脂质体和循环代谢物与精神分裂症的关系：一项两步两样本孟德尔随机化研究

雷梦云[1,2,3]，杜炎宏[3]，高　耀[1,4]，邓怀丽[3]，王斌红[3]，任智勇[3]，刘　莎[1,4*]

（1. 山西医科大学第一医院，山西　太原　030001；
2. 山西医科大学，山西　太原　030012；
3. 太原市精神病医院，山西　太原　030032；
4. 精神障碍人工智能诊疗山西省重点实验室，山西　太原　030012
*通信作者：刘　莎，E-mail：liusha1984114@163.com）

【摘要】 **背景**　精神分裂症是一种复杂的、严重的慢性精神障碍，其发病机制尚未完全阐明。研究表明，脂质代谢异常和循环代谢物失调在精神分裂症的发生发展中具有重要作用。然而，现有研究多局限于少数脂质体和循环代谢物，未能系统揭示循环代谢物在脂质体与精神分裂症之间的中介作用。**目的**　揭示循环代谢物介导的脂质体与精神分裂症之间的因果关系，以期为寻找预防和治疗精神分裂症的生物标志物和潜在治疗靶点提供参考。**方法**　从全基因组关联研究（GWAS）数据集中获取179种脂质体的GWAS数据集作为暴露数据，选用123种循环代谢物的GWAS数据集作为潜在的中介变量，以精神分裂症数据作为结局数据。采用逆方差加权法（IVW）、MR-Egger、中位数加权模型以及加权模型4种方法，进行两步、双样本孟德尔随机化分析，探讨脂质体与精神分裂症之间的因果关系以及循环代谢物在脂质体与精神分裂症之间的中介作用。**结果**　应用IVW模型确定了8种脂质体与精神分裂症相关且无反向因果关系，与精神分裂症存在因果关系的循环代谢物共5种。乙酸盐在磷脂酰肌醇（18∶0_18∶2）与精神分裂症之间的因果关系中起中介作用（P=0.023，95% CI：0.036~0.532），介导了28.4%的因果关系。**结论**　脂质体与精神分裂症存在因果关系，磷脂酰肌醇是精神分裂症发生的危险因素，乙酸盐在此过程中发挥中介作用。

【关键词】 脂质体；循环代谢物；精神分裂症；孟德尔随机化；中介分析

开放科学（资源服务）标识码（OSID）： 微信扫描二维码 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/scjsws20241017001

Causal relationship of liposomes and circulating metabolomes to schizophrenia: a two-step, two-sample Mendelian randomization study

Lei Mengyun[1,2,3], *Du Yanhong*[3], *Gao Yao*[1,4], *Deng Huaili*[3], *Wang Binhong*[3], *Ren Zhiyong*[3], *Liu Sha*[1,4*]

（1. *First Hospital of Shanxi Medical University*, *Taiyuan* 030001, *China*;
2. *Shanxi Medical University*, *Taiyuan* 030012, *China*;
3. *Taiyuan Mental Health Hospital*, *Taiyuan* 030032, *China*;
4. *Shanxi Key Laboratory of Artificial Intelligence Diagnosis and Treatment for Mental Disorders*, *Taiyuan* 030012, *China*
*Corresponding author: *Liu Sha*, *E-mail*: *liusha*1984114@163.com）

【Abstract】 **Background**　Schizophrenia is a complex, chronic and severe mental disorder, and the pathogenesis of which has not been fully elucidated. The abnormalities in lipid metabolism and circulating metabolomes have already been implicated in the pathophysiology of schizophrenia. However, available studies have mainly focused on a few liposomes and circulating metabolites, failing to systematically reveal the mediating role of circulating metabolomes in the causal relationship between liposomes and schizophrenia. **Objective**　To uncover mediating role of circulating metabolomes in the causal relationship between liposomes and schizophrenia, thereby providing biomarkers and potential therapeutic targets for the prevention and treatment of schizophrenia.

