

非酶类抗氧化物在精神分裂症发病机制中作用的研究进展

房策 曾波涛

266000 青岛大学第十四临床医学院(房策、曾波涛); 266071 青岛优抚医院精神科(房策);

266034 青岛市精神卫生中心临床心理科(曾波涛)

通信作者: 曾波涛, Email: zbt01@126.com

DOI: 10.3969/j.issn.1009-6574.2020.02.013

【摘要】 近几年来针对精神分裂症和氧化应激的关联, 有国内外学者进行了大量研究和实践。现对氧化应激在精神分裂症发病机制中的作用以及非酶类抗氧化物对精神分裂症的可能影响的相关文献进行归纳, 分析抗氧化剂在抗氧化防御系统的影响和与精神分裂症的相关性, 进一步拓宽对精神分裂症的认识, 为探讨精神分裂症的治疗新方法提供理论基础。

【关键词】 精神分裂症; 氧化应激; 非酶类抗氧化物; 活性物质; 综述

基金项目: 山东省医药卫生科技发展计划项目(2017WS115); 青岛市医药科研指导计划(2016-WJZD068)

Role of nonenzymatic antioxidants in the pathogenesis of schizophrenia Fang Ce, Zeng Botao

The 14th School of Clinical Medicine, Qingdao University, Qingdao 266000, China (Fang C, Zeng BT);

Psychology Department, Qingdao Youfu Hospital, Qingdao 266071, China (Fang C); Department of Clinical

Psychology, Mental Health Center of Qingdao, Qingdao 266034, China (Zeng BT)

Corresponding author: Zeng Botao, Email: zbt01@126.com

【Abstract】 In recent years, a large number of studies and practices have been conducted on the relationship between schizophrenia and oxidative stress. This review summarizes the related literature on the role of oxidative stress in the pathogenesis of schizophrenia and the possible effects of non-enzymatic antioxidants on schizophrenia, analyzes the effect of antioxidants on the antioxidant defense system and its correlation with schizophrenia, thus further broadening our understanding of schizophrenia and providing a theoretical basis for the development of novel treatment of schizophrenia.

【Key words】 Schizophrenia; Oxidative stress; Non-enzymatic antioxidants; Active substance; Review

Fund Programs: Health Science and Development Program of Shandong Province (2017WS115); Qingdao Medical and Health Scientific Research Guidance Program (2016-WJZD068)

精神分裂症是一种慢性、严重致残的精神疾病, 但发病机制仍不十分明确, 多巴胺假说在发病假说中一直占据主导地位。而近年来越来越多的证据表明, 氧化应激(oxidative stress)可能参与精神分裂症的发病机制。氧化应激是细胞和组织的氧化和抗氧化系统之间失去平衡的状态, 导致活性物质的过量产生。在正常生理条件下, 活性物质所致损伤可经由抗氧化防御系统(antioxidant defense system, AODS), 即一系列酶及非酶类组件修正, 使得氧化和抗氧化系统恢复平衡。如果抗氧化防御能力降低或

活性物质生成过多, 相对过量的活性物质会攻击细胞蛋白、脂质和核酸, 导致细胞功能障碍, 包括能量代谢的丧失、细胞信号和细胞周期控制的改变、基因突变、细胞运输机制的改变以及整体生物活性的降低、免疫激活和炎症。

一、氧化应激

(一) 活性物质

活性物质包括活性氧(reactive oxygen species, ROS)、活性氮(reactive nitrogen species, RNS), 通常在细胞氧代谢过程中产生, 但在许多情况下, 它们

也可能参与许多氧化应激的病理过程。

ROS是一类由氧形成、并在分子组成上含有氧且化学性质比氧自身活泼的物质的总称。在某些病理生理情况下,如线粒体病理性受损、线粒体功能障碍、线粒体呼吸链中的电子传输机制受损的情况下,就会使得电子在未能传递到末端氧化酶之前漏出呼吸链而导致活性氧形成加速。活性氧主要包括一种激发态的氧分子,即单线态氧分子($^1\text{O}_2$),它与蛋白质、不饱和脂肪和某些核酸中的组氨酸和半胱氨酸基发生快速反应;3种含氧的自由基,即超氧阴离子自由基(O_2^-)、羟自由基($\cdot\text{OH}$)和氢过氧自由基(HO_2);两种过氧化物,即过氧化氢(H_2O_2)和过氧化脂质(ROOH)^[1]。

