

# 未服用抗精神病药物的精神分裂症患者血清干扰素- $\gamma$ 和肿瘤坏死因子- $\alpha$ 的水平

孙志刚 李素水 宋丽华 薛曼 王斌 郭年春

050081 石家庄市第八医院精神五科

通信作者: 李素水, Email: sbylss@163.com

DOI: 10.3969/j.issn.1009-6574.2018.07.004

**【摘要】目的** 探讨未服用抗精神病药物的精神分裂症患者血清干扰素- $\gamma$  (INF- $\gamma$ ) 和肿瘤坏死因子- $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ) 水平及与症状之间的相关性。**方法** 选取 2015 年 3 月—2017 年 3 月在石家庄市第八医院精神科住院的精神分裂症患者 38 例为研究对象, 以我院的健康医护人员 30 例作为对照组。采用酶联免疫吸附试验检测血清 INF- $\gamma$  和 TNF- $\alpha$  浓度, 应用阳性与阴性症状量表(PANSS) 评定症状的严重性。**结果** 研究组血清 INF- $\gamma$  和 TNF- $\alpha$  浓度分别为(288.36  $\pm$  97.84) pg/ml、(8.59  $\pm$  3.35) pg/ml, 显著高于对照组的(225.81  $\pm$  76.95) pg/ml、(5.93  $\pm$  2.96) pg/ml ( $t=2.869$ 、 $3.420$ ,  $P$  均  $< 0.05$ ); 血清 INF- $\gamma$  和 TNF- $\alpha$  水平与 PANSS 总分呈正相关, 主要与阴性症状相关( $P < 0.05$ )。**结论** 精神分裂症发病后的早期阶段机体存在炎症活化状态, 炎症反应过程可能影响急性期的阴性症状。

**【关键词】** 精神分裂症; 干扰素- $\gamma$ ; 肿瘤坏死因子- $\alpha$ ; 阴性症状

**基金项目:** 河北省高层次人才资助项目(A2016002087); 河北省科学技术研究发展计划项目(152777223); 石家庄市科学技术研究与发展指导计划项目(171462273)

## Study on the levels of INF- $\gamma$ and TNF- $\alpha$ in serum of schizophrenic patients without antipsychotics

Sun Zhigang, Li Sushui, Song Lihua, Xue Man, Wang Bin, Guo Nianchun

The Fifth Department of Psychiatry, the Eighth Hospital of Shijiazhuang, Shijiazhuang 050081, China

Corresponding author: Li Sushui, Email: sbylss@163.com

**【Abstract】Objective** To investigate the levels of interferon- $\gamma$  (INF- $\gamma$ ) and tumor necrosis factor- $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ) in serum of schizophrenic patients without antipsychotics and the correlation between these levels and symptoms. **Methods** Totals of 38 cases of schizophrenia patients admitted to psychiatric department of the eighth Hospital of Shijiazhuang were selected as subjects from March 2015 to March 2017. Meanwhile, 30 health care workers of the eighth Hospital of Shijiazhuang were selected as control group. Enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA) was used to detect serum levels of INF- $\gamma$  and TNF- $\alpha$ , and Positive and Negative Symptom Scale (PANSS) was used to assess the severity of symptoms. **Results** The level of serum INF- $\gamma$  [(288.36  $\pm$  97.84)pg/ml] in the study group were significantly higher than the control group (225.81  $\pm$  76.95)pg/ml ( $t=2.869$ ,  $P < 0.05$ ), meanwhile the level of serum TNF- $\alpha$  [(8.59  $\pm$  3.35) pg/ml] in the study group were significantly higher than the control group [(5.93  $\pm$  2.96)pg/ml] ( $t=3.420$ ,  $P < 0.05$ ). The serum INF- $\gamma$  and TNF- $\alpha$  levels were positively correlated with the total score of PANSS, and mainly related to negative symptoms ( $P < 0.05$ ). **Conclusions** In the early stages of the onset of schizophrenia, the body had inflammatory reaction activated status. The inflammatory reaction may affect the negative symptoms in schizophrenia during acute phase.

