

奥氮平对精神分裂症患者血清血管内皮生长因子水平的影响及其与临床疗效的关系

肖文焕 陈宽玉 叶飞 张晓斌

225000 江苏省扬州五台山医院

通信作者: 张晓斌, Email: zhangxiaobim@163.com

DOI: 10.3969/j.issn.1009-6574.2018.09.011

【摘要】目的 探讨奥氮平对首发精神分裂症患者血清血管内皮生长因子(VEGF)水平的影响及其与临床疗效的关系。**方法** 纳入 40 例首发精神分裂症患者(患者组), 经 4 周单一奥氮平治疗, 采用阳性与阴性症状量表(PANSS)评估疗效。用酶联免疫吸附法测定患者治疗前后和 40 名健康者(对照组)血清 VEGF 的水平。**结果** 患者组服药前血清 VEGF 水平 $[(331.8 \pm 80.1) \text{pg/ml}]$ 显著低于对照组 $[(506.1 \pm 211.5) \text{pg/ml}]$, 服药后血清 VEGF 水平 $[(475.7 \pm 128.5) \text{pg/ml}]$ 较治疗前明显上升, 差异有统计学意义 ($t=6.489, P < 0.05$), 而与对照组比较差异无统计学意义 ($P > 0.05$); 患者组服药后 PANSS 评分低于服药前 ($P < 0.05$), 并且 PANSS 总分减分率与血清 VEGF 变化呈正相关 ($r=0.439, P=0.005$)。**结论** 血清 VEGF 水平适合作为精神分裂症的生物标志物, 有效的抗精神病治疗能提高血清 VEGF 水平, 血清 VEGF 变化可能是评价抗精神病药物疗效的相关指标。

【关键词】 精神分裂症; 血管内皮生长因子类; 奥氮平

基金项目: 江苏省扬州五台山医院科研课题(YKT2016007)

Effects of olanzapine on serum levels of vascular endothelial growth factor in schizophrenic patients and its relationship with clinical efficacy

Xiao Wenhuan, Chen Kuanyu, Ye Fei, Zhang Xiaobin

Wutaishan Hospital of Medical College of Yangzhou University, Yangzhou 225000, China

Corresponding author: Zhang Xiaobin, Email: zhangxiaobim@163.com

【Abstract】Objective To investigate the effects of olanzapine on serum vascular endothelial growth factor (sVEGF) levels in first-episode schizophrenic patients and its relationship with clinical efficacy. **Methods** A total of 40 first-episode schizophrenic patients (patients group) were enrolled in the study. They were treated with olanzapine only for 4 weeks. The psychiatric symptoms were estimated using the Positive and Negative Syndrome Scale (PANSS). sVEGF levels were determined in patients and 40 normal controls (normal group) using enzyme linked immunosorbent assay (ELISA). **Results** Before treatment, the sVEGF levels in the patient group was $(331.8 \pm 80.1) \text{pg/ml}$, which were significantly lower than that in the normal group $(506.1 \pm 211.5) \text{pg/ml}$. The sVEGF level after taking drug was $(475.7 \pm 128.5) \text{pg/ml}$, which was higher than before, and the difference was statistically significant ($t=6.489, P < 0.05$). However there was no significant difference when compared with the control group ($P > 0.05$). The PANSS score of the patients was lower than that of the patients before treatment, and PANSS reductive ratio was positively correlated with sVEGF changes ($r=0.439, P=0.005$). **Conclusions** It is suggested that sVEGF may be a suitable biomarker for schizophrenia. Effective antipsychotic drugs can increase the sVEGF level and the change of sVEGF may be a correlation index of the antipsychotic drugs efficiency.