基金项目：国家自然科学基金面上项目（项目名称：联合多模态EEG-fMRI探索磁惊厥对难治性精神分裂症额顶网络的调控机制，项目编号：82271546）；山西省留学人员科技活动择优资助项目（项目名称：rTMS辅助MST改善难治性精神分裂症认知障碍的神经机制研究，项目编号：20240041）；山西省科技创新人才团队（项目名称：重性精神障碍防治，项目编号：202304051001049）；2022年山西省回国留学人员科研资助项目（项目名称：联合多模态EEG-fMRI探索磁惊厥对难治性精神分裂症额顶网络的调控机制，项目编号：2022-190）；2024年度“六个一批”专项行动科研项目（项目名称：联合EEG-fNIRS探究MECT治疗对难治性精神分裂症疗效及其突显网络功能连接的影响，项目编号：Y2024008）

Methods Data from Genome-Wide Association Studies (GWAS) were analyzed, taking data on 179 liposomes as exposure variables, data on 123 circulating metabolites as intermediate variables, and data on schizophrenia as outcome variable. A two-step, two-sample Mendelian randomization analysis was conducted using the inverse-variance weighted (IVW), MR- Egger, Weighted median, and Weighted mode methods to study the causal relationship of liposomes with schizophrenia and the mediating role of circulating metabolomes in the relationship. **Results** IVW model identified 8 lipids associated with schizophrenia without reverse causality. There were 5 circulating metabolomes strongly associated with schizophrenia. Acetate played a significant mediating role in the causal relationship between phosphatidylinositol (18: 0_18: 2) and schizophrenia (P=0.023, 95% CI: 0.036~0.532), accounting for 28.4% of the causal relationship. **Conclusion** This study demonstrates a causal relationship between liposomes and schizophrenia, with phosphatidylinositol being a risk factor in the progression of schizophrenia, and acetate playing a mediating role in this process.[Fund by National Natural Science Foundation of China General Program (number, 82271546); Shanxi Merit Funding for Overseas Students Sci-Tech Activities Project (number, 20240041); Shanxi Province Science and Technology Innovation Leading Talent Team Project (number, 202304051001049); Shanxi Scientific Research Foundation for the Returned Overseas Chinese Scholars (number, 2022-190); "Six Measures for Health Care Prosperity" Specialized Research Program (number, Y2024008)]

【**Keywords**】 Liposomes; Circulating metabolomes; Schizophrenia; Mendelian randomization; Mediation analysis

精神分裂症是一种严重的慢性精神障碍，其临床症状包括阳性症状、阴性症状和认知功能障碍[1]。精神分裂症影响了全球约1%的人口[2]，且患病人数逐年增加，严重影响患者的生活质量和社会功能，加重了家庭和社会负担[3-6]。

目前，精神分裂症的发病机制尚未完全阐明。脂质代谢异常与精神分裂症密切相关[7-8]，尤其是多不饱和脂肪酸和磷脂等特定脂肪酸及其代谢产物，可能通过影响神经细胞的膜流动性与信号传导影响神经发育和神经递质功能[9-10]。此外，代谢组学分析结果表明，脂质代谢变化与精神分裂症患者的认知功能呈正相关[11]。循环代谢物的异常表达或功能失调可能与多种疾病的发生发展相关[12]。动物研究表明，循环代谢物的变化可能导致海马功能障碍和行为障碍[13]。慢性精神分裂症患者的血清存在特定循环代谢物的异常，且这些异常与精神分裂症的症状表现相关[14]。

有研究表明，脂质代谢紊乱会改变脂质及其代谢物在个体体内积累和分布的方式[15]，还可能通过循环代谢物的异常进一步加剧代谢紊乱。既往研究主要关注少数几种脂质体和代谢物，而对于循环代谢物在脂质体与精神分裂症之间的中介作用研究较少，限制了对三者关系的深入理解。三者的相互作用有待进一步研究，以揭示脂质体和循环代谢物在精神分裂症发生发展中的具体机制。本研究采用孟德尔随机化(Mendelian randomization，MR)分析方法，旨在揭示脂质体、循环代谢物与精神分裂症之间的潜在因果关系[16]，并探讨循环代谢物在脂质体与精神分裂症之间的中介作用，以期为寻找预防和治疗精神分裂症的生物标志物和潜在治疗靶点提供参考。

