神经炎症在精神分裂症发病机制中的研究进展

张廷开[1] 王梁梁[1] 徐 楷[1] 谷 林[2] 吴岳忠[3] 唐劲松[1]

【摘要】精神分裂症是一种病因复杂的重型精神疾病，其高发病率和致残率给社会带来了沉重的负担。近年来，越来越多的研究揭示了神经炎症在精神分裂症的病理生理中扮演的关键角色。本文综合来自遗传学、动物模型和临床研究等方面的证据，旨在阐释神经炎症与精神分裂症之间的联系。文章探讨了神经炎症如何通过小胶质细胞和氧化应激参与到精神分裂症的病理过程，并总结了抗炎治疗在精神分裂症干预中可能起到的作用和抗精神病药物的抗炎作用，以期为精神分裂症未来的研究方向和治疗策略提供参考。

【关键词】精神分裂症；神经炎症；免疫；遗传

【中图分类号】R749.3 【文献标识码】A 【文章编号】1673-2952(2025)03-0673-05

精神分裂症是一种重性精神疾病，其主要症状是阳性症状（幻觉、妄想等），阴性症状（快感缺失、社交减退等）和认知功能障碍。精神分裂症具有高发病率、高致残率和低治愈率等特点，影响了世界上大约1%的人口，造成了全球1266万伤残调整生命年（disability adjusted life years，DALYs），给患者家庭和社会造成了沉重的经济负担。目前人们普遍认为，精神分裂症是受遗传因素和环境因素共同作用的疾病，但其确切的病因还不明朗。关于精神分裂症的发病机制，主要有神经发育假说、神经生化假说等；除此之外，神经免疫学研究证实了神经炎症参与精神分裂症的发病。

神经炎症特指发生在中枢神经系统（central neuro system，CNS）的炎症，主要由促炎细胞因子、小胶质细胞、星形胶质细胞和侵袭性免疫细胞（如单核细胞、巨噬细胞和T或B淋巴细胞）介导。其主要作用是保护中枢神经系统和促进组织修复，但过度的炎症反应可能造成CNS免疫细胞的异常激活和（或）免疫系统失衡，从而损伤神经元并加速神经退行性病变。

一、神经炎症参与精神分裂症发病相关的研究证据

1 遗传学

遗传学的研究支持神经炎症参与了精神分裂症的发病机制。

精神分裂症患者位于6号染色体上的主要组织相容性复合体（major histocompatibility complex，MHC）区域存在特定遗传变异，该基因座上的人类白细胞抗原HLA-C*01：02是精神分裂症的风险因素。一项由精神病基因组学联盟（psychiatric genomics consortium，PGC）精神分裂症工作组主导的全基因组关联研究（genome-wide association study，GWAS）报道了与精神分裂症相关的遗传位点在参与适应性免疫反应的免疫细胞（如CD19和CD20B阳性的B淋巴细胞）中有所表达，其中，HLA与精神分裂症有最显著的关联[1]。此外，PGC的另一项研究提出，MHC基因座与精神分裂症的高度关联可能主要源于补体成分C4的等位基因间的结构差异，这种差异影响了C4在出生后神经发育过程中的突触清除功能，从而可能影响了精神分裂症的风险。

一项孟德尔随机化研究显示，精神分裂症患者的循环C反应蛋白（C-reactive protein，CRP）、白介素1受体抗体（interleukin-1 receptor antagonist，IL-1Ra）和可溶性白介素6受体（sIL-6R）水平遗传性地增高，且升高的sIL-6R可能增加精神分裂症的患病风险[2]。与许多临床研究报道的结果相反，该研究提示，阻断IL-6效应和低CRP水平反而可能增加精神分裂症的发病风险，这可能是由于降低的免疫应

