

血清 8-OHdG、MIF 表达与精神分裂症患者认知功能的相关性研究

夏东雨 艾春启

442000 湖北省十堰市太和医院心理卫生中心

通信作者: 艾春启, Email: 465488293@qq.com

DOI: 10.3969/j.issn.1009-6574.2022.02.007

【摘要】目的 探讨血清 8-羟基脱氧鸟苷(8-OHdG)和巨噬细胞迁移抑制因子(MIF)的表达水平及与精神分裂症患者认知功能的关系。**方法** 选取 2019 年 9 月至 2020 年 9 月十堰市太和医院心理卫生中心收治的 50 例精神分裂症患者作为试验组,同时选择于十堰市太和医院门诊行健康体检的 50 例健康人群作为对照组,留取患者空腹静脉血,采用酶联免疫吸附法(ELISA)检测两组血清中 8-OHdG 和 MIF 的水平,采用认知功能评估成套测验(MCCB)对两组的认知功能进行评价,采用阳性与阴性症状量表(PANSS)对两组的临床症状进行评估。**结果** 试验组的血清 8-OHdG 水平 $[(59.33 \pm 10.58)\text{ng/L}]$ 明显高于对照组 $[(26.17 \pm 8.45)\text{ng/L}]$ $(t=3.692, P=0.003)$,MIF 的表达水平与 8-OHdG 表现出相同的趋势 $(t=2.451, P=0.018)$,并且试验组血清中 8-OHdG 和 MIF 的浓度存在显著正相关 $(r=0.854, P=0.003)$ 。另外,试验组患者的认知功能明显低于对照组受试者。试验组血清的 8-OHdG 水平与 PANSS 总分 $(r=0.549, P=0.015)$ 、阳性症状分 $(r=0.476, P=0.032)$ 呈正相关;而 MIF 的表达水平与 PANSS 总分 $(r=0.418, P=0.038)$ 、阴性症状分 $(r=0.196, P=0.057)$ 呈正相关。血清 8-OHdG $(r=0.673, P=0.005)$ 和 MIF $(r=0.421, P=0.028)$ 的表达水平与 MCCB 认知功能试验的工作和记忆能力维度呈正相关。**结论** 精神分裂症患者血清 8-OHdG 和 MIF 的表达水平明显升高,且与患者的临床症状和认知功能障碍之间存在一定的相关性。

【关键词】 精神分裂症; 8-羟基脱氧鸟苷; 巨噬细胞迁移抑制因子; 认知功能

Correlation between the expression of 8-OHdG, MIF and cognitive function in patients with schizophrenia Xia Dongyu, Ai Chunqi

Mental Health Center, Shiyan Taihe Hospital, Shiyan 442000, China

Corresponding author: Ai Chunqi, Email: 465488293@qq.com

【Abstract】Objective To investigate the relation between the expression levels of serum 8-Hydroxydeoxyguanine (8-OHdG), macrophage migration inhibitory factor (MIF) and the cognitive function in patients with schizophrenia. **Methods** A total of 50 patients with schizophrenia admitted to the Mental Health Center of Shiyan Taihe Hospital from September 2019 to September 2020 were selected as the trail group. At the same time, 50 health people who underwent physical examination in the outpatient clinic of Shiyan Taihe Hospital were selected as the control group. In both groups, fasting venous blood samples were collected from the patients, and the levels of 8-OHdG and MIF in the serum of the two groups were tested by enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA). MATRICS Consensus Cognitive Battery (MCCB) was used to evaluate the cognitive function of the two groups. The clinical symptoms of the two groups were evaluated using the Positive and Negative Symptom Scale (PANSS). **Results** The level of serum 8-OHdG in the trail group (59.33 ± 10.58) ng/L was significantly higher than that of the control group (26.17 ± 8.45) ng/L $(t=3.692, P=0.003)$; the expression level of MIF showed the same pattern with 8-OHdG $(t=2.451, P=0.018)$, and the concentration of 8-OHdG and MIF in the serum of the trail group was significantly positively correlated $(r=0.854, P=0.003)$. In addition, the cognitive function of the trail group was significantly lower than that of the control group. The level of serum 8-OHdG in the trail group was positively correlated with the total score of PANSS $(r=0.549, P=0.015)$ and the positive symptom score $(r=0.476, P=0.032)$. However, the level of MIF was positively correlated with the total score of PANSS $(r=0.418, P=0.038)$ and negative symptom score $(r=0.196, P=0.057)$. The expression levels of serum 8-OHdG $(r=0.673, P=0.005)$ and MIF $(r=0.421, P=0.028)$ were positively correlated with

