

## 精神分裂症相关炎症细胞因子研究进展

陶凤芝 李志行 王继军

200030 上海交通大学医学院附属精神卫生中心脑电影像研究室

通信作者: 王继军, Email: jijunwang27@163.com

DOI: 10.3969/j.issn.1009-6574.2021.01.008

**【摘要】** 精神分裂症是一种较常见的重性精神疾病,其病因及发病机制目前仍不明确。目前越来越多的证据表明,精神分裂症与神经炎症反应存在一定的联系,特别是参与炎症反应的细胞因子。现对精神分裂症相关炎症细胞因子的最新研究进展进行综述。

**【关键词】** 精神分裂症; 神经炎症; 细胞因子; 综述

**基金项目:** 国家重点研发计划项目(2016YFC1306803)

**Research progress of inflammatory cytokines related to schizophrenia** Tao Fengzhi, Li Zhixing, Wang Jijun  
EEG Imaging Research Laboratory, Shanghai Mental Health Center, Shanghai Jiao Tong University School of Medicine, Shanghai 200030, China

Corresponding author: Wang Jijun, Email: jijunwang27@163.com

**【Abstract】** Schizophrenia is a common serious mental illness, with unclear etiology and pathogenesis. At present, increasing evidence shows that there is a certain relationship between schizophrenia and neuroinflammatory response, especially the cytokines involved in inflammatory response. This paper mainly introduces the latest research progress of inflammatory cytokines related to schizophrenia.

**【Key words】** Schizophrenia; Neuroinflammation; Cytokines; Review

**Fund program:** National Key Research and Development Program (2016YFC1306803)

精神分裂症(schizophrenia)是一种重型精神疾病,具有高复发率及高致残率等特点。最新的流行病学研究显示,我国精神分裂症谱系的终身患病率为0.7%<sup>[1]</sup>。精神分裂症以阳性症状、阴性症状和认知症状为典型特征,且伴随着持久的社会功能障碍<sup>[2]</sup>。然而,精神分裂症的病因机制至今尚未明确。除了与遗传因素、神经递质有关外,其与氧化应激及神经炎症也存在一定的联系。近年来的研究不断地发现精神分裂症与炎症相关,这已成为一个热门研究领域。本文就近年来精神分裂症与细胞因子的相关研究,特别是白细胞介素 1 $\beta$  (IL-1 $\beta$ )、白细胞介素 6 (IL-6)、白细胞介素 12 (IL-12) 及肿瘤坏死因子 $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ) 与精神分裂症最新研究进展作如下综述。

### 一、细胞因子概述

细胞因子是机体免疫细胞面对有害刺激而分泌的一种信号蛋白(分子量多为 8~30 kDa),在免疫应答的启动和维持中发挥信息传递作用。细胞因子主要有 CD<sup>+</sup> T 淋巴细胞产生,包括 IL、TNF、干扰素

(interferon, IFN)、转化生长因子(transforming growth factor, TGF)及趋化细胞因子(chemokine family, CK)等。细胞因子参与神经炎症、神经发育障碍、神经递质的变化,在一定程度上可以反映免疫系统在精神分裂症发生、发展中的相关作用。有关炎症反应的细胞因子根据作用不同可分为促炎细胞因子(IL-1 $\beta$ 、IL-2、IL-6、IL-8 及 TNF- $\alpha$  等)和抗炎细胞因子(IL-4、IL-5、IL-10 等)。当机体发生炎症时,外周血释放的炎症细胞因子可通过血-脑脊液屏障或传入神经(迷走神经)进入中枢,激活中枢神经系统的炎症级联反应,进而对大脑结构及功能产生影响<sup>[3]</sup>。因此,外周血细胞因子水平一定程度上反映了其在大脑中的功能水平。

### 二、精神分裂症炎症相关细胞因子

#### (一) 精神分裂症与 IL

IL 是重要的细胞因子,细胞因子中有关 IL 与精神分裂症的研究一直是热点,目前已发现 IL-1 $\beta$ 、IL-2、IL-6、IL-8、IL-10、IL-12 等与精神障碍相关,其中有关 IL-1 $\beta$ 、IL-6、IL-12 的最新研究较多。