1 资料与方法

1.1 数据来源

精神分裂症的全基因组关联研究(genome-wide association study，GWAS)汇总数据集来源于精神病基因组学联盟(Schizophrenia Working Group of the Psychiatric Genomics Consortium，PGC)[17]，该数据集包含77 096名欧洲人，其中33 640例精神分裂症患者，43 456名健康人，包含15 358 497个单核苷酸多态性位点(single nucleotide polymorphism，SNP)。179种脂质体数据来源于7 174名芬兰个体，该数据从Ottensmann等[18]的研究中获取。123种循环代谢物数据来源于Kettunen等[19]的研究，包含24 925名欧洲人群的代谢组学信息。精神分裂症和循环代谢物数据集均可从ieu open gwas数据库(https://gwas.mrcieu.ac.uk/)中获取。本研究的分析工作完全基于已发表的研究成果和公共数据资源，故无需伦理审查。

1.2 工具变量的筛选

设定全基因组显著性阈值为$P<5\times10^{-8}$，但由于符合此标准的SNP数量较少，故将阈值放宽为$P<1\times10^{-5}$，通过关联分析筛选出与暴露因素相关的SNP作为潜在的工具变量(instrumental variable，IV)。为确保IV的独立性，设置连锁不平衡r^2=0.001，kb=10 000。通过计算F统计量验证单个SNP的强度，F>10的SNP被认为有足够的统计力度，有助于降低潜在混杂因素的影响[20]。

1.3 统计方法

采用R 4.3.0进行统计分析，采用“MendelR”软件包进行两步法中介MR分析。逆方差加权

(inverse-variance weighted,IVW)法[21]因计算简便,在假设条件下能够提供无偏的因果效应估计,且具有较高的统计功效,故作为主要分析方法。但IVW模型对IV间的异质性较敏感,当存在混杂因素或非线性因果关系时,可能导致有偏的估计。采用MR-Egger法[22]作为补充方法,用于检测和校正IV的异质性,提供更稳健的因果效应估计。当存在多个IV时,中位数加权模型[23]可减少单个IV的影响。加权模型[24]能够选择出现频率最高的效应估计作为最终的因果效应估计。故本研究应用IVW法、MR-Egger法、中位数加权模型以及加权模型4种方法,评估脂质体、循环代谢物、精神分裂症之间的因果关系,并以IVW模型的结果作为判断脂质体与精神分裂症之间因果关系的标准。

采用Cochran's Q检验、水平多效性检验、留一法[22]进行敏感性分析,以评估结果在不同假设或变异下的稳健性。Cochran's Q检验用于评估结果的异质性[19],MR-Egger法用于评估水平多效性[25],若$P<0.05$,表明IV存在异质性和水平多效性。使用留一法进行敏感性分析,评估每个SNP对整体因果关系的影响。孟德尔随机多态性残差和离群值(Mendelian randomization pleiotropy residual sum and outlier,MR-PRESSO)用于检测和排除存在潜在异常的IV,对剩余的IV重新分析[26]。采用Steiger检验[27]评估暴露因素与结局之间的因果关系,减少因IV选择不当而产生的误导性结论。检验水准$\alpha=0.05$。

2 结　果

2.1 脂质体与精神分裂症之间的MR分析

2.1.1 脂质体与精神分裂症工具变量的筛选

本研究中,根据既定的IV筛选标准,以脂质体作为暴露因素时,筛选出4 506个SNP。在此基础上,以精神分裂症作为结局进一步筛选,去除与结局强相关的IV后,获得2 979个SNP作为IV。