自由基(free radical)是单独存在的,具有不配对电子的离子、原子或分子基团。它对机体的影响有两重性^[2],在低中浓度时自由基对细胞反应和免疫功能产生有益的影响,如调节花生四烯酸的代谢、刺激吞噬细胞和中性粒细胞的吞噬杀菌功能以及免疫过程;而在高浓度时,它们会产生氧化应激,这是一种有害的过程,表现在可使许多生物大分子如核酸、蛋白质、膜多聚不饱和脂肪酸等引起超氧化反应,生物大分子出现交联或断裂引起细胞结构和功能的破坏,并导致越来越多的疾病。自由基会在一定程度上诱导代谢酶的活性,而过量的自由基如超氧离子和羟基自由基则会反过来损伤酶,从而积累更多的自由基,继而导致细胞膜损伤。Korotkova等^[3]通过荧光测定法分析了精神分裂症患者与健康对照组血清中羟自由基的含量,发现健康人血清中羟自由基浓度明显低于精神分裂症患者。

H_2O_2 是自由基的前体,有研究表明, H_2O_2 可以抑制海马体突触前 Ca^{2+} 内流,从而导致递质释放减少^[4-5]。在过渡金属(如 Fe^{2+} 、 Fe^{3+} 或 Cu^+)催化的芬顿反应中, H_2O_2 转化为羟自由基,并进一步参与自由基链反应,有研究证明, H_2O_2 对海马体中诱发的突触后群峰电位的抑制与金属离子催化的羟自由基的形成有关^[6]。它可以被抗氧化酶(过氧化氢酶、谷胱甘肽过氧化物酶等)迅速破坏。

活性氮主要包括一氧化氮(NO)、二氧化氮(NO_2)及过氧亚硝基阴离子(ONOO^-), NO 作为细胞内信号传递的重要信使分子,参与调节细胞的新陈代谢,但同时它也可与超氧阴离子(O_2^-)快速反应生成 ONOO^- 。而 ONOO^- 是一种强氧化剂,参与许多病理生理过程,它可以自由扩散穿过磷脂膜双层与目标底物反应,与生物底物的反应包括蛋白质中酪氨酸

残基的硝化、氧化还原金属中心、DNA、脂类、蛋氨酸等,它能氧化巯基并产生与脱氧核糖和二甲基亚砷反应的羟自由基,诱导膜脂过氧化^[7]。 ONOO^- 与DNA之间的反应导致嘌呤和嘧啶碱基的多种氧化产物,如8-硝基鸟苷($8\text{-NO}_2\text{-G}$)是由 ONOO^- 与DNA反应形成的,该类产物在细胞内的形成会导致细胞毒性,有研究发现,8- $\text{NO}_2\text{-G}$ 在许多病理状态下形成增加,可诱变DNA错误编码并能干扰RNA的功能和代谢,同时硝化鸟嘌呤核苷和核苷酸可能通过产生各种还原酶介导的超氧化物而导致氧化应激^[8]。

(二) 抗氧化剂

抗氧化剂是具有还原性并且能够抑制靶分子自动氧化、抑制自由基链式反应的物质,它由一系列非酶和酶成分组成。按照其作用部位和作用性质分为两大类^[9]:(1)能与自由基反应使之还原成非自由基的抗氧化剂称为自由基清除剂,如特殊的巯基硫辛酸、维生素C、酚类化合物、谷胱甘肽前体和N-乙酰半胱氨酸(N-acetylcysteine, NAC)等;(2)可以阻断自由基生成的防御性抗氧化剂,如超氧化物歧化酶(superoxide dismutase, SOD)、过氧化氢酶、谷胱甘肽过氧化物酶、铜蓝蛋白等。

1. 酶类抗氧化剂:在抗氧化防御系统中关键的抗氧化酶包括SOD、过氧化氢酶、过氧化物还原酶、谷胱甘肽过氧化物酶、谷胱甘肽硫转移酶等。

SOD可以催化超氧阴离子自由基生成氧和 H_2O_2 。过氧化物还原酶是新近发现的一类过氧化物酶^[10],可将 H_2O_2 还原为水,同时还具有自然杀伤细胞活性,可以参与细胞增殖和分化、凋亡和细胞信号传导。当氧化应激时,过氧化物还原酶蛋白家族的基因表达上调,以参与自由基的反应拦截和活性氧的消除。而硒依赖的谷胱甘肽过氧化物酶,可以使过氧化氢或过氧化物与还原型谷胱甘肽反应生成水或毒性较小的醇类,保护细胞生物膜,防止脂质过氧化。

