

· 精神分裂症专题 ·

IL-6在不同病程精神分裂症患者中的差异以及与认知的关系

刘莹 李美娟 高莹 仇玉莹 赵永萍 李洁

300222 天津市安定医院青少年心理科

通信作者: 李洁, Email: jieli@tjmhc.com

DOI: 10.3969/j.issn.1009-6574.2019.03.010

【摘要】目的 探索IL-6在不同病程的精神分裂症患者中的差异,以及IL-6水平与认知损害的相关性。**方法** 研究采取横断面调查,将65例单一服用奥氮平治疗的精神分裂症患者根据病程分为中病程组(1~10年,33例)和长病程组(>10年,32例)。采集患者的基本信息,使用阳性与阴性症状量表评定精神症状,使用连线测试、符号编码测试、霍普金斯词语学习测验、简易视觉空间记忆测验、持续操作测验进行认知检测,采集患者血样检测血清IL-6水平。**结果** (1)中病程组和长病程组血清IL-6水平分别为3.05(1.67, 4.26)pg/ml、1.62(1.52, 3.43)pg/ml,两组间差异有统计学意义($Z=-3.09, P<0.05$);(2)仅长病程组血清IL-6水平与连线测试得分存在负相关性($r=-0.39, P<0.05$)。**结论** 不同病程的患者IL-6水平存在显著差异,在病程 ≥ 10 年的患者中IL-6水平可能与执行功能存在负相关。

【关键词】 精神分裂症; 白细胞介素6; 认知损害; 病程

Difference of serum interleukin-6 level in schizophrenic patients with different illness duration and their relationship with cognition impairment Liu Ying, Li Meijuan, Gao Ying, Qiu Yuying, Zhao Yongping, Li Jie

Psychological Department of Children and Adolescents, Tianjin Mental Health Center, Tianjin 300222, China

Corresponding author: Li Jie, Email: jieli@tjmhc.com

【Abstract】Objectives To investigate the differences of serum interleukin-6 (IL-6) level in schizophrenic patients with different illness duration, and the correlation between serum IL-6 level and cognitive impairment. **Methods** The cross-sectional study was conducted. A total of 65 schizophrenic patients treated with olanzapine monotherapy were enrolled in the study. All the patients were grouped into two groups: the

Xu ZY, Dong MJ, Fang XM. Effect of Music Therapy on Quality of Life, Social Performance, and Self-esteem in Patients with Chronic Schizophrenia[J]. Neural Injury and Functional Reconstruction, 2018, 13(6): 282-283, 288.

[15] 付荣, 王维. 音乐治疗对精神分裂症康复期患者社会功能的影响[J]. 中国社区医师, 2018, 34(8): 77-78. DOI: 10.3969/j.issn.1007-614x.2018.08.047.

Fu R, Wang W. Influence of music therapy on social function in patients with schizophrenia in rehabilitation period[J]. Chinese Community Doctors, 2018, 34(8): 77-78.

[16] 张书鸣, 王津涛, 邓伟. 音乐治疗的临床应用与挑战[J]. 医学与哲学, 2017, 38(18): 69-74. DOI: 10.12014/j.issn.1002-0772.2017.09b.21.

Zhang SM, Wang JT, Deng W. The Clinical Application and Challenges of Music Therapy[J]. Medicine and Philosophy, 2017, 38(18): 69-74.

[17] 田红梅, 钮伟芳, 刘平, 等. 心理情景剧对慢性精神分裂症患者共情能力的影响[J]. 中国全科医学, 2014, 17(32): 3796-3799. DOI: 10.3969/j.issn.1007-9572.2014.32.005.

Tian HM, Niu WF, Liu P, et al. Influences of Psychological Sitcom on Empathy of Chronic Schizophrenics[J]. Chinese

General Practice, 2014, 17(32): 3796-3799.

[18] Bonfils KA, Lysaker PH, Minor KS, et al. Empathy in schizophrenia: A meta-analysis of the Interpersonal Reactivity Index[J]. Psychiatry Res, 2017, 249: 293-303. DOI: 10.1016/j.psychres.2016.12.033.

[19] 张凤凤, 董毅, 汪凯, 等. 精神分裂症患者共情能力及其与执行功能的关系[J]. 中华行为医学与脑科学杂志, 2010, 19(5): 408-411. DOI: 10.3760/ema.j.issn.1674-6554.2010.05.008.

Zhang FF, Dong Y, Wang K, et al. An association study of empathy and executive function in schizophrenic patients[J]. Chin J Behav Med & Brain Sci, 2010, 19(5): 408-411.

