

# 精神分裂症患者血清 Zonulin 和 Claudin-5 表达水平与临床症状严重程度相关性研究

黄春明, 潘鑫, 朱玺华 (黑龙江省第三医院精神科重症监护病房, 黑龙江北安 164000)

**摘要:** **目的** 探讨精神分裂症(SZ)患者血清连蛋白(Zonulin)、紧密连接蛋白5(Claudin-5)表达水平与临床症状严重程度的关系。**方法** 选择2019年4月~2022年4月于黑龙江省第三医院确诊的98例SZ患者为SZ组,以50例体检的健康人为对照组。采用酶联免疫吸附实验(ELISA)检测血清Zonulin, Claudin-5水平。采用Pearson相关分析血清Zonulin, Claudin-5与SZ患者临床指标的关系; Logistic回归分析SZ发生的影响因素; 采用受试者工作特征(ROC)曲线分析血清Zonulin, Claudin-5对SZ的诊断价值。**结果** SZ组血清Zonulin水平( $7.91 \pm 0.52 \mu\text{g/L}$ )高于对照组( $2.31 \pm 0.24 \mu\text{g/L}$ ),血清Claudin-5水平( $12.17 \pm 2.34 \text{ng/L}$ )低于对照组( $26.78 \pm 5.15 \text{ng/L}$ ),差异具有统计学意义( $t=72.235$ ,  $23.740$ , 均 $P<0.05$ )。阳性和阴性症状量表(PANSS)评分总分、阳性和阴性症状评分、一般精神病理学症状评分与血清Zonulin呈正相关( $r=0.660 \sim 0.720$ , 均 $P<0.05$ ),与血清Claudin-5水平呈负相关( $r=-0.720 \sim -0.622$ , 均 $P<0.05$ )。血清Zonulin水平、PANSS评分总分、阳性症状评分、一般精神病理学症状评分是影响SZ发生的危险因素, Claudin-5是保护因素(均 $P<0.05$ )。血清Zonulin, Claudin-5联合诊断SZ的AUC(95%CI)为0.932(0.891 ~ 0.959), 高于血清Zonulin, Claudin-5单项诊断的0.814(0.779 ~ 0.847), 0.846(0.811 ~ 0.882), 差异具有统计学意义( $Z=5.145$ ,  $4.210$ , 均 $P<0.001$ )。**结论** SZ患者血清Zonulin水平升高和Claudin-5水平降低与SZ患者临床症状的程度有关, 血清Zonulin和Claudin-5联合检测对SZ具有较高的诊断价值。

**关键词:** 精神分裂症; 连蛋白; 紧密连接蛋白5; 精神症状

中图分类号: R749.3; R446.61 文献标志码: A 文章编号: 1671-7414 (2025) 01-090-05

doi: 10.3969/j.issn.1671-7414.2025.01.017

## Study on the Serum Expression Levels of Zonulin and Claudin-5 and Their Correlation with the Severity of Clinical Psychiatric Symptoms in Patients with Schizophrenia

HUANG Chunming, PAN Xin, ZHU Xihua (*Psychiatric Intensive Care Unit, the Third Hospital of Heilongjiang Province, Heilongjiang Bei'an 164000, China*)

