

·综述·

# 色氨酸代谢通路与精神分裂症的相关研究进展

孔令锋<sup>1</sup>,胡建<sup>2</sup>

作者单位  
1. 哈尔滨医科大学  
哈尔滨 150000  
2. 哈尔滨医科大学  
附属第一医院  
哈尔滨 150000  
收稿日期  
2020-08-06  
通讯作者  
胡建  
hujian0451@163.  
com

**摘要** 目前,越来越多的证据表明精神分裂症患者体内可能存在色氨酸代谢通路的异常改变,其代谢产物及相关反映限速酶如5-羟色胺、犬尿氨酸、色氨酸羟化酶等可能在精神分裂症的发生发展中发挥重要作用。本文将对色氨酸代谢通路在精神分裂症中的相关研究进展进行综述。  
**关键词** 精神分裂症;色氨酸;色氨酸羟化酶;犬尿氨酸  
**中图分类号** R741;R741.02;R749 **文献标识码** A **DOI** 10.16780/j.cnki.sjssgncj.20191458  
**本文引用格式**:孔令锋,胡建.色氨酸代谢通路与精神分裂症的相关研究进展[J].神经损伤与功能重建,2021,16(6):344-346.

精神分裂症是一种以幻觉妄想、情感失调、认知功能障碍为主要特征的精神疾病,全球精神分裂症终身患病率约1%左右<sup>[1]</sup>。其发生的确切机制至今仍不清楚。目前,越来越多的证据表明色氨酸代谢通路中相关代谢产物的异常水平及相关酶的基因多态性与精神分裂症存在关联。

## 1 色氨酸(Tryptophan, Trp)代谢通路

Trp是人体内的一种必需氨基酸,人体血清游离的Trp浓度极低,约为0.24~61.58 μmol/L<sup>[2]</sup>。Trp透过血脑屏障在中枢内经5-羟色胺通路和犬尿氨酸通路分解代谢,众多研究发现精神分裂症的发病与这2条通路异常改变相关。5-羟色胺通路将Trp通过色氨酸羟化酶(Tryptophan hydroxylase, TPH)生成5-羟色胺,犬尿氨酸途径将Trp在色氨酸-2,3-双加氧酶或吲哚胺-2,3-双加氧酶的作用下生成犬尿氨酸(Kynurenine, KYN)。一部分KYN在犬尿氨酸单加氧酶作用下生成3-羟基犬尿氨酸,并进一步由犬尿氨酸酶代谢为3-氨基羟基苯甲酸,生成该通路重要产物喹啉酸(Quinolinic acid, QUIN),随后继续转化为烟碱腺嘌呤二核苷酸。另一部分KYN则在犬尿氨酸氨基转移酶的作用下直接生成犬尿喹啉酸(Kynurenic acid, KYNA)<sup>[3]</sup>。

## 2 5-羟色胺代谢通路与精神分裂症的相关研究

有学者认为,精神分裂症患者大脑皮质由于5-羟色胺增多引发多巴胺能系统失衡,继而引起一系列精神症状<sup>[4]</sup>。国外有研究表明中枢5-羟色胺增多与精神分裂症阴性症状显著相关<sup>[5]</sup>,然而也有研究得出了相反的结论<sup>[6]</sup>,不一致的结果可能是由于检测5-羟色胺的大脑区域不同。有学者认为中枢5-羟色胺的减少与精神分裂症患者的攻击行为有着直接联系<sup>[7]</sup>,有研究表明外周5-羟色胺的减少与精神分裂症患者阳性与阴性症状量表(positive and negative syndrome scale, PANSS)总分呈负相关。5-羟色胺能否作为评价患者病情严重程度和治疗效

果的客观指标,仍有待进一步的研究证实<sup>[8]</sup>。  
TPH分为TPH1和TPH2两种,它们是5-羟色胺合成的限速酶。国内外有关TPH和精神分裂症之间关系的研究主要集中在其基因多态性方面。对TPH1的研究多集中于A218C基因多态性。A218C位于1个潜在的GATA转录因子结合位点,可能影响TPH1基因的表达<sup>[9]</sup>。国内一项研究显示精神分裂症女性患者携带A等位基因的频率显著高于女性对照组,提示A218C的等位基因A可能是女性精神分裂症的危险因子<sup>[10]</sup>。早在2006年, Li等<sup>[11]</sup>的荟萃分析显示A218C多态性与精神分裂症发病高度相关,TPH1基因作为羟化酶家族的重要基因之一可能参与了精神分裂症的发病机制。之后, Saetre等<sup>[12]</sup>通过对斯卡迪亚人种A218C多态性的荟萃分析也认为该基因多态性与该人种的精神分裂症发病有关。最近的一项数据显示A218C等位基因能够增加精神分裂症的易感性,但存在明显种族差异,携带A等位基因的白种人群罹患精神分裂症的风险更高<sup>[13]</sup>。由此可见,大量文献报道均倾向于TPH1基因A218C的多态性可能与精神分裂症发病相关,但精神分裂症的发病与否也基于基因和环境的相互影响,仍有待大样本、多中心的、多种族的病例对照研究。

