

同型半胱氨酸与精神分裂症关系及其机制研究进展

路钊 李文标

100088 北京,首都医科大学附属北京安定医院临床检验科 国家精神心理疾病临床医学研究中心 精神疾病诊断与治疗北京重点实验室

通信作者:李文标, Email: lx008008@126.com

DOI: 10.3969/j.issn.1009-6574.2019.06.021

【摘要】 同型半胱氨酸与许多疾病相关,也参与了精神分裂症等精神疾病的发生、发展。精神分裂症患者的血清同型半胱氨酸水平升高,但具体机制尚不明确。现通过综述同型半胱氨酸的代谢机制、与精神分裂症的关系及其在精神分裂症中发挥作用的机制,以期精神分裂症患者的治疗提供思路。

【关键词】 精神分裂症; 高同种半胱氨酸血症; 维生素类; 同型半胱氨酸; 综述

基金项目: 首都临床特色应用研究与成果推广(Z171100001017075)

Research progress of the relationship between homocysteine and schizophrenia and its mechanism

Lu Zhao, Li Wenbiao

Key Lab for the Diagnosis and Treatment of Mental Health Disorders, the National Clinical Research Centre for Mental Health Disorders, Department of Clinical Laboratory, Beijing Anding Hospital, Capital Medical University, Beijing 100088, China

Corresponding author: Li Wenbiao, Email: lx008008@126.com

【Abstract】 Homocysteine is associated with many diseases, and is also involved in the occurrence and development of mental disorders such as schizophrenia. The level of serum homocysteine in schizophrenic patients is elevated, but the specific mechanism is not yet clear. This article reviews the metabolic mechanism of homocysteine, the relationship between homocysteine and schizophrenia, and the mechanism behind its role in schizophrenia, in order to provide potential avenues for the treatment of schizophrenic patients.

【Key words】 Schizophrenia; Hyperhomocysteinemia; Vitamins; Homocysteine; Review

Fund program: Clinical Characteristic Application Research and Achievement Popularization of the Capital (Z171100001017075)

同型半胱氨酸(homocysteine, Hcy)是一种含硫的非蛋白氨基酸,是蛋氨酸和半胱氨酸代谢循环中的重要中间产物。近年来,Hcy已被广泛证实与许多疾病相关^[1],尤其是在心血管疾病中。Hcy通过与N-甲基-D-天冬氨酸(N-methyl-D-aspartic acid, NMDA)受体相互作用,引发氧化应激,诱导细胞凋亡,引起线粒体功能障碍等机制导致血管损伤。Hcy同时也参与了精神分裂症等精神疾病的发生、发展^[2],在情感障碍和精神分裂症患者中,升高的血清Hcy水平与认知障碍关系密切^[3]。目前国内外对Hcy水平与精神分裂症的相关机制研究尚不明确。本文通过综述Hcy的代谢、与精神分裂症的关系及其在精神分裂症中发挥作用的机制研究进展,以期相关研究及精神分裂症的治疗提供参考依据。

一、Hcy的体内代谢途径及影响因素

Hcy在体内主要有3种代谢途径:参与蛋氨酸

循环、叶酸循环和半胱氨酸的转硫化反应,具体机制见图1。

1.参与蛋氨酸循环:Hcy在蛋氨酸合成酶的催化下,以维生素B₁₂为辅助因子,以N⁵-甲基四氢叶酸(M-THF)为甲基供体,生成蛋氨酸。蛋氨酸代谢时生成S-腺苷甲硫氨酸(S-adenosyl methionine, SAM),又可以再次转化生成Hcy。

2.参与叶酸循环:Hcy在参与蛋氨酸合成的过程中,也交叉参与叶酸循环。Hcy在蛋氨酸合成酶的催化下,以维生素B₁₂为辅助因子,以M-THF为甲基供体,生成四氢叶酸(THF)。

3.参与半胱氨酸的转硫化反应:在胱硫醚-β-合成酶(cystathionine-β-synthase, CBS)的作用下,维生素B₆为辅助因子,Hcy与丝氨酸生成胱硫醚,胱硫醚裂解成半胱氨酸,而半胱氨酸可进一步生成谷胱甘肽等物质。

