Medical Journal of Tabriz University of Medical Sciences

Shafiee-Kandjani, et al. *Med J Tabriz Uni Med Sciences*. 2026;47(6):.
doi: 10.34172/mj.025.35137
https://mj.tbzmed.ac.ir

TUOMS PRESS

Systematic review

Blood and brain exosomes as biomarkers for schizophrenia diagnosis: a systematic review

Ali Reza Shafiee-Kandjani[1], Leila Hosseini[2*], Mohammad Karimipour[3], Parinaz Kalejahi[1], Fatemehsadat Seyedaghamiri[3], Roshanak Sambrani[4,5]

[1]Road Traffic Injury Research Center, Tabriz University of Medical Sciences, Tabriz, Iran
[2]Research Center of Psychiatry and Behavioral Sciences, Tabriz University of Medical Sciences, Tabriz, Iran
[3]Department of Anatomical Sciences, Faculty of Medicine, Tabriz University of Medical Sciences, Tabriz, Iran
[4]Neuroscience Research Center, Faculty of Medicine, Shahid Beheshti University of Medical Sciences, Tehran, Iran
[5]Clinical Research Development Unit, Razi Hospital, Tabriz University of Medical Sciences, Tabriz, Iran

ARTICLE INFO

Article History:
Received: 30 Aug 2025
Revised: 15 Nov 2025
Accepted: 19 Nov 2025
ePublished: 11 Jan 2026

Keywords:
- Exosomes
- Schizophrenia
- Biomarkers
- Systematic review
- Brain
- Serum

Abstract

Background. Schizophrenia, as a chronic and debilitating mental illness, often results in a decrease in the quality of life of patients. This systematic review aimed to investigate blood and brain exosomes as biomarkers for the diagnosis of schizophrenia.

Methods. In this systematic review, articles on the role of exosomes and their molecular content in patients with schizophrenia were identified by searching PubMed, Scopus, Embase, and Web of Science databases up to July 2025.

Results. A total of 215 articles were reviewed, and 19 studies were selected for inclusion. Our findings revealed that the molecular content of exosomes, including proteins, metabolites, and circRNA, differs significantly between individuals with schizophrenia and healthy controls. These biomarkers are associated with key pathophysiological signaling pathways, including neurotransmission, mitochondrial processes, neuroinflammation, and metabolism.

Conclusion. The use of exosomes as biomarkers can enhance diagnostic accuracy and provide better insight into the molecular mechanisms involved in the development and manifestation of schizophrenia.

Practical Implications. Exosomes can be used as biomarkers for the diagnosis of schizophrenia. They have the potential to serve as non-invasive tools for the diagnosis of schizophrenia, assessment of response to treatment, and development of targeted therapies for this mental disease. The findings of the present study provide a new perspective for the personalization of therapy for individuals with schizophrenia and the early treatment of these patients.

How to cite this article: Shafiee-Kandjani A R, Hosseini L, Karimipour M, Kalejahi P, Seyedaghamiri F , Sambrani R. Blood and brain exosomes as biomarkers for schizophrenia diagnosis: a systematic review. *Med J Tabriz Uni Med Sciences*. 2026;47(6):. doi: 10.34172/mj.025.35137. Persian.

Extended Abstract

Background

Schizophrenia, as a chronic and debilitating mental illness, decreases patients' quality of life; therefore, its early diagnosis plays a crucial role in controlling its progression and improving outcomes. The absence of specific and reliable biomarkers presents significant challenges in clinical diagnosis. Exosomes are small vesicles measuring 50–150 nm that are released into the bloodstream and other bodily fluids by various types of cells, including neural cells. They can cross the blood–brain barrier and transport cellular components such as proteins, lipids, and RNAs. The

*Corresponding author; Email: leilahosseini337@gmail.com
© 2026 The Authors. This is an Open Access article published by Tabriz University of Medical Sciences under the terms of the Creative Commons Attribution CC BY 4.0 License (http://creativecommons.org/licenses/by/4.0), which permits unrestricted use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited.

composition of exosomes changes under pathological conditions, making them non-invasive indicators for assessing the biological state of the brain and identifying biomarkers of schizophrenia. Due to their unique molecular content, exosomes hold great potential as non-invasive biomarkers for early diagnosis of schizophrenia. Recent studies have shown that the exosome content of individuals with schizophrenia differs markedly from that of healthy individuals.

Methods

This systematic review was conducted based on the Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-analyses (PRISMA) Statement. In this systematic review, articles about the role of exosomes and their molecular content in patients with schizophrenia were searched in PubMed, Scopus, Embase, and Web of Science databases up to July 2025. The search strategy incorporated both Medical Subject Headings (MeSH) and free-text keywords related to Exosomes, Schizophrenia, Biomarkers, Plasma, Brain, Serum, and Extracellular vesicles. Boolean operators (AND, OR) combined and refined the search terms. Additionally, the reference lists of the articles were manually reviewed. After thorough review and extraction of the necessary information, the results of the articles were summarized in an extraction table using Excel. Two reviewers independently performed the risk-of-bias assessment using the Quality Assessment of Diagnostic Accuracy Studies-2 tool (QUADAS-2). Disagreements between the two reviewers were resolved by discussion or a third-party opinion. The biases in the studies were evaluated with Review Manager 5.3 software (RevMan; Oxford, UK). The data extracted from the selected studies included authors and years of publication, country of study, sample size, origin of exosomes, exosome extraction method, and measurement indicators.

Results

The initial database search yielded 215 articles, and 114 duplicates were removed. The remaining articles were screened by title and abstract, leading to the review of 40 full-text articles. Ultimately, 19 studies were selected for the systematic review, with their characteristics detailed in Table 1. Figure 1 represents the selection process. The results of the evaluation of the quality of studies are shown in Figure 2. Based on the results of the methodological evaluation, most of the studies had medium to high quality.

Numerous studies have demonstrated several molecular changes in exosomes that can potentially be used as biomarkers for schizophrenia. One study showed a significant difference in 4 miRNAs in brain samples taken from the prefrontal cortex of patients with schizophrenia. In particular, 4 miRNAs, including miR-497, miR-96, miR-33, and miR-31, were found to be upregulated. Another study identified higher levels of miR-223-3p, miR-193b-3p, and miR-28a-3p, and lower levels of miR-132 in the orbitofrontal cortex of patients. This study also established a role for miR-223 as an exosome-secreted miRNA that targeted glutamate receptors. It emphasized that levels of miR-223 were inversely associated with levels of its target genes, including GRIN2B and GRIA2. Furthermore, miR-223 levels were found to be positively correlated with inflammatory gene expression, while miR-223 correlated negatively with GABAergic gene expression.

A total of 18 miRNAs exhibited significant differences in expression between patients with schizophrenia and controls in blood-derived exosomes, with three miRNAs (hsa-miR-206, hsa-miR-145-5p, and hsa-miR-133a-3p) showing two-fold increases. Other miRNA studies have also reported the upregulation of miR-675-3p in treatment-resistant cases. In plasma extracellular vesicles, an increase in miR-137 levels was observed, which is associated with mitochondrial damage, along with a decrease in mitochondrial Cox6A protein, indicating a potential biomarker for parvalbumin interneuron dysfunction. In addition to miRNAs, alterations in proteins and metabolites have also been observed. Exosomes isolated from patients with schizophrenia showed increases in GFAP (a marker of neuroinflammation) and proteins of the complement pathway (e.g., C3 and C4A). Conversely, proteins associated with synaptic function and myelination

were reduced. Serum-derived exosomes analyzed with a metabolomics approach revealed significant differences in 25 metabolites, indicating dysregulation in glycerophospholipid and amino acid pathways.

Furthermore, the gut-brain axis was explored in a study and reduced levels of bacterial and intestinal cell-derived exosomal markers such as lipopolysaccharide (LPS) were observed in patients, indicating a potential link between gut microbiota imbalance and psychosis.

Conclusion

It can be concluded that exosomes can be used as non-invasive and effective diagnostic tools in the early stages of schizophrenia. There are significant differences in the expression levels of miRNAs, proteins, and metabolites related to exosomes between individuals with schizophrenia and healthy controls, emphasizing the key role of neurobiological pathways in the disease mechanism. Exosomes can serve as reliable markers for early diagnosis of disease, prediction of treatment response, and evaluation of disease progression. With recent advances in molecular technologies and exosome research, there is an urgent need for more practical studies and clinical trials to validate these molecular markers and establish their clinical use.

شفیعی کندجانی و همکاران. *مجله پزشکی دانشگاه علوم پزشکی تبریز*. ۱۴۰۴؛ ۴۷(۶):
doi: 10.34172/mj.025.35137
https://mj.tbzmed.ac.ir

مرور نظام‌مند

اگزوزوم‌های خون و مغز به‌عنوان نشانگرهای زیستی برای تشخیص اسکیزوفرنی: یک مرور نظام مند

علیرضا شفیعی کندجانی[۱]، لیلا حسینی[۲*]، محمد کریمی‌پور[۳]، پری‌ناز کله‌جاهی[۲]، فاطمه سادات سیدآقامیری[۴]، روشنک سامبرانی[۵]

[۱]مرکز تحقیقات مدیریت و پیشگیری از مصدومیت های حوادث ترافیکی، دانشگاه علوم پزشکی تبریز، تبریز، ایران
[۲]مرکز تحقیقات روان‌پزشکی و علوم رفتاری، دانشگاه علوم پزشکی تبریز، تبریز، ایران
[۳]گروه علوم تشریحی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی تبریز، تبریز، ایران
[۴]مرکز تحقیقات علوم اعصاب، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی، تهران، ایران
[۵]واحد توسعه تحقیقات بالینی، بیمارستان رازی، دانشگاه علوم پزشکی تبریز، تبریز، ایران

اطلاعات مقاله

سابقه مقاله:
دریافت: ۱۴۰۴/۶/۸
اصلاح نهایی: ۱۴۰۴/۸/۲۴
پذیرش: ۱۴۰۴/۸/۲۸
انتشار برخط: ۱۴۰۴/۱۰/۲۱

کلیدواژه‌ها:
- اگزوزوم
- اسکیزوفرنی
- نشانگرهای زیستی
- مرور نظام‌مند
- سرم
- مغز

چکیده

زمینه. اسکیزوفرنی به‌عنوان یک بیماری روانی، به‌صورت مزمن و ناتوان‌کننده موجب کاهش کیفیت زندگی بیماران می‌شود. هدف از این مطالعه، شناسایی اگزوزوم‌های خون و مغز به‌عنوان نشانگرهای زیستی برای تشخیص اسکیزوفرنی است.

