

• 论 著 • DOI:10.3969/j.issn.1672-9455.2024.06.016

血清 Gal-3、TWEAK 对精神分裂症的诊断价值及 与精神症状严重程度的关系*

权涛涛, 柏 林, 于 洋, 张 丹

北京市昌平区中西医结合医院精神科, 北京 102208

摘 要:目的 研究血清半乳糖凝集素 3(Gal-3)、肿瘤坏死因子样弱凋亡诱导因子(TWEAK)对精神分裂症的诊断价值及与精神症状严重程度的关系。方法 选取 2019 年 3 月至 2021 年 3 月在该院诊治的 96 例精神分裂症患者作为病例组,以同期 60 例健康体检者为对照组,进行回顾性分析。采用酶联免疫吸附试验检测血清 Gal-3、TWEAK 水平。采用 Pearson 相关分析血清 Gal-3、TWEAK 水平与临床指标的相关性;采用多因素 Logistic 回归分析影响精神分裂症发生的因素;采用受试者工作特征(ROC)曲线分析血清 Gal-3、TWEAK 单项及联合检测对精神分裂症的诊断价值。结果 观察组 PANSS 评分总分、阳性症状评分、阴性症状评分、一般精神病理学症状评分及血清 Gal-3、TWEAK 水平均高于对照组,差异均有统计学意义($P<0.001$)。血清 Gal-3、TWEAK 水平与 PANSS 评分总分、阳性症状评分、阴性症状评分、一般精神病理学症状评分呈正相关($P<0.001$)。PANSS 评分总分、阳性症状评分、一般精神病理学症状评分升高及血清 Gal-3、TWEAK 水平升高均是精神分裂症发生的独立危险因素($P<0.001$)。血清 Gal-3、TWEAK 联合检测诊断精神分裂症的曲线下面积为 0.870(95%CI:0.831~0.919),明显高于血清 Gal-3、TWEAK 单项检测诊断精神分裂症的 AUC[0.812(95%CI:0.769~0.847)、0.820(95%CI:0.771~0.852)],差异均有统计学意义($Z=4.345, P<0.001; Z=4.010, P=0.002$)。结论 精神分裂症患者血清 Gal-3、TWEAK 水平升高,二者与精神症状严重程度有关,血清 Gal-3、TWEAK 联合检测对精神分裂症具有较高的诊断价值。

关键词:精神分裂症; 半乳糖凝集素 3; 肿瘤坏死因子样弱凋亡诱导因子; 诊断; 精神症状

中图法分类号:R446.11;R749.3

文献标志码:A

文章编号:1672-9455(2024)06-0800-05

Diagnostic value of serum Gal-3 and TWEAK in schizophrenia and their relationship with severity of mental symptoms*

QUAN Taotao, BAI Lin, YU Yang, ZHANG Dan

Department of Psychiatry, Changping District Hospital of Integrated Traditional Chinese
and Western Medicine, Beijing 102208, China

Abstract: Objective To study the diagnostic value of serum galactose agglutinin 3 (Gal-3) and tumor necrosis factor like weak apoptosis inducing factor (TWEAK) in schizophrenia and their relationship with the severity of psychiatric symptoms. **Methods** A retrospective analysis was conducted on 96 patients with schizophrenia diagnosed and treated in this hospital from March 2019 to March 2021 as the case group, and 60 healthy individuals undergoing physical examinations during the same period as the control group. The enzyme linked immunosorbent assay was used to detect serum Gal-3 and TWEAK levels. The Pearson correlation was adopted to analyze the correlation between serum Gal-3 and TWEAK levels with clinical indicators; the multiple Logistic regression was used to analyze the factors influencing the occurrence of schizophrenia; the diagnostic value of serum Gal-3, TWEAK single and combined detection for schizophrenia was analyzed by the receiver operating characteristic (ROC) curve. **Results** The PANSS total score, positive symptom score, negative symptom score, general psychopathological symptom score and serum Gal-3 and TWEAK levels in the observation group were all higher than those in the control group, and the differences were statistically significant ($P<0.001$). The serum Gal-3 and TWEAK levels were positively correlated with the total PANSS score, positive symptom score, negative symptom score and general psychopathological symptom score ($P<0.001$). The increase of total PANSS score, positive symptom score and general psychopathological symptom

