

精神分裂症代谢综合征与氧化应激相关性的研究进展

马庆贺 李慧 王帆 康毅敏 曹志永 李存保

010110 呼和浩特, 内蒙古医科大学心身医学研究中心(马庆贺、李慧、康毅敏、李存保);

100096 北京回龙观医院精神研究中心(马庆贺、王帆); 830063 乌鲁木齐, 新疆医科大学第

二附属医院科研科(李慧、王帆); 213003 常州, 解放军第一〇二医院睡眠医学科(曹志永)

通信作者: 李存保, Email: licunbao5159@sina.com

DOI: 10.3969/j.issn.1009-6574.2018.07.013

【摘要】 精神分裂症是一种严重的精神疾病, 常伴有代谢综合征和氧化应激, 而代谢综合征和氧化应激可相互作用。抗氧化剂可用于治疗精神分裂症, 对其代谢综合征亦有疗效。现对精神分裂症代谢综合征与氧化应激相关研究进展进行综述。

【关键词】 精神分裂症; 代谢综合征; 氧化应激; 综述

基金项目: 国家自然科学基金项目(81760252); 新疆维吾尔自治区科技支疆项目计划(2017E0267); 新疆维吾尔自治区自然科学基金项目(2018D01C228)

Research progress on the relationship between metabolic syndrome and oxidative stress in schizophrenia

Ma Qinghe, Li Hui, Wang Fan, Kang Yimin, Cao Zhiyong, Li Cunbao

Psychosomatic Medicine Research Division, Inner Mongolia Medical University, Huhhot 010110, China(Ma QH, Li H, Kang YM, Li CB); Psychiatric Research Center, Beijing Huilongguan Hospital, Peking University, Beijing 100096, China(Ma QH, Wang F); Research Department, the Second Affiliated Hospital of XingJiang Medical University, Urumqi 830063, China (Li H, Wang F); Department of Sleep Medicine, No. 102 Hospital of Chinese People's Liberation Army, Changzhou 213003, China(Cao ZY)

Corresponding author: Li Cunbao, Email: licunbao5159@sina.com

【Abstract】 Schizophrenia is a serious mental disorder, often accompanied by metabolic syndrome and oxidative stress usually, and metabolic syndrome and oxidative stress can interact. Antioxidants can be used in the treatment of schizophrenia, and it is also effective to metabolic syndrome. This article reviews the research progress of metabolic syndrome and oxidative stress in schizophrenia.

【Key words】 Schizophrenia; Metabolic syndrome; Oxidative stress; Review

Fund programs: The National Natural Science Foundation of China (81760252); The Xinjiang Uygur Autonomous Region Science and Technology Project (2017E0267); The National Natural Science Foundation of Xinjiang Uygur Autonomous Region (2018D01C228)

精神分裂症给患者及家庭带来极大的心理和生理压力, 也给社会带来巨大的负担。精神分裂症患者常伴有代谢综合征(metabolic syndrome, MS), 如肥胖、高血压、血脂紊乱、糖调节受损等^[1]。下丘脑-垂体-肾上腺轴功能紊乱、不良生活方式和第二代抗精神病药物(second generation antipsychotics, SGAs)的应用与精神分裂症和MS共病有关^[2]。精神分裂症多存在氧化应激, MS亦存在氧化应激、可与氧化应激相互作用^[3], 且抗氧化剂也被应用于治疗精神分裂症^[4]。因此本文对氧化应激与精神分裂症伴MS相关研究进展进行综述, 以期为提高抗氧

化应激对精神分裂症伴MS的临床疗效和科学制定精神分裂症患者综合管理模式提供理论依据。

一、精神分裂症与代谢综合征

精神分裂症是一种具有特殊思维、知觉、情感和行为等多方面障碍的神经发育障碍疾病, 具有患病率高, 复发率高, 致残率高等特点, 对患者、家庭和社会影响巨大^[5-6]。

流行病学研究表明, 精神分裂症在全球范围内的患病率为1.4%~16.2%^[7], 死亡风险是普通人群的3倍, 而心血管疾病(如冠心病、心律失常等)是导致其死亡的最常见原因^[8]。精神分裂症患者较

