

• 论 著 •

## 慢性精神分裂症与氧化应激关系的初步研究\*

李 丹<sup>1</sup>, 徐阿红<sup>2</sup>, 易正辉<sup>1</sup>, 汪作为<sup>2</sup>, 薛志强<sup>2</sup>, 林 萍<sup>1△</sup>

(1. 上海市精神卫生中心检验科, 上海 200030; 2. 上海市虹口区精神卫生中心检验科, 上海 200083)

**摘要:**目的 通过分析丙二醛(MDA)和超氧化物歧化酶(SOD)水平变化初步探讨精神分裂症是否存在氧化应激的过程, 并分析年龄对MDA和SOD水平的影响。方法 采用酶联免疫吸附试验(ELISA)分别检测精神分裂症组和健康对照组血清MDA和SOD水平, 采用 $t$ 检验进行统计分析。结果 与健康对照组比较, 精神分裂症患者血清MDA水平升高, SOD水平降低, 差异均有统计学意义( $P < 0.05$ ); 且相同年龄段两组MDA、SOD水平比较差异均有统计学意义( $P < 0.05$ ); 同时, 分别比较两组不同年龄段血清MDA、SOD水平发现, 精神分裂症组与健康对照组大于或等于50岁者与小于50岁者血清MDA、SOD水平差异均无统计学意义( $P < 0.05$ )。结论 精神分裂症患者体内存在着氧化应激过程, 且氧化应激可能参与精神分裂症的发生、发展过程, 年龄与精神分裂症并无明显相关性。

**关键词:**精神分裂症; 丙二醛; 超氧化物歧化酶; 年龄

DOI:10.3969/j.issn.1673-4130.2015.18.014

文献标识码:A

文章编号:1673-4130(2015)18-2650-02

## Preliminary study of the relationship between chronic schizophrenia and oxidative stress\*

Li Dan<sup>1</sup>, Xu Ahong<sup>2</sup>, Yi Zhenghui<sup>1</sup>, Wang Zuowei<sup>2</sup>, Xue Zhiqiang<sup>2</sup>, Lin Ping<sup>1△</sup>

(1. Department of Clinical Laboratory, Shanghai Mental Health Center, Shanghai 200030, China; 2. Department of Clinical Laboratory, Mental Health Center of Hongkou District, Shanghai 200083, China)

**Abstract:** Objective To explore whether the process of oxidative stress exists in schizophrenia through analyzing changes of levels of malondialdehyde(MDA) and superoxide dismutase(SOD), and analyse the influence of age on SOD and MDA. **Methods** Serum levels of MDA and SOD in the schizophrenia group and healthy control group were detected by using enzyme-linked immunosorbent assay(ELISA) and were statistically analysed by using  $t$  test. **Results** Compared with the healthy control group, there was an increase in serum level of MDA and a decrease in serum level of SOD in the schizophrenia group, and had statistically significant differences( $P < 0.05$ ). Moreover, statistically significant differences were found between subjects in the same age group of the two groups( $P < 0.05$ ). Meanwhile, serum levels of MDA and SOD were respectively compared in the two groups between different age groups, it was shown that in the schizophrenia group and healthy control group there were no statistically significant differences of serum levels of MDA and SOD between subjects 50 years old and over and subjects younger than 50 years old( $P > 0.05$ ). **Conclusion** The process of oxidative stress exists in patients with schizophrenia, and oxidative stress may be involved in the occurrence and progression of schizophrenia. Patients' age may not be significantly correlated with schizophrenia.

**Key words:** schizophrenia; malondialdehyde; superoxide dismutase; age

精神分裂症是一种严重的慢性精神障碍, 在世界范围内发病率为1%<sup>[1]</sup>, 因此, 对精神分裂症发病机制的研究具有重要的现实意义。有研究显示, 精神分裂症可能与氧化应激有关<sup>[2-3]</sup>。氧化应激是指机体在遭受各种有害刺激时, 体内高活性分子如脂质过氧化产物丙二醛(MDA)产生过多, 氧化程度超出氧化物的清除, 氧化系统和抗氧化系统失衡, 从而导致自由基对组织损伤的过程。超氧化物歧化酶(SOD)是一种抗氧化酶。本研究通过对MDA和SOD进行分析, 以初步探讨精神分裂症是否存在氧化应激过程, 并分析年龄因素对MDA和SOD的影响。

## 1 资料与方法

**1.1 一般资料** 上海市精神卫生中心住院精神分裂症患者49例纳入精神分裂症组, 男32例, 女17例; 年龄18~65岁, 其中大于或等于50岁者33例, 平均(57.85±0.86)岁, <50岁者16例, 平均(40.00±1.61)岁; 均无其他严重疾病, 近3个月内均无吸烟史。纳入标准: 符合美国精神障碍诊断与统计手册

