

مقاله تحقیقی

بررسی سطح ApoA1 و IgM در سرم بیماران اسکیزوفرنی ایران

ناهید صدوق<sup>۱\*</sup>، اسکندر امیدنی<sup>۲</sup>، سعید رحمان زاده<sup>۲</sup>، حمید شهباز محمدی<sup>۲</sup>

۱. دانشگاه آزاد اسلامی، واحد علوم و تحقیقات، دانشکده علوم پایه، گروه زیست شناسی، تهران، ایران

۲. بیوتکنولوژی پزشکی، انستیتو پاستور تهران، گروه بیوشیمی، تهران، ایران

\* **مسئول مکاتبات:** ناهید صدوق، دانشگاه آزاد اسلامی، واحد علوم و تحقیقات، دانشکده علوم پایه، گروه زیست‌شناسی، پست الکترونیکی: [marjan\\_3686@yahoo.com](mailto:marjan_3686@yahoo.com)، [nahidsadough@msn.com](mailto:nahidsadough@msn.com)

محل انجام تحقیق: انستیتو پاستور ایران

تاریخ دریافت: ۹۰/۳/۱

تاریخ پذیرش: ۹۰/۵/۱۰

چکیده

بیماری اسکیزوفرنی یک اختلال روانی است که شامل از هم‌گسیختگی احساسات، افکار و رفتار است. تاکنون تست‌های آزمایشگاهی برای تشخیص دقیق آن وجود نداشته است، اما اخیراً اندازه‌گیری برخی پروتئین‌های سرم در بسیاری از بیماری‌های اعصاب و روان، مورد توجه بوده است. هدف از تحقیق حاضر تعیین مقدار ApoA1 و IgM در ۱۲۸ فرد سالم و ۱۳۳ بیمار مبتلا به اسکیزوفرنی است که به بیمارستان رازی تهران مراجعه کرده بودند. بیماران و گروه کنترل از توزیع یکسان، به لحاظ سن و جنس برخوردار بودند ( $p=0.53$ ). اندازه‌گیری مقادیر ApoA1 و IgM به روش ایمونوتوربیدومتری انجام شد. مقدار ApoA1 در بیماران نسبت به گروه کنترل کاهش چشمگیری نشان داد ( $p=0.001$ ) و مقدار IgM نیز در بیماران، در مقایسه بین دو گروه افزایش چشمگیری را نشان داد ( $p=0.001$ ). همچنین، مقدار IgM نیز در زنان بیمار در مقایسه با مردان بیمار افزایش بیشتری را نشان داد ( $p=0.005$ ). این مطالعه می‌تواند در زمینه‌ی روش‌های تشخیص بیماری و درمان کمک کند.

**واژه‌های کلیدی:** اسکیزوفرنی، آپولیپوپروتئین ApoA1، ایمونوگلوبولین IgM، ایمونوتوربیدومتری

مقدمه

عوامل مختلفی، از جمله عوامل ژنتیکی، محیطی و بیولوژیکی در بروز بیماری نقش دارند که تحقیقات گسترده‌ای در هر یک از این زمینه‌ها صورت گرفته است. شواهد نشان می‌دهد که ژنتیک در بروز این بیماری نقش مؤثر دارد (۳،۴،۵). یکی از ژن‌هایی که در رابطه با این بیماری شناسایی شده، ژن VCH RNA است (۶)، همچنین، این باور وجود دارد که برخی ژن‌ها ممکن است برخی افراد را در ابتلا به این بیماری آماده‌تر کند. عوامل محیطی همچون تولد در

اسکیزوفرنی، نوعی اختلال روانی است که ۱ درصد از جمعیت جهان از آن رنج می‌برند. مشخصه آن، عدم توانایی درک و یا بیان واقعیت است که منجر به بروز عوارضی همچون عدم ارتباط منطقی در رفتار و گفتار، انزوا و گوشه‌گیری بیش از حد، هذیان و توهم می‌شود. فرد دچار توهم در این بیماری معمولاً صداهایی می‌شنود، صحنه‌هایی را می‌بیند و چیزهایی را لمس می‌کند که دیگران قادر به درک آن نیستند (۲).