**Abstract:** **Objective** To investigate serum levels of Zonulin and Claudin-5 in patients with schizophrenia (SZ) and their relationship with the severity of psychiatric symptoms. **Methods** 98 patients with SZ treated in the Third Hospital of Heilongjiang Province from April 2019 to April 2022 were selected as the SZ group, and 50 healthy people who underwent physical examination were selected as the control group. Enzyme-linked immunosorbent assay was used to detect serum levels of Zonulin and Claudin-5. Pearson correlation analysis was used to analyze the relationship between serum Zonulin and Claudin-5 levels and clinical parameters in patients with SZ. Logistic regression was used to analyze the risk factors for SZ. Receiver operating characteristic curve was used to analyze the diagnostic value of serum Zonulin and Claudin-5 for SZ. **Results** The serum level of Zonulin in SZ group ( $7.91 \pm 0.52 \mu\text{g/L}$ ) was higher than that in control group ( $2.31 \pm 0.24 \mu\text{g/L}$ ), and the serum level of Claudin-5 ( $12.17 \pm 2.34 \text{ng/L}$ ) was lower than that in control group ( $26.78 \pm 5.15 \text{ng/L}$ ), the differences were statistically significant ( $t=72.235$ ,  $23.740$ , all  $P<0.05$ ). The total scores of Positive and Negative Symptom Scale (PANSS) score, positive and negative symptom scores, general psychiatric symptom scores was positively correlated with serum Zonulin ( $r = 0.660 \sim 0.720$ , all  $P < 0.05$ ), and negatively correlated with serum Claudin-5 ( $r = -0.720 \sim -0.622$ , all  $P < 0.05$ ). Serum Zonulin, PANSS total score, positive symptom score and general psychopathology symptom score were risk factors for SZ, and Claudin-5 was a protective factor (all  $P < 0.05$ ). The AUC (95%CI) of serum Zonulin and Claudin-5 combined for SZ diagnosis was 0.932(0.891 ~ 0.959), which was higher than that of serum Zonulin and Claudin-5 single diagnosis were 0.814(0.779 ~ 0.847), 0.846(0.811 ~ 0.882), respectively, and the differences were statistically significant ( $Z=5.145$ ,  $4.210$ , all  $P<0.05$ ). **Conclusion** The increase in serum Zonulin levels and the decrease in Claudin-5 levels in SZ patients are related to the

基金项目: 黑龙江省卫生健康委科研课题(2019570)。

作者简介: 黄春明(1986-), 男, 本科, 主治医师, 研究方向: 精神疾病诊治, E-mail: huangchunming2580@163.com。

severity of their mental symptoms. The combined detection of serum Zonulin and Claudin-5 has high diagnostic value for SZ.

**Keywords:** schizophrenia; zonulin; claudin-5; mental symptoms

精神分裂症 (schizophrenia, SZ) 是一种高度致残且高异质性的神经精神障碍, 表现为幻觉、妄想、意志减弱及注意力缺陷等症状, 影响患者正常生活和工作<sup>[1-2]</sup>。SZ 早期症状不明显, 疾病诊断主要依赖病史和量表评估, 尚缺乏客观的早期诊断的生物标志物。连蛋白 (Zonulin) 是一种 Zot 类似物, 维持肠道通透性, 影响机体神经、激素及免疫功能<sup>[3]</sup>。研究表明, 注意力缺陷、多动障碍、自闭症及强迫症等患儿血清 Zonulin 水平升高<sup>[4]</sup>。紧密连接蛋白 5 (Claudin-5) 基因编码蛋白属于 Claudin 家族成员, 参与构成细胞之间紧密连接, 阻止溶质和水自由通过上皮细胞间或内皮细胞<sup>[5]</sup>。研究表明, Claudin-5 是血脑屏障中表达较为丰富的紧密连接蛋白, 其功能障碍与阿尔茨海默病、多发性硬化症等神经炎症性疾病以及抑郁症等精神疾病有关<sup>[6]</sup>。目前 SZ 患者血清 Zonulin, Claudin-5 水平及意义尚不明确。本研究分析 SZ 患者血清 Zonulin, Claudin-5 水平与精神症状严重程度的关系及诊断价值。

## 1 材料与方法

**1.1 研究对象** 选择 2019 年 4 月 ~ 2022 年 4 月于黑龙江省第三医院确诊的 98 例 SZ 患者为 SZ 组。纳入标准: ①符合精神障碍诊断与统计手册 (第 5 版) (diagnostic and statistical manual 5th Edition, DSM-5) 中 SZ 诊断标准; ②年龄 > 18 岁; ③初次发病; ④患者入院前未接受任何治疗; ⑤阳性与阴性症状量表 (positive and negative syndrome scale, PANSS) 得分  $\geq 60$  分。排除标准: ①患者同时存在躁狂症、抑郁症等精神疾病; ②并发心脑血管疾病、自身免疫系统疾病等; ③并发急性感染性疾病、结核病活动期等; ④并发先天遗传代谢疾病、凝血功能障碍等。SZ 组中男性 57 例, 女性 41 例; 平均年龄  $29.23 \pm 6.17$  岁; 平均体质质量指数  $22.36 \pm 2.28 \text{ kg/m}^2$ 。以 50 例体检的健康人为对照组, 均无 SZ, 抑郁症、双相障碍、神经系统疾病及心脑血管疾病等。其中男性 28 例, 女性 22 例; 平均年龄  $30.06 \pm 6.08$  岁; 平均体质质量指数  $22.17 \pm 2.16 \text{ kg/m}^2$ 。两组性别、年龄、体质质量指数间比较, 差异无统计学意义 ( $t/\chi^2=0.063, 0.778, 0.488$ , 均  $P > 0.05$ )。所有的研究对象均已签署知情同意书, 本研究已通过医院伦理委员会批准 (2023-R078)。