working and memory abilities in the MCCB cognitive function test. **Conclusions** It can be seen that the expression levels of serum 8-OHdG and MIF in patients with schizophrenia are significantly increased, and there is a strong correlation between the clinical symptoms and cognitive dysfunction of the patients.

【Key words】 Schizophrenia; 8-hydroxydeoxyguanosine; Macrophage migration inhibitory factor; Cognitive function

精神分裂症是一种慢性、致残性、复杂性精神障碍性疾病,表现为行为异常和精神功能紊乱^[1]。几十年来关于其发病机制的研究主要集中在遗传学、神经递质异常和神经发育受损等方面,但其病因仍不清楚。有研究表明,氧化应激和炎症反应可能通过DNA损伤和神经炎症途径在精神分裂症的神经进展中发挥重要作用^[2]。氧化应激是指氧化和还原反应之间的一种失衡状态,其在炎症反应过程中起着至关重要的作用。据报道,精神分裂症患者的血清8-羟基脱氧鸟嘌呤(8-Hydroxydeoxyguanine, 8-OHdG)水平也发生了显著变化^[3],而8-OHdG是DNA碱基的氧化损伤产物,当患者暴露于各种应激环境时其表达水平会显著升高。因此,临床中常用8-OHdG评估患者的心理应激水平或是否存在抑郁状态^[4]。此外,免疫系统失衡在精神分裂症的发生、发展中也起着不可忽视的作用^[5]。巨噬细胞迁移抑制因子(macrophage migration inhibitory factor, MIF)是一种参与调节天然免疫和获得性免疫的多效性细胞因子。最近,几项关于血清蛋白质组学的研究已经确定MIF是精神分裂症的潜在生物标志物。MIF基因位于染色体22q11.2上,众所周知,该基因的缺失会增加精神分裂症等精神/行为问题的风险^[6]。然而,这些氧化应激、免疫功能标志物和精神分裂症患者认知功能之间的联系仍不清楚。本研究通过检测精神分裂症患者和健康对照组血清中8-OHdG和MIF的表达水平,明确氧化应激和免疫功能异常在精神分裂症中的作用,并进一步探究其与患者认知功能和临床症状的联系。

一、对象与方法

1. 研究对象: 选取2019年9月至2020年9月十堰市太和医院心理卫生中心收治的50例精神分裂症患者作为试验组,在相同的时间内选取在我院门诊行健康体检的50例健康人群作为对照组。对照组中,男27例,女23例;年龄(42.97 ± 6.95)岁。试验组中,男24例,女26例,年龄(44.38 ± 7.29)岁。试验组纳入标准:(1)均符合《精神障碍诊断与统计手册:DSM-5》^[7]中精神分裂症的诊断标准,初次发病;(2)学历水平为初中及以上,能积极配合完成认

知功能评估成套测验(MATRICES Consensus Cognitive Battery, MCCB)认知功能测试;(3)患者及家属对本研究知情,并签署知情同意书。试验组排除标准:(1)合并精神发育异常,不能配合完成研究者;(2)合并严重的心血管疾病或脑血管疾病;(3)合并其他神经系统疾病或精神疾病,影响认知功能者;(4)因其他精神疾病长期服用抗精神病药物者;(5)合并免疫系统异常或内分泌代谢紊乱等方面疾病者;(6)存在明显自杀自残倾向,威胁自己或他人生命安全者。对照组纳入标准:(1)无既往相关精神疾病病史和家族史,且采用人格障碍的定式访谈(SCID)评估无任何精神疾病相关症状;(2)学历水平为初中及以上,能积极配合完成MCCB认知功能测试;(3)对本研究知情,并签署知情同意书。对照组排除标准同试验组。本研究经我院医学伦理委员会审核批准(批号:2019-0826)。