* 基金项目:首都卫生发展科研专项项目(首发 2020-2-7016)。

作者简介:权涛涛,女,主治医师,主要从事精神科方面的研究。

网络首发 [https://link.cnki.net/urlid/50.1167.R.20240206.1456.004\(2024-02-08\)](https://link.cnki.net/urlid/50.1167.R.20240206.1456.004(2024-02-08))

score and the increase of serum Gal-3 and TWEAK levels all were the independent risk factors for the occurrence of schizophrenia ($P<0.001$). The area under the curve of serum Gal-3 and TWEAK combined detection for diagnosing schizophrenia was 0.870 (95%CI: 0.831–0.919), which was significantly higher than AUC of serum Gal-3 and TWEAK single detection for diagnosing schizophrenia [0.812 (95%CI: 0.769–0.847), 0.820 (95%CI: 0.771–0.852)], and the differences were statistically significant ($Z=4.345, P<0.001; Z=4.010, P=0.002$). **Conclusion** The serum Gal-3 and TWEAK levels in the patients with schizophrenia are increased, which are related to the severity of mental symptoms. The combined detection of serum Gal-3 and TWEAK has high diagnostic value for schizophrenia.

Key words: schizophrenia; galactose agglutinin 3; tumor necrosis factor like weak apoptosis inducing factor; diagnosis; mental symptoms

精神分裂症是一种慢性持续性重性精神疾病, 约占所有精神类疾病的 50%, 具有较高的患病率、致残率及病死率^[1-2]。精神分裂症临床表现为思维、情感、行为等多方面的障碍, 病程迁延, 容易复发^[2]。精神分裂症早期症状不典型, 疾病早期难以诊断, 寻找能够早期诊断及评估患者病情的血清标志物具有较大的临床价值。半乳糖凝集素 3 (Gal-3) 属于半乳糖凝集素家族成员, 参与促进细胞迁移、增殖、黏附和免疫反应等多种生物学过程^[3]。有学者发现, Gal-3 能促进海马神经元损伤, 导致实验大鼠精神分裂症及认知障碍的发生, 是潜在的精神分裂症血清标志物^[4]。肿瘤坏死因子样弱凋亡诱导因子 (TWEAK) 是肿瘤坏死因子超家族成员, 具有膜结合型和可溶型两种形式, 能够结合 Fn14 受体, 激活下游核因子- κ B 信号通路, 参与损伤、氧化应激及炎症等生物学过程^[5-6]。目前精神分裂症患者血清 Gal-3、TWEAK 水平及临床意义尚不清楚。本研究通过检测精神分裂症患者血清 Gal-3、TWEAK 水平, 分析二者与精神症状严重程度的关系及对精神分裂症的诊断价值。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取 2019 年 3 月至 2021 年 3 月在本院诊治的 96 例精神分裂症患者作为病例组。纳入标准: (1) 符合《国际疾病分类》第 10 版 (ICD-10) 中精神分裂症的诊断标准; (2) 年龄为 18~<60 岁; (3) 初次诊治, 既往未服用任何抗精神病药物; (4) 均为华北地区汉族人群。排除标准: (1) 抑郁症、心境障碍、双相障碍等其他精神疾病类型; (2) 外伤、感染、心脑血管疾病术后、脑萎缩等所致的器质性精神障碍; (3) 特殊时期内如孕期、哺乳期等发生的精神障碍; (4) 酒精、吗啡、氯胺酮等成瘾性物质引起的精神障碍; (5) 伴发高血压、糖尿病等慢性病。病例组中男 56 例, 女 40 例; 年龄 18~48 岁, 平均 (28.17 ± 6.25) 岁; 有吸烟史 40 例; 体质指数 $18.23\sim24.79\text{ kg/m}^2$, 平均 $(22.75\pm1.89)\text{ kg/m}^2$ 。以本院同期 60 例健康体检者为对照组。对照组中男 33 例, 女 27 例; 年龄 18~52 岁, 平均 (27.95 ± 6.14) 岁; 有吸烟史 29 例; 体质指数 $18.51\sim25.02\text{ kg/m}^2$, 平均 $(22.20\pm2.46)\text{ kg/m}^2$; 均为华北地区汉族人群, 既往均无冠心病、脑卒中、严