**1.2 仪器与试剂** Zonulin 试剂盒 (上海联祖公司,

货号 LZ-E029664), Claudin-5 试剂盒 (上海心语公司, 货号 XYU-H01761), 酶标仪 (美国雷杜公司, 型号 RT2100C)。

## 1.3 方法

**1.3.1 血清 Zonulin, Claudin-5 检测:** 抽取 SZ 组入院次日清晨、对照组体检当日空腹静脉血 5ml, 4 000 r/min 离心 20min, 离心半径 10cm, 分离上清。采用酶联免疫吸附法 (ELISA) 检测血清 Zonulin, Claudin-5 水平, 步骤按照试剂盒说明书进行。

**1.3.2 资料收集:** 收集研究对象的年龄、性别、体重及身高并计算体质质量指数。记录三酰甘油 (TG)、总胆固醇 (TCH)、低密度脂蛋白 - 胆固醇 (LDL-C) 和高密度脂蛋白 - 胆固醇 (HDL-C)。对 SZ 组进行 PANSS 评分以评估 SZ 疾病的严重程度<sup>[7]</sup>, 包括 PANSS 总分、阳性症状评分和阴性症状评分、一般精神病理评分, 分数越高, 病情越严重。

**1.4 统计学分析** 使用 SPSS 25.0 软件分析数据。计量资料以均数  $\pm$  标准差 ( $\bar{x} \pm s$ ) 表示, 组间比较采用独立样本  $t$  检验。计数资料以率 (%) 表示, 组间比较采用  $\chi^2$  检验。相关性采用 Pearson 相关分析。Logistic 回归分析影响 SZ 发生的因素。受试者工作特征 (ROC) 曲线分析各指标对 SZ 的诊断价值。 $P < 0.05$  为差异具有统计学意义。

## 2 结果

**2.1 SZ 组与对照组临床参数比较** 见表 1。SZ 组血清 Zonulin 水平, PANSS 评分总分、阳性和阴性症状评分、一般精神病理学症状评分高于对照组, 血清 Claudin-5 水平低于对照组, 差异具有统计学意义 (均  $P < 0.05$ )。

**2.2 血清 Zonulin, Claudin-5 与 SZ 患者精神症状严重程度的相关性** Pearson 相关性分析 PANSS 评分总分、阳性和阴性症状评分、一般精神病理学症状评分与血清 Zonulin 呈正相关 ( $r=0.660, 0.712, 0.720, 0.681$ , 均  $P < 0.05$ ), 与血清 Claudin-5 呈负相关 ( $r=-0.720, -0.701, -0.622, -0.674$ , 均  $P < 0.05$ )。

**2.3 SZ 发生的影响因素分析** 见表 2。以是否发生 SZ 为因变量 (1=是, 0=否), 以血清 Zonulin, Claudin-5 及各精神症状评分为自变量进行多因素 Logistic 回归分析, 结果显示血清 Zonulin, PANSS 评分总分、阳性症状评分、一般精神病理学症状评分是影响 SZ 发生的危险因素, Claudin-5 是保护因素 (均  $P < 0.05$ )。

表 1 SZ 组和对照组临床参数比较 [x̄±s, n ( % ) ]

类 别		SZ 组 ( n=98 )	对照组 ( n=50 )	t/χ²	P
精神病家族史		6 ( 6.12 )	1 ( 2.00 )	1.249	0.264
TG ( mmol/L )		0.91 ± 0.15	0.87 ± 0.13	1.603	0.111
TC ( mmol/L )		3.91 ± 0.70	3.85 ± 0.66	0.503	0.616
LDL-C ( mmol/L )		2.30 ± 0.51	2.38 ± 0.55	0.879	0.381
HDL-C ( mmol/L )		1.12 ± 0.31	1.19 ± 0.35	1.243	0.216
PANSS 评分 ( 分 )	总分	114.47 ± 31.62	44.60 ± 10.58	15.175	< 0.001
	阳性症状评分	28.16 ± 5.24	12.17 ± 1.22	21.252	< 0.001
	阴性症状评分	25.81 ± 4.43	11.22 ± 1.50	22.604	< 0.001
	一般精神病理学症状评分	60.13 ± 17.65	20.87 ± 2.46	15.626	< 0.001
Zonulin ( μg/L )		7.91 ± 0.52	2.31 ± 0.24	72.235	< 0.001
Claudin-5 ( ng/L )		12.17 ± 2.34	26.78 ± 5.15	23.740	< 0.001