2. 方法:(1)收集所有研究对象的一般临床资料,包括年龄、性别、体重指数、受教育水平、病程、阳性与阴性症状量表(PANSS)评分及症状类型。(2)所有受试者均在首次就诊时采集空腹外周静脉血样,采样前均未服用任何抗精神病药物。用含柠檬酸钠的采血管收集全血约5 ml,离心机预冷至4℃,3 000 r/min离心15 min,取上层清液-80℃保存备用。使用酶联免疫吸附法测定血清中8-OHdG和MIF的表达水平。(3)使用PANSS量表^[8]对受试者的临床症状进行评估,包括阳性量表7项、阴性量表7项和一般精神病量表16项,评分标准共分为7级,总分为210分。具体操作由2名经过专业培训的精神科医师进行评估。(4)使用MCCB认知功能测试^[9]对受试者进行认知功能的评估,该项测试包括4个心理维度、10项分测试,具体如下。①处理速度:即连线测试、符号编码测试、语义流畅性测试;②注意力和警觉力:即持续操作测验;③工作和记忆能力:即言语记忆、空间广度、数字序列、视觉记忆和迷宫测验;④社会认知:即情绪管理能力测试。具体操作由2名经过专业培训的精神科医师完成。

3. 统计学方法:采用SPSS 26.0统计软件进行数据分析,计量资料采取Bartlett方差齐性检验与

Kolmogorov-Smirnov 正态性检验,均确认具备方差齐性且近似服从正态分布,用均数 ± 标准差($\bar{x} \pm s$)表示,两组间比较采用独立 t 检验;计数资料用频数或百分率(%)表示,组间比较采用 χ^2 检验。血清 8-OHdG、MIF 水平与 PANSS 量表评分和 MCCB 认知功能评分的关系采用 Pearson 相关分析。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

二、结果

1. 两组受试者基本临床特征比较: 两组受试者的年龄、性别、体重指数、受教育水平等基本临床资料比较,差异均无统计学意义($P > 0.05$); 试验组的 PANSS 量表阳性症状、阴性症状、一般症状评分及总分高于对照组($P < 0.05$)。见表 1。

2. 两组受试者血清 8-OHdG 和 MIF 水平比较: 试验组的血清 8-OHdG、MIF 水平明显高于对照组($P < 0.05$)。见表 2。

3. 两组受试者 MCCB 认知功能评分比较: 通过对两组受试者处理速度、注意力和警觉力、工作和记忆能力以及社会认知等方面进行测验,结果表明,与对照组相比,试验组患者的认知功能明显降低($P < 0.05$)。见表 3。

4. 血清 8-OHdG 和 MIF 水平与试验组 PANSS 评分和 MCCB 认知功能评分的相关性分析: 试验组患者血清 8-OHdG 的表达水平与 PANSS 总分、阳性症状分呈正相关($P < 0.05$),与阴性症状分和一般症状分无相关性($P > 0.05$)。血清 MIF 的浓度 PANSS 总分、阴性症状分呈正相关($P < 0.05$),与阳性症状分和一般症状分无相关性($P > 0.05$)。见表 4。患者血清 8-OHdG 和 MIF 的水平呈正相关($r=0.854, P=0.003$)。另一方面,对于试验组患者 MCCB 认知功能的相关

性分析结果表明,血清 8-OHdG 和 MIF 的表达水平均与工作和记忆能力呈正相关($P < 0.05$),而与处理速度、注意力和警觉力、社会认知能力无相关性($P > 0.05$)。见表 5。

