

· 定性系统综述 ·

线粒体功能障碍与神经炎症在精神分裂症发病机制中的研究进展

郝可可, 王惠玲, 王高华*

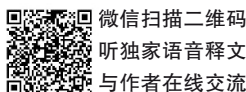
(武汉大学人民医院, 湖北 武汉 430060)

*通信作者: 王高华, E-mail: wgh6402@163.com)

【摘要】 本文目的是综述线粒体功能障碍与小胶质细胞炎症在精神分裂症相关病理生理机制中的研究进展。精神分裂症是一种严重的精神疾病, 免疫炎症途径被认为是其主要的发病机制之一, 表现为脑内小胶质细胞激活和炎症因子水平升高。然而, 导致精神分裂症免疫紊乱的生物学机制尚未完全阐明。越来越多的证据表明, 线粒体功能障碍可能在精神分裂症的发病机制中起关键作用。本文通过对线粒体功能障碍与小胶质细胞炎症在精神分裂症病理生理机制中的研究进展进行综述, 为精神分裂症的发病机制研究提供参考。

【关键词】 精神分裂症; 免疫炎症; 线粒体; 小胶质细胞

开放科学(资源服务)标识码(OSID):



微信扫码二维码

听独家语音释文

与作者在线交流

中图分类号: R749.3

文献标识码: A

doi: 10.11886/scjsws20220721001

Advances in the study of the roles of mitochondrial dysfunction and neuroinflammation in the pathogenesis of schizophrenia

Hao Keke, Wang Huiling, Wang Gaohua*

(Renmin Hospital of Wuhan University, Wuhan 430060, China)

*Corresponding author: Wang Gaohua, E-mail: wgh6402@163.com)

【Abstract】 This paper aims to present a review of the research progress on the roles of mitochondrial dysfunction and microglia-mediated inflammation in the pathophysiology of schizophrenia. Schizophrenia is a serious psychiatric disorder in which the immuno-inflammatory pathway is considered to be one of the main pathogenic mechanisms of disease, and manifested by microglia activation and elevated levels of inflammatory cytokines in the brain. However, the biological mechanism underlying immune disorder in schizophrenia has not been fully elucidated. In recent years, accumulating evidence has indicated that mitochondrial dysfunction may play a key role in the pathogenesis of schizophrenia. Therefore, this article reviews the research progress on the roles of mitochondrial dysfunction and microglia-mediated inflammation in the pathophysiology of schizophrenia, so as to inform the study of the pathogenesis of schizophrenia.

【Keywords】 Schizophrenia; Immuno-inflammation; Mitochondria; Microglia

精神分裂症是受遗传和环境双重因素作用的一种复杂的精神疾病, 患者平均寿命缩短约 20~25 岁, 影响了世界上大约 1% 的人口^[1]。研究显示, 神经炎症状态与精神分裂症的发病机制相关^[2]。小胶质细胞是中枢神经系统的主要免疫效应细胞, 其功能对大脑发育至关重要, 影响着神经发生、树突成熟、轴突生长和髓鞘形成。正常的小胶质细胞通过释放神经营养因子促进神经元的生长和迁移; 过度激活

的小胶质细胞释放促炎因子, 引起中枢免疫炎症反应, 导致神经元损伤或丢失。研究显示, 在个体大脑的关键发育时期, 小胶质细胞激活引起的损伤效应将持续到成年, 并影响大脑的结构和功能, 导致个体行为改变^[3-5]。因此, 精神分裂症的免疫学假说日益受到关注。

免疫相关分子产生的过程需要消耗大量的能量, 改善细胞内的新陈代谢, 在这种背景下, 线粒体及相关途径的重要性毋庸置疑。已有研究显示, 线粒体功能障碍与阿尔茨海默病、帕金森病和精神分裂症等疾病的病理生理机制密切相关^[6-7]。线粒体