重肝肾疾病及精神障碍性疾病。两组性别、年龄、吸烟史、体质指数比较, 差异均无统计学意义 (均 $P>0.05$)。本研究经本院医学伦理委员会批准 (20190220-004)。所有患者或其家属均签署知情同意书。

1.2 仪器与试剂 Gal-3 酶联免疫吸附试验 (ELISA) 试剂盒购自上海联祖生物科技有限公司, 货号: LZ-E031256; TWEAK ELISA 试剂盒购自上海抚生生物科技有限公司, 货号: A096820; 全波长酶标仪购自深圳雷杜科技公司, 型号: RT-2100C。

1.3 方法 留取两组研究对象清晨空腹静脉血 4 mL, 室温放置 30 min, 3 500 r/min 离心 5 min, 分离上层血清。采用 ELISA 检测血清 Gal-3、TWEAK 水平, 按照试剂盒说明进行操作, 应用酶标仪测定 450 nm 波长的吸光度, 绘制标准曲线计算各血清样品的水平。

1.4 观察指标 (1) 收集所有研究对象精神病家族史、受教育年限等一般资料。(2) 收集实验室检查指标, 包括白细胞计数 (WBC)、C 反应蛋白、空腹血糖、三酰甘油、总胆固醇、低密度脂蛋白胆固醇 (LDL-C)、高密度脂蛋白胆固醇 (HDL-C) 等指标水平。(3) 精神分裂症患者精神症状的严重程度采用阳性与阴性症状量表 (PANSS) 评分评估, 包括阳性症状评分 (7 项)、阴性症状评分 (7 项)、一般精神病理学症状量表评分 (16 项) 3 部分共 30 项, 每个项目分 7 个等级: 1 分表示无, 2 分表示很轻, 3 分表示轻度, 4 分表示中度, 5 分表示偏重, 6 分表示重度, 7 分表示极重度。量表得分越高, 病情越严重。

1.5 统计学处理 使用 SPSS 26.0 软件分析数据。呈正态分布的计量资料以 $\bar{x}\pm s$ 表示, 两组间比较采用独立样本 t 检验; 非正态分布的计量资料以 $M(Q_1, Q_3)$ 表示, 两组间比较采用 Wilcoxon 秩和检验; 计数资料以例数、百分率表示, 组间比较采用 χ^2 检验; 采用 Pearson 相关分析血清 Gal-3、TWEAK 与精神分裂症患者病情严重程度的相关性; 采用多因素 Logistic 回归分析精神分裂症发生的影响因素; 采用受试者工作特征 (ROC) 曲线分析血清 Gal-3、TWEAK 单项及联合检测对精神分裂症的诊断价值。以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 两组临床资料及血清 Gal-3、TWEAK 水平比较 观察组 PANSS 评分总分、阳性症状评分、阴性症状评分、一般精神病理学症状评分及血清 TWEA、Gal-3 水平均高于对照组,差异均有统计学意义($P<0.001$)。两组精神病家族史、受教育年限、WBC 及 C 反应蛋白、空腹血糖、三酰甘油、总胆固醇、HDL-C 及

LDL-C 水平比较,差异均无统计学意义(均 $P>0.05$)。见表 1。

2.2 血清 Gal-3、TWEAK 与精神分裂症患者病情严重程度的相关性 Pearson 相关分析结果显示,血清 Gal-3、TWEAK 水平与 PANSS 评分总分、阳性症状评分、阴性症状评分、一般精神病理学症状评分均呈正相关($P<0.001$)。见表 2。

表 1 两组临床资料及血清 Gal-3、TWEAK 水平比较[$n(\%)$ 或 $\bar{x}\pm s$ 或 $M(Q_1, Q_3)$]