［基金项目］1. 国家重点研发计划（编号：2022YFE0103700）；2. 国家自然科学基金项目（编号：82171495，82471521）。

［作者工作单位］1. 浙江大学医学院附属邵逸夫医院精神卫生科（杭州 310018）；2. 日本理化学研究所；3. 湖南工业大学交通与电气工程学院。

［第一作者简介］张廷开（1998.10-），男，福建南平人，硕士研究生，医师，研究方向：精神分裂症的神经炎症机制。

［通信作者］唐劲松（Email：tangjinsong@zju.edu.cn）。

答水平增加了个体的感染易感性。

15q11.2的拷贝数变异会增加许多神经发育疾病和精神疾病的发病风险，比如，其能够使精神分裂症的发病风险增加一倍。CYFIP1是15q11.2上的一个基因，在小胶质细胞中高度表达。一项研究培养了外周血单核细胞重编程和人类诱导多能干细胞（induced pluripotent stem cell，iPSC）来源的小胶质细胞，使用CRISPR技术敲除细胞上的CYFIP1，发现两种来源的小胶质细胞的运动功能和突触囊泡吞噬功能均显著下降[3]。该研究结果表明，缺失CYFIP1可能会导致小胶质细胞的功能紊乱，进而影响神经发育导致疾病的发生。

CX3CL1是一种趋化因子，CX3CR1是其唯一的受体，在大脑中仅在小胶质细胞上表达，并对维持小胶质细胞的功能起到重要作用；许多研究表明CX3CR1与精神分裂症的发病相关。一项研究对370名精神分裂症患者进行外显子测序，发现其变异体CX3CR1-Ala55Thr的结构异常，导致CX3CR1依赖的信号通路功能紊乱，这一变异与精神分裂症的发病风险显著相关[4]。一项动物研究验证了二者的关联。在小鼠中敲除CX3CR1基因，可使其神经元的多突触按钮（multisynapse boutons，MSBs）形成受损，并造成小鼠的社交功能障碍。这可能是由于，MSB需要在活跃的突触上形成，而清除非活跃突触需要小胶质细胞，敲除CX3CR1使得小胶质细胞这一功能受损[5]。

2　动物模型

母体免疫激活（maternal immune activation，MIA）模型是一种常见的精神分裂症动物模型，其原理是模拟孕期感染，常用各种免疫原剂，如病毒模拟物poly I：C和细菌模拟物LPS。MIA可直接损伤神经元和神经祖细胞，或通过激活小胶质细胞和星形胶质细胞，使他们产生细胞因子，诱发神经炎症和氧化应激，从而造成损害。poly I：C诱导的MIA模型鼠表现出精神分裂症样行为，出现异常的行为包括高活动性、感觉门控缺陷（PPI）和工作记忆损害（T迷宫、新物体识别、Morris水迷宫）。MIA模型鼠的神经递质系统同样发生了改变，如海马神经元的NMDAR功能减退和对多巴胺能的急性刺激的敏感性增强，前额叶脑区突触前儿茶酚胺能功能下降，齿状回小清蛋白阳性细胞（parvalbumin positive，PV+）减少和GABA能神经元的递质传递功能受损[6]。以上证据表明，MIA模拟的孕期感染，能够引发神经炎症，继而导致精神分裂症的发生。

地佐环平（dizocilpine）又称MK-801，能够非竞争性拮抗NMDA受体，常用于造模啮齿类动物的精神分裂症模型。MK-801能够引起大脑内的神经炎症。Bae等[7]发现，MK-801诱导的小鼠皮质中促炎细胞因子IL-6和TNF-α升高。Zhu等[8]报道了，在MK-801诱导的大鼠海马中星形胶质细胞被激活，并且IL-1β、IL-6和TNF-α的表达和分泌水平升高，而抗炎细胞因子IL-10表达和分泌量下降。进一步研究发现，MK-801可能是使激活的星形胶质细胞通过ERK1/2和PI3L信号通路来介导神经炎症，最终导致动物的精神分裂样行为。

在一项用cuprizone（CPZ）暴露造精分小鼠模型的研究中[9]，研究者发现造模小鼠出现焦虑样行为、空间工作记忆缺陷和社交功能损害等精分样行为，并且大脑皮层和海马脑区出现明显的脱髓鞘、少突胶质细胞缺失和小胶质细胞的聚集，而用腺苷治疗后，不仅缓解了精分样行为，而且在大脑皮层和海马促进了髓鞘再生、抑制了小胶质细胞的激活和促炎因子（IL-1β和TNF-α）的升高。