**【Key words】** Schizophrenia; Interferon- $\gamma$ ; Tumor necrosis factor- $\alpha$ ; Negative symptom

**Fund programs:** High-level Talents Funding Project of Hebei Province (A2016002087), Science and Technology Planning Project of Hebei Province(152777223), Science and Technology Planning Project of Shijiazhuang(171462273)

精神分裂症是一种严重的精神障碍, 起病于青壮年, 其终身患病率为 0.3% ~ 0.7%<sup>[1]</sup>。关于精神分裂症的病因十分复杂, 并进行了大量研究, 提出“神经毒性作用”“神经发育障碍”“不典型免疫功能和

发育异常”等假说<sup>[2-4]</sup>。其药理学机制研究多集中在多巴胺能和谷氨酸能神经递质, 抗精神病药物也主要通过缓解神经递质的不平衡, 部分患者虽经标准化的药物治疗, 效果仍不理想, 预后差。近年来,

关于精神分裂症和神经免疫学之间的关系尤其是细胞因子的研究引起了学者的广泛关注,得出了一些对诊断有价值的结论<sup>[5-8]</sup>,但报道不尽一致<sup>[9]</sup>。为了进一步探讨精神分裂症相关免疫病理学指标,为诊断和治疗提供新方法,本课题对未服用抗精神病药物且处于发病急性期阶段的精神分裂症患者进行了血清细胞因子的研究,细胞因子是通过结合细胞表面相应的细胞因子受体而发挥生物学作用。既往关于精神分裂症患者血清,包括干扰素- $\gamma$  (interferon- $\gamma$ , INF- $\gamma$ )和肿瘤坏死因子- $\alpha$  (tumor necrosis factor- $\alpha$ , TNF- $\alpha$ )水平的研究结论不尽一致,分析原因与样本的选择不同有关,尤其是对机体免疫反应有干扰的因素,如年龄、性别、体质量指数、病程等未作有效控制<sup>[5,10]</sup>。为了进一步探讨精神分裂症的血清INF- $\gamma$ 和TNF- $\alpha$ 浓度水平,本文对急性期病程<5年的未服用抗精神病药物患者进行了研究。

一、对象与方法

1.研究对象: 研究组样本来自2015年3月—2017年3月在石家庄市精神卫生中心(石家庄市第八医院)住院的精神分裂症患者。入组标准:(1)符合国际疾病分类10(ICD-10)精神分裂症的诊断标准;(2)阳性与阴性症状量表(Positive and Negative Syndrome Scale, PANSS)总分 $\geq 60$ 分;(3)病程3~60个月;(4)入组前至少2周末服用任何抗精神病药物;(5)既往2周内无各种躯体感染病史、免疫和内分泌系统疾病、药物过敏史和激素治疗史。排除标准:(1)有癫痫、精神发育迟滞、脑炎等中枢神经系统疾病史;(2)妊娠或哺乳期妇女;(3)吸烟者。研究组共收集病例38例,其中男21例,女17例;年龄16~45岁,平均(28.32 $\pm$ 6.93)岁;BMI(23.21 $\pm$ 3.85)kg/m<sup>2</sup>;病程(31.12 $\pm$ 10.67)个月。

对照组为石家庄市第八医院精神科健康的医护人员,既往2周内无各种躯体疾病、感染性疾病、免疫系统疾病和内分泌系统等疾病,且无精神疾病病史和精神疾病家族史,非吸烟者。共纳入30人,其中男18人,女12人;年龄21~45岁,平均(30.18 $\pm$ 6.37)岁;BMI(22.21 $\pm$ 4.05)kg/m<sup>2</sup>。

经统计学检验,两组的年龄、性别、BMI等人口学资料差异均无统计学意义,具有可比性。本研究经石家庄市第八医院伦理委员会审核批准,两组人群均对本研究知情同意,并签订相关知情同意书。

2.方法:(1)血清IFN- $\gamma$ 和TNF- $\alpha$ 水平检测: 采用人血清IFN- $\gamma$ 和人血清TNF- $\alpha$ 的双抗夹心法酶联免疫吸附试验(ELISA)试剂盒检测指标。标本收

