

· 精神分裂症专题 ·

精神分裂症与抑郁症患者白细胞炎症通路和抗氧化通路相关蛋白表达水平的比较

李锐 杨文茂 郭淋 刘军昌 吴迪

710016 西安, 长安医院心身科(李锐、杨文茂、郭淋); 710032 西安, 空军军医大学第一附属医院心身科(刘军昌、吴迪)

通信作者: 吴迪, Email: wudi2017@163.com

DOI: 10.3969/j.issn.1009-6574.2025.02.004

【摘要】目的 探讨精神分裂症和抑郁症患者白细胞炎症通路和抗氧化通路相关蛋白表达水平的差异。**方法** 选择 2021 年 12 月—2023 年 12 月就诊于西安长安医院心身科和空军军医大学第一附属医院心身科门诊或住院精神分裂症患者 20 例(精神分裂症组)、抑郁症患者 20 例(抑郁症组)、体检中心健康人群 20 名(健康对照组)为研究对象。采集三组研究对象静脉血, 离心后收集白细胞沉淀; 使用蛋白质印迹法检测白细胞炎症通路相关蛋白[白细胞介素-1 受体拮抗剂(IL-1Ra)、丝裂原活化蛋白激酶 1/2 单克隆(Erk1/2)、细胞核因子- κ B(NF- κ B)、丝裂原活化蛋白激酶 P38 (P38 MAPK)]和抗氧化通路相关蛋白[血红素氧合酶 1 重组蛋白(HO-1)、核因子红系 2 相关因子 2(Nrf2)、Kelch 样 ECH 关联蛋白 1(Keap1)、超氧化物歧化酶 1(SOD1)]水平变化。**结果** 三组 IL-1Ra、P38 MAPK、Erk1/2、HO-1、Nrf2、SOD1 表达水平比较, 差异有统计学意义(均 $P < 0.05$); 三组 NF- κ B 和 Keap1 表达水平比较, 差异无统计学意义(均 $P > 0.05$)。两两比较结果显示, 与健康对照组比较, 抑郁症组 IL-1Ra 和 HO-1 表达水平降低($t=7.33$ 、 4.88 ; 均 $P < 0.01$), P38 MAPK 和 Erk1/2 表达水平升高($t=4.51$ 、 4.47 ; 均 $P < 0.05$); 精神分裂症组 IL-1Ra、HO-1、Nrf2、SOD1 表达水平降低($t=10.93$ 、 6.65 、 4.70 、 3.24 ; 均 $P < 0.05$), P38 MAPK 表达水平降低($t=4.27$, $P < 0.01$); 与抑郁症组比较, 精神分裂症组 IL-1Ra 表达水平降低($t=4.10$, $P < 0.01$)。**结论** 健康人群、精神分裂症、抑郁症患者的白细胞炎症(IL-1Ra、Erk1/2、P38 MAPK)和抗氧化通路相关蛋白(HO-1、Nrf2、SOD1)表达水平存在差异。

【关键词】 精神分裂症; 抑郁症; 白细胞炎症相关蛋白; 抗氧化通路相关蛋白

基金项目: 陕西省重点研发计划一般项目(2023-YBSF-444)

Comparison of leukocyte inflammatory pathway and antioxidant pathway related proteins from patients with schizophrenia and depressive disorder

Li Rui, Yang Wenmao, Guo Lin, Liu Junchang, Wu Di
Department of Psychosomatic Medicine, Chang'an Hospital, Xi'an 710016, China (Li R, Yang WM, Guo L);
Department of Psychosomatic Medicine, the First Affiliated Hospital of Air Force Medical University, Xi'an 710032, China (Liu JC, Wu D)