3　临床研究

3.1　围产期感染

临床研究显示，围产期感染与精神分裂症的发病相关，包括了风疹病毒、流感病毒和细菌感染。一项病例对照研究显示，围产期感染与精神分裂症的高风险相关，发病率比值（incidence rate ratio，IRR）达1.30[10]。孕期感染时，炎症因子、趋化因子、抗体和急性期蛋白被大量释放进母体外周血中，从而增加胎盘屏障和胎儿血脑屏障的通透性，使得炎症因子更易进入胎儿的CNS，激活小胶质细胞，使其释放更多的促炎细胞因子，如TNF-α，IL-1β和IL-6。有研究显示，围产期感染会导致小胶质细胞永久处于激活或预备状态，使得成年后的免疫事件可能造成过量的细胞因子释放[11]。

3.2　外周炎症

大脑与免疫系统之间存在双向的交互关系，包括精神分裂症在内的精神疾病患者的外周免疫系统发生变化。白细胞介素（interleukin，IL）是一类细胞因子，其中IL-6兼有促炎和抗炎的功能。有研究显示，相较健康对照，精神分裂症患者外周血中的细胞因子，包括IL-18，sIL-2R，和TNF-α，也有被报道在精神分裂症患者的外周血中升高[12]。一项针对精神分裂症患者进行的RCT研究中，研究者通过

网络分析发现，促炎细胞因子（如IL-6、TNF-α和IFN-γ）在炎症网络中具有重要影响力，并与基线时的抑郁症状和多疑情绪相关联[13]。

CRP是一种急性期反应蛋白，体内促炎细胞因子的增加可导致其升高，介导后续的炎症反应。据报道[14]，急性期的精神分裂症患者CRP保持较长时间的升高，这一现象同样出现在慢性精神分裂症患者身中。不仅如此，CRP升高的精神分裂症患者表现出工作记忆受损，以及额叶、颞叶和岛叶的皮质厚度降低。

3.3 尸检研究

尸检研究表明，相较年龄匹配的健康对照，有相当比例的精神分裂症患者（约40%～50%）的背侧前额叶皮层、眶额叶皮层和中脑等脑区中存在明显的免疫激活[15]。一项荟萃分析显示，精神分裂症患者脑组织中，前炎症基因在转录水平和蛋白水平的表达均有上升，小胶质细胞密度增加，尤其是在颞叶皮层。还有尸检研究显示，精神分裂症患者小胶质细胞表面标记物的表达（CD68，IBA1，HLA-DR）和细胞密度有所增加，树突状分支在各脑区均减少[16]。

3.4 影像学研究

正电子发射断层扫描（positron emission tomography，PET）研究同样证实了精神分裂症患者有较高的神经炎症水平。活化的小胶质细胞线粒体中18 kDa转位蛋白（translocator protein，TSPO）水平上升，是PET成像中研究活体神经炎症最为有效的方式，有研究报道，相较健康对照，精神分裂症患者的神经炎症程度更高。

在一项半监督的机器学习研究中，Alexandros等[17]探讨了精神分裂症患者的外周炎症指标和大脑灰质体积（gray matter volume，GMV）的关系。在研究识别出的五个亚组中，LI-6/LI-8升高组显示出包括前扣带回在内的广泛的GMV降低，CRP升高组和低炎症组主要由较年轻的患者构成，而IFN-γ升高组的GMV降低和认知损害程度最小。这些发现强调了精神分裂症患者的外周炎症和大脑结构变化方面存在异质性。

二、神经炎症与精神分裂症发病相关的可能机制

1 小胶质细胞

小胶质细胞来源于原始髓系祖细胞，在发育过程中迁移进CNS，并在其中发挥重要的功能，包括支持新生神经元发育、参与神经元死亡和清除、维持内环境稳态和调节突触可塑性。小胶质细胞是CNS中的抗原提呈细胞，储存了诸多促炎细胞因子，如IL-6，TNF-α和IFN-γ。活化的小胶质细胞通过释放促炎细胞因子和自由基发挥免疫功能，但二者的神经毒性会直接造成神经元损伤甚至死亡，引发神经炎症，抑制大脑神经发育，引发白质的结构异常。