[20] 盛嘉玲, 孔令芳, 沈怡, 等. 角色扮演法在慢性精神分裂症患者社交训练中的应用[J]. 中国康复, 2012, 27(3): 229-231. DOI: 10.3870/zgkf.2012.03.029.

Sheng JL, Kong LF, Shen Y, et al. Application of role playing method in social training of patients with chronic schizophrenia[J]. Chinese Journal of Rehabilitation, 2012, 27(3): 229-231.

(收稿日期: 2018-11-02)

(本文编辑: 戚红丹)

medium course group (1-10 years, $n=33$) and the long course group (> 10 years, $n=32$). The basic information of patients was collected. Positive and Negative Symptoms Scale (PANSS) was applied to evaluate the psychiatric symptoms. Cognitive tests were carried out using Trail Making Test (TMT), Brief Assessment of Cognition in Schizophrenia (BACS), Hopkins Verbal Learning Test-revised (HVLTR), Brief Visuospatial Memory Test-revised (BVMT-R) and Continuous Performance Test-identical pair test (CPT-IP). The serum IL-6 level of all patients were measured. **Results** (1) The level of IL-6 in the medium course group and the long course group was 3.05 (1.67, 4.26) pg/ml and 1.62 (1.52, 3.43) pg/ml respectively, and the difference was statistically significant ($Z=-3.09$, $P < 0.05$). (2) There was a negative correlation between IL-6 and the TMT score in the long course group ($r=-0.39$, $P < 0.05$). **Conclusions** There are significant differences in IL-6 levels among patients with different course of disease. IL-6 levels may be negatively correlated with executive function in patients with course of disease more than 10 years.

【Key words】 Schizophrenia; Interleukin-6; Cognitive impairment; Illness duration

精神分裂症是一种常见重性精神疾病,但其病理生理学机制尚不清楚,近年来人们发现精神分裂症和免疫系统之间存在相互作用^[1-2]。尸检研究发现,精神分裂症患者前额叶神经元和脉管系统中存在过度活化的小胶质细胞,并且有炎性标记物表达的增高^[3]。白细胞介素-6(interleukin-6, IL-6)是一种B细胞分化因子,通过激活B细胞诱导抗体产生。IL-6促进B细胞分化,促进T细胞的增殖和活化,并调节急性炎症^[4]。IL-6通过增强海马回和前额叶皮质的多巴胺能和血清素能转换来作用于儿茶酚胺的神经传递^[5]。有研究显示精神分裂症患者血清、脑脊液中存在IL-6水平改变,且与症状存在关联,但研究结果尚不一致,且缺乏在不同病程的患者中炎症因子水平变化与认知的相关研究^[6]。故本研究目的在于探索不同病程的精神分裂症患者血清IL-6水平与认知功能受损间的联系。

一、对象与方法

1. 研究对象: 纳入天津市安定医院2014年7月至2015年11月住院的精神分裂症患者。根据病程分为两组,将病程 > 10 年定义为长病程组,病程1~10年定义为中长病程组。入组标准:(1)符合DSM-IV关于精神分裂症的诊断标准;(2)年龄18~65岁的住院患者,性别不限;(3)仅使用奥氮平单一抗精神病药物治疗,且剂量稳定4周及以上;(4)患者及其监护人对本研究知情同意,共同签署知情同意书。排除标准:(1)目前或者既往患有除精神分裂症以外的符合DSM-IV的其他精神疾病诊断者;(2)有严重的躯体疾病,包括未控制的高血压、严重的心血管、脑血管、肺部疾病、甲状腺疾病等;(3)除药物治疗外,存在其他治疗,如无抽搐电休克等治疗;(4)存在自杀或自残的危险,或其他相应特征;(5)近1个月内有物质滥用,如酒精、各种毒品;(6)妊娠期、哺乳期妇女,或者育龄期妇女试验前

尿HCG检查结果阳性者;(7)近2周内使用抗生素或者非甾体类抗感染药者。此研究经过天津市安定医院伦理委员会审查通过,所有受试者对本研究均知情同意。

纳入65例住院精神分裂症患者。两组性别、奥氮平剂量比较差异无统计学意义($P > 0.05$);年龄差异有统计学意义($P < 0.05$)。基本资料见表1。

表1 两组精神分裂症患者基本资料的比较

项目	中长病程组 ($n=33$)	长病程组 ($n=32$)	t/χ^2 值	P 值
年龄(岁, $\bar{x} \pm s$)	37.18 \pm 10.95	47.56 \pm 8.10	-4.35	<0.01
奥氮平(mg/d, $\bar{x} \pm s$)	12.04 \pm 5.01	11.64 \pm 4.24	0.33	0.74
PANSS总分(分, $\bar{x} \pm s$)	82.87 \pm 13.24	86.54 \pm 14.65	-1.05	0.29
性别(例, %)				
男	8(24.24)	14(43.75)		
女	25(75.76)	18(56.25)	2.76	0.12