2. 非酶类抗氧化剂:非酶类抗氧化剂在整个抗氧化防御系统中扮演重要角色,可以分为脂溶性抗氧化剂、水溶性抗氧化剂、蛋白性抗氧化剂等。脂溶性抗氧化剂包括维生素E、 β -胡萝卜素、辅酶Q、固醇类激素等。水溶性抗氧化剂包括维生素C、谷胱甘肽、尿酸、色氨酸代谢产物等。蛋白性抗氧化剂主要有白蛋白、胆红素、胆红素氧化代谢物等。其中,白蛋白、尿酸和维生素C由于在血液中相对于其他抗氧化剂的浓度高,因而在总抗氧化能力中起到突出作用。

(三) 氧化应激损伤

与其他器官相比, 大脑对氧化应激的损伤更加敏感^[11]。人脑细胞消耗人体 20% 的氧气, 但只占体重的 2%, 因此, 在氧化代谢过程中活性氧在脑内会以较高的速率产生。另外, 大脑某些区域的铁含量较高, 可以催化活性氧的生成, 而脑内富含不饱和脂肪酸, 也较易发生脂质过氧化反应。同时, 大脑内 SOD、过氧化氢酶和谷胱甘肽过氧化物酶活性较其他脏器相比, 只有低至中等水平, 一旦成人脑中神经元发生损伤, 很难通过产生新的神经元来弥补。

多项研究表明, 精神分裂症患者血液中存在脂质过氧化和总抗氧化防御能力的降低^[12-13], 一项荟萃分析也证实了这一点^[14]。Prabakaran 等^[15]的研究发现, 在精神分裂症患者的前额叶皮层中, 11 个电子传递链(electron transport chain, ETC)复合体 I、4 个 ETC 复合体 III 和 11 个 ETC 复合体 IV 的核编码亚基显著下调, 而线粒体 ETC 复合物的表达和活性已被证明与 ROS 的生成高度相关, 抑制 ETC 活性可增加 ROS 的生成, 降低与 ETC 相关的基因表达, 提示线粒体功能障碍和氧化应激与精神分裂症的病理生理学密切相关; 研究还发现, 氧和 ROS 代谢通路显著增强, 提示精神分裂症大脑前额叶皮质内 ROS 和氧化应激产生水平增加; 通过核磁共振代谢组学发现, 氧化应激标记物牛磺酸在精神分裂症患者大脑中增加, 随着细胞 ROS 和缺氧程度的增加, 牛磺酸的激增也被证明是最明显的, 在清除自由基中起重要作用的 SOD 及谷胱甘肽途径也在转录水平上显著上调; 而脂肪酸代谢酶的增加预示了细胞膜和鞘磷脂受到过氧化损伤, 证实了氧化应激和自由基介导的神经毒性参与了精神分裂症的发病机制。

二、非酶类抗氧化物在精神分裂症中的作用

血浆中的非酶类抗氧化剂水平对总抗氧化能力有重要影响, 虽然不同的抗氧化剂在抗氧化防御系统中起着不同的特殊作用, 但这些抗氧化剂亦可以通过协同作用, 为器官提供抗氧化损伤的协同保护。

1. 白蛋白: 一些氧化模型表明, 白蛋白在抗氧化功能中起着关键作用^[16]。它作为一种循环抗氧化剂, 白蛋白的许多抗氧化活性源于其配体(如金属离子、脂肪酸、药物和激素)结合能力, 是一种主要的细胞外抗氧化剂。白蛋白和血浆中的铜蓝蛋白、铁蛋白、转铁蛋白等一起参与抗氧化防御的第一道防线, 这些蛋白质通过结合过渡金属离子(如铁和铜)来抑制新的活性物质的形成, 防止脂质过氧化, 它不能抑制铁蛋白依赖的羟自由基的形成, 但可以

通过使铜离子与自身结合来保护目标免受铜依赖的羟自由基的伤害。同时, 白蛋白作为一种多功能的抗氧化蛋白, 也可以清除自由基。

有研究表明, 精神分裂症患者血清白蛋白分子结合区域的性质发生了显著变化^[17], 白蛋白结合位点的构象状态受到明显的干扰^[18], 可能导致蛋白-配体相互作用的改变, 损害白蛋白的主要功能(转运和解毒), 并加重内毒素中毒。Uzbekov 等^[19]研究也表明, 与健康对照组相比, 首发未治疗的精神分裂症患者(first episode drug-naive schizophrenic, FES) A3 区白蛋白结合位点结合探针的荧光衰减时间明显缩短, 且两组间的核磁共振氢谱(¹H-NMR)有明显差异, 提示 FES 患者中血清白蛋白分子构象发生改变, 白蛋白转运功能受到干扰, FES 患者中巯基白蛋白分子的反应能力明显低于健康人, 提示了 FES 患者抗氧化白蛋白性能的失调。