روش‌کار. در مرور نظام‌مند حاضر، مقالات مربوط به نقش اگزوزوم‌ها و محتوای مولکولی آنها در بیماران اسکیزوفرنی، با استفاده از پایگاه‌های داده شامل PubMed، Embase، Scopus و Web of Science تا جولای سال ۲۰۲۵ جستجو شدند.

یافته‌ها. پس از بررسی ۲۱۵ مقاله، ۱۹ مطالعه برای ورود به مطالعه انتخاب شدند. یافته‌ها نشان داد که در افراد مبتلا به اسکیزوفرنی محتوای مولکولی اگزوزوم‌ها از جمله پروتئین‌ها، متابولیت‌ها و circRNA در مقایسه با افراد سالم به‌طور معناداری تفاوت دارد. این شاخص‌های زیستی با مسیرهای سیگنالینگ اصلی پاتوفیزیولوژیک از جمله انتقال‌دهنده‌های عصبی، فرایندهای میتوکندریایی، التهاب عصبی و متابولیسم ارتباط دارند.

نتیجه‌گیری. بکارگیری اگزوزوم‌ها به‌عنوان نشانگرهای زیستی، باعث ارتقای دقت در تشخیص و همچنین درک هرچه بهتر مکانیزم‌های مولکولی دخیل در ایجاد و بروز اسکیزوفرنی می‌شوند.

پیامدهای عملی. استفاده از اگزوزوم‌ها به‌عنوان شاخص‌های زیستی، پتانسیلی برای طراحی ابزارهای غیرتهاجمی برای تشخیص اسکیزوفرنی، پایش پاسخ به روند درمان و توسعه هدفمند درمان‌های این اختلال روانی دارد. یافته‌های مطالعه حاضر، دیدگاه جدیدی را برای درمان زودهنگام و شخصی‌سازی درمان افراد دارای اسکیزوفرنی فراهم می‌کند.

مقدمه

اسکیزوفرنی یک اختلال روان‌پزشکی مزمن و ناتوان‌کننده است که در حال حاضر هیچ درمان قطعی برای آن شناخته نشده است. این اختلال روانی بر فرآیندهای شناختی شامل ویژگی‌های رفتاری و عاطفی اثرگذار است.[۱,۲] نشانه‌های اصلی تشخیص اسکیزوفرنی شامل تفکر نامنظم، توهمات، هذیان و فقدان لذت (آنهدونیا) می‌باشد.[۳] اسکیزوفرنی به‌عنوان یکی از ۲۵ عامل مهم ناتوانی در جهان محسوب می‌شود[۴] و در حدود ۱درصد از جمعیت جهان به آن مبتلا هستند. افراد دچار اسکیزوفرنی در معرض خطر بالایی برای خودکشی قرار دارند و میزان مرگ‌ومیر این بیماران دو برابر بیشتر از جمعیت عمومی می‌باشد. در نتیجه، تشخیص زودهنگام و درمان به‌موقع این بیماران، باعث ارتقای کیفیت زندگی و کاهش چشمگیر عوارض ناتوان کننده بیماری در این افراد می‌شود.[۵] در حال حاضر، تشخیص اسکیزوفرنی به‌طور عمده بر اساس بررسی شاخص‌های بالینی از جمله تاریخچه بیمار و معاینه روان‌شناختی انجام می‌شود و شاخص زیستی اختصاصی و معتبری

*نویسنده مسؤول؛ ایمیل: leilahosseini337@gmail.com
حق تألیف برای مؤلفان محفوظ است. این مقاله با دسترسی آزاد توسط دانشگاه علوم پزشکی تبریز تحت مجوز کریتیو کامنز CC BY 4.0 (http://creativecommons.org/licenses/by/4.0) منتشر شده که طبق مفاد آن هرگونه استفاده تنها در صورتی مجاز است که به اثر اصلی به نحو مقتضی استناد و ارجاع داده شده باشد.

برای تشخیص اسکیزوفرنی وجود ندارد.[۶] عدم وجود بیومارکرهای تشخیصی معتبر باعث عدم پایش‌های علمی و درمان کارآمد در مراحل ابتدایی اسکیزوفرنی می‌باشد.[۷] بررسی‌های علمی مشخص کرده‌اند که روش‌های تشخیصی که در حال حاضر به‌کار می‌روند، تنها یک پایش ذهنی و علامتی هستند و تداخل علایم این اختلال، با اختلالات روانی دیگر همچون سوءمصرف مواد، باعث افزایش احتمال خطا در تشخیص بیماری می‌شود. به همین دلیل، پیدا کردن نشانگرهای غیرتهاجمی تشخیصی برای اسکیزوفرنی یک فوریت مهم محسوب می‌شود تا در مراحل ابتدایی بیماری، این مبتلایان درمان به‌موقع را دریافت کنند.[۷]

بر همین اساس، اگزوزوم‌ها که دسته‌ای از وزیکول کوچک خارج سلولی می‌باشند، توجه دانشمندان را جلب کرده‌اند. اگزوزوم ها قطر حدود ۵۰–۱۵۰ نانومتر دارند و از انواع مختلف سلول‌ها از جمله سلول‌های مغزی به درون گردش خون و مایعات بدن رها می‌شوند.[۸] اگزوزوم‌ها توانایی عبور از سد خونی–مغزی را دارند و محتوای مولکولی اختصاصی سلول‌های مبدأ از جمله پروتئین‌ها، لیپیدها و انواع مختلف RNA را به بافت‌های مقصد انتقال می‌دهند. محتوای اگزوزوم‌ها در شرایط پاتولوژیک دچار تغییر می‌شود و ارزیابی این تغییرات به‌عنوان یک شاخص تشخیصی غیرتهاجمی برای درک شرایط زیستی مغز و همچنین سیستم عصبی به‌کار می‌رود. در واقع، اگزوزوم‌ها نمونه‌های مایع مغزی محسوب می‌شوند که امکان ارزیابی بیومارکرهای مولکولی اسکیزوفرنی را به صورت غیرتهاجمی فراهم می‌کنند.[۹]

مطابق با مطالعات صورت گرفته در این زمینه، محتوای اگزوزومی افراد دارای اسکیزوفرنی تفاوت معناداری با نمونه‌های افراد سالم دارد. به‌عنوان مثال، دو و همکاران با مطالعه بر روی طیف گسترده‌ای از miRNA ها در اگزوزوم‌های سرمی، به این نتیجه دست یافتند که یک مجموعه ۱۱تایی ازmiRNAها قادرند با دقت تقریبی ٪۹۰ نمونه‌های افراد اسکیزوفرنیک را از افراد سالم تمایز دهند.[۱۰] همچنین، مطالعه‌ای متابولومیکس با ارزیابی ۳۸۵ فرد مبتلا به اسکیزوفرنی و ۳۳۲ فرد سالم، موفق به شناسایی ۲۵ متابولیت واژگون‌شده در اگزوزوم‌های سرم شد که موجب تشخیص دقیق بیماران با دقت بالایی (٪۹۰) می‌شود.[۸] این دست‌آوردها پتانسیل بالای اگزوزوم‌ها را برای استفاده به‌عنوان مارکرهای تشخیصی اسکیزوفرنی نشان می‌دهند. علاوه بر مطالعات انسانی، پژوهش‌های حیوانی نیز بر اهمیت ویژه اگزوزوم‌ها تاکید کرده‌اند؛ به‌طوری که نشان دادند که انتقال اگزوزوم‌های سرم افراد دارای اسکیزوفرنی به موش‌ها، باعث ایجاد تغییرات مولکولی و رفتاری مشابه اسکیزوفرنی در این حیوانات می شود.[۴] به‌طور کلی، خصوصیات ذاتی اگزوزوم‌ها شامل توانایی عبور از سد خونی-مغزی و قابلیت اندازه‌گیری این ذرات مولکولی در مایعات بدن، موجب شده که اگزوزوم‌ها به‌عنوان یک ابزار کارآمد و غیرتهاجمی برای تشخیص زودهنگام اسکیزوفرنی در نظر گرفته شوند. اگزوزوم‌ها با انعکاس بار اطلاعات مولکولی مغز در خون و مایعات بدن، به‌عنوان یک ابزار تشخیصی از وضعیت مغزی در نظر گرفته می شوند. با ادامه تحقیقات علمی و توسعه فن‌آوری، انتظار می‌رود اگزوزوم‌ها نقش بسزایی در تشخیص زودهنگام و درمان هدفمند بیماران اسکیزوفرنی داشته باشند. با وجود پیشرفت‌های اخیر در زمینه نقش اگزوزوم‌ها در اختلالات روانی، هنوز شواهد منسجمی در مورد کاربرد اگزوزوم های مشتق از خون و مغز به‌عنوان نشانگر زیستی در تشخیص اسکیزوفرنی وجود ندارد. ازاین‌رو، مرور نظام‌مند حاضر با هدف تجمیع و تحلیل انتقادی مطالعات انجام‌شده در این زمینه طراحی شد تا درک روشن‌تری از ظرفیت تشخیصی اگزوزوم‌ها فراهم شود.

روش کار

در این پژوهش، مراحل انجام مطالعه بر اساس دستورالعمل پیشنهادی برای مرورهای نظام‌مند و فراتحلیل به‌منظور شناسایی، غربالگری، ارزیابی واجد شرایط بودن و انتخاب نهایی مقالات انجام شد. جستجوی نظام‌مند و جامع مقالات منتشر شده، یا در حال چاپ، بدون هیچ محدودیتی از نظر تاریخ و زبان، توسط دو نویسنده به‌صورت مستقل در پایگاه‌های اطلاعاتی PubMed، اسکوپوس، Web of Sciences وEmbase انجام گرفت. فهرست منابع مقالات مروری نیز مورد بررسی قرار گرفتند. همچنین، برای شناسایی متون خاکستری از Google و ProQuest استفاده شد. افزون بر این، جستجو در پایگاه‌های اطلاعاتی ملی و فارسی‌زبان شامل SID ، Magiran و IranDoc نیز انجام شد. برای دسترسی به متن کامل مقالاتی که متن کامل آنها در پایگاه‌های اطلاعاتی در دسترس نبود، با نویسندگان مسئول از طریق ایمیل تماس گرفته شد. در مجموع، با ۴ نویسنده مکاتبه شد که ۲ نفر پاسخ داده و متن کامل مقاله را در اختیار قرار دادند. مقالاتی که پاسخی از نویسندگان آنها دریافت نشد، از تحلیل نهایی حذف شدند.