2. 一般资料的收集: 包括姓名、性别、年龄、婚姻、教育程度、吸烟史、病程等。

3. 临床症状及认知功能的评定: 由2名经过系统培训的主治医师采用阳性与阴性症状量表(Positive and Negative Syndrome Scale, PANSS)评定患者的临床症状,采用连线测试(Trail Making Test, TMT)、符号编码测试(Brief Assessment of Cognition in Schizophrenia, BACS)、霍普金斯词语学习测验(Hopkins Verbal Learning Test-revised, HVLTR)、简易视觉空间记忆测验(Brief Visuospatial Memory Test-revised, BVMT-R)、持续操作测验(Continuous Performance Test-identical pair test, CPT)来评定认知功能。研究开始前对评定人员进行量表一致性培训,使组内相关系数(intraclass correlation coefficient, ICC) ≥ 0.75 ,方可实施。

研究量表:(1)PANSS: 用来评定各种精神分裂

症其症状的严重级别,采取1~7的7级评分法,包括阳性症状量表、阴性症状量表、一般精神病理量表。总分30~210分,分数越高,症状越严重。(2)TMT:用来测试受试者的排序认知、眼手的协调、注意、心理运算速度、对空间的知觉,以及思维灵活等多方面的水平。(3)BACS:该测验主要测查受试者转换知觉、注意选择、对习惯性反应模式抑制的水平,左额叶的功能可由此评估。(4)HVLt-R:用于测试学习和及时回忆词语信息的能力、保持能力、再生能力。(5)BVMT-R:用于测试受试者学习快慢、短时回忆、回忆延迟和视觉空间再认方面的能力。(6)持续操作测验(Continuous Performance Test, CPT),主要测试受试者持续注意水平,通常可以反映注意维持能力、抑制能力及冲动性。

4.血清IL-6测定:取清晨空腹血5 ml,抗凝血样立即置0~4℃保存,当天离心(2 000 r/min, 15 min),取出血清置于-80℃条件下保存待测。IL-6的测定使用IL-6诊断试剂(罗氏)。

5.统计学方法:采用SPSS 18.0软件进行统计分析。正态连续变量以均数±标准差($\bar{x} \pm s$)表示,组间比较使用t检验;非正态连续变量以中位数(四分位数)[$M(P_{25}, P_{75})$]表示,组间比较使用秩和检验,分类变量使用 χ^2 检验。IL-6水平为非正态分布,故其与认知之间的相关分析使用Spearman相关分析,并以药物剂量和PANSS分作为协变量进行偏相关分析, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

二、结果

1.两组IL-6水平及认知检测结果比较:见表2。两组血清IL-6水平比较差异有统计学意义($P < 0.05$)。而认知检测两组差异无统计学意义($P > 0.05$)。

2.两组IL-6水平与各认知检测结果的相关分析:见表3、4。在长病程组中IL-6与TMT及HVLt-R测验得分呈负相关($P < 0.05$)。偏相关结果发现在长病程组中IL-6与TMT测验得分仍呈负相关($P < 0.05$)。

讨论 目前关于精神分裂症患者IL-6水平的研究结果并不一致。一些研究表明精神分裂症患者并

未表现出在中枢神经系统^[7]和血清^[8]中有IL-6水平的异常改变。有些研究在精神分裂症患者的脑脊液中检测到IL-6水平的升高^[9]。最早关于精神分裂症患者细胞因子水平的荟萃分析指出患者血清IL-6水平升高^[10],Ganguli等^[11]观察到了血清IL-6水平与病程的正相关关系。但近几年的荟萃分析指出,仅在首发精神分裂症和急性复发患者中发现了血清IL-6水平升高,并指出其可作为精神分裂症的状态标志物^[12]。我们的研究结果显示,精神分裂症患者中长病程组血清IL-6水平高于长病程组。与Borovcanin等^[13]的研究结果一致,其研究显示,与健康对照相比,只有较年轻的精神分裂症患者表现出了较高的血清IL-6水平。因此, Potvin等^[10]假设精神分裂症患者IL-6水平的波动可能与其发病机制有关。考虑到所有这些因素,在精神分裂症的疾病发展过程中标记确切的时期是非常重要的。