第4版(DSM-IV)精神分裂症诊断标准者; 年龄18~65岁; 近3个月内病情稳定, 未调整过抗精神病药物及未采用无抽搐电休克治疗(MECT)者; 文化、受教育背景足以理解知情同意和研究内容者。排除标准: 患有严重心脑血管、肝脏、肾脏、血液等系统疾病者; 近3个月内吸烟, 妊娠或哺乳期的女性。健康对照组来自招募的健康人群, 共48例, 男、女各24例; 年龄18~65岁, 其中大于或等于50岁者32例, 平均(57.31±0.82)岁, <50岁者16例, 平均(40.56±1.42)岁; 排除患有严重心脑血管、肝脏、肾脏、血液等系统疾病者, 有物质滥用史及近3个月有吸烟史者。

**1.2 仪器与试剂** MDA、SOD试剂(上海抚生实业有限公司); 352型酶标仪(芬兰 Labsystems Multiskan 公司); AC8型洗板机(芬兰 Thermo LabSystems 公司)。

**1.3 方法** 纳入的所有研究对象禁食10~12 h, 于次日早晨6:30至7:00取空腹静脉血5 mL, 放置4℃冰箱保存, 凝固后3 000×g离心10 min, 分离血清, 置于一70℃冰箱保存。采用

\* 基金项目: 上海市虹口区卫生系统科研立项课题(虹卫1302-06号)。 作者简介: 李丹, 女, 主管检验技师, 主要从事临床检验基础研究。

△ 通讯作者, E-mail: linpingsun2000@aliyun.com。

酶联免疫吸附试验(ELISA)检测血清 MDA、SOD 水平。

1.4 统计学处理 采用 SPSS19.0 统计软件进行数据处理与统计分析,计量资料以  $\bar{x} \pm s$  表示,组间比较采用  $t$  检验; $P < 0.05$  为差异有统计学意义。

2 结 果

本研究结果显示,精神分裂症患者存在氧化损伤和抗氧化过程不平衡状态,与健康对照组比较,精神分裂症组患者血清 MDA 水平升高、SOD 水平降低,差异均有统计学意义( $P < 0.05$ );且相同年龄段两组 MDA、SOD 水平比较差异均有统计学意义( $P < 0.05$ );同时,分别比较两组不同年龄段血清 MDA、SOD 水平发现,在精神分裂症组及健康对照组中, $\geq 50$  岁者与小于 50 岁者血清 MDA、SOD 水平差异均无统计学意义( $P < 0.05$ ),表明年龄对 MDA 与 SOD 水平无明显影响。见表 1。

| 表 1 不同年龄段两组血清 MDA 与 SOD 水平比较( $\bar{x} \pm s$ ) |             |          |                  |                   |
|-------------------------------------------------|-------------|----------|------------------|-------------------|
| 组别                                              | 年龄          | <i>n</i> | MDA(nmol/L)      | SOD(U/mL)         |
| 精神分裂症组                                          | $\geq 50$ 岁 | 33       | 3.73 $\pm$ 0.11* | 57.57 $\pm$ 2.02* |
|                                                 | $< 50$ 岁    | 16       | 3.69 $\pm$ 0.14* | 61.39 $\pm$ 1.93* |
| 健康对照组                                           | $\geq 50$ 岁 | 32       | 3.36 $\pm$ 0.10  | 63.91 $\pm$ 1.99  |
|                                                 | $< 50$ 岁    | 16       | 3.26 $\pm$ 0.12  | 66.91 $\pm$ 1.25  |

\*: $P < 0.05$ ,与相同年龄段健康对照组比较。

3 讨 论

毒性自由基的产生导致细胞膜缺陷、脂质膜的氧化及儿茶酚胺氧化代谢的产生,当氧化反应产物浓度超过细胞的抗氧化物质浓度时就易发生氧化损伤<sup>[2]</sup>。MDA 是氧化损伤和脂质过氧化的最终产物,本研究结果显示精神分裂症患者血清 MDA 水平升高,表明氧化损伤参与了精神分裂症的产生;此外,血清 MDA 水平与年龄无明显相关性,这与 Ben-Othmen 等<sup>[4]</sup>报道一致。酶是主要的抗氧化物质,包括 SOD、过氧化氢酶(CAT)和谷胱甘肽过氧化物酶(GSH-Px)。许多精神病相关研究已经发现,精神病患者有一种或多种抗氧化酶异常。血清 SOD 是超氧阴离子自由基( $O_2^-$ )、过氧化氢( $H_2O_2$ )、MDA 等自由基的清道夫,但 SOD 的异常变化却无统一报道。Zhang 等<sup>[5]</sup>研究发现慢性精神分裂症患者 SOD 活性或水平升高,Yao 等<sup>[6]</sup>发现 SOD 却无明显变化,而 Reyazuddin 等<sup>[7]</sup>却发现慢性精神分裂症患者 SOD 浓度降低。为了排除其他疾病的干扰,本研究对无其他疾病的精神分裂症患者和健康人群进行比较发现,精神分裂症组患者 SOD 水平明显低于健康对照组,与 Reyazuddin 等<sup>[7]</sup>报道一致。并同时比较了不同年龄组 SOD 水平,发现不同年龄段 SOD 水平比较差异无统计学意义( $P > 0.05$ ),Reyazuddin 等<sup>[7]</sup>也发现年龄对 SOD 水平无明显影响。但 Dadheech 等<sup>[8]</sup>研究发现,年龄因素影响 SOD 活性,且与 SOD 呈负相关。分析研究报道存在的差异可能与以下因素有关:检测酶活性水平的技术不同;检测标本不同(如红细胞、血浆、血清)、生活习惯的差异等可能影响检测结果;患者治疗与否、治疗时间的长短、不同抗精神病药的使用等也可能影响结果<sup>[9-10]</sup>;另外,由于本研究的对象为长期住院的慢性精神分裂症患者,其 SOD 水平降低可能是由于长期的氧化损伤导致其过度反应而耗尽。