讨论 精神分裂症是一种慢性复杂性精神障碍性疾病,约占伤残调整寿命年的 10%,但其潜在病因和发病机制尚不清楚^[10]。研究表明,氧化应激和异常的免疫反应可能参与了精神分裂症的发生和进展^[11]。氧化应激通过不同的机制参与精神分裂症的病理生理过程,包括诱导 DNA 损伤从而导致精神分裂症或某些临床症状^[12]; 通过破坏脂质、蛋白质和 DNA 结构影响细胞的功能和存活,从而影响疾病的进展^[13]。在慢性精神分裂症患者和接受规律治疗的精神分裂症患者以及未经治疗和早期的精神分裂症患者中,均发现有氧化应激这一过程的参与^[14]。本研究检测了精神分裂症患者和健康人群血清中氧化应激标志物 8-OHdG 和免疫标志物 MIF 的表达水平,并分析了其与精神分裂症患者临床症状和认知功能的相关性,结果表明精神分裂症患者中血清 8-OHdG 和 MIF 的浓度明显升高,进一步证实了氧化应激损伤和免疫功能异常在精神分裂症的发生、发展中发挥着至关重要的作用。此外,精神分裂症患者血清中 8-OHdG 和 MIF 的浓度与 PANSS 总分都表现出明显的正相关,其中 8-OHdG 与阳性症状的严重程度呈正相关,而 MIF 与阴性症状的严重程度呈正相关。另一方面,血清中的 8-OHdG 和 MIF 水平与精神分裂症患者认知功能障碍中的工作和记忆功能障碍有显著相关性。8-OHdG 是最常见的 DNA 氧化损伤的产物,由羟自由基、氧自由基和单电子自由基产生^[15]。动物研究表明,大脑的某些区域

表 1 两组受试者基本临床特征比较

组别	例数	性别 [例(%)]		年龄(岁, $\bar{x} \pm s$)	体重指数(kg/m ² , $\bar{x} \pm s$)	受教育水平 [例(%)]		
		男	女			初中	高中	大专及以上
对照组	50	27(54.00)	23(46.00)	42.97 ± 6.95	22.85 ± 2.26	21(42.00)	19(38.00)	10(20.00)
试验组	50	24(48.00)	26(52.00)	44.38 ± 7.29	23.14 ± 2.38	23(46.00)	18(36.00)	9(18.00)
χ^2/t 值		0.360		0.990	0.625	0.171		
P 值		0.548		0.325	0.534	0.918		

组别	例数	PANSS 评分(分, $\bar{x} \pm s$)			
		阳性症状	阴性症状	一般症状	总分
对照组	50	13.48 ± 3.61	10.05 ± 1.71	24.08 ± 5.37	47.61 ± 7.26
试验组	50	21.96 ± 6.74	23.20 ± 5.54	37.28 ± 7.23	79.83 ± 13.02
t 值		7.843	16.038	10.364	15.283
P 值		< 0.001	< 0.001	< 0.001	< 0.001

注: PANSS 阳性与阴性症状量表

表2 两组受试者血清8-OHdG和MIF水平比较($\bar{x} \pm s$)

组别	例数	8-OHdG(ng/L)	MIF(μ g/L)
对照组	50	26.17 ± 8.45	32.65 ± 14.35
试验组	50	59.33 ± 10.58	64.38 ± 19.03
<i>t</i> 值		17.317	9.414
<i>P</i> 值		<0.001	<0.001

注: 8-OHdG 8-羟基脱氧鸟嘌呤; MIF 巨噬细胞迁移抑制因子

受到氧化应激的影响与其他区域不同,有些区域的8-OHdG水平发生明显变化^[16]。在本研究结果中,试验组患者血清中8-OHdG的表达水平显著升高,约为对照组的两倍,进一步证实了DNA氧化损伤即氧化应激与精神分裂症之间存在一定的关系。

MIF是一种在不同组织和细胞(单核细胞、巨噬细胞、T细胞和上皮细胞)中表达的多效性促炎性细胞因子,在免疫反应中起着中心调节作用^[17]。其在各种生物学过程中扮演多种角色,参与炎症反应和神经发生等病理生理学过程,当机体受到微生物产物和糖皮质激素等炎性刺激时就会产生并分泌MIF, MIF释放后又能反过来调节糖皮质激素的免疫抑制活性,促进促炎性细胞因子的表达和分泌,如IL-1 β 、IL-2、IL-6、IL-8、TNF- α 和INF- γ ^[18]。MIF也是趋化因子受体CXCR2/4的功能性非同源配体,参与调控炎症反应和动脉粥样硬化病灶内炎性细胞的募集^[19]。此外, MIF还被证实参与DNA损伤反应和细胞周期调节,促进自噬反应,并与下丘脑-垂体-肾上腺轴的功能相关^[20]。除了存在于免疫系统之外, MIF还广泛分布于其他组织,包括垂体前叶、肝、肾、肾上腺、胰腺、睾丸和大脑^[21]。MIF在大脑的皮质、下丘脑、海马、小脑和脑桥的神经元以及星形胶质细胞和海马颗粒细胞下区中均有表达^[22]。本研究结果证实了在精神分裂症患者血清中MIF的表达水平明显增加,这与上述研究结果一致,提示MIF是精神分裂症的一个潜在生物标志物。另一方面,血清MIF的浓度与精神分裂症患者PANSS评分和认知功能障碍中的学习记忆能力呈显著正相关,提示MIF可能通过促进大脑中星形胶质细胞和海马

