嘌呤代谢途径与重性精神障碍的因果关系：双向双样本孟德尔随机化分析

刘晓帅[1, 2, 3] 刘煌辉[1, 2] 隗思萌[1, 2] 高 耀[1, 2] 刘 莎[1, 2]

【摘要】**目的** 精神分裂症、典型抑郁症、双相情感障碍的潜在病因仍未被完全了解，最近有研究表明嘌呤代谢途径的代谢物与精神分裂症、典型抑郁症、双相情感障碍之间有关联，但它们之间的因果关系尚不清楚。本研究的目的是基于双向双样本孟德尔随机化研究探索嘌呤代谢途径的代谢物与精神分裂症、典型抑郁症、双相情感障碍之间的因果关系。**方法** 本研究基于欧洲人群中嘌呤代谢途径的代谢物与精神分裂症、典型抑郁症、双相情感障碍的全基因组关联研究（GWAS）的汇总数据。使用双向双样本孟德尔随机化（MR），遗传因素作为工具变量，评估嘌呤代谢途径的代谢物与精神分裂症、典型抑郁症、双相情感障碍的潜在因果关系。**结果** 次黄嘌呤与精神分裂症之间有潜在的因果关系，且为负相关，比值比（OR）为0.233（95%*CI*：0.076～0.719，*P*=0.011）。肌苷与典型抑郁症之间有潜在的因果关系，且为负相关，OR为0.919（95%*CI*：0.859～0.982，*P*=0.013）。硫酸盐与典型抑郁症之间存在潜在的因果关系，OR为1.121（95%*CI*：1.024～1.227，*P*=0.013）。**结论** 本文采用双向双样本孟德尔随机化分析旨在深入探究嘌呤代谢途径与精神分裂症、典型抑郁症、双相情感障碍之间的因果关系。研究结果表明，次黄嘌呤与精神分裂症之间有潜在的因果关系，且为负相关。肌苷与典型抑郁症之间有潜在的因果关系，且为负相关，硫酸盐与典型抑郁症之间存在潜在的因果关系。这一发现为理解这些精神疾病的发病机制提供了新的视角，揭示了嘌呤代谢途径在精神疾病发生发展中的潜在作用，这些关联仍需要进一步研究。

【关键词】嘌呤代谢途径；精神分裂症；双相情感障碍；典型抑郁症；孟德尔随机化

【中图分类号】R749 【文献标识码】A 【文章编号】1673-2952（2026）02-0419-06

Causality between purine metabolic pathways and major mental disorders: two-way two-sample Mendelian randomization analysis.

LIU Xiaoshuai, LIU Huanghui, WEI Simeng, et al. Department of Psychiatry, First Hospital/First Clinical Medical College of Shanxi Medical University, Taiyuan 030000, China

【**Abstract**】**Objective** The potential causes of schizophrenia, severe depression, and bipolar disorder are still not fully understood. Recent studies have shown that metabolites of the purine metabolism pathway are associated with schizophrenia, severe depression, and bipolar disorder, but the causal relationship between them is still unclear. The purpose of this study is to explore the causal relationship between metabolites of the purine metabolism pathway and major depression and bipolar disorder in schizophrenia based on a bidirectional two sample Mendelian randomization study. **Methods** This study is based on the summary data of the genome-wide association study (GWAS) between metabolites of the purine metabolism pathway and schizophrenia, severe depression, and bipolar disorder in the European population. Using bidirectional dual sample MR and genetic factors as instrumental variables, evaluate the potential causal relationship between metabolites of the purine metabolism pathway and major depression and bipolar disorder in schizophrenia. **Results** There is a potential causal relationship between hypoxanthine and schizophrenia, and it is negatively

［基金项目］1. 山西省留学人员科技活动择优资助项目（重点项目）（编号：20240041）；2. 重性精神障碍防治”山西省科技创新青年人才团队（编号：202304051001049）；3. 山西省卫生健康委员会科研计划项目（编号：2020081，2020SYS032021RC24）。

［作者工作单位］1. 山西医科大学第一临床医学院精神卫生科（太原，030000）；2. 山西医科大学第一医院精神障碍人工智能辅助诊疗山西省重点实验室；3. 太原西山医院。

