

早期躯体感染致发精神障碍可能机制的研究进展

周婷璇 肖春风

161006 齐齐哈尔医学院精神卫生学院

通信作者:肖春风, Email: springwindxiao@163.com

DOI: 10.3969/j.issn.1009-6574.2019.05.024

【摘要】 精神障碍是一类病因复杂的多基因遗传疾病,对精神障碍发病机制的探求一直是研究的热点内容。大量证据证实,早期躯体感染与精神障碍的发生存在密切相关性,提示早期躯体感染可能在精神障碍发生发展过程中起到不可忽视的作用。现通过复习既往相关文献,整理和综述早期躯体感染致发精神障碍的可能机制。

【关键词】 精神障碍; 感染; 免疫; 综述

Research progress of the pathogenesis of early physical infection and mental disorders

Zhou Tingxuan, Xiao Chunfeng

Faculty of Mental Health, Qiqihar Medical University, Qiqihar 161006, China

Corresponding author: Xiao Chunfeng, Email: springwindxiao@163.com

【Abstract】 Mental disorders are a type of multi-gene genetic diseases with complex etiology. The exploration of the pathogenesis of mental disorders has always been a major research topic. Extensive empirical evidence reveals that early physical infection is closely related to the occurrence of mental disorders, suggesting that early physical infection may play an indispensable role in the development of mental disorders. The purpose of this paper is to review the research on the association between early physical infections and mental disorders and explore the pathogenesis of early physical infections and mental disorders.

【Key words】 Mental disorder; Infection; Immune; Review

既往研究证实,早期严重感染可显著增加精神障碍患病风险^[1-5]。早期感染是相对于精神障碍发病时点而言,往往在躯体感染多年后,甚至数十年后相关精神障碍方才起病,不同于感染致发的精神障碍合并症。此处述及的精神障碍涵括精神分裂症^[1-2]、心境障碍^[3]、广泛性焦虑障碍和强迫症^[4-5]等。过去开展的研究针对的感染类型均为需要入院的严重感染,涵盖的感染类型并不全面。近期的一项人群队列研究^[6]将仅服用抗菌药物治疗的感染纳入了研究范围,结果发现,需要住院治疗感染(严重感染)和抗菌药物治疗感染(非严重感染)均与各类精神障碍发病风险的增加密切相关,并可显著增加患者因症状复发再次接受抗精神病治疗的风险。在研究纳入的诸多精神障碍疾病中,尤以精神分裂症谱系障碍、强迫症、人格和行为障碍、智力缺陷、孤独症谱系障碍、注意力缺陷/多动障碍、对立违抗性障碍和抽动障碍的发生与感染的相关性最大。早期躯体感染与各类精神障碍发病间的密切关联已被证

实,就现有研究成果来看,先前对感染可能直接通过病灶毒素直接影响中枢神经系统(central nervous system, CNS)致病的认识稍有局限,本文旨在综述早期躯体感染与精神障碍发病机制的最新进展,促进学术研究和临床全面认识。

一、早期躯体感染对CNS造成的直接损害

外周感染可以影响CNS功能,有研究证实^[6],外周感染的范围和严重程度与各类精神障碍发病风险呈正相关。Khandaker等^[7]通过人群纵向研究发现,儿童期高IL-6水平可使个体在青少年早期发展为抑郁和其他精神障碍的风险显著增加,高IL-6基线水平与患者18岁时精神病体验和障碍发生风险的显著增加密切相关(精神病体验:校正后 $OR=1.81$, $95\%CI=1.01 \sim 3.28$; 精神障碍:校正后 $OR=2.40$, $95\%CI=0.88 \sim 6.22$),说明炎症因子和精神障碍起病及病情发展间存在显著关联。有学者指出^[8],血源性细胞因子可以通过直接转运和间接转运两种运输方式通过血脑屏障进入脑脊液以及脑和脊髓的

