

# 首发未服药精神分裂症患者线粒体 DNA 拷贝数及其与血脂指标的相关性

李 岩<sup>1)</sup>, 蒋 婕<sup>1)</sup>, 孙丽雅<sup>1)</sup>, 青 颖<sup>1)</sup>, 杨旭涵<sup>1)</sup>, 徐创业<sup>1)</sup>,  
张 娟<sup>1)</sup>, 谭立文<sup>2)</sup>, 万春玲<sup>1)</sup>\*

(<sup>1)</sup>上海交通大学生命科学技术学院 Bio-X 研究院,上海 200030;<sup>2)</sup>中南大学湘雅二医院精神卫生研究所,长沙 410011)

**摘要** 精神分裂症是一种重度的精神疾病,伴发严重的能量代谢失衡。其中,脂代谢的异常近年来受到越来越多的关注。多项研究表明,线粒体在精神分裂症患者代谢异常的过程中发挥重要的作用。线粒体 DNA 拷贝数是线粒体含量及完整性的重要指标,直接参与线粒体的多项重要功能。本研究旨在通过考察首发精神分裂症患者线粒体 DNA 拷贝数的变化特征及其与相关代谢指标之间的相关性,为阐明精神分裂症代谢异常的机制提供支持。本研究共计纳入 82 例首发且未服用抗精神病药物的精神分裂症患者和 77 例健康对照,采用荧光定量 PCR 技术进行线粒体 DNA 拷贝数的检测,并进行了临床信息和血脂指标的采集。结果表明,精神分裂症患者组的线粒体 DNA 拷贝数显著低于健康对照组( $P=0.000572$ ,  $FC=-1.22$ )。血脂指标中,患者组的 HDL-c 显著低于健康对照组( $P=0.001$ ,  $FC=-1.12$ ),LDL-c( $P=0.009$ ,  $FC=1.09$ )、CHOL/HDL-c( $P=0.000019$ ,  $FC=1.17$ )、TG/HDL-c( $P=0.000656$ ,  $FC=1.31$ )和 LDL-c/HDL-c( $P=0.000004$ ,  $FC=1.30$ )均显著高于健康对照组。相关性分析表示,在健康对照组中,mtDNA 拷贝数与 TG 显著负相关( $r=-0.232$ ,  $P=0.0499$ ),与 TG/HDL-c( $r=-0.235$ ,  $P=0.052$ )呈负相关,但不显著;在精神分裂症患者组,mtDNA 拷贝数与各血脂指标的关系都不显著。本研究为精神分裂症患者的线粒体功能障碍、脂代谢异常提供了证据,提示了线粒体在精神分裂症患者并发心血管代谢疾病高风险中可能的重要作用。

**关键词** 线粒体 DNA 拷贝数;精神分裂症;线粒体功能障碍;血脂指标;心血管代谢疾病  
**中图分类号** R749

## Mitochondrial DNA Copy Number and Its Association with Blood Lipid Indexes in Drug-naïve First-episode Schizophrenia Patients

LI Yan<sup>1)</sup>, JIANG Jie<sup>1)</sup>, SUN Li-Ya<sup>1)</sup>, QING Ying<sup>1)</sup>, YANG Xu-Han<sup>1)</sup>, XU Chuang-Ye<sup>1)</sup>,  
ZHANG Juan<sup>1)</sup>, TAN Li-Wen<sup>2)</sup>, WAN Chun-Ling<sup>1)</sup>\*

(<sup>1)</sup>Bio-X Institutes, School of Life Sciences and Biotechnology, Shanghai Jiao Tong University, Shanghai 200030, China;

<sup>2)</sup>Mental Health Institute of Second Xiangya Hospital, Central South University, Changsha 410011, China)

**Abstract** Schizophrenia is a severe mental disorder, usually accompanied with imbalance of energy metabolism, among which lipid metabolism has attracted more and more attention. Several studies proved

收稿日期: 2019-03-14; 修回日期: 2019-04-28; 接受日期: 2019-05-10  
国家重点研发计划(No.2016YFC1306802);国家自然科学基金面上项目(No.81771440);芜湖市科技惠民计划项目(No.2016ZD17)和上海交通大学“医工交叉研究基金”项目(No.YG2016MS48)  
\* 通讯作者 Tel: 021- 62932151; E-mail: clwan@sjtu.edu.cn  
Received: March 14, 2019; Revised: April 28, 2019; Accepted: May 10, 2019  
Supported by National Key R & D Plan of Ministry of Science and Technology (No.2016YFC1306802); National Natural Science Foundation of China (No.81771440); Plan Project of Science and Technology of Wuhu, Anhui Province (No.2016ZD17) and Medical Cross Research Fund of Shanghai Jiao Tong University (No.YG2016MS48)  
\* Corresponding author Tel: 021- 62932151; E-mail: clwan@sjtu.edu.cn