Toll样受体（Toll-like Receptors，TLR）是先天免疫系统的成分之一，在诸多免疫细胞上高表达，包括巨噬细胞/小胶质细胞。TLR可识别病原相关分子模式（pathogen-associated molecular pattern molecules，PAMP），和内源性的损伤相关分子模式（damage associated molecular patterns，DAMPs），从而介导炎症的产生。

TLR参与神经炎症，且与精神分裂症的发病相关，特别是在认知功能的损害方面。孕期或童年期的应激性事件诱发CNS的氧化应激，使得神经细胞受损并释放DAMPs，后者与小胶质细胞上的TLR结合后，使小胶质细胞激活并释放细胞因子，抑制神经元的轴突和树突的发育，以及造成突触可塑性的下降。

2 氧化应激

机体内的有氧代谢会产生活性氧（reactive oxygen species，ROS），低剂量的ROS对维持机体的生理功能是必要的，但过量时会造成损害。生理状态下，体内的抗氧化系统能够中和ROS的负面作用。而当抗氧化系统的防御功能下降，或者ROS增多时，机体内的氧化能力超过抗氧化能力，氧化-还原系统失衡，导致细胞和组织功能损伤，这种状态被称为氧化应激（oxidative stress）。

大脑是人体内耗氧量最大的器官之一，而CNS内的抗氧化物质相对不足，这使得神经元对ROS特别敏感，易受其损害。氧化应激与许多神经精神疾病的发生有关，其中包括了精神分裂症。据Gunes等[18]报道，相较健康对照，精神分裂症患者的血浆总氧化水平（total oxidant level，TOL）和氧化应激指数（oxidative stress index，OSI）显著上升，且与PANSS的阴性症状评分有显著的正相关，而患者血浆总抗氧化水平（total antioxidant level，TAL）显著下降。谷胱甘肽（glutathione，GSH）是一种在外周和CNS中均存在的抗氧化物，Alex等[19]荟萃分析了近年的MRS研究，发现稳定期的精神分裂症患者谷胱甘肽含量显著降低，提示这类患者脑内氧化应激水

平升高。

氧化应激和神经炎症是一组相互影响、相互促进的关系，氧化应激可介导神经炎症的发生，反之亦然。氧化应激引起的组织损伤，可能直接导致免疫应答和神经炎症。过量的ROS会损伤细胞膜上的磷脂和单胺类神经递质的膜受体，导致单胺类神经递质的功能紊乱。核因子κB（nuclear factor κB，NF-κB）是一个转录因子家族，调控着大量参与炎症反应的基因。氧化应激可通过NF-κB诱导神经炎症的发生，同时也可以通过其产生更多的自由基。另一方面，免疫系统是氧化应激的来源之一。如活化的小胶质细胞可通过NADPH氧化酶产生超氧化物，以起到免疫作用，但这同样可能损伤自身的神经元。

三、抗炎与精神分裂症的治疗

鉴于神经炎症与精神分裂症之间的密切关系，有研究探究了抗炎治疗对精神分裂症的干预作用。另一方面，抗精神分裂症药物的抗炎作用也屡被报道。

1　抗炎药物干预精神分裂症

兰索拉唑（lansoprazole）是一种用于治疗糜烂性食管炎的质子泵抑制剂，有报道显示其能改善神经炎症。Bae等[7]用兰索拉唑干预MK-801造模的小鼠，发现能够改善其精神分裂症样行为（感觉运动门控缺陷、空间学习和社交缺陷），并且不会对小鼠的运动功能产生损害。不仅如此，兰索拉唑还缓解了造模小鼠皮质中的促炎细胞因子（IL-6和TNF-α）的升高。

四环素类抗生素是一种广谱抗生素，最初被用于治疗各类细菌感染。近年来，四环素类抗生素的抗炎和免疫调节等非抗生素功能受到越来越多的关注。尤其是米诺环素和多西环素，其能够进入大脑并保护神经的特性，使其在神经系统疾病领域中受到关注。