基金项目: 武汉大学医学腾飞计划(神经科学疾病与功能协同创新平台)(项目编号: TFLC2018001, 项目名称: 基于多模态神经影像遗传学的精神分裂症发病机制及其治疗反应研究)

功能障碍影响许多细胞和分子途径,如钙依赖的免疫激活、转录因子磷酸化、炎症因子分泌、细胞程序性及非程序性死亡。目前,已有较多关于线粒体对健康与疾病状态影响的研究报道,但线粒体功能障碍与小胶质细胞炎症在精神分裂症发病机制中的作用仍未完全阐明。本文对线粒体功能和小胶质细胞炎症与精神分裂症发病机制的可能关联进行综述,总结特定的代谢过程与不同的小胶质细胞激活状态的相关内容,以期从神经生物学角度进一步阐明精神分裂症的发病机制,为精神分裂症的预防及治疗提供参考。

1 资料与方法

1.1 资料来源与检索策略

1.1.1 资料来源

于2022年5月1日由第一作者和第二作者采用自由词+主题词的检索策略,分别对中文数据库(中国知网、万方、维普、中国生物医学文献服务系统)和英文数据库(PubMed、Web of Science)进行检索,检索时限为建库至2022年5月1日。

1.1.2 检索策略

中文检索词:精神分裂症、神经炎症、免疫炎症、小胶质细胞、细胞因子、促炎因子、抗炎因子、线粒体功能、线粒体损伤、线粒体代谢。英文检索词:schizophrenia、neuroinflammation、immune inflammation、microglia、cytokines、pro-inflammatory factors、anti-inflammatory factors、mitochondrial function、mitochondrial damage、mitochondrial metabolism。中文检索式:“精神分裂症”AND(“免疫炎症”OR“神经炎症”OR“小胶质细胞”OR“细胞因子”OR“促炎因子”OR“抗炎因子”),“精神分裂症”AND(“线粒体功能”OR“线粒体损伤”OR“线粒体代谢”),“免疫炎症”AND(“线粒体功能”OR“线粒体损伤”OR“线粒体代谢”)。英文检索式:“schizophrenia”AND(“immune inflammation”OR“neuroinflammation”OR“microglia”),“schizophrenia”AND(“mitochondrial function”OR“mitochondrial damage”OR“mitochondrial metabolism”),“microglia”AND(“mitochondrial function”OR“mitochondrial damage”OR“mitochondrial metabolism”)。

1.2 文献纳入与排除标准

由三位作者共同讨论并制定文献的纳入排除

标准。纳入标准:①中英文文献;②精神分裂症相关文献;③免疫炎症相关文献;④线粒体功能障碍相关文献;⑤文献观点准确详实,具有前瞻性、创新性、科学性。排除标准:①重复发表或重复检出的文献;②会议摘要;③质量较低的文献。

1.3 文献筛选与质量评估

文献筛选由三名作者共同完成:利用EndNote进行文献去重;依次阅读文献标题及摘要,排除与文章主题无关的文献和会议摘要;对剩余文献进行全文阅读,排除质量较低的文献,并由第三作者审阅。

2 结果

2.1 纳入文献基本情况

初步检索共获取中英文文献737篇,包括中文文献46篇,英文文献691篇。最早的文献发表于1990年,最新的文献发表于2022年。对文献标题、摘要及全文进行阅读筛选后,最终纳入文献51篇。文献筛选流程见图1。