the important role of mitochondria in metabolism abnormality of schizophrenia patients. Mitochondrial DNA (mtDNA) copy number is an important marker to assess mitochondrial contents and an alternative measure representing mitochondrial integrity, participating in mitochondrial function. This study assessed mtDNA copy number via quantitative polymerase chain reactions and collected clinical index and blood lipid index in 82 antipsychotic drug-naïve first-episode schizophrenia patients and 77 matched healthy controls. We found that schizophrenia patients had significantly lower mtDNA copy number ( $P = 0.000572$ ,  $FC = -1.22$ ) compared with healthy controls. Among blood lipid index, HDL-c was significantly lower in schizophrenia patients compared with healthy controls ( $P = 0.003$ ,  $FC = -1.12$ ), while LDL-c ( $P = 0.009$ ,  $FC = 1.09$ ), CHOL/HDL-c ( $P = 0.000019$ ,  $FC = 1.17$ ), TG/HDL-c ( $P = 0.000656$ ,  $FC = 1.31$ ) and LDL-c/HDL-c ( $P = 0.000004$ ,  $FC = 1.30$ ) were significantly higher in schizophrenia patients compared with healthy controls. In addition, mtDNA copy number showed a significantly negative correlation with TG ( $r = -0.232$ ,  $P = 0.0499$ ) and a nearly significantly negative correlation with TG/HDL-c ( $r = -0.235$ ,  $P = 0.052$ ) in healthy controls. But mtDNA copy number showed no correlation with any blood lipid index in schizophrenia patients. This study suggests that mitochondrial dysfunction may be involved in the pathology of both schizophrenia and complicated cardiovascular diseases.

**Key words** mtDNA copy number; schizophrenia; mitochondrial dysfunction; blood lipid index; cardiovascular diseases

精神分裂症是一种复杂的精神障碍,全球患病率约为 1%,通常伴随着严重的认知、情感体验和社会能力的障碍<sup>[1]</sup>。该疾病的发病年龄大多在 16~30 岁,其治疗费用较高且较难治愈<sup>[1]</sup>,给患者家庭和社会造成了沉重的负担<sup>[2]</sup>。

精神分裂症的病因和发病机制尚不明确,目前存在神经递质假说、神经发育异常假说、能量代谢异常假说等<sup>[3, 4]</sup>。其中,能量代谢异常假说在近年来越来越受到研究人员的广泛关注。流行病学数据表明,精神分裂症患者多种代谢综合征的风险均高于健康人群,如肥胖、糖代谢受损、血脂异常和高血压等<sup>[5, 6]</sup>。其中,由于脂代谢异常诱发的心脑血管疾病是精神分裂症患者平均寿命较短的重要因素<sup>[7-9]</sup>。近年来,随着组学技术的飞速发展,研究人员从基因、蛋白质和代谢物等水平均为精神分裂症患者的能量代谢异常提供了强有力的支持,如精神分裂症与 II 型糖尿病存在共患的遗传风险<sup>[10]</sup>、胰岛素相关的代谢通路可能与精神分裂症的发病机制相关<sup>[11]</sup>、糖酵解过程受损<sup>[12]</sup>、能量物质水平和能量代谢相关基因表达量异常等<sup>[13, 14]</sup>。2013 年,本课题组在非靶向代谢组学研究<sup>[3]</sup>中发现,精神分裂症患者的丙酮酸、脂肪酸、酮体浓度都显著高于健康对照组,我们系统描绘了精神分裂症能量代谢紊乱的特征,并认为脂代谢的异常最为显著。2017 年,本课题组针对性地开展了血清游离脂肪酸的靶向代谢组学的研究发现,进一步佐证了精神分裂症的脂代谢异常<sup>[15]</sup>。

线粒体是细胞内能量代谢的主要场所,负责人体绝大多数的能量供应<sup>[16]</sup>。丙酮酸的有氧分解、脂肪酸的  $\beta$  氧化、3 大营养素(糖类、脂类、氨基酸)的最终代谢途径三羧酸循环,都发生在线粒体中。线粒体功能的异常会直接影响糖类、脂类、氨基酸的分解代谢水平和效率,导致人体能量供应紊乱。而上述代谢过程的异常又会引起细胞氧化压力升高,直接导致线粒体膜和线粒体 DNA (mtDNA) 的损伤<sup>[17]</sup>。此外,游离的胆固醇、氧化的低密度脂蛋白和糖化的高密度脂蛋白,都有可能造成线粒体的功能障碍和/或细胞凋亡<sup>[18]</sup>。因此,研究线粒体功能障碍是阐明精神分裂症能量代谢异常的重要方面。

线粒体是一种半自主的细胞器,拥有独立的遗传物质和调控自身功能的能力<sup>[19]</sup>。近年来,越来越多研究发现,在精神分裂症中存在线粒体功能障碍,例如形态学的改变<sup>[20]</sup>、电子传递链复合物酶活性的改变<sup>[21]</sup>和 ATP 水平的减少<sup>[22]</sup>等。线粒体 DNA 是一种 16 569 bp 长的环状 DNA,编码 13 个参与电子传递链组成的蛋白质<sup>[23]</sup>、2 个核糖体 RNA 和 22 个转运 RNA,其拷贝数是衡量胞内线粒体含量和线粒体完整性的重要指标。有研究<sup>[24]</sup>表明,mtDNA 拷贝数会随细胞的耗能需求而变化,高耗能类型的细胞通常拥有更高的 mtDNA 拷贝数。考察精神分裂症患者的线粒体 DNA 拷贝数变化特征及其与相关代谢指标之间的相关性,可为精神分裂症线粒体功能异常提供证据,为阐明精神分裂症代谢异常的机制提供可靠支持。

目前,精神分裂症中关于线粒体的研究大多集中在 mtDNA 突变上,极少研究涉及 mtDNA 拷贝数。仅有的 2 篇研究可能由于人种、性别和样本量的不同,也呈现不一致的结果<sup>[25, 26]</sup>。在此情况下,本研究严格控制了受试者的人组标准,在同一地区的首次发病且未服用过抗精神病药物的精神分裂症和与之相匹配的健康对照中,选用 *ND1* 和 *ND5* 两个线粒体基因为目的基因,采用实时荧光定量 PCR 技术进行检测,分析精神分裂症患者和正常人的 mtDNA 拷贝数差异,探究其与血脂指标的相关性,挖掘线粒体功能障碍在精神分裂症发病机制中的潜在作用。