برای جستجو، از عنوان‌ها و سرفصل‌های موضوعات پزشکی به تنهایی و در ترکیب با عملگرهای Boolean استفاده شد. پس از تعیین استراتژی جستجو، متون مورد نیاز برای این مطالعه با استفاده از کلید واژه‌های اگزوزوم، اسکیزوفرنی، نشانگرهای زیستی، وزیکول‌های خارج سلولی، سرم و مغز تا ماه جولای ۲۰۲۵ جستجو شدند. برای افزایش احتمال استخراج مقالات مرتبط، جستجوی

دســـتی در مجلات مرتبط و همچنین بررســـی فهرســـت منابع مطالعات منتخب انجام گرفت.

استراتژی جستجو در پایگاه اطلاعاتی پاب‌مد به‌صورت زیر بود:

((("Schizophrenia"[Mesh]) OR (schizophrenia[Title/Abstract])) AND ((((exosomal[Title/Abstract]) OR ("Exosomes"[Mesh])) OR (Exosome[Title/Abstract])) OR (extracellular vesicles[Title/Abstract]))) AND (((biological marker[Title/Abstract]) OR ("Biomarkers"[Mesh])) OR (biomarker[Title/Abstract]))) AND (((((("Plasma"[Mesh]) OR (plasma[Title/Abstract])) OR ("Serum"[Mesh])) OR (serum[Title/Abstract])) OR ("Brain"[Mesh])) OR (Brain[Title/Abstract])) OR ("Blood"[Mesh])) OR (blood[Title/Abstract]))

معیارهای ورود به مطالعه به شرح زیر تعریف شدند:

شرکت‌کنندگان: تمام بیماران مبتلا به اسکیزوفرنی. ***مداخلات:*** مطالعات ارزیابی کننده نشـانگرهای زیســتی اگزوزوم‌ها در نمونه های ســرم یا مغز. ***گروه مقایســه:*** افراد ســالم. ***پیامد:*** ســطوح نشـانگرهای زیسـتی. همچنین، مطالعاتی که از نوع کارآزمایی‌های تصادفی کنترل شده، مطالعات مقطعی، مورد- شاهدی و کوهورت بودند برای ورود به مرور در نظر گرفته شدند. معیارهای خروج نیز شـــامل: (۱) مطالعاتی که بیماران مبتلا به بیماری‌های دیگر مانند آلزایمر، دو قطبی و غیره را بررســی کرده بودند، (۲) مطالعاتی که افراد سالم را به‌عنوان گروه کنترل در نظر نگرفته نبودند، (۳) نامه به سـردبیر، سـرمقاله، تفسـیر، چکیده کنفرانس، یا مرور نظام‌مند، دامنه‌ای، چتری یا متون و (۴) عدم دسترسی به متن کامل مقاله.

استخراج داده‌ها و ارزیابی کیفیت مطالعات

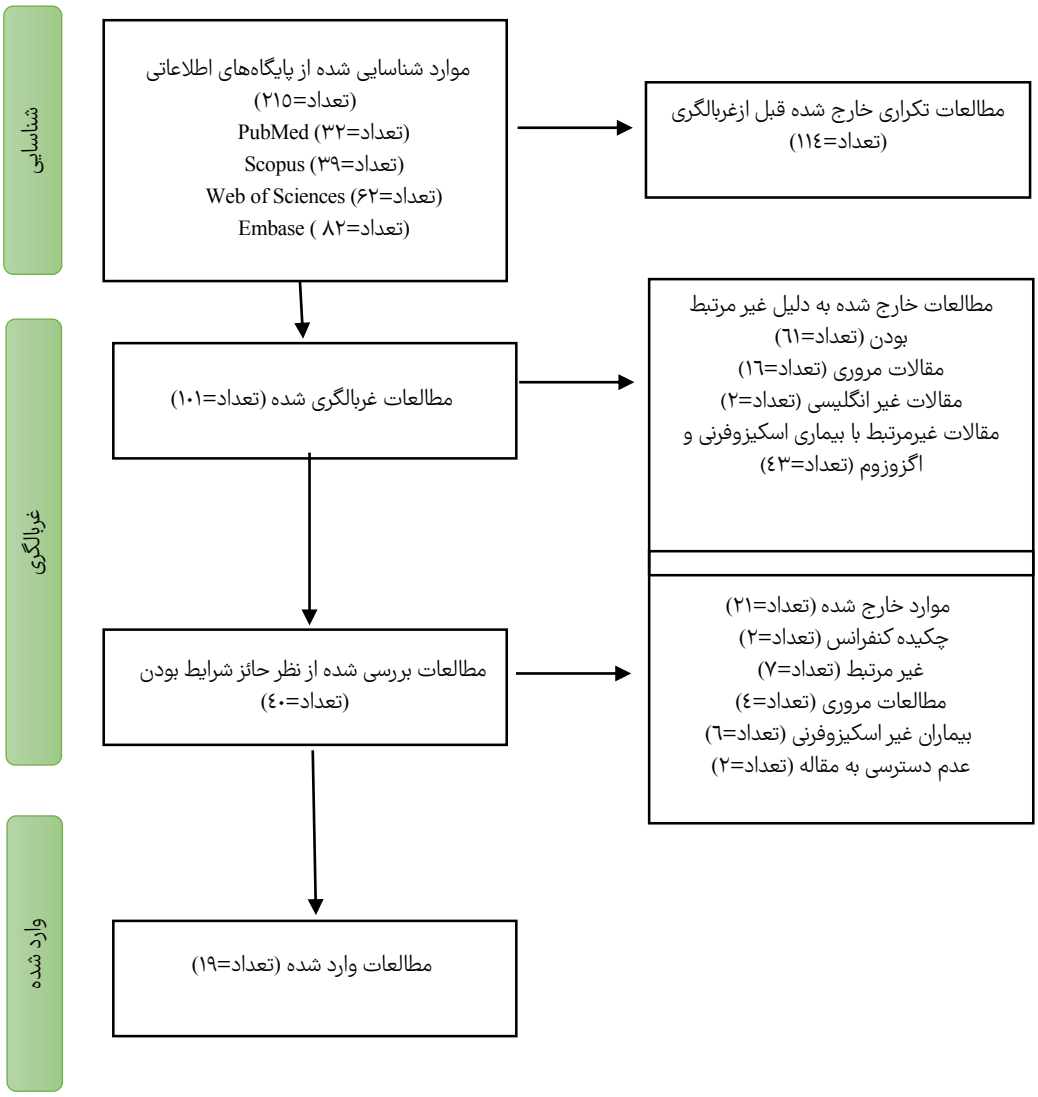
مقالات پس از اسـتخراج از پایگاه‌های اطلاعاتی، با اسـتفاده از کلید واژه‌های ذکر شده، در سه مرحله توسط متخصص موضوعی انتخاب شدند. ابتدا عناوین تمامی مقالات بررسی شدند و مقالاتی که با اهداف مطالعه سازگار نبودند، کنار گذاشته شدند. در مراحل بعدی، به‌ترتیب چکیده و متن کامل مقالات مورد مطالعه قرارگرفت تا مطالعاتی که شـامل معیارهای خروج از مطالعه هستند و ارتباط ضعیفی با اهداف مطالعه دارند، شناسایی و حذف شوند. برای ارزیابی کیفیت و خطر سوگیری در مطالعات واردشده از ابزار QUADAS-2 استفاده شد. این ابزار شامل چهار حیطه اصلی اســـت: انتخاب بیماران (Patient selection)، آزمون مورد بررسی (Index test)، آزمون مرجع (Reference standard) و جریان و زمان‌بندی (Flow and timing). هر حیطه از نظر خطر سوگیری (Risk of bias) ارزیابی می‌شود و سه حیطه اول همچنین از نظر قابلیت اعمال (Applicability concerns) بررسی می‌گردند. برای هر حیطه، بر اساس معیارهای از پیش تعیین‌شده، سطح خطر را در یکی از سه دسته کم، نامشخص یا زیاد طبقه‌بندی کردند. ارزیابی‌ها توسط دو پژوهشگر به‌صورت مستقل انجام شد و در موارد اختلاف نظر بین دو ارزیاب، از طریق مباحثه و یا ارجاع به ارزیاب ســوم رفع گردید. از مطالعات نهایی انتخاب‌شده، داده‌های زیر استخراج شد: نویسندگان و سال‌های انتشار، کشور مورد مطالعه، حجم نمونه، منشأ اگزوزوم‌ها، روش استخراج اگزوزوم و شاخص‌های اندازه‌گیری.

یافته‌ها

شـــکل ۱، نمودار PRISMA جســـتجوی جامع و دلایل حذف مطالعات را نشـــان می‌دهد. از ۲۱۵ مقاله شـــناســـایی شـــده در جســـتجوی الکترونیکی، ۱۱۴ مورد تکراری حذف شـــدند. پس از غربالگری چکیده‌ها و عناوین ۱۰۱ مقاله، ۶۱ مقاله به‌دلیل عدم دســترســی به چکیده، مقالات چاپ شــده به زبان غیر انگلیســی، مقالات غیرمرتبط و مقالات مروری حذف شـــدند. متن کامل ۴۰ مقاله به لحاظ واجد شرایط بودن ارزیابی شدند. این روند منجر به حذف ۲۱ مقاله به‌دلیل عدم ارتباط با موضـــوع بررســـی شـــد. در نهایت، ۱۹ مقاله معیارهای ورود را داشـتند و در مرور نظام‌مند ما گنجانده شـدند. ویژگی‌های هر مطالعه در جدول ۱ خلاصـه شـده اســـت. کیفیت مطالعات انتخاب‌شـــده مطابق با معیارهای QUADAS-2 ارزیابی شـد؛ نتایج این ارزیابی‌ها در شـکل ۲ نشـان داده شـده است. حدود ۸۴ درصـد از مطالعات سوگیری پایین در انتخاب بیمار را نشـان دادند. بیشـتر مطالعات برای آزمون شـاخص حـدود ۷۴ درصـــد ســـوگیری پـایین، برای اســـتـانـدارد مرجع ۱۵/۷۸درصـد سـوگیری بالا، و برای جریان/زمان‌بندی نیز سـوگیری پایینی ارائه کردند.

در مورد نگرانی‌های مربوط به قابلیت کاربرد (concerns about applicability)، حدود ۷۹ درصـــد از مطالعات نگرانی‌های پایین را برای انتخاب بیمار نشـان دادند؛ در حالی که برای آزمون شـاخص و اســـتاندارد مرجع ۱۰/۵۲ درصـــد نگرانی‌های احتمالی (possible concerns) در مورد قابلیت کاربرد را افشا کردند.