维生素B₁₂及维生素D与精神分裂症的发生关系密切^[25]。Hcy代谢途径中的维生素B₁₂、B₆、叶酸等缺乏会使Hcy代谢障碍^[26],造成Hcy聚积,导致半胱氨酸水平降低,谷胱甘肽生成减少,诱发氧化应激,从而损伤血管内皮细胞。维生素D可控制CBS活性,降低Hcy浓度,有效避免高同型半胱氨酸血症的发生、发展^[27-29]。维生素D缺乏不仅可以降低CBS活性,同时还可以使一氧化氮合酶水平降低,低浓度的NO导致突触生长受限和记忆力下降。高水平Hcy导致SAM降低,神经递质甲基化异常,从而导致认知功能下降^[27]。因此,多种因素导致的高水平Hcy可以通过影响谷胱甘肽及NO两种途径,诱导氧化应激产生,损伤血管内皮细胞,使海马、下丘脑、大脑皮层功能异常,引起精神分裂症。

3. 诱导细胞凋亡: 高水平Hcy使内质网和线粒体发生损伤应激膜通透性增加,折叠蛋白的二硫键断裂,生成非折叠蛋白,这种蛋白作为转录因子进入细胞核,影响基因调控及细胞周期,诱导凋亡^[30-31]。细胞表面的膜蛋白受体Fas可以特异性结合细胞因子FasL,细胞接收到Fas传递的凋亡信号后,激活下游细胞凋亡蛋白酶(Caspase)家族,启动相关蛋白酶级联反应,发生凋亡^[32-33]。高水平Hcy可增加Fas受体的表达,且呈剂量依赖,即Hcy浓度越大,Fas的表达水平越高^[34]。因此可以推测,Hcy可通过促进Fas受体表达导致内皮细胞凋亡。也有研究认为Hcy除了通过影响中枢神经发育参与精神分裂症的致病,其代谢异常还可能造成DNA甲基化异常,从表观遗传学层面增加精神分裂症的发病风险^[35]。

4. 促进炎症因子的释放: 高水平Hcy可以刺激血管内皮细胞炎症相关因子的表达和释放,其中包括TNF-α、白细胞介素4/6/8(IL-4/6/8)以及单核细

胞趋化蛋白-1(monocyte chemotactic protein 1, MCP-1),最终诱发血管内皮细胞炎症。有文献报道经Hcy处理的主动脉内皮细胞中MCP-1和IL-8的mRNA表达增加^[36]。因此,Hcy通过刺激白细胞介素以及MCP-1等炎症相关因子的表达,从而损伤血管内皮细胞,是其导致内皮细胞凋亡的可能机制之一。Hcy在精神分裂症中的作用机制见图2^[37]。

四、Hcy在预测精神分裂症风险中的意义

目前,精神分裂者患者血清Hcy水平升高已得到研究证实。尽管多种疾病如心血管疾病、帕金森病和阿尔茨海默病等都与Hcy关系密切,也就是说Hcy检测结果的疾病特异性不强,但Hcy作为临床实验室常规检测项目,检测成本低、速度快,在精神科疾病中,高Hcy水平对临床医生仍有一定的提示意义,Hcy可能成为预测精神分裂症发病风险的标志物^[38-39]。

五、Hcy在精神分裂症治疗中的前景

1. 维生素的预防性治疗: 维生素D可以通过控制CBS活性调节Hcy浓度,使得蛋氨酸循环及叶酸循环处于一个平衡状态,避免可能由SAM的缺乏而引起髓鞘形成受阻或修复受损能力降低导致的神经认知功能障碍的发生;同时维生素D的补充可以增加Hcy的反硫化作用,使谷胱甘肽水平升高,减少氧化紊乱,避免氧化剂导致的细胞核损伤和细胞凋亡,特别是在大脑皮层、丘脑、杏仁核和海马。体内Hcy水平与维生素水平紧密相关,通过补充维生素纠正Hcy水平,以改善精神分裂症患者的认知功能也许是可尝试的治疗方法之一。