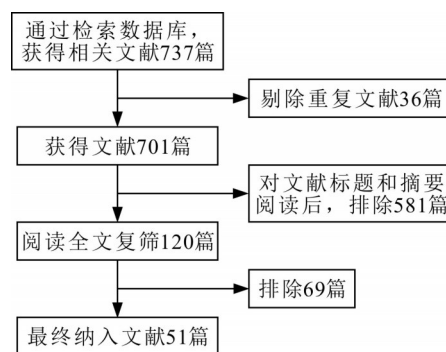


图1 文献筛选流程图

Figure 1 Flow chart of literatures screening

2.2 线粒体的神经生物学属性

线粒体处于融合与分裂的动态平衡中,线粒体的动态变化可表现为形态上的异质性,在胞质中可呈点状、碎片状、条状或线状等不同形态。线粒体的融合、分裂与细胞新陈代谢过程密切相关。线粒体在细胞内的位置主要受线粒体膜调节,线粒体膜将线粒体固定在细胞骨架的微管相关蛋白上。研究显示,神经退行性疾病发病机制与线粒体外膜(Mitochondria-ER associated membranes, MAMs)和内质网之间通讯中断引起的钙离子水平紊乱有关,在肌萎缩侧索硬化症中观察到线粒体电子传输链(Electron transportation chain, ETC)受损和谷氨酸摄取减少,谷氨酸受体钙离子通道激活,神经细胞兴奋性毒性增加^[8]。MAMs大约包含1500种活性蛋

白质,对细胞的新陈代谢和钙稳态具有重要作用。MAMs 相关蛋白依赖于内质网中丝裂原(Mitofusin, Mfn)2 的表达水平及其与 Mfn1 之间的相互作用。有研究显示,Mfn2 低表达减弱了内质网与线粒体的相互作用,从而影响线粒体的钙摄取能力^[9-10]。

2.3 线粒体在免疫炎症中的作用

线粒体的完整性和功能与免疫炎症过程紧密相关,线粒体是许多细胞活动所必需的细胞器,主要功能包括能量代谢、产生活性氧(Reactive oxygen species, ROS)、维持钙稳态以及促进细胞凋亡。研究显示,线粒体功能相关的三磷酸腺苷(Adenosine Triphosphate, ATP)、N-甲酰基多肽以及线粒体 DNA (Mitochondrial DNA, mtDNA) 可被不同的模式识别受体识别,从而引起炎症反应^[11]。此外,ATP 还可诱导线粒体功能障碍,促进 ROS 的生成,导致细胞内 mtDNA 释放增加,从而激活核苷酸结合寡聚化结构域样受体蛋白 3(Nucleotide-binding oligomerization domain like receptor protein 3, NLRP3) 炎症小体^[12]。NLRP3 是一种多蛋白质信号复合体,可触发凋亡分子 caspase-1 表达增加以及炎症因子白细胞介素-1 β (interleukin-1 β , IL-1 β) 和白细胞介素-18 (interleukin-18, IL-18) 的分泌增加。

小胶质细胞是脑内最主要的免疫效应细胞,发挥“免疫监视”作用。小胶质细胞在生理条件下处于静息态(M0 表型);而在病理状态下,小胶质细胞可以被迅速激活并伴随转录适应性功能改变。经典激活型(M1 表型极化)小胶质细胞释放炎症因子和毒性物质,替代激活型(M2 表型极化)小胶质细胞则通过促进组织修复和再生发挥对神经细胞的保护作用。M1 表型小胶质细胞会引起神经元损伤,在脑血管疾病、神经退行性疾病、神经发育障碍和精神疾病中扮演重要角色。因此,调控小胶质细胞表型极化将为治疗神经精神疾病提供新的思路。

ROS 在调控小胶质细胞表型极化的过程中发挥关键作用。例如,提高 ROS 浓度可抑制线粒体 ETC,促进小胶质细胞 M1 表型极化,此外,抑制还原型烟酰胺腺嘌呤二核苷酸磷酸氧化酶(reduced nicotinamide adenine dinucleotide phosphate oxidase, NADPH)活性、降低 ROS 浓度可阻止小胶质细胞 M1 表型极化。研究表明,纳米钕通过消除缺氧条件下过量产生的 ROS 阻断 NF- κ B 炎性信号通路,促进小胶质细胞 M2 表型极化,抑制促炎因子分泌并促进抗炎因子产生,从而产生神经保护效应,降低缺氧条件下小胶质细胞共培养神经元细胞凋亡的发生率^[13]。