普通人群患2型糖尿病(T2DM)的风险高2~5倍^[9]。Mitchell等^[10]对2.5万例精神分裂症患者和相关疾病患者进行的多项研究分析显示,MS的总体发病率为32.5%,高血糖发病率为19%。SGAs的应用增加了精神分裂症患者肥胖、心血管疾病、T2DM的风险^[11]。沈文龙等^[12]研究发现,长期服用氯氮平者MS患病率为48.4%,而服用氯丙嗪、利培酮等药物MS患病率在29.9%~39.6%。Lee等^[13]在研究韩国精神分裂症患者的MS患病率中发现,男性的MS患病率(40.8%)明显高于女性(32.2%),而且与年龄和病程呈正相关。

MS是指人体的蛋白质、脂肪、碳水化合物等物质发生代谢紊乱的病理状态,是一组复杂的代谢紊乱症候群。MS增加了心脏病和其他健康问题的风险,且MS患者具有明显的超重和中心性肥胖、高血压、血脂紊乱、糖调节受损等临床症状^[1]。研究表明,MS在精神分裂症患者中的患病率达到35%~40%,比健康人群更为常见^[14]。腹部肥胖在精神分裂症患者中更容易出现,可能是由于中央型肥胖引起的循环皮质醇过多所致。精神分裂症患者过度静坐、过度吸烟、社会经济地位低下、对医疗保健的依从性差等生活因素可能会增加MS患病风险^[15]。

在MS高危人群的外周血细胞中,电子传递链复合物、酶活性和线粒体动力学的基因编码中都出现下调的现象,而线粒体异常在MS引起的心脏疾病中起关键作用^[16]。Scaini等^[17]评估了精神分裂症患者淋巴母细胞系能量代谢的相关指标以及应用SGAs后的控制指标发现,氯氮平和奥氮平等高风险药物导致了电子传递链复合物中基因普遍下调,相应的酶和ATP水平降低。这些数据表明,氧化代谢的内在缺陷可能会导致精神分裂症患者患MS的概率增加^[17]。研究表明,神经元线粒体氧化应激和电生理功能障碍是导致神经元死亡的核心环节^[18]。MS患者也存在一定的氧化应激损害^[1]。

二、精神分裂症、MS与氧化应激

氧化应激是指体内氧化与抗氧化作用失衡,且倾向于氧化,导致中性粒细胞炎性浸润,蛋白酶分泌增加,产生大量氧化中间产物。精神分裂症的部分病因可以由氧化应激来解释^[19]。研究显示,活性氧(reactive oxygen species, ROS)的产生、ATP水平的降低、线粒体功能障碍和细胞凋亡都与精神分裂症的病因有关^[20]。ROS和活性氮(reactive nitrogen species, RNS)的形成是有氧环境和新陈代谢的一个确定标志,过量的ROS和RNS对机体产生不良影响,

导致严重的功能障碍和病症^[21]。中枢神经系统的细胞比身体其他系统的细胞更容易受到活性物质的毒性影响^[22]。氧化应激的损伤,如氧化蛋白、糖化产物、脂质过氧化(lipid peroxidation, LPO)等,能够导致神经元退化,主要是脑功能失调^[23]。此外,高脂肪、高碳水化合物饮食所引起的营养压力也会通过增加LPO、蛋白质羰基化降低抗氧化能力和谷胱甘肽水平促进氧化应激^[24]。

精神分裂症多存在氧化应激,患者体内的自由基代谢异常导致血浆、红细胞、血小板和脑脊液的LPO。精神分裂症神经元的损伤可能影响其功能,如膜转运异常、线粒体能量产生的损害、膜磷脂成分的改变、受体和转运体的改变以及神经传递障碍^[28]。血清和膜脂的改变可能与精神分裂症病理生理学有关^[26]。红细胞血浆膜磷脂的多不饱和和必需脂肪酸的降低导致血浆LPO水平升高,可能改变神经递质受体介导的信号转导,从而改变患者信息处理的能力^[27]。Yang等^[28]在研究精神分裂症患者脂质代谢异常的特征时发现,精神分裂症患者和健康对照组比较,外周血中单不饱和脂肪酸和 ω -6多不饱和脂肪酸显著增多。脂质代谢异常极易诱发精神分裂症患者患肥胖症、高血压等MS的症状,因此脂质代谢异常与精神分裂症伴MS存在一定的关联性^[29]。以上研究表明,氧化应激可能是导致精神分裂症伴MS患者发病的影响因素之一。