Corresponding author: Wu Di, Email: wudi2017@163.com

【Abstract】Objective To explore the differences in leukocyte inflammatory pathway and antioxidant pathway related protein expression levels from patients with schizophrenia and depressive disorder. **Methods** From December 2021 to December 2023, 20 patients with schizophrenia (schizophrenia group), 20 patients with depressive disorder (depressive disorder group) of the Department of Psychosomatic Medicine of Xi'an Chang'an Hospital and the Department of Psychosomatic Medicine of the First Affiliated Hospital of Air Force Medical University, and 20 healthy people in the Physical Examination Center (healthy control group) were selected as subjects of the study. Venous blood was collected from the three groups of study subjects and centrifuged to collect leukocyte precipitates. Western blotting was used to detect leukocyte inflammatory pathway related proteins [interleukin-1 receptor antagonist (IL-1Ra), extracellular signal-regulated kinases 1 and 2 (Erk1/2), nuclear factor- κ B (NF- κ B), P38 mitogen-activated protein kinase (P38 MAPK)] and antioxidant pathway related proteins [heme oxygenase-1 (HO-1), nuclear factor red lineage 2-related factor 2 (Nrf2), Kelch-like ECH-related protein 1 (Keap1), superoxide dismutase 1 (SOD1)]. protein (HO-1), nuclear factor-erythroid

factor 2-related factor 2 (Nrf2), Kelch-like ECH-associated protein 1 (Keap1), and gene superoxide dismutase 1 (SOD1)] levels. **Results** The differences in the expression levels of IL-1Ra, P38 MAPK, Erk1/2, HO-1, Nrf2, SOD1, were statistically significant in the three groups (all $P < 0.05$). The differences in NF- κ B and Keap1 expression levels were not statistically significant (all $P > 0.05$). Two-by-two comparisons showed that compared with healthy control group, IL-1Ra and HO-1 expression levels were decreased in depressive disorder group ($t=7.33, 4.88$, all $P < 0.01$), and the expression levels of P38 MAPK and Erk1/2 were elevated ($t=4.51, 4.47$; all $P < 0.05$), and in schizophrenia group, IL-1Ra, HO-1, Nrf2, and SOD1 expression levels were decreased ($t=10.93, 6.65, 4.70$, and 3.24 ; all $P < 0.05$), and P38 MAPK expression levels were increased ($t=4.27, P < 0.01$). Compared with depressive disorder group, schizophrenia showed a decreased IL-1Ra expression level, and the difference was statistical difference ($t=4.10, P < 0.01$). **Conclusions** Differences in the expression levels of leukocyte inflammatory (IL-1Ra, Erk1/2, P38 MAPK) and antioxidant pathway related proteins (HO-1, Nrf2, SOD1) are found in healthy populations, schizophrenia, and depressive disorder.

【Key words】 Schizophrenia; Depressive disorder; Leukocyte inflammation pathway-related proteins; Antioxidant pathway-related proteins

Fund program: Key Research and Development Plan General Project of Shaanxi Province (2023-YBSF-444)

精神分裂症和抑郁症均为慢性、迁延性精神疾病,一项针对我国的流行病学调查研究显示,精神分裂症的终生患病率为0.61%,抑郁症的终生患病率为3.4%^[1],但目前精神分裂症和抑郁症的诊断仍缺乏客观检测指标。越来越多的证据表明,炎症通路和氧化通路在精神分裂症和抑郁症的发病过程中均发挥重要作用^[2-4]。相关系统评价和荟萃分析研究显示,与健康对照个体比较,精神分裂症患者和抑郁症患者血浆中的IL-6水平升高^[5],TNF- α 水平上调^[6]。此外,精神分裂症和抑郁症患者抗氧化水平降低,如核因子红系2相关因子2(nuclear factor erythroid 2-related factor 2, Nrf2)^[7-8],Nrf2和Kelch样ECH关联蛋白1(Kelch-like ECH-associated protein 1, Keap1)表达均低于健康人群^[9]。因此,外周血炎症反应的改变可能是抑郁症和精神分裂症潜在的病理机制之一^[10-11]。白细胞是血浆中主要的免疫细胞,某些白细胞还可分泌IL、干扰素、TNF- α 等多种细胞因子,参与炎症和免疫反应的调节功能。此外,白细胞数量和功能的变化与抑郁症和精神分裂症有关^[12-13]。然而,目前针对白细胞中炎症和抗氧化通路相关蛋白表达水平与抑郁和精神分裂症之间关系的研究较少。本研究通过对精神分裂症、抑郁症和健康人群中白细胞中炎症通路和抗氧化通路相关蛋白进行检测,以进一步明确其与精神分裂症、抑郁症的关系。