اخیر بوده است (۱۶) و این ارتباط در بیماران مبتلا به اسکیزوفرنی نیز بررسی شده است. حتی ابتلا به بیماری‌های ویروسی در دوران قبل از تولد می‌تواند یک ایمنی اکتسابی خودکار را در مقابل قسمت‌هایی از مغز ایجاد کند و خطر ابتلا به اسکیزوفرنی را در این افراد افزایش دهد (۶). تغییراتی که در سیستم ایمنی بیماران اسکیزوفرنی به‌وجود می‌آید و آنتی‌بادی‌هایی که بر علیه آنتی‌ژن‌های سیستم عصبی مرکزی تولید می‌شوند قادرند عملکرد نورون‌ها را مختل سازند. آنتی‌بادی‌ها جزئی از شبکه گسترده پاسخ ایمنی هستند که مواد خارجی را تشخیص می‌دهند و حذف می‌کنند (۱۷).

**IgM**، مولکولی بزرگ با ۵ زیر واحد است که در کنار یکدیگر توسط زنجیره J به هم متصل هستند (۱۵).

**IgM** ایمونوگلوبولینی است که در مواجهه با پاتوژن‌ها در بدن به‌وجود می‌آید و از نظر فیلوژنیک، قدیمی‌ترین کلاس ایمونوگلوبولین‌ها است (۱۵). در مطالعاتی که تاکنون صورت گرفته، تغییرات این ایمونوگلوبولین گزارش شده است (۱۸، ۱۹). از آنجایی که اولین آنتی‌بادی است که در بدن تشکیل می‌شود، تغییرات آن زودتر قابل اندازه‌گیری است (۲۰). از آنجایی که تشخیص آزمایشگاهی در این بیماری همچنان مبهم است، در تحقیق حاضر سعی بر این بود تا با بررسی این دو پروتئین، در تشخیص آزمایشگاهی این بیماری جنبه‌های جدیدی را مطرح کنیم.

## مواد و روش‌ها

### جمعیت مورد مطالعه

پس از هماهنگی با بیمارستان رازی تهران، بین مهر ماه سال ۱۳۸۹ تا اسفند ۱۳۸۹ از بیماران مبتلا به بیماری اسکیزوفرنی که در بیمارستان بستری بودند، نمونه‌گیری انجام شد. بیماری افراد داوطلب که همگی تحت درمان بودند، طبق معیارهای **DMS-IV** و پزشکان متخصص، تایید شده بود. تعداد ۱۳۳ فرد بیمار (۶۲ مرد و ۷۱ زن) برای نمونه‌گیری، پرسشنامه‌های کدبندی شده را پر کردند. در این پرسشنامه‌ها اطلاعات بالینی، پایه شامل سن،

زمستان، حاملگی و تولدهای مشکل‌دار مانند مشکلات مربوط به فاکتور **Rh**، ابتلا به آنفلوانزا و عفونت‌های ویروسی قبل از تولد نظیر رتروویروس‌ها و سوء تغذیه در دوران جنینی و تفاوت‌های جغرافیایی نیز در بروز بیماری تاثیر دارند (۲۰۷). علاوه بر عواملی که ذکر شد، بیماری اسکیزوفرنی مانند بسیاری از بیماری‌های دیگر با اختلال در عملکرد متابولیسم بدن نیز ارتباط دارد. با توجه به این‌که مغز عضوی است که در بیماری‌های سیستم عصبی بیشترین آسیب را می‌بیند، بررسی نوع اختلالی که در متابولیسم ایجاد شده و یافتن بیومارکرهای مرتبط با بیماری می‌تواند به تشخیص بیماری کمک بسیار کند.