1 材料与方法

1.1 研究对象

本研究采集了 82 例首发未服药的精神分裂症患者和 77 例健康人对照的外周血样本,进行了临床信息和血脂检查报告的采集。所有患者均来自中南大学湘雅二医院,由 2 名受过专业训练的精神科医生使用《精神疾病诊断与统计手册-IV》(The fourth version of the Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, DSM-IV) 独立进行诊断,并使用《阳性和阴性症状量表》(Positive and Negative Syndrome Scale, PANSS) 进行症状严重程度的评估。

本研究入组病例符合以下标准:(1) 年龄 18 ~ 65 岁,性别男女皆可;(2) 符合 DSM-IV 诊断标准的首发精神分裂症患者;(3) 入组前未使用抗精神病药物治疗;(4) 无代谢性疾病与无其他躯体疾病;(5) 无其他精神神经疾病,包括酒精和药物等物质依赖。入组正常对照符合以下标准:(1) 年龄 18 ~ 65 岁,性别男女皆可;(2) 无精神病史,无精神病家族遗传史;(3) 无代谢性疾病,无其他躯体疾病;(4) 入组前 2 周内未服用任何药物。

依据《世界医学协会赫尔辛基宣言》的基本原则,以及当地医药伦理委员会的条例,本研究所涉及的全部研究对象均知晓并已签署知情同意书。

1.2 全血样本采集

所有受试者均经过 10 ~ 12 h 空腹过夜。于第 2 天清晨用乙二胺四乙酸(EDTA) 抗凝采血管采集 5 mL 静脉血,4 ℃,1 600 g 离心 10 min,分离血细胞与血浆,分别储存-80 ℃ 冰箱直至使用。

1.3 外周血总 DNA 提取

血细胞样本置于冰水混合物中解冻,使用前涡旋混匀。每个样本取 100 μL 血细胞,采用 QIAamp DNA Mini Kit(Qiagen, Hilden, 德国) 试剂盒进行总

DNA 的提取。操作步骤依据试剂盒说明书进行。所有 DNA 样本使用 Quant-It™ dsDNA Broad-Range Assay Kit(Invitrogen, 美国) 在 Qubit® 2.0 荧光仪上进行浓度测定。

1.4 mtDNA 拷贝数的检测

使用实时荧光定量核酸扩增检测技术(quantitative polymerase chain reactions, qPCR) 在 Applied Biosystems ViiA™ 7 仪器的 384 孔 SYBR Green 平台检测 mtDNA 拷贝数。选取 *ND1* 和 *ND5* 共 2 个线粒体基因为目的基因,以单拷贝基因 *HGB* 为内参基因进行扩增反应,使用的引物序列分别为 *ND1-F*: 5'-CCCTTCGCTGACGCCATAAA-3', *ND1-R*: 5'-AGGCCTAGGTTGAGGTTGAC-3'; *ND5-F*: 5'-ATCGTAGCCTTCTCCACTTCAA-3', *ND5-R*: 5'-AGGAATGCTAGGTGTGGTTGGT-3'; *HGB-F*: 5'-GTCTCCACATGCCCAGTTTCTA-3', *HGB-R*: 5'-GTCAGGGCAGAGCCATCTATT-3'。反应体系为 10 μL,包括 4.8 μL DNA 模板(1.92 ng)、正反向引物各 0.1 μL(10 μmol/L) 和 5 μL SYBR Green Mix。每个样本每个基因的检测做 3 孔重复。反应条件为:95 ℃ 预变性 10 min;95 ℃ 变性 15 s,60 ℃ 退火 1 min,40 个循环。

线粒体目的基因的相对拷贝数计算方法为  $2^{1/\Delta C_t}$  ( $\Delta C_t = C_{t\text{mtDNA}} - C_{t\text{HGB}}$ ),进而计算 *ND1* 与 *ND5* 相对拷贝数的平均值,表示各样本的 mtDNA 拷贝数。

1.5 统计学方法

本研究所有数据均使用 SPSS 22.0 软件进行统计学分析,数据的正态性检验采用 Kolmogorov-Smirnov 检验,人口统计学指标和临床指标的组间差异分析中,符合正态分布的采用卡方检验、独立样本 *T* 检验,不符合正态分布的采用 Mann-Whitney 秩和检验,mtDNA 拷贝数和血脂指标的组间差异采用多重线性回归分析,mtDNA 拷贝数与临床指标的相关性分析中,符合正态分布采用皮尔逊相关性检验,不符合正态分布采用和斯皮尔曼相关性检验。 $P < 0.05$  为差异具有统计学意义。

2 结果

2.1 人口统计学特征与临床检测

本研究共募集 82 例首发且未服药的精神分裂症患者和 77 例健康对照,他们的基本信息与临床指标如 Table 1 所示。两组受试者在性别、腰围、身高、吸烟情况上无显著组间差异,表明两组样本在这些指标的分布上具有一致性。患者组的年龄( $26.45 \pm$

8.11 岁)和 BMI ( $21.38 \pm 3.46$ )略低于健康对照组(分别为  $27.72 \pm 5.67$  岁和  $22.29 \pm 3.89$ )。