1. IL-1 $\beta$ : IL-1 $\beta$  是IL-1家族的成员,中枢神经系统中主要在下丘脑、海马、大脑皮层表达,由小胶质细胞、星形胶质细胞和神经元合成和释放。其参与神经保护、神经退行性改变并具有调节突触可塑性的作用<sup>[4]</sup>。IL-1 $\beta$  基因的多态性影响IL-1的表达。早在1988年, Mølvi<sup>[5]</sup>就报道,脂多糖刺激单核细胞分泌的IL-1存在着个体差异。Pociot等<sup>[6]</sup>用脂多糖刺激单核细胞分析IL-1 $\beta$  的TaqI等位基因多态性与IL-1 $\beta$  分泌关系发现,13.4/13.4bp纯合子细胞分泌的IL-1 $\beta$  显著高于9.4/13.4 kb杂合子细胞,而该杂合子细胞的分泌又显著高于9.4/9.4 bp纯合子细胞。Shibuya等<sup>[7]</sup>的研究发现,IL-1 $\beta$  基因多态性与罹患精神分裂症的风险增加有关,并发现精神分裂症患者外周血中IL-1 $\beta$  的mRNA表达显著升高。一项对精神分裂症患者外周血(血清及血浆)细胞因子水平的荟萃分析显示<sup>[9]</sup>,患者首发组和急性复发组的外周血IL-1 $\beta$  水平高于健康对照组。同样,外周血的独立研究显示<sup>[10]</sup>,未服用抗精神病药物的首发精神分裂症患者的IL-1 $\beta$  较对照组显著升高。这些研究表明,精神分裂症患者体内的IL-1 $\beta$  水平确实存在异常且与IL-1 $\beta$  的基因多态性相关。近年来,不断有研究发现与IL-1 $\beta$  基因相关的单倍型IL-1 $\beta$  A-G-T(rs16944 | rs4848306 | rs12621220)与精神病高危综合征(CHR)人群临床转化相关<sup>[11]</sup>。Mostaid等<sup>[12]</sup>对37例精神分裂症患者及37名健康被试进行的尸脑研究以及对44例精神分裂症患者及48名对照者脑影像研究发现,在精神分裂症患者中,单倍型IL-1 $\beta$  A-G-T与背外侧前额叶(DLPFC)脑区IL-1 $\beta$  的mRNA表达上调相关,并与全脑灰质、左侧额叶体积减小,左侧侧脑室体积增大有关;并认为IL-1 $\beta$  基因的突变可能是通过提高相关脑区mRNA表达和(或)影响大脑结构而引起临床上的精神病性症状。最近一项临床研究<sup>[13]</sup>纳入73例病程10年且处于稳定期的精神分裂症患者,在控制混杂因素(如BMI、抗精神病药物)后,提示外周血IL-1 $\beta$  水平可预测其阴性症状的严重程度以及社会总体功能。基于以上分析,提示IL-1 $\beta$  基因的多态性导致体内IL-1 $\beta$  水平发生异常,在特定脑区直接和(或)通过其他细胞因子、神经递质间接参与了精神病理的发生,再次提示患者存在细胞因子的激活和免疫功能的紊乱,且IL-1 $\beta$  基因的多态性可能发挥了重要作用。