颗粒细胞的炎性损伤破坏脑内的神经免疫状态,从而导致精神分裂症的相关临床症状。

除了表现为阳性症状和阴性症状外,精神分裂症还存在进行性或永久性的认知功能障碍^[23],并且认知障碍通常在精神病发作之前就存在,是预测长期功能结果的最佳指标^[24]。本研究通过4个维度10项分测验对试验组患者进行了认知功能的检测,结果发现精神分裂症患者在处理速度、注意力和警觉力、工作和记忆能力、社会认知各方面的能力均显著降低,尤其是工作和记忆能力。此外,本研究通过Pearson相关分析探讨了血清中8-OHdG和MIF的表达水平与精神分裂症患者认知功能障碍的相互联系,结果表明8-OHdG和MIF的浓度均与认知功能障碍中工作和记忆障碍呈显著的正相关,而与处理速度、注意力和警觉力、社会认知能力无明显相关性,这说明8-OHdG和MIF与认知功能之间存在一定的联系,这也进一步证实了工作和记忆障碍是精神分裂症的核心特征。与健康对照组相比,轻度认知障碍和临床诊断为阿尔茨海默病的患者脑脊液中的MIF水平显著升高^[25]。在早期临床病理阶段MIF的水平与认知功能减退的速度相关^[26]。既往研究表明,促炎性刺激能显著上调海马中MIF的表达^[27],这可能与精神分裂症患者工作和记忆能力明显降低有关。鸟嘌呤碱基的氧化衍生物8-OHdG常被用来评估DNA氧化损伤和氧化应激的水平^[28]。越来越多的证据表明,氧化应激途径在调节认知损害相关过程中起着至关重要的作用,包括血管炎、神经退行性变和血-脑脊液屏障功能障碍等,所有这些研究结果均表明氧化应激途径与认知损害之间存在潜在的关系^[29-30]。有研究表明,阿尔茨海默病患者血清中的8-OHdG水平往往高于健康人群^[31],而阿尔茨海默病患者最早期和最突出的临床表现就是认知功能损害,故8-OHdG与认知功能也密切相关,这也可以很好地解释8-OHdG的浓度与工作和记忆功能障碍呈明显的正相关关系。

众所周知,维持各种细胞因子之间的动态平衡

表3 两组受试者MCCB认知功能评分比较(分, $\bar{x} \pm s$)

组别	例数	处理速度	注意力和警觉力	工作和记忆能力	社会认知
对照组	50	64.87 ± 8.27	2.30 ± 0.71	74.91 ± 10.25	8.71 ± 1.62
试验组	50	48.94 ± 6.52	1.52 ± 0.68	59.93 ± 8.86	7.59 ± 1.53
<i>t</i> 值		10.696	5.610	7.818	3.554
<i>P</i> 值		<0.001	<0.001	<0.001	<0.001

注: MCCB 认知功能成套评估测验

表 4 精神分裂症患者血清 8-OHdG 和 MIF 水平与 PANSS 评分的相关性分析

项目	8-OHdG		MIF	
	r 值	P 值	r 值	P 值
总分	0.549	0.015	0.418	0.038
阳性症状	0.476	0.032	0.196	0.057
阴性症状	0.132	0.061	0.349	0.040
一般症状	0.094	0.075	0.187	0.054

注: 8-OHdG 8-羟基脱氧鸟嘌呤; MIF 巨噬细胞迁移抑制因子; PANSS 阳性与阴性症状量表

表 5 血清 8-OHdG 和 MIF 水平与试验组 MCCB 评分的相关性分析

项目	8-OHdG		MIF	
	r 值	P 值	r 值	P 值
处理速	0.063	0.098	0.044	0.112
注意力和警觉力	-0.128	0.072	0.002	0.169
工作和记忆能力	0.673	0.005	0.421	0.028
社会认知	0.120	0.059	-0.164	0.061