2003年,研究学者们发现被敲除TPH基因的小鼠脑区仍有正常水平的TPH表达,且小鼠在5-羟色胺相关的行为学测试无异常表现<sup>[14]</sup>,证实了还存在另外1种TPH基因,即TPH2基因。陈壮飞等<sup>[15]</sup>通过病例对照研究探讨云南地区汉族与基诺族精神分裂症患者TPH2基因rs1386494和G1463A多态性与精神分裂症的关系,发现rs1386494多态性可能与基诺族精神分裂症的抑郁症状有关,该位点AA型突变纯合子可能与云南汉族精神分裂症相关;rs1386494位点A等位基因可能与云南汉族精神分裂症患者的抑郁症状有关;G1463A位点在云南汉族基诺族人群中可能不存在多态现象。Zhang等<sup>[16]</sup>研究结果表明TPH2基因rs4570625、rs7305115和rs4290270的基因型和等位基因频率在精神分裂

症患者和健康受试者之间没有显著差异,但rs4570625可能在汉族精神分裂症患者阳性症状的发展中起重要作用。Anna等<sup>[17]</sup>研究发现rs10784941的G等位基因和rs4565946的T等位基可能与精神分裂症相关,且多见于rs4570625 - rs4565946 G-C单倍体型;研究还发现罕见的rs4570625 - rs4565946 T-T单倍体型与精神分裂症患者的处理速度降低和感觉运动门控反应下降有关。但既往的一项对精神分裂症患者尸检结果表明,背外侧前额叶皮质的TPH2基因的表达与正常对照组相比没有显著的差异<sup>[18]</sup>。综合以上文献可以看出,TPH2基因多态性与精神分裂症的相关研究尚未得出一致结论,进一步需探索更多不同的TPH2基因多态性如何精确影响5-羟色胺的神经传递。

### 3 犬尿氨酸代谢通路与精神分裂症的相关研究

Steen等<sup>[19]</sup>通过库仑阵列电化学检测法测定精神分裂症患者血液样本中的52种代谢产物,其中包括犬尿氨酸通路代谢产物,发现与健康受试者比较有显著差异,提示该通路的异常可能是精神分裂症谱系障碍的特征因素之一。

国内一项研究发现偏执型精神分裂症患者KYN含量低于青春型患者,但精神分裂患者外周KYN与健康受试者比较无显著性差异<sup>[20]</sup>。Helena等<sup>[21]</sup>研究显示精神分裂症患者的外周KYN水平明显降低。另有一项研究显示在精神分裂症患者前额叶皮质中,TRP转化为KYN程度显著增加,并明显导致患者的注意力障碍<sup>[22]</sup>。不一致的结论可能是由于检测KYN的位置不同,外周血的KYN比较容易检测,而对脑区内KYN的检测的难度及误差较大,可能最终导致不一样的实验结果。

Nilsson等<sup>[23]</sup>研究显示精神分裂症患者外周及中枢的KYNA含量均升高,董存研等<sup>[24]</sup>的研究得出相一致的结论。唐亚梅等<sup>[20]</sup>研究得出了不同的结果,精神分裂患者血清KYNA比健康受试者水平低,但偏执型患者的KYNA含量高于单纯型和青春型。后续研究显示KYNA在精神分裂症患者前额叶皮质区及脑脊液中均升高,升高的KYNA作为内源性的N-甲基-D-天门冬氨酸受体拮抗剂可阻断该受体的神经传导功能,影响神经递质的释放,继而引发阳性或阴性症状以及一系列认知损害<sup>[25-27]</sup>。也有研究学者认为增高的KYNA拮抗了 $\gamma$ -氨基丁酸能神经元上的 $\alpha 7$ 烟碱乙酰胆碱受体,进而降低 $\gamma$ -氨基丁酸释放,并进一步通过改变谷氨酸、多巴胺、乙酰胆碱等神经递质导致认知下降<sup>[28]</sup>。大量研究均倾向于KYNA增高与精神分裂症发病相关,且更倾向于KYNA与其它类神经递质相互作用引发精神症状,并不是单一的作用。