Müller 和 Ackenheil^[20]发现, 精神分裂症患者脑脊液中白蛋白含量增加, 这可能由于血脑屏障的通透性增加所致, 脑脊液白蛋白的含量越高, 精神分裂症的阴性症状越严重, 而且异常的白蛋白可能与病程无关。

在一项前瞻性的研究中, 白蛋白作为一项应激相关生物标志物, 被发现与个体发生精神分裂症的风险相关^[21]。在精神分裂症高危个体中, 白蛋白水平降低。由于白蛋白具有自由基捕获特性, 并且是氧化应激的主要血浆靶目标^[16], 因此, 白蛋白水平的降低表明这些个体的抗氧化机制可能存在受损, 同时提示了白蛋白在精神分裂症发病机制中具有保护作用。

2. 胆红素: 胆红素是体内铁卟啉化合物的主要分解代谢产物。过量的胆红素对人体产生毒性作用, 但正常代谢的胆红素是最有效的内源性抗氧化剂之一, 可以清除超氧化物和过氧化物自由基, 虽然含量较少, 但它的作用强大, 抗氧化能力甚至优于白蛋白和维生素 E。此外, 胆红素还可以诱导血红素加氧酶合成, 刺激血红素加氧酶-胆红素途径, 增强细胞对活性物质的抵抗能力, 在氧化应激中起到重要的保护作用。

有多项研究显示精神分裂症患者血清胆红素水平的升高^[22-23], 但同时也有多项研究显示, 精神分裂症患者存在血清胆红素水平的明显降低^[24-25]。Vitek 等^[26]在研究中剔除了药物治疗或肝病继发的肝功能异常的混杂因素后, 也同样证实了与对照组相比, 精神分裂症患者血清胆红素水平的显著下降,

这可能是由于精神分裂症伴随的氧化应激增加导致胆红素消耗增加。

胆红素与活性氧反应可以生成胆红素氧化代谢物(biopyrrins, BPn)。Miyaoaka等^[27]比较了精神分裂症与抑郁症患者尿中BPn含量,发现精神分裂症患者尿BPn均值显著高于抑郁症患者,且尿BPn与精神分裂症患者简易精神评定量表(The Brief Psychiatric Rating Scale, BPRS)得分存在相关性。也有研究表明,胆红素的氧化代谢物含量在首发未治疗的精神分裂症患者明显增加,经抗精神病药物治疗后,其含量伴随精神性症状的缓解而降低,进一步证实了胆红素继发性消耗增多与氧化应激密切相关^[28]。

3. 尿酸: 尿酸是人体嘌呤分解代谢的终产物。AMP和GMP经系列反应生成黄嘌呤,后者在黄嘌呤氧化酶的作用下生成尿酸。它是一种选择性的抗氧化剂,促进线粒体的抗氧化防御,能够与羟自由基反应抑制脂质过氧化,中和过氧亚硝酸盐抑制蛋白质硝化,自身转化为无害产物。早期研究表明,一些疾病中的进行性线粒体损伤与嘌呤的分解代谢产物尿酸水平的下降是同步的,提示嘌呤代谢可能是线粒体对抗氧化应激的一种稳态反应^[29]。相关研究表明,这种稳态反应在首发未治疗的精神分裂症患者中被改变^[30]。

尿酸水平的降低预示了机体对抗超氧化物及过氧亚硝酸盐等的能力降低。Yao等^[31]首次对精神分裂症患者的选择性抗氧化剂尿酸水平进行了研究,在研究中发现,精神分裂症患者血浆尿酸水平较对照组有明显下降,且尿酸的这种变化与患者总抗氧化活性的状态呈显著正相关。一项纳入15项临床研究的Meta分析也显示了与上述研究相一致的结果,提示了精神分裂症患者尿酸水平的降低^[32]。

但精神分裂症患者的氧化应激损伤可能并非一成不变。Solberg等^[33]进行了一项为期5年的随访研究,发现在疾病稳定期,患者血尿酸的水平高于健康对照,提示在精神分裂症的病程发展过程中,患者的抗氧化水平发生了变化,表明氧化还原的调节是动态的。