间质液,从而对CNS产生直接影响进而调节CNS生理功能。IL-1 α 、IL-1 β 、IL-1ra、IL-6和TNF- α 均可通过可饱和的运输机制从外周血液运输到CNS,而IL-2则不通过可饱和的运输机制通过血脑屏障。IL-1 α 、IL-1 β 和IL-1ra在大部分脑区的血-脑摄取是非选择性的,但脑隔后部对IL-1 α 的血-脑摄取则呈选择性。IL-6和TNF- α 利用的可饱和的运输机制之间有些许差异,两者与IL-1系统所基于的同类机制也有区别。进入大脑的血源性细胞因子量往往中等适宜,但与水溶性化合物(如吗啡)的可进入量不相上下,这一数量足以影响大脑功能。Quan等^[9]的一项研究发现,在外周注射脂多糖后,起始的脑IL-1活动需要的IL-1产生于血脑屏障上分布的有关细胞以及脑室周围器官,而维持脑IL-1活动的IL-1来源于胶质细胞。

二、早期躯体感染所致免疫系统异常的精神障碍致发作用

自身免疫病、胃肠道疾病和精神分裂症三者间有着密切相关性。Severance等^[10]通过复习文献整理了三者间的具体联系,并尝试靶定了与精神分裂症可能有关的若干风险因子。多项流行病学调查已经确定了精神分裂症和自身免疫病(包括肠源性腹腔疾病)的关联,并指出小麦面筋和牛乳酪蛋白也可增加易感个体的非腹腔食物敏感性。共病胃肠道炎症伴随有对食物抗原的体液免疫,常常病发于精神分裂症早期,目前认为与抗精神病药物产生的运动效应并不相关。炎症可以影响肠道内皮通透性,促使肠道细菌进入体循环。例如,嗜神经性肠道病原体弓形虫感染将会造成炎症性胃肠环境,这一过程将启动机体的固有免疫,包括补体C1q的激活,而补体C1q可在大脑的突触中发挥生理效应。

Akaltun等^[4]通过研究发现,在儿童和青少年群体中,指示弓形虫感染史的血清弓形虫IgG抗体阳性结果可提示患者广泛性焦虑障碍发病风险增加4.171倍、强迫症发病风险增加4.846倍。这就说明,免疫系统激活对精神障碍起到很大程度的致发作用。肠道微生物群的丰富和多样性有助于食物消化、参与炎症反应并且可以调节肠道通透性和生理行为。饮食中核心细菌成分的改变或可以解释面筋消化能力的下降,并可以在一定程度上说明为何在某些情况下的移民行为是精神分裂症的一大风险因素。甘露聚糖结合凝集素(MBL)和甘露聚糖结合凝集素相关丝氨酸蛋白酶-2(MASP-2)是天然免疫系统的重要组成部分,相关缺陷可能导致感染或自身

免疫性疾病^[11-13]。双相障碍和惊恐障碍均与炎症反应和感染相关。Foldager等^[14]发现,惊恐障碍与MBL缺陷显著相关。自身免疫缺陷可导致精神障碍发病风险显著增加。

三、免疫系统调节基因与精神障碍的密切相关性
精神病基因组学联合会精神分裂症工作组^[15]报告了108个与精神分裂症相关的基因位点,发现与精神分裂症相关的多数基因在机体组织中的表达与免疫功能密切相关。有研究指出^[16],精神分裂症在群体水平上最强的遗传关联涉及主要组织相容性复合体(MHC)位点的变异,这种遗传关联来源于许多补体C4基因的结构等位基因,这些C4等位基因造成了脑内C4A和C4B表达水平的不同。人C4蛋白定位于神经元突触、树突、轴突和细胞体。动物实验表明^[17],在小鼠出生后的发育过程中,补体C4介导着神经突触的清除。Sekar等^[17]通过复习文献得出,精神分裂症病程发展中往往伴有补体活动的过度活跃,揭示了精神分裂症患者脑内神经突触消减的原因。此外,免疫调节基因导致的感染的基因易感性在致发精神障碍过程中发挥了重要作用,但感染本身对个体CNS的影响要远大于个体感染的基因易感性。