2.1.2 脂质体与精神分裂症之间的因果关系分析

通过MR分析,共筛选出固醇酯(27:1/20:5)、磷脂酰胆碱(16:0_20:4)、磷脂酰胆碱(16:1_20:4)、磷脂酰胆碱(18:0_20:2)、磷脂酰胆碱(O-18:2_20:4)、磷脂酰乙醇胺(18:1_18:1)、磷脂酰肌醇(18:0_18:2)以及甘油三酯(46:2)共8种脂质体与精神分裂症存在因果关系,且4种方法(IVW法、MR-Egger法、中位数加权模型、加权模型)得出的因果关系方向一致(微信扫描OSID二维码获取8种脂质体与精神分裂症之间因果关系的散点图)。磷脂酰胆碱(18:0_20:2)、磷脂酰乙醇胺(18:1_18:1)和磷脂酰肌醇(18:0_18:2)与精神分裂症存在正向因果关系(OR=1.068, 95% CI: 1.007~1.132; OR=1.059, 95% CI: 1.003~1.118; OR=1.059, 95% CI: 1.022~1.098)。固醇酯(27:1/20:5)、磷脂酰胆碱(16:0_20:4)、磷脂酰胆碱(16:1_20:4)、磷脂酰胆碱(O-18:2_20:4)和甘油三酯(46:2)与精神分裂症存在负向因果关系(OR=0.943, 95% CI: 0.902~0.987; OR=0.954, 95% CI: 0.918~0.992; OR=0.941, 95% CI: 0.888~0.997; OR=0.947, 95% CI: 0.898~0.998; OR=0.916, 95% CI: 0.856~0.981)。见表1。

2.1.3 脂质体与精神分裂症之间的异质性检验与敏感性分析

8种脂质体的异质性检验和水平多效性检验均无统计学意义($P>0.05$)。留一法敏感性分析无明显离群值。微信扫描OSID二维码获取8种脂质体与精神分裂症之间因果关系的留一法分析图。Steiger检验结果表明,SNP作为IV的方向性假设成立(方向为TRUE)。

表1 基于逆方差加权法分析脂质体与精神分裂症的因果关系

Table 1 Causal relationship between liposomes and schizophrenia based on the inverse-variance weighted method

暴露因素	SNP的数量	β	SE	P	OR	95% CI
固醇酯(27:1/20:5)	24	-0.058	0.023	0.011	0.943	0.902~0.987
磷脂酰胆碱(16:0_20:4)	22	-0.047	0.020	0.017	0.954	0.918~0.992
磷脂酰胆碱(16:1_20:4)	16	-0.061	0.029	0.038	0.941	0.888~0.997
磷脂酰胆碱(18:0_20:2)	15	0.065	0.030	0.029	1.068	1.007~1.132
磷脂酰胆碱(O-18:2_20:4)	21	-0.054	0.027	0.043	0.947	0.898~0.998
磷脂酰乙醇胺(18:1_18:1)	22	0.057	0.028	0.039	1.059	1.003~1.118
磷脂酰肌醇(18:0_18:2)	31	0.058	0.018	0.002	1.059	1.022~1.098
甘油三酯(46:2)	19	-0.088	0.035	0.012	0.916	0.856~0.981

注:SNP,单核苷酸多态性位点

2.2 循环代谢物与精神分裂症、脂质体和循环代谢物之间的MR分析

2.2.1 脂质体、循环代谢物和精神分裂症工具变量的筛选

根据既定的IV筛选标准，以循环代谢物作为暴露因素时，共筛选出5 035个SNP。在此基础上，以精神分裂症作为结局进一步筛选，去除与结局强相关的IV后，共1 851个SNP作为IV，用于后续循环代谢物与精神分裂症之间的MR分析。以脂质体作为暴露因素时，筛选出217个SNP。在此基础上，以循环代谢物作为结局进一步筛选，去除与结局强相关的IV后，共202个SNP作为IV，用于后续脂质体与循环代谢物之间的MR分析。

2.2.2 循环代谢物与精神分裂症的MR分析

通过MR分析，筛选出乙酸盐、3-羟基丁酸酯、总脂肪酸、极微小极低密度脂蛋白（very-low-density lipoprotein，VLDL）颗粒的浓度、乳糜微粒及最大VLDL颗粒中的磷脂与精神分裂症存在潜在因果关系的循环代谢物。微信扫描OSID二维码获取5种循环代谢物与精神分裂症之间因果关系的散点图。其中，乙酸盐与精神分裂症存在负向因果关系（*OR*=0.889，95% *CI*：0.808~0.978），其余循环代谢物均与精神分裂症存在正向因果关系。见表2。

5种循环代谢物的异质性检验和水平多效性检验均无统计学意义（*P*>0.05），留一法敏感性分析无明显离群值。微信扫描OSID二维码获取5种循环代谢物与精神分裂症之间因果关系的留一法分析图。Steiger检验结果显示，SNP作为IV的方向性假设成立（方向为TRUE）。