4. 谷胱甘肽: 谷胱甘肽是一种含 γ -酰胺键的三肽,由谷氨酸、半胱氨酸及甘氨酸通过 γ -谷氨酰半胱氨酸合成酶(γ -glutamyl cystein synthetase, GCS, GSHI)以及谷胱甘肽合成酶(glutathione synthetase, GSHII)催化所合成。分子中半胱氨酸残基上的巯基是主要功能基团。此巯基具有还原性使

谷胱甘肽成为体内重要的抗氧化剂,保护体内含巯基的蛋白质或酶分子免受氧化剂尤其是过氧化物的损害,以帮助维持正常的生物活性。体内的谷胱甘肽大部分以还原型存在,由烟酰胺腺嘌呤二核苷酸磷酸(nicotinamide adenine dinucleotide phosphate, NADPH, 还原型辅酶II)参与维持其还原状态。二分子的谷胱甘肽可以在谷胱甘肽过氧化物酶的催化下脱氢氧化形成氧化型谷胱甘肽(GSSG),与此同时,细胞内的 H_2O_2 被还原生成 H_2O ;而氧化型谷胱甘肽在谷胱甘肽还原酶(glutathione reductase, GR)及辅酶NADPH作用下还原成谷胱甘肽。谷胱甘肽的分解由 γ -谷氨酰转肽酶(γ -glutamyl transpeptidase, γ -GT, GGT)、 γ -谷氨酰环转移酶(γ -glutamyl cyclotransferase, GCT)和5-氧脯氨酸酶(5-oxoprolinase)及一个细胞内肽酶(protease)所催化,通过 γ -谷氨酰基循环完成谷胱甘肽的再合成。

谷胱甘肽是大脑中重要的细胞内抗氧化剂,对脑细胞健康的维持有确切的作用。Raffa等^[34]进行的一项病例对照研究发现,与健康对照组相比,未经抗精神病药物治疗的精神分裂症患者及经治疗的精神分裂症患者血液中的谷胱甘肽均有下降,而未经治疗组的下降程度更为显著,大脑内谷胱甘肽的下降暗示了精神分裂症患者的大脑易受到氧化应激的影响。此外还发现,治疗及未治疗精神分裂症患者的血浆总谷胱甘肽(total glutathione, GSht)及还原型谷胱甘肽(GSHr)水平与症状严重程度呈负相关,这表明血浆谷胱甘肽水平的降低可以被认为是精神分裂症严重程度的生物学指标。

在一项双盲、随机对照试验中,给予慢性精神分裂症患者口服谷胱甘肽的前体物质n-乙酰半胱氨酸(N-acetyl cysteine, NAC)治疗后,患者的PANSS阴性症状量表分数有显著降低^[35]。Sepehrmanesh等^[36]进行的NAC治疗试验中,精神分裂症患者的认知功能,如注意力、短期和工作记忆、执行功能和处理速度等都有了一定程度的改善。这些结果预示了精神分裂症患者改善谷胱甘肽减少相关症状的治疗新思路。

γ -谷氨酰半胱氨酸合成酶(GCS)是谷胱甘肽合成过程的限速酶,GCS水平与 γ -谷氨酰半胱氨酸合成酶催化亚单位(GCLC)的基因表达水平有关。有研究通过GCLC基因三核苷酸重复序列(TNR)多态性的遗传分析提示^[37],这种多态性基因型与精神分裂症显著相关,疾病相关基因型的受试者GCLC蛋白表达、GCL活性和谷胱甘肽含量更低,在氧化

应激条件下,精神分裂症患者应激细胞的GCL活性受损,其活性降低与GCLC蛋白表达降低相关,从而揭示了精神分裂症患者谷胱甘肽缺陷的遗传来源,也揭示了精神分裂症患者氧化抗氧化失调失衡的遗传基础。

5. 维生素C: 维生素C具有强还原性,能起到保护巯基的作用,使巯基酶的-SH维持还原状态,也可以在谷胱甘肽还原酶的作用下,促使氧化型谷胱甘肽转化为还原型谷胱甘肽,从而起到抗脂质过氧化、保护细胞膜的作用。它还可以通过抗坏血酸循环,使维生素E自由基被还原为维生素E,再次参与细胞的氧化防御,故而可以作为维生素E抗氧化作用的增效剂。