表 2 多因素 Logistic 回归分析 SZ 发生的影响因素

因 素	赋值	β	SE	Wald χ²	P	OR	95%CI
PANSS 评分总分	原值录入	0.466	0.123	14.354	< 0.001	1.594	1.252 ~ 2.028
阳性症状评分	原值录入	0.463	0.119	15.666	< 0.001	1.589	1.258 ~ 2.006
阴性症状评分	原值录入	0.378	0.282	1.797	0.210	1.459	0.840 ~ 2.536
一般精神病理学症状评分	原值录入	0.267	0.068	15.589	< 0.001	1.306	1.144 ~ 1.492
Zonulin	原值录入	0.472	0.152	9.463	< 0.001	1.603	1.190 ~ 2.160
Claudin-5	原值录入	-0.550	0.167	10.847	< 0.001	0.577	0.416 ~ 0.800

2.4 血清 Zonulin, Claudin-5 及联合检测对 SZ 的诊断价值 见表 3, 图 1。血清 Zonulin, Claudin-5 联合检测对 SZ 诊断的 AUC ( 95%CI ) 高于血清 Zonulin, Claudin-5 单项诊断, 差异具有统计学意义 ( Z=5.145, 4.210, 均 P < 0.001 )。

表 3 血清 Zonulin, Claudin5 及联合检测对 SZ 的诊断价值

项目	AUC ( 95%CI )	约登指数	最佳截断值	敏感度	特异度
Zonulin	0.814 ( 0.779 ~ 0.847 )	0.478	8.02 μg/L	0.626	0.852
Claudin-5	0.846 ( 0.811 ~ 0.882 )	0.601	13.24 ng/L	0.726	0.875
联合检测	0.932 ( 0.891 ~ 0.959 )	0.752	-	0.912	0.840

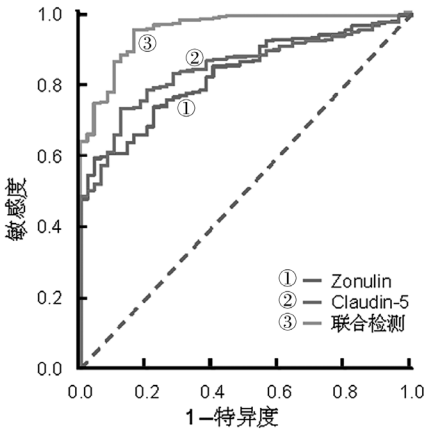


图 1 血清 Zonulin, Claudin-5 及联合检测对 SZ 的诊断价值

3 讨论

SZ 是人类常见的神经精神障碍, 全球范围内总患病例数达 4 120 万, 致残致死率高, 预后差<sup>[8]</sup>。目前临床上主要根据病史、精神状态进行 SZ 的诊断, 尚无客观的生物学指标, 临床上容易因精神疾病之间重叠的症状而误诊<sup>[9]</sup>。研究 SZ 早期诊断及病情评估的标志物, 具有重要临床意义。SZ 的病因和机制尚不明确, 目前认为遗传易感因素及环境因素均能够影响 SZ 的发生发展。寻找能够早期识别 SZ 的生物标志物, 并予以积极治疗, 有助于降低疾病严重程度, 改善 SZ 的核心症状及认知功能缺陷, 降低 SZ 的致残致死率。

Zonulin 是闭塞带蛋白毒素的人类蛋白类似物, 广泛表达于大脑、心脏、肺等组织, 通过蛋白激酶 C 依赖性肌动蛋白微丝重排调节细胞旁通透性, 参与调节肠道通透性和炎症介质的释放<sup>[10]</sup>。研究表明, Zonulin 的异常表达升高能够引起神经认知功能异常改变, 与帕金森病、阿尔兹海默病等神经退行性疾病关系密切<sup>[11-12]</sup>。本研究中, SZ 患者血清 Zonulin 升高。分析其原因, SZ 患者的肠道微生态失调会引起 Zonulin 水平升高, 导致 SZ 的发生。研究表明, 肠道微生物群的变化可能会损害肠道的完整性, 损伤的肠上皮细胞 Zonulin 释放增加, 肠



