

6例血液内毒素阳性精神分裂症患者的脑脊液内毒素分析

律东 林志雄 麦奇 罗旭东 戴准 杨志江 冼君定 廖德权 殷静雯
 颜海锋 王丽静 林举达

524001 湛江, 广东医科大学附属第一医院精神心理科(律东、林志雄、罗旭东、戴准、杨志江、冼君定、殷静雯、林举达), 检验科(麦奇、廖德权)

通信作者: 林举达, Email: linjuda@sina.com

DOI: 10.3969/j.issn.1009-6574.2018.06.011

【摘要】 目的 探讨血液内毒素(LPS)、脑脊液LPS与精神分裂症的相关性。方法 回顾性分析6例血液LPS检测阳性的精神分裂症患者的血液、脑脊液检验结果。结果 6例患者血液LPS水平为0.063~0.669 EU/ml, 脑脊液LPS水平为0~1.018 EU/ml, 其中4例阳性。3例血液白细胞计数 $>10 \times 10^9/L$, 1例中性粒细胞 $>70\%$; 血清抗链球菌溶血素O(ASO)为25~606 IU/ml, 其中1例ASO $>116 IU/ml$ 。结论 血液LPS阳性的精神分裂症患者, 部分脑脊液LPS阳性, 考虑感染与精神分裂症的发病相关, 脑外细菌感染可能是精神分裂症的始发病因。

【关键词】 精神分裂症; 内毒素类; 隐性感染

Endotoxin analysis of cerebrospinal fluid in six patients with blood endotoxin positive schizophrenia

Lyu Dong, Lin Zhixiong, Mai Qi, Luo Xudong, Dai Zhun, Yang Zhijiang, Xian Junding, Liao Dequan, Yin Jingwen, Yan Haifeng, Wang Lijing, Lin Juda

Department of Psychiatric, Affiliated Hospital of Guangdong Medical University, Zhanjiang, Guangdong 524001, China(Lyu D, Lin ZX, Luo XD, Dai Z, Yang ZJ, Xian JD, Yin JW, Yan HF, Wang LJ, Lin JD); Laboratory Department, Affiliated hospital of Guangdong Medical University, Zhanjiang, Guangdong 524001, China(Mai Q, Liao DQ)

Corresponding author: Lin Juda, Email: linjuda@sina.com

【Abstract】 Objective To explore the correlation between lipopolysaccharide (LPS) in blood endotoxin and cerebrospinal fluid (CSF) and schizophrenia. **Methods** The blood and cerebrospinal fluid test results of 6 schizophrenic patients with positive blood LPS test were retrospectively analyzed. **Results** The LPS in blood was 0.063–0.669 EU/ml, and the LPS in CSF was 0–1.018 EU/ml. There were 4 positive cases. There were 3 cases of White Blood Count (WBC) higher than $10 \times 10^9/L$, and 1 patient of neutrophile granulocyte (NE%) more than 70%. The antistreptolysin O (ASO) were from 25 to 606 IU/ml, moreover 1 patient' ASO were higher than 116 IU/ml. **Conclusions** The LPS in CSF are positive in some schizophrenic patients who were positive hematal LPS. Therefore we assume that infection may be related to schizophrenia, and the brain external infection may be the pathogenesis of schizophrenia.

【Key words】 Schizophrenia; Endotoxins; Covert infection

2017年1—12月广东医科大学附属第一医院对6例血液内毒素(lipopolysaccharides, LPS, 亦称脂多糖)阳性并诊断为精神分裂症的患者进行了腰椎穿刺术脑脊液LPS检查, 现对这6例患者的病历资料进行分析。

一、临床资料
见表1。

1. 基本资料: 男5例, 女1例, 年龄21~39岁, 平均29.5岁, 总病程为1~15年, 本次发病病程为4~60 d, 发病前均无明显的感染症状。

2. 实验室检查: 血液LPS分别为0.669、0.245、0.106、0.116、0.063、0.085 EU/ml, 脑脊液LPS为0.015、1.018、0.022、0.038、 <0.01 、 <0.01 EU/ml, 其中4例阳性, 2例阴性(LPS <0.01 EU/ml)。脑脊