有研究显示,在抗坏血酸负荷试验中,精神分裂症患者血浆维生素C含量及尿中维生素C排泄量较对照组显著下降,提示了试验组体内维生素C储备的缺失^[38];而服用70 mg抗坏血酸治疗1个月后,试验组尿中维生素C排泄量仍存在着显著降低;治疗剂量改为1 g后,才基本消除了组间差异。这表明与健康人群相比,精神分裂症患者可能对维生素C的需求水平更高。一项纳入170例精神分裂症患者的病例对照研究发现,病程较长的患者血清中维生素C的含量较对照组显著降低,维生素C含量与精神分裂症的病程呈现出负相关,可能提示了氧化应激在精神分裂症病程中的改变以及抗氧化剂的消耗^[39]。Heiser等^[40]在一项试点研究中,发现奥氮平、氯氮平及氟哌啶醇等抗精神病药可以使ROS的生成显著增加,而维生素C则能降低测试药物ROS的产生,证明了维生素C的保护能力。

综上所述,大量研究证实,精神分裂症与氧化应激及非酶类抗氧化物之间存在着内在关联,其机制尚不完全明确,仍有许多区域值得去探索和思考。而从精神分裂症患者氧化应激损伤及抗氧化防御体系入手,也为精神分裂症的治疗提供了新思路 and 着手点。

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 文献检索、整理及论文撰写为房策,论文修订及审校为曾波涛

参 考 文 献

- [1] 林金明, 屈锋, 单孝全. 活性氧测定的基本原理与方法[J]. 分析化学, 2002, 30(12): 1507-1514. DOI: 10.3321/j.issn: 0253-3820.2002.12.026.
- [2] Liu GT. Oxygen radicals and antioxidants[J]. Chinese Pharmacological Bulletin, 1988, 4(6): 324-327. DOI: 10.3321/j.issn: 1001-1978.1988.06.002.
- [3] Korotkova EI, Misini B, Dorozhko EV, et al. Study of OH radicals in human serum blood of healthy individuals and those with pathological schizophrenia[J]. Int J Mol Sci, 2011, 12(1): 401-410. DOI: 10.3390/ijms12010401.
- [4] Chen BT, Avshalumov MV, Rice ME. H₂O₂ is a novel, endogenous modulator of synaptic dopamine release[J]. J Neurophysiol, 2001, 85(6): 2468-2476. DOI: 10.1152/jn.2001.85.6.2468.
- [5] Pellmar TC. Peroxide alters neuronal excitability in the CA1 region of guinea-pig hippocampus in vitro[J]. Neuroscience, 1987, 23(2): 447-456. DOI: 10.1016/0306-4522(87)90068-6.
- [6] Avshalumov MV, Chen BT, Rice ME. Mechanisms underlying H₂O₂-mediated inhibition of synaptic transmission in rat hippocampal slices[J]. Brain Research, 2000, 882(1/2, 3): 86-94. DOI: 10.1016/S0006-8993(00)02835-3.
- [7] Radi R, Beckman JS, Bush KM, et al. Peroxynitrite-induced membrane lipid peroxidation: the cytotoxic potential of superoxide and nitric oxide[J]. Arch Biochem Biophys, 1991, 288(2): 481-487. DOI: 10.1016/0003-9861(91)90224-7.
- [8] Ohshima H, Sawa T, Akaike T. 8-nitroguanine, a product of nitrative DNA damage caused by reactive nitrogen species: formation, occurrence, and implications in inflammation and carcinogenesis[J]. Antioxid Redox Signal, 2006, 8(5/6): 1033-1045. DOI: 10.1089/ars.2006.8.1033.
- [9] 刘耕陶. 氧自由基损伤与抗氧化剂[J]. 基础医学与临床, 1988, 8(2): 83-84, 90. DOI: 10.16352/j.issn.1001-6325.1988.02.005.
- [10] 章波, 向渝梅, 白云. 抗氧化蛋白Peroxiredoxin家族研究进展[J]. 生理科学进展, 2004, 35(4): 352-355. DOI: 10.3321/j.issn: 0559-7765.2004.04.016.
- [11] Zhang B, Xiang YM, Bai Y. Progress in the study of anti-oxidant peroxiredoxin family[J]. Progress in Physiological Sciences, 2004, 35(4): 352-355.
- [12] Dringen R. Metabolism and functions of glutathione in brain[J]. Progress in Neurobiology, 2000, 62(6): 649-671. DOI: 10.1016/S0301-0082(99)00060-x.
- [13] Dietrich-Muszalska 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.
- [14] Yao JK, Reddy R, McElhinny LG, et al. Reduced status of plasma total antioxidant capacity in schizophrenia[J]. Schizophr Res, 1998, 32(1): 1-8. DOI: 10.1016/S0920-9964(98)00030-9.
- [15] Flatow J, Buckley P, Miller BJ. Meta-analysis of oxidative stress in schizophrenia[J]. Biol Psychiatry, 2013, 74(6): 400-409. DOI: 10.1016/j.biopsych.2013.03.018.
- [16] Prabakaran S, Swatton JE, Ryan MM, et al. Mitochondrial dysfunction in schizophrenia: evidence for compromised brain metabolism and oxidative stress[J]. Mol Psychiatry, 2004, 9(7): 684-697, 643. DOI: 10.1038/sj.mp.4001511.
- [17] Roche M, Rondeau P, Singh NR, et al. The antioxidant