四、抗感染药物对CNS的影响

感染治疗使用的抗感染药物也是导致精神障碍发生的一大风险因素,这是因为抗感染药物可以影响肠道微生物菌群,导致肠道微生物菌群环境失衡^[10]。早期躯体感染后使用抗菌药物做长期治疗,一方面,肠道微生物菌群紊乱可以经由迷走神经通路影响大脑机能^[9];另一方面,这种病理情况也将通过对血脑屏障的影响对大脑造成损害^[18]。以上两个方面均可使个体精神障碍发病风险明显增加。

五、小结

通过复习文献可以发现,早期躯体感染(包括需住院治疗感染和抗菌药物治疗感染)可显著增加精神障碍发生风险,可能机制有:(1)感染后产生的炎症介质可穿透血脑屏障对大脑造成损伤;(2)免疫激活和免疫缺陷对大脑造成间接影响;(3)免疫系统调节基因,尤其是固有免疫调节基因的缺陷;(4)感染使用的抗感染药物造成肠道菌群环境失衡,继而通过迷走神经通道和血脑屏障对大脑造成损害。有研究指出^[19],精神分裂症的发生或与脑外慢性隐性细菌性感染相关。脑外感染灶缓慢释放的毒素可以穿透血脑屏障进入大脑,对大脑造成毒素性损伤,影响大脑机能,增加精神分裂症患病风险。该研究通

过分析还发现,在致病过程中,心理因素是诱因,遗传因素是易感因素。限于当时可依据文献数量有限,这一研究提出的假说局限性明显,尝试论述的具体机制理论性也较为单薄。综述既往研究有理由推断,脑外慢性隐性细菌性感染确实参与了精神障碍的发生发展,但介导疾病发生发展的主要因素并非病灶毒素本身,而是机体在感染后产生的一组炎性介质,以及免疫激活后产生的相关补体。林举达等^[20]的临床研究使用抗菌药物实现了精神分裂症的成功治疗,研究结论将治疗成功的原因主要归结于抗菌药物的抗感染作用,由此一定程度上肯定了感染的精神障碍致病作用,但这些研究不可避免地忽视了抗感染药物的致病作用。未来的研究应该重视对感染和抗感染两者关系的理论辩证,注意两者具有精神障碍致病性的共同特点。

脑肠轴是胃肠道疾病、肠源性腹腔疾病(自身免疫病类型)、抗感染药物致发精神障碍的共同途径,其重要理论意义可见一斑。要想实现对上述脑外因素的早期干预控制,继续深入探索脑肠轴的参与机制十分必要,脑肠轴或可成为早期干预精神障碍的重要靶点。本研究通过复习文献还发现,感染致发精神障碍的研究大多针对精神分裂症,而针对其他精神障碍的研究数量相对较少,未来研究可就早期感染与其他精神障碍发病机制相关课题进行进一步研究。

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 文献检索、资料整理及论文撰写为周婷璇,论文审阅及修订为肖春风