氧化还原失衡和游离氧自由基的过量在T2DM、高血压和心血管疾病的发病机制中起着重要的作用,而且会导致炎症和纤维化的发生,从而促进对胰岛素代谢信号的损害,减少由内皮介导的血管舒张,以及相关的心血管和肾脏结构和功能异常^[30]。MS和T2DM患者的ROS和RNS生成增多与其血液游离脂肪酸和血糖异常增高有关,ROS和RNS的增多刺激机体启动氧化应激机制,进而加重T2DM持续进展与恶化,而且促进MS心血管并发症的发生发展^[31]。MS也与ROS的过量产生有关。ROS可诱导胰岛素抵抗,ROS激活了盐皮质激素受体和交感神经系统,这可以促进MS和盐敏感型高血压的发展^[32]。脂质代谢紊乱,如高脂血症会影响脂筏中含有的细胞脂质成分,导致产生ROS的细胞反应发生改变^[33]。ROS的异常调控和通过氧化还原敏感通路传递的异常信号在高血压血管损伤和靶器官损伤相关的病理生理过程中起到非常重要的作用^[34]。

大脑具有高氧化代谢活性、高耗氧量、低保护抗氧化酶水平、高膜表面积与细胞质体积之比,以

及容易被破坏的神经解剖网络。高比例的易氧化多不饱和脂肪酸使其更容易受到氧化应激的影响^[22]。此外,可自我氧化的神经递质,如多巴胺(DA)、肾上腺素和去甲肾上腺素,在大脑中出现过多,其新陈代谢可产生大量的过氧化氢,神经元线粒体也可以产生超氧化物自由基^[35]。由线粒体或细胞外的其他部位产生的 ROS,亦会对线粒体成分造成损害,并引发降解过程^[18]。以上研究表明精神分裂症伴 MS 患者极易遭受到氧化应激的损害,氧化应激问题可能促进了精神分裂症患者 MS 的发生发展。

三、抗氧化应激对精神分裂症伴 MS 的作用

有证据表明,过量自由基的产生或氧化应激可能加重精神分裂症的病理生理过程^[36]。抗氧化剂可以直接清除自由基,增加抗氧化防御。目前的抗氧化治疗通过影响氧化通路,能在一定程度上逆转亲氧化状态的精神分裂症,并且可减轻任何形式的氧化应激及其后果^[4]。

特定的抗氧化剂,如 n-乙酰半胱氨酸在改善精神分裂症的临床症状方面有确切效果,维生素 E 可能对 SGAs 引起的血糖效应产生有益的作用^[37]。维生素 C 可以降低因使用 SGAs 所诱导 ROS 的形成^[38]。谷胱甘肽是一种非酶的抗氧化剂,它可以通过清除自由基、对抗氧化应激在精神分裂症中发挥作用^[39]。

多酚类化合物可参与心理健康的调节,包括大脑突触可塑性、行为、情绪、抑郁和认知,可以抑制因使用氟哌啶醇所增加的氧化应激;姜黄素、绿茶提取物和银杏叶提取物等对精神分裂症患者有较为明显的疗效^[40];多酚类化合物如类黄酮、花青素和酚酸,对治疗肥胖、高血压、心血管疾病和 MS 有潜在的健康益处,而且多酚类化合物在体外和体内都具有很强的抗氧化和抗炎作用^[41]。

以上研究表明,抗氧化剂的适当应用可能会通过降低氧化应激水平来改善精神分裂症伴 MS 患者的临床症状。

综上所述,近年来,精神分裂症伴 MS 与氧化应激逐渐受到许多研究者的关注。目前,在精神分裂症和 MS 共病途径中,最常见的是鞘脂类代谢和内稳态的改变。鞘脂类具有重要的结构功能,参与膜脂筏的形成。鞘脂类在细胞分化、增殖和炎症过程中也发挥着生理作用^[42]。而鞘脂类代谢与氧化应激的调节是直接相关的^[43]。MS 和精神分裂症均存在应激障碍,而调节机体应激的下丘脑-垂体-肾上腺轴在其中扮演着重要角色^[3]。这很可能是未来主流的研究方向。因此探讨氧化应激在精神分裂症

