

IL-1ra 和 MCP-1 水平异常与精神分裂症患者信息处理能力受损的相关性研究

洪楚楚 高桦 程健 郑明明 谢雯 朱翠珍

230022 合肥, 安徽医科大学精神卫生与心理科学学院(洪楚楚、谢雯); 230022 安徽医科大学附属心理医院 合肥市第四人民医院精神科(高桦、程健、郑明明), 焦虑抑郁科(谢雯), 科教科(朱翠珍)

通信作者: 谢雯, Email: xiewen0808@sina.com; 朱翠珍, Email: zhucuiizhenhi@163.com

DOI: 10.3969/j.issn.1009-6574.2025.08.002

【摘要】目的 探讨炎症因子水平异常与精神分裂症患者的临床症状和信息处理能力之间的关系。**方法** 采用横断面调查法, 选取 2021 年 10 月—2024 年 6 月在合肥市第四人民医院住院治疗的 50 例精神分裂症患者为精神分裂症组, 同期在社会公开招募 43 名健康者纳入对照组。自编问卷收集受试者的一般资料, 所有受试者均采用 Meso Scale Discovery(MSD)电化学发光法检测血清炎症因子水平[包括白细胞介素-2R α (IL-2R α)、干扰素(IFN)- γ 诱导的单核细胞因子(MIG)、巨噬细胞炎症蛋白-1 β (MIP-1 β)、IFN- α 2、基质细胞衍生因子-1 α (SDF-1 α)、IL-1ra、IL-16、IL-12p40、白血病抑制因子(LIF)、TNF- β 、粒细胞-巨噬细胞集落刺激因子(GM-CSF)、干扰素- γ 诱导蛋白 10 (IP-10)、单核细胞趋化蛋白-1(MCP-1)等]。采用阳性与阴性症状量表(PANSS)评估患者的临床症状, Stroop 色词测验(SCWT)评估信息处理能力。采用 Spearman 相关分析检验炎症因子与临床症状及信息处理能力之间的关系。采用多重线性回归分析和广义加性模型(GAM)分析精神分裂症患者的炎症因子水平对临床症状和信息处理能力的影响。**结果** 精神分裂症组炎症因子 IL-2R α 、MIG、IL-1ra、IL-12p40 和 MCP-1 水平均高于对照组, 差异有统计学意义(均 $P < 0.05$)。SWCT 评定结果显示, 两组受试者点反应时间、点错误个数、字反应时间、字色反应时间和字色错误个数方面比较, 差异有统计学意义($t/Z=3.819$ 、 -2.554 、 -6.345 、 -3.965 、 -4.000 、 -4.102 、 -2.422 、 -4.600 、 -3.091 、 -2.572 ; 均 $P < 0.05$)。多重线性回归分析显示, IL-1ra($\beta'=0.605$, $t=5.259$, $P < 0.001$)为字色错误个数的影响因素, MCP-1($\beta'=0.286$, $t=2.068$, $P=0.044$)为焦虑抑郁因子的影响因素。GAM 分析显示, 字色错误个数的模型解释率为 70.30%, IL-1ra 和 MCP-1 对字色错误个数均有显著影响(均 $P < 0.01$); 拟合曲线表明 IL-1ra 对字色错误个数、MCP-1 对焦虑抑郁因子呈现波动性上升影响趋势, IL-1ra 对焦虑抑郁因子、MCP-1 对字色错误个数之间的影响则随着炎症因子水平的增加, 逐渐趋于平稳或稍微降低。**结论** IL-1ra 和 MCP-1 水平异常是精神分裂症患者临床症状和信息处理能力的非线性影响因素。

【关键词】 精神分裂症; 炎症因子; 信息处理能力; 临床症状; Stroop 色词测验

基金项目: 安徽省重点研究与开发计划(2022e07020002); 安徽省卫生健康委科研项目(AHWJ2021a036); 安徽医科大学青年科学基金项目(2023xkj114)

Study on the correlation between abnormal IL-1ra and MCP-1 levels and impaired information processing ability in patients with schizophrenia Hong Chuchu, Gao Hua, Cheng Jian, Zheng Mingming, Xie Wen, Zhu Cuizhen

School of Mental Health and Psychological Science, Anhui Medical University, Hefei 230022, China (Hong CC, Xie W); Psychiatry Department, Anhui Medical University Affiliated Mental Hospital & Hefei Fourth People's Hospital, Hefei 230022, China (Gao H, Cheng J, Zheng MM); Department of Anxiety and Depression, Anhui Medical University Affiliated Mental Hospital & Hefei Fourth People's Hospital, Hefei 230022, China (Xie W); Department of Science and Education, Anhui Medical University Affiliated Mental Hospital & Hefei Fourth People's Hospital, Hefei 230022, China (Zhu CZ)

Corresponding authors: Xie Wen, Email: xiewen0808@sina.com; Zhu Cuizhen, Email: zhucuiizhenhi@163.com

【Abstract】 Objective To investigate the correlation between aberrant inflammatory biomarkers and the clinical manifestations and cognitive processing capabilities in individuals with schizophrenia. **Methods** A cross-sectional study was conducted, including 50 hospitalized schizophrenia patients (schizophrenia group) in Hefei Fourth People's Hospital and 43 healthy controls recruited from the community between October 2021 and June 2024. Serum levels of inflammatory cytokines-including interleukin-2 receptor α (IL-2R α), monokine induced by interferon- γ (MIG), macrophage inflammatory protein-1 β (MIP-1 β), interferon- α 2 (IFN- α 2), stromal cell-derived factor-1 α (SDF-1 α), interleukin-1 receptor antagonist (IL-1ra), IL-16, IL-12p40, leukemia inhibitory factor (LIF), tumor necrosis factor- β (TNF- β), granulocyte-macrophage colony-stimulating factor (GM-CSF), interferon- γ -induced protein 10 (IP-10), and monocyte chemoattractant protein-1 (MCP-1)-were measured using Meso Scale Discovery (MSD) electrochemiluminescence. Clinical symptoms were assessed with the Positive and Negative Syndrome Scale (PANSS), and information processing ability was evaluated using the Stroop Color-Word Test (SCWT). Spearman correlation analysis was used to examine the relationship between inflammatory factors, clinical symptoms, and information processing ability. Multiple linear regression analysis and generalized additive model (GAM) were used to analyze the impact of inflammatory cytokine levels on clinical symptoms and information processing abilities in patients with schizophrenia. **Results** The schizophrenia group exhibited significantly higher levels of IL-2R α , MIG, IL-1ra, IL-12p40, and MCP-1 compared to controls ($P < 0.05$). SCWT evaluation results showed that there were statistically significant differences in point reaction time, number of point errors, word reaction time, word color reaction time and number of word color errors in two groups ($t/Z=3.819, -2.554, -6.345, -3.965, -4.000, -4.102, -2.422, -4.600, -3.091, -2.572$; all $P < 0.05$). Multiple linear regression analysis showed that IL-1ra ($\beta'=0.605, t=5.259, P < 0.001$) was the influencing factor of the number of word color errors, and MCP-1 ($\beta'=0.286, t=2.068, P=0.044$) was the influencing factor of depression and anxiety. GAM analysis showed that the model interpretation rate of the number of word color errors was 70.30%. Both IL-1ra and MCP-1 had significant effects on the number of word color errors (all $P < 0.01$); The fitting curve showed that the influence of IL-1ra on the number of word color errors and MCP-1 on depression and anxiety factors showed a fluctuating upward trend, while the influence of IL-1ra on depression and anxiety factors and MCP-1 on the number of word color errors tended to be stable or slightly decreased with the increase of inflammatory factors. **Conclusions** Abnormal levels of IL-1ra and MCP-1 are nonlinear influencing factors of clinical symptoms and information processing ability in patients with schizophrenia.