维生素作为预防措施或治疗手段的价值目前尚处于待评估阶段。针对精神分裂症和阿尔茨海默病的临床研究正在进行^[40],这将有希望证实利用维生

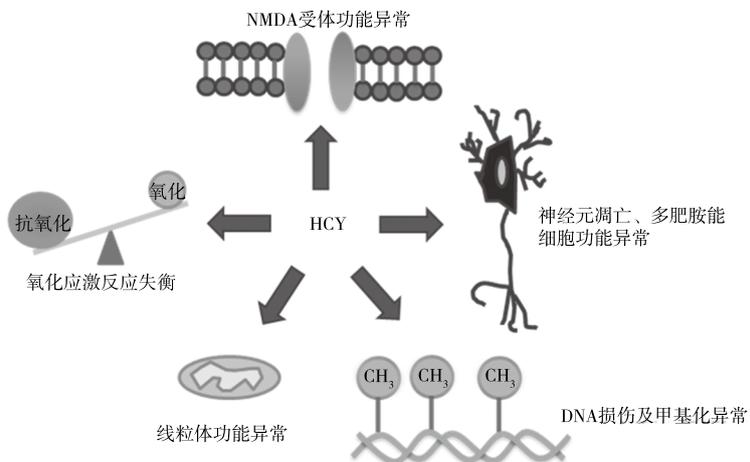


图2 同型半胱氨酸在精神分裂症中的作用机制示意图

素作为预防性药品降低精神分裂或阿尔茨海默病患者的Hcy水平的治疗是否有效。即使降低Hcy水平的疗法在10%的病例中成功,每年也将会数十万人免于罹患痴呆^[41]。除了给患者及家属造成痛苦,降低生活质量之外,精神分裂症或痴呆会造成巨大的经济负担。因此,提示监测Hcy水平并采取适当针对性预防措施具有重要价值。

2. 氨基酸的预防性治疗:氨基酸水平的紊乱与精神分裂症的发生发展有关。甘氨酸、丝氨酸、谷氨酸、半胱氨酸等氨基酸在星形胶质细胞线粒体中发挥重要作用,不仅参与Hcy代谢,还参与谷胱甘肽的形成。谷胱甘肽是一种重要的抗氧化剂,它的缺乏可导致ROS增加,导致DNA损伤,并导致星形胶质细胞线粒体膜脂质过氧化,影响细胞膜转运,而且会干扰精神分裂症患者神经元细胞的线粒体酶活性^[42]。有部分实验研究将氨基酸用于精神分裂症的辅助治疗,如D-型氨基酸氧化酶抑制剂通过阻止D-型氨基酸(主要是D-型丝氨酸)的降解和过氧化氢的生成,在治疗精神分裂症症状和认知障碍与镇痛等方面均表现出较好的疗效^[43-44]。D-型丝氨酸是NMDA受体甘氨酸位点的内源性激动剂,具有调节NMDA受体的功能,可能用于治疗癫痫、精神分裂症等^[45]。

总之,Hcy与多个系统疾病联系密切。精神分裂症患者体内Hcy水平升高,Hcy通过参与蛋氨酸循环、叶酸循环和半胱氨酸的转硫化反应进行体内代谢,代谢途径中各因子水平的变化都可影响其水平,这些改变可能参与了精神分裂症的发生和发展,也可能为精神分裂症患者的治疗提供线索和依据。调节精神分裂症患者的氨基酸水平可能在预防精神分裂症疾病的发生发展中发挥一定作用。另外,不少抗精神病药物具有较严重的不良反应,如能将氨基酸、维生素和其他抗氧化剂作为辅助治疗,在一定程度上减少抗精神病药物的使用剂量或增加药物疗效,可能有非常重要的意义。