［第一作者简介］刘晓帅（1982.11-），男，山西省文水人，本科，主治医师，研究方向：康复精神医学。

［通信作者］刘莎（Email：liusha1984114@163.com）。

correlated with an odds ratio (OR) of 0.233 (95% *CI*: 0.076–0.719, P=0.011) There is a potential causal relationship between inosine and severe depressive disorder, and it is negatively correlated with an OR of 0.919 (95% *CI*: 0.859–0.982, P=0.013). There is a potential causal relationship between sulfamethoxazole and severe depressive disorder, with an OR of 1.121 (95% *CI*: 1.024–1.227, P=0.013). **Conclusion** This article uses bidirectional double sample Mendelian randomization analysis to explore the causal relationship between purine metabolism pathway and schizophrenia, major depression, and bipolar disorder. The research results indicate a potential causal relationship between hypoxanthine and schizophrenia, and it is negatively correlated. There is a potential causal relationship between inosine and severe depression, and it is negatively correlated. There is a potential causal relationship between sulfate and severe depression. This discovery provides a new perspective for understanding the pathogenesis of these mental illnesses, revealing the potential role of purine metabolism pathways in the occurrence and development of mental illnesses, and these associations still require further research.

【Key words】Purine metabolism pathway; Schizophrenia; Bipolar disorder; Major depression; Mendelian randomization

嘌呤代谢（Purine Metabolism）是指核酸碱基腺嘌呤及鸟嘌呤等嘌呤衍生物的活体合成及分解过程。嘌呤是生物体中的一种重要化合物，主要参与细胞能量代谢和信号转导过程，如三磷酸腺苷（ATP，Adenosine Triphosphate）和烟酰胺腺嘌呤二核苷酸（NAD，Nicotinamide Adenine Dinucleotide）等[1]。嘌呤代谢紊乱可导致多种疾病，其中越来越多的研究表明，精神障碍，例如精神分裂症、典型抑郁症和双相情感障碍与嘌呤代谢紊乱有关。嘌呤能系统在精神分裂症中的作用与腺苷和核苷酸受体对多巴胺能和谷氨酸能神经递质的影响有关。这表明精神分裂症与腺苷系统的缺失有关[2]。关于嘌呤代谢与典型抑郁症（MDD）的研究提示，嘌呤循环和改变的嘌呤能信号可能在MDD中发挥作用。目前已有研究通过调控嘌呤能系统改善抑郁症，而增补外源性嘌呤代谢产物腺苷、肌苷和鸟苷显示出显著的抗抑郁作用[3]。在抑郁症模型动物中，嘌呤分解代谢中的多种嘌呤代谢物含量会发生显著变化[4]。这些发现说明，通过调控嘌呤代谢中嘌呤类物质的水平，可能对抑郁症的治疗具有重要意义。此外，双相障碍中嘌呤能系统的功能障碍也得到了研究，发现双相障碍患者在急性发作和缓解期间的嘌呤代谢腺苷（Ado）浓度均显著降低，表明嘌呤能系统存在显著的功能障碍[5]。

综上所述，嘌呤代谢及其产物与精神分裂症、典型抑郁症、双相情感障碍之间存在关联，但它们之间是否存在因果关系尚不清楚。

孟德尔随机化（Mendelian Randomization，MR）是一种利用遗传变异作为工具变量来评估暴露因素与结局之间因果关系的流行病学研究方法。它主要应用于观察性研究中，帮助解决由混杂因素和反向因果关系导致的偏倚问题[6]。MR方法的优势在于其能够提供比传统观察性研究更强的因果推断证据，并且可以在随机对照试验不可行的情况下提供证据。本研究将探讨孟德尔随机化方法在观察性研究因果推断中的应用，目的是基于双向双样本孟德尔随机化的方法来研究嘌呤代谢途径与精神分裂症、典型抑郁症、双相情感障碍之间是否存在因果关系（图1）。