【Key words】 Schizophrenia; Inflammatory factors; Information processing capability; Clinical symptoms; Stroop color word test

Fund programs: Key Research and Development Plan Project of Anhui Province (2022e07020002); Scientific Research Project of Anhui Provincial Health Commission (AHWJ2021a036); Youth Science Fund Project of Anhui Medical University (2023xkj114)

精神分裂症是一组病因未明的重性精神疾病,多发病于青壮年,以感知觉、思维、情感和行为紊乱为主要临床表现^[1]。最新精神分裂症疾病负担指数研究显示,全球精神分裂症患病率、发病率和伤残调整寿命年(disability-adjusted life-years, DALYs)分别增加了 65%、37% 和 65%^[2],成为各个国家严重疾病负担,而认知障碍作为精神分裂症的独立核心症状之一^[3-5],是造成精神分裂症患者功能性残疾的主要原因^[6-7]。据统计,至少 85% 的精神分裂症患者存在持久而严重的认知功能损害,尤其是在反应速度、言语记忆和工作记忆领域的认知功能障碍尤为严重^[8],甚至引发精神分裂症患者的日常生活困难和社会功能受损^[9-11]。因此,认知功能改善被认为是精神分裂症患者全面康复的关键因素。近年来生物学机制研究的结果显示,神经免疫紊乱可能是损害精神分裂症患者认知功能的触发因素^[12-13]。相关研究发现,精神分裂症患者外周血中多种炎症标志物表达水平异常与患者的记忆力、注意力和执行功能等认知功能受损存在关联,但是目前研究

结果存在明显的异质性,部分研究显示精神分裂症患者体内的 CRP、IL-6、TNF- α 水平表达异常与认知功能存在正相关,而部分研究则显示负相关或无显著相关性^[14-16]。而针对 IL-1ra 和单核细胞趋化蛋白 1 (monocyte chemoattractant protein-1, MCP-1) 等炎症因子与精神分裂症患者信息处理之间认知功能的研究较少,需要进一步的研究来验证。本研究旨在分析精神分裂症患者炎症因子异常与信息处理能力受损的相关性,以期为进一步了解炎症对精神分裂症患者认知功能的影响提供依据。

对象与方法

一、研究对象

采用横断面调查法,选取 2021 年 10 月—2024 年 6 月在合肥市第四人民医院住院治疗的精神分裂症患者作为精神分裂症组。纳入标准:(1)符合 DSM-5 中精神分裂症诊断标准^[17]的首发精神分裂症患者;(2)年龄 18~60 岁,小学及以上文化程度;(3)既往未服用抗精神病药物。同期纳入在社会招募的健

康人群作为对照组,纳入标准:(1)年龄 18~60 岁,小学及以上文化程度;(2)无精神、神经系统疾病或颅脑外伤史;(3)3 个月内未服用免疫抑制剂或抗生素。两组受试者排除标准:(1)拒绝参加、检查不合作和无法完成试验者;(2)患有高血压、糖尿病等器质性疾病者;(3)患有其他精神心理疾病者;(4)有酒精和其他物质滥用者;(5)妊娠或哺乳期妇女,或计划妊娠者;(6)6 个月内曾接受过电休克治疗或经颅磁刺激治疗。本研究已获得合肥市第四人民医院医学伦理委员会审批(批准号:HSY-IRB-PJ-GXZR-ZCZ001),所有受试者均已签署知情同意书。

二、研究方法

1.方法:(1)由 2 名主治医师及以上职称的精神科医师采用简明国际神经心理访谈(Mini-International Neuropsychiatric Interview, MINI)6.0 进行明确诊断和筛选,2 名经一致性培训后的精神科住院医师对受试者进行量表评定,被试完成问卷后由工作人员回收问卷数据,由 2 名专业人员录入,并进行二次核对,剔除信息不完整的无效问卷。MINI6.0 主要用于筛查、诊断 DSM-IV 和 ICD-10 中 16 种轴 I 精神疾病和 1 种人格障碍,包括 130 个问题。MINI 的 Cronbach's α 系数为 0.964^[13, 18-19]。(2)自编问卷收集受试者的一般资料,包括年龄、性别、受教育年限、婚姻状况、体重指数、血压、腰围、腹围等。(3)PANSS^[20-21]用来评定精神分裂症患者的临床症状,共 30 个条目,分为阳性症状、阴性症状、兴奋敌对、焦虑抑郁和认知损害 5 个因子,量表采用 1~7 分的 7 级评分,评分越高表明症状越严重。经验证 PANSS 的内部一致性良好, Cronbach's α 系数为 0.76。(4)Stroop 色词测验(Stroop Color Word Test, SCWT)^[22-23]评定被试的记忆力和反应速度。单词和颜色不一致的试验时,需要更长的时间,产生干扰效应;单词和颜色一致的试验,会更快的识别,产生促进效应。被试正确个数越多、反应时间越短,表明被试的记忆力和反应速度越好。本研究中, SCWT 的 Cronbach's α 系数为 0.930。(5)血样本采集。受试者入组后,于当日或次日清晨 6:00 时,采集肘静脉血置于 2 根试管,每根试管各 5 ml。1 份样本采用全自动生化分析仪(AU480, Beckman Coulter, 美国)及商用试剂盒(Roche, 瑞士)进行血液生化检验,包括空腹血糖浓度、胆固醇、甘油三酯、高密度脂蛋白、载脂蛋白 A(apolipoprotein A, ApoA)、载脂蛋白 B(apolipoprotein B, ApoB)、肌酐、尿素氮、谷丙转氨酶、谷草转氨酶;1 份样本进行离心半径 7.5 cm, 4 000 r/min 离心 10 min 分离血清,储存于 -80℃ 冰箱,使用美国 R&D Systems 公司生产的试剂盒及其