注: 8-OHdG 8-羟基脱氧鸟嘌呤; MIF 巨噬细胞迁移抑制因子; MCCB 认知功能成套评估测验

对于人体内环境稳态十分重要, 并且不同细胞因子之间存在着很强的相互关系^[32]。本研究结果也证实了这一观点。由于协调的免疫功能依赖于免疫系统的所有组成部分, 任何环节或形式的失衡都有可能导致不可预测的疾病, 神经系统和免疫系统中细胞之间异常的双向通信交流可能是导致精神分裂症发生的病因之一^[33]。本研究发现, 精神分裂症患者的血清 8-OHdG 与 MIF 呈显著正相关, 而健康对照组未见明显的相关性, 提示细胞因子网络之间正常的诱导效应可能已经被破坏。但本研究未明确精神分裂症患者 8-OHdG 与 MIF 通过何种机制形成反馈调节关系, 仍有待后续基础研究进一步证实。

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 论文设计、资料收集、论文撰写为夏东雨, 对文章知识性内容进行批评性审阅、指导及论文修改为艾春启

参 考 文 献

[1] 张绮航, 周福春, 王传跃. 精神分裂症各临床症状维度与炎症免疫机制[J]. 国际精神病学杂志, 2019, 46(2): 193-195, 205.
 [2] 周素妙, 吴逢春, 丁文华, 等. 氧化应激参与精神分裂症认知功能障碍机制的研究进展[J]. 国际精神病学杂志, 2019, 46(3): 388-391. DOI: 10.13479/j.cnki.jip.2019.03.002.
 [3] Ma J, Yan L, Guo T, et al. A pilot study of biomarkers of oxidative stress in serum and schizophrenia[J]. Psychiatry Res, 2020, 284: 112757. DOI: 10.1016/j.psychres.2020.112757.
 [4] Ibrahim RR, Amer RA, Abozeid AA, et al. Micro RNA 146a gene variant / TNF-alpha / IL-6 / IL-1 beta; A cross-link axis

inbetween oxidative stress, endothelial dysfunction and neuro-inflammation in acute ischemic stroke and chronic schizophrenic patients[J]. Arch Biochem Biophys, 2020, 679: 108193. DOI: 10.1016/j.abb.2019.108193.
 [5] McGarry N, Murray C, Garvey S, et al. Double stranded RNA drives innate immune responses, sickness behavior and cognitive impairment dependent on dsRNA length, IFNAR1 expression and age[J]. BioRxiv, 2021. DOI: 10.1101/2021.01.09.426034.
 [6] Okazaki S, Hishimoto A, Otsuka I, et al. Increased serum levels and promoter polymorphisms of macrophage migration inhibitory factor in schizophrenia[J]. Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry, 2018, 83(1): 33-41. DOI: 10.1016/j.pnpbp.2018.01.001.
 [7] 美国精神医学学会. 精神障碍诊断与统计手册[M]. 张道龙, 译. 北京: 北京大学出版社, 2016: 26-30.
 [8] 姚献虎, 夏磊, 李文正, 等. 精神分裂症患者伴发代谢综合征与超敏 C 反应蛋白水平的相关研究[J]. 中国全科医学, 2020, 23(3): 294-298, 304. DOI: 10.12114/j.issn.1007-9572.2019.00.710.
 Yao XH, Xia L, Li WZ, et al. Association between metabolic syndrome and the level of high-sensitivity C-reactive protein in patients with schizophrenia[J]. Chinese General Practice, 2020, 23(3): 294-298, 304.
 [9] 石超, 宋崇升, 王蕾蕾, 等. 精神分裂症认知功能成套测验(MCCB) 在双相情感障碍认知评估中的应用[J]. 神经疾病与精神卫生, 2019, 19(7): 735-738. DOI: 10.3969/j.issn.1009-6574.2019.07.018.
 Shi C, Song CS, Wang LL, et al. Application of MCCB in cognitive assessment of bipolar disorder[J]. Journal of Neuroscience and Mental Health, 2019, 19(7): 735-738.
 [10] 卢丹玉, 林柏全, 陆喜建. 精神分裂症的相关免疫研究进展[J]. 现代医药卫生, 2020, 36(22): 3607-3609. DOI: 10.3969/j.issn.1009-5519.2020.22.021.
 [11] 王磊, 张玲, 朱梅, 等. 血浆氧化应激标志物水平与慢性精神分裂症患者认知障碍的关系[J]. 中国医药科学, 2020, 10(13): 20-24. DOI: 10.3969/j.issn.2095-0616.2020.13.006.
 Wang L, Zhang L, Zhu M, et al. The relationship between the level of plasma oxidative stress markers and cognitive impairment in patients with chronic schizophrenia[J]. China Medicine and Pharmacy, 2020, 10(13): 20-24.
 [12] Sertan CU, Virit O, Hanifi KM, et al. Increased oxidative stress and oxidative DNA damage in non-remission schizophrenia patients[J]. Psychiatry Res, 2015, 229(1/2): 200-205. DOI: 10.1016/j.psychres.2015.07.036.
 [13] Cui GP, Qing Y, Hu XW, et al. Serum metabolomic profiling based on fourier transform-ion cyclotron resonance-mass spectrometry: do the dysfunctions of metabolic pathways reveal a universal risk of oxidative stress in schizophrenia?[J]. Antioxid Redox Signal, 2020, 33(10): 679-688. DOI: 10.1089/ars.2020.8141.
 [14] 赵亚玲. 氧化应激系统对老年慢性精神分裂症患者认知的影响[J]. 精神医学杂志, 2019, 32(5): 337-339. DOI: 10.3969/j.issn.2095-9346.2019.05.004.
 Zhao YL. Effects of oxidative stress system on cognitive function in elderly patients with chronic schizophrenia[J]. Journal of Psychiatry, 2019, 32(5): 337-339.