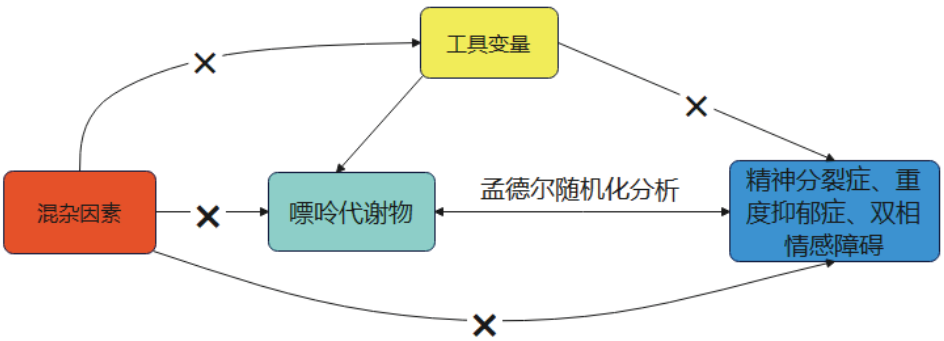

图1　技术路线图

1 材料和方法

1.1 数据来源

1.1.1 与嘌呤代谢途径相关代谢物密切相关的工具变量

在本研究中，我们使用了MR基础平台上公开可用的GWAS汇总统计数据集包括6845[7]、7287[7]、2675[7]、2343[7]、291[8]、291[8]、7819[7]、7796[7]名欧洲血统的个体，分别作为黄嘌呤、次黄嘌呤、肌苷、鸟苷、硫酸盐、腺嘌呤、尿素盐、尿素的表型工具变量。

1.1.2 与精神分裂症、典型抑郁症、双相情感障碍密切相关的工具变量

与精神分裂症相关的工具变量，我们使用了MR基础平台上公开可用的GWAS汇总统计数据集包括2014236[9]、92957[10]、51710[11]名欧洲血统的个体[12]作为精神分裂症、典型抑郁症、双相情感障碍的表型工具变量。

1.2 工具变量的筛选

1.2.1 去除连锁不平衡

从GWAS汇总数据中选择与暴露相关的单核苷酸多态性（SNP）的标准是：1. 达到全基因组研究的显著性水平，$P<5^{*}10^{-6}$；2. 去除连锁不平衡SNP，以确保SNP之间的独立性（r^2 <0.001，窗口大小=10 000 KB）；3. 在结局的GWAS汇总数据中有相应的相关数据[13]。

1.2.2 去除弱工具变量

我们通过计算F统计量来评估所选工具变量是否存在弱工具变量偏倚。F>10表明不存在弱工具变量偏倚，F<10的弱工具变量将被去除，进一步验证了关联假设。F统计量计算公式为$F=[(N-K-1)/K]\times[R^2/(1-R^2)]$，其中N为曝光因子的样本量，K为工具变量个数，$R^2$为工具变量解释的曝光因子变化所占的比例。

1.3 双向孟德尔随机化分析

1.3.1 研究设计

图1概述了本研究进行MR分析的总体设计。我们在已发表的公开数据中确定了与目标暴露具有强相关性的SNP，然后探索它们与相应结果之间是否存在因果关系。进行了双向双样本MR分析，探究黄嘌呤、次黄嘌呤、肌苷、鸟苷、硫酸盐、腺嘌呤、尿素盐、尿素和精神分裂症、典型抑郁症、双相情感障碍之间的潜在因果关系及其反向研究。

1.3.2 统计分析

在本研究中，我们使用了逆方差加权（IVW）、加权中位数、加权众数和MR Egger等方法进行双样本MR分析，逆方差加权（IVW）的结果为主要的研究结果，其他方法作为敏感性分析。若$P<0.05$，则差异具有统计学显著性。为了更好地解释结果，将研究中获得的Beta值转换为比值比（OR），并计算95%置信区间（CI）。

1.3.3 多效性分析

如果工具变量通过暴露因素以外的因素影响结局，说明工具变量存在水平多效性，导致独立性和排他性假设不成立，我们使用MR–Egger截距来分析水平多效性。如果结果显示$P>0.05$，则表明截距与0之间没有统计学显著性差异，即受水平多效性问题的影响，即工具变量只通过暴露影响结果。通过Benjamini–Hochberg多重假设检验校正方法，通过控制错误发现率（FDR），提高统计效能，减少假阳性结果。