组别	<i>n</i>	精神病家族史 [<i>n</i> (%)]	受教育年限 (年)	WBC ($\times 10^9/L$)	C 反应蛋白 (mg/L)	空腹血糖 (mmol/L)	三酰甘油 (mmol/L)	总胆固醇 (mmol/L)
病例组	96	7(7.29)	12.14 $\pm$ 3.21	7.22 $\pm$ 2.09	4.46(2.43,9.17)	4.22 $\pm$ 0.59	0.92 $\pm$ 0.16	4.01 $\pm$ 0.83
对照组	60	1(1.67)	12.46 $\pm$ 3.84	7.65 $\pm$ 2.23	4.66(1.99,10.07)	4.15 $\pm$ 0.53	0.88 $\pm$ 0.15	3.95 $\pm$ 0.80
χ^2 或 <i>t</i> 或 <i>Z</i>		2.401	−0.561	−1.218	−1.398	0.749	1.556	0.445
<i>P</i>		0.121	0.575	0.225	0.162	0.455	0.122	0.657

组别	<i>n</i>	LDL-C (mmol/L)	HDL-C (mmol/L)	PANSS 评分项目(分)				Gal-3 ($\mu g/L$)	TWEAK (ng/L)
				总分	阳性症状 评分	阴性症状 评分	一般精神病理 学症状评分		
病例组	96	2.31 $\pm$ 0.52	1.13 $\pm$ 0.32	115.11 $\pm$ 33.91	28.31 $\pm$ 5.17	26.01 $\pm$ 4.69	60.55 $\pm$ 17.90	8.75(3.96,9.94)	6.78 $\pm$ 1.15
对照组	60	2.39 $\pm$ 0.57	1.19 $\pm$ 0.36	45.12 $\pm$ 10.61	12.43 $\pm$ 1.28	11.31 $\pm$ 1.59	21.25 $\pm$ 2.30	2.33(0.97,5.10)	2.12 $\pm$ 0.34
χ^2 或 <i>t</i> 或 <i>Z</i>		0.901	−1.085	15.504	23.324	23.427	16.899	4.165	30.552
<i>P</i>		0.369	0.279	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001

表 2 血清 Gal-3、TWEAK 与精神分裂症患者病情严重程度的相关性

项目	Gal-3		TWEAK	
	<i>r</i>	<i>P</i>	<i>r</i>	<i>P</i>
PANSS 评分总分	0.665	<0.001	0.735	<0.001
阳性症状评分	0.701	<0.001	0.707	<0.001
阴性症状评分	0.723	<0.001	0.623	<0.001
一般精神病理学症状评分	0.689	<0.001	0.664	<0.001

2.3 多因素 Logistic 回归分析精神分裂症发生的影响因素 以是否发生精神分裂症(否=0,是=1)为因变量,以血清 Gal-3、TWEAK、PANSS 评分总分、阳性症状评分、阴性症状评分、一般精神病理学症状评分为自变量,各自变量均为原值输入,进行多因素 Logistic 回归分析。结果显示,PANSS 评分总分、阳性

症状评分、一般精神病理学症状评分升高及血清 TWEAK、Gal-3 水平升高均是精神分裂症发生的独立危险因素($P<0.001$)。见表 3。

2.4 血清 Gal-3、TWEAK 单项及联合检测对精神分裂症的诊断价值 以对照组为阴性标本、病例组为阳性标本,绘制 ROC 曲线分析血清 Gal-3、TWEAK 单项及联合检测对精神分裂症的诊断价值。结果显示,血清 Gal-3、TWEAK 联合检测诊断精神分裂症的曲线下面积(AUC)为 0.870(95%CI:0.831~0.919),明显高于血清 Gal-3、TWEAK 单项检测诊断精神分裂症的 AUC[0.812(95%CI:0.769~0.847)、0.820(95%CI:0.771~0.852)],差异均有统计学意义($Z=4.345,P<0.001$; $Z=4.010,P=0.002$)。见表 4 和图 1。