【Key words】 Schizophrenia; Vascular endothelial growth factors; Olanzapine

Fund program: Scientific Research Project of Wutaishan Hospital, Yangzhou, Jiangsu Province (YKT2016007)

精神分裂症是最为常见的重性精神疾病之一, 患者的多种功能出现明显障碍, 并且在我国精神分裂症患者人数还在增加^[1-2]。虽然精神分裂症的病因仍不清楚, 但证据支持神经营养失调在精神分裂

症的发病机制中扮演着重要的角色^[3]。血管内皮生长因子(vascular endothelial growth factor, VEGF)是其中的一员, 已被证明能够促进海马神经再生, 并提高海马依赖的记忆^[4], 而海马在神经精神障碍各

方面发挥重要的作用。

目前,国外只有两篇关于抗精神病药物对精神分裂症患者外周VEGF浓度的研究,但是研究结果不一致。Lee等^[5]发现抗精神病药物治疗明显增加了精神分裂症患者(包括从未服药患者和目前2周内未服药患者)血浆VEGF浓度。而Murphy等^[6]对15例首发精神分裂症患者采用喹硫平单一药物治疗12周后,结果显示该药物并没有增加血清VEGF水平,但是VEGF浓度变化与精神症状的减轻程度相关。而国内目前尚没有抗精神病药物对VEGF影响的研究,因此,本试验的研究目的为:探讨首发未服药精神分裂症患者和健康对照血清VEGF水平之间的差异;观察奥氮平治疗对首发精神分裂症患者血清VEGF的影响及治疗效果与血清VEGF水平变化的关系。

一、对象与方法

1.研究对象:40例首发精神分裂症患者(患者组)和40名健康者(对照组)自愿纳入研究,获得当地伦理委员会批准,签署知情同意书。

首发精神分裂症的定义采用Murphy等^[6]的标准,来自扬州大学医学院附属五台山医院,资料收集时间为2013年8月—2014年8月。入组标准:(1)符合DSM-5精神分裂症的诊断标准;(2)年龄16~50岁;(3)首次发作,病程<5年;(4)患者未接受过抗精神病药物治疗;(5)入组时阳性与阴性症状量表(Positive and Negative Syndrome Scale, PANSS)总分 ≥ 60 分。排除标准:有精神疾病家族史;存在严重躯体合并症;精神发育迟滞或认知疾病;情感性精神疾病或双相障碍发作史;人格障碍、强迫或创伤后应激障碍;进食障碍、物质滥用或成瘾。所有患者住院后均采用单一奥氮平治疗,2周内达到有效治疗剂量(10~20 mg/d),并且根据病情随时调整药物剂量。

对照组来自我院体检人群,无精神疾病史及家族史;无严重脑部、躯体疾病;无药物或酒精依赖史。

2.方法:本研究采取横断面的病例-对照及前瞻性自身对照设计。(1)资料收集:由两名主任医师对所有患者做出临床诊断,符合DSM-5精神分裂症的诊断标准,同时评估患者的精神症状。由一名住院医师采用一般资料调查表详细收集患者和健康者的社会人口学资料、发病年龄、总病程、躯体情况等。采用PANSS评估患者精神症状的严重程度,量表分为阳性症状、阴性症状、一般精神病量表。PANSS减分率 $[\Delta \text{PANSS}=(\text{治疗前}-\text{治疗后})/(\text{治疗前}-30) \times 100\%]$ 越高,精神病症状改善越

明显。(2)血清VEGF测定:所有参与者(患者治疗前和药物治疗4周后及健康对照组)在上午8:00~9:00使用非抗凝管抽取空腹静脉血5 ml,样品在室温下保持1 h后通过离心机分离血清(3 000 \times g, 15 min),-80 $^{\circ}$ C低温保存。操作者(双盲)采用酶联免疫吸附试验方法对血清VEGF(DVE00; R&D Systems, Minneapolis, IN, USA)重复检测两次。血清VEGF检测的最低限为9 pg/ml。

3.统计学方法:运用SPSS 16.0统计软件包对数据进行分析。患者样本的人口和临床特点采用均数 \pm 标准差($\bar{x} \pm s$)表示。 t 检验或方差分析用于计算计量资料的差异, χ^2 检验用来比较计数资料的差异,Spearman和回归分析检验变量间相关性。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义,双侧检验。