2.2.3 脂质体与循环代谢物的MR分析

将与精神分裂症存在潜在因果关系的8种脂质体以及5种循环代谢物之间进行MR分析，筛选出5种脂质体与3种循环代谢物之间，有6对存在因果关系。微信扫描OSID二维码获取5种脂质体与3种循环代谢物之间因果关系的散点图。固醇酯（27：1/20：5）与极微小VLDL颗粒的浓度存在正向因果关系（*OR*=1.043，95% *CI*：1.004~1.083）。磷脂酰胆碱（16：0_20：4）与极微小VLDL颗粒的浓度存在正向因果关系（*OR*=1.041，95% *CI*：1.006~1.078），而与乳糜微粒及最大VLDL颗粒中的磷脂存在负向因果关系（*OR*=0.947，95% *CI*：0.912~0.984）。磷脂酰胆碱（16：1_20：4）与极微小VLDL颗粒的浓度存在正向因果关系（*OR*=1.066，95% *CI*：1.020~1.116）。磷脂酰胆碱（O-18：2_20：4）与乳糜微粒及最大VLDL颗粒中的磷脂存在负向因果关系（*OR*=0.935，95% *CI*：0.876~0.998）。磷脂酰肌醇（18：0_18：2）与乙酰盐存在负向因果关系（*OR*=0.967，95% *CI*：0.936~0.999）。见表3。

表2 基于逆方差加权法分析循环代谢物与精神分裂症之间的因果关系

Table 2 Causal relationship between circulating metabolomes and schizophrenia based on the inverse-variance weighted method

暴露因素	SNP的数量	*β*	*SE*	*P*	*OR*	95% *CI*
乙酸盐	25	−0.118	0.049	0.016	0.889	0.808~0.978
3-羟基丁酸酯	21	0.117	0.052	0.025	1.124	1.015~1.244
总脂肪酸	35	0.083	0.030	0.006	1.087	1.024~1.153
乳糜微粒及最大VLDL颗粒中的磷脂	27	0.077	0.034	0.026	1.080	1.009~1.155
极微小VLDL颗粒的浓度	43	0.079	0.027	0.004	1.082	1.026~1.142

注：SNP，单核苷酸多态性位点；VLDL，极低密度脂蛋白

表3 基于逆方差加权法分析脂质体与循环代谢物之间的因果关系

Table 3 Causal relationship between liposomes and circulating metabolomes based on the inverse-variance weighted method

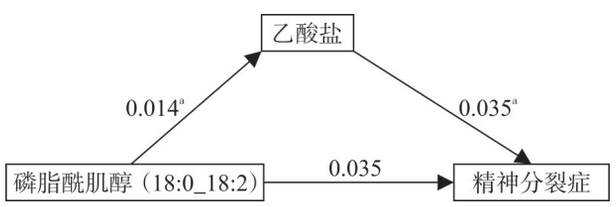
脂质体	循环代谢物	SNP的数量	*β*	*SE*	*P*	*OR*	95% *CI*
固醇酯（27：1/20：5）	极微小VLDL颗粒的浓度	22	0.042	0.019	0.032	1.043	1.004~1.083
磷脂酰胆碱（16：0_20：4）	乳糜微粒及最大VLDL颗粒中的磷脂	24	−0.054	0.019	0.005	0.947	0.912~0.984
	极微小VLDL颗粒的浓度	22	0.041	0.017	0.020	1.041	1.006~1.078
磷脂酰胆碱（16：1_20：4）	极微小VLDL颗粒的浓度	17	0.064	0.023	0.005	1.066	1.020~1.116
磷脂酰胆碱（O-18：2：20：4）	乳糜微粒及最大VLDL颗粒中的磷脂	22	−0.067	0.033	0.044	0.935	0.876~0.998
磷脂酰肌醇（18：0_18：2）	乙酸盐	33	−0.034	0.017	0.045	0.967	0.936~0.999