一、对象与方法

1. 研究对象: 选择2021年12月—2023年12月就诊于长安医院心身科和空军军医大学第一附属医院心身科门诊或住院精神分裂症患者20例(精神分裂症组)、抑郁症患者20例(抑郁症组)、体检中心健康人群20名(健康对照组)为研究对象。纳入标准: 符合DSM-IV中精神分裂症和抑郁症诊断标准^[14];

年龄18~65岁。排除标准: 合并有严重心脑血管等器质性疾病或肝肾功能不全者; 既往有酒精或其他精神活性物质滥用史者; 合并有感染及免疫性疾病者。健康对照组纳入标准: 年龄18~65岁; 排除标准同上述患者。本研究经长安医院伦理委员会同意, 伦理编号(ChiECRCT20210335), 临床试验注册编号(ChiCTR2100051243)。所有研究对象均签署知情同意书。

2. 方法: (1) 一般资料收集。收集人口学基本信息和临床资料, 包括性别、年龄、身高、体重、体重指数(body mass index, BMI)。(2) 样本收集。所有参与者的血液样本在禁食条件下于入组第2天上午8:00—10:00采集。使用离心机离心静脉血(在4℃下2 000 r/min离心15 min), 去除血浆后, 收取血细胞沉淀, 考虑一个人的蛋白质样本有限, 研究中将每组6或7例患者的蛋白质样本随机混合到一个试管中, 每组最终得到3个混合样本。将样本放在液氮中以待进一步分析。(3) 蛋白质印迹法。将1×红细胞裂解液(3:1)加入血细胞沉淀物中, 吹打均匀后在4℃下裂解5 min。在4℃离心机中以3 000 r/min速度离心10 min, 丢弃红色上清液, 保留白细胞沉淀。根据白细胞沉淀量, 加入1×磷酸盐缓冲液洗涤3次(3 000 r/min, 10 min, 4℃离心机离心)。用RIPA强裂解溶液裂解洗涤的白细胞沉淀。使用BCA蛋白质定量试剂盒(P0010, Beyotime, 中国上海)测定蛋白质浓度。将不同分子量的蛋白质在10%SDS聚丙烯酰胺凝胶(总蛋白质的负载量为40 μ g)上分离并转移到聚偏二氟乙烯(polyvinylidene fluoride, PVDF)膜上。然后分别将膜与入血清白细胞介素-1受体拮抗剂(recombinant human interleukin-1 receptor antagonist, IL-1Ra)抗体(ab124962, 1:5 000, Abcam, Cambridge, UK), 丝

裂原活化蛋白激酶 1/2 单克隆 (extracellular signal-regulated kinase 1/2, Erk1/2) 抗体(4695, 1 : 1 000, Cell Signaling, Boston, USA), 细胞核因子- κ B(nuclear factor- κ B, NF- κ B)p65 抗体(ab16502, 1 : 1 000, Abcam, Cambridge, uk), Keap1 重组蛋白抗体(10503-2-AP, 1 : 1 000, Proteintech, Founded in Chicago, USA), 血红素氧合酶 1 重组蛋白(heme oxygenase-1, HO-1) 抗体(ab189491, 1 : 1 000, Abcam, Cambridge, uk), Nrf2 抗体(16396-1-AP, 1 : 500, Proteintech, Chicago, USA), 超氧化物歧化酶 1(superoxide dismutase 1, SOD1) 抗体(GTX100659, 1 : 1 505, Gene Tex, Southern California, USA), 丝裂原活化蛋白激酶 p38 抗体(P38 MAPK; 86 901 : 1 000, Cell Signaling, Boston, USA) 孵育过夜(4℃, 12 h); 第 2 天洗膜(TBST洗 3 次, 每次 10 ~ 15 min)。随后孵育一抗相对应的二抗, 室温孵育 2 h。最后使用 Super Signal West Pico 化学发光液(34077, Thermo Fisher Scientific, Inc, 美国) 显示目的蛋白条带。分子量相近的蛋白通过抗体剥离缓冲液(21059, Thermo Fisher Scientific, Inc, 美国) 洗脱目的蛋白, 再入内参蛋白及相应二抗孵育发光。采用 Bio-Rad QuantityOne1-D 软件(1709600; Bio-Rad Laboratories, Inc, 美国) 分析 IL-1Ra、P38 MAPK、Erk1/2、NF- κ B、Keap1、HO-1、NF- κ B 的表达情况。