参 考 文 献

- [1] Benros ME, Nielsen PR, Nordentoft M, et al. Autoimmune diseases and severe infections as risk factors for schizophrenia: a 30-year population-based register study[J]. *Am J Psychiatry*, 2011, 168(12): 1303-1310. DOI: 10.1176/appi.ajp.2011.11030516.
- [2] Nielsen PR, Benros ME, Mortensen PB. Hospital contacts with infection and risk of schizophrenia: a population-based cohort study with linkage of Danish national registers[J]. *Schizophr Bull*, 2014, 40(6): 1526-1532. DOI: 10.1093/schbul/sbt200.
- [3] Benros ME, Waltoft BL, Nordentoft M, et al. Autoimmune diseases and severe infections as risk factors for mood disorders: a nationwide study[J]. *JAMA Psychiatry*, 2013, 70(8): 812-820. DOI: 10.1001/jamapsychiatry.2013.
- [4] Akaltun İ, Kara SS, Kara T. The relationship between *Toxoplasma gondii* IgG antibodies and generalized anxiety disorder and obsessive-compulsive disorder in children and adolescents: a new approach[J]. *Nord J Psychiatry*, 2018, 72(1): 57-62. DOI: 10.1080/08039488.2017.1385850.
- [5] Blomström Å, Karlsson H, Svensson A, et al. Hospital admission with infection during childhood and risk for psychotic illness—a population-based cohort study[J]. *Schizophr Bull*, 2014, 40(6): 1518-1525. DOI: 10.1093/schbul/sbt195.
- [6] Köhler-Forsberg O, Petersen L, Gasse C, et al. A Nationwide Study in Denmark of the Association Between Treated Infections and the Subsequent Risk of Treated Mental Disorders in Children and Adolescents[J]. *JAMA Psychiatry*, 2018. DOI: 10.1001/jamapsychiatry.2018.3428.
- [7] Khandaker GM, Pearson RM, Zammit S, et al. Association of serum interleukin 6 and C-reactive protein in childhood with depression and psychosis in young adult life: a population-based longitudinal study[J]. *JAMA Psychiatry*, 2014, 71(10): 1121-1128. DOI: 10.1001/jamapsychiatry.2014.1332.
- [8] Banks WA, Kastin AJ, Broadwell RD. Passage of cytokines across the blood-brain barrier[J]. *Neuroimmunomodulation*, 1995, 2(4): 241-248. DOI: 10.1159/000097202.
- [9] Quan N, Whiteside M, Herkenham M. Time course and localization patterns of interleukin-1beta messenger RNA expression in brain and pituitary after peripheral administration of lipopolysaccharide[J]. *Neuroscience*, 1998, 83(1): 281-93. DOI: 10.1016/j.avsg.2006.10.016.
- [10] Severance EG, Yolken RH, Eaton WW. Autoimmune diseases, gastrointestinal disorders and the microbiome in schizophrenia: more than a gut feeling[J]. *Schizophr Res*, 2016, 176(1): 23-35. DOI: 10.1016/j.schres.2014.06.027.
- [11] Thiel S, Frederiksen PD, Jensenius JC. Clinical manifestations of mannan-binding lectin deficiency[J]. *Mol Immunol*, 2006, 43(1/2): 86-96. DOI: 10.1016/j.molimm.2005.06.018.
- [12] Heitzeneder S, Seidel M, Förster-Waldl E, et al. Mannan-binding lectin deficiency - Good news, bad news, doesn't matter?[J]. *Clin Immunol*, 2012, 143(1): 22-38. DOI: 10.1016/j.clim.2011.11.002.
- [13] Mayilyan KR. Complement genetics, deficiencies, and disease associations[J]. *Protein Cell*, 2012, 3(7): 487-496. DOI: 10.1007/s13238-012-2924-6.
- [14] Foldager L, Kohler O, Steffensen R, et al. Bipolar and panic disorders may be associated with hereditary defects in the innate immune system[J]. *J Affect Disord*, 2014, 164: 148-154. DOI: 10.1016/j.jad.2014.04.017.
- [15] Schizophrenia Working Group of the Psychiatric Genomics Consortium. Biological insights from 108 schizophrenia-associated genetic loci[J]. *Nature*, 2014, 511(7510): 421-427. DOI: 10.1038/nature13595.
- [16] Horton R, Gibson R, Coggill P, et al. Variation analysis and gene annotation of eight MHC haplotypes: the MHC Haplotype Project[J]. *Immunogenetics*, 2008, 60(1): 1-18. DOI: 10.1007/s00251-007-0262-2.
- [17] Sekar A, Bialas AR, de Rivera H, et al. Schizophrenia risk from complex variation of complement component 4[J]. *Nature*, 2016, 530(7589): 177-183. DOI: 10.1038/nature16549.
- [18] Dantzer R, O'Connor JC, Freund GG, et al. From inflammation to sickness and depression: when the immune system subjugates the brain[J]. *Nat Rev Neurosci*, 2008, 9(1): 46-56. DOI: 10.1038/nrn2297.
- [19] 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]. *医药前沿*, 2016, 6(18): 171-172.
- [20] 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.

(收稿日期: 2019-03-25)

(本文编辑: 赵金鑫)