二、结果

1.患者组和对照组一般资料的比较:见表1。两组的年龄、性别比例、文化、吸烟、体重指数差异均无统计学意义($P > 0.05$)。

表1 患者组与对照组一般资料的比较

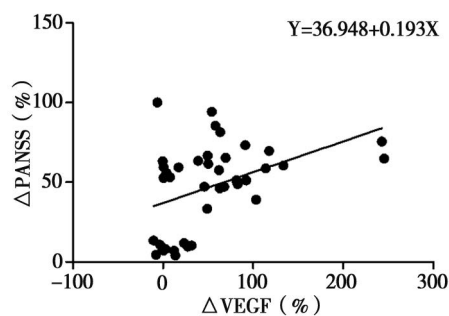
项目	患者组 (n=40)	对照组 (n=40)	t/χ^2 值	P值
年龄(岁, $\bar{x} \pm s$)	27.1 \pm 6.9	25.4 \pm 6.0	1.157	0.251
性别(例)				
男	18	22	0.800	0.371
女	22	18		
受教育年限(年, $\bar{x} \pm s$)	10.8 \pm 3.2	10.7 \pm 3.3	0.104	0.971
吸烟/非吸烟(例)	16/24	17/23	0.052	0.820
吸烟(支/d, $\bar{x} \pm s$)	6.8 \pm 1.8	6.1 \pm 1.8	1.156	0.257
体重指数(kg/m ² , $\bar{x} \pm s$)	24.7 \pm 3.5	24.0 \pm 3.5	0.839	0.404
发病年龄(年, $\bar{x} \pm s$)	23.4 \pm 7.1	-	-	-
病程(月, $\bar{x} \pm s$)	3.4 \pm 2.4	-	-	-

2.患者组治疗前后血清VEGF浓度和PANSS评分的比较:见表2。患者组治疗前血清VEGF水平 $[(331.8 \pm 80.1) \text{pg/ml}]$ 显著低于对照组 $[(506.1 \pm 211.5) \text{pg/ml}]$,服药后血清VEGF水平 $[(475.7 \pm 128.5) \text{pg/ml}]$ 较治疗前明显上升,差异有统计学意义($t=6.489, P < 0.01$),而与对照组差异无统计学意义($P > 0.05$)。两组男性[患者组:(478.2 \pm 129.0) pg/ml,对照组:(503.5 \pm 210.8) pg/ml]与女性[患者组:(473.5 \pm 126.8) pg/ml,对照组:(509.6 \pm 214.3) pg/ml]的血清VEGF浓度无显著差异($P > 0.05$),组间与性别间亦无交互作用($P=0.904$)。药物治疗后PANSS评分显著下降($P < 0.05$)。

表2 患者组治疗前后 PANSS 评分和血清 VEGF 水平比较($\bar{x} \pm s, n=40$)

时间	PANSS(分)				血清 VEGF(pg/ml)
	阳性症状	阴性症状	一般精神病理	总分	
治疗前	23.8 ± 5.7	19.1 ± 4.9	31.6 ± 5.5	74.5 ± 6.8	331.8 ± 80.1
治疗后	17.0 ± 5.6	13.8 ± 4.8	22.5 ± 7.2	53.2 ± 12.2	475.7 ± 128.5
t 值	6.729	5.774	8.046	9.888	6.489
P 值	< 0.05	< 0.05	< 0.05	< 0.05	< 0.05