نوزده مطالعه نشـانگرهای زیسـتی را در بیماران اسـکیزوفرنی بررسی کرده‌اند. روش‌های اصلی استخراج اگزوزوم اولتراسانتریفیوژ یا کیت اسـتخراج اگزوزوم تجاری بود. تکنیک بررسـی مولکولی به نوع محتویات اگزوزوم بســتگی دارد، اگزوزوم اســید نوکلئیک با اسـتفاده از روش‌هایی مانند qRT-PCR یا تعیین توالی شـناسـایی شـــد و اگزوزوم غیر اســـید نوکلئیک (پروتئین‌ها یا لیپیدها) با اسـتفاده از روش‌هایی مانند سـنجش ایمونوسـوربنت متصـل به آنزیم (ELISA) یا طیف‌سـنجی جرمی (MS) شـناسـایی شـد. در مجموع، تمام ویژگی‌های اصلی مطالعات واجد شرایط در جدول ۱ خلاصه شدند.

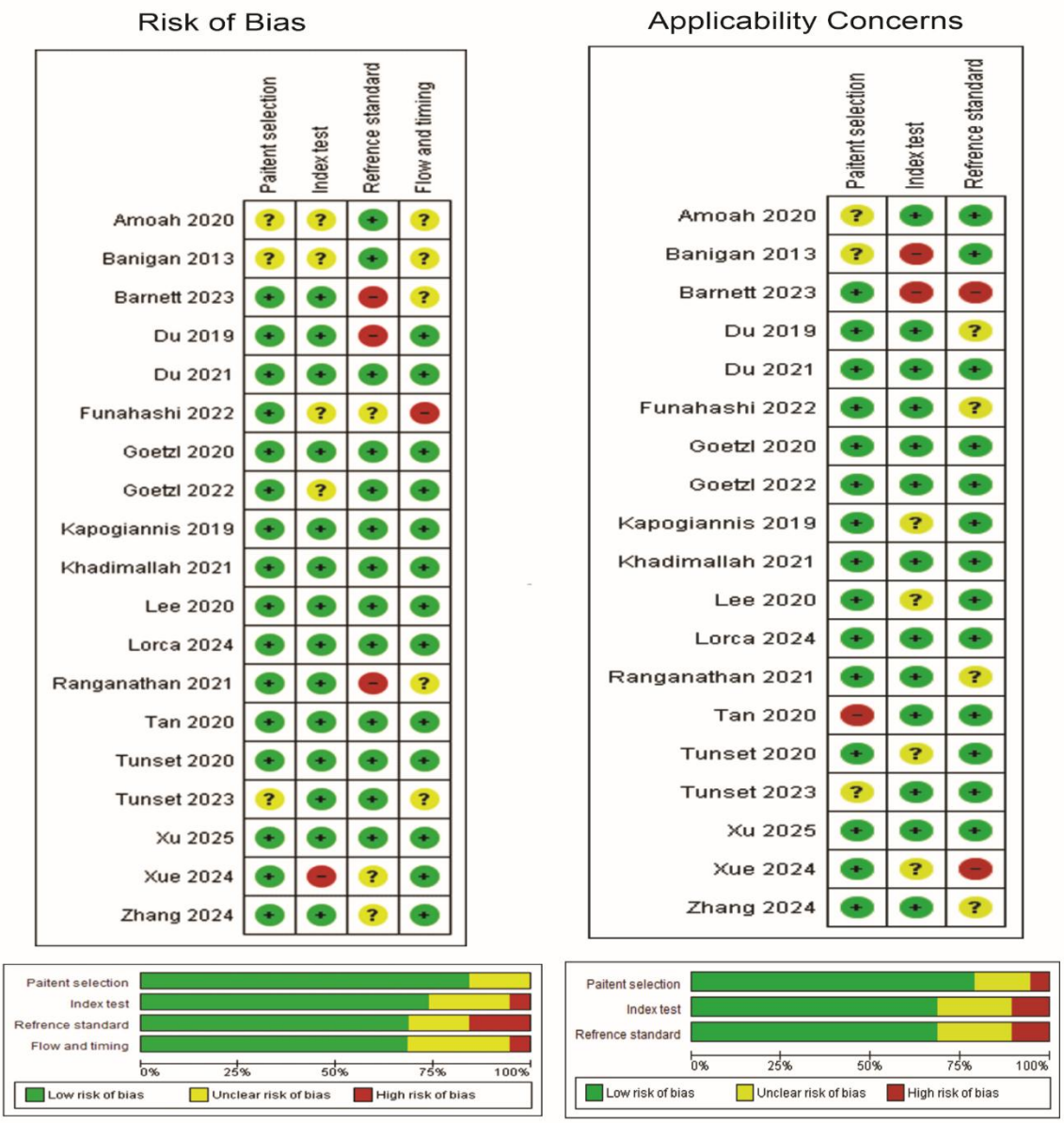


شکل۱. فلوچارت پریزما

جدول ۱. خلاصه اطلاعات مطالعات وارد شده

نویسنده (سال)	کشور	تعداد افراد درگروه ها	میانگین سنی/جنس	منشا اگزوزوم	روش جداسازی اگزوزوم	روش اندازه‌گیری مارکرها	بیومارکرها
مردیت جی. بانیگان۲۰۱۳	امریکا	کنترل =۱۳ بیمار=۸	٦۹.۸۷ ± ۱۵.۹٦ مرد	ناحیه پره فرونتال کورتکس	اولترا سانتریفیوژ	qPCR Luminexتکنولوژی	افزایش miR-497 miR- 31, -33, -96
استیون کی. آموا۲۰۲۰	امریکا	بیمار=۲۹ سالم=۲۵	٤۲.۲۸ ± ۱.۵۹ ٦۹درصد مرد	قشر اوربیتوفرونتال	کیت	qRT-PCR	افزایش miR-223-3p miR-193b-3p and miR-28a-3p, کاهش miR-132
یانگ دو ۲۰۱۹	چین	بیمار= ٤۹ سالم=٤٦	۲۹.۲۷ ± ۵.۳۱۱ ۵۰ درصد مرد	سرم	کیت	miRNA-seq	افزایشhsa-miR-133a-3p has miR145-5p, hsa-miR-206
یوفاناهاشی ۲۰۲۲	ژاپن	بیمار=۵۰ سالم=۵۰	٤۱.۹ ± ۹.٤ ٤٤ درصد مرد	پلاسما	اولترا سانتریفیوژ	qRT-PCR	افزایش miR-675-3p

نویسنده (سال)	کشور	تعداد افراد درگروه ها	میانگین سنی/جنس	منشا اگزوزوم	روش جداسازی اگزوزوم	روش اندازه‌گیری مارکرها	بیومارکرها
اینس خادم الله۲۰۲۲	سوئیس	بیمار=۱۳۸ سالم=۱۳٤	۲٤.۷ +٤.٦ ۷٤ درصد مرد	پلاسما	کیت	qPCR	افزایش بیانmiR-137 کاهش سطحCox6A
میشل ام. ۲۰۲۳ بارنت	استرالیا	بیمار=۲۲۱ سالم=۲۵۰	٤۰/۰ ± ۱۰.۷ ۶۷ درصد مرد	سرم	ایمونوفراکشن	qPCR	افزایش hsa-miR-590-5p hsa-miR-126-3p, hsa-miR-1246 ،hsa-miR-451a ،hsa-miR-5100 ،hsa-miR-7704
گویفنگ تان ۲۰۲۰	چین	بیمار=۱۱ سالم=۱۱	۳٤/۰ ± ۸.۱ ۲۷ درصد مرد	سرم	اولتراسانتریفیوژ	qPCR	افزایش بیان ۳۸ و کاهش بیان ٦ circRNAs
موهینی ۲۰۲۲ رانگاناتان	امریکا	بیمار=۲۴ سالم=۱۲	۲٦ ۸۳ درصد مرد	پلاسما	کیت	وسترن بلات	افزایش GFAP کاهش α-II-Spectrin
الن ای. لی۲۰۲۰	امریکا	بیمار =٦۰ سالم=٦۰	٤۸.۳ ± ۱۰.۳ ٤۵ درصد مرد	پلاسما	کیت	الایزا	افزایش amyloid-beta 1-42 (Aβ42)
ادوارد جی. گوتزل۲۰۲۲	امریکا	بیمار=۱۰ سالم=۱۰	۲۱.۵ ± ۳.۲۸ ۷۰ درصد مرد	پلاسما	کیت	الایزا	کاهش LETM1 ،TRP M4 NCLX افزایش CACNA-1C
ادوارد جی. گوتزل۲۰۲۰	امریکا	بیمار=۱۰ سالم=۱۰	۲۱/۵ ± ۳/۲۸ ۷۰ درصد مرد	پلاسما	کیت	الایزا	کاهش complex I , III افزایش GFAB
دیمیتریوس کاپوگیانیس ۲۰۱۹	امریکا	بیمار=۲٤ سالم=۲٤	۳۲.۷۵ ± ۱۱.۷٦ ۵٤ درصد مرد	پلاسما	کیت	Electrochemiluminescence	کاهشpS312-IRS-1
مته الیز تونست ۲۰۲۰	بلژیک	بیمار=۲۵ سالم=۲۵	۳۳.۱ ± ۱۱.۰ ۷٦ درصد مرد	پلاسما	کیت	LC-MS/MS	کاهش نوروگرانین، بتا-آدوسین و انکرین-۲ افزایش هیپوکلسین و کالیرین
تینگ شوئه ۲۰۲٤	چین	بیمار=۱۰۰ سالم=۱٤۹	۳۸.۸۳ ± ۱۲.۲۹ ۵۰ درصد مرد	پلاسما	اولتراسانتریفیوژ	الایزا	PROS1 و C4BPBافزایش C4BPA، C4AC4B
کریستینا لورکا ۲۰۲٤	اسپانیا	بیمار=۱۰ سالم=۱۰	۵۲.۰۸ ± ۷.۰۲ ۸۰ درصد مرد	بافت مغز	اولتراسانتریفیوژ	LC-MS/MS	کاهش در اکتین‌ها ،توبولین‌ها،سیناپسین‌ها افزایش در بیان ایمونوگلوبولین‌ها
مته الیز تونست ۲۰۲۳	نروژ	بیمار=۲۵ سالم=۲۵	۳۳.۱ ± ۱۱.۰ ۷٦ درصد مرد	پلاسما	سانتریفیوژ افتراقی	LC-MS/MS	و P0C671افزایش سطح پروتئین‌های سورسین و کاهش سطح پروتئین روده‌ای آپولیپوپروتئین
سیجی ژانگ ۲۰۲٤	چین	بیمار=۲۰ سالم=۱۰	۲۰.۵۰ ± ۳.۹۲ ٤۰ درصد مرد	پلاسما	اولتراسانتریفیوژ	Proximity barcoding	ITGB3 ،ITGA6 CD5 ،PECAM1افزایش
یانگ دو ۲۰۲۱	چین	بیمار=۳۸۵ سالم=۳۳۲	۳۱.٤۵ ± ۸.۸۵ ۵۲ درصد مرد	سرم	کیت	UPLC-MS/MS	تغییر در متابولیت‌های مربوط به متابولیسم گلیسروفسفولیپیدها و بیوسنتز فنیل‌آلانین، تیروزین و تریپتوفان
روی ژو ۲۰۲۵	چین	بیمار=۵۰ سام =۵۰	۲٤.۷٤ ± ٦.۰۷ ۵۰ درصد مرد	سرم	کیت	وسترن بلات	و Sirt3کاهش بیان acetyl-SOD2 و SOD2افزایش بیان ، TRPV1



شکل ۲. خطر سوگیری و نگرانی‌ها در مورد کاربردپذیری ۱۹ مطالعه‌ی وارد شده با استفاده از QUADAS-2 را نشان می‌دهند.