3. 统计学方法: 采用 SPSS 23.0 软件和 Graphpad Prism 8.0.2 软件进行数据处理和分析。计数资料用频数、百分数(%) 表示, 组间比较采用 χ^2 检验。采用 Shapiro-Wilk 方法进行正态分布检验, 符合正态分布的计量资料采用均数 $\pm$ 标准差($\bar{x} \pm s$) 表示, 多组间比较采用单因素方差分析, 使用 LSD- t 进行事后检验; 不符合正态分布的计量资料采用中位数、四分位数 [$M(P_{25}, P_{75})$] 表示, 多组间比较采用 Kruskal-Wallis H 检验。双侧检验, 以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

二、结果

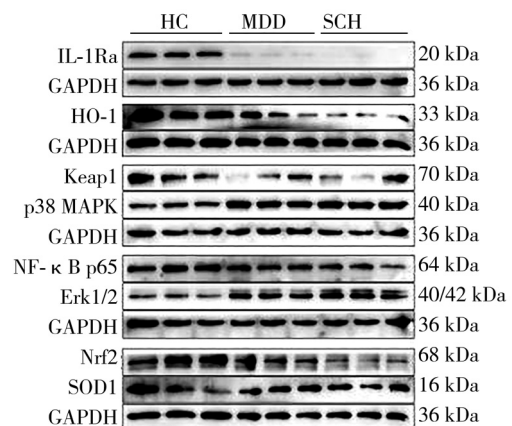
1. 三组研究对象一般资料和临床资料比较: 三组研究对象性别、年龄、BMI 比较, 差异均无统计学意义(均 $P > 0.05$)。见表 1。

2. 三组炎症通路和抗氧化通路相关蛋白表达水平比较: 三组 IL-1Ra、P38 MAPK、Erk1/2、HO-1、Nrf2、SOD1 表达水平比较, 差异有统计学意义(均 $P < 0.05$); NF- κ B 和 Keap1 表达水平比较, 差异无统计学意义(均 $P > 0.05$)。两两比较结果显示, 与健康对照组比较, 抑郁症组 IL-1Ra 和 HO-1 表达水平降低($t=7.33$ 、 4.88 ; 均 $P < 0.01$), P38 MAPK 和 Erk1/2 表达水平升高($t=4.51$ 、 4.47 ; 均 $P < 0.05$); 精神分裂症

表 1 三组研究对象一般资料和临床资料比较

组别	例数	性别(例)		年龄 (岁, $\bar{x} \pm s$)	体重指数 (kg/m ² , $\bar{x} \pm s$)
		男	女		
健康对照组	20	11	9	31.15 $\pm$ 6.54	20.55 $\pm$ 2.77
精神分裂症组	20	8	12	30.95 $\pm$ 5.68	22.28 $\pm$ 3.79
抑郁症组	20	7	13	32.70 $\pm$ 3.97	21.32 $\pm$ 3.03
χ^2/F 值		1.76		0.61	1.61
P 值		0.412		0.549	0.214

组 IL-1Ra、HO-1、Nrf2、SOD1 表达水平降低($t=10.93$ 、 6.65 、 4.70 、 3.24 ; 均 $P < 0.05$), P38 MAPK 表达水平升高($t=4.27$, $P < 0.01$); 与抑郁症组比较, 精神分裂症组 IL-1Ra 表达水平降低($t=4.10$, $P < 0.01$)。见图 1、表 2。



注: IL-1Ra 白细胞介素-1受体拮抗剂; GAPDH 甘油醛-3-磷酸脱氢酶, 作为内参; HO-1 血红素氧合酶 1 重组蛋白; Keap1 Kelch样 ECH 关联蛋白 1 重组蛋白; P38 MAPK 丝裂原活化蛋白激酶 p38; Erk1/2 丝裂原活化蛋白激酶 1/2; Nrf2 核因子 2 相关因子 2; SOD1 超氧化物歧化酶 1; HC 为健康对照组; MDD 为抑郁症组; SCH 为精神分裂症组