2.4 小胶质细胞激活与精神分裂症的关系

大量研究表明,精神分裂症患者外周和中枢神经系统肿瘤坏死因子- α (tumor necrosis factor- α , TNF- α)、IL-1 β 、白细胞介素-6 (interleukin-6, IL-6) 等炎症因子水平较高^[14-16]。免疫反应失调与应激相关的精神分裂症等精神障碍有关,应激经历如童年时期负性事件会导致免疫系统激活,增加个体罹患精神分裂症的风险^[17]。此外,炎症因子通过激活色氨酸-犬尿氨酸代谢途径,促进喹啉酸和 3-羟基犬尿氨酸的合成,对中枢神经系统产生神经毒性^[18]。尸检研究显示,精神分裂症患者海马组织及前额叶皮质存在大量小胶质细胞聚集^[19-20]。对小胶质细胞活化标志物转位蛋白(translocator protein, TSPO) 进行正电子发射断层成像研究表明,精神分裂症患者前额叶皮质、脑岛和前扣带回皮质的 TSPO 水平与症状严重程度和病程有关^[21]。此外,小胶质细胞参与脑内神经突触的修剪过程以维持正常的脑功能活动。研究显示,补体成分介导的小胶质细胞过度激活导致小胶质细胞对神经元突触过度修剪,引起精神分裂症相关动物模型神经细胞突触传递及认知功能异常^[22]。然而,所有提出小胶质细胞在突触消除中的作用的研究都只提供了患者死后脑组织固定染色相关证据,小胶质细胞在突触消除中的活体动态成像证据仍然缺乏。小胶质细胞激活作为精神分裂症发病机制的研究内容仍然具有重要价值。

2.5 线粒体在精神分裂症神经生物学中的作用

2.5.1 精神分裂症患者脑能量代谢改变

研究表明,精神分裂症患者脑能量代谢异常,磁共振波谱测量显示,与健康对照组相比,首发精神分裂症患者前额叶 NADH/NADPH 的比率失衡^[23]。分子生物学研究表明,精神分裂症患者脑脊液中糖酵解酶-1 通过电压依赖性阴离子通道从线粒体膜蛋白中分离,导致线粒体 ATP 产生减少,葡萄糖无氧代谢增加,引起乳酸堆积^[24-25]。蛋白质组学分析也揭示了精神分裂症患者存在韦尼克区能量代谢失调、丘脑糖酵解过程异常以及背外侧前额叶皮质钙稳态失衡的情况^[26-27]。关于脑能量代谢的研究表明,精神分裂症患者前额叶皮质磷酸肌酸和 ATP 水平低于健康对照组^[28]。精神分裂症患者死后脑标本的代谢研究也表明,患者前额叶皮质糖酵解过程中糖原分解增加,丙酮酸脱氢酶含量降低,神经细胞出现乳酸酸中毒现象^[29]。因此,从某种意义上

上来说,精神分裂症可以归为脑能量代谢异常疾病,改善和维持大脑的正常能量供应状态可能是精神分裂症的治疗方向。

2.5.2 线粒体超微结构改变与精神分裂症的关系

对精神分裂症患者死后大脑前额叶皮质和尾状核的电子显微镜研究报告显示,其线粒体数量显著减少^[30],且线粒体的形态也发生改变^[31]。此外,有研究表明,精神分裂症病程与神经细胞中线粒体体积增大和线粒体嵴的破坏有关,线粒体损伤可能导致精神分裂症患者中枢系统神经细胞功能异常^[32]。与健康对照组相比,长期未服药的精神分裂症患者外周血淋巴细胞中的线粒体密度也更低^[33-34]。

2.5.3 氧化应激在精神分裂症发病机制中的作用

氧化应激途径参与了精神分裂症的病理生理机制,氧化还原失衡与精神分裂症患者的阳性症状、阴性症状和认知功能有关^[35]。Herken 等^[36]和 Al-Chalabi 等^[37]研究表明,精神分裂症患者外周血硫代巴比妥酸反应物和丙二醛水平较高。精神分裂症患者存在膜脂、线粒体相关蛋白和 mtDNA 的氧化损伤现象^[38-39]。尸检研究结果显示,精神分裂症患者尾状核区一氧化氮水平高于健康对照组^[40],提示精神分裂症患者脑内氧化应激程度与正常人存在差异。