血脂指标如 Table 1 所示,患者组的高密度脂蛋白胆固醇 (high-density lipoprotein cholesterol, HDL-c,  $1.32 \pm 0.34$  mmol/L) 水平显著低于健康对照组 ( $1.48 \pm 0.31$  mmol/L,  $P = 0.001$ ,  $FC = -1.12$ ),低密度脂蛋白胆固醇 (low-density lipoprotein cholesterol, LDL-c,  $2.56 \pm 0.72$  mmol/L) 水平显著高于健康对照组 ( $2.34 \pm 0.48$  mmol/L,  $P = 0.009$ ,  $FC = 1.09$ ),甘油三酯 (triglyceride, TG,  $0.89 \pm 0.44$  mmol/L) 水平高于

健康对照组但未达到显著性水平 ( $0.79 \pm 0.46$  mmol/L,  $P = 0.058$ ,  $FC = 1.13$ ),胆固醇 (cholesterol, CHOL) 的水平在两组人群中无显著性差异 ( $P = 0.628$ ,  $FC = 1.00$ )。此外,血脂各指标与 HDL-c 的比值也是患心血管疾病的重要指标,患者组的 CHOL/HDL-c ( $3.39 \pm 0.92$ )、TG/HDL-c ( $0.68 \pm 0.36$ ) 和 LDL-c/HDL-c ( $2.09 \pm 0.82$ ) 均显著高于健康对照组 (分别为  $2.89 \pm 0.55$ ,  $P = 0.000019$ ,  $FC = 1.17$ ;  $0.52 \pm 0.30$ ,  $P = 0.000656$ ,  $FC = 1.31$ ;  $1.61 \pm 0.44$ ,  $P = 0.000004$ ,  $FC = 1.30$ )。

Table 1 Demographic and clinical indices for the subjects

Variables	Schizophrenia ( <i>n</i> = 82)	Healthy control ( <i>n</i> = 77)	<i>P</i> value
Age (years, $\bar{x} \pm s$ )	26.45 ± 8.11	27.71 ± 5.67	<b>0.034<sup>a</sup></b>
Sex (M/F)	33 / 49	36 / 41	0.408 <sup>b</sup>
Waist circumference (cm, $\bar{x} \pm s$ )	76.93 ± 9.38	77.44 ± 7.85	0.396 <sup>a</sup>
Height (cm, $\bar{x} \pm s$ )	162.78 ± 7.44	164.45 ± 7.86	0.121 <sup>a</sup>
BMI (kg/m <sup>2</sup> , $\bar{x} \pm s$ )	21.38 ± 3.46	22.29 ± 3.89	<b>0.034<sup>a</sup></b>
Smoke (Y/N)	8 / 74	14 / 63	0.124 <sup>b</sup>
CHOL (mmol/L, $\bar{x} \pm s$ )	4.29 ± 0.87	4.28 ± 0.69	0.628 <sup>c</sup>
TG (mmol/L, $\bar{x} \pm s$ )	0.89 ± 0.44	0.79 ± 0.46	0.058 <sup>c</sup>
HDL-c (mmol/L, $\bar{x} \pm s$ )	1.32 ± 0.34	1.48 ± 0.31	<b>0.001<sup>c</sup></b>
LDL-c (mmol/L, $\bar{x} \pm s$ )	2.56 ± 0.72	2.34 ± 0.48	<b>0.009<sup>c</sup></b>
CHOL/HDL-c ( $\bar{x} \pm s$ )	3.39 ± 0.92	2.89 ± 0.55	<b>0.000019<sup>c</sup></b>
TG/HDL-c ( $\bar{x} \pm s$ )	0.68 ± 0.36	0.52 ± 0.30	<b>0.000656<sup>c</sup></b>
LDL-c/HDL-c ( $\bar{x} \pm s$ )	2.09 ± 0.82	1.61 ± 0.44	<b>0.000004<sup>c</sup></b>
Positive syndromes ( $\bar{x} \pm s$ )	19.45 ± 5.94	/	/
Negative syndromes ( $\bar{x} \pm s$ )	19.91 ± 7.75	/	/
General syndromes ( $\bar{x} \pm s$ )	32.76 ± 5.31	/	/
PANSS total syndromes ( $\bar{x} \pm s$ )	71.77 ± 10.47	/	/

Bold value indicates significant result ( $P < 0.05$ ). a: Student's test or Mann-Whitney U test. b: Chi-square test. c: Linear regression analyses taking age and BMI into account

2.2 精神分裂症患者的 mtDNA 拷贝数显著低于健康对照组

各样本中 ND1 的 CT 值与 ND5 的 CT 值显著正相关,相关性系数高达 0.922 ( $P = 3.9659E-65$ ),表明扩增过程未受到不同 mtDNA 序列的干扰,计算结果可用于代表 mtDNA 的相对拷贝数。将 Table 1 中所有出现组间差异的指标,包括年龄、BMI 和血脂指标及其比值,作为混杂因素,采用线性回归分析方法对患者组和健康对照组的 mtDNA 拷贝数进行比较分析。结果显示,患者组的 mtDNA 拷贝数 ( $179.58 \pm 56.04$ ) 显著低于健康对照组 ( $218.43 \pm 67.14$ ,  $\beta = 0.308$ ,  $P = 0.000572$ ,  $FC = -1.22$ , Table 2, Fig.1 A)。

