12(7): 701-708.
- [14] HANSEN T B, JENSEN T I, CLAUSEN B H, et al. Natural RNA circles function as efficient microRNA sponges[J]. *Nature*, 2013, 495(7441): 384-388.
- [15] LASDA E, PARKER R. Circular RNAs: diversity of form and function[J]. *RNA*, 2014, 20(12): 1829-1842.
- [16] HANNA J, HOSSAIN G S, KOCERHA J. The potential for microRNA therapeutics and clinical research[J]. *Front Genet*, 2019, 10: 478.
- [17] MEMCZAK S, JENS M, ELEFSINIOTI A, et al. Circular RNAs are a large class of animal RNAs with regulatory potency[J]. *Nature*, 2013, 495(7441): 333-338.
- [18] YU C Y, KUO H C. The emerging roles and functions of circular RNAs and their generation[J]. *J Biomed Sci*, 2019, 26(1): 29.
- [19] MAHMOUDI E, FITZSIMMONS C, GEAGHAN M P, et al. Circular RNA biogenesis is decreased in postmortem cortical gray matter in schizophrenia and may alter the bioavailability of associated miRNA[J]. *Neuropsychopharmacology*, 2019, 44(6): 1043-1054.
- [20] PIWECKA M, GLAŽAR P, HERNANDEZ-MIRANDA L R, et al. Loss of a mammalian circular RNA locus causes miRNA deregulation and affects brain function[J]. *Science*, 2017, 357(6357): eaam8526.
- [21] ZIMMERMAN A J, HAFEZ A K, AMOAH S K, et al. A psychiatric disease-related circular RNA controls synaptic gene expression and cognition[J]. *Mol Psychiatry*, 2020, 25(11): 2712-2727.
- [22] YELICK J, MEN Y Q, JIN S J, et al. Elevated exosomal secretion of miR-124-3p from spinal neurons positively associates with disease severity in ALS[J]. *Exp Neurol*, 2020, 333: 113414.
- [23] LIAO F P, ZHU L L, YANG J L, et al. Whole transcriptome sequencing identified circRNA profiles and the related networks in schizophrenia[J]. *J Mol Neurosci*, 2022, 72(8): 1622-1635.
- [24] YAO G F, NIU W, ZHU X L, et al. hsa_circRNA_104597: a novel potential diagnostic and therapeutic biomarker for schizophrenia[J]. *Biomark Med*, 2019, 13(5): 331-340.
- [25] YAMAMOTO T, KOSAKA N, OCHIYA T. Latest advances in extracellular vesicles: from bench to bedside[J]. *Sci Technol Adv Mater*, 2019, 20(1): 746-757.
- [26] RAPOSO G, STOOORVOGEL W. Extracellular vesicles: exosomes, microvesicles, and friends[J]. *J Cell Biol*, 2013, 200(4): 373-383.
- [27] SHAH R, PATEL T, FREEDMAN J E. Circulating extracellular vesicles in human disease[J]. *N Engl J Med*, 2018, 379(10): 958-966.
- [28] ZHANG G, YANG P. A novel cell-cell communication mechanism in the nervous system: exosomes[J]. *J Neurosci Res*, 2018, 96(1): 45-52.
- [29] LI Y C, ZHAO J J, YU S L, et al. Extracellular vesicles long RNA sequencing reveals abundant mRNA, circRNA, and lncRNA in human blood as potential biomarkers for cancer diagnosis[J]. *Clin Chem*, 2019, 65(6): 798-808.
- [30] LI Y, ZHENG Q P, BAO C Y, et al. Circular RNA is enriched and stable in exosomes: a promising biomarker for cancer diagnosis[J]. *Cell Res*, 2015, 25(8): 981-984.
- [31] DU Y, TAN W L, CHEN L, et al. Exosome transplantation from patients with schizophrenia causes schizophrenia-relevant behaviors in mice: an integrative multi-omics data analysis[J]. *Schizophr Bull*, 2021, 47(5): 1288-1299.
- [32] TAN G F, WANG L M, LIU Y Y, et al. The alterations of circular RNA expression in plasma exosomes from patients with schizophrenia[J]. *J Cell Physiol*, 2021, 236(1): 458-467.
- [33] GUO C, LV H B, BAI Y L, et al. Circular RNAs in extracellular vesicles: promising candidate biomarkers for schizophrenia[J]. *Front Genet*, 2023, 13: 997322.
- [34] SINGH M, DWIBEDY S L L, BISWAL S R, et al. Circular RNA: a novel and potential regulator in pathophysiology of schizophrenia[J]. *Metab Brain Dis*, 2022, 37(5): 1309-1316.
- [35] SHARMA A R, BHATTACHARYA M, BHAKTA S, et al. Recent research progress on circular RNAs: biogenesis, properties, functions, and therapeutic potential[J]. *Mol Ther Nucleic Acids*, 2021, 25: 355-371.

[本文编辑] 瞿麟平