注：SNP，单核苷酸多态性位点；VLDL，极低密度脂蛋白

这6对脂质体与循环代谢物的水平多效性检验均无统计学意义（P>0.05），留一法敏感性分析无明显离群值。微信扫描OSID二维码获取5种脂质体与3种循环代谢物之间因果关系的留一法分析图。Steiger检验结果显示，SNP作为IV的方向性假设成立（方向为TRUE）。

2.3 循环代谢物介导脂质体与精神分裂症发生风险的中介效应

中介MR分析结果显示，在8种脂质体、5种循环代谢物和精神分裂症的关系中，乙酸盐在磷脂酰肌醇（18:0_18:2）与精神分裂症之间的因果关系中存在中介效应，该中介效应占总效应的28.4%（P=0.023，95% CI：0.036~0.532）。见图1。



注：aP<0.05

图1 乙酸盐介导磷脂酰肌醇（18:0_18:2）与精神分裂症发生风险的中介效应图

Figure 1 Plot of the mediating role of acetate in the causal relationship between phosphatidylalcohol (18:0_18:2) and schizophrenia

3 讨 论

本研究通过MR分析，揭示了8种脂质体和5种循环代谢物与精神分裂症之间存在因果关系，其中，乙酸盐在磷脂酰肌醇（18:0_18:2）与精神分裂症之间的因果关系中具有28.4%的中介效应。

本研究表明，磷脂酰肌醇（18:0_18:2）、磷脂酰乙醇胺（18:1_18:1）和磷脂酰胆碱（18:0_20:2）与精神分裂症之间存在正向因果关系，提示磷脂酰胆碱、磷脂酰乙醇胺、磷脂酰肌醇是精神分裂症的潜在危险因素，这一结果支持神经细胞膜磷脂代谢紊乱参与精神分裂症病理进程的假说。磷脂酰肌醇通过调节肌动蛋白细胞骨架影响突触发育，该磷脂的异常可能导致神经递质信号传导障碍[28]。而固醇酯（27:1/20:5）、磷脂酰胆碱（16:0_20:4）、磷脂酰胆碱（16:1_20:4）、磷脂酰胆碱（O-18:2_20:4）和甘油三酯（46:2）与精神分裂症存在负向因果关系，提示以上三种脂质体是精神分裂症的保护因素。固醇酯水平的升高可能通过优化谷氨酸受体分布，增强突触可塑性[29]；磷脂酰胆碱的不同变体（16:0_20:4、16:1_20:4、O-18:2_20:4和18:0_20:2）对精神分裂症的发病风险产生相反方向的调控作用，提示脂肪酸链可能通过改变细胞膜流动性或炎症反应路径影响疾病发生[30]。此外，有研究表明，精神分裂症高风险人群的红细胞磷脂酰乙醇胺浓度较低[31]，与本研究结果不一致，可能是因为所研究的磷脂酰乙醇胺的特定变体或分子结构不同。

乙酸盐在磷脂酰肌醇与精神分裂症的因果关系中存在中介效应，提示脂质代谢可能通过循环代谢物间接影响精神分裂症的发生，即磷脂酰肌醇水平升高可能通过降低乙酸盐水平增加精神分裂症的发生风险。乙酸盐作为能量代谢和组蛋白乙酰化的关键底物，其缺乏可能导致神经元表观遗传调控异常。动物实验表明，补充乙酸盐可改善认知行为表型[32]，与乙酸盐在精神分裂症中发挥保护作用的结果一致。已有研究表明，磷脂酰肌醇在特定的大脑区域和细胞类型（如星形胶质细胞）中富集[33]，而乙酸盐代谢可以穿过血脑屏障，优先被星形胶质细胞利用[34]。在中枢神经系统出现能量失衡时，乙酸盐优先被星形胶质细胞用于合成谷氨酰胺，此过程可能通过维持谷氨酸-谷氨酰胺循环，间接支持磷脂酰肌醇介导的突触功能[35]。然而，目前尚无直接证据支持乙酸盐在磷脂酰肌醇与精神分裂症之间的因果关系中发挥中介作用。