یک مطالعه بیان متفاوت چهار miRNA را نشـــان داد که به تشخیص اسکیزوفرنی کمک می‌کند. در نمونه‌های مغز قشر جلوی مغز، miR-497 , 96, 33, 31 بـه‌طور قـابـل توجهی در بیمـاران اسـکیزوفرنی افزایش یافته بود.[۱۱] در مطالعه دیگری، در نمونه مغز پس از مرگ قشـــر اوربیتوفرونتال ۲۹ بیمار مبتلا به اســـکیزوفرنی، miR-223-3p miR-193b-3p و miR-28a-3p افـزایـش و miR-132 کاهش یافت.[۱۲] همچنین، این مطالعه نشان داد که miR-223، یک miRNA ترشح‌شده توسط اگزوزوم است که گیرنده‌های گلوتامات را هدف قرار می‌دهد و سطوح miRNA بالغ در قشر اوربیتوفرونتال بیماران اســـکیزوفرنی با ســـابقه مثبت روان‌پریشـــی در زمان مرگ افزایش یافته است. افزون‌بر این، ارتباط معکوسی با نقص در بیان زیر واحد B۲ گیرنده یونوتروپیک گلوتامات هدف خود یعنی زیر واحد B۲ از نوع NMDA (GRIN2B) و زیر واحد ۲ از نوع AMPA گیرنده یونوتروپیک گلوتامات (GRIA2) داشـــت. علاوه بر این، تغییرات در سطح miR-223 در قشر اوربیتوفرونتال به‌ترتیب با بیان ژن التهابی و گابائرژیک همبستگی مثبت و منفی داشت.[۱۲]

نتایج یک مطالعه شناسایی هجده miRNA را در اگزوزوم‌های خون نشـــان داد که تغییرات بیان قابل توجهی را بین بیماران مبتلا به اسکیزوفرنی و افراد کنترل نشان می‌دادند. در این مطالعات ۱۲ مورد افزایش بیان و ۶ مورد کاهش بیان وجود داشـــت. از بین هجده miRNA ، hsa-miR-206، hsa-miR-145-5p و hsa-miR-133a-3p در بیماران اسـکیزوفرنی در مقایسـه با گروه کنترل، افزایش دو برابری داشـــتند. mir-206 تنظیم‌کننده بیان فاکتور نوروتروفیک مشتق از مغز (BDNF) است.[۱۳]

یک مطالعه، افزایش بیان miR-675-3p را در موارد مقاوم به درمان اسـکیزوفرنی در مقایسـه با موارد غیر مقاوم به درمان نشـان داد. مشخص شد که این میکروارنا، mRNA تنظیم‌کننده آپوپتوز و التهاب را هدف قرار می‌دهد.[۱۴]

Ines Khadimallah و همکاران گزارش کردند که در بیماران مبتلا به روان‌پریشـــی اولیه، میزان miR-137 افزایش یافته و در مقابل، سـطح Cox6A کاهش پیدا کرده اسـت. در مقایسـه با افراد سـالم، افزایش بیان miR-137 با آســـیب به میتوکندری‌ها همراه بود. این تغییرات در ســـطح ترکیبی miR-137 و COX6A2 در وزیکول‌های خارج ســـلولی پلاســـما (افزایش miR-137 و کاهش COX6A2)، به‌عنوان نشـــانگری جایگزین برای اختلال در عملکرد نورون‌های میانجی پاروالبومین که نقش حیاتی در روان‌پریشـی اسـکیزوفرنیا و عملکرد شناختی دارند، در نظر گرفته شدند.[۱۵]

در یک مطالعه، مشـــخص شـــد که hsa-miR-1246، hsa-miR-451a، hsa-miR-5100، hsa-miR-7704 و hsa-miR-4521 بـــیـــن زیرگروه‌های بیماران اسـکیزوفرنی با اختلال شـناختی و افرادی که اختلال شـــناختی نـداشـــتنـد، تمـایز دارنـد. همچنین، همین microRNAهـا بـه همراه hsa-miR-590-5p و hsa-miR-126-3p در مقایسه بیماران مبتلا به اسکیزوفرنی مقاوم به درمان با افراد بدون اختلال روان‌پزشـکی، تفاوت‌های قابل توجهی در میزان بیان نشـان دادند.[۱۶]

مشـــخص شـــده اســـت که مجموعه‌ای از چهار RNA حلقوی (circRNAs) در موارد ابتلا به اسکیزوفرنی در مقایسه با افراد سالم، بیشـــتر بیان می‌شـــوند که miR-34a/c و miR-499a را هدف قرار می‌دهند و در پاتوژنز اسکیزوفرنی نقش دارند.[۱۷]

در اسکیزوفرنی، پروتئین‌هایی مانند پروتئین اسیدی فیبریلاری گلیال (GFAP)، که با فعال سازی آستروسیت‌ها و التهاب عصبی مرتبط هستند، افزایش بیان داشتند و سطح آلفا-۲-اسپکترین که با از دســـت دادن نورون‌ها مرتبط اســـت، کاهش یافت.[۱۸] یک مطالعه دیگر نشان داد که سطوح پروتئین Aβ42 در اگزوزوم‌های مشـتق از آسـتروسـیت‌ها در بیماران اسـکیزوفرنی بالاتر از گروه سالم است.[۱۹]

در افراد مبتلا به اسکیزوفرنی سطح پروتئین‌های میتوکندریایی شـــامـل LETM1، TRP M4، مبـادلگر Na+/Ca+میتوکنـدریـایی (NCLX) پایین‌تر بود، در حالی که زیر واحد α-1C کانال کلسـیم نوع L وابســـته به ولتاژ میتوکندریایی(CACNA-1C) بالاتر بود.[۲۰] سطح میتوفوزین ۲ (MFM 2)، سیکلوفیلین D (CYPD) و فعالیت ATP سـنتتاز کاهش یافته بود، در حالی که پپتید سـینتافیلین (SNPH)که در حفظ سـطوح ATP نقش دارد، افزایش یافته بود. سـطوح هومانین در موارد اولین حمله به‌طور قابل توجهی کمتر بود.[۲۱] پروتئین‌های کمپلکس میتوکندریایی مانند کمپلکس I و کمپلکس III در وزیکول‌های خارج سلولی بیماران روان‌پریش دوره اول در مقایســـه با گروه کنترل کاهش یافته بود، در حالی که GFAP بـالاتر بود.[۲۲] در مطـالعـه دیگری، نـاهنجـاری‌هـایی در سیگنالینگ عصبی انسولین در مراحل اولیه اسکیزوفرنی مشاهده شـد که منجر به کاهش نشـانگر زیسـتی پروتئین انتقال سـیگنال pS312-IRS-1 شد.[۲۳]

پنج پروتئین مغزی دخیل در ســـیناپس‌های گلوتاماترژیک در بیماران اسکیزوفرنی در مقایسه با افراد سالم به‌طور متفاوتی بیان شـدند. سـطح هیپوکلسـین و کالیرین افزایش یافت، در حالی که نوروگرانین، بتا-آدوسین و انکرین-۲ کاهش یافت.[۲۴]

تی و همکاران فزایش پروتئین‌های کمپلمان C3، C4A، C4B، C4BPA، C4BPB و PROS1 را در بیماران مبتلا به اســـکیزوفرنی در مقایســـه با گروه کنترل ســـالم گزارش کردند.[۲۵] لورکا و همکاران[۴۵] پروتئین‌های منحصـــر به فردی با بیان متفاوت را گزارش کردند[۱۹]. پروتئین ساختاری با بیان کاهشی وجود داشت: اکتین (ACTA1)، توبولین‌ها (TUBA1A، TUBA1B، TUBA1C، TUBB4A، TUBB6 و TUBB8B) و پروتئین‌های متصـــل به میکروتوبول (MAP1B، MAP4، MAP6 و MAPT)، باسون، سـیناپتوپودین، سـیناپسـین‌ها (SYN1 و SYN2)، SNAP 25، پروتئین میلین، نشـانگر آسـتروگلیال (GFAP) و ۸ ایمونوگلوبولین با افزایش بیان مشاهده شد شامل: IGHA1، IGHA2، IHKC، IGHG1، IGLC2، IGLC3، IGHG4، IGHG2. این تغییرات فقط در ناحیه قشر جلوی مغز مشاهده شد.

مطالعه‌ای که توسـط Tunset و همکاران انجام شـده اسـت، به بررسـی نقش وزیکول‌های خارج‌سـلولی موجود در خون که منشـأ آنها بـاکتری‌هـا و ســـلول‌هـای روده‌ای بود، در بیمـاران مبتلا بـه اختلالات روان‌پریشـی پرداخته اسـت. این پژوهش ارتباط بالقوه‌ای میان میکروبیوتای روده و روان‌پریشـــی را نشـــان می‌دهد. نتایج تحقیق نشـان می‌دهد که میزان لیپوپلی‌ساکارید (LPS) موجود در

وزیکول‌های خارج سلولی بیماران مبتلا به اختلالات روان‌پریشی کمتر از افراد سالم است. این موضوع می‌تواند نشان‌دهنده اختلال در تنظیم میکروبیوتای روده و ارتباط آن با مغز باشد. این یافته از اهمیت بالایی برخوردار است، چرا که به پیامدهای بالقوه آسیب‌شناختی در اثر اختلال در ارتباط روده-مغز در اختلالات روان‌پریشی اشاره دارد. این مطالعه همچنین کاهش سطح پروتئین روده‌ای آپولیپوپروتئین در وزیکول‌های خارج سلولی و افزایش سطح پروتئین‌های P0C671 و سورسین را در بیماران مبتلا به اختلالات روان‌پریشی گزارش کرده است.[۲۶] در یک مطالعه دیگر، افزایش بیان ۵ پروتئین مرتبط با اسکیزوفرنی شامل FN1، ITGB3، PECAM1، ITGA6 و CD5 گزارش شده است.[۲۷]