伴 MS 患者之间的关系,可能会对精神分裂症伴 MS 的临床治疗和综合管理提供参考依据。

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 收集资料、撰写论文为马庆贺,负责论文修订与审校为李慧,提供思路、资助为王帆、李存保,提供研究准备为康毅敏;临床指导为曹志永

参 考 文 献

- [1] 袁倩倩,于亚鹭,马小惠,等.代谢综合征患者血清抵抗素水平与氧化应激的关系研究[J].中国全科医学,2012,15(32):3694-3696. DOI: 10.3969/j.issn.1007-9572.2012.32.042. Yuan QQ, Yu YL, Ma XH, et al. Relationship between Serum Resistin Level and Oxidative Stress in Patients with Metabolic Syndrome[J]. Chinese General Practice, 2012, 15(32): 3694-3696.
- [2] 施凯,陈京红,崔东红.第二代抗精神病药物引起肥胖的机制研究进展[J].神经疾病与精神卫生,2017,17(4):288-291. DOI: 10.3969/j.issn.1009-6574.2017.04.015. Shi K, Cheng JH, Cui DH. Research progresses on mechanism of second-generation antipsychotics induced obesity[J]. Journal of Neuroscience and Mental Health, 2017, 17(4): 288-291.
- [3] Bradley AJ, Dinan TG. A systematic review of hypothalamic-pituitary-adrenal axis function in schizophrenia: implications for mortality[J]. J Psychopharmacol, 2010, 24(4 Suppl): 91-118. DOI: 10.1177/1359786810385491.
- [4] Magalhães PV, Dean O, Andreazza AC, et al. Antioxidant treatments for schizophrenia[J]. Cochrane Database Syst Rev, 2016, 2: CD008919. DOI: 10.1002/14651858.CD008919.pub2.
- [5] Maas DA, Vallès A, GJM M. Oxidative stress, prefrontal cortex hypomyelination and cognitive symptoms in schizophrenia [J]. Transl Psychiatry, 2017, 7(7): e1171. DOI: 10.1038/tp.2017.138.
- [6] 蔡焯基.精神病学:Psychiatry[M].北京:北京大学医学出版社,2009.
- [7] Jablensky A. Epidemiology of schizophrenia: the global burden of disease and disability[J]. Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci, 2000, 250(6): 274-285.
- [8] Burghardt KJ, Ellingrod VL. Detection of metabolic syndrome in schizophrenia and implications for antipsychotic therapy: is there a role for folate?[J]. Mol Diagn Ther, 2013, 17(1): 21-30. DOI: 10.1007/s40291-013-0017-8.
- [9] Suvisaari J, Keinänen J, Eskelinen S, et al. Diabetes and Schizophrenia[J]. Curr Diab Rep, 2016, 16(2): 16. DOI: 10.1007/s11892-015-0704-4.
- [10] Mitchell AJ, Vancampfort D, Sweers K, et al. Prevalence of metabolic syndrome and metabolic abnormalities in schizophrenia and related disorders-a systematic review and meta-analysis[J]. Schizophr Bull, 2013, 39(2): 306-318. DOI: 10.1093/schbul/sbr148.
- [11] Siskind D, Friend N, Russell A, et al. CoMET: a protocol for a randomised controlled trial of co-commencement of METformin as an adjunctive treatment to attenuate weight gain and metabolic syndrome in patients with schizophrenia newly commenced on clozapine[J]. BMJ Open, 2018, 8(3): e021000. DOI: 10.1136/bmjopen-2017-021000.
- [12] 沈文龙,李晨虎,饶顺曾,等.精神分裂症患者伴发代谢综合征的患病率调查[J].神经疾病与精神卫生,2007,7(6):431-