米诺环素能缓解MIA模型鼠的行为缺陷[6]和小胶质细胞功能紊乱。一项针对精神分裂症症状和炎症因子的网络分析研究显示，相较安慰剂组，6个月的米诺环素干预能够使患者的炎症网络连接性降低57%[13]。

多西环素的使用与精神分裂症的发病存在性别差异。一项研究显示，服用多西环素的男性精神分裂症患者发病率显著低于未服用多西环素的患者，但这一结果在女性上相反，即服用多西环素的女性精神分裂症患者发病率明显高于未服用多西环素的患者[20]。

2　抗精神病药的抗炎作用

诸多的临床研究支持了抗精神病药改善患者体内炎症水平的功能[21]，如利培酮、氯氮平、喹硫平、阿立哌唑等。一项针对首发精神分裂症患者的荟萃分析显示，抗精神病药物治疗可降低患者外周血的促炎细胞因子水平，包括IL-1β、IL-6、IFN-γ、和TNF-α[22]。利培酮可显著降低慢性精神分裂症患者的IL-6和TNF-α，但氯氮平没有发现有这样的效果[23]。另一方面，抗精神病药物可提高抗炎细胞因子水平，如IL-10，并且升高的IL-10水平与治疗后PANSS量表的阳性、阴性和总分呈负相关[24]。

四、总结与展望

遗传学、动物模型和各类临床研究，均表明了神经炎症在精神分裂症发病机制中的重要作用。小胶质细胞是中枢系统神经炎症的主要参与者，通过许多途径参与了精神分裂症的发生发展。神经炎症和氧化应激的相互作用造成的恶性循环，同样会促成神经元的损伤。抗炎药物的辅助治疗可能对精神分裂症的干预有帮助，同时，抗精神病药物有一定的抗炎作用。

目前已有大量关于神经炎症和精神分裂症的研究，但是该领域仍然存在一些不足和不明确的方面。比如，精神分裂症是高异质性的疾病，各亚型之间、病程的各阶段的神经炎症情况是否存在差异，仍需进一步探索。开发能够用于辅助精神分裂症诊疗的生物学标记物一直是学界的主要方向之一，探究神经炎症相关的生物学标记物，也许是一个值得研究的方向。此外，神经炎症在各主要神经精神疾病中普遍存在，探究各类疾病中的神经炎症的区别，有助于理解精神疾病的发病机制。当前抗炎药物辅助治疗精神分裂症的效果，研究结果尚存在较大的不一致性，

总之，深入研究神经炎症与精神分裂症的关系，有助于我们理解这一复杂疾病的发病机制，并为临床的诊断和干预提供理论基础。

利益冲突　所有作者声明无利益冲突

参考文献

[1] Ripke S，Neale BM，Corvin A，et al. Biological insights from 108 schizophrenia-associated genetic loci[J]. Nature，2014，511(7510)：421-427.

[2] 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.

[3] Sheridan SD, Horng JE, Yeh H, et al. Loss of function in the neurodevelopmental disease and schizophrenia-associated gene *CYFIP1* in human microglia-like cells supports a functional role in synaptic engulfment [J]. Biol Psychiatry, 2024, 95 (7): 676-686.

[4] Ishizuka K, Fujita Y, Kawabata T, et al. Rare genetic variants in CX3CR1 and their contribution to the increased risk of schizophrenia and autism spectrum disorders [J]. Transl Psychiatry, 2017, 7 (8): e1184.

[5] Zhan Y, Paolicelli RC, Sforazzini F, et al. Deficient neuron-microglia signaling results in impaired functional brain connectivity and social behavior [J]. Nat Neurosci, 2014, 17 (3): 400-406.

[6] Xia YC, Zhang ZQ, Lin WP, et al. Modulating microglia activation prevents maternal immune activation induced schizophrenia-relevant behavior phenotypes *via* arginase 1 in the dentate gyrus [J]. Neuropsychopharmacology, 2020, 45 (11): 1896-1908.

[7] Bae HJ, Bae HJ, Kim JY, et al. The effect of lansoprazole on MK-801-induced schizophrenia-like behaviors in mice [J]. Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry, 2023, 120: 110646.