3. 临床疗效与血清 VEGF 变化的相关分析: 见图 1。药物治疗后患者的 PANSS 总分减分率是 (47.0 ± 27.2)%, 血清 VEGF 增加率 [$\Delta sVEGF=(\text{治疗前}-\text{治疗后})/\text{治疗前} \times 100\%$] 的中位数是 47.5%, 四分位数间距是 75.4%。对患者临床疗效与血清 VEGF 进行 Spearman 相关分析, 结果表明阳性症状分、阴性症状分及一般精神病理分的减分率与血清 VEGF 变化均无相关性 ($r=0.212, 0.161, 0.047, P$ 均 > 0.05), 而 PANSS 总分减分率与血清 VEGF 变化呈正相关 ($r=0.439, P=0.005$), 进一步了解两者的依存关系进行回归分析, 回归系数有统计学意义 ($t=2.867, P=0.007$), 最后采用逐步回归分析控制年龄、性别、吸烟、体重指数、发病年龄和病程等混杂因素, 研究结果仍有统计学意义 ($t=3.574, P=0.012$)。

图1 药物疗效与血清 VEGF 变化的相关性($n=40$)

讨论 VEGF 是一种血管通透性因子, 在大脑中表达, 并参与神经生长、分化、生存、再生和保护等作用^[7]。Hino 等^[8]研究发现精神分裂症患者前额叶皮质血管内皮生长因子受体 2 (VEGF receptor 2, VEGFR2) (VEGF 最常见的受体, 参与了血管增生和神经营养的激活) 表达减少, 而磷酸化 Akt1 表达增加。VEGF 能保护血脑屏障、空间记忆和树突棘受损, 增加海马神经再生, 并能提高海马依赖的记忆^[4,9], 而首发精神分裂症患者左中侧海马回体积减小^[10]。这些发现表明 VEGF 对大海马的神经保护作用在精神分裂症发病机制中发挥着重要的作用。

动物模型和临床研究显示不同的抗抑郁药 [例如选择性 5-羟色胺再摄取抑制剂 (SSRIs) 或 5-羟

色胺和去甲肾上腺素再摄取抑制剂 (SNRIs)] 能促进海马和血清 VEGF 表达增加, 并对大鼠的神经和情绪行为有改善的作用^[11]。电休克治疗 (electroconvulsive therapy, ECT) 能显著上调海马和血清 VEGF 表达, 诱导静止的神经祖细胞增殖。而且, ECT 还能增加大脑中的神经细胞和血管内皮细胞表达及 VEGF 蛋白质浓度^[12]。最新的研究发现抗精神病药物能增加 VEGF 的血浆水平, 并和健康者比较差异无统计学意义^[5], 这些数据也支持 VEGF 直接参与精神类药物或非药物治疗的作用机制。

本研究发现药物治疗前精神分裂症患者血清 VEGF 水平显著低于健康对照, 这和 Lee 等^[5]的研究结果一致, 但也有不一致的结果, Di Nicola 等^[13]报道首次发作精神分裂症患者血清 VEGF 表达水平和健康对照组没有差异, 我国学者赵彬等^[14]发现未服药患者血清 VEGF 浓度高于健康者, 而 Lizano 等^[15]分别纳入了 3 组研究对象 (精神分裂症高危组、首发组和正常组), 并检测了所有被试者的 VEGF 血浆水平, 结果发现高危组 VEGF 水平高于健康者, 首发组和健康者差异无统计学意义。出现这些分歧的原因可能与被试者的种族、不同的检测部位、发病未治疗的时间长短等有关。而对慢性精神分裂症患者的研究表明患者血清 VEGF 高于健康对照^[16], 并且和前额叶皮质相关^[17], 因为纳入的研究对象都是一直服用精神类药物的慢性患者, 故不能排除药物对血清 VEGF 水平的影响。这些说明血清 VEGF 在精神分裂症患者患病的不同阶段有不同的作用机制。

本研究还发现抗精神病药物治疗 4 周后患者血清 VEGF 水平显著增高, 接近正常水平, 并且药物疗效和血清 VEGF 的增加呈正相关, 据此我们推测抗精神病药物的作用机制可能是通过提高血清 VEGF 表达而起到减轻精神症状的作用。目前有一个关于 VEGF 在抗抑郁药作用机制的假说——VEGF 表达能下调大脑血屏障中多重耐药性 p-糖蛋白的活性 (药物输出转运体), 导致大脑药物浓度增加, 从而发挥药物的活性作用^[18]。但是目前关于抗精神病