有关QUIN与精神分裂症的研究文献较少。2018年,Kanchanatawan等<sup>[29]</sup>通过研究及分析数据认为阳性症状、阴性症状或认知功能受损均可能是增高的QUIN所致。由于精神分裂症患者中存在不平衡的犬尿氨酸代谢,该通路的过度激活会更倾向于KYNA的生成<sup>[30]</sup>。Schwarcz等<sup>[31]</sup>在研究中发现如果在前额叶皮质区的犬尿氨酸单加氧酶活性降低,犬尿氨酸通路朝向QUIN方向的代谢减少,持续下调的犬尿氨酸单加氧酶将最终使KYNA的合成占据主导地位。普遍认为QUIN具有神经毒

性,这种向KYNA的优势转化也可避免过度的神经损伤,从而避免精神症状加剧。

### 4 小结

迄今为止,众多研究均支持色氨酸代谢通路改变与精神分裂症具有相关性。首先,在5-羟色胺通路中发现,5-羟色胺浓度改变及TPH1、TPH2基因多态性改变参与了精神分裂症患者的发病,并且与精神分裂症阳性症状、阴性症状相关。其次,在犬尿氨酸代谢通路中发现,KYNA在前额叶皮质及脑脊液中含量均升高,升高的KYNA抑制了 $\gamma$ -氨基丁酸的释放,改变谷氨酸、多巴胺、乙酰胆碱等多种神经递质传递导致认知损伤。基于以往的研究和发现,应继续探索色氨酸代谢通路与精神分裂症之间的关系,以全面了解该通路在精神分裂症病因机制中所起的作用。

### 参考文献

- [1] Tamminga CA, Holcomb HH. Phenotype of schizophrenia: a review and formulation[J]. Mol Psychiatry, 2005, 10: 27-39.
- [2] 唐婕,陈蓉,缪丽燕. HPLC法同时测定人血清中犬尿氨酸和色氨酸的浓度[J]. 中国药房, 2012, 23: 3595-3597.
- [3] 孔红,朱鼎良. 色氨酸/犬尿氨酸代谢途径与心血管疾病[J]. 中华高血压杂志, 2012, 5: 433-435.
- [4] Eggers AE. A serotonin hypothesis of schizophrenia[J]. Med Hypotheses, 2013, 80: 791-794.
- [5] Uhl I, Kulik A, Roser P, et al. Central serotonergic function in patients with predominantly negative symptoms of schizophrenia[J]. Schizophr Res, 2018, 193: 443-444.
- [6] Wyss C, Hitz K, Hengartner MP, et al. The loudness dependence of auditory evoked potentials (LDAEP) as an indicator of serotonergic dysfunction in patients with predominant schizophrenic negative symptoms[J]. PLoS One 2013, 8: e68650.
- [7] Yanowitch R, Coccaro EF. The neurochemistry of human aggression[J]. Adv Genet, 2011, 75: 151-169.
- [8] 林春燕,陈川柏,周红蕊. 精神分裂症患者血清5-HT、MT、TSH水平的变化及临床意义[J]. 西南国防医药, 2018: 244-247.
- [9] Nielsen DA, Jenkins GL, Stefanisko KM, et al. Sequence, splice site and population frequency distribution analyses of the polymorphic human tryptophan hydroxylase intron 7[J]. Brain Res Mol Brain Res, 1997, 45: 145-148.
- [10] 王从辉,石玉中,吕路线,等. 色氨酸羟化酶基因多态性与精神分裂症的关联研究[J]. 中国神经精神疾病杂志, 2007, 23: 478-479.
- [11] Li D, He L. Meta-analysis shows association between the tryptophan hydroxylase (TPH) gene and schizophrenia[J]. Hum Genet, 2006, 120: 22-30.
- [12] Saetre P, Lundmark P, Wang A, et al. The tryptophan hydroxylase 1 (TPH1) gene, schizophrenia susceptibility, and suicidal behavior: a multi-centre case-control study and meta-analysis[J]. Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet, 2010, 153B: 387-396.
- [13] 杨汝阳,仇剑崑,谢斌. 色氨酸羟化酶A218C基因多态性与精神分裂症遗传关联性研究的Meta分析[J]. 神经疾病与精神卫生, 2017, 17: 871-875.
- [14] Walther DJ, Peter JU, Bashammakh S, et al. Synthesis of serotonin by a second tryptophan hydroxylase isoform[J]. Science, 2003, 299: 76.
- [15] 陈壮飞,曾勇,许秀峰,等. 云南汉族、基诺族色氨酸羟化酶2基因rs1386494、G1463A多态性与精神分裂症的关联研究[J]. 中华临床医师杂志(电子版), 2009, 3: 72-82.
- [16] Zhang C, Li Z, Shao Y, et al. Association study of tryptophan Hydroxylase-2 gene in schizophrenia and its clinical features in Chinese HAN population[J]. J Mol Neurosci, 2011, 43: 406-411.
- [17] Schuhmacher A, Becker T, Rujescu D, et al. Investigation of