线粒体作为 ROS 的主要产生者,也是 ROS 介导损伤的主要靶点。高水平的 ROS 将通过氧化线粒体脂类、羟基和线粒体呼吸酶的铁硫络合物来损害线粒体的氧化磷酸化^[41]。体外胚胎培养和动物模型体内研究均表明,ROS 累积将导致生长缺陷和神经发育缺陷等^[42]。此外,长期暴露于高水平的 ROS 会诱导钙介导的线粒体通透性改变,导致细胞色素-c、天冬氨酸氨基转移酶和促凋亡蛋白等的释放,从而产生细胞毒性^[43]。

越来越多的证据表明,病理条件下线粒体功能障碍与炎症之间存在密切联系,如神经退行性疾病、代谢性疾病和炎症性疾病等。线粒体 ROS 在炎症途径中充当信号转导分子,并通过不同的分子途径促进炎症因子的产生^[44]。精神分裂症与慢性炎症状态有关,精神分裂症患者的线粒体功能障碍和氧化应激可能与免疫调节紊乱有关。在精神分裂症发病初期和晚期,血清氧化应激标志物以及 IL-6 等炎症因子水平均较高^[45]。精神分裂症患者体内炎症因子水平升高也与抗氧化防御系统功能障碍有关^[46]。以上研究提示,精神分裂症患者体内处于

高氧化状态,多种氧化应激指标均高于健康人群,且不同脑区的氧化状态不尽相同,这些氧化产物会导致机体免疫系统激活,氧化应激损伤可能是精神分裂症发病机制、疾病恶化以及预后不良的主要原因之一。

2.6 抗精神病药物对线粒体的影响

改善线粒体功能的抗精神病药物已应用于临床,例如,氟哌啶醇与线粒体的超微结构变化有关,氯氮平通过改变线粒体膜电位及线粒体形态来影响线粒体功能,常规使用的各种抗精神病药物能调节线粒体相关的基因表达,抗精神病药物对精神分裂症患者氧化应激标志物的影响也有报道^[47-48]。临床研究显示,在氯氮平治疗精神分裂症的基础上加用米诺环素,有助于改善精神分裂症患者的阴性症状^[49]。米诺环素除了发挥抗炎作用外,还通过阻止钙离子在线粒体中积聚,抑制促凋亡蛋白的释放,进而影响线粒体功能^[50-51]。

3 小结与展望

线粒体最初被认为只是作为细胞的能量站,近年来研究显示,线粒体在许多生命过程中发挥重要作用,尤其是调节炎症免疫过程,正如前文所讨论的,线粒体的某些代谢途径可能决定小胶质细胞的分化方向,从而塑造小胶质细胞的效应功能。同时,小胶质细胞激活也可以影响细胞代谢和线粒体生物学功能,例如促进 ROS 的分泌或损害 ETC 功能。线粒体功能和小胶质细胞炎症相互作用与精神分裂症的发病机制密切相关,线粒体相关的免疫代谢途径可能有望成为精神分裂症等中枢神经系统疾病潜在的治疗靶点。然而,免疫细胞激活中的代谢调节对精神分裂症病理生理的影响以及如何将免疫代谢途径转化为潜在的治疗方法,有待进一步探讨。

参考文献

- [1] Tiihonen J, Lönnqvist J, Wahlbeck K, et al. 11-year follow-up of mortality in patients with schizophrenia: a population-based cohort study (FIN11 study) [J]. *Lancet*, 2009, 374 (9690): 620-627.
- [2] Yeh TC, Chu HT, Tsai CK, et al. Distinct inflammation biomarkers in healthy individuals and patients with schizophrenia: a reliability testing of multiplex cytokine immunoassay by bland-altman analysis [J]. *Psychiatry Investig*, 2019, 16(8): 607-614.
- [3] Diz-Chaves Y, Astiz M, Bellini MJ, et al. Prenatal stress