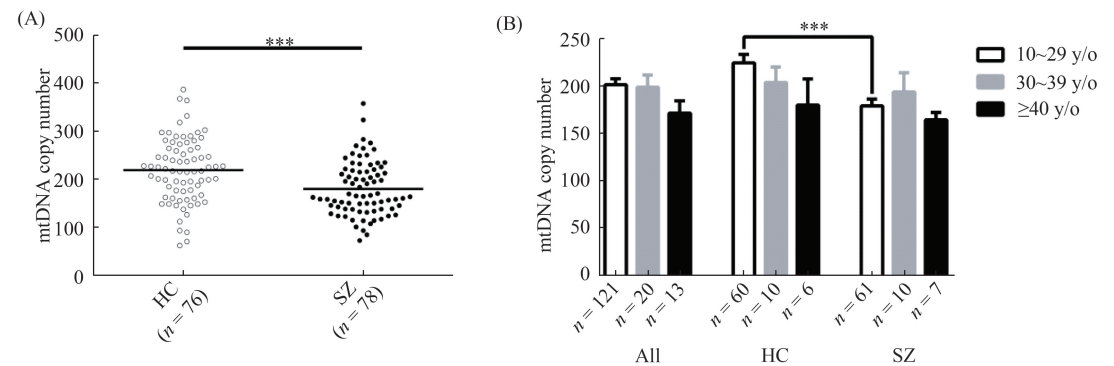
研究表明,mtDNA 拷贝数会随年龄增加而下降,因此可作为衰老的敏感指标<sup>[27]</sup>。本文将所有样本、患者组和健康对照组依据年龄分为 3 组后发现,我们的数据在所有患者组和健康对照组也表现出这一趋势 (Fig. 1B)。为进一步排除年龄因素对 mtDNA 拷贝数的干扰,本文对每个年龄段的人群进行了组间差异分析。结果表明,在个体数最多的 10~29 岁低年龄组中,患者组的 mtDNA 拷贝数显著低于健康对照组 ( $P = 0.000119$ ,  $FC = -1.26$ ),其他两组也表现出降低的趋势 ( $FC = -1.05$ ;  $FC = -1.10$ )。这进一步证明,mtDNA 拷贝数在患者组与健康对照组的组间差异是由疾病本身决定,而与两组人群年龄差异无关。



Table 2 Linear regression analyses of mtDNA copy number in schizophrenia patients and controls

Parameter	$\beta$	<i>P</i> value
Intercept	/	0.394
Patient vs control	0.308	<b>0.000572</b>
Age	-0.051	0.586
BMI	0.008	0.934
CHOL	-0.340	0.761
TG	0.192	0.669
HDL-c	0.379	0.473
LDL-c	-0.080	0.937
CHOL/HDL-c	-0.206	0.888
TG/HDL-c	-0.379	0.465
LDL-c/HDL-c	0.773	0.578

Bold value indicates significant result ( $P < 0.05$ )



**Fig.1 The mtDNA copy number in 78 schizophrenia patients (A) and 76 healthy controls (B) in different age groups** Whole blood samples were collected from all the subjects. The mtDNA copy numbers of all the subjects were measured using *ND1* and *ND5* as target mitochondrial genes and *HGB* as a single copy standard gene via qPCR and calculated as the average of two target mitochondrial gene copy numbers. Horizontal bars in the spot chart represent the mean values. Horizontal bars in the histogram represent the SEM values. \*\*\*  $P < 0.001$ , y/o indicates years old

2.3 相关性分析

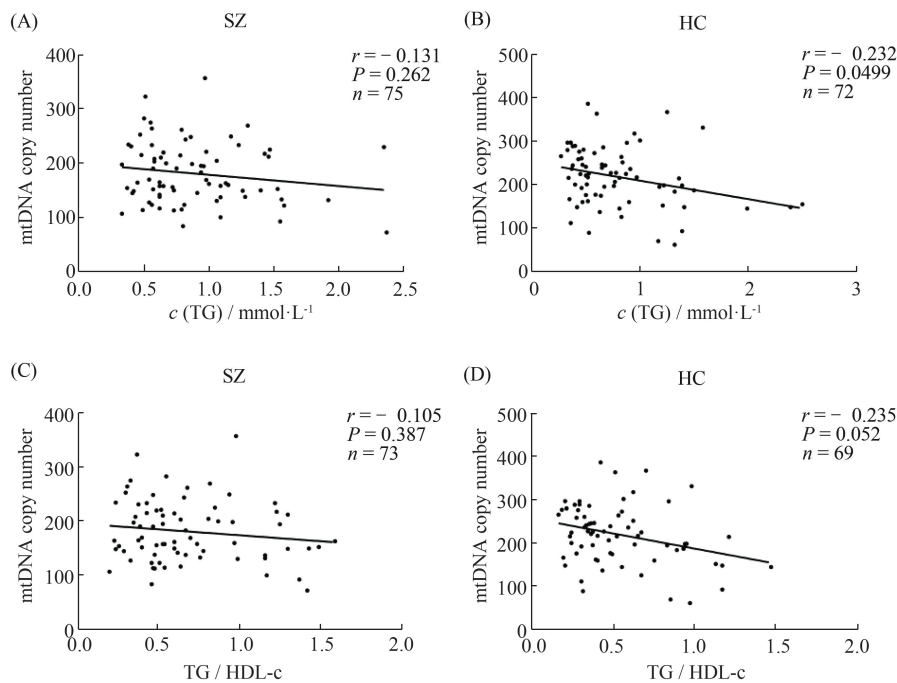
本研究中受试者的临床指标包括血脂指标和 PANSS 打分值。本文在精神分裂症患者组和健康对照组两组内,分别进行了 mtDNA 拷贝数与临床指标的相关性分析。结果表明,在健康对照组中,mtDNA 拷贝数与 TG 显著负相关( $r = -0.232$ ,  $P = 0.0499$ ),与 TG/HDL-c( $r = -0.235$ ,  $P = 0.052$ )呈负相关,但不显著;在精神分裂症患者组,mtDNA 拷贝数与各血脂指标的关系都不显著 (Fig.2)。mtDNA 拷贝数与 PANSS 各项总分的关系均不显著。