集由石家庄市第八医院负责,所有受试者于入组当日或次日晨8:00—10:00,空腹至少10h采集空腹肘静脉血5ml,置入20U/ml肝素抗凝试管中混匀,血样静置后以3000r/min离心10min,取血清分装,置于-80℃冰箱保存。所有受试者样本送北京艾迪康医学检验中心检测。(2)临床症状评估: 住院后对符合入组标准的精神分裂症患者及时采用PANSS评定患者的精神症状。PANSS共30个条目,包括阳性症状量表(7项)、阴性症状量表(7项)、一般精神病理量表(16项)及附加条目(3项),其中附加条目未计入PANSS总分。各条目均采用7级评分:1分为无,2分为很轻,3分为轻度,4分为中度,5分为偏重,6分为重度,7分为极重度。PANSS总分 $\geq 60$ 分纳入本研究。

3.统计学方法: 采用SPSS 16.0统计软件建立数据库,进行数据统计分析。两组数据的计量资料以均数 $\pm$ 标准差( $\bar{x} \pm s$ )表示,进行*t*检验。计数资料以例和百分比表示,采用 $\chi^2$ 检验。采用Pearson相关分析评估细胞因子水平与临床症状之间的相关性。*P*<0.05为差异有统计学意义。

二、结果

1.两组血清细胞因子水平比较:见表1。研究组血清IFN- $\gamma$ 、TNF- $\alpha$ 浓度均显著高于对照组(*P*均<0.05)。

表1 两组血清样本检测指标比较(pg/ml,  $\bar{x} \pm s$ )

组别	例数	IFN- $\gamma$	TNF- $\alpha$
研究组	38	288.36 $\pm$ 97.84	8.59 $\pm$ 3.35
对照组	30	225.81 $\pm$ 76.95	5.93 $\pm$ 2.96
<i>t</i> 值		2.869	3.420
<i>P</i> 值		0.005	0.001

2.血清IFN- $\gamma$ 和TNF- $\alpha$ 与PANSS评分的相关性分析:见表2。结果显示,血清IFN- $\gamma$ 和TNF- $\alpha$ 水平与PANSS总分呈正相关,主要与阴性症状有关(*P*<0.05)。

表2 血清IFN- $\gamma$ 和TNF- $\alpha$ 浓度与PANSS各症状量表的相关性分析

项目	PANSS				
	总分	阳性症状	阴性症状	一般精神病理	附加条目
IFN- $\gamma$					
<i>r</i> 值	0.486	0.015	0.395	0.257	0.239
<i>P</i> 值	0.002	0.928	0.014	0.119	0.148
TNF- $\alpha$					
<i>r</i> 值	0.479	-0.016	0.415	0.253	0.247
<i>P</i> 值	0.003	0.923	0.010	0.125	0.135

**讨论** 细胞因子是机体各种细胞分泌的小分子蛋白质,通过结合细胞表面的特异性受体发挥生物学作用。INF- $\gamma$  是最早发现的细胞因子,主要由活化T细胞和自然杀伤细胞产生,主要功能是激活巨噬细胞,具有抗病毒和促进主要组织相容复合体分子表达及抗原提呈能力,抑制Th2细胞。TNF- $\alpha$  是由单核-巨噬细胞产生,主要功能是抗细菌以及杀伤或抑制肿瘤作用,TNF- $\alpha$  增加血管通透性,促进IgG、补体和效应细胞进入感染部位和使淋巴液向淋巴结回流。如果血清INF- $\gamma$  和TNF- $\alpha$  浓度升高则代表机体处于免疫炎性反应活化状态,也可能存在氧化应激。本文对病程<5年未服用抗精神病药物的精神分裂症患者进行了血清INF- $\gamma$  和TNF- $\alpha$  浓度的研究,探讨了疾病早期阶段机体的炎性反应状态,结果发现精神分裂症患者血清INF- $\gamma$  和TNF- $\alpha$  浓度均显著高于健康对照组( $P$ 均<0.05),说明在发病初期阶段精神分裂症患者机体处于免疫炎性活化状态,这与既往的某些研究结论相一致<sup>[5,8,11]</sup>。