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 文献调研、文章撰写、修订为路钊,审校为李文标

参 考 文 献

- [1] 胡邀时. 同型半胱氨酸与常见临床疾病关系的研究进展[J]. 中国临床新医学, 2017, 10(8): 811-815. DOI: 10.3969/j.issn.1674-3806.2017.08.32.
Hu YS. Research progress of the relationship between homocysteine and common clinical diseases[J]. Chinese Journal of New Clinical Medicine, 2017, 10(8): 811-815.
- [2] 张文跃, 祁小飞. 同型半胱氨酸代谢失衡与精神分裂症[J]. 精神医学杂志, 2007, 20(3): 185-187. DOI: 10.3969/j.issn.1009-7201.2007.03.026.
- [3] 戴新国, 叶飞, 吴慧, 等. 慢性精神分裂症血清同型半胱氨酸与认知功能的关系[J]. 中国临床心理学杂志, 2015, 23(5): 865-866. DOI: 10.16128/j.cnki.1005-3611.2015.05.025.
- [4] Gilbody S, Lewis S, Lightfoot T. Methylenetetrahydrofolate reductase (MTHFR) genetic polymorphisms and psychiatric disorders: a HuGE review[J]. Am J Epidemiol, 2007, 165(1): 1-13. DOI: 10.1093/aje/kwj347.
- [5] Yoshino K, Nishide M, Sankai T, et al. Validity of brief food frequency questionnaire for estimation of dietary intakes of folate, vitamins B6 and B12, and their associations with plasma homocysteine concentrations[J]. Int J Food Sci Nutr, 2010, 61(1): 61-67. DOI: 10.3109/09637480903286363.
- [6] Frankenburg FR. The role of one-carbon metabolism in schizophrenia and depression[J]. Harv Rev Psychiatry, 2007, 15(4): 146-160. DOI: 10.1080/10673220701551136.
- [7] 戴卫健, 赵洪灿, 项国谦. 血清同型半胱氨酸和载脂蛋白水平检测及相关性分析[J]. 心脑血管病防治, 2016, 16(2): 150-152. DOI: 10.3969/j.issn.1009-816x.2016.02.25.
- [8] Stanger O, Fowler B, Piertz K, et al. Homocysteine, folate and vitamin B12 in neuropsychiatric diseases: review and treatment recommendations[J]. Expert Rev Neurother, 2009, 9(9): 1393-1412. DOI: 10.1586/ern.09.75.
- [9] Brown AS, Bottiglieri T, Schaefer CA, et al. Elevated prenatal homocysteine levels as a risk factor for schizophrenia[J]. Arch Gen Psychiatry, 2007, 64(1): 31-39. DOI: 10.1001/archpsyc.64.1.31.
- [10] 易峰, 毛静宇, 张洋洋, 等. 精神分裂症患者血浆同型半胱氨酸水平的Meta分析[J]. 中国神经精神疾病杂志, 2013, 39(8): 463-467. DOI: 10.3969/j.issn.1002-0152.2013.08.004.
Yi F, Mao JY, Zhang YY, et al. Plasma homocysteine level in schizophrenia: a meta-analysis[J]. Chinese Journal of Nervous and Mental Diseases, 2013, 39(8): 463-467.
- [11] Levine J, Timinsky I, Vishne T, et al. Elevated serum homocysteine levels in male patients with PTSD[J]. Depress Anxiety, 2008, 25(11): E154-E157. DOI: 10.1002/da.20400.
- [12] Levine J, Stahl Z, Sela BA, et al. Elevated homocysteine levels in young male patients with schizophrenia[J]. Am J Psychiatry, 2002, 159(10): 1790-1792. DOI: 10.1176/appi.ajp.159.10.1790.
- [13] Shorvon SD, Carney MW, Chanarin I, et al. The neuropsychiatry of megaloblastic anaemia[J]. Br Med J, 1980, 281(6247): 1036-1038. DOI: 10.1136/bmj.281.6247.1036.
- [14] Goff DC, Bottiglieri T, Arning E, et al. Folate, homocysteine, and negative symptoms in schizophrenia[J]. Am J Psychiatry, 2004, 161(9): 1705-1708. DOI: 10.1176/appi.ajp.161.9.1705.
- [15] Petronijević ND, Radonjić NV, Ivković MD, et al. Plasma homocysteine levels in young male patients in the exacerbation and remission phase of schizophrenia[J]. Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry, 2008, 32(8): 1921-1926. DOI: 10.1016/j.pnpbp.2008.09.009.
- [16] Misiak B, Frydecka D, Slezak R, et al. Elevated homocysteine level in first-episode schizophrenia patients--the relevance of family history of schizophrenia and lifetime diagnosis of cannabis abuse[J]. Metab Brain Dis, 2014, 29(3): 661-670. DOI: 10.1007/s11011-014-9534-3.
- [17] 陈旭梅, 朱琪玥, 张伟, 等. 首发精神分裂症患者血清叶酸、同型半胱氨酸水平及其与认知功能的关系[J]. 中华医学杂志, 2014, 94(13): 990-993. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0376-2491.2014.13.009.
Chen XM, Zhu QY, Zhang W, et al. Correlation between serum levels of homocysteine and folate and cognitive dysfunction in first-episode schizophrenics[J]. Natl Med J China, 2014, 94(13):