مغز بیشترین غلظت لیپید را دارد و مشاهده شده، اختلال در عملکرد متابولیسم لیپیدها در ایجاد بیماری نقش دارد (۸). در این راستا عملکرد آپولیپوپروتئین‌ها در مطالعات گسترده بررسی شده و تغییراتی در آپولیپوپروتئین‌ها شامل **ApoE**, **ApoA1**, **ApoC**, **ApoD** در این بیماران مشاهده می‌شود (۹، ۱۰، ۱۱). حتی در بعضی از اختلالات روانی دیگر نیز تغییرات **ApoE** و **ApoA1** مشاهده شده است (۱۲، ۱۳). آپولیپوپروتئین‌ها از طریق فعال کردن یا مهار کردن آنزیم‌هایی که در متابولیسم لیپیدها دخالت دارند و یا از طریق متصل نمودن لیپوپروتئین به گیرنده‌های لیپوپروتئین در سطح سلول، نقش مهمی را در انتقال لیپیدها ایفا می‌کنند (۷).

در تحقیق حاضر، با توجه به نقش آپولیپوپروتئین‌ها و همین‌طور امکانات موجود، **ApoA1** برای بررسی در بیماران مبتلا به اسکیزوفرنی انتخاب گردید. آپولیپوپروتئین **A** جزء اصلی پروتئینی **HDL** است. **ApoA1** شامل ۲۴۳ تا ۲۴۵ اسید آمینه است و وزن مولکولی آن ۲۸ هزار کیلودالتون است. **ApoA1** فعال‌کننده آنزیم لسیتین کلاسترول آسیل ترانسفراز (**LCAT**) است و این آپولیپوپروتئین، جریان کلاسترول را از بافت‌ها به کبد هدایت می‌کند (۱۴، ۱۵).

تاثیر متقابل سیستم عصبی مرکزی **CNS** و سیستم ایمنی، کانون توجه محققین در سه دهه

منظور اطمینان از عملکرد صحیح کیت‌ها و دستگاه، کنترل‌های Trulab P و Trulab N نیز استفاده شد. روشی که بر پایه آن اندازه‌گیری مقادیر این دو پارامتر صورت گرفت، روش ایمونوتوربیدومتری بود (۱). این روش با روش ایمونوفلومتریک مطابقت نشان داده‌است (۲۱).

## نتایج

### آنالیز آماری

آنالیز آماری به کمک نرم‌افزار SPSS 16 انجام گردید و مقادیر  $p \text{ value} < 0.05$  به عنوان مقادیر ارزشمند در نظر گرفته شدند. با انجام نرم‌الیتی تست مشخص شد داده‌ها در بیماران و کنترل از توزیع نرمالی برخوردار نیست، بنابراین به صورت Non Parametric آنالیز شدند و با انجام Mann-Whitney test و تعیین P value، ارتباط معنی‌داری در مقادیر ApoA1، IgM مشاهده شد. به طوری که مقدار ApoA1 در بیماران، کاهش و مقدار IgM در بیماران، افزایش یافته بود و در مورد هر دو  $p = 0.001$  بود (جدول ۱).

جنس، وزن، سابقه مصرف سیگار، میزان تحصیلات و محل سکونت قید شده بود. تعداد ۱۲۸ فرد سالم (شامل ۵۹ مرد و ۶۹ زن) نیز از بین کارمندان انستیتو پاستور و افراد داوطلب دیگر انتخاب شد و پس از پرکردن پرسشنامه‌ها، نمونه‌گیری صورت گرفت. محدوده سنی در بیماران،  $2/6 \pm 41$  و در افراد سالم،  $1/6 \pm 40$  بود که از توزیع سنی یکسانی برخوردار بودند.

### نمونه‌گیری

نمونه‌های خون افراد پس از حداقل ۱۲ ساعت ناشتایی شبانه، گردآوری شد و پس از انتقال سریع نمونه‌ها به آزمایشگاه بیوشیمی انستیتو پاستور، سرم نمونه‌ها توسط سانتریفیوژ (۳۰۰۰ دور در دقیقه، ۳۰ دقیقه و در دمای ۴- درجه سانتی‌گراد) جداسازی و تا زمان انجام اندازه‌گیری، در دمای ۸۰- درجه سانتی‌گراد نگهداری شدند.

### روش اندازه‌گیری

اندازه‌گیری این دو پارامتر، با دستگاه اتوآنالیزر بیوشیمی HITACHI 717 و توسط کیت‌های تجارتي شرکت پارس آزمون ایران انجام شد. به

جدول ۱ - آنالیز آماری ApoA1 و IgM در دو گروه سالم و بیمار.