2. IL-6: IL-6是一种由外周血白细胞和中枢神经系统小胶质细胞产生的细胞因子,属于多效促炎

细胞因子,介导急性炎症反应,诱导急性期炎症蛋白的产生,参与神经细胞的分化<sup>[14]</sup>,可能在精神分裂症病理生理中起作用。既往研究表明,IL-6基因单核苷酸多态性(SNPs)会影响其表达水平,其SNPs位点分布可能存在种族和地域差异<sup>[15]</sup>。国内赵若莲等<sup>[16]</sup>对中国汉族的IL-6基因-174位点进行研究发现,通过对104例精神分裂症病例组和101例对照组研究得出结论,-174G/C在中国汉族不存在多态性。血液中IL-6水平的改变在精神分裂症[包括前驱期<sup>[17]</sup>和首发精神分裂症(FEP)<sup>[18]</sup>]中是可复制的细胞因子异常。IL-6水平与精神分裂症的精神病理学亦有关联,IL-6通过突触可塑性和神经发生影响了复杂的认知过程,在生理条件下有助于学习、记忆、认识<sup>[14]</sup>,在神经退行性疾病中通过损害成人神经再生而影响认知,因其对中枢神经系统具有神经保护和神经变性的作用而备受关注。来自动物的证据支持在涉及海马依赖性过程的认知障碍的病理生理假定作用,海马很容易受到炎症的影响,且IL-6和IL-6受体在海马中都高度表达<sup>[19]</sup>。海马IL-6表达可以干扰长时程增强(long-term potentiation)、神经发生和神经可塑性,这会严重影响海马依赖性认知过程<sup>[20]</sup>。与此一致的是,IL-6基因敲除小鼠与野生型相比,工作记忆得到增强,同时对内毒素介导的空间记忆障碍不易感<sup>[21]</sup>。暴露于重组IL-6的大鼠海马祖细胞的体外神经生成减少,通过添加抗IL-6中和抗体可以完全恢复。在啮齿类动物模型中,外周给药的可溶性白细胞-6受体(sIL-6R)穿过血-脑脊液屏障,与糖蛋白130(gp130,一种参与IL-6反式信号传导的跨膜蛋白)共同定位在纹状体-丘脑皮层回路相关的大脑区域,并诱发重复刻板行为<sup>[22]</sup>。Miller等<sup>[23]</sup>的研究发现,在控制可能的混杂因素后,64例慢性精神分裂症患者中,高IL-6水平是精神分裂症认知(BACS)综合评分、言语记忆和指令动作评分较低的重要预测因素。在151例精神分裂症患者的临床研究<sup>[24]</sup>中,较高IL-6水平与FEP认知障碍的严重程度有关。但是也有复制实验研究结果并未发现IL-6与认知存在关联,临床表型遗传变异的疾病异型性以及可能的混杂因素[如吸烟和体质指数(BMI)]可能是研究结果不一致的原因。

3. IL-12: IL-12参与Th1细胞免疫反应,能够激活Th1细胞并维持免疫过程,包括正常宿主对各种细胞内病原体的防御,如弓形虫、麻疹病毒。目前,比较明确的是母孕期接触感染弓形虫、麻疹病毒可

以增加子代精神分裂症谱系的易感风险<sup>[25]</sup>。既往对 IL-12 基因多态性以及临床研究涉及较少。近年来,有学者对 CHR 人群进行的一项 Meta 分析发现<sup>[26]</sup>,在纳入的 10 个细胞因子中,仅发现 IL-12 的升高趋势与 CHR 向精神病转化存在显著相关,并提出 IL-12 可能是唯一能够预测 CHR 患者转化为精神疾病的细胞因子标志物。Goldsmith 等<sup>[18]</sup>对 FEP 的研究发现,与健康对照组相比, FEP 患者的 IL-12 水平明显升高,在抗精神病药物治疗后仍然保持较高水平,提示 IL-12 水平可能成为精神分裂症稳定的生物标志物,但目前仍缺乏 IL-12 在精神分裂症患者中的独立研究,且临床研究存在不一致性,仍需进一步探索。

## (二) 精神分裂症与 TNF- $\alpha$

TNF- $\alpha$  在外周系统中主要由免疫细胞表达,调节细胞免疫和炎症反应,参与细胞的增殖、分化及凋亡。在中枢神经系统中, TNF- $\alpha$  仅由小胶质细胞产生,并进一步激活小胶质细胞释放炎症因子,增强炎症反应。Qin 等<sup>[27]</sup>发现, TNF- $\alpha$  启动子的基因多态性(TNF- $\alpha$  308G/A, rs1800629)与血液中 TNF- $\alpha$  水平相关,但与精神分裂症谱系疾病易感风险之间并未发现关联。一项来自北美的前驱期纵向队列研究(the North American Prodromal Longitudinal Study, NAPLS)<sup>[28]</sup>发现, CHR 患者血浆中 TNF- $\alpha$  水平升高,并与阴性症状恶化轨迹呈正相关。对慢性精神分裂症急性发作期进行血液分析检测发现<sup>[29]</sup>, TNF- $\alpha$  水平升高,经抗精神病药物治疗后其浓度并未发生改变。这些结果表明,炎症反应和精神分裂症的阴性症状存在相关性,而 TNF- $\alpha$  可能是一个重要的与阴性症状有关的炎症特征标志物。