本研究结果还显示在长病程组中IL-6与TMT测试得分呈负相关。许多研究认为精神分裂症患者认知功能障碍的核心是执行功能障碍。神经心理学的相关研究证据显示前额叶皮层功能与执行过程的实现有着密不可分的关系,如果前额叶皮层受到损伤,会表现出相对减弱的组织、判断、计划和决策能力,以及认知损害和行为抑制^[14]。TMT是常见的执行功能测验,反映快速视觉搜索、视觉空间排序和认知定势转移。大量证据表明血清IL-6水平可能影响认知功能。对健康成年人的研究表明IL-6血浆水平与及执行功能^[15]呈负相关。可能与IL-6促进了儿茶酚胺能神经元的存活,同时刺激了海马和前额叶皮层的血清素能和多巴胺能传递相关。Weaver等^[16]研究发现,血浆中IL-6水平升高同认知功能损害有密切的关系,是导致认知障碍的危险因素。研究表明,脑内免疫炎症反应在衰老过程中扮演重要角色,老化与细胞因子及炎症标记物增加有关,年龄相关的免疫系统变化即免疫衰老导致细胞因子分泌增加,这是慢性炎症的主要原因,这种现象被称为“炎症衰老”^[17]。本研究中,长病程组则更多表现为慢性低水平炎症状态。长病程组IL-6水平与

表2 两组精神分裂症患者IL-6水平及认知检测结果比较 [$M(P_{25}, P_{75})$]

组别	例数	IL-6(pg/ml)	TMT(分)	BACS(分)	HVLt-R(分)	BVMT-R(分)	CPT(分)
中长病程组	33	3.05(1.67, 4.26)	19.90(12.00, 25.00)	27.03(27.00, 32.50)	36.28(33.00, 40.00)	44.29(44.14, 53.50)	32.00(32.00, 34.00)
长病程组	32	1.62(1.52, 3.43)	19.90(16.50, 19.90)	27.03(24.50, 27.03)	36.28(33.25, 36.28)	44.29(42.00, 44.29)	32.00(32.00, 32.00)
Z值		-3.09	-0.38	-1.233	-0.502	-0.994	-0.477
P值		0.002	0.699	0.218	0.616	0.320	0.634

表3 两组血清IL-6水平与认知检测结果的相关分析

量表	中长病程组IL-6		长病程组IL-6	
	r值	P值	r值	P值
TMT	-0.02	0.88	-0.39	0.02
BACS	0.15	0.39	-0.20	0.25
HVLT-R	0.06	0.70	-3.72	0.03
BVMT-R	-0.10	0.56	-0.14	-0.03
CPT	0.09	0.59	0.42	0.83

表4 长病程组血清IL-6水平与TMT、HVLT-R偏相关分析

项目	TMT		HVLT-R	
	r值	P值	r值	P值
IL-6	-0.39	0.03	-0.30	0.10

TMT呈负相关,其中可能同时包含年龄和慢性炎症状态对认知,尤其是执行功能的影响。

本研究探讨不同病程患者血清IL-6水平对认知功能的影响,但仍存在不足的方面,如样本量较小、病程划分不够细致。今后,我们将进一步扩大样本量,将病程细分为更多疾病时期亚组,深入探讨免疫炎症因子与认知功能的相关性,为制定不同病程精神分裂症的治疗策略提供更有针对性的方向。

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 试验设计为李洁,研究实施为刘莹、高营、赵永萍,资料收集为刘莹、仇玉莹、赵永萍,论文撰写为刘莹,李美娟审核