药物与 VEGF 的假说还不完善,未来可以扩大样本量进一步研究复发的或服药的精神分裂症患者与血清 VEGF 的关系及 VEGF 对药物疗效的预测作用。

本研究也有很多局限性,首先样本量偏小,其次还不清楚精神分裂症患者血清 VEGF 水平和脑脊液之间是否存在相关性,虽然目前有研究报道肺结核患者血清和脑脊液 VEGF 表达水平相平行^[19]。但是精神分裂症患者存在免疫机制异常,而 VEGF 和免疫系统相互影响^[20]。因此,我们推测 VEGF 浓度的增加是抵抗免疫紊乱而发挥着改善病情的作用。有综述表明运动锻炼能够影响老年人血液中的 VEGF 的表达^[21],但本研究没有调查和控制参与者的运动情况,故不能排除这方面的影响。总之,本研究结果表明精神分裂症患者血清 VEGF 水平降低,奥氮平治疗能够恢复精神分裂症患者的血清 VEGF 水平,临床疗效与血清 VEGF 变化呈正相关。提示血清 VEGF 水平适合作为精神分裂症的生物标志物,血清 VEGF 的增加可能是抗精神病治疗效果的相关指标。未来需要扩大样本量重复目前的研究方法。

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 研究准备、数据分析、论文撰写为肖文焕,资料收集为陈宽玉,样本预处理、酶联免疫吸附检测为肖文焕、叶飞,研究构思与设计、论文审校为张晓斌