综上所述，脂质体与精神分裂症存在因果关系，磷脂酰肌醇是精神分裂症发生的危险因素，乙酸盐在此过程中发挥中介作用。本研究局限性：①MR分析依赖于遗传变异作为IV，由于GWAS数据的样本量有限，放宽IV显著性阈值（P<1×10^{-5}）后需警惕可能引入的弱工具变量偏倚或潜在多效性干扰；②乙酸盐在磷脂酰肌醇与精神分裂症之间发挥中介作用，但该结论基于遗传变异的统计推断，其具体分子机制需进一步验证；③脂质体与循环代谢物之间的复杂的交互作用未得到充分探讨。

参考文献

[1] Kahn RS, Sommer IE, Murray RM, et al. Schizophrenia[J]. Nat Rev Dis Primers, 2015, 1: 15067.

[2] Saha S, Chant D, Welham J, et al. A systematic review of the prevalence of schizophrenia[J]. PLoS Med, 2005, 2(5): e141.

[3] Du Y, Gao Y, Wu G, et al. Exploration of the relationship between hippocampus and immune system in schizophrenia based on immune infiltration analysis[J]. Front Immunol, 2022, 13: 878997.

[4] Huo Y, Li S, Liu J, et al. Functional genomics reveal gene regulatory mechanisms underlying schizophrenia risk [J]. Nat Commun, 2019, 10(1): 670.

[5] Hartwig FP, Borges MC, Horta BL, et al. Inflammatory biomarkers and risk of schizophrenia: a 2-sample Mendelian randomization study[J]. JAMA Psychiatry, 2017, 74(12): 1226-1233.