参 考 文 献

- [1] Miller BJ, Goldsmith DR. Towards an Immunophenotype of Schizophrenia: Progress, Potential Mechanisms, and Future Directions[J]. *Neuropsychopharmacology*, 2017, 42(1): 299-317. DOI: 10.1038/npp.2016.211.
- [2] 代文瑾,张媛,尚翠华,等.急性发作精神分裂症患者血清前炎症因子与临床特征的关系[J]. *神经疾病与精神卫生*, 2017, 17(8): 558-561. DOI: 10.3969/j.issn.1009-6574.2017.08.007.
Dai WJ, Zhang Y, Shang CH, et al. Relationship between clinical traits and pro-inflammatory factors in acute episode patients with schizophrenia[J]. *Journal of Neuroscience and Mental Health*, 2017, 17(8): 558-561.
- [3] Khandaker GM, Dantzer R. Is there a role for immune-to-brain communication in schizophrenia[J]. *Psychopharmacology (Berl)*, 2016, 233(9): 1559-1573. DOI: 10.1007/s00213-015-3975-1.
- [4] Taher TE, Bystrom J, Ong VH, et al. Intracellular B Lymphocyte Signalling and the Regulation of Humoral Immunity and Autoimmunity[J]. *Clin Rev Allergy Immunol*, 2017, 53(2): 237-264. DOI: 10.1007/s12016-017-8609-4.
- [5] Hama T, Kushima Y, Miyamoto M, et al. Interleukin-6 improves

the survival of mesencephalic catecholaminergic and septal cholinergic neurons from postnatal, two-week-old rats in cultures[J]. *Neuroscience*, 1991, 40(2): 445-452. DOI: 10.1016/0306-4522(91)90132-8.

- [6] Erta M, Quintana A, Hidalgo J. Interleukin-6, a major cytokine in the central nervous system[J]. *Int J Biol Sci*, 2012, 8(9): 1254-1266. DOI: 10.7150/ijbs.4679.
- [7] Lee EE, Hong S, Martin AS, et al. Inflammation in Schizophrenia: Cytokine Levels and Their Relationships to Demographic and Clinical Variables[J]. *Am J Geriatr Psychiatry*, 2017, 25(1): 50-61. DOI: 10.1016/j.jagp.2016.09.009.
- [8] Cazzullo CL, Sacchetti E, Galluzzo A, et al. Cytokine profiles in drug-naive schizophrenic patients[J]. *Schizophr Res*, 2001, 47(2-3): 293-298. DOI: 10.1016/S0920-9964(00)00046-3.
- [9] Schwieler L, Larsson MK, Skogh E, et al. Increased levels of IL-6 in the cerebrospinal fluid of patients with chronic schizophrenia--significance for activation of the kynurenine pathway[J]. *J Psychiatry Neurosci*, 2015, 40(2): 126-133. DOI: 10.1503/jpn.140126.
- [10] Potvin S, Stip E, Sepehry AA, et al. Inflammatory cytokine alterations in schizophrenia: a systematic quantitative review[J]. *Biol Psychiatry*, 2008, 63(8): 801-808. DOI: 10.1016/j.biopsych.2007.09.024.
- [11] Ganguli R, Yang Z, Shurin G, et al. Serum interleukin-6 concentration in schizophrenia: elevation associated with duration of illness[J]. *Psychiatry Res*, 1994, 51(1): 1-10. DOI: 10.1016/0165-1781(94)90042-6.
- [12] Miller BJ, Buckley P, Seabolt W, et al. Meta-analysis of cytokine alterations in schizophrenia: clinical status and antipsychotic effects[J]. *Biol Psychiatry*, 2011, 70(7): 663-671. DOI: 10.1016/j.biopsych.2011.04.013.
- [13] Borovcanin MM, Jovanovic I, Radosavljevic G, et al. Interleukin-6 in Schizophrenia-Is There a Therapeutic Relevance[J]. *Front Psychiatry*, 2017, 8: 221. DOI: 10.3389/fpsy.2017.00221.
- [14] Husa AP, Moilanen J, Murray GK, et al. Lifetime antipsychotic medication and cognitive performance in schizophrenia at age 43 years in a general population birth cohort[J]. *Psychiatry Res*, 2017, 247: 130-138. DOI: 10.1016/j.psychres.2016.10.085.
- [15] Marsland AL, Petersen KL, Sathanoori R, et al. Interleukin-6 covaries inversely with cognitive performance among middle-aged community volunteers[J]. *Psychosom Med*, 2006, 68(6): 895-903. DOI: 10.1097/01.psy.0000238451.22174.92.
- [16] Weaver JD, Huang MH, Albert M, et al. Interleukin-6 and risk of cognitive decline: MacArthur studies of successful aging[J]. *Neurology*, 2002, 59(3): 371-378. DOI: 10.1212/WNL.59.3.371.
- [17] Pangrazzi L, Meryk A, Naismith E, et al. "Inflamm-aging" influences immune cell survival factors in human bone marrow[J]. *Eur J Immunol*, 2017, 47(3): 481-492. DOI: 10.1002/eji.201646570.

(收稿日期: 2019-01-20)

(本文编辑: 戚红丹)