早在 1982 年 Delisi 等<sup>[30]</sup>报道精神分裂症患者免疫炎症异常以来,大量的相关研究证实炎症异常与精神分裂症存在相关性,但两者之间的因果关系始终未能明确。2014 年 Khandaker 等<sup>[31]</sup>对青少年的一项长达 9 年的随访研究结果发现,炎症标志物与精神病性疾病存在剂量-程度相关性,这为精神分裂症炎症异常这一病因提供了有力的支持证据。目前,研究学者比较统一的观点为精神分裂症易感-压力-炎症模型,即认为炎症在精神分裂症病因中占有一席之地并可由长期压力而诱发,继而提出“二次打击”假说,认为孕期母体高炎症状态(如病毒感染、中枢炎症、产科并发症等)导致胎儿免疫炎症系统(如星形胶质细胞、小胶质细胞等)发

育异常,和(或)免疫炎症细胞兴奋阈值下降,从而形成“第一次打击”,而在后天生活事件等压力诱发下从而爆发“第二次打击”,导致免疫炎症系统的调控失衡<sup>[32]</sup>。随之相关研究证实,在精神分裂症相关脑区小胶质细胞的异常活化并过度释放炎症细胞因子(如 IL-6、IL-1 $\beta$  及 TNF- $\alpha$ )从而引起神经元变性,而炎症细胞因子可进一步激活小胶质细胞的活化,从而形成瀑布级联反应,导致参与精神分裂症病理生理过程有关的神经损伤<sup>[33]</sup>。炎症细胞因子可以通过增加活性氧的产生,减少单胺类神经递质传递而增强谷氨酸能神经递质的传导从而产生神经毒性效应,出现精神病性症状<sup>[34]</sup>。最新的研究中,有学者进一步提出 SZIRS-CIRS 假说<sup>[35]</sup>,认为精神分裂症患者免疫-炎症反应的激活(the immun-inflammatory response system, IRS)导致急性期蛋白产生增多,如 M1 型巨噬细胞(IL-1 $\beta$ 、IL-6、TNF- $\alpha$ )、辅助性 T 细胞(Th) (IL-2R、IL-4、IL-5、IL-17),从而引起代偿性免疫调节反射系统(the compensatory immune-regulatory reflex system, CIRS) 激活,导致 IL-1 受体拮抗剂、TNF- $\alpha$  受体、IL-4 和 IL-10 等抗炎细胞因子产生增加,形成上调的 IRS 和 CIRS 成分之间的一个新的动态平衡设定点,从而影响精神分裂症的临床症状。

## 三、精神分裂症相关炎症细胞因子的治疗

大量证据证明神经炎症与精神分裂症存在关联,有研究开始给予精神分裂症患者免疫抗炎治疗。迄今为止,在精神分裂症领域发表的文献中,有关炎症细胞因子的免疫抗炎疗法研究屈指可数。2014 年 Grüber 等<sup>[36]</sup>发表的病例报告中,对 2 例难治性精神分裂症患者使用重组干扰素(IFN)- $\gamma$ -1b 进行开放实验的辅助治疗,7 周后使用 PNASS 量表评估,其总分分别从 119 分下降到 93 分、132 分下降到 96 分,精神症状得到明显改善。随后, Miller 等<sup>[37]</sup>进行了一项为期 8 周的小型托珠单抗(tocilizumab, 抗 IL-6 受体单克隆抗体)开放试验,耐受性良好,并发现患者的语言流畅度、数字符号编码和整体认知能力得到了显著改善。但是在随后的大型随机对照试验中对精神分裂症患者辅助使用托珠单抗并无认知改善作用<sup>[38]</sup>。

## 四、精神分裂症与细胞因子研究中的缺陷

尽管有众多的研究提示 IL 等细胞因子与精神分裂症的病因和治疗相关,但是研究中仍存在缺陷或不足之处,如精神分裂症患者外周血、脑脊液中

细胞因子的改变结果存在不一致。细胞因子合成及水平会受到遗传基因的调控,细胞因子基因多态性影响了不同个体细胞因子的分泌量,导致其表达水平的差异;其次,细胞因子间的相互作用影响单一细胞因子分析的准确性。另外,其他一些因素可能影响细胞因子的检测结果,如疾病病程、临床状态、抗精神病药物。对此研究发现细胞因子的这些改变是否是精神障碍的主要成因,其是否是某项基础损伤的适应性/非适应性机制还有待进一步确认。