	ApoA1	IgM
Mann-Whitney U	۱۹۴۰۰/۰۰۰	۳۸۰۰/۵۰۰
Wilcoxon W	۱۰۸۲۵/۰۰۰	۱۲۰۵۶/۵۰۰
Z	-۱۰/۸۲۶	-۷/۷۲۹
P value (t test)	۰/۰۰۱	۰/۰۰۱

همچنین مقادیر IgM در بیماران زن، افزایش قابل توجهی نسبت به بیماران مرد نشان داد ( $p=0.005$ ) (جدول ۲).

جدول ۲ - آنالیز ApoA1 و IgM با توجه به جنسیت در گروه بیمار.

	جنسیت	ApoA1 زنان بیمار	IgM زنان بیمار
Mann-Whitney U	۲۱۹۷/۵۰۰	۱۸۱۲/۰۰۰	۱۵۷۶/۵۰۰
Wilcoxon W	۴۷۵۳/۵۰۰	۳۷۶۵/۰۰۰	۳۵۲۹/۵۰۰
Z	-۰/۰۱۶	-۱/۷۵۶-	-۲/۸۱۷
P value (t test)	۰/۹۸۷	۰/۰۷۹	۰/۰۰۵

ApoA1 نیز در بیماران زن، از مقادیر بالاتری برخوردار بود، ولی این ارتباط به طور ضعیف معنی‌دار بود ( $p=0.07$ ). در گروه کنترل، مقدار متوسط ApoA1 و IgM مردان سالم، بالاتر از زنان سالم بود، ولی در حد قابل قبول نبود:

IgM: ( $p=0.025$ ), ApoA1: ( $p=0.19$ )

## بحث

در بیماری اسکیزوفرنی مغز به شدت درگیر می‌شود، یافته‌های حاصل از تصویربرداری به روش DTI (diffusion tensor imaging) و تصویربرداری MTI (magnetization transfer imaging) نشان‌دهنده تغییرات مشخص و چشم‌گیر در مغز افراد مبتلا به اسکیزوفرنی است (۳).

یکی از دلایلی که باعث اختلال در سیستم عصبی- مرکزی بیماران مبتلا به اسکیزوفرنی می‌شود، اختلال در متابولیسم لیپیدها است. در مغز، بیشترین غلظت لیپید وجود دارد (۸) و لیپیدها در میلین‌سازی و عملکرد الیگودندروسیت‌ها در کورتکس جلویی مغز (prefrontal cortex) و کورتکس قدامی پیشانی (Anterior cingulate cortex) بیماران مبتلا به اسکیزوفرنی، نقش دارد و این مناطق قویا با بیماری‌زایی اسکیزوفرنی مرتبط هستند (۲۲).

در بیماران مبتلا به اسکیزوفرنی، در ارتباط با تنظیم متابولیسم لیپیدها، آپولیپوپروتئین‌ها از جمله Apo, A, C, D, E بسیار مورد توجه بوده‌اند (۲۰). بررسی ApoA1، در مایع مغزی- نخاعی و در بافت‌های محیطی نظیر کبد، سلول‌های خونی و همچنین در سرم بیماران صورت گرفته و مشاهده شده در تمام این بافت‌ها مقدار ApoA1 کاهش یافته است (۱۴). این بررسی‌ها نشان می‌دهد که کاهش آن در مایع مغزی- نخاعی در بافت محیطی نیز منعکس می‌شود و می‌توان مقدار آن را در خون نیز بررسی کرد (۹).

در تحقیق حاضر سعی بر این بود تا در کشور ما نیز این بررسی صورت گیرد و مقدار ApoA1 در این بیماران اندازه‌گیری و مشاهده شد مقدار ApoA1 در این بیماران از کاهش معنی‌داری

برخوردار است. افزون بر این مشاهده شد در بیماران زن، مقدار ApoA1 نسبت به بیماران مرد، کاهش کمتری وجود دارد و اگرچه این ارتباط به‌طور ضعیف، معنی‌دار بود، ولی یافته جدیدی است که با تحقیقات گسترده‌تر و بررسی تعداد نمونه‌های بیشتر می‌توان به نتایج سودمندی دست یافت.