进一步分析发现血清INF- $\gamma$  和TNF- $\alpha$  浓度升高与PANSS总分均呈正相关,主要影响阴性症状,而与阳性症状和一般病理学症状相关性较小。推测可能的原因是机体血清细胞因子(如INF- $\gamma$  和TNF- $\alpha$ )浓度升高破坏血脑屏障,细胞因子透过血脑屏障,通过下丘脑-垂体-肾上腺素轴影响脑功能,产生情绪和行为的改变<sup>[5]</sup>。近期的全基因组关联研究发现,与精神分裂症相关的突变基因多涉及免疫功能和炎性反应<sup>[4,12]</sup>,支持本文研究结论。Liu等<sup>[13]</sup>进行的双盲对照研究发现,精神分裂症患者在应用二甲胺四环素后,其阴性症状和注意力缺陷方面明显改善,阳性症状无改善,由于二甲胺四环素有抑制脑小胶质细胞活性,使炎性细胞因子分泌减少的作用,间接支持本研究结论。Volk<sup>[14]</sup>综述文献提出“脑小胶质细胞活化理论”,认为机体遭遇各种因素导致外周免疫功能异常,同时产生“毒性物质”,增加血脑屏障渗透性,外周细胞因子产物或补体成分等“炎性物质”乘机透过血脑屏障激活脑小胶质细胞,小胶质细胞活化影响到皮质免疫活化和突触修剪,使输入皮质锥体神经元的兴奋性和抑制性信号之间的平衡发生改变,即脑皮质神经网络系统功能紊乱,影响神经递质尤其是谷氨酸和氨基丁酸神经递质可能是部分精神分裂症的病理学机制,主要影响精神分裂症的阴性症状。因此,机体的炎性反应过程很可能联系精神分裂症的病理学机制,至少是其一个特殊的亚型。Lee等<sup>[10]</sup>报道与年龄、

性别相匹配的健康对照组相比,精神分裂症患者血浆TNF- $\alpha$  和IL-6水平显著升高,而INF- $\gamma$  水平差异无统计学意义,且TNF- $\alpha$  和IL-6水平升高与患者的情感症状尤其是抑郁症状相关。也有学者报道,在双相情感障碍和重度抑郁症患者中发现血清细胞因子的改变,外周血清细胞因子变化对精神分裂症来说不具有特异性<sup>[15]</sup>,需进一步研究。

综上,本文对精神分裂症早期急性期阶段的患者进行了血清INF- $\gamma$  和TNF- $\alpha$  浓度研究,发现两种细胞因子血清浓度显著升高,提示此疾病的早期阶段机体存在免疫炎性活化状态,这对该病的早期诊断可能有重要意义。未来的研究方向是:(1)针对不同病程、不同疾病阶段、不同亚型的精神分裂症患者进一步探讨细胞因子变化的病理学机制。(2)服用抗精神病药物后对血清细胞因子浓度是否有影响。(3)进一步开展辅助抗感染和免疫调节剂对精神分裂症患者阴性症状的疗效研究。

**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** 负责研究设计、论文撰写为孙志刚,研究准备、论文修订为李素水,资料收集为宋丽华、薛曼、王斌,数据统计为郭年春

## 参 考 文 献

- [1] American Psychiatry Association. DSM-5TM. Schizophrenia spectrum and other psychotic disorders[M]. Washington DC: American Psychiatric Publishing, 2013: 102.
- [2] 高惠璞,孙志刚,宋丽华,等.精神分裂症复发的神经毒性假说研究进展[J].中国健康心理学杂志,2014,22(12):1917-1920. DOI: 10.13342/j.cnki.cjhp.2014.12.062.  
Gao HP, Sun ZG, Song LH, et al. Research progress on the neurotoxicity hypothesis of schizophrenia recurrence[J]. China Journal of Health Psychology, 2014, 22(12): 1917-1920.
- [3] 王金成,赵晓川,王学义.精神分裂症执行功能研究进展[J].中国健康心理学杂志,2014,22(9):1434-1437. DOI: 10.13342/j.cnki.cjhp.2014.09.060.  
Wang JC, Zhao XC, Wang XY. Research progress on executive function in schizophrenia[J]. China Journal of Health Psychology, 2014, 22(9): 1434-1437.
- [4] 武密玲,孙志刚,李素水,等.精神分裂症“不典型免疫功能和发育异常”假说[J].精神医学杂志,2016,29(6):471-476. DOI: 10.3969/j.issn.2095-9346.2016.06.021.
- [5] 李素水,孙志刚,薛曼,等.精神分裂症的神经炎症理论和神经免疫学标记物研究进展[J].中华精神科杂志,2017,50(3):239-242. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1006-7884.2017.03.016.
- [6] Cox D, Chan MK, Bahn S. The potential of immune biomarkers to advance personalized medicine approaches for schizophrenia[J]. J Nerv Ment Disease, 2015, 203(5): 393-399. DOI: 10.1097/NMD.0000000000000289.
- [7] Tomasik J, Rahmoune H, Guest PC, et al. Neuroimmune biomarkers in schizophrenia[J]. Schizophr Res, 2016, 176(1): 3-13. DOI: 10.1016/j.schres.2014.07.025.