配套试剂,采用 Meso Scale Discovery(MSD)电化学发光法对血清中 IL-2R α 、IFN- γ 诱导的单核细胞因子(monokine induced by interferon- γ , MIG)、巨噬细胞炎症蛋白-1 β (macrophage inflammatory protein-1 β , MIP-1 β)、IFN- α 2、IFN- γ 、基质细胞衍生因子-1 α (stromal cell-derived factor-1 α , SDF-1 α)、IL-1ra、IL-16、IL-12p40、白血病抑制因子(leukemia inhibitory factor, LIF)、TNF- β 、粒细胞-巨噬细胞集落刺激因子(granulocyte-macrophage colony stimulating factor, GM-CSF)、IFN- γ -诱导蛋白 10(interferon γ inducible protein-10, IP-10)、单核细胞趋化蛋白-1(monocyte chemotactic protein-1, MCP-1)。使用 MSD 2100A 读片及 MSD Discovery Workbench 4.0 软件(Meso Scale Diagnostics)分析数据。炎症细胞因子的检出限为 0.01 pg/ml。

2.统计学方法:使用 SPSS 26.0 软件进行统计学分析。计数资料采用频数、百分数(%)表示,组间比较采用 χ^2 检验。采用 Shapiro-Wilk 检验对计量资料进行正态性检验,符合正态分布用均数 $\pm$ 标准差($\bar{x} \pm s$)表示,组间比较采用独立样本 t 检验;不符合正态分布的计量资料用中位数和四分位数 [$M(P_{25}, P_{75})$]表示,组间比较采用 Mann-Whitney U 检验。 P 值采用 Benjamini-Hochberg 校正方法进行矫正。采用 Spearman 相关分析检验炎症因子与临床症状及信息处理能力之间的关系,采用多重线性回归分析探讨血清炎症因子和精神分裂症患者认知功能之间的相互作用,采用广义加性模型(generalized additive model, GAM)分析探讨血清炎症因子和精神分裂症患者认知功能之间的非线性关系。双侧检验, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

结 果

1.两组受试者一般资料比较:本研究纳入精神分裂症组 50 例及对照组 43 名,其中精神分裂症组男 22 例,女 28 例;对照组男 23 名,女 20 名。两组受试者年龄、受教育年限、工作情况、婚姻状况以及体重指数、血压、腰围等一般资料比较,差异均无统计学意义(均 $P > 0.05$);精神分裂症组腹围大于对照组,差异有统计学意义($P < 0.05$)。见表 1。

2.两组受试者生化指标、炎症因子和信息处理能力比较:精神分裂症组中空腹血糖浓度、胆固醇、高密度脂蛋白、ApoA、肌酐和尿素氮水平均低于对照组,差异均有统计学意义(均 $P < 0.05$)。精神分裂症组中炎症因子 IL-2R α 、MIG、IL-1ra、IL-12p40 和 MCP-1 水平均高于对照组,差异均有统计学意义(均

表 1 两组受试者一般资料的比较

项目	精神分裂症组 (n=50)	对照组 (n=43)	t/χ ² 值	P 值
年龄(岁, $\bar{x} \pm s$)	36.12 ± 11.23	33.35 ± 10.77	1.209	0.230
性别[例(%)]				
男	22(44.0)	23(53.5)	0.833	0.361
女	28(56.0)	20(46.5)		
受教育年限[例(%)]				
≤ 9 年	22(44.0)	13(30.2)	1.867	0.172
> 9 年	28(56.0)	30(69.8)		
工作情况[例(%)]				
无业	14(28.0)	13(30.2)	0.056	0.813
就业	36(72.0)	30(69.8)		
婚姻状况[例(%)]				
未婚	25(50.0)	16(37.2)	2.259	0.133
已婚	25(50.0)	27(62.8)		
体重指数(kg/m ² , $\bar{x} \pm s$)	23.18 ± 3.47	23.68 ± 4.38	-0.602	0.549
收缩压(mmHg, $\bar{x} \pm s$)	115.28 ± 11.20	117.50 ± 5.59	-1.231	0.222
舒张压(mmHg, $\bar{x} \pm s$)	76.55 ± 4.40	75.56 ± 6.03	-0.913	0.364
脉压差(mmHg, $\bar{x} \pm s$)	39.72 ± 9.40	40.94 ± 4.16	-0.831	0.409
腰围(cm, $\bar{x} \pm s$)	81.61 ± 9.93	84.85 ± 10.67	1.505	0.136
腹围(cm, $\bar{x} \pm s$)	88.59 ± 10.91	84.04 ± 9.67	2.111	0.038
阳性症状因子(分, $\bar{x} \pm s$)	9.02 ± 4.16	-	-	-
阴性症状因子(分, $\bar{x} \pm s$)	12.86 ± 5.47	-	-	-
兴奋敌对因子(分, $\bar{x} \pm s$)	6.20 ± 2.75	-	-	-
焦虑抑郁因子(分, $\bar{x} \pm s$)	4.20 ± 1.85	-	-	-
认知损害因子(分, $\bar{x} \pm s$)	5.98 ± 2.40	-	-	-
PANSS 总分(分, $\bar{x} \pm s$)	56.64 ± 13.02	-	-	-

注: PANSS 阳性与阴性症状量表; - 无数据; 1 mmHg=0.133 kPa

$P < 0.05$)。SWCT 评定结果显示, 精神分裂症组患者在点反应时间、字反应时间、字色反应时间均长于对照组, 点错误个数和字色错误个数方面均多于对照组, 差异均有统计学意义(均 $P < 0.05$)。见表 2。