表 3 多因素 Logistic 回归分析精神分裂症发生的影响因素

因素	β	SE	Wald χ^2	<i>P</i>	OR	OR 的 95%CI
PANSS 评分总分	0.466	0.123	14.354	<0.001	1.594	1.252~2.028
阳性症状评分	0.463	0.119	15.666	<0.001	1.589	1.258~2.006
阴性症状评分	0.478	0.382	1.568	0.210	1.613	0.763~3.411
一般精神病理学症状评分	0.267	0.068	15.589	<0.001	1.306	1.144~1.492
Gal-3	0.472	0.152	9.463	<0.001	1.603	1.190~2.160
TWEAK	0.550	0.167	10.847	<0.001	1.733	1.249~2.404

表 4 血清 Gal-3、TWEAK 单项及联合检测对精神分裂症的诊断价值

指标	AUC (95%CI)	P	约登指数	最佳截断值	灵敏度	特异度
Gal-3	0.812(0.769~0.847)	<0.001	0.528	7.42 μg/L	0.726	0.802
TWEAK	0.820(0.771~0.852)	<0.001	0.561	6.24 ng/L	0.756	0.805
2 项联合检测	0.870(0.831~0.919)	<0.001	0.575	—	0.812	0.763

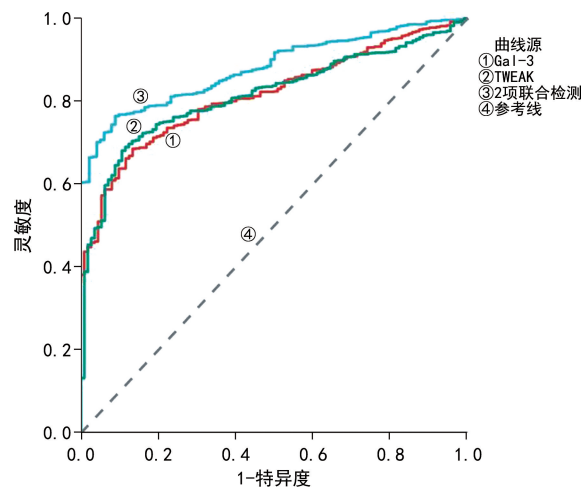


图 1 血清 Gal-3、TWEAK 单项及联合检测诊断精神分裂症的 ROC 曲线

3 讨论

精神分裂症是最常见的精神类疾病,全球患病人数达 4 120 万例,严重影响人类身心健康^[7]。精神分裂症临床表现为思维联想障碍、意识意志行为障碍、幻觉和感知障碍等,不仅是患者致死、致残的重要原因,还会给家庭和社会带来较大的经济压力。精神分裂症病因及发病机制复杂,既往研究认为与遗传因素、神经元异常发育或退行性变及谷氨酸等神经生化分子功能不足等因素有关^[8]。目前临床上尚缺乏精神分裂症的客观血清生物学指标,深入研究精神分裂症疾病机制,寻找能够早期诊断及评估病情程度的血清标志物具有重要临床意义。

Gal-3 含有短的氨基末端和糖基结合域,广泛分布于机体多种细胞和组织中,参与促进细胞迁移、增殖、分化、黏附、凋亡和免疫反应,在自身免疫性疾病、神经退行性疾病中发挥重要的调节作用^[9]。研究表明,创伤性脊髓损伤和实验性自身免疫性脑脊髓炎中,神经元损伤后 Gal-3 基因表达上调,其能激活小胶质细胞和巨噬细胞,促进神经细胞脱髓鞘和髓鞘变性,加重神经元损伤^[10]。本研究中,病例组患者血清 Gal-3 水平升高,提示 Gal-3 与精神分裂症的发生有关。研究表明,中枢神经系统海马神经元的炎症反应能够上调 Gal-3 的表达, Gal-3 通过活化巨噬细胞及氧化应激,促进神经元的 β-淀粉样蛋白的沉积及神经元变性,导致精神分裂症的发生^[4,11]。此外,血清 Gal-3 水平与精神分裂症患者病情严重程度有关,提示 Gal-3 参与促进精神分裂症的疾病进展。分析其原因, Gal-3 水平升高能够激活神经系统小胶质细胞,促