- [15] Dabrowska N, Wiczowski A. Analytics of oxidative stress markers in the early diagnosis of oxygen DNA damage[J]. *Adv Clin Exp Med*, 2017, 26(1): 155-166. DOI: 10.17219/acem/43272.
- [16] Basu S, Je G, Kim YS. Transcriptional mutagenesis by 8-oxodG in alpha-synuclein aggregation and the pathogenesis of Parkinson's disease[J]. *Exp Mol Med*, 2015, 47(1): e179. DOI: 10.1038/emm.2015.54.
- [17] Oikonomidi A, Tautvydaite D, Gholamrezaee MM, et al. Macrophage migration inhibitory factor is associated with biomarkers of Alzheimer's disease pathology and predicts cognitive decline in mild cognitive impairment and mild dementia[J]. *J Alzheimers Dis*, 2017, 60(1): 273-281. DOI: 10.3233/JAD-170335.
- [18] Newell-Rogers MK, Rogers SK, Tobin RP, et al. Antagonism of macrophage migration inhibitory factory (MIF) after traumatic brain injury ameliorates astrocytosis and peripheral lymphocyte activation and expansion[J]. *Int J Mol Sci*, 2020, 21(20): 7448. DOI: 10.3390/ijms21207448.
- [19] Hertelendy J, Reumuth G, Simons D, et al. Macrophage migration inhibitory factor - a favorable marker in inflammatory diseases[J]. *Curr Med Chem*, 2018, 25(5): 601-605. DOI: 10.2174/0929867324666170714114200.
- [20] 李静, 彭芸, 宝福凯, 等. 巨噬细胞游走抑制因子基因多态性与疾病相关性的认识、靶点及意义[J]. *中国组织工程研究*, 2018, 22(28): 4574-4579. DOI: 10.3969/j.issn.2095-4344.0299. Li J, Peng Y, Bao FK, et al. Correlation between gene polymorphism of macrophage migration inhibitory factor and disease susceptibility: recognition, target and significance[J]. *Chinese Journal of Tissue Engineering Research*, 2018, 22(28): 4574-4579.
- [21] 杜向荣, 宋守君, 薛海波. 巨噬细胞移动抑制因子在自身免疫性疾病发病中作用的研究进展[J]. *山东医药*, 2018, 58(16): 110-112. DOI: 10.3969/j.issn.1002-266X.2018.16.035.
- [22] 杨菁, 朱悦倩, 赵洪婷, 等. 巨噬细胞迁移抑制因子在中枢神经系统中的作用研究进展[J]. *中华神经医学杂志*, 2019, 18(9): 952-956. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1671-8925.2019.09.015. Yang J, Zhu YQ, Zhao HT, et al. Recent advance in role of macrophage migration inhibitory factor in the central nervous system[J]. *Chin J Neuromed*, 2019, 18(9): 952-956.
- [23] 张荣荣, 闫伟, 吕兰兰, 等. 精神分裂症认知损害的特点及研究进展[J]. *国际精神病学杂志*, 2018, 45(5): 794-796.
- [24] Moustafa AA, Garami JK, Mahlberg J, et al. Cognitive function in schizophrenia: conflicting findings and future directions[J]. *Rev Neurosci*, 2016, 27(4): 435-448. DOI: 10.1515/revneuro-2015-0060.