图 1 各组炎症和抗氧化通路相关蛋白蛋白质印迹法图示

讨论 既往研究已证实, 血清中炎症因子水平和氧化应激水平和抑郁症、精神分裂症之间存在密切关系^[15-17]。白细胞是进行免疫反应的主要细胞之一, 抑郁情绪或抑郁障碍患者中白细胞水平升高, 尤其抑郁情绪与中性粒细胞/淋巴细胞比值呈正相关关系^[18-19]。相关研究显示, 精神分裂症患者血液中白细胞、单核细胞和中性粒细胞水平高于健康对照组^[10]。因此, 本研究主要对于外周血白细胞中炎症通路相关蛋白(IL-1Ra、P38 MAPK、Erk1/2 和 NF- κ B) 和抗氧化通路相关蛋白(HO-1、Nrf2、Keap1 和 SOD1) 水平进行检测。

IL-1Ra 是一种抗炎因子, 可以有效阻断 IL-1 激活的细胞内炎症信号通路^[20], 发挥抗炎效果; 此外, 也有研究证实, IL-1Ra 可以通过激活海马中的环磷腺苷效应元件结合蛋白-脑源性神经营养因子

表2 三组炎症通路和抗氧化通路相关蛋白蛋白相对表达量比较 [$\bar{x} \pm s/M(P_{25}, P_{75})$]

组别	例数	IL-1Ra	P38 MAPK	Erk1/2	NF-κ B	Keap1	HO-1	Nrf2	SOD1
健康对照组	20	1.19 ± 0.17	0.52 ± 0.25	0.94 ± 0.21	1.72 ± 0.72	0.75 ± 0.17	1.04(0.85, 1.26)	1.00 ± 0.19	1.12 ± 0.35
精神分裂症组	20	0.17 ± 0.13 ^a	1.37 ± 0.39 ^a	1.73 ± 0.22	2.21 ± 0.43	0.40 ± 0.24	0.46(0.33, 0.63) ^a	0.73 ± 0.24 ^a	0.90 ± 0.33 ^a
抑郁症组	20	0.52 ± 0.15 ^{ab}	1.20 ± 0.29 ^a	1.32 ± 0.29 ^a	1.25 ± 0.59	0.49 ± 0.22	0.32(0.21, 0.45) ^a	0.45 ± 0.22	0.58 ± 0.15
F/H 值		65.48	12.12	7.65	1.94	2.26	12.31	9.66	4.49
P 值		<0.001	0.001	0.022	0.223	0.180	0.002	0.002	0.035

注: IL-1Ra 白细胞介素-1 受体拮抗剂; P38 MAPK 丝裂原活化蛋白激酶 p38; Erk1/2 丝裂原活化蛋白激酶 1/2; NF-κ B 细胞核因子-κ B; Keap1 Kelch 样 ECH 关联蛋白 1 重组蛋白; HO-1 血红素氧合酶 1 重组蛋白; Nrf2 核因子 2 相关因子 2; SOD1 超氧化物歧化酶 1; 与健康对照组比较, ^a $P < 0.01$; 与抑郁症组比较, ^b $P < 0.01$

(cAMP-response element binding protein-brain derived neurotrophic factor, CREB-BDNF) 信号通路, 产生抗抑郁样作用^[21]。本研究结果显示, 抑郁症组和精神分裂症组患者 IL-1Ra 表达水平均低于健康对照组, 提示其抗炎性水平下降。

P38 MAPK 信号通路是重要的炎症信号通路, 其被激活后可以调节 Erk1/2 的转录, 进一步调节炎症因子的分泌和释放, 在神经细胞的分化、生长和凋亡等过程中均发挥重要作用^[17]。既往研究显示, 慢性不可预期模型小鼠 ERK1/2 和 p-P38/P38 的蛋白表达水平减低, 给予电针治疗有可以逆转此效应^[22]。这与本研究结果的抑郁症患者中 P38 MAPK 和 Erk1/2 表达水平升高结论不一致, 这可能与其为动物脑组织研究而非人源性血液系统研究有关。