进白细胞介素-1β、白细胞介素-6 及粒单细胞集落刺激因子的分泌,加重神经系统炎症反应,加重精神分裂症患者的阳性症状^[12]。另外, Gal-3 能够促进大脑免疫细胞过度浸润及慢性炎症状态,导致精神疾病的发病。基础研究证实, Gal-3 可以通过上调神经系统白细胞介素-6 等促炎性细胞因子的分泌,抑制脑源性神经营养因子和 γ 氨基丁酸 A 受体亚基 2 水平,导致脂多糖诱导的实验小鼠焦虑的发生^[13]。本研究结果显示 Gal-3 水平升高是精神分裂症发生的独立危险因素,提示 Gal-3 是新的精神分裂症的血清标志物。既往研究也证实,精神分裂症稳定期患者血清 Gal-3 水平升高,其不仅促进神经系统炎症反应,还能促进血管紧张素 II 和醛固酮诱导的心肌和肾脏纤维化,加重氧化应激损伤,导致血管钙化、心室肥大和肾功能障碍等的发生^[14]。

TWEAK 属于肿瘤坏死因子配体超家族成员,其作为一种多功能的细胞因子,能够结合细胞表面相应受体 Fn14,调节细胞分化、凋亡及增殖等生物学过程^[6]。研究表明, TWEAK 在严重抑郁症、双相情感障碍及精神分裂症等精神障碍性疾病中表达上调,是反映中枢神经系统炎症变化的新型生物标志物^[15]。本研究中,病例组患者血清 TWEAK 水平升高,提示 TWEAK 参与精神分裂症的发生。精神分裂症患者血清 TWEAK 水平升高与膜结合型 TWEAK 降解增多有关。研究表明,精神分裂症中氧化应激诱导小胶质细胞活化能够促进基质金属蛋白酶-9 的表达,基质金属蛋白酶-9 能够降解膜结合型 TWEAK 脱落为可溶性形式,引起血清 TWEAK 水平升高,进而导致核因子-κB 的活化和白细胞介素-6、肿瘤坏死因子-α 等促炎性细胞因子的释放,加重神经系统炎症反应^[16]。本研究中,血清 TWEAK 与患者精神障碍的病情严重程度有关,提示 TWEAK 促进精神分裂症的病情进展。分析其原因, TWEAK 的表达上调能促进循环中单核巨噬细胞系统的募集和活化,同时破坏血脑屏障的结构,增加血脑屏障的通透性,促进中枢神经系统炎症反应,导致神经元的炎症损伤及脱髓鞘,加重精神分裂症的病情^[17-18]。本研究结果显示 TWEAK 水平升高是精神分裂症发生的独立危险因素,提示 TWEAK 是评估精神分裂症发生的新型血清标志物。有研究证实,小胶质细胞中 TWEAK 的表达升高能够抑制人脑微血管内皮细胞中紧密连接相关蛋白的表达,同时减少血管内皮生长因子的分泌,增加血脑屏

障的通透性,促进循环中单核巨噬细胞等浸润脑组织,导致精神分裂症的发生^[19]。本研究 ROC 曲线显示,血清 Gal-3、TWEAK 联合检测诊断精神分裂症的 AUC 为 0.870,诊断的灵敏度和特异度分别为 0.812、0.763,表明 2 项联合检测对精神分裂症具有较高的诊断价值,可为临床医生早期诊断精神分裂症提供参考。

综上所述,精神分裂症患者血清 Gal-3、TWEAK 水平升高,是精神分裂症发生的独立危险因素,且血清 Gal-3、TWEAK 水平与患者精神症状严重程度呈正相关。血清 Gal-3、TWEAK 联合检测对精神分裂症具有较高的诊断价值,有利于辅助临床早期诊断精神分裂症。但本研究存在一定局限性,如本研究样本量较小,患者的认知功能评估可能受评估方法及医生主观因素的影响,有必要在更大的样本量中进一步研究,排除可能的混杂因素,进一步指导临床诊治。

参考文献

[1] JAUHAR S,JOHNSTONE M,MCKENNA P J. Schizophrenia[J]. Lancet,2022,399(10323):473-486.