433. DOI: 10.3969/j.issn.1009-6574.2007.06.007.
- Shen WL, Li CH, Rao SZ, et al. Investigation of prevalence of metabolic syndrome in schizophrenia[J]. *Nervous Diseases and Mental Health*, 2007, 7(6): 431-433.
- [13] Lee JS, Kwon JS, Kim D, et al. Prevalence of Metabolic Syndrome in Patients with Schizophrenia in Korea: A Multicenter Nationwide Cross-Sectional Study[J]. *Psychiatry Investig*, 2017, 14(1): 44-50. DOI: 10.4306/pi.2017.14.1.44.
- [14] Mogul HR, Weinstein BI, Mogul DB, et al. Syndrome W: a new model of hyperinsulinemia, hypertension and midlife weight gain in healthy women with normal glucose tolerance[J]. *Heart Dis*, 2002, 4(2): 78-85.
- [15] Bou KR. Metabolic syndrome in patients with schizophrenia independently from atypical antipsychotics intake[J]. *Presse Med*, 2012, 41(5): e238-e243. DOI: 10.1016/j.lpm.2011.10.013.
- [16] Rajagopalan G, Chandrasekaran SP, Carani VA. Troxerutin attenuates diet-induced oxidative stress, impairment of mitochondrial biogenesis and respiratory chain complexes in mice heart[J]. *Clin Exp Pharmacol Physiol*, 2017, 44(1): 103-113. DOI: 10.1111/1440-1681.12671.
- [17] Scaini G, Quevedo J, Velligan D, et al. Second generation antipsychotic-induced mitochondrial alterations: Implications for increased risk of metabolic syndrome in patients with schizophrenia[J]. *Eur Neuropsychopharmacol*, 2018, 28(3): 369-380. DOI: 10.1016/j.euroneuro.2018.01.004.
- [18] Li H, Chen G, Ma W, et al. Water-soluble coenzyme q10 inhibits nuclear translocation of apoptosis inducing factor and cell death caused by mitochondrial complex I inhibition[J]. *Int J Mol Sci*, 2014, 15(8): 13388-13400. DOI: 10.3390/ijms150813388.
- [19] Gonzalez-Liencre C, Tas C, Brown EC, et al. Oxidative stress in schizophrenia: a case-control study on the effects on social cognition and neurocognition[J]. *BMC Psychiatry*, 2014, 14: 268. DOI: 10.1186/s12888-014-0268-x.
- [20] Faizi M, Salimi A, Rasoulzadeh M, et al. Schizophrenia induces oxidative stress and cytochrome C release in isolated rat brain mitochondria: a possible pathway for induction of apoptosis and neurodegeneration[J]. *Iran J Pharm Res*, 2014, 13 Suppl: 93-100.
- [21] Llano-Diez M, Sinclair J, Yamada T, et al. The Role of Reactive Oxygen Species in β -Adrenergic Signaling in Cardiomyocytes from Mice with the Metabolic Syndrome[J]. *PLoS One*, 2016, 11(12): e0167090. DOI: 10.1371/journal.pone.0167090.
- [22] Mahadik SP, Mukherjee S. Free radical pathology and antioxidant defense in schizophrenia: a review[J]. *Schizophr Res*, 1996, 19(1): 1-17.
- [23] Popa-Wagner A, Mitran S, Sivanesan S, et al. ROS and brain diseases: the good, the bad, and the ugly[J]. *Oxid Med Cell Longev*, 2013, 2013: 963520. DOI: 10.1155/2013/963520.
- [24] Rani V, Deep G, Singh RK, et al. Oxidative stress and metabolic disorders: Pathogenesis and therapeutic strategies[J]. *Life Sci*, 2016, 148: 183-193. DOI: 10.1016/j.lfs.2016.02.002.
- [25] Dietrichmuszalska A, Kontek B. Lipid peroxidation in patients with schizophrenia[J]. *Psychiatry Clin Neurosci*, 2010, 64(5): 469-475. DOI: 10.1111/j.1440-1819.2010.02132.x.