表1 6例精神分裂症患者的临床资料

患者编号	性别	年龄(岁)	本次病程(d)	脑脊液内毒素(EU/ml)	血液内毒素(EU/ml)	血液白细胞($\times 10^9/L$)	中性粒细胞比例(%)	血液抗链球菌溶血素O(IU/ml)	影像学检查(头部磁共振)	精神分裂症状	感染情况
1	女	39	4	0.015	0.669	6.70	42.1	45.3	双侧半卵圆中心少量缺血灶;	失眠、被害妄想、言行紊乱	有慢性咽炎、咽喉红、扁桃体肿大
2	男	31	60	1.018	0.245	9.66	59.9	< 25	未见异常	失眠、情感淡漠被害妄想	有慢性咽炎、咽喉红、扁桃体肿大
3	男	32	60	0.022	0.106	7.05	46.8	66.1	双侧上颌窦及筛窦炎	失眠、自语自笑、言语性幻听、被害妄想、行为怪异	鼻窦炎
4	男	26	15	0.038	0.116	11.97	64.1	606	未见异常	自语自笑、言语性幻听、被害妄想、行为怪异	有慢性咽炎、咽喉红、扁桃体肿大
5	男	28	30	< 0.01	0.063	11.28	49.5	35	1、蛛网膜囊肿; 2、先天第五、六脑室形成; 3、轻度脑萎缩	失眠、自语、被跟踪感、被监视感、被害妄想	有慢性咽炎、咽喉红、扁桃体肿大
6	男	21	20	< 0.01	0.085	11.63	85.5	43.9	未见异常	失眠、自语自笑、被害妄想、幻视	肺部感染

液的其他检查: 压力均正常, 脑脊液常规、生化正常, 脑脊液涂片、细菌培养均为阴性; 血液白细胞为(6.70 ~ 11.97) $\times 10^9/L$, 有3例高于正常值, 中性粒细胞42.1% ~ 85.5%, 1例超出正常值; 血液抗链球菌溶血素O(antistreptolysin O, ASO)为25 ~ 606 IU/ml, 其中1例ASO > 116 IU/ml(ASO临床参考值为0 ~ 116 IU/ml)。

3. 影像学资料: 6例均做头部磁共振平扫, 其中1例为双侧上颌窦炎及筛窦炎, 1例为蛛网膜囊肿、脑萎缩, 1例有缺血灶; 3例未见异常。

4. 临床表现: 6例患者均表现为典型的精神分裂症的症状, 5例有疑心重、被害妄想, 5例有失眠, 4例有自语自笑, 2例有言语性幻听, 2例有行为怪异, 2例伴有头痛, 1例有被监视感, 1例有被跟踪感, 1例有情感淡漠, 1例有幻视。但均无发热, 4例既往有慢性咽喉炎, 且表现为咽喉红肿或扁桃体肿大, 1例有鼻窦炎, 1例有肺部感染, 神经系统查体均正常, 有3例意识水平清晰度稍下降。

二、讨论

精神分裂症是精神障碍中最常见的一组重性精神疾病, 复发率高, 致残率高, 目前病因不明确。目前针对发病机制存在多种假说, 比如神经发育障碍假说、炎性因子假说、免疫与大脑交互作用以及认可度最高的单胺神经递质假说等, 其中以最后一种假说为基础的药物治疗精神分裂症, 仅对一部分患者有效, 而且复发率较高。这也激发了很多学者对精神分裂症病因学及发病机制做了大量研究, 林举达等^[1]利用抗生素如甲磺酸左氧氟沙星、头孢地尼

胶囊、头孢呋辛酯片等对3例精神分裂症患者进行持续治疗, 2个月后随访发现患者的精神症状完全缓解, 在之后的临床工作及研究中发现, 在急性期发作的精神分裂症患者大部分血液LPS升高, 且报道了1例精神分裂症患者血液及脑脊液LPS阳性的病例, 并提出脑外慢性隐性细菌性感染可能是精神分裂症发病的始发原因^[2-4]。LPS是革兰阴性菌细胞壁中的脂多糖分子, 当细菌死亡溶解或破坏菌细胞后才释放出来, 其毒性成分主要为类脂质A。各种细菌的LPS的毒性作用大致相同, 可引起发热、微循环障碍、内毒素休克及播散性血管内凝血等。隐性感染是指人体在数量不多的病原菌入侵, 或者免疫力较强时, 感染对人体的损害较轻, 不出现明显的临床症状, 一般不会有明显的血液学指标的变化^[5], 但细菌感染后会产生LPS, 并入血引起毒血症, 从而对机体造成损害^[3]。

本次报道的6例患者均没有出现显性感染的临床症状, 比如发热等, 6例血液LPS阳性患者脑脊液LPS的分析显示, 其中4例患者的脑脊液LPS > 0.01 EU/ml, 显示为阳性, 提示脑脊液存在LPS。6例患者脑脊液的其他检查中, 如压力、生化和常规、细菌涂片(包括一般细菌、真菌、抗酸杆菌)和培养均正常, 这就排除了颅内感染的情况, 但6例患者病历资料中与感染相关指标却有升高, 如血液常规白细胞有3例超出正常值, 血液ASO有1例超出了临床正常值, 头部磁共振平扫中有1例有上颌窦炎及筛窦炎。根据6例患者脑脊液实验室结果排除了颅内感染的情