综上,精神分裂症病因复杂,免疫炎症系统异常可能参与精神分裂症等精神障碍的发生与发展。而炎性细胞因子在免疫炎症系统发挥信息传递作用,可以反映炎症的发生与发展。但由于免疫炎症系统的复杂性及细胞因子的多效性,临床研究结果存在异质性。将来需进一步明确细胞因子在精神疾病的临床现象及确切的致病机制,希望探索到更加特异性的炎性生物学标志物,从而实现精神疾病患者个体化精准诊断与治疗。

**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** 论文撰写陶凤芝,论文修订为李志行,王继军审校

### 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 ] Miller BJ, Herzig KH, Jokelainen J, et al. Inflammation, hippocampal volume, and cognition in schizophrenia; results from the Northern Finland Birth Cohort 1966 [ J ]. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci*, 2020, 78(4): 340-351. DOI: 10.1007/s00406-020-01134-x.
- [ 3 ] D'mello C, Swain MG. Immune-to-brain communication pathways in inflammation-associated sickness and depression[ J ]. *Curr Top Behav Neurosci*, 2017, 31(3): 73-94. DOI: 10.1007/7854\_2016\_37.
- [ 4 ] Rothwell NJ, Luheshi GN. Interleukin 1 in the brain: biology, pathology and therapeutic target[ J ]. *Trends Neurosci*, 2000, 23(12): 618-625. DOI: 10.1016/s0166-2236(00)01661-1.
- [ 5 ] Mølviq J, Baek L, Christensen P, et al. Endotoxin-stimulated human monocyte secretion of interleukin 1, tumour necrosis factor alpha, and prostaglandin E2 shows stable interindividual differences[ J ]. *Scand J Immunol*, 1988, 27(6): 705-716. DOI: 10.1111/j.1365-3083.1988.tb02404.x.
- [ 6 ] Pociot F, Mølviq J, Wogensen L, et al. A TaqI polymorphism in the human interleukin-1 beta (IL-1 beta) gene correlates with IL-1 beta secretion in vitro[ J ]. *Eur J Clin Invest*, 1992, 22(6): 396-402. DOI: 10.1111/j.1365-2362.1992.tb01480.x.
- [ 7 ] Shibuya M, Watanabe Y, Nunokawa A, et al. Interleukin 1 beta gene and risk of schizophrenia: detailed case-control and family-based studies and an updated meta-analysis[ J ]. *Hum psychopharmacol*, 2014, 29(1): 31-37. DOI: 10.1002/hup.2365.
- [ 8 ] Ghaflehbash H, Pahlevan Kakhki M, Kular L, et al. Decreased expression of IFNG-AS1, IFNG and IL-1B inflammatory genes in medicated schizophrenia and bipolar patients[ J ]. *Scand J Immunol*, 2017, 86(6): 479-485. DOI: 10.1111/sji.12620.
- [ 9 ] Miller BJ, Buckley P, Seabolt W, et al. Meta-analysis of cytokine alterations in schizophrenia: clinical status and antipsychotic effects[ J ]. *Biol Psychiatry*, 2011, 70(7): 663-671. DOI: 10.1016/j.biopsych.2011.04.013.
- [ 10 ] Upthegrove R, Manzanares-Teson N, Barnes NM. Cytokine function in medication-naive first episode psychosis: a systematic review and meta-analysis[ J ]. *Schizophr Res*, 2014, 155(1/3): 101-108. DOI: 10.1016/j.schres.2014.03.005.
