

· 论 著 ·

首发精神分裂症患者血清 BDNF、IL-6、Hcy 水平与认知功能障碍的关系

曹宏波¹, 刘忠纯²

(1. 湖北省恩施州优抚医院精神科二区 445000; 2. 武汉大学人民医院精神科 430060)

摘要:目的 探讨首发精神分裂症患者血清脑源性神经营养因子(BDNF)、白细胞介素(IL)-6、同型半胱氨酸(Hcy)水平与认知功能障碍的关系。**方法** 选择 2015 年 1 月至 2016 年 1 月恩施州优抚医院 135 例精神分裂症患者(患者组)和 130 例精神健康志愿者(对照组)作为研究对象。采用酶联免疫吸附技术(ELISA)检测 IL-6、BDNF 水平,循环酶法测定 Hcy 水平,用阳性和阴性症状评定量表(PANSS)评定精神症状,威斯康星卡片分类测验(WCST)评定认知功能并分析其相关性。**结果** 患者组 BDNF 水平显著低于对照组,患者组 IL-6、Hcy 水平显著高于对照组,差异有统计学意义($P < 0.05$)。患者组 WCST 的错误应答数、持续性错误数、总应答数均显著高于对照组,完成分类数、正确应答数均显著低于对照组,差异有统计学意义($P < 0.05$)。BDNF、IL-6、Hcy 水平与 PANSS 的阴性症状因子分数、WCST 的总应答数、持续错误数、错误应答数、完成分类数具有明显的相关性。**结论** 首发精神分裂症患者血清 Hcy、IL-6、BDNF 水平与患者的精神症状及认知功能存在一定联系,在一定程度上证明了患者神经-体液-免疫调节网络调节机制的存在,并在该病的发生、发展中的协同作用。

关键词:首发精神分裂症; 脑源性神经营养因子; 白细胞介素; 同型半胱氨酸; 认知障碍**DOI:**10.3969/j.issn.1673-4130.2017.03.016**文献标识码:**A**文章编号:**1673-4130(2017)03-0331-03**Relationship between serum levels of BDNF, IL-6 and Hcy with cognitive function****impairment in patients with first episode schizophrenia**CAO Hongbo¹, LIU Zhongchun²

(1. Second Department of Psychiatry, Special Care Hospital of Enshi Prefecture, Enshi, Hubei 445000, China;

2. Department of Psychiatry, Renmin Hospital of Wuhan University, Wuhan, Hubei 430060, China)

Abstract: Objective To explore the relationship between the levels of serum BDNF, IL-6 and Hcy with cognitive impairment in the patients with first episode schizophrenia. **Methods** One hundred and thirty-five patients with schizophrenia (patients group) and 130 mental healthy volunteers (control group) in our hospital from January 2015 to January 2016 were selected as the research subjects. The levels of IL-6 and BDNF were detected by adopting the enzyme linked immunosorbent assay (ELISA) and Hcy level was detected by using the circulating enzymatic method. The mental symptoms were evaluated by the positive and negative symptom rating scale (PANSS), cognitive function was evaluated by the Wisconsin Card Sorting Test (WCST) and their relationship was analyzed. **Results** The BDNF level in the patients group was significantly lower than that in the control group, while the Hcy and IL-6 levels were significantly higher than those in the control group, the differences were statistically significant ($P < 0.05$). The WCST errors response number, persistent errors number and total responses number in the patients group were significantly higher than those in the control group, while the complete classification number and correct response number were significantly lower than those in the control group, the differences were statistically significant ($P < 0.05$). The levels of BDNF, IL-6 and Hcy had significant correlation with the WCST total responses number, persistent errors number, errors response number and complete classification number. **Conclusion** The levels of serum Hcy, IL-6 and BDNF in the patients with first episode schizophrenia have a certain relation with the mental symptoms and cognitive function, which demonstrates the existence of nerve-humor-immune regulation network regulation mechanism in a certain degree and plays a synergic action in the occurrence and development of schizophrenia.