tryptophan hydroxylase 2 (TPH2) in schizophrenia and in the response to antipsychotics[J]. *J Psychiatr Res*, 2012, 46: 1073-1080.

[18] De Luca V, Likhodi O, Van Tol HH, et al. Gene expression of tryptophan hydroxylase 2 in post-mortem brain of suicide subjects[J]. *Int J Neuropsychopharmacol*, 2006, 9: 21-25.

[19] Steen NE, Dieset I, Hope S, et al. Metabolic dysfunctions in the kynurenine pathway, noradrenergic and purine metabolism in schizophrenia and bipolar disorders[J]. *Psychol Med*, 2019, 14: 1-12.

[20] 唐亚梅, 陈体, 张晓洁, 等. 精神分裂症患者血清犬尿氨酸和犬尿喹啉酸水平及临床意义[J]. *中华行为医学与脑科学杂志*, 2009, 18: 103-104.

[21] Joaquim HPG, Costa AC, Gattaz WF, et al. Kynurenine is correlated with IL-1  $\beta$  in plasma of schizophrenia patients[J]. *J Neural Transm (Vienna)*, 2018, 125: 869-873.

[22] Kindler J, Lim CK, Weickert CS, et al. Dysregulation of kynurenine metabolism is related to proinflammatory cytokines, attention, and prefrontal cortex volume in schizophrenia[J]. *Mol Psychiatry*, 2019, 3.

[23] Nilsson LK, Linderholm KR, Engberg G, et al. Elevated levels of kynurenic acid in the cerebrospinal fluid of male patients with schizophrenia[J]. *Schizophr Res*, 2005, 80: 315-322.

[24] 董存岩, 皮兰敢, 唐爱国, 等. 精神分裂症患者血清犬尿喹啉酸和犬尿喹啉酸与色氨酸比值变化的临床意义[J]. *中国行为医学科学*, 2008, 17: 227-228.

[25] Miller CL, Llenos IC, Dulay JR, et al. Upregulation of the initiating step of the kynurenine pathway in postmortem anterior cingulate cortex from individuals with schizophrenia and bipolar disorder[J]. *Brain Res*, 2006, 16: 25-37.

[26] Anderson G. Neuronal-immune interactions in mediating stress effects in the etiology and course of schizophrenia: Role of the amygdala in developmental co-ordination[J]. *Med Hypotheses*, 2011, 76: 54-60.

[27] Fujigaki H, Mouri A, Yamamoto Y, et al. Linking phencyclidine intoxication to the tryptophan-kynurenine pathway: Therapeutic implications for schizophrenia[J]. *Neurochem Int*, 2019, 125: 1-6.

[28] Banerjee J, Alkondon M, Pereira EF, et al. Regulation of GABAergic inputs to CA1 pyramidal neurons by nicotinic receptors and kynurenic acid[J]. *J Pharmacol Exp Ther*, 2012, 341: 500-509.

[29] Kanchanatawan B, Thika S, Sirivichayakul S, et al. In schizophrenia, depression, anxiety, and psychosomatic symptoms are strongly related to psychotic symptoms and excitation, impairments in episodic memory, and increased production of neurotoxic tryptophan catabolites: a multivariate and machine learning[J]. *Neurotox Res*, 2018, 33: 641-655.

[30] Kegel ME, Bhat M, Skogh E, et al. Imbalanced kynurenine pathway in schizophrenia[J]. *Int J Tryptophan Res*, 2014, 7: 15-22.

[31] Sathyaikum K, Stachowski EK, Wonodi I, et al. Impaired kynurenine pathway metabolism in the prefrontal cortex of individuals with schizophrenia[J]. *Schizophr Bull*, 2011, 37: 1147-1156.

(本文编辑:唐颖馨)

(上接第336页)

Vestibular Dysfunction[J]. *Front Neurol*, 2018, 9: 1196.