3. 精神分裂症患者炎症因子与生化指标、信息处理功能和临床症状的相关性分析: 精神分裂症患者空腹血糖浓度与 IL-1ra 呈正相关($r=0.366$, $P < 0.05$); 高密度脂蛋白与 MCP-1 呈正相关($r=0.315$, $P < 0.05$); ApoA 与 MIG 呈正相关($r=0.294$, $P < 0.05$); 尿素氮与 IL-2R α 、IL-12p40 呈正相关($r=0.285$ 、 0.425 , 均 $P < 0.05$); 点反应时间与 IL-2R α 呈正相关($r=0.310$, $P < 0.05$); 字反应时间与 IL-2R α 、MCP-1 呈正相关($r=0.415$ 、 0.299 , 均 $P < 0.05$); 字色错误个数与 IL-2R α 、MIG、IL-1ra 和 MCP-1 呈正相关($r=0.464$ 、 0.319 、 0.319 、 0.299 , 均 $P < 0.05$); 焦虑抑郁因子得分与 IL-1ra、IL-12p40 和 MCP-1 呈正相关($r=0.312$ 、 0.294 、 0.389 , 均 $P < 0.05$)。见表 3。

4. 精神分裂症患者信息处理能力和临床症状的影响因素分析: 分别以空腹血糖浓度、高密度脂

蛋白、ApoA、尿素氮、点反应时间、字反应时间、字色错误个数和焦虑抑郁因子为因变量, 以 IL-2R α 、MIG、IL-1ra、IL-12p40 和 MCP-1 为自变量进行多重线性回归分析。结果显示, IL-1ra 为空腹血糖浓度($\beta'=0.338$, $t=2.489$, $P=0.016$)和字色错误个数($\beta'=0.605$, $t=5.259$, $P < 0.001$)的影响因素, MCP-1 ($\beta'=0.286$, $t=2.068$, $P=0.044$)为焦虑抑郁因子的影响因素。见表 4。

5. GAM 分析: 为了进一步分析炎症因子对精神分裂症患者信息处理能力的影响, 将 IL-1ra、MCP-1 为解释变量, 将字色错误个数、焦虑抑郁因子作为响应变量, 进行了 GAM 分析。结果显示, 字色错误个数的模型解释率为 70.30%, IL-1ra 和 MCP-1 都对字色错误个数均有显著影响, 其中 IL-1ra 的影响尤为显著($P < 0.001$); 而焦虑抑郁因子的模型解释率为 40.55%, IL-1ra 和 MCP-1 对焦虑抑郁因子的影响不显著(均 $P > 0.05$)。见表 5。在 GAM 拟合曲线中, 炎症因子 IL-1ra 和 MCP-1 水平与字色错误个数和焦虑抑郁因子间存在复杂的非线性关系。在低水平时, IL-1ra 与字色错误个数保持相对平稳, 当其水平升至中等时, 字色错误个数逐渐增加, 并在高水平时显著升高, 达到一定程度时呈现明显的线性关系, 95% 置信区间表明结果具有较高的统计学可信度(图 1A)。焦虑抑郁因子在 IL-1ra 水平较低时呈下降趋势, 在中等水平时波动性增加, 但随着 IL-1ra 水平进一步升高, 焦虑抑郁因子逐渐降低并趋于平稳(图 1B)。MCP-1 在水平较低时, 字色错误个数变化波动较大, 先呈下降趋势, 后随着 MCP-1 的增加, 字色错误个数波动性增加, 最后趋于平稳或稍微降低(图 1C), 同时, 焦虑抑郁因子也随着 MCP-1 水平的升高呈波动性上升趋势, 尤其是在高水平时, 焦虑抑郁因子得分显著增加(图 1D)。

讨 论

本研究旨在探讨精神分裂症患者外周血中炎症因子水平表达异常对信息处理能力的影响。结果显示, 精神分裂症患者的空腹血糖浓度低于对照组, 外周炎症因子 IL-2R α 、MIG、IL-1ra、IL-12p40 和 MCP-1 水平高于对照组, 提示精神分裂症患者存在内稳态失衡, 可能存在免疫系统激活状态。相关研究也表明, IL-1ra 和 MCP-1 水平的升高可能是精神分裂症发病机制的生物标志物^[24-27], 与本研究结果相似, 这些发现进一步支持精神分裂症的免疫炎症假说, 表明免疫系统异常激活可能在精神分裂症的病理生理过程中发挥重要作用^[28-29]。如 Lin 等^[24]研究表明, IL-1ra 和 MCP-1 水平的升高可能是精神