- [26] Solberg DK, Bentsen H, Refsum H, et al. Lipid profiles in schizophrenia associated with clinical traits: a five year follow-up study[J]. *BMC Psychiatry*, 2016, 16(1): 299. DOI: 10.1186/s12888-016-1006-3.
- [27] Mahadik SP, Scheffer RE. Oxidative injury and potential use of antioxidants in schizophrenia[J]. *Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids*, 1996, 55(1/2): 45-54.
- [28] Yang X, Sun L, Zhao A, et al. Serum fatty acid patterns in patients with schizophrenia: a targeted metabolomics study[J]. *Transl Psychiatry*, 2017, 7(7): e1176. DOI: 10.1038/tp.2017.152.
- [29] 李红娟. 分析探讨脂代谢异常与代谢综合征(MS)的临床相关性[J]. *吉林医学*, 2012, 33(30): 6511. DOI: 10.3969/j.issn.1004-0412.2012.30.010.
- [30] Whaley-Connell A, McCullough PA, Sowers JR. The role of oxidative stress in the metabolic syndrome[J]. *Rev Cardiovasc Med*, 2011, 12(1): 21-29.
- [31] 侯新国. 游离脂肪酸在代谢综合症中的作用及干预研究[D]. 济南: 山东大学, 2010.
- [32] Ando K, Fujita T. Metabolic syndrome and oxidative stress[J]. *Free Radic Biol Med*, 2009, 47(3): 213-218. DOI: 10.1016/j.freeradbiomed.2009.04.030.
- [33] Montezano AC, Touyz RM. Reactive oxygen species, vascular Nox, and hypertension: focus on translational and clinical research[J]. *Antioxid Redox Signal*, 2014, 20(1): 164-182. DOI: 10.1089/ars.2013.5302.
- [34] Mahadik SP, Mukherjee S. Free radical pathology and antioxidant defense in schizophrenia: a review[J]. *Schizophr Res*, 1996, 19(1): 1-17.
- [35] Halliwell B. Role of free radicals in the neurodegenerative diseases: therapeutic implications for antioxidant treatment[J]. *Drugs Aging*, 2001, 18(9): 685-716.
- [36] Wu JQ, Kosten TR, Zhang XY. Free radicals, antioxidant defense systems, and schizophrenia[J]. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*, 2013, 46: 200-206. DOI: 10.1016/j.pnpbp.2013.02.015.
- [37] Reddy R, Reddy R. Antioxidant therapeutics for schizophrenia[J]. *Antioxid Redox Signal*, 2011, 15(7): 2047-2055. DOI: 10.1089/ars.2010.3571.
- [38] Heiser P, Sommer O, Schmidt AJ, et al. Effects of antipsychotics and vitamin C on the formation of reactive oxygen species[J]. *J Psychopharmacol*, 2010, 24(10): 1499-1504. DOI: 10.1177/0269881109102538.
- [39] Nucifora LG, Tanaka T, Hayes LN, et al. Reduction of plasma glutathione in psychosis associated with schizophrenia and bipolar disorder in translational psychiatry[J]. *Transl Psychiatry*, 2017, 7(8): e1215. DOI: 10.1038/tp.2017.178.
- [40] Trebatická J, Ďuračková Z. Psychiatric Disorders and Polyphenols: Can They Be Helpful in Therapy?[J]. *Oxid Med Cell Longev*, 2015, 2015: 248529. DOI: 10.1155/2015/248529.
- [41] Alam MA, Subhan N, Rahman MM, et al. Effect of citrus flavonoids, naringin and naringenin, on metabolic syndrome and their mechanisms of action[J]. *Adv Nutr*, 2014, 5(4): 404-417. DOI: 10.3945/an.113.005603.
- [42] Castillo RI, Rojo LE, Henriquez-Henriquez M, et al. From Molecules to the Clinic: Linking Schizophrenia and Metabolic Syndrome through Sphingolipids Metabolism[J]. *Front Neurosci*, 2016, 10: 488. DOI: 10.3389/fnins.2016.00488.
- [43] de Faria Poloni J, Chapola H, Feltes BC, et al. The importance of sphingolipids and reactive oxygen species in cardiovascular development[J]. *Biol Cell*, 2014, 106(6): 167-181. DOI: 10.1111/boc.201400008.

(收稿日期: 2018-05-21)

(本文编辑: 赵静妹)