本文在精神分裂症患者组中对血脂指标和 PANSS 打分值进行了相关性分析。结果表明,TG 与一般精神病理量表总分显著负相关( $r = -0.287$ ,  $P = 0.012$ ),CHOL/HDL-c 与阴性量表总分显著正相关( $r = 0.236$ ,  $P = 0.040$ ),TG/HDL-c 与阴性量表总分显著正相关( $r = 0.268$ ,  $P = 0.022$ )、与一般精神病理量表总分显著负相关( $r = -0.288$ ,  $P = 0.014$ ) (Fig.3)。

3 讨论

本研究在 82 例首发未服药精神分裂症患者与 77 例健康对照中,发现患者组 mtDNA 拷贝数和 HDL-c 显著低于健康对照,LDL-c、CHOL/HDL-c、TG/HDL-c 和 LDL-c/HDL-c 显著高于健康对照,且健康对照组中 mtDNA 拷贝数与 TG 显著负相关,与 TG/HDL-c 呈负相关但不显著,而在患者组中 mtDNA 拷贝数与所有血脂指标的关系都不显著。此外,还发现部分血脂指标与 PANSS 量表分值显著相关。

本研究在外周血中发现,mtDNA 拷贝数的下降,这可能会导致其编码的蛋白质表达水平的下降,进而影响线粒体内电子传递链的正常功能,引起能量供应的不足。外周系统的情况与大脑之间的联系十分紧密。研究表明,外周系统某些细胞因子或激素水平的变化,会通过血液循环进入大脑,引起大脑

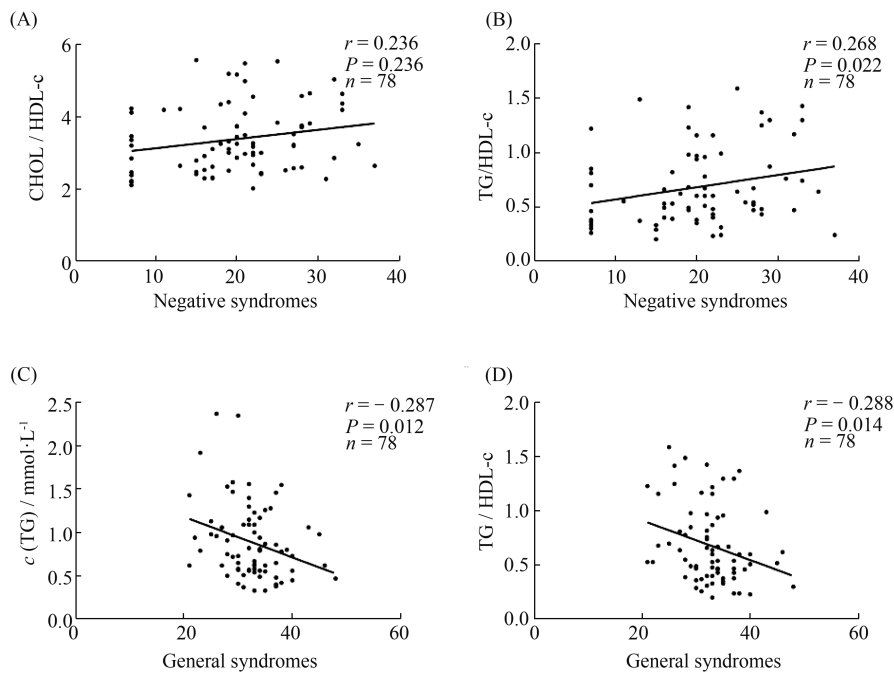


**Fig.2 The correlations between mtDNA copy number and clinical blood lipid indices in schizophrenia patients and healthy controls** The clinical blood lipid indices of all the subjects were collected. After mtDNA copy number was measured using *ND1* and *ND5* as target mitochondrial genes and *HGB* as a single copy standard gene via qPCR, correlation analyses were performed between mtDNA copy number and blood lipid indices in schizophrenia patients and healthy controls separately. mtDNA copy number showed a significantly negative correlation with TG and a nearly significantly negative correlation with TG/HDL-c in healthy controls, and showed no significant correlation with TG or TG/HDL-c in schizophrenia patients

神经递质合成和传递等过程的变化,对大脑的认知和情绪产生影响<sup>[28]</sup>。本研究的结果也从一定程度上体现了全身和大脑细胞的线粒体功能的变化趋势。大脑是人体耗能最多的器官之一,以仅占人体体重 2% 的质量消耗了全身约 20% 的氧气和 25% 的葡萄糖<sup>[29]</sup>。当全身线粒体能量代谢下降时,大脑会成为第一个能量受限的器官。由于大脑能量低于其最低生物能量阈值,无法满足正常的神经精神活动,从而引发异常症状的出现<sup>[30]</sup>。本研究发现,精神分裂症患者的 mtDNA 拷贝数相较健康对照下降约 20%,足以引发大脑神经活动异常<sup>[30]</sup>。这提示,精神分裂症患者 mtDNA 拷贝数的变化可能与精神分裂症的发病机制相关。

mtDNA 拷贝数下降可能表明,线粒体含量较低,完整性较差。已有形态学研究也与本文结果相互印证<sup>[20]</sup>。线粒体数目主要由质量控制过程调控,包括线粒体的生物合成、自噬、融合和分裂等<sup>[31]</sup>。近年来,越来越多的研究开始关注精神疾病中线粒体质量控制过程的异常。然而,目前相关研究仍较少,无法形成统一的假说,需更多研究来阐明精神分裂症患者中的线粒体质量控制过程。