表 2 两组受试者生化指标、炎症因子和信息处理能力的比较

组别	例数	空腹血糖浓度 [mmol/L, $M(P_{25}, P_{75})$]	胆固醇 (mmol/L, $\bar{x} \pm s$)	甘油三酯 [mmol/L, $M(P_{25}, P_{75})$]	高密度脂蛋白 [mmol/L, $M(P_{25}, P_{75})$]	载脂蛋白 A [g/L, $M(P_{25}, P_{75})$]	载脂蛋白 B (g/L, $\bar{x} \pm s$)
精神分裂症组	50	4.70(4.41, 4.97)	4.10 ± 0.79	1.25(0.98, 1.72)	1.16(1.01, 1.34)	1.18(1.02, 1.37)	0.78 ± 0.19
对照组	43	5.13(4.96, 5.53)	4.58 ± 1.05	1.09(0.73, 1.77)	1.42(1.15, 1.67)	1.54(1.45, 1.66)	0.78 ± 0.28
Z/t 值		-4.928	-2.451	-0.983	-3.299	-5.426	0.063
P 值		< 0.001	0.017	0.326	0.001	< 0.001	0.950
矫正后 P 值		< 0.001	0.035	0.414	0.003	< 0.001	0.979
组别	例数	肌酐 [μ mol/L, $M(P_{25}, P_{75})$]	尿素氮 [mmol/L, $M(P_{25}, P_{75})$]	谷草转氨酶 [U/L, $M(P_{25}, P_{75})$]	谷丙转氨酶 [U/L, $M(P_{25}, P_{75})$]	白细胞计数 [$\times 10^9$ /L, $M(P_{25}, P_{75})$]	中性粒细胞计数 [$\times 10^9$ /L, $M(P_{25}, P_{75})$]
精神分裂症组	50	57.59(53.00, 67.05)	4.12(3.59, 4.63)	18.50(14.00, 24.00)	20.50(12.00, 32.50)	5.85(5.10, 7.30)	3.42(2.68, 4.92)
对照组	43	67.66(59.07, 76.20)	5.07(3.89, 5.88)	18.00(16.00, 23.00)	17.00(11.00, 21.00)	6.22(4.94, 7.29)	3.71(2.60, 4.38)
Z/t 值		-2.901	-3.337	-0.147	-1.280	-0.135	-0.027
P 值		0.004	0.001	0.883	0.200	0.893	0.978
矫正后 P 值		0.011	0.003	0.951	0.300	0.951	0.979
组别	例数	红细胞计数 ($\times 10^{12}$ /L, $\bar{x} \pm s$)	IL-2R α (pg/mL, $\bar{x} \pm s$)	MIG [pg/mL, $M(P_{25}, P_{75})$]	MIP-1 β [pg/mL, $M(P_{25}, P_{75})$]	IFN- α 2 [pg/mL, $M(P_{25}, P_{75})$]	IFN- γ [pg/mL, $M(P_{25}, P_{75})$]
精神分裂症组	50	4.22 ± 0.40	56.61 ± 20.27	248.96(212.78, 360.87)	130.55(119.70, 140.82)	1.67(1.18, 2.14)	27.53(22.17, 34.19)
对照组	43	5.52 ± 5.85	44.41 ± 9.25	196.17(154.58, 296.06)	123.66(118.41, 129.13)	1.86(1.60, 2.00)	24.17(22.17, 28.75)
Z/t 值		-1.575	3.819	-2.544	-1.643	-1.061	-1.096
P 值		0.119	< 0.001	0.011	0.100	0.289	0.273
矫正后 P 值		0.196	< 0.001	0.026	0.174	0.381	0.375
组别	例数	SDF-1 α [pg/mL, $M(P_{25}, P_{75})$]	IL-1ra [pg/mL, $M(P_{25}, P_{75})$]	IL-16 [pg/mL, $M(P_{25}, P_{75})$]	IL-12p40 [pg/mL, $M(P_{25}, P_{75})$]	LIF [pg/mL, $M(P_{25}, P_{75})$]	
精神分裂症组	50	734.65(688.43, 820.91)	109.53(24.48, 175.71)	24.41(19.34, 29.18)	25.49(21.23, 31.62)	38.04(31.90, 58.66)	
对照组	43	734.65(688.43, 767.17)	0.37(0.15, 6.33)	22.13(18.61, 24.66)	19.28(17.44, 24.38)	41.48(36.42, 45.23)	
Z/t 值		-1.189	-6.345	-1.720	-3.965	-0.228	
P 值		0.235	< 0.001	0.086	< 0.001	0.820	
矫正后 P 值		0.337	< 0.001	0.158	< 0.001	0.933	
组别	例数	TNF- β [pg/mL, $M(P_{25}, P_{75})$]	GM-CSF [pg/mL, $M(P_{25}, P_{75})$]	IP-10 [pg/mL, $M(P_{25}, P_{75})$]	MCP-1 [pg/mL, $M(P_{25}, P_{75})$]	点反应时间 [s, $M(P_{25}, P_{75})$]	
精神分裂症组	50	173.56(161.77, 181.24)	0.23(0.17, 0.28)	383.61(254.12, 524.34)	15.63(10.24, 21.99)	21.00(16.72, 24.32)	
对照组	43	173.56(155.74, 181.24)	0.20(0.18, 0.26)	451.17(340.44, 578.80)	9.19(6.50, 12.72)	15.00(13.00, 18.00)	
Z/t 值		-0.433	-0.360	-1.503	-4.000	-4.102	
P 值		0.665	0.719	0.133	< 0.001	< 0.001	
矫正后 P 值		0.813	0.847	0.209	< 0.001	< 0.001	
组别	例数	点错误个数 [个, $M(P_{25}, P_{75})$]	字反应时间 [s, $M(P_{25}, P_{75})$]	字错误个数 [个, $M(P_{25}, P_{75})$]	字色反应时间 [s, $M(P_{25}, P_{75})$]	字色错误个数 [个, $M(P_{25}, P_{75})$]	
精神分裂症组	50	0.00(0.00, 0.00)	13.01(10.99, 17.44)	0.00(0.00, 0.00)	36.53(26.88, 50.76)	0.00(0.00, 2.00)	
对照组	43	0.00(0.00, 0.00)	10.00(9.00, 11.84)	0.00(0.00, 0.00)	27.00(21.00, 34.00)	0.00(0.00, 0.00)	
Z/t 值		-2.422	-4.600	-1.885	-3.091	-2.572	
P 值		0.015	< 0.001	0.059	0.002	0.010	
矫正后 P 值		0.033	< 0.001	0.115	0.006	0.025	

注: 所有 P 值采用 Benjamini-Hochberg 校正方法进行矫正; IL-2R α 白细胞介素-2R α; MIG 干扰素(IFN)-γ 诱导的单核细胞因子; MIP-1 β 巨噬细胞炎症蛋白; SDF-1 α 基质细胞衍生因子-1 α; IL-1ra 白细胞介素-1ra; IL-12p40 白细胞介素-12p40; LIF 白血病抑制因子; TNF-β 肿瘤坏死因子 β; GM-CSF 粒细胞-巨噬细胞集落刺激因子; IP-10 干扰素-γ-诱导蛋白 10; MCP-1 单核细胞趋化蛋白-1

分裂症发病机制的生物标志物, 通过检测相关炎症因子, 尽早识别精神分裂症高风险人群, 为探索免疫调节治疗提供了理论依据。

研究显示, 认知功能损害是精神分裂症的核心症状之一, 通常早于精神症状出现, 并在疾病过程中持续存在^[3-5]。本研究结果显示, 在 SWCT 测试中,

表3 精神分裂症患者炎症因子与生化指标、信息处理功能和临床症状的相关性(r值)