Nrf2 是调控细胞抗氧化应激反应的关键转录因子, 调控编码 HO-1 等抗氧化酶的基因表达^[8], 而 NF-κ B p65 和 Nrf2 竞争性结合环磷腺苷效应元件结合蛋白(cAMP-response element binding protein, CREB), 随之 Nrf2 选择性剥脱, 进一步抑制 Nrf2 通路的激活。SOD 是体内重要的抗氧化酶之一, 相关研究显示, 抑郁症患者外周血单核细胞中 Nrf2、Keap1、NF-κ B 和 SOD 水平升高, 且 SOD 水平与 Nrf2 水平呈正相关关系, 进一步证实 Keap1-Nrf2 的信号传导通路在抗氧化应激反应中起关键作用^[9]。

炎症通路和抗氧化应激通路密切相关, Keap1-Nrf2/HO-1 信号转导通路是细胞氧化应激和清除活性氧的关键细胞通路, 当细胞处于氧化应激状态时, Keap1 与 Nrf2 解耦连, 使 Nrf2 与 HO-1 结合, 抑制细胞内炎症因子的释放, 在抗氧化应激反应中发挥重要作用^[23]。既往研究显示, 抑郁症模型小鼠体内促炎症细胞因子如 TNF-α、IL-6、IL-1β 表达水平高于空白对照组, Nrf2、HO-1 表达水平低于空白对照组, 给予抗抑郁治疗后 Nrf2、HO-1 表达水平升高, 提示可以通过减轻炎症损伤、提高抗氧化水平来减轻小鼠的抑郁样行为^[24]。IL-1Ra 可能通过激活 Nrf2/

HO-1 信号通路发挥其抗氧化应激作用^[25]。药物可以抑制精神分裂症模型小鼠前额叶皮层中磷酸化 P38 MAPK 和磷酸化 Erk1/2 表达水平, 增加 Nrf2、HO-1 的表达, 通过阻断 Nrf2 和 Keap1 之间的相互作用, 产生抗氧化效果和改善精神分裂症样行为效果^[26]。本研究结果显示, 与健康对照组比较, 抑郁症组 IL-1Ra 和 HO-1 表达水平降低, 精神分裂症组 IL-1Ra、HO-1、Nrf2 表达水平降低, P38 MAPK 表达水平升高。

综上, 本研究发现与健康对照组相比, 抑郁症组 IL-1Ra、表达水平降低, P38 MAPK 和 Erk1/2 表达水平升高, 精神分裂症组 IL-1Ra、HO-1、Nrf2、SOD1 表达水平降低, P38 MAPK 表达水平升高, 提示抑郁症和精神分裂症患者炎症通路被激活, 抗氧化通路被抑制, 这些结果对精神分裂症和抑郁症的临床鉴别诊断提供新的思路。但本研究具有一定的局限性: (1) 未对白细胞中淋巴细胞等进行进一步分类研究; (2) 仅进行横断面研究, 未对治疗前后白细胞炎症因子及通路水平进行检测; (3) 本研究样本量少, 需要大样本量队列研究来进一步验证研究结果; (4) 本研究仅进行蛋白质印迹水平的检测, 缺乏其他检测方法的确证研究, 未来可进一步对比分析其他检测方法的结果。

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 试验设计为李锐、吴迪, 患者入组和资料收集为杨文茂、郭淋、刘军昌, 数据整理、论文撰写为李锐, 数据统计分析为李锐、刘军昌、吴迪, 论文修订和审校为吴迪

参 考 文 献

[1] Huang Y, Wang Y, Wang H, et al. Prevalence of mental disorders in China: a cross-sectional epidemiological study[J]. Lancet Psychiatry, 2019, 6(3): 211-224. DOI: 10.1016/S2215-0366(18)30511-X.
[2] Petty A, Glass LJ, Rothmond DA, et al. Increased levels of a pro-inflammatory IgG receptor in the midbrain of people with schizophrenia[J]. J Neuroinflammation, 2022, 19(1): 188. DOI: 10.1186/s12974-022-02541-8.
[3] Purves-Tyson TD, Weber-Stadlbauer U, Richetto J, et al. Increased levels of midbrain immune-related transcripts in