Blalock در تحقیقاتش پیشنهاد کرد که سیستم ایمنی مانند یک اندام حس‌گر برای آن دسته از تحریکات خارجی است که سیستم عصبی آن را تشخیص نمی‌دهد (۲۳) و حتی پاسخ ایمنی با حالت‌های فکری شخص، مانند سوگواری، از دست دادن عزیزان، تنهایی و غیره، تغییر می‌کند (۱۶). در بیماران اسکیزوفرنی، وجود آنتی‌بادی‌هایی که علیه نوروترانسمیترهای سیستم عصبی مرکزی مثل دوپامین، سروتونین، کاردیولینین، آنتی‌ژن‌های سیتوپلاسمیک و آنتی‌ژن‌های هسته‌ای هستند، به اثبات رسیده است (۶). افزایش مقدار دوپامین نیز این نکته را تایید می‌کند و از آنجایی که دوپامین جزء خاص سلول‌های مغزی است، می‌تواند به‌عنوان هدفی برای آنتی‌بادی‌های ضد مغزی باشد و منجر به افزایش بیشتری در آنتی‌بادی‌ها شود، که این آنتی‌بادی‌ها عملکرد نورون‌ها را نیز می‌توانند مسدود و یا حتی تنظیم کنند. البته آنتی‌بادی‌هایی که علیه آنتی‌ژن‌های سیستم عصبی مرکزی تولید می‌شوند، هم در افراد سالم و هم در افراد مبتلا به اسکیزوفرنی وجود دارند، ولی در بیماران اسکیزوفرنی به‌دلیل تغییراتی که در سیستم عصبی آن‌ها ایجاد شده و یکی از این تغییرات افزایش دوپامین است، آنتی-ژن‌های مغزی منجر به افزایش بیشتری در مقدار آنتی‌بادی‌های طبیعی فرد، از جمله IgM می‌شوند (۱۷،۲۴). به هر حال، این تفاوت واکنش‌پذیری سیستم ایمنی که بین افراد سالم و بیماران اسکیزوفرنی وجود دارد، می‌تواند آنتی‌ژن‌های مغزی را درگیر کند (۶).

افزایش مقدار IgM در بیمارانی که ۸ هفته دارودرمانی کرده بودند، نیز نشان داده شده (۱۷،۲۵) و همین افزایش توسط Chong و همکاران بدون در نظر گرفتن این که آیا این بیماران تحت درمان هستند یا خیر نیز بیان شده بود (۱۸). Sane و

پارامتر به عنوان تست‌های تشخیص بیماری در کنار دیگر روش‌های تشخیصی استفاده کرد. علاوه بر آن، در جمعیتی که به منظور بررسی بیومارکرهای این بیماری بررسی می‌شود، از IgM می‌توان به‌عنوان تشخیص افراد بیمار از افراد سالم بهره گرفت. از آنجایی که در درمان بیماران اتوایمیون، ایمونوگلوبولین‌ها کاربرد دارند، با بررسی‌های بیشتر می‌توان این جنبه از درمان را در بیماران مبتلا به اسکیزوفرنی بررسی کرد.

### تشکر و قدردانی

این پژوهش با استفاده از امکانات بخش بیوشیمی انستیتو پاستور ایران انجام شد که به این وسیله از تمامی کارکنان آن بخش تشکر می‌شود. ضمناً از آقای دکتر احسان مصطفوی مدیر محترم بخش اپیدمیولوژی به خاطر همکاری در آنالیز آماری، سپاسگزاری می‌گردد.

همکاران افزایش مقدار IgM را در ناهنجاری‌های روانی نشان دادند و این افزایش در بیمارانی که تحت درمان نبودند، نیز مشاهده شد (۲۶). گزارش‌هایی هم مبنی بر عدم تغییر در مقدار IgM وجود دارد (۱۹). امروزه، روش‌هایی با دقت بالا نظیر ایمونوتوربیدومتری و نفلومتری کاربرد دارند که مقدار IgM را با دقت، اندازه‌گیری می‌کنند. البته تفاوت‌ها ناشی از غیراختصاصی بودن IgM در سیستم ایمنی نیز است که تحت شرایط مختلف، تغییر می‌کند (۱۷).