- [25] Nasiri E, Sankowski R, Dietrich H, et al. Key role of MIF-related neuroinflammation in neurodegeneration and cognitive impairment in Alzheimer's disease[J]. *Mol Med*, 2020, 26(1): 34. DOI: 10.1186/s10020-020-00163-5.
- [26] 于玲, 曾勇, 赵心灵, 等. 首发精神分裂症患者血清 MIF、EGF 水平与认知功能相关性[J]. *中华行为医学与脑科学杂志*, 2018, 27(9): 793-797. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1674-6554.2018.09.005. Yu L, Zeng Y, Zhao XL, et al. The association of serum levels of MIF and EGF and cognitive function in first-episode schizophrenic patients[J]. *Chin J Behav Med & Brain Sci*, 2018, 27(9): 793-797.
- [27] Chai XJ, Zhang W, Li LL, et al. Profile of MIF in developing hippocampus: association with cell proliferation and neurite outgrowth[J]. *Front Mol Neurosci*, 2020, 13: 147. DOI: 10.3389/fnmol.2020.00147.
- [28] 罗勇, 潘俊, 程意, 等. 慢性阻塞性肺疾病大鼠模型骨骼肌组织氧化应激损伤的研究[J]. *临床肺科杂志*, 2017, 22(2): 254-258. DOI: 10.3969/j.issn.1009-6663.2017.02.017. Luo Y, Pan J, Cheng Y, et al. Study on oxygen stress damage of skeletal muscle in chronic obstructive pulmonary disease model rats with different intensities of passive cigarette smoking[J]. *Journal of Clinical Pulmonary Medicine*, 2017, 22(2): 254-258.
- [29] Cao X, Chen P. Changes in serum amyloid A (SAA) and 8-OHdG in patients with senile early cognitive impairment[J]. *Med Sci Monit*, 2020, 26(1): e919586. DOI: 10.12659/MSM.919586.
- [30] 王亚萍, 张佩芬, 袁秀霞, 等. 氧化应激在首发精神分裂症认知功能损害中的作用[J]. *中华医学杂志*, 2019, 99(1): 9-13. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0376-2491.2019.01.003. Wang YP, Zhang PF, Yuan XX, et al. Effects of oxidative stress on cognitive impairment in first episode schizophrenia[J]. *Natl Med J China*, 2019, 99(1): 9-13.
- [31] Pena-Bautista C, Tirlle T, Lopez-Nogueroles M, et al. Oxidative damage of DNA as early marker of Alzheimer's disease[J]. *Int J Mol Sci*, 2019, 20(24): 6136. DOI: 10.3390/ijms20246136.
- [32] 吴泽, 许瑞环, 陈思曼. 首发精神分裂症患者血清细胞因子水平与外周血 T 淋巴细胞亚群的表达及意义[J]. *中国现代药物应用*, 2019, 13(15): 82-83. DOI: 10.14164/j.cnki.cn11-5581/r.2019.15.045.
- [33] Birnbaum R, Weinberger DR. A genetics perspective on the role of the (Neuro) immune system in schizophrenia[J]. *Schizophr Res*, 2020, 217(1): 105-113. DOI: 10.1016/j.schres.2019.02.005.

(收稿日期: 2021-08-06)

(本文编辑: 赵金鑫)