氧化应激和抗氧化的过程是多种自由分子和多种抗氧化酶协同参与的过程,机体内抗氧化酶除了 SOD,还有 CAT、

GSH-Px 等,氧化应激所产生的毒性自由分子除了 MDA,还包括  $O_2^-$ 、 $H_2O_2$ 、一氧化氮(NO)等,而本研究只对 SOD 和 MDA 进行了分析,因此只是对精神分裂症氧化应激过程的初步研究,后续将会对其他相关分子进行研究。另外,本研究尚未按精神分裂症患者的疾病严重程度进行分组,因此 SOD 和 MDA 水平是否与疾病的严重程度有关联还有待进一步研究。

药物治疗是改善精神症状及降低住院率的主要方法<sup>[11]</sup>,但是抗精神病药物可导致各种不良反应<sup>[12]</sup>,如影响血糖代谢、导致肥胖等。本研究已发现精神分裂症与氧化应激有很大的关联,而 SOD 在抗氧化过程中发挥重要作用<sup>[13]</sup>,因此抗氧化治疗可改善精神分裂症,为患者带来福音。

参考文献

[1] World Health Organization. The Global Burden of Disease;2004 update[R]. Geneva:WHO,2008.

[2] Fendri C,Mechri A,Khiari G,et al. Oxidative stress involvement in schizophrenia pathophysiology;a review[J]. Encephale,2006,32(1/2):244-252.

[3] Ng F,Berk M,Dean O,et al. Oxidative stress in psychiatric disorders:evidence base and therapeutic implications[J]. Int J Neuropsychopharmacol,2008,11(6):851-876.

[4] Ben-Othmen L,Mechri A,Fendri C,et al. Altered antioxidant defense system in clinically stable patients with schizophrenia and their unaffected siblings[J]. Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry,2008,32(1):155-159.

[5] Zhang XY,Zhou DF,Cao LY,et al. Elevated blood superoxide dismutase in neuroleptic-free schizophrenia;association with positive symptoms[J]. Psychiatry Res,2003,117(1):85-88.

[6] Yao JK,Reddy RD,Kammen DPV. Human plasma glutathione peroxidase and symptom severity in schizophrenia[J]. Biol Psychiatry,1999,45(11):1512-1515.

[7] Reyazuddin M,Azmi SA,Islam N,et al. Oxidative stress and level of antioxidant enzymes in drug-naive schizophrenics[J]. Indian J Psychiatry,2014,56(4):344-349.

[8] Dadheech G,Mishra S,Gautam S,et al. Evaluation of antioxidant deficit in schizophrenia[J]. Indian J Psychiatry,2008,50(1):16-20.

[9] Gama CS,Salvador M,Andreazza AC,et al. Elevated serum superoxide dismutase and thiobarbituric acid reactive substances in schizophrenia;a study of patients treated with haloperidol or clozapine[J]. Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry,2006,30(3):512-515.

[10] Zhang XY,Tan YL,Cao LY,et al. Antioxidant enzymes and lipid peroxidation in different forms of schizophrenia treated with typical and atypical antipsychotics[J]. Schizophr Res,2006,81(2/3):291-300.

[11] Kane JM,Correll CU. Past and present progress in the pharmacologic treatment of schizophrenia[J]. J Clin Psychiatry,2010,71(9):1115-1124.

[12] Miljevic C,Nikolic M,Nikolic-Kokic A,et al. Lipid status,antioxidant enzyme defence and haemoglobin content in the blood of long-term clozapine-treated schizophrenic patients[J]. Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry,2010,34(2):303-307.

[13] Fukai T,Ushio-Fukai M. Superoxide dismutases:role in redox signaling,vascular function,and diseases[J]. Antioxid Redox Signal,2011,15(6):1583-1606.