项目	IL-2R α	MIG	IL-1ra	IL-12p40	MCP-1
腹围	-0.065	-0.205	-0.064	0.101	-0.206
空腹血糖浓度	0.268	0.164	0.366 ^a	0.274	0.146
胆固醇	-0.114	0.046	0.156	0.120	0.219
高密度脂蛋白	-0.003	0.038	0.217	0.248	0.315 ^b
载脂蛋白A	-0.091	0.294 ^b	0.115	0.115	0.145
肌酐	0.108	0.151	-0.054	-0.121	-0.092
尿素氮	0.285 ^b	0.236	0.101	0.452 ^a	0.226
点反应时间	0.310 ^b	0.143	0.205	0.218	0.104
点错误个数	0.196	0.093	0.203	0.199	-0.020
字反应时间	0.415 ^a	0.274	0.211	0.193	0.299 ^b
字色反应时间	0.253	0.146	-0.006	0.178	0.080
字色错误个数	0.464 ^a	0.319 ^b	0.319 ^b	0.119	0.299 ^b
阳性症状因子	0.215	0.250	-0.037	-0.158	-0.064
阴性症状因子	-0.081	-0.114	0.043	0.019	-0.014
兴奋敌对因子	-0.134	-0.007	0.128	-0.104	-0.121
焦虑抑郁因子	0.273	0.081	0.312 ^b	0.294 ^b	0.389 ^a
认知损害因子	0.151	0.081	0.084	0.064	0.012
PANSS总分	-0.071	-0.078	0.014	-0.011	-0.113

注: IL-2R α 白细胞介素-2R α; MIG 干扰素-γ 诱导的单核细胞因子; IL-1ra 白细胞介素-1ra; IL-12p40 白细胞介素-12p40; MCP-1 单核细胞趋化蛋白-1; PANSS 阳性与阴性症状量表; ^aP<0.01, ^bP<0.05

精神分裂症患者在点反应时间、字反应时间、字色反应时间均长于对照组,点错误个数和字色错误个数均多于对照组,表明其信息处理速度和准确性均显著降低。这种认知功能障碍不仅影响患者的日常生活和社交能力,还可能导致社会功能的显著下降。因此,早期识别和干预对于改善患者的认知功能和生活质量至关重要。特别是本研究结果还发现IL-1ra和MCP-1与字色错误个数的非线性关系,且随着IL-1ra异常水平升高与字色错误个数发生率越高,

进一步支持了炎症因子异常可能影响患者的信息处理能力,并提示抗炎治疗可能成为改善精神分裂症患者认知功能的新策略。

基础研究显示,IL-1ra通过特异性拮抗IL-1β的生物学活性,有效抑制IL-1β介导的神经炎症级联反应,进而影响突触可塑性和神经元功能,这可能是导致精神分裂症患者认知功能损害的重要机制之一^[30-31]。另一方面,MCP-1作为关键的趋化因子,通过介导单核细胞和巨噬细胞的定向迁移,促进神经炎症反应的持续发展。研究表明,精神分裂症患者体内MCP-1水平显著升高,这可能通过加剧神经炎症和破坏血脑屏障完整性,进一步加重认知功能障碍^[32]。临床研究数据证实,MCP-1水平显著升高的精神分裂症患者往往表现出更严重的认知灵活性损害,而通过干预措施降低趋化因子水平可显著改善患者的认知表现^[33],尤其是抗炎治疗不仅能够改善精神分裂症患者的认知功能,还能有效缓解其阴性症状^[34]。这些研究结果共同提示,炎症因子的紊乱与精神分裂症患者认知功能障碍存在密切关联,通过调控血清炎症因子水平可能成为改善认知功能的有效策略,同时也为精神分裂症的早期诊断和临床治疗提供了新的思路 and 理论依据。

本研究局限性:(1)本研究为横断面设计,样本量小,无法完全阐明精神分裂症炎症异常与认知功能之间的因果关系;(2)精神分裂症病程多迁延,反复发作,处于不同疾病阶段的炎症因子对患者认知功能的影响不同;(3)未进行药物治疗前后的随访跟踪,不能深入探讨治疗前后炎症变化和认知功能变化之间的关系。因此,未来需要更大样本量进行分层及纵向研究,进一步阐明炎症反应在精神分裂症中的因果关系及具体机制。

表4 精神分裂症患者信息处理能力和临床症状的多重线性回归分析

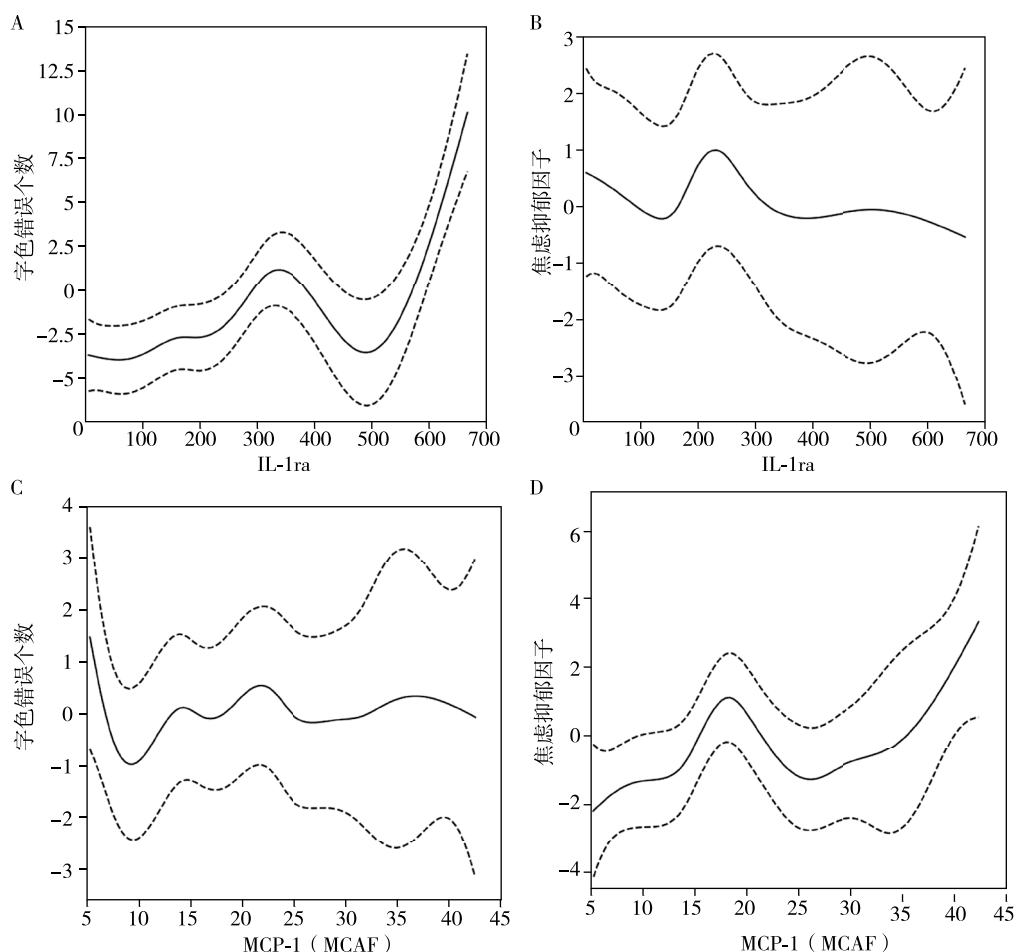
因变量	自变量	β值	SE值	β'值	t值	P值	95%CI	R ² 值	调整后R ² 值
空腹血糖浓度	IL-1ra	0.001	0.000	0.338	2.489	0.016	0.000 ~ 0.002	0.114	0.096
字色错误个数	IL-1ra	0.014	0.003	0.605	5.259	<0.001	0.008 ~ 0.019	0.366	0.352
焦虑抑郁因子	MCP-1	0.062	0.030	0.286	2.068	0.044	0.002 ~ 0.123	0.082	0.063