در مقایسه با افراد سالم، در وزیکول‌های خارج‌سلولی استخراج شده از سرم بیماران مبتلا به اسکیزوفرنی، تفاوت معناداری در مقادیر تخمینی ۲۵ متابولیت مشاهده شد؛ به‌طوری که ۱۰ متابولیت افزایش و ۱۵ مورد کاهش یافته بودند. تحلیل غنی‌سازی مسیرهای زیستی با استفاده از پایگاه KEGG نشان داد که این متابولیت‌ها با مسیرهای مرتبط با متابولیسم گلیسروفسفولیپیدها و بیوسنتز فنیل‌آلانین، تیروزین و تریپتوفان در ارتباط هستند.[۲۸] همچنین، تورین و ال-آرژینین از نظر عملکردی با چهار ژن درگیر در خطر ابتلا به اسکیزوفرنی مرتبط بودند. اعتبار این یافته‌ها از طریق تحلیل ضریب همبستگی چندگانه، با هدف ارزیابی رابطه میان این ۲۵ متابولیت و عوامل مخدوش‌کننده احتمالی مانند سن و شدت بیماری تأیید شد. مطالعه‌ای گزارش کرده است که گروه بیمار در مقایسه با گروه کنترل، کاهش قابل توجهی در سطح بیان TRPV1 و Sirt3 در اگزوزوم‌ها نشان دادند. علاوه بر این، افزایش قابل توجهی در سطح SOD2 و استیل-SOD2 مشاهده شد. TRPV1 با نمره علائم منفی در اگزوزوم‌های بیمار همبستگی منفی داشت. SOD2 همبستگی مثبت با نمره علائم عمومی آسیب‌شناسی روانی نشان داد و استیل-SOD2 با نمره علائم منفی همبستگی مثبت داشت.[۲۹]

بحث

مرور نظام‌مند حاضر چندین بیومارکر را از مطالعات واردشده شناسایی کرد. در بیشتر مطالعات، اگزوزوم‌ها از پلاسمای خون (۱۱ مطالعه) استخراج شده بودند؛ در ۵ مطالعه، سرم منبع استخراج بود؛[۱۰,۱۶,۱۷,۲۸,۲۹] در سه مطالعه از بافت مغزی استفاده شده بود.[۱۱,۱۲,۳۰] از آنجا که وزیکول‌های خارج سلولی با سلول‌های مغزی ارتباط برقرار می‌کنند و به‌سرعت از سد خونی-مغزی عبور می‌کنند، پتانسیل بالایی دارند تا بتوان با استفاده و مطالعه بر روی آنها در اختلال اسکیزوفرنی تغییرات پاتوفیزیولوژیک پیچیده‌ای که در سلول‌های مغزی رخ داده است را بررسی کرده ، اهداف زیستی مؤثری را برای تشخیص یا پیش‌آگاهی بیماری شناسایی نمود، آسیب‌شناسی بیماری را بهتر درک کرد و مسیر توسعه داروهای ایمن‌تر و مؤثرتر برای درمان را هموار ساخت. مطابق با یافته‌های حاصل از مطالعه، بیومارکرهای شناسایی شده بر چهار عملکرد بیولوژیکی اصلی مسئول پاتوژنز بیماری تأثیر می‌گذارند: ۱) تعدیل ساختار و عملکرد انتقال‌دهنده‌های عصبی و گیرنده‌های آنها،[۱۸] ۲) عملکرد میتوکندری،[۲۹] ۳) عملکرد مرتبط با سیستم ایمنی[۳۰] و ۴) مسیر متابولیک.[۲۸]

میکروRNA ها، RNA های غیرکُدگذاری کوتاهی (با طول ۸ تا ۲۲ نوکلئوتید) هستند که با هدف‌گیری mRNA، موجب مهار پس از ترجمه شده و در نتیجه سطح پروتئین‌ها را تنظیم می‌کنند. بیشتر این miRNAها نقش مؤثری در پاتوژنز اسکیزوفرنی ایفا می‌کنند.[۳۱] مکانیسم دقیق فرآیند اثرگزاری آنها در اختلال عملکرد نورونی در اسکیزوفرنی پیچیده است، چراکه با چندین ژن در ارتباط هستند. آثار نهایی آنها در سطح سلول (گیرنده‌ها) و درون سلولی مشاهده می‌شود و مسیرهای گوناگونی را تحت تأثیر قرار می‌دهند. این miRNAها با هدف‌گیری گیرنده‌های گلوتامات (افزایش بیان miR-223 که موجب کاهش زیر واحدهای گیرنده GRIN2B و GRIA2 می‌شود)،[۱۲] و همچنین با تداخل در مسیرهای سیگنال‌دهی درون‌سلولی متعددی، ساختار و عملکرد گیرنده‌های غشای سلولی را تحت تأثیر قرار می‌دهند. از جمله این مسیرها می‌توان به مسیر سیگنالینگ GABA و BDNF اشاره کرد که توسط miR-206 بر رشد و بقای نورونی، عملکرد شناختی و شکل‌پذیری سیناپسی که تحت تأثیر miR-132 قرار دارد، اثر می‌گذارند.[۱۰] miR-223 به‌طور قابل‌توجهی در آستروسیت‌ها بیان می‌شود و در اگزوزوم‌های مترشحه از سلول‌های گلیال و نورون‌های قشر مغز به میزان فراوانی وجود دارد. همچنین، درمان با داروهای ضدروان‌پریشی میزان miR-223 را در سطح سلولی و اگزوزومی، به‌صورت وابسته به نوع سلول، تنظیم می‌کند.[۱۲] افزایش بیان miR-223 منجر به کاهش ورود کلسیم وابسته به گیرنده‌های NMDA و نیز کاهش جریان‌های پس‌سیناپسی تحریکی در نورون‌های هیپوکامپ شد. همچنین، miR-223 در هیپوکامپ به‌عنوان یک تنظیم‌کننده مهم حافظه محسوب می‌شود. بیان miR-675-3p در بیماران اسکیزوفرنی افزایش یافته بود و مشخص شده است که این میکرو RNA یک هدف برای ژن‌های متفاوت (PTRO, SRSF2, CPEB4) که دخیل در التهاب و آپوپتوز هستند محسوب می‌شود.[۱۴] MEF2C یکی از ژن‌های هدف miR-675-3p است.

گزارش شـده اسـت که MEF2C، یکی از فاکتورهای رونویسـی در خانواده MEF2، یک عامل خطر برای اسـکیزوفرنی محسـوب می شود و مشخص شده است که نقص‌های عملکردی از طریق اصلاح اپی‌ژنتیک با عملکرد شناختی مرتبط هستند.[۳۲] MEF2C با پاسخ التهابی در سیستم عصبی مرتبط است.[۳۳]

یکی از پیامدهای اسکیزوفرنی، اختلال عملکرد اینترنورون‌های پاروالبومین قشری است. این گروه خاص از سلول‌های گابائرژیک با توجه به میزان بالای شـلیک خود در شـبکه قشـری، فعالیت هماهنگ و دقیقی را در مجموعه‌های نورون‌های هرمی کنترل می‌کنند و بدین ترتیب، ریتمیک بودن فرکانس گاما و ارتباطات شـناختی آن را تنظیم می‌کنند. گزارش شـده اسـت که نقص در اینترنورون‌های پاروالبومین منجر به اختلال در هماهنگی عصبی و فرآیند های شـناختی و رفتاری می‌شـود که به‌طور معمول در اسکیزوفرنی مشاهده می‌شود.[۳۴] در یک مطالعه، افزایش miR-137 اگزوزومی خون و کاهش COX6A2، همراه با تغییرات نشانگرهای میتوفاژی در بیماران اسکیزوفرنی در فاز اولیه بوده است. مقادیر بالای میکرو RNA-137 و مقادیر پایین COX6A2 با کاهش نو سانات گامای پا سخ پایدار شنوایی در نوار مغزی مرتبط بودند. از آنجا که پاسخ پایدار شنوایی به شبکه‌های مرتبط با اینترنورون‌های پاروالبومین نیاز دارد، تغییرات در سـطوح میکرو RNA-137 و COX6A2 در اگزوزوم‌های پلاسما ممکن است به‌عنوان نشانگر جانبی برای اختلال میکرومدارهای قشـری اینترنورون‌های پاروالبومین تلقی شوند.[۱۵]

تعدادی از میکرو RNAهای بیان شده به‌طور متفاوت، تأثیراتی بر سازمان‌دهی سیناپس، توسعه نورون و نقص‌های شناختی در اسکیزوفرنی دارند. افزایش بیان has-miR-1246 و کاهش بیان hsa-miR-486-5p با عملکرد سیناپسی مرتبط بودند. میکرو RNAهای افزایش‌یافته (hsa-miR-1246، hsa-miR-5100، hsa-miR-3178، hsa-miR-7704، hsa-miR-203a-3p،hsa-miR-4521) و میکرو RNA کاهش یافته (hsa-miR-451a) در گروه اسکیزوفرنی، ژن هایی را هدف قرار دادند که در تنظیم نوروژنز و تمایز نقش دارند.[۱۶]

GFAP به میزان زیادی در آستروسیت‌های سیستم عصبی مرکزی بیان می‌شود و میزان بسیار کمی در خارج از سیستم عصبی مرکزی بیان می‌شود. افزایش بیان GFAP با افزایش فعال‌سازی و التهاب آستروسیت‌ها مرتبط است.[۳۵] مطالعات پس از مرگ در اسکیزوفرنی نشان می‌دهد که GFAP در قشر پیش‌پیشانی در اسکیزوفرنی افزایش می‌یابد.[۳۶] دو مطالعه دیگر نیز سطح GFAP را در اگزوزوم های مشتق شده از پلا سمای بیماران ا سکیزوفرنی بررسی کردند. مطالعه ادوارد جی. گوتزل و همکاران نشان داد که سطوح پلاسمایی GFAP در بیماران اسکیزوفرنی نسبت به افراد سالم افزایش معنی داری داشته است.[۳۲] در مطالعه موهینی رانگاناتان و همکاران، سطوح افزایش یافته‌ای از GFAP در پلا سمای بیماران ا سکیزوفرنی گزارش شد. در میان بیماران، هیچ ارتباطی بین غلظت GFAP و مدت بیماری، شدت بیماری، مصرف مواد یا قرارگرفتن در معرض داروهای ضد روان‌پریشی وجود نداشت[۱۸]. همچنین، آنها گزارش کردند که بیان آلفا- II- اسپکترین در اگزوزوم‌های مشتق شده از پلاسمای بیماران اسکیزوفرنی کاهش یافته بود. آلفا-II- ا سپکترین یک پروتئین ا سکلت سلولی است که در بافت غیر اریتروئیدی بیان می‌شود و در مغز به میزان فراوانی یافت شده است. این پروتئین، به وفور در نورون‌ها، به‌ویژه در آکسون‌ها و اسکلت سلولی سیناپسی وجود دارد. غلظت پایین‌تر آلفا-II- اسپکترین در اسکیزوفرنی ممکن است با از دست دادن نورون‌ها در این بیماری سازگار باشد.[۳۷]