2 结果

2.1 嘌呤代谢途径相关代谢物和精神分裂症、典型抑郁症、双相情感障碍的孟德尔随机化分析结果

2.1.1 嘌呤代谢途径相关代谢物和精神分裂症的因果关系

嘌呤代谢途径相关代谢物和精神分裂症的因果关系，我们以黄嘌呤、次黄嘌呤、肌苷、鸟苷、硫酸盐、腺嘌呤、尿素盐、尿素作为暴露因素，以精神分裂症为结果因素进行MR分析。工具变量的计算F值均>10，表明不存在弱工具变量，因此能够证实结果的可靠性。IVW结果显示：次黄嘌呤与精神分裂症之间有潜在的因果关系（图2A），且为负相关，比值比（OR）为0.233（95%*CI*：0.076–0.719，$P=0.011$）。通过MR分析得出次黄嘌呤每个SNP位置对精神分裂症的影响（图2B）。其余代谢物与精神分裂症无潜在的因果关系。

为检验结果的稳定性，用MR Egger截距检查水平多效性，结果$P>0.05$，提示不存在水平多效性（表1）。留一法检验发现，本研究没有单个SNP对结果的稳健性造成很大影响，表明本研究的稳定性（图2C）。

2.1.2 嘌呤代谢途径相关代谢物和典型抑郁症的因果关系

嘌呤代谢途径相关代谢物和典型抑郁症的因果关系，我们以黄嘌呤、次黄嘌呤、肌苷、鸟苷、硫酸盐、腺嘌呤、尿素盐、尿素作为暴露因素，以典

型抑郁症为结果因素进行 MR 分析。工具变量的计算 F 值均 >10，表明不存在弱工具变量，因此能够证实结果的可靠性。IVW 结果显示：肌苷与典型抑郁症之间有潜在的因果关系，且为负相关（图 3A），OR 为 0.919（95%*CI*：0.859–0.982，*P*=0.013）。通过 MR 分析得出肌苷每个 SNP 位置对典型抑郁症的影响（图 3B）。硫酸盐与典型抑郁症之间存在潜在的因果关系（图 4A），OR 为 1.121（95%*CI*：1.024–1.227，*P*=0.013）。通过 MR 分析得出硫酸盐每个 SNP 位置对典型抑郁症的影响（图 4B）。其余代谢物与典型抑郁症无潜在的因果关系。

为检验结果的稳定性，用 MR Egger 截距检查水平多效性，结果 *P*>0.05，提示不存在水平多效性（表 1）。留一法检验发现，本研究没有单个 SNP 对结果的稳健性造成很大影响，表明本研究的稳定性（图 3C，图 4C）。

2.1.3　嘌呤代谢途径相关代谢物和双相情感障碍的因果关系

表1　水平多效性检验

暴露	结局	方法	*P*
次黄嘌呤	精神分裂症	Egger intercept	0.899
肌苷	典型抑郁症	Egger intercept	0.295
硫酸盐	典型抑郁症	Egger intercept	0.240

嘌呤代谢途径相关代谢物和双相情感障碍的因果关系，我们以黄嘌呤、次黄嘌呤、肌苷、鸟苷、硫酸盐、腺嘌呤、尿素盐、尿素作为暴露因素，以双相情感障碍为结果因素进行 MR 分析。工具变量的计算 F 值均 >10，表明不存在弱工具变量，因此能够证实结果的可靠性。结果未发现上述八种代谢物与双相情感障碍之间有潜在的因果关系。