[2] Welgampola MS, Bradshaw AP, Halmagyi GM. Assessment of the Vestibular System: History and Physical Examination[J]. *Adv Otorhinolaryngol*, 2019, 82: 1-11.

[3] 李康之, 司丽红, 凌霞, 等. 单侧外周前庭病变的中枢代偿[J]. *神经损伤与功能重建*, 2019, 14: 91-93, 99.

[4] Kerber KA. Acute Vestibular Syndrome[J]. *Semin Neurol*, 2020, 40: 59-66.

[5] Cousins S, Kaski D, Cutfield N, et al. Predictors of clinical recovery from vestibular neuritis: a prospective study[J]. *Ann Clin Transl Neurol*, 2017, 4: 340-346.

[6] Baier B, Müller N, Rhode F, et al. Vestibular compensation in cerebellar stroke patients[J]. *Eur J Neurol*, 2015, 22: 416-418.

[7] Bense S, Stephan T, Yousry TA, et al. Multisensory cortical signal increases and decreases during vestibular galvanic stimulation (fMRI)[J]. *J Neurophysiol*, 2001, 85: 886-899.

[8] Stephan T, Deutschländer A, Nolte A, et al. Functional MRI of galvanic vestibular stimulation with alternating currents at different frequencies[J]. *Neuroimage*, 2005, 26: 721-732.

[9] Roberts RE, Ahmad H, Arshad Q, et al. Functional neuroimaging of visuo-vestibular interaction[J]. *Brain Struct Funct*, 2017, 222: 2329-2343.

[10] Eysel-Gosepath K, McCrum C, Epro G, et al. Visual and proprioceptive contributions to postural control of upright stance in unilateral vestibulopathy[J]. *Somatosens Mot Res*, 2016, 33: 72-78.

[11] zu Eulenburg P, Stoeter P, Dieterich M. Voxel-based morphometry depicts central compensation after vestibular neuritis[J]. *Ann Neurol*, 2010, 68: 241-249.

[12] Helmchen C, Klinckstein JC, Krüger A, et al. Structural brain changes following peripheral vestibulo-cochlear lesion may indicate multisensory compensation[J]. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 2011, 82: 309-316.

[13] Panichi R, Faralli M, Bruni R, et al. Asymmetric vestibular stimulation reveals persistent disruption of motion perception in unilateral

vestibular lesions[J]. *J Neurophysiol*, 2017, 118: 2819-2832.

[14] Kim HA, Hong JH, Lee H, et al. Otolith dysfunction in vestibular neuritis: recovery pattern and a predictor of symptom recovery[J]. *Neurology*, 2008, 70: 449-453.

[15] Palla A, Straumann D, Bronstein AM. Vestibular neuritis: vertigo and the high-acceleration vestibulo-ocular reflex[J]. *J Neurol*, 2008, 255: 1479-1482.

[16] Lopez C, Lacour M, Magnan J, et al. Visual field dependence-independence before and after unilateral vestibular loss[J]. *Neuroreport*, 2006, 17: 797-803.

[17] Willey CR, Jackson RE. Visual field dependence as a navigational strategy[J]. *Atten Percept Psychophys*, 2014, 76: 1036-1044.

[18] Razzak RA, Bagust J, Docherty S, et al. Augmented asymmetrical visual field dependence in asymptomatic diabetics: evidence of subclinical asymmetrical bilateral vestibular dysfunction[J]. *J Diabetes Complications*, 2015, 29: 68-72.

[19] Scotto Di Cesare C, Macaluso T, Mestre DR, et al. Slow changing postural cues cancel visual field dependence on self-tilt detection[J]. *Gait Posture*, 2015, 41: 198-202.

[20] Deutschländer A, Hübner K, Kalla R, et al. Unilateral vestibular failure suppresses cortical visual motion processing[J]. *Brain*, 2008, 131: 1025-1034.

[21] Kim YH, You SH, Kwon YH, et al. Longitudinal fMRI study for locomotor recovery in patients with stroke[J]. *Neurology*, 2006, 67: 330-333.

[22] Miyai I, Tanabe HC, Sase I, et al. Cortical mapping of gait in humans: a near-infrared spectroscopic topography study[J]. *Neuroimage*, 2001, 14: 1186-1192.

[23] Slobounov S, Hallett M, Stanhope S, et al. Role of cerebral cortex in human postural control: an EEG study[J]. *Clin Neurophysiol*, 2005, 116: 315-323.

[24] Mihara M, Miyai I, Hatakenaka M, et al. Role of the prefrontal cortex in human balance control[J]. *Neuroimage*, 2008, 43: 329-336.

(本文编辑:唐颖馨)