Key words: first episode schizophrenia; brain derived neurotrophic factor; interleukin; homocysteine; cognitive impairment

精神分裂症在青壮年群体中发病率较高,患者通常存在一定程度的感知、思维、情感、意志行为等障碍,部分患者伴有不协调的精神活动,该病的发病机制尚未明确。有研究报道精神分裂症患者脑组织异常、神经损伤及细胞因子水平的变化与患者疾病的进展、认知功能存在一定的联系且对该病的进展发挥着重要的作用^[1]。本研究重点讨论首发精神分裂症患者血清脑源性神经营养因子(BDNF)、白细胞介素(IL)-6、同型半胱氨酸(Hcy)水平变化,并分析其与患者认知障碍的关系,为该病预防、诊断和治疗提供参考。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选择 2015 年 1 月至 2016 年 1 月在恩施州优抚医院精神科接受治疗的 135 例精神分裂症患者(患者组)作

为研究对象,其中男 79 例,女 56 例。年龄 17~46 岁,平均(37.1±5.3)岁。纳入标准:(1)符合 2000 年修订的《精神疾病的诊断和统计手册》诊断标准。(2)病程小于 2 年。(3)阳性和阴性综合征量表(PANSS)总分大于或等于 60 分。(4)未服用抗精神病药物或服药时间小于或等于 14 d。(5)无自杀倾向及兴奋躁动症状^[2]。另选择同期该院 130 例精神健康志愿者作为对照组,其中男 75 例,女 55 例,年龄 18~50 岁,平均(38.2±5.1)岁,对照组均无严重躯体、免疫性疾病及精神疾病家族史,近期未应用免疫调节剂且排除烟酒嗜好者。两组成员在性别、年龄等一般资料方面比较,差异均无统计学意义($P > 0.05$),具有可比性。

1.2 方法 所有患者在入组当日早晨取空腹外周静脉血 5

mL, 3 000 r/min 离心 10 min, 分离血清, -80 ℃ 冻存备用。采用酶联免疫吸附技术(ELISA)检测 IL-6、BDNF 水平, 试剂盒由美国 Promega 公司提供。循环酶法测定 Hcy 水平, 试剂盒由上海东方顺宇科技有限公司提供。

1.3 量表评定 精神症状采用 PANSS 评定, 认知功能采用威斯康星卡片分类测验(WCST)进行评估, 均由高年资主治医师于采血当日进行评估。

1.4 统计学处理 采用 SPSS14.0 统计软件包进行分析。计量资料采用 $\bar{x} \pm s$ 表示, 数据比较采用方差分析, 两两比较采用 LSD-t 检验。计数资料采用 χ^2 检验, 各因素间相关性采用 Pearson 相关分析, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 血清 BDNF、IL-6、Hcy 水平比较 患者组 BDNF 水平显著低于对照组, IL-6、Hcy 水平显著高于对照组, 差异有统计学意义($P < 0.05$)。患者组男、女性 BDNF、IL-6、Hcy 水平与对照组比较差异有统计学意义($P < 0.05$)。见表 1。

2.2 各因子分数及认知功能比较 不同性别患者根据 PANSS 评定各因子分数, 差异均无统计学意义($P > 0.05$), 见表 2。根据 WCST 评估患者组错误应答数、持续性错误数、总应答数均显著高于对照组, 完成分类数、正确应答数均显著低于对照

组, 差异有统计学意义($P < 0.05$), 见表 3。

表 1 血清 BDNF、IL-6、Hcy 水平比较($\bar{x} \pm s$)

组别	n	BDNF(ng/mL)	IL-6(pg/mL)	Hcy(μmol/L)
患者组	男性 79	18.12 ± 4.90*	4.86 ± 1.47*	24.55 ± 7.51*
	女性 56	11.83 ± 3.61*	2.98 ± 1.12*	18.48 ± 5.25*
	合计 135	13.63 ± 3.29*	2.11 ± 1.17*	21.17 ± 6.38*
对照组	男性 75	21.25 ± 3.27	1.28 ± 0.47	12.38 ± 4.11
	女性 55	20.09 ± 6.68	3.34 ± 0.96	10.53 ± 3.12
	合计 130	20.82 ± 4.45	1.25 ± 0.62	11.55 ± 3.51

注: 与对照组比较, * $P < 0.05$ 。

表 2 不同性别患者的各因子分数比较($\bar{x} \pm s$, 分)

项目	男性	女性	均分
阳性症状因子	24.12 ± 3.28	25.83 ± 6.14	25.11 ± 4.66
阴性症状因子	21.47 ± 4.87	22.86 ± 3.86	22.17 ± 4.27
一般病理因子	35.82 ± 7.95	39.36 ± 9.12	37.28 ± 8.16
合计	82.47 ± 12.37	87.35 ± 11.49	86.49 ± 11.82

表 3 两组认知功能比较($\bar{x} \pm s$, 分)

组别	n	完成分类数	正确应答数	错误应答数	持续性错误数	总应答数
患者组	135	2.49 ± 1.47*	24.38 ± 3.71*	32.36 ± 15.17*	22.98 ± 8.72*	82.29 ± 17.48*
对照组	130	5.06 ± 1.61	25.19 ± 1.15	17.25 ± 9.26	13.48 ± 9.04	61.38 ± 10.39