流行病学和遗传学研究均表明,精神分裂症患者有较高的罹患心血管疾病的风险<sup>[9]</sup>。脂代谢异常是诱发心血管疾病发生的重要因素。血脂的 4 项指标及其之间的比值被广泛应用于指征心血管代谢性疾病的患病风险<sup>[32, 33]</sup>。本研究发现,患者的 HDL-c 含量低于健康人群,这一结果与 zhai 等<sup>[34]</sup>的研究结果相一致; LDL-c、CHOL/HDL-c、TG/HDL-c、LDL-c/HDL-c 水平高于健康人群,为精神分裂症患者罹患心血管代谢疾病的高风险提供证据。HDL-c 主要在肝中合成,负责将胆固醇逆转运到肝中进行分解,减少血管胆固醇的沉积、调节体内脂代谢平衡,降低心血管疾病的发生率。并且,本研究中部分血脂指标与 PANSS 量表分值显著相关,可能提示阴性性状、一般精神病理症状更严重的患者的血脂指标更趋于异常,罹患心血管疾病的风险更高。本研究还发现,健康对照组中,mtDNA 拷贝数与 TG 显著负相关,与 TG/HDL-c 呈负相关但不显著。此结果表明,在健康人群中,mtDNA 拷贝数与 TG 和 TG/HDL-c 有一定的潜在关系,mtDNA 拷贝数较低的人群血脂指标更异常,具有更高的罹患心血管代谢疾病的风险。mtDNA 拷贝数的下降可能影响 mtDNA



**Fig.3 The correlations between clinical blood lipid indices and PANSS in schizophrenia patients** The clinical blood lipid indices and PANSS of schizophrenia patients were collected. To explore the correlation between lipid metabolism and illness severity of schizophrenia patients, correlation analyses between blood lipid indices and PANSS were performed. CHOL/HDL-c showed a significantly positive correlation with negative syndromes. TG showed a significantly negative correlation with General syndromes. TG/HDL-c showed a significantly positive correlation with negative syndromes and a significantly negative correlation with general syndromes

编码蛋白质的合成,导致能量供应不足,机体将进行脂肪动员,试图通过增强脂质的分解代谢进行补充供能。肝中的TG和CHOL将分别通过极低密度脂蛋白胆固醇和LDL-c的形式,运送到各组织中进行分解代谢。因此,作为CHOL逆向转运载体的HDL-c水平将随之降低。我们的这一猜想也与动脉粥样硬化中的线粒体作用研究结果相呼应<sup>[35]</sup>。而在精神分裂症患者中,mtDNA与TG和TG/HDL-c之间原本存在的关系变得不显著。这表示,精神分裂症可能对线粒体和脂代谢之间的关系产生干扰,导致了线粒体功能异常和脂代谢的紊乱。

本研究在首发且未服药的精神分裂症患者中发现了mtDNA拷贝数的下降和血脂指标的异常,并发现精神分裂症对mtDNA拷贝数和血脂指标的关系产生了扰动。本文的研究为精神分裂症中存在线粒体功能障碍和精神分裂症更易患心血管代谢疾病提供了证据。并提示了线粒体功能障碍在精神分裂症患者患心血管代谢疾病的高风险中可能发挥了重要作用,其中的具体机制仍需更多研究加以阐明。

参考文献 (References)

[ 1 ] Mueser KT, McGurk SR. Schizophrenia[J]. Lancet, 2004, 363

(9426): 2063-2072

[ 2 ] van Os, Kapur S. Schizophrenia [J]. Lancet, 2009, 374 (9690): 635-645

[ 3 ] Yang J, Chen T, Sun L, et al. Potential metabolite markers of schizophrenia[J]. Mol Psychiatry, 2013, 18(1): 67-78

[ 4 ] Lang UE, Puls I, Muller DJ, et al. Molecular mechanisms of schizophrenia [J]. Cell Physiol Biochem, 2007, 20 ( 6 ): 687-702

[ 5 ] Ryan MC, Collins P, Thakore JH. Impaired fasting glucose tolerance in first-episode, drug-naïve patients with schizophrenia [J]. Am J Psychiatry, 2003, 160(2): 284-289

[ 6 ] Bora E, Akdede BB, Alptekin K. The relationship between cognitive impairment in schizophrenia and metabolic syndrome: a systematic review and meta-analysis[J]. Psychol Med, 2017, 47 (6): 1030-1040

[ 7 ] Dieset I, Andreassen OA, Haukvik UK. Somatic Comorbidity in Schizophrenia: Some Possible Biological Mechanisms Across the Life Span[J]. Schizophr Bull, 2016, 42(6): 1316-1319

[ 8 ] Olfson M, Gerhard T, Huang C, et al. Premature Mortality Among Adults With Schizophrenia in the United States [J]. JAMA Psychiatry, 2015, 72(12): 1172-1181

[ 9 ] Kritharides L, Chow V, Lambert TJ. Cardiovascular disease in patients with schizophrenia[J]. Med J Aust, 2017, 206(2): 91-95

[ 10 ] Hackinger S, Prins B, Mamakou V, et al. Evidence for genetic contribution to the increased risk of type 2 diabetes in schizophrenia[J]. Transl Psychiatry, 2018, 8(1): 252