[8] Zhu H, Yang Y, Zhu M, et al. Alteration in the expression of inflammatory cytokines in primary hippocampal astrocytes in response to MK-801 through ERK1/2 and PI3K signals [J]. Cytokine, 2021, 138: 155366.

[9] Zhang JL, Yang L, Fang ZM, et al. Adenosine promotes the recovery of mice from the cuprizone-induced behavioral and morphological changes while effecting on microglia and inflammatory cytokines in the brain [J]. J Neuroimmune Pharmacol, 2018, 13 (3): 412-425.

[10] Robinson N, Ploner A, Leone M, et al. Impact of early-life factors on risk for schizophrenia and bipolar disorder [J]. Schizophr Bull, 2023, 49 (3): 768-777.

[11] Bland ST, Beckley JT, Young S, et al. Enduring consequences of early-life infection on glial and neural cell genesis within cognitive regions of the brain [J]. Brain Behav Immun, 2010, 24 (3): 329-338.

[12] Al-Hakeim HK, Al-Rammahi DA, Al-Dujaili AH. IL-6, IL-18, sIL-2R, and TNFα proinflammatory markers in depression and schizophrenia patients who are free of overt inflammation [J]. J Affect Disord, 2015, 182: 106-114.

[13] Herniman SE, Wood SJ, Khandaker G, et al. Network analysis of inflammation and symptoms in recent onset schizophrenia and the influence of minocycline during a clinical trial [J]. Transl Psychiatry, 2023, 13 (1): 297.

[14] Jacomb I, Stanton C, Vasudevan R, et al. C-reactive protein: higher during acute psychotic episodes and related to cortical thickness in schizophrenia and healthy controls [J]. Front Immunol, 2018, 9: 2230.

[15] Murphy CE, Walker AK, Weickert CS. Neuroinflammation in schizophrenia: the role of nuclear factor kappa B [J]. Transl Psychiatry, 2021, 11 (1): 528.

[16] Gober R, Ardalan M, Shiadeh SMJ, et al. Microglia activation in postmortem brains with schizophrenia demonstrates distinct morphological changes between brain regions [J]. Brain Pathol, 2022, 32 (1): e13003.

[17] Alexandros Lalousis P, Schmaal L, Wood SJ, et al. Inflammatory subgroups of schizophrenia and their association with brain structure: a semi-supervised machine learning examination of heterogeneity [J]. Brain Behav Immun, 2023, 113: 166-175.

[18] Gunes M, Altindag A, Bulut M, Demir S, Ibiloglu AO, Kaya MC, et al. Oxidative metabolism may be associated with negative symptoms in schizophrenia. Psychiatry and Clinical Psychopharmacology 2017, 27: 54-61.

[19] Murray AJ, Humpston CS, Wilson M, et al. Measurement of brain glutathione with magnetic Resonance spectroscopy in Schizophrenia-Spectrum disorders – A systematic review and Meta-Analysis [J]. Brain Behav Immun, 2024, 115: 3-12.

[20] de Witte LD, Munk Laursen T, Corcoran CM, et al. A sex-dependent association between doxycycline use and development of schizophrenia [J]. Schizophr Bull, 2023, 49 (4): 953-961.

[21] Patel S, Keating BA, Dale RC. Anti-inflammatory properties of commonly used psychiatric drugs [J]. Front Neurosci, 2023, 16: 1039379.

[22] Marcinowicz P, Więdłocha M, Zborowska N, et al. A meta-analysis of the influence of antipsychotics on cytokines levels in first episode psychosis [J]. J Clin Med, 2021, 10 (11): 2488.

[23] Patlola SR, Donohoe G, McKernan DP. Anti-inflammatory effects of 2nd generation antipsychotics in patients with schizophrenia: a systematic review and meta-analysis [J]. J Psychiatr Res, 2023, 160: 126-136.

[24] Sobiś J, Rykaczewska-Czerwińska M, Świętochowska E, et al. Therapeutic effect of aripiprazole in chronic schizophrenia is accompanied by anti-inflammatory activity [J]. Pharmacol Rep, 2015, 67 (2): 353-359.

（收稿日期：2025年5月6日）