- [ 11 ] Bousman CA, Lee TY, Kim M, et al. Genetic variation in cytokine genes and risk for transition to psychosis among individuals at ultra-high risk[ J ]. *Schizophr Res*, 2018, 195(13): 589-594. DOI: 10.1016/j.schres.2017.08.040.
- [ 12 ] Mostaid MS, Dimitrakopoulos S, Wannan C, et al. An interleukin-1 beta (IL-1  $\beta$ ) haplotype linked with psychosis transition is associated with IL-1  $\beta$  gene expression and brain structure[ J ]. *Schizophr Res*, 2019, 204(19): 201-205. DOI: 10.1016/j.schres.2018.09.008.
- [ 13 ] González-Blanco L, García-Portilla MP, García-Álvarez L, et al. Can interleukin-2 and interleukin-1  $\beta$  be specific biomarkers of negative symptoms in schizophrenia? [ J ]. *Rev Psiquiatr Salud Ment*, 2019, 12(1): 9-16. DOI: 10.1016/j.rpsm.2018.03.004.
- [ 14 ] Lütticken C, Krüttgen A, Möller C, et al. Evidence for the importance of a positive charge and an alpha-helical structure of the C-terminus for biological activity of human IL-6 [ J ]. *FEBS Letters*, 1991, 282(2): 265-267. DOI: 10.1016/0014-5793(91)80491-k.
- [ 15 ] Watanabe E, Hirasawa H, Oda S, et al. Extremely high interleukin-6 blood levels and outcome in the critically ill are associated with tumor necrosis factor- and interleukin-1-related gene polymorphisms[ J ]. *Crit Care Med*, 2005, 33(1): 89-97. DOI: 10.1097/01.ccm.0000150025.79100.7d.
- [ 16 ] 赵若莲, 王玉明, 段勇, 等. IL-6 基因多态性与精神分裂症的相关性研究 [ J ]. *现代检验医学杂志*, 2010, 25(3): 37-41. DOI: 10.3760/j.issn:0376-2491.
- [ 17 ] Zhao RL, Wang YM, Duan Y, et al. An association study between IL-6 gene polymorphism and schizophrenia [ J ]. *J Mod Lab Med*, 2010, 25(3): 37-41.
- [ 18 ] Stojanovic A, Martorell L, Montalvo I, et al. Increased serum interleukin-6 levels in early stages of psychosis: associations with at-risk mental states and the severity of psychotic symptoms [ J ]. *Psychoneuroendocrinology*, 2014, 41: 23-32. DOI: 10.1016/j.psyneuen.2013.12.005.
- [ 19 ] Goldsmith DR, Rapaport MH, Miller BJ. A meta-analysis of blood cytokine network alterations in psychiatric patients: comparisons between schizophrenia, bipolar disorder and depression [ J ]. *Mol Psychiatry*, 2016, 21(12): 1696-1709. DOI: 10.1038/mp.2016.3.
- [ 19 ] Gadiant RA, Otten U. Expression of interleukin-6 (IL-6) and interleukin-6 receptor (IL-6R) mRNAs in rat brain during postnatal development [ J ]. *Brain Res*, 1994, 637(2): 10-14. DOI: 10.1016/0006-8993(94)91211-4.