[2] FADEN J,CITROME L. Schizophrenia:one name,many different manifestations[J]. Med Clin North Am,2023,107(1):61-72.

[3] LIU Y S,ZHAO C Y,MENG J Y,et al. Galectin-3 regulates microglial activation and promotes inflammation through TLR4/MyD88/NF-κB in experimental autoimmune uveitis[J]. Clin Immunol,2022,236:108939.

[4] 赵孟,王玉婷,彭安林,等. 半乳糖凝集素-3 在大鼠精神分裂症发病机制中的作用[J]. 中国神经精神疾病杂志,2019,45(1):28-32.

[5] DWYER B J,JARMAN E J,GOGOI-TIWARI J,et al. TWEAK/Fn14 signalling promotes cholangiocarcinoma niche formation and progression[J]. J Hepatol,2021,74(4):860-872.

[6] GUPTA R K,GRACIAS D T,FIGUEROA D S,et al. TWEAK functions with TNF and IL-17 on keratinocytes and is a potential target for psoriasis therapy[J]. Sci Immunol,2021,6(65):eabi8823.

[7] 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 Rheumatol,2020,72(11):1916-1927.

[8] MOREAU C A,RAZNAHAN A,BELLEC P,et al. Dissecting autism and schizophrenia through neuroimaging genomics[J]. Brain,2021,144(7):1943-1957.

[9] SUTHAHAR N,MEIJERS W C,SILLJÉ H H,et al. Galectin-3 activation and inhibition in heart failure and cardiovascular disease:an update[J]. Theranostics,2018,8(3):593-609.

[10] SOARES L C,AL-DALAHMAH O,HILLIS J,et al. Novel galectin-3 roles in neurogenesis, inflammation and neurological diseases[J]. Cells,2021,10(11):3047.

[11] YÜKSEL R N,GÖVERTİ D,KAHVE A C,et al. Galectin-1 and galectin-3 levels in patients with schizophrenia and their unaffected siblings[J]. Psychiatr Q,2020,91(3):715-725.

[12] KARADOĞAN Z N,TANIR Y,KARAYAGMURLU A,et al. Higher levels of galectin-1 and galectin-3 in young subjects with autism spectrum disorder compared to unaffected siblings and healthy controls[J]. Clin Psychopharmacol Neurosci,2023,21(4):749-757.

[13] BOROVCANIN M M,RADOSAVLJEVIC G D,PANTIC J,et al. Contrasting roles of the galectin-3 in the schizophrenia onset,clinical presentation,and somatic comorbidity[J]. Curr Top Med Chem,2021,21(16):1471-1487.

[14] BOROVCANIN M M,VESIC K,JOVANOVIĆ M,et al. Galectin-3 possible involvement in antipsychotic-induced metabolic changes of schizophrenia:a minireview [J]. World J Diabetes,2021,12(10):1731-1739.

[15] MELIN E O,DEREKE J,HILLMAN M. Low levels of soluble TWEAK,indicating on-going inflammation,were associated with depression in type 1 diabetes;a cross-sectional study[J]. BMC Psychiatry,2020,20(1):574.

[16] DWIR D,GIANGRECO B,XIN L J,et al. MMP9/RAGE pathway overactivation mediates redox dysregulation and neuroinflammation,leading to inhibitory/excitatory imbalance;a reverse translation study in schizophrenia patients[J]. Mol Psychiatry,2020,25(11):2889-2904.

[17] MAAROUF A,STEPHAN D,RANJEVA M P,et al. High levels of serum soluble TWEAK are associated with neuroinflammation during multiple sclerosis[J]. J Transl Med,2019,17(1):51.

[18] KILIÇ F,ISIK Ü,USTA A,et al. Serum tumor necrosis factor-like weak inducer of apoptosis levels are elevated in schizophrenia[J]. Braz J Psychiatry,2021,43(3):242-246.

[19] STEPHAN D,ROGER A,AGHZADI J,et al. TWEAK and TNFα,both TNF ligand family members and multiple sclerosis-related cytokines,induce distinct gene response in human brain microvascular endothelial cells[J]. Genes (Basel),2022,13(10):1714-1728.