[ 11 ] Li Z, Chen J, Yu H, et al. Genome-wide association analysis identifies 30 new susceptibility loci for schizophrenia [J]. Nat Genet, 2017, 49(11): 1576-1583

[ 12 ] Herberth M, Koethe D, Cheng TM, et al. Impaired glycolytic response in peripheral blood mononuclear cells of first-onset antipsychotic-naïve schizophrenia patients [J]. Mol Psychiatry, 2011, 16(8): 848-859

- [13] Rowland LM, Pradhan S, Korenic S, *et al.* Elevated brain lactate in schizophrenia: a 7 T magnetic resonance spectroscopy study [J]. *Transl Psychiatry*, 2016, **6**(11): e967
- [14] Martins-de-Souza D, Harris LW, Guest PC, *et al.* The role of energy metabolism dysfunction and oxidative stress in schizophrenia revealed by proteomics[J]. *Antioxid Redox Signal*, 2011, **15**(7): 2067-2079
- [15] Yang X, Sun L, Zhao A, *et al.* Serum fatty acid patterns in patients with schizophrenia: a targeted metabolomics study[J]. *Transl Psychiatry*, 2017, **7**(7): e1176
- [16] Green DR, Reed JC. Mitochondria and apoptosis[J]. *Science*, 1998, **281**(5381): 1309-1312
- [17] Schonfeld P, Wojtezak L. Fatty acids as modulators of the cellular production of reactive oxygen species[J]. *Free Radic Biol Med*, 2008, **45**(3): 231-241
- [18] Puddu P, Puddu GM, Galletti L, *et al.* Mitochondrial dysfunction as an initiating event in atherogenesis: a plausible hypothesis[J]. *Cardiology*, 2005, **103**(3): 137-141
- [19] Endo T, Yamamoto H, Esaki M. Functional cooperation and separation of translocators in protein import into mitochondria, the double-membrane bounded organelles[J]. *J Cell Sci*, 2003, **116**(Pt16): 3259-3267
- [20] 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
- [21] Brenner-Lavie H, Klein E, Zuk R, *et al.* Dopamine modulates mitochondrial function in viable SH-SY5Y cells possibly via its interaction with complex I: relevance to dopamine pathology in schizophrenia[J]. *Biochim Biophys Acta*, 2008, **1777**(2): 173-185
- [22] Fujimoto T, Nakano T, Takano T, *et al.* Study of chronic schizophrenics using 31P magnetic resonance chemical shift imaging[J]. *Acta Psychiatr Scand*, 1992, **86**(6): 455-462
- [23] Qian W, Van Houten B. Alterations in bioenergetics due to changes in mitochondrial DNA copy number[J]. *Methods*, 2010, **51**(4): 452-457
- [24] Shay JW, Pierce DJ, Werbin H. Mitochondrial DNA copy number is proportional to total cell DNA under a variety of growth conditions[J]. *J Biol Chem*, 1990, **265**(25): 14802-14807
- [25] Chestkov IV, Jestkova EM, Ershova ES, *et al.* ROS-induced DNA damage associates with abundance of mitochondrial DNA in white blood cells of the untreated schizophrenic patients[J]. *Oxid Med Cell Longev*, 2018, **2018**: 8587475
- [26] Li Z, Hu M, Zong X, *et al.* Association of telomere length and mitochondrial DNA copy number with risperidone treatment response in first-episode antipsychotic-naïve schizophrenia[J]. *Sci Rep*, 2015, **5**: 18553
- [27] Mengel-From J, Thinggaard M, Dalgard C, *et al.* Mitochondrial DNA copy number in peripheral blood cells declines with age and is associated with general health among elderly [J]. *Human Genet*, 2014, **133**(9): 1149-1159
- [28] Miller AH, Maletic V, Raison CL. Inflammation and its discontents: the role of cytokines in the pathophysiology of major depression[J]. *Biol Psychiatry*, 2009, **65**(9): 732-741
- [29] Sokoloff L. Metabolism of ketone bodies by the brain[J]. *Annu Rev Med*, 1973, **24**: 271-280
- [30] Wallace DC. A Mitochondrial Etiology of Neuropsychiatric Disorders[J]. *JAMA Psychiatry*, 2017, **74**(9): 863-864
- [31] Flippo KH, Strack S. An emerging role for mitochondrial dynamics in schizophrenia [J]. *Schizophr Res*, 2017, **187**: 26-32
- [32] Fan X, Liu EY, Hoffman VP, *et al.* Triglyceride/high-density lipoprotein cholesterol ratio: a surrogate to predict insulin resistance and low-density lipoprotein cholesterol particle size in nondiabetic patients with schizophrenia[J]. *J Clin Psychiatry*, 2011, **72**(6): 806-812
- [33] da Luz PL, Favarato D, Faria-Neto JR Jr, *et al.* High ratio of triglycerides to HDL-cholesterol predicts extensive coronary disease[J]. *Clinics (Sao Paulo)*, 2008, **63**(4): 427-432
- [34] Zhai D, Lang Y, Feng Y, *et al.* Early onset of cardiometabolic risk factor profiles in drug naive adolescents and young adults with first-episode schizophrenia[J]. *Schizophr Res*, 2017, **190**: 60-62
- [35] 司艳红 陈晓凤 秦树存. 线粒体功能障碍参与动脉粥样硬化的分子机制[J]. *中国生物化学与分子生物学报* (Si YH, Chen X F, Qin SC. Molecular mechanisms of mitochondrial dysfunction involved in Atherosclerosis[J]. *Chin J Biochem Mol Biol*), 2015, **31**(9): 897-903