注: 与对照组比较, * $P < 0.05$ 。

2.3 患者组各因素相关性分析 患者组 BDNF 水平与 IL-6、Hcy 呈负相关($r = -0.395$ 、 -0.476 , $P = 0.000$)。IL-6 与 Hcy 呈正相关($r = -0.337$, $P = 0.029$)。患者组血清 BDNF、IL-6、Hcy 水平与 PANSS 均分、阳性症状因子分数、一般病理因子分数、WCST 的正确应答数均无相关性。与 PANSS 的阴性症状因子分数($r = -0.569$ 、 0.479 、 0.581 , $P = 0.000$)、WCST 的总应答数($r = -0.512$ 、 0.432 、 0.581 , $P = 0.000$)、持续错误数($r = -0.386$ 、 0.397 、 0.401 , $P = 0.013$ 、 0.011 、 0.002)、错误应答数($r = -0.398$ 、 0.295 、 0.381 , $P = 0.027$ 、 0.032 、 0.021)、完成分类数($r = 0.301$ 、 -0.342 、 -0.311 , $P = 0.037$ 、 0.024 、 0.018)呈明显的相关性。

3 讨 论

有研究结果表明, 由神经元和神经胶质细胞合成并释放的 BDNF, 对神经元具有一定营养作用, 能修复神经元, 改善神经元应激后反应。同时对学习、记忆功能的突触具有较好的调节作用^[3]。本研究结果显示, 患者组的 BDNF 水平明显低于对照组, 提示 BDNF 与精神分裂症存在某种关联, 这与国内外研究结果基本一致^[4]。而女性患者的 BDNF 水平要明显低于同组男性水平, 这可能与雌性激素水平下降有关, 异常水平的雌性激素将间接影响脑区 BDNF 的合成, 并降低 BDNF 水平。上述结果一方面表明, 精神分裂症患者早期神经损伤已经存在, 并已经出现神经营养的不足, 并可能伴随病程的进展, 病情加重, 并进一步导致 BDNF 水平伴随神经损伤的加重持续降低。另一方面也显示, BDNF 水平与阴性症状因子分负相关, 推测可能早期患者神经功能的损伤导致患者出现神经功能障碍, 同时脑神经损伤持续存在, 严重的患者出现 BDNF 继续减少^[5]。研究还显示首发精神分裂症患者血清 BDNF 水平与 WCST 的总应答数、持续错误数、错误应答数呈负相关, 与完成分类数呈正相关, 推测可能与患者临床总体严重程度持续存在有关, 并进一步影响患者的认知功能, 形成恶性循环。因此,

可以把 BDNF 血清水平作为评价精神分裂症轻重的一项指标。

部分细胞因子通过调节脑内神经元和神经胶质细胞分泌神经化学物质和激素水平, 参与了特定的神经疾病的病理生理基础, 对精神分裂症的进展存在一定程度的协同、干扰、调节或拮抗作用^[6]。IL-6 主要由巨噬细胞、淋巴细胞及上皮细胞合成并分泌的促炎症因子, 对炎性疾病发生、发展具有重要的调节作用。能通过直接或间接途径导致神经系统发生炎性反应, 过度的炎性反应影响患者的认知功能。本研究结果表明, 患者组 IL-6 水平明显高于对照组, 提示早期精神分裂症患者的神经系统在可能发生感染的情况下, 细胞免疫功能受到影响, 血脑屏障的通透性加大, 并导致外周血中的细胞因子直接进入大脑, 炎性反应加重。同时也提示精神分裂症患者存在一定程度的易感性^[7]。另外, 就不同性别患者的 IL-6 水平比较显示, 男性患者 IL-6 水平要明显高于同组女性患者的水平, 这可能是男性精神分裂症患者的特征之一。文献显示, 胸腺上皮细胞存在雌性激素特异的受体, 雌性激素通过与雌性激素受体结合, 下调 IL-6、TNF-α 水平, 提高 IgG 水平, 增强机体免疫能力^[8]。本研究结果表明, IL-6 水平与阴性症状因子分数、WCST 的总应答数、持续错误数、错误应答数呈正相关, 与完成分类数呈现明显负相关, 这也说明较高水平 IL-6 促进了神经系统的进一步损伤, 并影响患者的认知功能。当然, 细胞因子网络是一个复杂的过程, 细胞因子与精神障碍及认知功能的病理生理机制的相关性, 还需进一步研究。