上皮屏障的通透性显著增加,肠道来源的微生物片段、毒素和炎症因子损伤中枢神经系统血脑屏障,导致神经系统炎症和行为变化,微生物群-肠-脑轴的异常最终导致SZ的发生<sup>[13]</sup>。本研究中,SZ患者血清Zonulin与患者病情程度有关。分析其原因,Zonulin能够降低血脑屏障的完整性,加重神经系统的炎症反应,加重SZ患者的病程程度。研究表明,Zonulin可通过蛋白酶激活受体-2反式激活表皮生长因子受体(EGFR),促进内皮细胞之间紧密连接结构的降解,增加血脑屏障的通透性,进一步激活神经炎症和神经免疫反应,加重神经元的免疫炎症损伤<sup>[14]</sup>。此外,Zonulin还能间接影响肠道的微生态环境,导致血脑屏障的完整性降低。有学者报道,Zonulin的水平升高能够通过促进肠道致病性的微生物菌群的移位,损伤脑毛细血管内皮细胞,增加血脑屏障通透性,加重神经系统病变的严重程度<sup>[15]</sup>。本研究表明,血清Zonulin是影响SZ发生的危险因素,提示血清Zonulin升高能够增加SZ的发生风险。分析其原因,CXC趋化因子受体3的活化能够上调肠道中Zonulin的表达,继而诱导巨噬细胞等免疫细胞的趋化、细胞迁移和黏附,增强干扰素- $\gamma$ ,白介素1 $\beta$ 等促炎细胞因子的分泌,加重SZ患者脑组织中的炎症反应<sup>[13]</sup>。有学者小鼠模型中证实,敲除CXC趋化因子受体3基因后能够抑制肠上皮细胞释放Zonulin,导致髓系分化因子88的表达下调,Toll样受体和白细胞介素1受体等受体的下游信号传导受到抑制,肠道和脑组织的炎症反应显著减轻<sup>[12]</sup>。因此,SZ患者血清Zonulin水平升高,其水平升高能加重患者病情程度,是新的SZ血清标志物。

Claudin-5是分子量为23kDa的紧密连接蛋白,能与内皮细胞上的黏附受体 $\beta$ 1及细胞外基质蛋白如层黏连蛋白、IV型胶原等相互作用,维持血脑屏障的通透性<sup>[16]</sup>。研究表明,Claudin-5基因的rs10314位点的单核苷酸多态性降低Claudin-5的表达,增加女性患者中SZ的发生风险,是潜在的SZ生物标志物<sup>[17]</sup>。本研究中,SZ患者血清Claudin-5水平降低,这与既往研究报道结果相似<sup>[18]</sup>,但该研究纳入的SZ病例数较少,仅50例,本研究在较大样本量基础上进一步证实SZ患者血清Claudin-5水平降低,提示Claudin-5可能参与SZ的发生。研究表明,Claudin-5的编码基因定位于人类染色体22q11.2区域,该区域的染色体缺失或单核苷酸多态性能降低Claudin-5的表达水平,而SZ患者前额叶皮层Claudin-5的表达下调能够激活微血管和血管周围区蛋白激酶A,增加精神分裂症的发生风险<sup>[19]</sup>。本研究中,血清Claudin-5与SZ患者病情程度有关。