- 990-993.
- [18] 刘亚菲, 王亚萍, 张佩芬, 等. 首发精神分裂症患者血清同型半胱氨酸水平、胰岛素抵抗与认知功能的关系[J]. 中华医学杂志, 2018, 98(3): 191-195. DOI: 10.3760/ema.j.issn.0376-2491.2018.03.007.
Liu YF, Wang YP, Zhang PF, et al. Correlation of serum level of homocysteine and insulin resistance with cognitive dysfunction in first-episode schizophrenics[J]. Natl Med J China, 2018, 98(3): 191-195.
- [19] 范宁. 抗精神病药物对首发未服药精神分裂症患者血清Hcy的影响[D]. 唐山: 河北联合大学, 2015.
- [20] 刘勇, 唐亚梅, 张向晖, 等. MK-801诱导的精神分裂症大鼠脑组织PV、GAD67和KCC2的表达变化[J]. 中国当代儿科杂志, 2012, 14(11): 869-874.
Liu Y, Tang YM, Zhang XH, et al. Changes in expression levels of PV, GAD67 and KCC2 in the brain tissue of rats with schizophrenia induced by MK-801 [J]. Chinese Journal of Contemporary Pediatrics, 2012, 14(11): 869-874.
- [21] 颜慧, 李树玲, 苏瑞斌, 等. 药物诱发性精神分裂症小鼠模型的建立与应用[J]. 药学报, 2013, 48(4): 484-488.
Yan H, Li SL, Su RB, et al. Establishment and application of a mouse model for drug-induced schizophrenia[J]. Acta Pharmaceutica Sinica, 2013, 48(4): 484-488.
- [22] Zhang D, Lipton SA. L-homocysteic acid selectively activates N-methyl-D-aspartate receptors of rat retinal ganglion cells[J]. Neurosci Lett, 1992, 139(2): 173-177. DOI: 10.1016/0304-3940(92)90545-i.
- [23] Lipton SA, Kim WK, Choi YB, et al. Neurotoxicity associated with dual actions of homocysteine at the N-methyl-D-aspartate receptor[J]. Proc Natl Acad Sci U S A, 1997, 94(11): 5923-5928. DOI: 10.1073/pnas.94.11.5923.
- [24] Alam Z, Coombes N, Waring RH, et al. Plasma levels of neuroexcitatory amino acids in patients with migraine or tension headache[J]. J Neurol Sci, 1998, 156(1): 102-106. DOI: 10.1016/S0022-510X(98)00023-9.
- [25] 徐秀杰. 同型半胱氨酸、叶酸和维生素B12与精神分裂症的关系[J]. 中国医药指南, 2018, 16(3): 93-94.
- [26] Arroll MA, Wilder L, Neil J. Nutritional interventions for the adjunctive treatment of schizophrenia: a brief review[J]. Nutr J, 2014, 13: 91. DOI: 10.1186/1475-2891-13-91.
- [27] Malik A, Saleem S, Basit Ashraf MA, et al. 1, 25-dihydroxyvitamin D3, a potential role player in the development of thyroid disorders in schizophrenics[J]. Pak J Med Sci, 2016, 32(6): 1370-1374. DOI: 10.12669/pjms.326.11157.
- [28] Kriebitzsch C, Verlinden L, Eelen G, et al. 1, 25-dihydroxyvitamin D3 influences cellular homocysteine levels in murine preosteoblastic MC3T3-E1 cells by direct regulation of cystathionine β -synthase[J]. J Bone Miner Res, 2011, 26(12): 2991-3000. DOI: 10.1002/jbmr.493.
- [29] Wang F, Sun Z, Cui L, et al. Anterior cingulum abnormalities in male patients with schizophrenia determined through diffusion tensor imaging[J]. Am J Psychiatry, 2004, 161(3): 573-575. DOI: 10.1176/appi.ajp.161.3.573.
- [30] Hossain GS, van Thienen JV, Werstuck GH, et al. TDAG51 is induced by homocysteine, promotes detachment-mediated programmed cell death, and contributes to the development of atherosclerosis in hyperhomocysteinemia[J]. J Biol Chem, 2003, 278(32): 30317-30327. DOI: 10.1074/jbc.M212897200.