参 考 文 献

- [1] Chan KY, Zhao FF, Meng S, et al. Prevalence of schizophrenia in China between 1990 and 2010 [J]. J Glob Health, 2015, 5(1): 010410. DOI: 10.7189/jogh.05.010410.
- [2] Chan KY, Zhao FF, Meng S, et al. Urbanization and the prevalence of schizophrenia in China between 1990 and 2010 [J]. World Psychiatry, 2015, 14(2): 251-252. DOI: 10.1002/wps.20222.
- [3] Misiak B, Stramecki F, Stańczykiewicz B, et al. Vascular endothelial growth factor in patients with schizophrenia: A systematic review and meta-analysis [J]. Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry, 2018, 86: 24-29. DOI: 10.1016/j.pnpbp.2018.05.005.
- [4] Licht T, Goshen I, Avital A, et al. Reversible modulations of neuronal plasticity by VEGF [J]. Proc Natl Acad Sci U S A, 2011, 108(12): 5081-5086. DOI: 10.1073/pnas.1007640108.
- [5] Lee BH, Hong JP, Hwang JA, et al. Alterations in plasma vascular endothelial growth factor levels in patients with schizophrenia before and after treatment [J]. Psychiatry Res, 2015, 228(1): 95-99. DOI: 10.1016/j.psychres.2015.04.020.
- [6] Murphy BP, Pang TY, Hannan AJ, et al. Vascular endothelial growth factor and brain-derived neurotrophic factor in quetiapine treated first-episode psychosis [J]. Schizophr Res Treatment, 2014, 2014: 719395. DOI: 10.1155/2014/719395.
- [7] Ferrara N, Davis-Smyth T. The biology of vascular endothelial growth factor [J]. Endocr Rev, 1997, 18(1): 4-25. DOI: 10.1210/edrv.18.1.0287.
- [8] Hino M, Kunii Y, Matsumoto J, et al. Decreased VEGFR2 expression and increased phosphorylated Akt1 in the prefrontal cortex of individuals with schizophrenia [J]. J Psychiatr Res, 2016, 82: 100-108. DOI: 10.1016/j.jpsychires.2016.07.018.
- [9] Taylor SL, Trudeau D, Arnold B, et al. VEGF can protect against blood brain barrier dysfunction, dendritic spine loss and spatial memory impairment in an experimental model of diabetes [J]. Neurobiol Dis, 2015, 78: 1-11. DOI: 10.1016/j.nbd.2015.03.022.
- [10] Hu M, Li J, Eyler L, et al. Decreased left middle temporal gyrus volume in antipsychotic drug-naïve, first-episode schizophrenia patients and their healthy unaffected siblings [J]. Schizophr Res, 2013, 144(1/3): 37-42. DOI: 10.1016/j.schres.2012.12.018.
- [11] Ventriglia M, Zanardini R, Pedrini L, et al. VEGF serum levels in depressed patients during SSRI antidepressant treatment [J]. Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry, 2009, 33(1): 146-149. DOI: 10.1016/j.pnpbp.2008.11.009.
- [12] Minelli A, Zanardini R, Abate M, et al. Vascular Endothelial Growth Factor (VEGF) serum concentration during electroconvulsive therapy (ECT) in treatment resistant depressed patients [J]. Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry, 2011, 35(5): 1322-1325. DOI: 10.1016/j.pnpbp.2011.04.013.
- [13] Di Nicola M, Cattaneo A, Hepgul N, et al. Serum and gene expression profile of cytokines in first-episode psychosis [J]. Brain Behav Immun, 2013, 31: 90-95. DOI: 10.1016/j.bbi.2012.06.010.
- [14] 赵彬, 王焕林, 高志勤, 等. 未服药精神分裂症患者血清血管内皮生长因子和成纤维细胞生长因子 2 水平的变化 [J]. 中华精神科杂志, 2014, 47(4): 217-220. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1006-7884.2014.04.006.
- [15] Zhao B, Wang HL, Gao ZQ, et al. Increased serum levels of vascular endothelial growth factor and fibroblast growth factor 2 in drug-naïve patients with schizophrenia [J]. Chin J Psychiatry, 2014, 47(4): 217-220.
- [16] Lizano PL, Keshavan MS, Tandon N, et al. Angiogenic and immune signatures in plasma of young relatives at familial high-risk for psychosis and first-episode patients: A preliminary study [J]. Schizophr Res, 2016, 170(1): 115-122. DOI: 10.1016/j.schres.2015.12.001.
- [17] Balóššev R, Koido K, Vasar V, et al. Inflammatory, cardio-metabolic and diabetic profiling of chronic schizophrenia [J]. Eur Psychiatry, 2017, 39: 1-10. DOI: 10.1016/j.eurpsy.2016.05.010.
- [18] Pillai A, Howell KR, Ahmed AO, et al. Association of serum VEGF levels with prefrontal cortex volume in schizophrenia [J]. Mol Psychiatry, 2016, 21(5): 686-692. DOI: 10.1038/mp.2015.96.
- [19] Hawkins BT, Sykes DB, Miller DS. Rapid, reversible modulation of blood-brain barrier P-glycoprotein transport activity by vascular endothelial growth factor [J]. J Neurosci, 2010, 30(4): 1417-1425. DOI: 10.1523/JNEUROSCI.5103-09.2010.
- [20] Husain N, Awasthi S, Haris M, et al. Vascular endothelial growth factor as a marker of disease activity in neurotuberculosis [J]. J Infect, 2008, 56(2): 114-119. DOI: 10.1016/j.jinf.2007.11.004.
- [21] Horváth S, Mirnics K. Immune system disturbances in schizophrenia [J]. Biol Psychiatry, 2014, 75(4): 316-323. DOI: 10.1016/j.biopsych.2013.06.010.
- [22] Vital TM, Stein AM, de Melo Coelho FG, et al. Physical exercise and vascular endothelial growth factor (VEGF) in elderly: A systematic review [J]. Arch Gerontol Geriatr, 2014, 59(2): 234-239. DOI: 10.1016/j.archger.2014.04.011.

(收稿日期: 2018-04-09)

(本文编辑: 戚红丹)