分析其原因,Claudin-5的表达下调能够破坏血脑屏障的完整性,增加脑组织中促炎细胞因子如肿瘤坏死因子 $\alpha$ ,白细胞介素-6等的水平,导致神经血管单位功能障碍,加重SZ疾病的严重程度<sup>[20]</sup>。有学者发现,Claudin-5的表达缺失能够显著增加血脑屏障通透性,脑内皮细胞被激活,脑微血管内皮细胞间黏附分子1等表达上调,促进白细胞进入中枢神经系统,促进免疫反应增加是对许多促炎刺激的反应<sup>[5]</sup>。本研究中,血清Claudin-5是影响SZ发生的保护因素,表明Claudin-5在维持正常脑神经功能中发挥重要的调节作用。动物实验研究表明,采用腺病毒靶向抑制小鼠大脑中Claudin-5的表达后能够导致局部血脑屏障破坏和小鼠行为变化,表现为学习和记忆障碍、焦虑样行为等,且抑制Claudin-5表达3~4周后小鼠出现癫痫发作并死亡<sup>[21]</sup>。临床上,通过升高血清Claudin-5水平可降低SZ的发生风险。临床研究证实,Claudin-5的表达缺失能够破坏SZ患者血脑屏障功能,而抗精神病药物治疗能剂量依赖性的增加Claudin-5的表达,直接靶向血脑屏障的药物可能为治疗SZ患者的潜在治疗方案<sup>[21]</sup>。本研究结果,血清Zonulin,Claudin-5联合对SZ具有较高的诊断价值,血清Zonulin,Claudin-5联合测定为SZ的临床诊断提供了一种可行且便捷的方法,指导临床医生早期诊治SZ患者。

综上所述,SZ患者血清Zonulin水平升高,Claudin-5水平降低,均与SZ患者精神症状的程度有关,血清Zonulin,Claudin-5联合检测对SZ具有较高的诊断价值。临床医生可根据血清Zonulin,Claudin-5水平对SZ的发生风险进行评估,指导临床早期治疗。本研究也存在局限性,SZ是一种异质性疾病,不同亚型SZ患者群体之间基因表达存在较大差异,例如22q11.2缺失综合征患者中Claudin-5的表达下调更为明显。因此,未来有待通过大样本量及荟萃分析,进一步分析不同遗传变异特征的SZ患者血清Zonulin,Claudin-5水平差异,以利于有效指导临床诊治。

#### 参考文献:

- [1] JAUHAR S, JOHNSTONE M, MCKENNA P. J. Schizophrenia [J]. Lancet(London,England), 2022,399(10323):473-486.
- [2] SAFIRI S, KOLAH A A, CROSS M, et al. Prevalence, incidence, and years lived with disability due to gout and its attributable risk factors for 195 countries and territories 1990-2017: a systematic analysis of the global burden of disease study 2017 [J]. Arthritis Rheumatology, 2020, 72(11): 1916-1927.
- [3] TANIR Y, CAHID ÖRENGÜL A, ESAD ÖZDEMİR Y,

(下转第104页)