- schizophrenia and in murine offspring after maternal immune activation[J]. *Mol Psychiatry*, 2021, 26(3): 849-863. DOI: 10.1038/s41380-019-0434-0.
- [4] Falaschi V, Palego L, Marazziti D, et al. Variation of circulating brain-derived neurotrophic factor (BDNF) in depression: relationships with inflammatory indices, metabolic status and patients' clinical features[J]. *Life (Basel)*, 2023, 13(7): 1555. DOI: 10.3390/life13071555.
- [5] Moustén IV, Sørensen NV, Christensen R, et al. Cerebrospinal fluid biomarkers in patients with unipolar depression compared with healthy control individuals: a systematic review and Meta-analysis[J]. *JAMA Psychiatry*, 2022, 79(6): 571-581. DOI: 10.1001/jamapsychiatry.2022.0645.
- [6] Islam MR, Sohan M, Daria S, et al. Evaluation of inflammatory cytokines in drug-naïve major depressive disorder: a systematic review and meta-analysis[J]. *Int J Immunopathol Pharmacol*, 2023, 37: 3946320231198828. DOI: 10.1177/03946320231198828.
- [7] Proskurnina E, Sokolova S, Ershova E, et al. Antioxidant status of blood plasma of acutely psychotic patients and its correlation with Nrf2 activation[J]. *Zh Nevrol Psikhiatr Im S S Korsakova*, 2021, 121(2): 60-66. DOI: 10.17116/jnevro202112102160.
- [8] Sani G, Margoni S, Brugnami A, et al. The Nrf2 pathway in depressive disorders: a systematic review of animal and human studies[J]. *Antioxidants (Basel)*, 2023, 12(4): 817. DOI: 10.3390/antiox12040817.
- [9] Zhang JC, Yao W, Dong C, et al. Keap1-Nrf2 signaling pathway confers resilience versus susceptibility to inescapable electric stress[J]. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci*, 2018, 268(8): 865-870. DOI: 10.1007/s00406-017-0848-0.
- [10] Miller BJ, Goldsmith DR. Towards an immunophenotype of schizophrenia: progress, potential mechanisms, and future directions[J]. *Neuropsychopharmacology*, 2017, 42(1): 299-317. DOI: 10.1038/npp.2016.211.
- [11] Wu D, Lv P, Li F, et al. Association of peripheral cytokine levels with cerebral structural abnormalities in schizophrenia[J]. *Brain Res*, 2019, 1724: 146463. DOI: 10.1016/j.brainres.2019.146463.
- [12] Vos CF, Birkenhger TK, Nolen WA, et al. Association of the neutrophil to lymphocyte ratio and white blood cell count with response to pharmacotherapy in unipolar psychotic depression: An exploratory analysis[J]. *Brain Behav Immun Health*, 2021, 16: 100319. DOI: 10.1016/j.bbih.2021.100319.
- [13] Sealock JM, Lee YH, Moscati A, et al. Use of the PsycheMERGE Network to investigate the association between depression polygenic scores and white blood cell count[J]. *JAMA Psychiatry*, 2021, 78(12): 1365-1374. DOI: 10.1001/jamapsychiatry.2021.2959.
- [14] Richards AL, Cardno A, Harold G, et al. Genetic liabilities differentiating bipolar disorder, schizophrenia, and major depressive disorder, and phenotypic heterogeneity in bipolar disorder[J]. *JAMA PSYCHIAT*, 2022, 79(10): 1032-1039. DOI: 10.1001/jamapsychiatry.2022.2594.
- [15] Zhang Y, Wang J, Ye Y, et al. Peripheral cytokine levels across psychiatric disorders: a systematic review and network meta-analysis[J]. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*, 2023, 125: 110740. DOI: 10.1016/j.pnpbp.2023.110740.