2.2　精神分裂症、典型抑郁症、双相情感障碍和嘌呤代谢途径相关代谢物的孟德尔随机化分析结果

2.2.1　精神分裂症和嘌呤代谢途径相关代谢物的因果关系

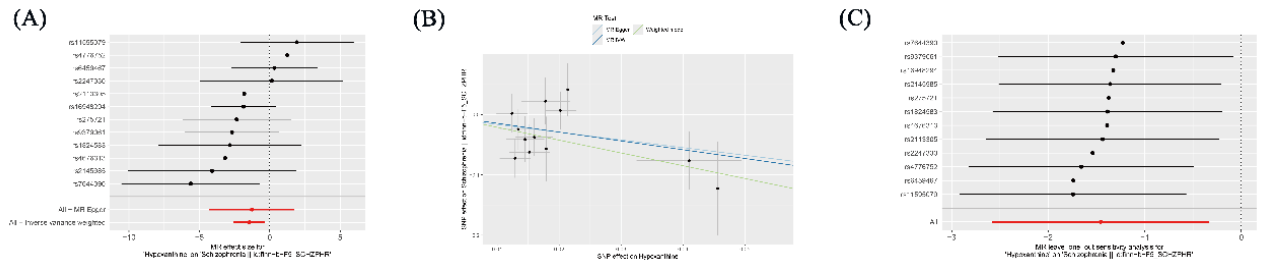

图2　图A为次黄嘌呤和精神分裂症的森林图；图B为次黄嘌呤和精神分裂症的散点图；图C为次黄嘌呤和精神分裂症的留一法图

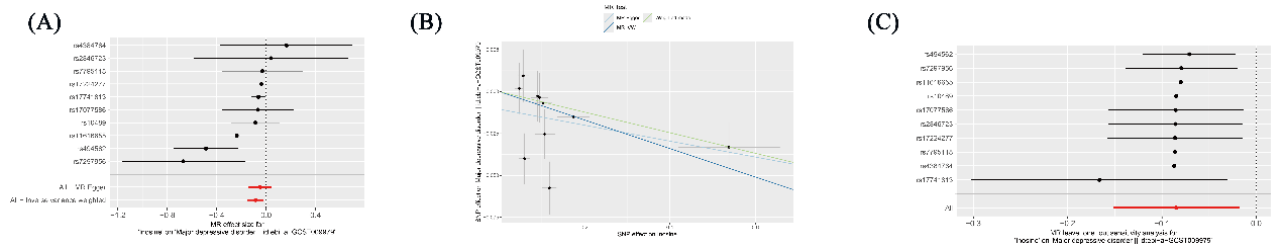

图3　图A为肌苷与典型抑郁症的森林图；图B为肌苷与典型抑郁症的散点图；图C为肌苷与典型抑郁症的留一法图

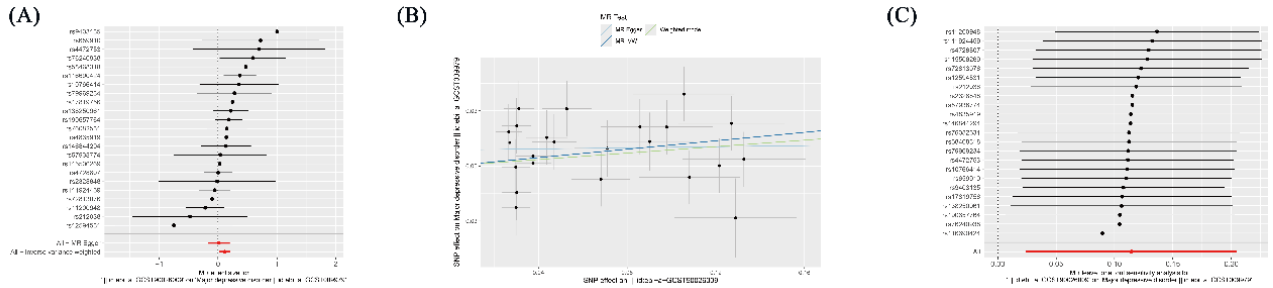

图4　图A为硫酸盐与典型抑郁症的森林图；图B为硫酸盐与典型抑郁症的散点图；图C为硫酸盐与典型抑郁症的留一法图

精神分裂症和嘌呤代谢途径相关代谢物的因果关系，我们以精神分裂症作为暴露因素，以黄嘌呤、次黄嘌呤、肌苷、鸟苷、硫酸盐、腺嘌呤、尿素、尿素盐为结果因素进行MR分析。工具变量的计算F值均＞10，表明不存在弱工具变量，因此能够证实结果的可靠性。结果未发现精神分裂症与八种代谢物之间存在因果关系。

2.2.2 典型抑郁症和嘌呤代谢途径相关代谢物的因果关系

典型抑郁症和嘌呤代谢途径相关代谢物的因果关系，我们以典型抑郁症作为暴露因素，以黄嘌呤、次黄嘌呤、肌苷、鸟苷、硫酸盐、腺嘌呤、尿素、尿素盐为结果因素进行MR分析。工具变量的计算F值均＞10，表明不存在弱工具变量，因此能够证实结果的可靠性。结果未发现典型抑郁症与八种代谢物之间存在因果关系。

2.2.3 双相情感障碍和嘌呤代谢途径相关代谢物的因果关系

双相情感障碍和嘌呤代谢途径相关代谢物的因果关系，我们以双相情感障碍作为暴露因素，以黄嘌呤、次黄嘌呤、肌苷、鸟苷、硫酸盐、腺嘌呤、尿素、尿素盐为结果因素进行MR分析。工具变量的计算F值均＞10，表明不存在弱工具变量，因此能够证实结果的可靠性。结果未发现双相情感障碍与八种代谢物之间存在因果关系。