نورون‌ها و آستروسیت‌ها نقش‌های متفاوتی در پاتوفیزیولوژی اسکیزوفرنی دارند. آستروسیت‌ها نوع اصلی سلول‌های گلیال هستند و برای حفظ یکپارچگی سیناپسی، عملکرد عصبی، نوروژنز و پشتیبانی متابولیک حیاتی هستند. آنها همچنین به‌طور قابل توجهی در فرآیندهای التهابی عصبی، پاسخ‌های استرس اکسیداتیو و تنظیم ایمنی نقش دارند. آستروسیت‌ها می‌توانند پس از تحریک به حالت واکنشی منتقل شوند و واسطه‌های پیش‌التهابی تولید کنند و با افزایش تولید گونه‌های اکسیژن فعال، پاسخ‌های التهابی را تعدیل کرده و به‌طور بالقوه منجر به تخریب یا آسیب عصبی شوند.[۳۸] آستروسیت‌ها نقش‌های مهمی در تولید انتقال‌دهنده‌های عصبی و همچنین حفظ شبکه‌های عصبی دارند و بر حافظه و سایر عملکردهای شناختی تأثیر می‌گذارند.[۳۹] اختلال عملکرد آستروسیت‌ها با آسیب شناسی ا سکیزوفرنی مرتبط ا ست، به‌ویژه نقش آستروسیت‌ها در تولید D-سرین و گلوتامات که می‌توانند در کاهش عملکرد گیرنده NMDA نقش داشته باشند.[۴۰] یک مطالعه مقطعی سطوح پروتئین Aβ42 را در اگزوزوم های مشتق از استروسیت‌ها در بیماران اسکیزوفرنی بررسی کرده است. همچنین، در اگزوزوم های مشتق شده از آستروسیت‌ها، سطح بالاتر پروتئین tau-۱۸۱ با اختلال در عملکرد اجرایی و افزایش اکسیداتیو استرس مرتبط بود.[۱۹]

Sirt3 میتوکندریایی یک دِاستیلاز قوی است که با تنظیم SOD2 و سایر آنزیم‌های آنتی‌اکسیدانی، تولید ROS را تعدیل می‌کند. تحقیقات متعددی نشان داده‌اند که Sirt3 در اختلالات مختلف عصبی، دارای نقش محافظت‌کننده عصبی می‌باشد. این امر را می‌توان به تعدیل مؤثر متابولیسم انرژی و پاسخ‌های استرس

اکسیداتیو نسبت داد.[۴۱] در مطالعه Rui Xu، Sirt3 نیز در PBMCها و هم در اگزوزوم های مشتق از آستروسیت‌های بیماران مبتلا به اسکیزوفرنی کاهش یافت و با علائم مثبت همبستگی منفی داشت. این نتیجه نشان می‌دهد که Sirt3 همچنین نقش محافظتی مثبتی در اسکیزوفرنی دارد.[۲۹]

TRPV1 یک کانال کاتیونی غیرانتخابی است که در پستانداران به‌وفور یافت می‌شود. این کانال در بیماری‌های عصبی-روانی مختلفی از جمله اضطراب، افسردگی، اسکیزوفرنی، صرع و بیماری پارکینسون نقش دارد.[۴۲,۴۳] اثرات TRPV1 ممکن است در فرایندهای مرتبط با سلول های عصبی و گلیال مانند شکل‌پذیری سیناپسی، آزادسازی انتقال‌دهنده‌های عصبی و ترشح واسطه‌های التهابی عصبی دخیل باشد. در مطالعه Rui Xu ، بیان این کانال به‌طور معنی‌داری در اگزوزوم‌های مشتق از آستروسیت‌ها کاهش یافته بود [۲۹]. همچنین، شاخص‌های استرس اکسیداتیو، مانند استیل-SOD2، با نمرات مقیاس ارزیابی شناختی همبستگی منفی داشتند. این یافته‌ها نشان داد که تظاهرات روانی و اختلالات شناختی در اسکیزوفرنی با افزایش سطح استرس اکسیداتیو و کاهش سطح TRPV1 مرتبط هستند. [۲۹]

یکی از محدودیت‌های قابل توجه این مرور، نبود کنترل کافی بر متغیرهای مخدوش‌کننده در بسیاری از مطالعات اولیه بود. عواملی مانند سن، جنس، مدت ابتلا به بیماری و مصرف دارو در بیشتر مطالعات به‌صورت کامل کنترل یا تطبیق داده نشده بودند. این امر می‌تواند موجب ناهمگنی نتایج شود. با این وجود، در مواردی که داده‌های مربوط به سن و جنس گزارش شده بود، این اطلاعات در استخراج داده‌ها لحاظ گردید.

نتیجه‌گیری

یافته‌های این مرور نظام‌مند مشخص کرد که اگزوزوم‌ها به‌عنوان نشانگرهای زیستی می‌توانند یک منبع تشخیصی کارآمد در مراحل اولیه بیماری اسکیزوفرنی در نظر گرفته شوند. تفاوت‌های چشمگیری در میزان بیان miRNAها، پروتئین‌ها و متابولیت‌های مرتبط با اگزوزوم‌ها میان بیماران اسکیزوفرنیک و افراد سالم وجود دارد که نشان‌دهنده نقش گسترده مسیرهای نوروبیولوژیکی در پاتوفیزیولوژی این بیماری است. اگزوزوم‌ها می‌توانند به‌عنوان شاخص‌های قابل اعتماد در تشخیص اولیه، پیش‌بینی واکنش به درمان و پایش روند پیشرفت بیماری به کار روند. با توجه به پیشرفت‌های تازه در زمینه فناوری‌های مولکولی و مطالعه اگزوزوم‌ها، این نیاز ضروری وجود دارد که پژوهش‌های عملی و کارآزمایی‌های بالینی بیشتری انجام شود تا اعتبار این نشانگرهای مولکولی تأیید و زمینه استفاده بالینی آنها فراهم شود.

قدردانی

نویسندگان این مقاله از واحد توسعه تحقیقات بالینی مرکز آموزشی، پژوهشی و درمانی رازی قدردانی می‌کنند.

مشارکت پدیدآوران

لیلا حسینی: ایده‌پردازی، طراحی اثر، نقد و بررسی محتوا، جستجوی مقالات، استخراج داده ها، تهیه پیش‌نویس؛ علیرضا شفیعی کندجانی: ایده‌پردازی، نقد و بررسی محتوا، محمد کریمی‌پور: بررسی کیفیت مقالات و تهیه پیش‌نویس، فاطمه سادات سید آقامیری: استخراج داده‌ها و تهیه پیش نویس، پری‌ناز کله‌جاهی: بررسی مقالات و استخراج داده و روشنک سامبرانی: تهیه پیش‌نویس مقاله را بر عهده داشتند. تمام نویسندگان نسخه نهایی را مطالعه و تایید کرده‌اند.

منابع مالی

منابع مالی این پژوهش توسط گرنت پژوهشی اختصاص یافته به لیلا حسینی از دانشگاه علوم پزشکی تبریز تأمین شده است.

دسترس‌پذیری داده‌ها

تمامی داده‌ها در این مطالعه و در جداول گنجانده شده است.

ملاحظات اخلاقی

پروتکل این مطالعه درکمیته اخلاق پزشکی دانشگاه علوم پزشکی تبریز به شماره مرجع IR.TBZMED.REC. ۱۴۰۳/۱۴۸ به تصویب رسیده است.

تعارض منافع

مؤلفان اظهار می‌کنند که منافع متقابلی از تألیف یا انتشار این مقاله ندارند.

References

1. Mafikandi V, Hosseini L, Seyedaghamiri F, Mansourian H, Shahabi P, Taghizadeh S, Fakhari A. Effects of cerebrolysin on behavioral changes and the tryptophan-kynurenine pathway in the prefrontal cortex