注:本表只展示有统计学意义的数据;IL-1ra 白细胞介素-1ra; MCP-1 单核细胞趋化蛋白-1

表5 精神分裂症患者信息处理能力影响因素的广义加性模型拟合结果

项目	GCV	Scale	伪R ² 值	影响因素	有效自由度	P值
字色错误个数	6.278 9	3.342 8	0.703 0	IL-1ra	3.4	<0.001
				MCP-1	10.0	0.007
焦虑抑郁因子	5.129 6	2.730 9	0.405 5	IL-1ra	3.4	0.771
				MCP-1	10.0	0.102

注:伪R²模型解释率;GCV 广义交叉验证分数;Scale 模型的误差方差



注: 实线表示变量(如 MCP-1 和 IL-1ra)对字色错误个数和焦虑抑郁因子的预测效应曲线, 而虚线则表示 95% 置信区间(95%CI); A 为 IL-1ra 与字色错误个数的拟合曲线, B 为 IL-1ra 与焦虑抑郁因子的拟合曲线, C 为 MCP-1 与字色错误个数的拟合曲线, D 为 MCP-1 与焦虑抑郁因子的拟合曲线; IL-1ra 白细胞介素-1ra; MCP-1 单核细胞趋化蛋白-1; MCAF 单核细胞趋化和激活因子

图1 精神分裂症患者信息处理能力影响因素的广义加性模型分析图

综上所述,精神分裂症患者与健康对照组比较,存在代谢水平异常、炎症因子紊乱和认知功能受损。IL-1ra 和 MCP-1 水平异常对精神分裂症患者临床症状和信息处理能力的非线性影响,可能是导致精神分裂症患者临床症状及信息处理功能受损的危险因素。

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 数据整理和分析、论文撰写为洪楚楚,数据收集为洪楚楚、高桦、程健、郑明明,研究设计为朱翠珍、谢雯,论文修订及审校为朱翠珍

参 考 文 献

- [1] Goldner EM, Hsu L, Waraich P, et al. Prevalence and incidence studies of schizophrenic disorders: a systematic review of the literature[J]. Can J Psychiatry, 2002, 47(9): 833-843. DOI: 10.1177/070674370204700904.
- [2] Solmi M, Seitidis G, Mavridis D, et al. Incidence, prevalence, and global burden of schizophrenia - data, with critical appraisal, from the Global Burden of Disease (GBD) 2019 [J]. Mol Psychiatry, 2023, 28(12): 5319-5327. DOI: 10.1038/s41380-023-02138-4.
- [3] Maj M, van Os J, De Hert M, et al. The clinical characterization of the patient with primary psychosis aimed at personalization of management[J]. World Psychiatry, 2021, 20(1): 4-33. DOI: 10.1002/wps.20809.
- [4] First MB, Gaebel W, Maj M, et al. An organization- and category-level comparison of diagnostic requirements for mental disorders in ICD-11 and DSM-5 [J]. World Psychiatry, 2021, 20(1): 34-51. DOI: 10.1002/wps.20825.
- [5] Green MF, Horan WP, Lee J. Nonsocial and social cognition in schizophrenia: current evidence and future directions[J]. World Psychiatry, 2019, 18(2): 146-161. DOI: 10.1002/wps.20624.
- [6] Elvevåg B, Goldberg TE. Cognitive impairment in schizophrenia is the core of the disorder[J]. Crit Rev Neurobiol, 2000, 14(1): 1-21. DOI: 10.1615/CRITREVNEUROBIOL.V14.11.10.
- [7] Pandey GN, Rizavi HS, Zhang H, et al. Abnormal gene and protein expression of inflammatory cytokines in the postmortem brain of schizophrenia patients[J]. Schizophr Res, 2018, 192: 247-254. DOI: 10.1016/j.schres.2017.04.043.
- [8] Gebreegziabhere Y, Habatmu K, Mihretu A, et al. Cognitive impairment in people with schizophrenia: an umbrella review[J]. Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci, 2022, 272(7): 1139-1155. DOI: 10.1007/s00406-022-01416-6.