3 讨论

孟德尔随机化以遗传变异（如单核苷酸多态性，SNP）为自然实验工具，模拟随机对照试验的随机分配过程，其遗传变异与暴露因素相关且独立于混杂因素[14]。本研究证实，次黄嘌呤是精神分裂症的保护因素，肌苷是典型抑郁症的保护因素，硫酸盐则是典型抑郁症的危险因素。嘌呤参与神经调节、细胞增殖分化及能量代谢，其代谢途径中多种核苷酸经脱氨基后，在黄嘌呤氧化酶（XO，Xanthine Oxidase）作用下生成尿酸，而次黄嘌呤可转化为黄嘌呤参与XO代谢，影响神经递质合成释放。研究发现精神分裂症患者脑脊液中次黄嘌呤水平显著降低[15]，且其代谢与患者外周血粒细胞维A酸γ受体mRNA表达相关，提示次黄嘌呤或为精神分裂症潜在生物学标记物[16]。

肌苷可通过多种机制发挥抗抑郁作用，MDD患者体内肌苷水平显著偏低[17]，其能激活腺苷A1和A2A受体，通过调控PKA、PI3K/Akt等信号通路产生抗抑郁样作用[18-19]；口服肌苷还能增强神经元活力与增殖，上调脑源性神经营养因子表达[20]。肌苷在儿童青少年抑郁症中兼具诊断价值，对首发未用药患者的诊断准确率达99.9%[21]，还能改善抑郁焦虑样行为并调节肠道菌群[22]，兼具治疗与早期诊断潜力。

本研究首次通过孟德尔随机化探究嘌呤代谢物与上述精神疾病的因果关系，该方法依托等位基因随机分配，规避了混杂因素与反向因果偏倚，且GWAS汇总数据样本量大，结果置信度更高。同时本研究也存在局限性，研究数据仅基于欧洲血统人群，结果在其他种族中的适用性有待验证；部分代谢物样本量较小，后续需扩大样本量并开展外部验证，以提升结果的普遍性与可靠性。

4 结论

本文采用双向双样本孟德尔随机化分析，旨在深入探究嘌呤代谢途径与精神分裂症、典型抑郁症、双相情感障碍之间的因果关系。研究结果表明，次黄嘌呤与精神分裂症之间有潜在的因果关系，且为负相关。肌苷与典型抑郁症之间有潜在的因果关系，且为负相关，硫酸盐与典型抑郁症之间存在潜在的因果关系。这一发现为理解这些精神疾病的发病机制提供了新的视角，揭示了嘌呤代谢途径在精神疾病发生发展中的潜在作用。

通过双向分析，我们不仅明确了嘌呤代谢途径对精神疾病的影响，也发现了这些精神疾病可能对嘌呤代谢的反馈作用。这一相互关系的揭示，为未来开发针对精神疾病的新型治疗策略提供了潜在的靶点。

本研究的结果为进一步探究嘌呤代谢途径在精神疾病中的作用机制奠定了基础，有望推动精神疾病预防和治疗领域的创新与发展。未来的研究可以在此基础上，进一步深入探讨嘌呤代谢途径与精神疾病之间的分子机制，为精准治疗提供更坚实的理论依据。

参考文献

[1] Dewulf JP, Marie S, Nassogne MC. Disorders of purine biosynthesis metabolism[J]. Mol Genet Metab, 2022, 136(3): 190-198.

[2] Deckert J, Brenner M, Durany N, et al. Up-regulation of striatal adenosine a(2A) receptors in schizophrenia[J]. Neuroreport, 2003, 14(3): 313-316.