در مطالعه حاضر، به مقدار قابل‌توجهی، افزایش IgM مشاهده شد، حتی در بیماران زن، به مقدار بیشتری افزایش یافته بود که در تحقیقات گذشته، مورد توجه نبوده است. در حقیقت، بیماری در زنان، بیشتر با تغییرات ایمونولوژیکی همراه بوده است تا تغییر در متابولیسم لیپیدها، و در بیماران مرد نیز کاهش ApoA1 بیشتر مشاهده شد. با توجه به تغییر مقادیر ApoA1 و IgM در مقایسه بین دو گروه بیمار و سالم، می‌توان از این دو

### منابع قابل استفاده

۱. سقا، ح.، سروش‌نیا، م.، ۱۳۸۲. کتاب جامع تجهیزات و فرآورده‌های آزمایشگاهی. جلد اول، ص ۴۱۳-۴۱۷.
2. Harrison, T. R., Braunwald, E., Fauci, S., Kasper, L., Hauser, L., Longo, L., 2001. Harrison's principles of internal medicine 2: 2554-2556.
3. Van Haren, N. E., Bakker, S. C., Kahn, R. S., 2008. Genes and structural brain imaging in schizophrenia. *Curr Opin Psychiatry* 21: 161-7.
4. Rossler, W., Salizo, H. J., Van, O. S., Riecher-Rossler, A., 2005. Size of burden of schizophrenia and psychotic disorders. *Eur Neuropsychopharmacol* 15: 399-409.
5. Delisi, L. E., Shaw, S. H., Crow, T. J., Shields, G., Smith, A. B., Larach, V., Wellman, N., Loftus, J., Nanthakumar, B., Razi, K., Stewart, J., Comazzi, M., Vita, A., Heffner, T., Sherrington, R., 2002. A genome-wide scan for linkage to chromosomal regions in 382 sibling pairs with schizophrenia or schizoaffective disorder. *Am J Psychiatry* 159: 803-9.
6. Levy, P., Berneman, A., Poirer, M. F., Galinowski, A., Loo, H., Olie, J. P., Avrameas, S., 1995. Differences in the natural autoantibody patterns of patients with schizophrenia and normal individuals. *J Psychiatry Neurosci* 21: 89-95.
7. Murray, K., Granner, K., Mayes, A., Rodwell, W., 1996. *Harper's Biochemistry* 24: 254-262, 707-73, 779-794.
8. Adibath, R. M., Hatcher, J. F., 2008. Altered lipid metabolism in brain injury and disorders. *Subcell Biochem* 49: 242-68.
9. Levin, Y., Wang, L., Cshwarz, E., Koethe, D., Lewekeand, F. M., Bahn, S., 2009. Global proteomic profiling reveals altered proteomic signature in schizophrenia serum. *Molecular Psychiatry* 10: 1-13.
10. Thomas, E. A., Dean, B., Pavey, G., Sutcliffe, J. G., 2001. Increased CNS levels of apolipoprotein D in schizophrenic and bipolar subjects: implications for the pathophysiology of psychiatric disorders. *Proc Natl Acad Sci USA* 98: 4066.
11. Thomas, E. A., Dean, B., Scarr, E., Copolov, D., Sutcliffe, J. G., 2003.