## 药物联合认知行为治疗对成人注意缺陷多动障碍患者执行功能的影响

王晓丽 唐记华 宁连才 汪文胜 胡远超

510507 广州, 武警广东总队医院心理科(王晓丽、唐记华); 510510 广州, 广东三九脑科医院心理科(宁连才、汪文胜); 130021 长春, 吉林大学公共卫生学院(胡远超)

通信作者: 胡远超, Email: huyc@jlu.edu.cn

DOI: 10.3969/j.issn.1009-6574.2018.07.005

**【摘要】** 目的 观察药物联合认知行为治疗(CBT)对成人注意缺陷多动障碍(ADHD)患者执行功能的影响。方法 选取2016年12月—2017年12月武警广东总队医院和广东三九脑科医院精神科门诊的105例成人ADHD患者, 根据治疗方案不同分为联合组、药物组和CBT组, 每组收集35例, 药物组采用药物治疗, CBT组采用CBT, 联合组在药物基础上联合CBT, 观察3组患者临床治疗效果(ADHD评分)和执行功能(执行功能行为评定量表成人版自评问卷, BRIEF-A)。结果 3组患者治疗后ADHD评分和BRIEF-A评分均较治疗前显著降低( $P < 0.05$ ), 且联合组显著低于药物组和CBT组( $P < 0.05$ ), 药物组和CBT组比较差异无统计学意义( $P > 0.05$ )。结论 药物治疗联合CBT有助于改善成人ADHD患者的自我监控、抑制、情感控制等执行功能, 提高临床治疗效果。

**【关键词】** 认知行为治疗; 注意缺陷多动障碍; 执行功能

**基金项目:** 广东省医学科研基金立项项目(A2016584)

- 
- [ 8 ] Miller B, Goldsmith D. Towards an Immunophenotype of Schizophrenia: Progress, Potential Mechanisms, and Future Directions[ J ]. Neuropsychopharmacology, 2017, 42(1): 299-317. DOI: 10.1038/npp.2016.211.
- [ 9 ] 李晓勇. 血清蛋白因子水平对精神分裂症的诊断价值[ J ]. 中国校医, 2017, 31(11): 862-863.  
Li XY. Values of serum protein factors in diagnosis of schizophrenia[ J ]. Chin J School Doctor, 2017, 31(11): 862-863.
- [ 10 ] 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.
- [ 11 ] 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.
- [ 12 ] Gardiner EJ, Cairns MJ, Liu B, et al. Gene expression analysis reveals schizophrenia-associated dysregulation of immune pathways in peripheral blood mononuclear cells[ J ]. J Psychiatr Res, 2013, 47(4): 425-437. DOI: 10.1016/j.jpsychires.2012.11.007.
- [ 13 ] Liu F, Guo X, Wu R, et al. Minocycline supplementation for treatment of negative symptoms in early-phase schizophrenia: a double blind, randomized, controlled trial[ J ]. Schizophr Res, 2014, 153(1/3): 169-176. DOI: 10.1016/j.schres.2014.01.011.
- [ 14 ] Volk DW. Role of microglia disturbances and immune-related marker abnormalities in cortical circuitry dysfunction in schizophrenia[ J ]. Neurobiol Dis, 2017, 99: 58-65. DOI: 10.1016/j.nbd.2016.12.019.
- [ 15 ] Goldsmith D, Rapaport MH, Miller BJ. Meta-analysis of cytokine alterations in psychiatric patients: comparisons between schizophrenia, bipolar disorder, and depression[ J ]. Mol Psychiatry, 2016, 21(12): 1696-1709. DOI: 10.1038/mp.2016.3.

(收稿日期: 2018-06-15)

(本文编辑: 戚红丹)