- [31] Zhou J, Werstuck GH, Lhoták S, et al. Hyperhomocysteinemia induced by methionine supplementation does not independently cause atherosclerosis in C57BL/6J mice[J]. FASEB J, 2008, 22(7): 2569-2578. DOI: 10.1096/fj.07-105353.
- [32] 何志勇, 王小同. 同型半胱氨酸诱导内皮细胞凋亡的研究进展[J]. 中国脑血管病杂志, 2005, 2(3): 141-143. DOI: 10.3969/j.issn.1672-5921.2005.03.015.
He ZY, Wang XT. Advance in research on apoptosis of endothelial cell induced by homocysteine[J]. Chinese Journal of Cerebrovascular Diseases, 2005, 2(3): 141-143.
- [33] 朱鹏立, 尚秀玲, 蒋娜, 等. 白藜芦醇对动脉粥样硬化兔 Fas/FasL凋亡途径的影响[J]. 临床心血管病杂志, 2009, 25(12): 945-948. DOI: 10.3969/j.issn.1001-1439.2009.12.020.
Zhu PL, Shang XL, Jiang N, et al. Effects of resveratrol on Fas/FasL apoptotic pathway in rabbits with atherosclerosis[J]. Journal of Clinical Cardiology, 2009, 25(12): 945-948.
- [34] Suhara T, Fukuo K, Yasuda O, et al. Homocysteine enhances endothelial apoptosis via upregulation of Fas-mediated pathways[J]. Hypertension, 2004, 43(6): 1208-1213. DOI: 10.1161/01.HYP.0000127914.94292.76.
- [35] 张晨, 禹顺英, 谢斌. 同型半胱氨酸与精神分裂症的研究进展[J]. 上海精神医学, 2010, 22(3): 175-176, 188. DOI: 10.3969/j.issn.1002-0829.2010.03.017.
Zhang C, Yu SY, Xie B. Research progress of homocysteine and schizophrenia[J]. Shanghai Archives of Psychiatry, 2010, 22(3): 175-176, 188.
- [36] Poddar R, Sivasubramanian N, DiBello PM, et al. Homocysteine induces expression and secretion of monocyte chemoattractant protein-1 and interleukin-8 in human aortic endothelial cells: implications for vascular disease[J]. Circulation, 2001, 103(22): 2717-2723. DOI: 10.1161/01.cir.103.22.2717.
- [37] Moustafa AA, Hewedi DH, Eissa AM, et al. Corrigendum: Homocysteine levels in schizophrenia and affective disorders-focus on cognition[J]. Front Behav Neurosci, 2015, 9: 81. DOI: 10.3389/fnbeh.2015.00081.
- [38] Moretti R, Caruso P. The Controversial Role of Homocysteine in Neurology: From Labs to Clinical Practice[J]. Int J Mol Sci, 2019, 20(1). DOI: 10.3390/ijms20010231.
- [39] Wang HX, Wahlin A, Basun H, et al. Vitamin B(12) and folate in relation to the development of Alzheimer's disease[J]. Neurology, 2001, 56(9): 1188-1194. DOI: 10.1212/wnl.56.9.1188.
- [40] Zhao X, Zhang M, Li C, et al. Benefits of Vitamins in the Treatment of Parkinson's Disease[J]. Oxid Med Cell Longev, 2019, 2019: 9426867. DOI: 10.1155/2019/9426867.
- [41] Smith AD. Homocysteine, B vitamins, and cognitive deficit in the elderly[J]. Am J Clin Nutr, 2002, 75(5): 785-786. DOI: 10.1093/ajcn/75.5.785.
- [42] Saleem S, Shaukat F, Gul A, et al. Potential role of amino acids in pathogenesis of schizophrenia[J]. Int J Health Sci (Qassim), 2017, 11(3): 63-68.
- [43] 谢谨, 谢东升, 傅磊, 等. D-型氨基酸氧化酶抑制剂的发展[J]. 现代生物医学进展, 2016, 16(13): 2582-2588. DOI: 10.13241/j.cnki.pmb.2016.13.047.
Xie J, Xie DS, Fu L, et al. Development of D-Amino Acid Oxidase Inhibitors[J]. Progress in Modern Biomedicine, 2016, 16(13): 2582-2588.
- [44] 谢东升. 新型D型氨基酸氧化酶抑制剂的设计、合成与镇痛活性研究[D]. 上海: 上海交通大学, 2014.
- [45] 陈忠炜. D-型氨基酸肾脏毒性研究[D]. 上海: 上海交通大学, 2013.

(收稿日期: 2019-02-25)

(本文编辑: 戚红丹)