- increases the expression of proinflammatory cytokines and exacerbates the inflammatory response to LPS in the hippocampal formation of adult male mice [J]. *Brain Behav Immun*, 2013, 28: 196–206.
- [4] Johnson FK, Kaffman A. Early life stress perturbs the function of microglia in the developing rodent brain: new insights and future challenges[J]. *Brain Behav Immun*, 2018, 69: 18–27.
- [5] Roque A, Ochoa-Zarzosa A, Torner L. Maternal separation activates microglial cells and induces an inflammatory response in the hippocampus of male rat pups, independently of hypothalamic and peripheral cytokine levels [J]. *Brain Behav Immun*, 2016, 55: 39–48.
- [6] Rajasekaran A, Venkatasubramanian G, Berk M, et al. Mitochondrial dysfunction in schizophrenia: pathways, mechanisms and implications [J]. *Neurosci Biobehav Rev*, 2015, 8: 10–21.
- [7] de Oliveira LG, Angelo YS, Iglesias AH, et al. Unraveling the link between mitochondrial dynamics and neuroinflammation [J]. *Front Immunol*, 2021, 12: 624919.
- [8] Missiroli S, Patergnani S, Caroccia N, et al. Mitochondria-associated membranes (MAMs) and inflammation [J]. *Cell Death Dis*, 2018, 9(3): 329.
- [9] Boitier E, Rea R, Duchon MR. Mitochondria exert a negative feedback on the propagation of intracellular Ca²⁺ waves in rat cortical astrocytes [J]. *J Cell Biol*, 1999, 145(4): 795–808.
- [10] Filadi R, Greotti E, Turacchio G, et al. Mitofusin 2 ablation increases endoplasmic reticulum-mitochondria coupling [J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2015, 112(17): E2174–E2181.
- [11] Krysko DV, Agostinis P, Krysko O, et al. Emerging role of damage-associated molecular patterns derived from mitochondria in inflammation [J]. *Trends Immunol*, 2011, 32(4): 157–164.
- [12] Shimada K, Crother TR, Karlin J, et al. Oxidized mitochondrial DNA activates the NLRP3 inflammasome during apoptosis [J]. *Immunity*, 2012, 36(3): 401–414.
- [13] Zeng F, Wu Y, Li X, et al. Custom-made ceria nanoparticles show a neuroprotective effect by modulating phenotypic polarization of the microglia [J]. *Angew Chem Int Ed Engl*, 2018, 57(20): 5808–5812.
- [14] Chiappelli J, Hong LE, Wijtenburg SA, et al. Alterations in frontal white matter neurochemistry and microstructure in schizophrenia: implications for neuroinflammation [J]. *Transl Psychiatry*, 2015, 5(4): e548.
- [15] Najjar S, Pearlman DM, Hirsch S, et al. Brain biopsy findings link major depressive disorder to neuroinflammation, oxidative stress, and neurovascular dysfunction: a case report [J]. *Biol Psychiatry*, 2014, 75(12): e23–e26.
- [16] Najjar S, Pahlajani S, De Sanctis V, et al. Neurovascular unit dysfunction and blood-brain barrier hyperpermeability contribute to schizophrenia neurobiology: a theoretical integration of clinical and experimental evidence [J]. *Front Psychiatry*, 2017, 8: 83.