[6] Polushina T, Giddaluru S, Bettella F, et al. Analysis of the joint effect of SNPs to identify independent loci and allelic heterogeneity in schizophrenia GWAS data [J]. Transl Psychiatry, 2017, 7(12): 1289.
[7] Dickens AM, Sen P, Kempton MJ, et al. Dysregulated lipid metabolism precedes onset of psychosis [J]. Biol Psychiatry, 2021, 89(3): 288-297.
[8] Berger GE, Wood SJ, Pantelis C, et al. Implications of lipid biology for the pathogenesis of schizophrenia [J]. Aust N Z J Psychiatry, 2002, 36(3): 355-366.
[9] Zorkina Y, Ushakova V, Ochneva A, et al. Lipids in psychiatric disorders: functional and potential diagnostic role as blood biomarkers[J]. Metabolites, 2024, 14(2): 80.
[10] Zhao X, Zhang S, Sanders AR, et al. Brain lipids and lipid droplet dysregulation in alzheimer's disease and neuropsychiatric disorders[J]. Complex Psychiatry, 2023, 9(1-4): 154-171.
[11] Liu H, Huang Z, Zhang X, et al. Association between lipid metabolism and cognitive function in patients with schizophrenia [J]. Front Psychiatry, 2022, 13: 1013698.
[12] Lu T, Chen Y, Yoshiji S, et al. Circulating metabolite abundances associated with risks of bipolar disorder, schizophrenia, and depression: a Mendelian randomization study [J]. Biol Psychiatry, 2024, 96(10): 782-791.
[13] Liu G, Yu Q, Tan B, et al. Gut dysbiosis impairs hippocampal plasticity and behaviors by remodeling serum metabolome [J]. Gut Microbes, 2022, 14(1): 2104089.
[14] Okamoto N, Ikenouchi A, Watanabe K, et al. A metabolomics study of serum in hospitalized patients with chronic schizophrenia [J]. Front Psychiatry, 2021, 12: 763547.
[15] Li L, Jiang M, Li Y, et al. 1H-NMR metabolomics analysis of the effect of rubusoside on serum metabolites of golden hamsters on a high-fat diet[J]. Molecules, 2020, 25(6): 1274.
[16] Emdin CA, Khera AV, Kathiresan S. Mendelian randomization [J]. JAMA, 2017, 318(19): 1925-1926.
[17] Schizophrenia Working Group of the Psychiatric Genomics Consortium. Biological insights from 108 schizophrenia-associated genetic loci[J]. Nature, 2014, 511(7510): 421-427.
[18] Ottensmann L, Tabassum R, Ruotsalainen SE, et al. Genome-wide association analysis of plasma lipidome identifies 495 genetic associations[J]. Nat Commun, 2023, 14(1): 6934.
[19] Kettunen J, Demirkan A, Würtz P, et al. Genome-wide study for circulating metabolites identifies 62 loci and reveals novel systemic effects of LPA[J]. Nat Commun, 2016, 7: 11122.
[20] Bowden J, Del Greco MF, Minelli C, et al. Improving the accuracy of two-sample summary-data Mendelian randomization: moving beyond the NOME assumption [J]. Int J Epidemiol, 2019, 48(3): 728-742.
[21] Burgess S, Scott RA, Timpson NJ, et al. Using published data in Mendelian randomization: a blueprint for efficient identification of causal risk factors[J]. Eur J Epidemiol, 2015, 30(7): 543-552.
[22] Bowden J, Davey Smith G, Burgess S. Mendelian randomization with invalid instruments: effect estimation and bias detection through Egger regression [J]. Int J Epidemiol, 2015, 44(2): 512-525.
[23] Bowden J, Davey Smith G, Haycock PC, et al. Consistent estimation in Mendelian randomization with some invalid instruments using a weighted median estimator [J]. Genet Epidemiol, 2016, 40(4): 304-314.
[24] Hartwig FP, Davey Smith G, Bowden J. Robust inference in summary data Mendelian randomization via the zero modal pleiotropy assumption[J]. Int J Epidemiol, 2017, 46(6): 1985-1998.
[25] Burgess S, Butterworth A, Thompson SG. Mendelian randomization analysis with multiple genetic variants using summarized data[J]. Genet Epidemiol, 2013, 37(7): 658-665.
[26] Verbanck M, Chen CY, Neale B, et al. Detection of widespread horizontal pleiotropy in causal relationships inferred from Mendelian randomization between complex traits and diseases [J]. Nat Genet, 2018, 50(5): 693-698.
[27] Hemani G, Tilling K, Davey Smith G. Orienting the causal relationship between imprecisely measured traits using GWAS summary data[J]. PLoS Genet, 2017, 13(11): e1007081.
[28] Kunii Y, Matsumoto J, Izumi R, et al. Evidence for altered phosphoinositide signaling-associated molecules in the postmortem prefrontal cortex of patients with schizophrenia [J]. Int J Mol Sci, 2021, 22(15): 8280.
[29] Díaz M, Pereda de Pablo D, Valdés-Baizabal C, et al. Molecular and biophysical features of hippocampal "lipid rafts aging" are modified by dietary n-3 long-chain polyunsaturated fatty acids[J]. Aging Cell, 2023, 22(8): e13867.
[30] Ross RG, Hunter SK, Hoffman MC, et al. Perinatal phosphatidylcholine supplementation and early childhood behavior problems: evidence for CHRNA7 moderation[J]. Am J Psychiatry, 2016, 173(5): 509-516.
[31] Alqarni A, Mitchell TW, McGorry PD, et al. Supplementation with the omega-3 long chain polyunsaturated fatty acids: changes in the concentrations of omega-3 index, fatty acids and molecular phospholipids of people at ultra high risk of developing psychosis[J]. Schizophr Res, 2020, 226: 52-60.
[32] Singh S, Choudhury A, Gusain P, et al. Oral acetate supplementation attenuates N-methyl D-aspartate receptor hypofunction-induced behavioral phenotypes accompanied by restoration of acetyl-histone homeostasis [J]. Psychopharmacology (Berl), 2016, 233(7): 1257-1268.
[33] Waniewski RA, Martin DL. Preferential utilization of acetate by astrocytes is attributable to transport [J]. J Neurosci, 1998, 18(14): 5225-5233.
[34] Moffett JR, Arun P, Ariyannur PS, et al. N-Acetylaspartate reductions in brain injury: impact on post-injury neuroenergetics, lipid synthesis, and protein acetylation [J]. Front Neuroenergetics, 2013, 5: 11.
[35] Bartnik-Olson BL, Oyoyo U, Hovda DA, et L. Astrocyte oxidative metabolism and metabolite trafficking after fluid percussion brain injury in adult rats [J]. J Neurotrauma, 2010, 27(12): 2191-2202.

（收稿日期：2024-10-17）
（本文编辑：吴俊林）