- properties of serum albumin[J]. FEBS Lett, 2008, 582(13): 1783-1787. DOI: 10.1016/j.febslet.2008.04.057.
- [17] Gryzunov YA, Syrejschchikova TI, Komarova MN, et al. Serum albumin binding sites properties in donors and in schizophrenia patients: the study of fluorescence decay of the probe K-35 using S-60 synchrotron pulse excitation[J]. Nucl Instrum Meth A, 2000, 448(1/2): 478-482. DOI: 10.1016/S0168-9002(99)00720-2.
- [18] Uzbekov M, Gryzunov Y, Misionzhnik E, et al. P03-210 Conformation of albumin binding sites are disturbed in schizophrenia[J]. Eur Psychiatry, 2009, 24(1): S1209. DOI: 10.1016/S0924-9338(09)71442-7.
- [19] Uzbekov M, Syrejschchikova T, Babushkina T, et al. Conformational and Functional Disturbances of Serum Albumin Are Characteristic for First Episode Drug-naive Schizophrenic Patients[J]. Eur Psychiatry, 2015, 30(1): 28-31. DOI: 10.1016/S0924-9338(15)30714-8.
- [20] Müller N, Ackenheil M. Immunoglobulin and albumin content of cerebrospinal fluid in schizophrenic patients; relationship to negative symptomatology[J]. Schizophr Res, 1995, 14(3): 223-228. DOI: 10.1016/0920-9964(94)00045-a.
- [21] Labad J, Stojanovic-Pérez A, Montalvo I, et al. Stress biomarkers as predictors of transition to psychosis in at-risk mental states: roles for cortisol, prolactin and albumin[J]. J Psychiatr Res, 2015, 60: 163-169. DOI: 10.1016/j.jpsychires.2014.10.011.
- [22] Gama-Marques J, Tinoco I, Pedro I, et al. Unconjugated bilirubin and acute schizophrenia: a probable correlation[J]. Actas Esp Psiquiatr, 2017, 45(2): 79-88.
- [23] 陈大春, 张荣珍, 陈科, 等. 利培酮对首发未用药精神分裂症非酶抗氧化物影响[J]. 中国神经精神疾病杂志, 2015, 41(9): 518-522. DOI: 10.3969/j.issn.1002-0152.2015.09.002.
- Chen DC, Zhang RZ, Chen K, et al. Effect of risperidone treatment on serum levels of nonenzymatic antioxidant in drug-naïve first-episode schizophrenic patients[J]. Chin J Nerv Ment Dis, 2015, 41(9): 518-522.
- [24] Pae CU, Paik IH, Lee C, et al. Decreased plasma antioxidants in schizophrenia[J]. Neuropsychobiology, 2004, 50(1): 54-56. DOI: 10.1159/000077942.
- [25] 温盛霖, 程敏峰, 王厚亮, 等. 精神分裂症患者血清白蛋白、尿酸、胆红素和谷酰转氨酶水平的研究[J/OL]. 中华临床医师杂志(电子版), 2012, 6(19): 5922-5925. DOI: 10.3877/ema.j.issn.1674-0785.2012.19.037.
- Wen SL, Cheng MF, Wang HL, et al. A study on serum levels of albumins, uric acid, bilirubin and γ -glutamyl transpeptidase in schizophrenia patients[J/OL]. Chin J Clinicians(Electronic Edition), 2012, 6(19): 5922-5925.
- [26] Vitek L, Novotná M, Leníček M, et al. Serum bilirubin levels and UGT1A1 promoter variations in patients with schizophrenia[J]. Psychiatry Res, 2010, 178(2): 449-450. DOI: 10.1016/j.psychres.2009.12.008.
- [27] Miyaoka T, Yasukawa R, Yasuda H, et al. Urinary excretion of biopyrins, oxidative metabolites of bilirubin, increases in patients with psychiatric disorders[J]. Eur Neuropsychopharmacol, 2005, 15(3): 249-252. DOI: 10.1016/j.euroneuro.2004.11.002.