- [17] Tietjen GE, Peterlin BL. Childhood abuse and migraine: epidemiology, sex differences, and potential mechanisms [J]. *Headache*, 2011, 51(6): 869–879.
- [18] Dantzer R, O'Connor JC, Lawson MA, et al. Inflammation-associated depression: from serotonin to kynurenine [J]. *Psychoneuroendocrinology*, 2011, 36(3): 426–436.
- [19] Irwin MR, Cole SW. Reciprocal regulation of the neural and innate immune systems [J]. *Nat Rev Immunol*, 2011, 11(9): 625–632.
- [20] Radewicz K, Garey LJ, Gentleman SM, et al. Increase in HLA-DR immunoreactive microglia in frontal and temporal cortex of chronic schizophrenics [J]. *J Neuropathol Exp Neurol*, 2000, 59(2): 137–150.
- [21] Setiawan E, Attwells S, Wilson AA, et al. Association of translocator protein total distribution volume with duration of untreated major depressive disorder: a cross-sectional study [J]. *Lancet Psychiatry*, 2018, 5(4): 339–347.
- [22] Yilmaz M, Yalcin E, Presumey J, et al. Overexpression of schizophrenia susceptibility factor human complement C4A promotes excessive synaptic loss and behavioral changes in mice [J]. *Nat Neurosci*, 2021, 24(2): 214–224.
- [23] Kim SY, Cohen BM, Chen X, et al. Redox dysregulation in schizophrenia revealed by in vivo NAD⁺/NADH measurement [J]. *Schizophr Bull*, 2017, 43(1): 197–204.
- [24] Wilson JE. Isozymes of mammalian hexokinase: structure, subcellular localization and metabolic function [J]. *J Exp Biol*, 2003, 206(Pt 12): 2049–2057.
- [25] Regenold WT, Pratt M, Nekkhalpu S, et al. Mitochondrial detachment of hexokinase I in mood and psychotic disorders: implications for brain energy metabolism and neurotrophic signaling [J]. *J Psychiatr Res*, 2012, 46(1): 95–104.
- [26] Martins-de-Souza D, Gattaz WF, Schmitt A, et al. Proteome analysis of schizophrenia patients Wernicke's area reveals an energy metabolism dysregulation [J]. *BMC Psychiatry*, 2009, 9: 17.
- [27] Martins-de-Souza D, Maccarrone G, Wobrock T, et al. Proteome analysis of the thalamus and cerebrospinal fluid reveals glycolysis dysfunction and potential biomarkers candidates for schizophrenia [J]. *J Psychiatr Res*, 2010, 44(16): 1176–1189.
- [28] Volz HR, Riehemann S, Maurer I, et al. Reduced phosphodiesterases and high-energy phosphates in the frontal lobe of schizophrenic patients: a (31)P chemical shift spectroscopic-imaging study [J]. *Biol Psychiatry*, 2000, 47(11): 954–961.
- [29] 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): 643, 684–697.
- [30] Uranova N, Orlovskaya D, Vikhrevva O, et al. Electron microscopy of oligodendroglia in severe mental illness [J]. *Brain Res Bull*, 2001, 55(5): 597–610.
- [31] Kung L, Roberts RC. Mitochondrial pathology in human schizophrenic striatum: a postmortem ultrastructural study [J]. *Synapse*, 1999, 31(1): 67–75.
- [32] Kolomeets NS, Uranova N. Ultrastructural abnormalities of astrocytes in the hippocampus in schizophrenia and duration of