[3] 陈佳俊，秦雪梅，杜冠华，等. 基于嘌呤能系统及嘌呤

代谢的抑郁症发病机制研究进展[J]. 药学学报，2021，56(9)：2464–2471.
[4] Hamilton PJ，Chen EY，Tolstikov V，et al. Chronic stress and antidepressant treatment alter purine metabolism and beta oxidation within mouse brain and serum[J]. Sci Rep，2020，10(1)：18134.
[5] Malewska–Kasprzak M，Permoda A，Rybakowski JK. Dysfunction of the purinergic system in bipolar disorder[J]. Neuropsychobiology，2022，81(4)：265–270.
[6] Larsson SC，Butterworth AS，Burgess S. Mendelian randomization for cardiovascular diseases：principles and applications[J]. Eur Heart J，2023，44(47)：4913–4924.
[7] Shin SY，Fauman EB，Petersen AK，et al. An atlas of genetic influences on human blood metabolites[J]. Nat Genet，2014，46(6)：543–550.
[8] Panyard DJ，Kim KM，Darst BF，et al. Cerebrospinal fluid metabolomics identifies 19 brain–related phenotype associations[J]. Commun Biol，2021，4(1)：63.
[9] Sakaue S，Kanai M，Tanigawa Y，et al. A cross–population atlas of genetic associations for 220 human phenotypes[J]. Nat Genet，2021，53(10)：1415–1424.
[10] Coleman JRI，Peyrot WJ，Purves KL，et al. Genome–wide gene–environment analyses of major depressive disorder and reported lifetime traumatic experiences in UK Biobank[J]. Mol Psychiatry，2020，25(7)：1430–1446.
[11] Stahl EA，Breen G，Forstner AJ，et al. Genome–wide association study identifies 30 loci associated with bipolar disorder[J]. Nat Genet，2019，51(5)：793–803.
[12] Biological insights from 108 schizophrenia–associated genetic loci[J]. Nature，2014，511(7510)：421–427.
[13] Liu HH，Gao Y，Xu D，et al. Asparagine reduces the risk of schizophrenia：a bidirectional two–sample Mendelian randomization study of aspartate，asparagine and schizophrenia[J]. BMC Psychiatry，2024，24(1)：299.
[14] Xue HR，Shen XT，Pan W. Constrained maximum likelihood–based Mendelian randomization robust to both correlated and uncorrelated pleiotropic effects[J]. Am J Hum Genet，2021，108(7)：1251–1269.
[15] David，G. Significantly lower levels of hypoxanthine andcreatinine in the CSF of patients with schizophrenia[J]. 2013.
[16] 路亚洲，胡建，胡昌清，等. 急性期精神分裂症患者外周血粒细胞维甲酸γ受体mRNA表达水平的变化[J]. 中华行为医学与脑科学杂志，2010，19(9)：804–806.
[17] Ali–Sisto T，Tolmunen T，Toffol E，et al. Purine metabolism is dysregulated in patients with major depressive disorder[J]. Psychoneuroendocrinology，2016，70：25–32.
[18] Gonçalves FM，Neis VB，Rieger DK，et al. Signaling pathways underlying the antidepressant–like effect of inosine in mice[J]. Purinergic Signal，2017，13(2)：203–214.
[19] Yuan S，Jiang XF，Zhou XY，et al. Inosine alleviates depression–like behavior and increases the activity of the ERK–CREB signaling in adolescent male rats[J]. Neuroreport，2018，29(14)：1223–1229.
[20] Muto J，Lee H，Lee H，et al. Oral administration of inosine produces antidepressant–like effects in mice[J]. Sci Rep，2014，4：4199.
[21] Zhou XY，Liu LX，Lan XH，et al. Polyunsaturated fatty acids metabolism，purine metabolism and inosine as potential independent diagnostic biomarkers for major depressive disorder in children and adolescents[J]. Mol Psychiatry，2019，24(10)：1478–1488.
[22] Liu XE，Teng T，Li XM，et al. Impact of inosine on chronic unpredictable mild stress–induced depressive and anxiety–like behaviors with the alteration of gut microbiota[J]. Front Cell Infect Microbiol，2021，11：697640.

（收稿日期：2025年11月27日）

上接第354页

[18] Freitag S，Kapoor S，Lamis DA. Childhood maltreatment，impulsive aggression，and suicidality among patients diagnosed with bipolar disorder[J]. Psychol Trauma，2022，14(8)：1256–1262.
[19] Chong HX，Yusoff NAA，Hor YY，et al. Lactobacillus plantarum DR7 alleviates stress and anxiety in adults：a randomised，double–blind，placebo–controlled study[J]. Benef Microbes，2019，10(4)：355–373.
[20] 朱利红，何艳平，杨宁波. G–CBT联合MECT对有童年期创伤经历的双相情感障碍患者的临床效果[J]. 国际精神病学杂志，2024，51(3)：749–752.

（收稿日期：2025年2月20日）