- [16] Osimo EF, Pillinger T, Rodriguez IM, et al. Inflammatory markers in depression: a meta-analysis of mean differences and variability in 5, 166 patients and 5, 083 controls[J]. *Brain Behav Immun*, 2020, 87: 901-909. DOI: 10.1016/j.bbi.2020.02.010.
- [17] Kamaeva DA, Kazantseva DV, Boiko AS, et al. The influence of antipsychotic treatment on the activity of abzymes targeting myelin and levels of inflammation markers in patients with schizophrenia[J]. *Biomedicines*, 2023, 11(4): 1179. DOI: 10.3390/biomedicines11041179.
- [18] Khorasanchi Z, Rashidmayvan M, Hasanzadeh E, et al. The association of hematological inflammatory markers and psychological function in COVID-19 patients: a cross-sectional study[J]. *Physiol Rep*, 2023, 11(24): e15889. DOI: 10.14814/phy2.15889.
- [19] Sørensen NV, Frandsen BH, Orlovskaa-Waast S, et al. Immune cell composition in unipolar depression: a comprehensive systematic review and meta-analysis[J]. *Mol Psychiatry*, 2023, 28(1): 391-401. DOI: 10.1038/s41380-022-01905-z.
- [20] Wang X, Bi Z, Chu W, et al. IL-1 receptor antagonist attenuates MAP kinase/AP-1 activation and MMP1 expression in UVA-irradiated human fibroblasts induced by culture medium from UVB-irradiated human skin keratinocytes[J]. *Int J Mol Med*, 2005, 16(6): 1117-1124. DOI: 10.3892/ijmm.16.6.1117.
- [21] Li M, Han L, Xiao J, et al. IL-1ra treatment prevents chronic social defeat stress-induced depression-like behaviors and glutamatergic dysfunction via the upregulation of CREB-BDNF[J]. *J Affect Disord*, 2023, 335: 358-370. DOI: 10.1016/j.jad.2023.05.049.
- [22] Xu J, She Y, Su N, et al. Effects of electroacupuncture on chronic unpredictable mild stress rats depression-like behavior and expression of p-ERK/ERK and p-P38/P38 [J]. *Evid Based Complement Alternat Med*, 2015, 2015: 650729. DOI: 10.1155/2015/650729.
- [23] 罗贤亮, 郭昌贵, 姚发元, 等. 基于 Keap1-Nrf2/HO-1 信号通路探讨 miR-141 对大鼠脑缺血再灌注后的炎症反应及保护神经元功能的研究[J]. *免疫学杂志*, 2023, 39(8): 681-688. DOI: 10.13431/j.cnki.immunol.j.20230088.
- Luo XL, Guo CG, Yuan FY, et al. miR-141 targeting Keap1-Nrf2/HO-1 signaling pathway alleviates the inflammation and protects neurons in rats with cerebral ischemia reperfusion injury[J]. *Immunological Journal*, 2023, 39(8): 681-688.
- [24] 张亚杰, 李文静, 李洁, 等. 芳樟精油通过调控 Nrf2/HO-1 通路和抑制炎症因子改善小鼠抑郁样行为的机制研究[J]. *中国中药杂志*, 2024, 49(3): 779-788. DOI: 10.19540/j.cnki.cjcmm.20231013.705.
- Zhang YJ, Li WJ, Li J, et al. Essential oil of Cinnamomum camphora mitigates depression-like behavior in mice by regulating Nrf2/HO-1 pathway and inhibiting inflammatory cytokines[J]. *China Journal of Chinese Materia Medica*, 2024, 49(3): 779-788.
- [25] Jin C, Fu WL, Zhang DD, et al. The protective role of IL-1Ra on intestinal ischemia reperfusion injury by anti-oxidative stress via Nrf2/HO-1 pathway in rat[J]. *Biomed J*, 2019, 42(1): 36-45. DOI: 10.1016/j.bj.2018.11.001.
- [26] Wang X, Liu J, Dai Z, et al. Andrographolide improves PCP-induced schizophrenia-like behaviors through blocking interaction between NRF2 and KEAP1 [J]. *J Pharmacol Sci*, 2021, 147(1): 9-17. DOI: 10.1016/j.jphs.2021.05.007.

(收稿日期: 2024-05-31)

(本文编辑: 王影)