况,本文作者推测4例阳性患者的脑脊液LPS来源于外周,可能是外周的细菌感染病灶释放毒素入血,包括LPS或ASO,溶血素S或红疹素或其他毒素,毒素再通过血脑屏障进入脑组织,引起中毒性脑病,对脑组织产生了直接的损伤,同时引起了炎性反应(包括LPS的致炎作用),这样共同破坏了大脑活动的整体性和协调性,从而引起精神症状,包括认知功能损伤、意识清晰度下降、幻觉、妄想、焦虑、抑郁、躁狂、失眠、强迫等症状^[2],形成精神分裂症等。本文作者认为,脑外细菌感染可能是精神分裂症的始发病因,毒素引起毒血症,并通过血脑屏障进入脑组织中,形成毒素中毒性脑病^[4,6],产生精神症状。在脑脊液中找到LPS可能就是这一发病机制的有力证据。由于是小样本个案报道,本文数据仍缺乏严格的统计学分析,并且个别案例数据不排除实验室检验的偏差,所以还需更严谨的研究。

利益冲突 文章所有作者共同认可文章无相关利益冲突

作者贡献声明 构思与设计为林举达,论文修订为林举达、律东,数据收集与整理、论文撰写为律东,文献整理为林志雄、洗君定、殷静雯、颜海锋,检查操作为罗旭东、戴准、洗君定、杨志江、王丽静,检验操作为麦奇、廖德权

参 考 文 献

- [1] 林举达,罗旭东,林志雄,等.抗感染治愈精神分裂症3例[J].广东医学院学报,2014,32(4):590-591. DOI: 10.3969/j.issn.1005-4057.2014.04.080.
- [2] 林举达,律东,麦奇,等.精神分裂症患者血液及脑脊液LPS阳性1例[J].医药前沿,2017,7(22):100. DOI: 2095-1752(2017)22-0100-01.
- [3] 林举达.精神分裂症的一种新理论:脑外慢性隐性细菌性感染致中毒性脑病[J].医学前沿,2016,6(18):171-172.
- [4] 律东,洗君定,林志雄,等.精神分裂症与隐性感染的相关性[J].神经疾病与精神卫生,2015,15(5):500-502. DOI: 10.3969/j.issn.1009-6574.2015.05.020
- Lyu D, Xian JD, Lin ZX, et al. Correlation between schizophrenia and subclinical infection[J]. Journal of Neuroscience and Mental Health, 2015, 15(5): 500-502.
- [5] 吕天贵.肿瘤的隐性感染问题及其中医论治思路[J].中医杂志,2011,52(5):382-385.
- [6] 律东,林举达,李明颖,等.79例精神分裂症患者血液内毒素分析[J].齐齐哈尔医学院学报,2016,37(24):3000-3002.
- Lyu D, Lin JD, Li MY, et al. Analysis of blood endotoxin (LPS) of 79 cases with schizophrenia[J]. Journal of Qiqihar University of Medicine, 2016, 37(24): 3000-3002.

(收稿日期:2018-02-03)

(本文编辑:戚红丹)

· 消息 ·

欢迎订阅2018年《神经疾病与精神卫生》杂志

《神经疾病与精神卫生》杂志是神经、精神科学及精神卫生领域的学术性期刊,国内外公开发行人,2006年被中国科学技术信息研究所收录为中国科技论文统计源期刊(中国科技核心期刊)。本刊坚持党的出版方针和卫生工作方针,遵循学科发展规律、适应市场需求规律,以提高杂志质量、扩大社会效益为使命,及时反映科学研究的重大进展,更好地促进国内外学术交流。主要读者对象为广大神经科学、精神科学及精神卫生领域中从事基础、临床医学、教学、科研的工作者及学生。报道内容包括相关各学科领先的教学、科研成果及临床诊疗经验。主要栏目有专家论坛(述评)、论著、英文原著、学术交流、短篇报道、综述、会议纪要、国内外学术动态等。

《神经疾病与精神卫生》杂志国内邮发代号为82-353,由北京市邮政局发行;国外发行代号BM1690,由中国国际图书贸易总公司发行。每期定价10.00元,全年120.00元。欢迎直接通过本社订阅。

银行汇款:开户行:中国建设银行建华支行 户名:《神经疾病与精神卫生》杂志社

账号:23001626251050500949

联系电话:(010)83191160 传真:(010)83191161