- illness: a postmortem morphometric study [J]. *World J Biol Psychiatry*, 2010, 11(2 Pt 2): 282-292.
- [33] Inuwa IM, Peet M, Williams MA. QSAR modeling and transmission electron microscopy stereology of altered mitochondrial ultrastructure of white blood cells in patients diagnosed as schizophrenic and treated with antipsychotic drugs [J]. *Biotech Histochem*, 2005, 80(3-4): 133-137.
- [34] Uranova N, Bonartsev P, Brusov O, et al. The ultrastructure of lymphocytes in schizophrenia [J]. *World J Biol Psychiatry*, 2007, 8(1): 30-37.
- [35] Do KQ, Cabungcal JH, Frank A, et al. Redox dysregulation, neurodevelopment, and schizophrenia [J]. *Curr Opin Neurobiol*, 2009, 19(2): 220-230.
- [36] Herken H, Uz E, Ozyurt H, et al. Evidence that the activities of erythrocyte free radical scavenging enzymes and the products of lipid peroxidation are increased in different forms of schizophrenia [J]. *Mol Psychiatry*, 2001, 6(1): 66-73.
- [37] Al-Chalabi BM, Thanoon IA, Ahmed FA. Potential effect of olanzapine on total antioxidant status and lipid peroxidation in schizophrenic patients [J]. *Neuropsychobiology*, 2009, 59(1): 8-11.
- [38] Bitanhirwe BK, Woo TU. Oxidative stress in schizophrenia: an integrated approach [J]. *Neurosci Biobehav Rev*, 2011, 35(3): 878-893.
- [39] Davis J, Moylan S, Harvey BH, et al. Neuroprogression in schizophrenia: pathways underpinning clinical staging and therapeutic corollaries [J]. *Aust N Z J Psychiatry*, 2014, 48(6): 512-529.
- [40] Yao JK, Leonard S, Reddy RD. Increased nitric oxide radicals in postmortem brain from patients with schizophrenia [J]. *Schizophr Bull*, 2004, 30(4): 923-934.
- [41] Wagner KR, Kleinholz M, Myers RE. Delayed decreases in specific brain mitochondrial electron transfer complex activities and cytochrome concentrations following anoxia/ischemia [J]. *J Neurol Sci*, 1990, 100(1-2): 142-151.
- [42] Wells PG, McCallum GP, Chen CS, et al. Oxidative stress in developmental origins of disease: teratogenesis, neurodevelopmental deficits, and cancer [J]. *Toxicol Sci*, 2009, 108(1): 4-18.
- [43] Stavrovskaya IG, Kristal BS. The powerhouse takes control of the cell: is the mitochondrial permeability transition a viable therapeutic target against neuronal dysfunction and death? [J]. *Free Radic Biol Med*, 2005, 38(6): 687-697.
- [44] Naik E, Dixit VM. Mitochondrial reactive oxygen species drive proinflammatory cytokine production [J]. *J Exp Med*, 2011, 208(3): 417-420.
- [45] Pedrini M, Massuda R, Fries GR, et al. Similarities in serum oxidative stress markers and inflammatory cytokines in patients with overt schizophrenia at early and late stages of chronicity [J]. *J Psychiatr Res*, 2012, 46(6): 819-824.
- [46] Al-Asmari AK, Khan MW. Inflammation and schizophrenia: alterations in cytokine levels and perturbation in antioxidative defense systems [J]. *Hum Exp Toxicol*, 2014, 33(2): 115-122.
- [47] Casademont J, Garrabou G, Miró O, et al. Neuroleptic treatment effect on mitochondrial electron transport chain: peripheral blood mononuclear cells analysis in psychotic patients [J]. *J Clin Psychopharmacol*, 2007, 27(3): 284-288.
- [48] Modica-Napolitano JS, Lagace CJ, Brennan WA, et al. Differential effects of typical and atypical neuroleptics on mitochondrial function in vitro [J]. *Arch Pharm Res*, 2003, 26(11): 951-959.
- [49] Kelly DL, Vyas G, Richardson CM, et al. Adjunct minocycline to clozapine treated patients with persistent schizophrenia symptoms [J]. *Schizophr Res*, 2011, 133(1-3): 257-258.
- [50] Leung AW, Halestrap AP. Recent progress in elucidating the molecular mechanism of the mitochondrial permeability transition pore [J]. *Biochim Biophys Acta*, 2008, 1777(7-8): 946-952.
- [51] Antonenko YN, Rokitskaya TI, Cooper AJ, et al. Minocycline chelates Ca^{2+} , binds to membranes, and depolarizes mitochondria by formation of Ca^{2+} -dependent ion channels [J]. *J Bioenerg Biomembr*, 2010, 42(2): 151-163.

(收稿日期:2022-07-21)

(本文编辑:陈霞)