- [9] Nuechterlein KH, Subotnik KL, Green MF, et al. Neurocognitive predictors of work outcome in recent-onset schizophrenia[J]. *Schizophr Bull*, 2011, 37 Suppl 2(Suppl 2): S33-S40. DOI: 10.1093/schbul/sbr084.
- [10] Barch DM, Sheffield JM. Cognitive impairments in psychotic disorders: common mechanisms and measurement[J]. *World Psychiatry*, 2014, 13(3): 224-232. DOI: 10.1002/wps.20145.
- [11] 胡森文, 朱浩, 魏宇梅, 等. 精神分裂症认知功能障碍的研究进展[J]. *神经疾病与精神卫生*, 2021, 21(2): 128-133. DOI: 10.3969/j.issn.1009-6574.2021.02.010.
Hu MW, Zhu H, Wei YM, et al. Research advances in cognitive deficits in schizophrenia[J]. *Journal of Neuroscience and Mental Health*, 2021, 21(2): 128-133.
- [12] Drexhage RC, Weigelt K, van Beveren N, et al. Immune and neuroimmune alterations in mood disorders and schizophrenia[J]. *Int Rev Neurobiol*, 2011, 101: 169-201. DOI: 10.1016/B978-0-12-387718-5.00007-9.
- [13] 司天梅, 舒良, 党卫民, 等. 简明国际神经精神访谈中文版的临床信效度[J]. *中国心理卫生杂志*, 2009, 23(7): 493-497, 503. DOI: 10.3969/j.issn.1000-6729.2009.07.011.
Si TM, Shu L, Dang WM, et al. Evaluation of the reliability and validity of chinese version of the MiNi-International Neuropsychiatric interview in patients with menal disorders[J]. *Chinese Mental Health Journal*, 2009, 23(7): 493-497, 503.
- [14] Cui LJ, Cai LL, Na WQ, et al. Interaction between serum inflammatory cytokines and brain-derived neurotrophic factor in cognitive function among first-episode schizophrenia patients[J]. *World J Psychiatry*, 2024, 14(12): 1804-1814. DOI: 10.5498/wjp.v14.i12.1804.
- [15] Patlola SR, Donohoe G, McKernan DP. The relationship between inflammatory biomarkers and cognitive dysfunction in patients with schizophrenia: a systematic review and meta-analysis[J]. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*, 2023, 121: 110668. DOI: 10.1016/j.pnpbp.2022.110668.
- [16] Corley E, Patlola SR, Laighneach A, et al. Genetic and inflammatory effects on childhood trauma and cognitive functioning in patients with schizophrenia and healthy participants[J]. *Brain Behav Immun*, 2024, 115: 26-37. DOI: 10.1016/j.bbi.2023.09.013.
- [17] Vahia VN. Diagnostic and statistical manual of mental disorders 5: a quick glance[J]. *Indian J Psychiatry*, 2013, 55(3): 220-223. DOI: 10.4103/0019-5545.117131.
- [18] Pettersson A, Modin S, Wahlström R, et al. The Mini-International Neuropsychiatric Interview is useful and well accepted as part of the clinical assessment for depression and anxiety in primary care: a mixed-methods study[J]. *BMC Family Practice*, 2018, 19(1): 19. DOI: 10.1186/s12875-017-0674-5.
- [19] Lecrubier Y, Sheehan DV, Weiller E, et al. The Mini International Neuropsychiatric Interview (MINI). A short diagnostic structured interview: reliability and validity according to the CIDI[J]. *European Psychiatry*, 1997, 12(5): 224-231. DOI: 10.1016/S0924-9338(97)83296-8.
- [20] Von Knorring L, Lindström E. The Swedish version of the Positive and Negative Syndrome Scale (PANSS) for schizophrenia: construct validity and interrater reliability[J]. *Acta Psychiatrica Scandinavica*, 1992, 86(6): 463-468. DOI: 10.1111/j.1600-0447.1992.tb03298.
- [21] Kay SR, Fiszbein A, Opler LA. The positive and negative syndrome scale (PANSS) for schizophrenia[J]. *Schizophr Bull*, 1987, 13(2): 261-276. DOI: 10.1093/schbul/13.2.261.
- [22] Franzen MD, Tishelman AC, Sharp BH, et al. An investigation of the test-retest reliability of the Stroop Color-Word Test across two intervals[J]. *Arch Clin Neuropsychol*, 1987, 2(3): 265-272. DOI: 10.1093/arclin/2.3.265.
- [23] Wöstmann NM, Aichert DS, Costa A, et al. Reliability and plasticity of response inhibition and interference control[J]. *Brain Cogn*, 2013, 81(1): 82-94. DOI: 10.1016/j.bandc.2012.09.010.
- [24] Lin Y, Peng Y, He S, et al. Serum IL-1ra, a novel biomarker predicting olanzapine-induced hypercholesterolemia and hyperleptinemia in schizophrenia[J]. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*, 2018, 84(Pt A): 71-78. DOI: 10.1016/j.pnpbp.2018.01.020.
- [25] Frydecka D, Krzystek-Korpacka M, Lubeiro A, et al. Profiling inflammatory signatures of schizophrenia: A cross-sectional and meta-analysis study[J]. *Brain Behav Immun*, 2018, 71: 28-36. DOI: 10.1016/j.bbi.2018.05.002.
- [26] Wu X, Huang Z, Wu R, et al. The comparison of glycometabolism parameters and lipid profiles between drug-naïve, first-episode schizophrenia patients and healthy controls[J]. *Schizophr Res*, 2013, 150(1): 157-162. DOI: 10.1016/j.schres.2013.07.051.
- [27] Pillinger T, McCutcheon RA, Howes OD. Variability of glucose, insulin, and lipid disturbances in first-episode psychosis: a meta-analysis[J]. *Psychol Med*, 2023, 53(7): 3150-3156. DOI: 10.1017/S0033291721005213.
- [28] Halstead S, Siskind D, Amft M, et al. Alteration patterns of peripheral concentrations of cytokines and associated inflammatory proteins in acute and chronic stages of schizophrenia: a systematic review and network meta-analysis[J]. *Lancet Psychiatry*, 2023, 10(4): 260-271. DOI: 10.1016/S2215-0366(23)00025-1.
- [29] Wang C, Zhu D, Zhang D, et al. Causal role of immune cells in schizophrenia: Mendelian randomization (MR) study[J]. *BMC Psychiatry*, 2023, 23(1): 590. DOI: 10.1186/s12888-023-05081-4.
- [30] Toyooka K, Watanabe Y, Iritani S, et al. A decrease in interleukin-1 receptor antagonist expression in the prefrontal cortex of schizophrenic patients[J]. *Neurosci Res*, 2003, 46(3): 299-307. DOI: 10.1016/S0168-0102(03)00093-2.
- [31] 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.
- [32] Stuart MJ, Baune BT. Chemokines and chemokine receptors in mood disorders, schizophrenia, and cognitive impairment: a systematic review of biomarker studies[J]. *Neurosci Biobehav Rev*, 2014, 42: 93-115. DOI: 10.1016/j.neubiorev.2014.02.001.
- [33] Klaus F, Mitchell K, Liou SC, et al. Chemokine MCP1 is associated with cognitive flexibility in schizophrenia: a preliminary analysis[J]. *J Psychiatr Res*, 2021, 138: 139-145. DOI: 10.1016/j.jpsychires.2021.04.007.
- [34] Pu Z, Wen H, Jiang H, et al. Berberine improves negative symptoms and cognitive function in patients with chronic schizophrenia via anti-inflammatory effect: a randomized clinical trial[J]. *Chin Med*, 2023, 18(1): 41. DOI: 10.1186/s13020-023-00746-4.

(收稿日期: 2024-10-17)

(本文编辑: 王影)