- transfer of plasma membrane ATP5B and TFR2 to mitochondria triggers hepatic insulin resistance under PFOS exposure [J]. *Ecotoxicology and Environmental Safety*, 2023, 253: 114662.
- [13] LÜ Tingting, XIONG Xiaofeng, YAN Wei, et al. Mitochondrial general control of amino acid synthesis 5 like 1 promotes nonalcoholic steatohepatitis development through ferroptosis-induced formation of neutrophil extracellular traps[J]. *Clinical and Translational Medicine*, 2023, 13(7): e1325.
- [14] LI Ya'nan, LI Shujing, WU Huijian. Ubiquitination-proteasome system (UPS) and autophagy two main protein degradation machineries in response to cell stress[J]. *Cells*, 2022, 11(5): 851.
- [15] SUN Lin, PAN Xiaomin, WADA Jun, et al. Withdrawal: isolation and functional analysis of mouse UBA52 gene and its relevance to diabetic nephropathy[J]. *Journal of Biological Chemistry*, 2019, 294(26): 10382.
- 收稿日期: 2024-08-05  
修回日期: 2024-09-20
- 
- (上接第93页)
- et al. Serum Zonulin and Claudin-5 but not interferon-gamma and interleukin-17A levels increased in children with specific learning disorder: a case-control study [J]. *Psychiatry and Clinical Psychopharmacology*, 2023, 33(3): 211-217.
- [4] ASBJORNSDOTTIR B, SNORRADOTTIR H, ANDRESDOTTIR E, et al. Zonulin-dependent intestinal permeability in children diagnosed with mental disorders: a systematic review and meta-analysis [J]. *Nutrients*, 2020, 12(7):1982.
- [5] HASHIMOTO R, TAKAHASHI J, SHIRAKURA K, et al. SARS-CoV-2 disrupts respiratory vascular barriers by suppressing Claudin-5 expression [J]. *Science Advances*, 2022, 8(38):eabo6783.
- [6] GREENE C, HANLEY N, CAMPBELL M. Claudin-5: gatekeeper of neurological function[J]. *Fluids and Barriers of the CNS*, 2019, 16(1):3.
- [7] LEUCHT S, BARABÁSSY Á, LASZLOVSZKY I, et al. Linking PANSS negative symptom scores with the Clinical Global Impressions Scale: understanding negative symptom scores in schizophrenia[J]. *Neuropsychopharmacology*, 2019, 44(9):1589-1596.
- [8] MCCUTCHEON R A, REIS MARQUES T, HOWES O D. Schizophrenia-an overview[J]. *JAMA Psychiatry*, 2020, 77(2): 201-210.
- [9] 桂秀, 陶瑞娜, 乔娟, 等. 精神分裂症患者血清 P2X7R 和 CTGF 水平表达与临床症状评分及认知功能的相关性研究 [J]. *现代检验医学杂志*, 2024, 39(1):61-66.
- GUI Xiu, TAO Lina, QIAO Juan, et al. Correlation between the expression of serum P2X7R and CTGF levels and clinical symptom scores and cognitive function in patients with schizophrenia [J]. *Journal of Modern Laboratory Medicine*, 2024, 39(1): 61-66.
- [10] MIRANDA-RIBERA A, SERENA G, LIU Jindi, et al. The Zonulin-transgenic mouse displays behavioral alterations ameliorated via depletion of the gut microbiota [J]. *Tissue Barriers*, 2022, 10(3): 2000299.
- [11] BONCUK ULAŞ S, GÜZEY ARAS Y, IRMAK GÖZÜKARA S, et al. Correlates of Zonulin and Claudin-5, markers of intestinal and brain endothelial permeability, in Parkinson's disease: a pilot study [J]. *Parkinsonism Related Disorders*, 2023, 110: 105361.
- [12] BOSCHETTI E, CAIO G, CERVELLATI C, et al. Serum Zonulin levels are increased in Alzheimer's disease but not in vascular dementia [J]. *Aging Clinical and Experimental Research*, 2023, 35(9): 1835-1843.
- [13] VERES-SZÉKELY A, SZÁSZ C, PAP D, et al. Zonulin as a potential therapeutic target in microbiota-gut-brain axis disorders: encouraging results and emerging questions [J]. *International Journal of Molecular Sciences*, 2023, 24(8): 7548.
- [14] GOU Wenjing, ZHANG Di, GAO Lianyin. Qingdu decoction can reduce LPS induced ACLF endotoxemia by regulating microRNA-34c/MAZ/TJs and microRNA-122a/Zonulin/EGFR signal pathway [J]. *Journal of Ethnopharmacology*, 2023, 302(Pt B): 115922.
- [15] STUART C M, VARATHARAJ A, WINBERG M E, et al. Zonulin and blood-brain barrier permeability are dissociated in humans [J]. *Clinical and Translational Medicine*, 2022, 12(7): e965.
- [16] YANG Zhenguo, LIN Panpan, CHEN Bing, et al. Autophagy alleviates hypoxia-induced blood-brain barrier injury via regulation of CLDN5 (claudin 5) [J]. *Autophagy*, 2021, 17(10):3048-3067.
- [17] GUO Yiran, SINGH L N, ZHU Yuankun, et al. Association of a functional Claudin-5 variant with schizophrenia in female patients with the 22q11.2 deletion syndrome [J]. *Schizophrenia Research*, 2020, 215: 451-452.
- [18] USTA A, KILIÇ F, DEMIRDAŞ A, et al. Serum Zonulin and Claudin-5 levels in patients with schizophrenia [J]. *European Archives of Psychiatry and Clinical Neuroscience*, 2021, 271(4): 767-773.
- [19] HASHIMOTO Y, GREENE C, HANLEY N, et al. Pumilio-1 mediated translational control of claudin-5 at the blood-brain barrier [J]. *Fluids and Barriers of the CNS*, 2024, 21(1): 52.
- [20] HOCHMAN E, TALER M, FLUG R, et al. Serum Claudin-5 levels among patients with unipolar and bipolar depression in relation to the pro-inflammatory cytokine tumor necrosis factor-alpha levels [J]. *Brain, Behavior, and Immunity*, 2023, 109: 162-167.
- [21] GREENE C, HANLEY N, RESCHKE C R, et al. Microvascular stabilization via blood-brain barrier regulation prevents seizure activity[J]. *Nature Communications*, 2022, 13(1): 2003.
- 收稿日期: 2024-05-25  
修回日期: 2024-06-24