- [ 20 ] Monje ML, Toda H, Palmer TD. Inflammatory blockade restores adult hippocampal neurogenesis[ J ]. *Science*, 2003, 302(56): 1760-1765. DOI: 10.1126/science.1088417.
- [ 21 ] Sparkman NL, Buchanan JB, Heyen JRR, et al. Interleukin-6 facilitates lipopolysaccharide-induced disruption in working memory and expression of other proinflammatory cytokines in hippocampal neuronal cell layers[ J ]. *J Neurosci*, 2006, 26(42): 709-716. DOI: 10.1523/JNEUROSCI.3376-06.2006.
- [ 22 ] Patel A, Zhu Y, Kuzhikandathil EV, et al. Soluble interleukin-6 receptor induces motor stereotypies and co-localizes with gp130 in regions linked to cortico-striato-thalamo-cortical circuits[ J ]. *PLoS One*, 2012, 7(7): 416-423. DOI: 10.1371/journal.pone.0041623.
- [ 23 ] Miller B, Mellor A, Buckley P. Interleukin-6 and cognition in non-affective psychosis[ J ]. *Schizophr Bull*, 2013, 39(5): 242-249. DOI: 10.3542/schbul/43670.
- [ 24 ] Marsland AL, Kuan DCH, Sheu LK, et al. Systemic inflammation and resting state connectivity of the default mode network[ J ]. *Brain Behav Immun*, 2017, 62(4): 162-170. DOI: 10.1016/j.bbi.2017.01.013.
- [ 25 ] Torrey EF, Bartko JJ, Lun ZR, et al. Antibodies to *Toxoplasma gondii* in patients with schizophrenia: a meta-analysis[ J ]. *Schizophr Bull*, 2007, 33(3): 729-736. DOI: 10.1093/schbul/sbl050.
- [ 26 ] Park S, Miller BJ. Meta-analysis of cytokine and C-reactive protein levels in high-risk psychosis[ J ]. *Schizophr Res*, 2019, 964(19): 106-119. DOI: 10.1016/j.schres.2019.03.012.
- [ 27 ] Qin H, Zhang L, Xu G, et al. Lack of association between TNF  $\alpha$  rs1800629 polymorphism and schizophrenia risk: a meta-analysis[ J ]. *Psychiatry Res*, 2013, 209(3): 314-319. DOI: 10.1016/j.psychres.2013.01.019.
- [ 28 ] Goldsmith DR, Haroon E, Miller AH, et al. Association of baseline inflammatory markers and the development of negative symptoms in individuals at clinical high risk for psychosis[ J ]. *Brain Behav Immun*, 2019, 76(32): 268-274. DOI: 10.1016/j.bbi.2018.11.315.
- [ 29 ] Luo Y, He H, Zhang J, et al. Changes in serum TNF- $\alpha$ , IL-18, and IL-6 concentrations in patients with chronic schizophrenia at admission and at discharge[ J ]. *Compr Psychiatry*, 2019, 90: 82-87. DOI: 10.1016/j.comppsy.2019.01.003.
- [ 30 ] Delisi LE, Wyatt RJ. Abnormal immune regulation in schizophrenic patients[ J ]. *Psychopharmacol Bull*, 1982, 18(4): 158-163. DOI: 10.1016/0165-1781(94)90042-6.
- [ 31 ] Khandaker GM, Pearson RM, Zammit S, et al. Association of serum interleukin 6 and C-reactive protein in childhood with depression and psychosis in young adult life: a population-based longitudinal study[ J ]. *JAMA Psychiatry*, 2014, 71(10): 1121-1128. DOI: 10.1001/jamapsychiatry.2014.1332.
- [ 32 ] Müller N. Inflammation in schizophrenia: pathogenetic aspects and therapeutic considerations[ J ]. *Schizophr Bull*, 2018, 44(5): 973-982. DOI: 10.1093/schbul/sby024.
- [ 33 ] Baganz NL, Blakely RD. A dialogue between the immune system and brain, spoken in the language of serotonin[ J ]. *ACS Chem Neurosci*, 2013, 4(1): 48-63. DOI: 10.1021/cn300186b.
- [ 34 ] Larochelle C, Uphaus T, Prat A, et al. Secondary progression in multiple sclerosis: neuronal exhaustion or distinct pathology?[ J ]. *Trends Neurosci*, 2016, 39(5): 325-339. DOI: 10.1016/j.tins.2016.02.001.
- [ 35 ] Roomruangwong C, Noto C, Kanchanatawan B, et al. The role of aberrations in the immune-inflammatory response system (IRS) and the compensatory immune-regulatory reflex system (CIRS) in different phenotypes of schizophrenia: the IRS-CIRS theory of schizophrenia[ J ]. *Mol Neurobiol*, 2020, 57(2): 778-797. DOI: 10.1007/s12035-019-01737-z.
- [ 36 ] Grüber L, Bunse T, Weidinger E, et al. Adjunctive recombinant human interferon gamma-1b for treatment-resistant schizophrenia in 2 patients[ J ]. *J Clin Psychiatry*, 2014, 75(11): 1266-1267. DOI: 10.4088/JCP.14i09005.
- [ 37 ] Miller BJ, Dias JK, Lemos HP, et al. An open-label, pilot trial of adjunctive tocilizumab in schizophrenia[ J ]. *J Clin Psychiatry*, 2016, 77(2): 275-276. DOI: 10.4088/JCP.15i09920.
- [ 38 ] Girgis RR, Ciarleglio A, Choo T, et al. A randomized, double-blind, placebo-controlled clinical trial of tocilizumab, an interleukin-6 receptor antibody, for residual symptoms in schizophrenia[ J ]. *Neuropsychopharmacology*, 2018, 43(6): 1317-1323. DOI: 10.1038/npp.2017.258.

(收稿日期: 2020-09-25)

(本文编辑: 赵金鑫)