- Differences in neuroanatomical sites of apoD elevation discriminate between schizophrenia and bipolar disorder. *Mol Psychiatry* 8: 167-175.
12. Mero, N., Van Tol, A., Scheek, L. M., Van Gent, T., Labeur, C., Rosseneu, M., 1998. Decreased post-prandial high density lipoprotein smoking men relations with lipid transfer proteins and LCAT activities. *J Lipid Res* 39: 1493-1502.
  13. Reiss, A. B., 2005. Cholesterol and apolipoprotein E in Alzheimer's disease. *Am J Alzheimer's Dis Other Demen* 20: 91-95.
  14. Huang, J. T., Wang, L., Prabakaran, S., Wengenroth, M., Lockstore, H. E., Koethe, D., 2008. Independent protein-profiling studies show a decrease in apolipoprotein A1 levels in schizophrenia CSF, brain and peripheral tissues. *Mol Psychiatry* 13: 1118-1128.
  15. Stryer, L., 1981. *Biochemistry*. second edition: 789-802
  16. Mubarak, A., Gad, E. I., Ibrahim, W. F., 1999. Immunological study of Manic patients. *German Journal of Psychiatry* 2: 48-60.
  17. Legros, S., Mendlewicz, J., Wybran, J., 1985. Immunoglobulins, auto-antibodies other serum protein fractions in psychiatric disorders. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci* 235: 9-11.
  18. Chong-Thim, W., Wing- Foo, T., Nilmani, S., 1993. Serum immunoglobulin levels in Chinese male schizophrenics. *Schizophr Res* 10: 61-66.
  19. Delisi, L. E., Weinberger, D. R., Potin, S., Neckers, L. M., Shilling, D. J., Wyatt, R. J., 1981. Quantitative determination of immunoglobulins in CSF and plasma of chronic schizophrenic patients. *Br J Psychiatry* 139: 513.
  20. Boes, M., 2000. Role of natural and immune IgM antibodies in immune responses. *Mol Immunol* 37: 1141-1149.
  21. Drexel, H., Hopferwieser, T. H., Patsch, J. R., 1991. Apolipoproteins A1 and B in health and metabolic disease. In: Rosseneu M, Widhalm K and Jarausch J, eds. *apolipoproteins in lipid disorders. Risk assessment and monitoring* vienna: Springer: 49-61.
  22. Dean, B., Laws, S. M., Hone, E., Taddei, K., Scarr, E., Thomas, E. A., Harper, C., McClean, C., Masters, C., Lautenschlager, N., Gandy, S. E., Martins, R. N., 2003. Increased levels of apolipoprotein E in the frontal cortex of subjects with schizophrenia. *Bio Psychiatry* 54: 616-22.
  23. Blalock, J. E., 1984. The immune system as a sensory organ. *Journal of Immunology* 132: 1067-1070.
  24. Jones, A., Mowry, B., Pender, M., Greer, J., 2005. Immune dys-regulation and self-reactivity in schizophrenia have an autoimmune basis? *Immunology and Cell Biology* 83: 9-17.
  25. Tiwari, S. C., Lal, N., Trivedi, J. K., Varma, S. L., 1990. Relationship of immunoglobulins with the number & duration of schizophrenic episodes. *Indian J Med Res* 90:229-32.
  26. Sane, A. S., Chawla, M. S., Chokshi, S. A., Mathur, V., Barad, D. P., Shah, V. C., Patel, M. J., 1990. Serum immunoglobulin status of psychiatric in patients. *Panminerva Med* 32: 88-91 .
  27. Behravan, J., Hemayatkar, M., Toufani, H., Abdollahia, E., 2008. Linkage and association of DRD2 gene Taq I polymorphism with schizophrenia in an Iranian population. *Arch Iran Med* 11: 252-56.
  28. Leonard, B. E., Song, C., 1996. Stress and the immune system in the etiology of anxiety and depression. *Pharmacology Biochemistry and Behavior* 54: 299-303.
  29. Lehninger, A., Nelson, D., Cox, A., 1993. *Principles of Biochemistry*. New York second edition 29: 622-630, 269-297.
  30. Saadat, M., Pakyari, N., Farrashbandi, H., 2007. Genetic polymorphism the DNA repair gene XRCC1 and susceptibility to schizophrenia. *Psychiatry Research* 157: 241-245.
  31. Rothermundt, M., Arolt, V., Bayer, T. A., 2001. Review of immunological and immunopathological findings in schizophrenia. *Brain Behave Immune* 15: 319-339.
  32. William, T., Carpenter, J. R. M. D., Robert, W., Buchanan, P. D., 1994. *Schizophrenia. The new England Journal of Medicine* 330: 681-90 .