- [28] Yasukawa R, Miyaoka T, Yasuda H, et al. Increased urinary excretion of biopyrins, oxidative metabolites of bilirubin, in patients with schizophrenia[J]. Psychiatry Res, 2007, 153(2): 203-207. DOI: 10.1016/j.psychres.2006.04.009.
- [29] Kristal BS, Vigneau-Callahan KE, Moskowitz AJ, et al. Purine catabolism: links to mitochondrial respiration and antioxidant defenses[J]. Arch Biochem Biophys, 1999, 370(1): 22-33. DOI: 10.1006/abbi.1999.1387.
- [30] Yao JK, Dougherty GG Jr, Reddy RD, et al. Homeostatic imbalance of purine catabolism in first-episode neuroleptic-naïve patients with schizophrenia[J]. PLoS One, 2010, 5(3): e9508. DOI: 10.1371/journal.pone.0009508.
- [31] Yao JK, Reddy R, van Kammen DP. Reduced level of plasma antioxidant uric acid in schizophrenia[J]. Psychiatry Res, 1998, 80(1): 29-39. DOI: 10.1016/S0165-1781(98)00051-1.
- [32] 韩玉琴, 赵帅, 宋晨霞, 等. 尿酸水平与精神分裂症关系的 Meta 分析[J]. 实用医学杂志, 2018, 34(16): 2786-2789. DOI: 10.3969/j.issn.1006-5725.2018.16.038.
- Han YQ, Zhao S, Song CX, et al. Association between uric acid and schizophrenia: a Meta-analysis[J]. The Journal of Practical Medicine, 2018, 34(16): 2786-2789.
- [33] Solberg DK, Refsum H, Andreassen OA, et al. A five-year follow-up study of antioxidants, oxidative stress and polyunsaturated fatty acids in schizophrenia[J]. Acta Neuropsychiatr, 2019, 31(4): 202-212. DOI: 10.1017/neu.2019.14.
- [34] Raffa M, Mechri A, Othman LB, et al. Decreased glutathione levels and antioxidant enzyme activities in untreated and treated schizophrenic patients[J]. Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry, 2009, 33(7): 1178-1183. DOI: 10.1016/j.pnpbp.2009.06.018.
- [35] Berk M, Copolov D, Dean O, et al. N-acetyl cysteine as a glutathione precursor for schizophrenia: a double-blind, randomized, placebo-controlled trial[J]. Biol Psychiatry, 2008, 64(5): 361-368. DOI: 10.1016/j.biopsych.2008.03.004.
- [36] Sepehrmanesh Z, Heidary M, Akasheh N, et al. Therapeutic effect of adjunctive N-acetyl cysteine (NAC) on symptoms of chronic schizophrenia: A double-blind, randomized clinical trial[J]. Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry, 2018, 82: 289-296. DOI: 10.1016/j.pnpbp.2017.11.001.
- [37] Gysin R, Kraftsik R, Sandell J, et al. Impaired glutathione synthesis in schizophrenia: convergent genetic and functional evidence[J]. Proc Natl Acad Sci U S A, 2007, 104(42): 16621-16626. DOI: 10.1073/pnas.0706778104.
- [38] Suboticanc K, Folnegović-Smalec V, Korbar M, et al. Vitamin C status in chronic schizophrenia[J]. Biol Psychiatry, 1990, 28(11): 959-966. DOI: 10.1016/0006-3223(90)90061-6.
- [39] 成秀芳, 刘洪武. 170例精神分裂症患者血清维生素A, E, C含量的变化[J]. 基础医学与临床, 1995, 15(5): 63-65. DOI: 10.16352/j.issn.1001-6325.1995.05.014.
- Cheng XF, Liu HW. Changes of the serum levels of vitamin A, E and C in 170 schizophrenic patients[J]. Basic Medical Sciences and Clinics, 1995, 15(5): 63-65.
- [40] 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.

(收稿日期: 2020-01-02)

(本文编辑: 戚红丹)