of male mice in the ketamine model of schizophrenia. Mol Biol Rep. 2025;52(1):723. doi: 10.1007/s11033-025-10820-9
2. Ebrahimi A, Shafiee-Kandjani AR, Aghazadeh M, Eslami H, Shalchi B, Shafiei Y. The comparison of oral health and xerostomia between hospitalized patients with schizophrenia and normal individuals. Medical Journal of Tabriz University of Medical Sciences. 2021;43(1):7-15. doi:10.34172/mj.2021.021
3. Shafiee-Kandjani AR, Chalabianloo F, Farhang S, Shanehbandi D, Shalchi B. A potential mechanism for tau protein modulating in schizophrenia with transcranial direct current stimulation intervention: A randomized controlled trial. BioImpacts: BI. 2024;15:30274. doi: 10.34172/bi.30274
4. Oraki Kohshour M, Papiol S, Delalle I, Rossner MJ, Schulze TG. Extracellular vesicle approach to major psychiatric disorders. European Archives of Psychiatry and Clinical Neuroscience. 2023;273(6):1279-93. doi:10.1007/s00406-022-01497-3
5. Shafiee-Kandjani AR, Farhang S, Gharehziaaddin MJ, Carvalho S, Barzegar H. Effects of transcranial direct current stimulation (tDCS) on positive and negative symptoms in patients with schizophrenia. Journal of Research in Clinical Medicine. 2024;12(1):10. doi:10.34172/jrcm.33356
6. Kalejahi P, Kheirouri S, Noorazar SG. Serum S100B is related to insulin resistance and zinc-α2-glycoprotein levels in patients with chronic schizophrenia. Middle East Current Psychiatry. 2023;30(1):65. doi:10.1186/s43045-023-00332-2
7. Lee D, Seo J, Jeong HC, Lee H, Lee SB. The perspectives of early diagnosis of schizophrenia through the detection of epigenomics-based biomarkers in iPSC-derived neurons. Frontiers in Molecular Neuroscience. 2021;14:756613. doi:10.3389/fnmol.2021.756613
8. Du Y, Chen L, Li XS, Li XL, Xu XD, Tai SB, et al. Metabolomic identification of exosome-derived biomarkers for schizophrenia: a large multicenter study. Schizophrenia bulletin. 2021;47(3):615-23. doi:10.1093/schbul/sbaa166
9. Tsilioni I, Panagiotidou S, Theoharides TC. Exosomes in neurologic and psychiatric disorders. Clinical therapeutics. 2014;36(6):882-8. doi:10.1016/j.clinthera.2014.05.005
10. Du Y, Yu Y, Hu Y, Li XW, Wei ZX, Pan RY, et al. Genome-wide, integrative analysis implicates exosome-derived microRNA dysregulation in schizophrenia. Schizophrenia bulletin. 2019;45(6):1257-66. doi:10.1093/schbul/sby191
11. Banigan MG, Kao PF, Kozubek JA, Winslow AR, Medina J, Costa J, et al. Differential expression of exosomal microRNAs in prefrontal cortices of schizophrenia and bipolar disorder patients. PloS one. 2013;8(1):e48814. doi:10.1371/journal.pone.0048814
12. Amoah SK, Rodriguez BA, Logothetis CN, Chander P, Sellgren CM, Weick JP, et al. Exosomal secretion of a psychosis-altered miRNA that regulates glutamate receptor expression is affected by antipsychotics. Neuropsychopharmacology. 2020;45(4):656-65. doi:10.1038/s41386-019-0579-1
13. Zhang M, Du Y, Chen L, Tang Q, Liu C, Li N, et al. Genome-wide, integrative analysis implicates exosome-derived microRNA dysregulation in chronic insomnia. Sleep. 2025;48(6):zsaf051. doi:10.1093/sleep/zsaf051
14. 14. Funahashi Y, Yoshino Y, Iga JI, Ueno SI. Impact of clozapine on the expression of miR-675-3p in plasma exosomes derived from patients with schizophrenia. The World Journal of Biological Psychiatry. 2023;24(4):303-13. doi:10.1080/15622975.2022.2104924
15. Khadimallah I, Jenni R, Cabungcal JH, Cleusix M, Fournier M, Beard E, Klauser P, Knebel JF, Murray MM, Retsa C, Siciliano M. Mitochondrial, exosomal miR137-COX6A2 and gamma synchrony as biomarkers of parvalbumin interneurons, psychopathology, and neurocognition in schizophrenia. Molecular psychiatry. 2022;27(2):1192-204. doi:10.1038/s41380-021-01313-9
16. Barnett MM, Reay WR, Geaghan MP, Kiltschewskij DJ, Green MJ, Weidenhofer J, et al. miRNA cargo in circulating vesicles from neurons is altered in individuals with schizophrenia and associated with severe disease. Science advances. 2023;9(48):eadi4386. doi:10.1126/sciadv.adi4386
17. Tan G, Wang L, Liu Y, Zhang H, Feng W, Liu Z. The alterations of circular RNA expression in plasma exosomes from patients with schizophrenia. Journal of Cellular Physiology. 2021;236(1):458-67. doi:10.1002/jcp.29873
18. Ranganathan M, Rahman M, Ganesh S, et al. Analysis of circulating exosomes reveals a peripheral signature of astrocytic pathology in schizophrenia. *The world journal of biological psychiatry : the official journal of the World Federation of Societies of Biological Psychiatry*. 2022;23(1):33-45. doi:10.1080/15622975.2021.1907720.
19. Lee EE, Winston-Gray C, Barlow JW, Rissman RA, Jeste DV. Plasma levels of neuron-and astrocyte-derived exosomal amyloid beta1-42, amyloid beta1-40,

and phosphorylated tau levels in schizophrenia patients and non-psychiatric comparison subjects: relationships with cognitive functioning and psychopathology. Frontiers in Psychiatry. 2021;11:532624. doi:10.3389/fpsyt.2020.532624.
20. Goetzl EJ, Srihari VH, Mustapic M, Kapogiannis D, Heninger GR. Abnormal levels of mitochondrial Ca2+ channel proteins in plasma neuron-derived extracellular vesicles of early schizophrenia. The FASEB Journal. 2022;36(8):e22466. doi:10.1096/fj.202200792rr.
21. Goetzl EJ, Srihari VH, Guloksuz S, Ferrara M, Tek C, Heninger GR. Neural cell-derived plasma exosome protein abnormalities implicate mitochondrial impairment in first episodes of psychosis. *FASEB journal : official publication of the Federation of American Societies for Experimental Biology*. 2021;35(2):e21339. doi:10.1096/fj.202002519r.
22. Goetzl EJ, Srihari VH, Guloksuz S, Ferrara M, Tek C, Heninger GR. Decreased mitochondrial electron transport proteins and increased complement mediators in plasma neural-derived exosomes of early psychosis. Translational psychiatry. 2020;10(1):361. doi:10.1038/s41398-020-01046-3.
23. Kapogiannis D, Dobrowolny H, Tran J, Mustapic M, Frodl T, Meyer-Lotz G, et al. Insulin-signaling abnormalities in drug-naïve first-episode schizophrenia: Transduction protein analyses in extracellular vesicles of putative neuronal origin. European Psychiatry. 2019;62:124-9. doi:10.1016/j.eurpsy.2019.08.012.
24. Tunset ME, Haslene-Hox H, Van Den Bossche T, Vaaler AE, Sulheim E, Kondziella D. Extracellular vesicles in patients in the acute phase of psychosis and after clinical improvement: an explorative study. PeerJ. 2020;8:e9714. doi: 10.7717/peerj.9714.
25. Xue T, Liu W, Wang L, Shi Y, Hu Y, Yang J, et al. Extracellular vesicle biomarkers for complement dysfunction in schizophrenia. Brain. 2024;147(3):1075-86. doi: 10.1093/brain/awad341
26. Tunset ME, Haslene-Hox H, Van Den Bossche T, Maleki S, Vaaler A, Kondziella D. Blood-borne extracellular vesicles of bacteria and intestinal cells in patients with psychotic disorders. Nordic Journal of Psychiatry. 2023;77(7):686-95. doi:10.1080/08039488.2023.2223572.
27. Zhang S, Liao A, Wang Y, Liu Q, Ouyang L, Peng H, et al. Profiling expressing features of surface proteins on single-exosome in first-episode Schizophrenia patients: a preliminary study. Schizophrenia. 2024;10(1):84. doi: 10.1038/s41537-024-00510-z.
28. Du Y, Chen L, Li XS, Li XL, Xu XD, Tai SB, et al. Metabolomic identification of exosome-derived biomarkers for schizophrenia: a large multicenter study. Schizophrenia bulletin. 2021;47(3):615-23. doi: 10.1093/schbul/sbaa166.
29. Xu R, Liu H, Shu C, Li Y, Wang S, Xiong Y, et al. Association of TRPV1 and the SIRT3/SOD2 Signaling Pathway in Mononuclear Cells and Astrocyte-Derived Extracellular Vesicles in Patients with Schizophrenia. Brain Sciences. 2025;15(4):339. doi: 10.3390/brainsci15040339.
30. Lorca C, Fernández-Rhodes M, Sánchez Milán JA, Mulet M, Elortza F, Ramos-Miguel A, Callado LF, et al. Next-Generation Proteomics of Brain Extracellular Vesicles in Schizophrenia Provide New Clues on the Altered Molecular Connectome. Biomedicines. 2024;12(1):129. doi: 10.3390/biomedicines12010129.
31. Li K, Zhu L, Lv H, Bai Y, Guo C, He K. The role of microRNA in schizophrenia: a scoping review. International Journal of Molecular Sciences. 2024;25(14):7673. doi: 10.3390/ijms25147673.
32. Harrington AJ, Raissi A, Rajkovich K, Berto S, Kumar J, Molinaro G, et al. Author response: MEF2C regulates cortical inhibitory and excitatory synapses and behaviors relevant to neurodevelopmental disorders. (No Title). 2016. doi: 10.7554/elife.20059.023.
33. Harrington AJ, Bridges CM, Berto S, Blankenship K, Cho JY, Assali A, et al. MEF2C hypofunction in neuronal and neuroimmune populations produces MEF2C haploinsufficiency syndrome–like behaviors in mice. Biological psychiatry. 2020;88(6):488-99. doi: 10.3410/f.737972394.793575229.
34. 34. Lewis DA, Curley AA, Glausier JR, Volk DW. Cortical parvalbumin interneurons and cognitive dysfunction in schizophrenia. Trends in neurosciences. 2012;35(1):57-67. doi: 10.1016/j.tins.2011.10.004.
35. Kim R, Healey KL, Sepulveda-Orengo MT, Reissner KJ. Astroglial correlates of neuropsychiatric disease: From astrocytopathy to astrogliosis. Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry. 2018;87:126-46. doi: 10.1016/j.pnpbp.2017.10.002.
36. Feresten AH, Barakauskas V, Ypsilanti A, Barr AM, Beasley CL. Increased expression of glial fibrillary acidic protein in prefrontal cortex in psychotic illness. Schizophrenia research. 2013;150(1):252-7. doi: 10.1016/j.schres.2013.07.024.
37. Pineda JA, Lewis SB, Valadka AB, Papa L, Hannay HJ, Heaton SC, et al. Clinical significance of α II-spectrin breakdown products in cerebrospinal fluid after severe

traumatic brain injury. Journal of neurotrauma. 2007;24(2):354-66. doi: 10.1089/neu.2006.003789.
38. Chang CY, Luo DZ, Pei JC, Kuo MC, Hsieh YC, Lai WS. Not just a bystander: the emerging role of astrocytes and research tools in studying cognitive dysfunctions in schizophrenia. International journal of molecular sciences. 2021;22(10):5343. doi: 10.3390/ijms22105343.
39. Dallérac G, Rouach N. Astrocytes as new targets to improve cognitive functions. Progress in neurobiology. 2016;144:48-67. doi: 10.1016/j.pneurobio.2016.01.003.
40. Mei YY, Wu DC, Zhou N. Astrocytic regulation of glutamate transmission in schizophrenia. Frontiers in Psychiatry. 2018;9:544. doi: 10.3389/fpsyt.2018.00544.
41. Shen Y, Wu Q, Shi J, Zhou S. Regulation of SIRT3 on mitochondrial functions and oxidative stress in Parkinson's disease. Biomedicine & Pharmacotherapy. 2020;132:110928. doi: 10.1016/j.biopha.2020.110928.
42. Kirkedal C, Wegener G, Moreira F, Joca SR, Liebenberg N. A dual inhibitor of FAAH and TRPV1 channels shows dose-dependent effect on depression-like behaviour in rats. Acta neuropsychiatrica. 2017;29(6):324-9. doi: 10.1017/neu.2016.68.
43. Escelsior A, Sterlini B, Murri MB, Valente P, Amerio A, di Brozolo MR, et al. Transient receptor potential vanilloid 1 antagonism in neuroinflammation, neuroprotection and epigenetic regulation: Potential therapeutic implications for severe psychiatric disorders treatment. Psychiatric Genetics. 2020;30(2):39-48. doi: 10.1097/ypg.0000000000000249.