血清 Hcy 主要由腺苷甲硫氨酸的分解产生, 维生素 B12、叶酸作为辅酶参与 Hcy 的还原和代谢。有研究结果显示, 精神分裂症患者通常伴有一定的神经生物学、内分泌学及免疫功能的改变, 从而导致机体出现一系列生理生化反应, 并出现叶酸、维生素 B12 缺乏, Hcy 水平明显增高^[9]。本研究结果表明, 患者组 Hcy 水平明显高于对照组, 与阴性症状因子分

数、WCST 的总应答数、持续错误数、错误应答数呈正相关,与完成分类数呈负相关,这与相关研究结果一致。其中女性患者的 Hcy 水平要低于同组男性患者,这可能与雌性激素对 Hcy 代谢调节有关,通过调节甜菜碱-同型半胱氨酸甲基转移酶活性,降低 Hcy 水平。研究显示, Hcy 对神经具有毒性作用,通过调节 Bcl-2/Bax 水平,激活 caspase-3 活性,诱导神经元细胞凋亡。同时血清 Hcy 对机体的前额叶、基底结等区域多巴胺、5-羟色胺等神经递质的传递存在一定的影响,并影响患者的认知功能,导致患者认知功能障碍加重。

本研究结果显示,患者组血清 Hcy、IL-6 水平明显高于对照组,而 BDNF 水平明显低于对照组,差异有统计学意义($P < 0.05$),通过相关性分析显示, Hcy、IL-6、BDNF 细胞因子之间呈现明显的相关性,这可能与精神分裂症的发生和进展有关,早期脑组织出现异常时, BDNF 水平明显下降,加重神经系统损伤,神经系统受到一定程度的损伤,机体的免疫功能发生明显改变, IL-6 水平明显升高,并通过生理、生化反应导致 Hcy 异常升高,由此形成一条完整的网络系统,任何一个环节的改变都会导致其他因素的改变。本研究采用常用的 PANSS 和 WCST 作为评价患者精神状态和认知功能的手段,结果表明证实精神分裂症患者在早期就伴有抽象能力、概念形成、认知的转移、思维灵活性和处理速度等执行功能障碍。同时通过对早期精神分裂症患者血清 Hcy、IL-6、BDNF 水平与 PANSS 和 WCST 进行相关性分析,结果提示 BDNF、IL-6、Hcy 水平对阴性症状及认知功能症状诊断具有一定的价值。

总之,首发精神分裂症患者血清 Hcy、IL-6 水平的表达升高, BDNF 水平降低,与患者的精神症状及认知功能存在一定的联系,在一定程度上证明了患者网络调节机制的存在,也显示 Hcy、IL-6、BDNF 在该病的发生、发展中的协同作用,提示 BDNF、IL-6、Hcy 水平的变化可以作为对该病预防、治疗的考察指标。

(上接第 330 页)

部的 CD4⁺T 淋巴细胞、CD8⁺T 淋巴细胞、CD4⁺/CD8⁺ 比值,发现 HPV 感染与宫颈局部的免疫密切相关,特别是与阴道局部 CD4⁺T 淋巴细胞相关,联合阴道局部 CD4⁺T 淋巴细胞和 CD4⁺/CD8⁺ 比值可有望成为预测和防预 HPV 感染引起的宫颈病变的潜在指标,为以后宫颈病变临床治疗及如何判断疾病的转归情况奠定基础。

参考文献

- [1] 张洁. 3.0T MRI 功能成像对宫颈癌病理学特征及术前分期的应用研究[D]. 北京: 协和医学院, 2014.
- [2] 鲁蓉. 超声弹性成像及综合评分、液基薄层细胞学对宫颈病变诊断价值[D]. 长沙: 中南大学, 2014.
- [3] 铁晓玲, 马蔚霞. 改良型保留盆腔自主神经的子宫颈癌根治性手术对患者膀胱功能的影响探讨[J]. 转化医学电子杂志, 2015, 20(9): 41.
- [4] 朱建, 张源明, 郁洁, 等. NLRP3 炎症小体信号通路相关分子在新疆哈萨克族高血压患者外周血 T 淋巴细胞中的表达[J]. 中华高血压杂志, 2015, 12(1): 67-72.
- [5] Dedushi K, Kabashi S, Mucaj S, et al. Imaging characteristics and prevalence of pancreatic carcinoma in kosovo during 2011—2015-diagnostic method as choice[J]. Acta Inform Med, 2016, 24(3): 162-167.
- [6] 王季青, 周春慧. 宫颈癌危险因素的流行病学调查分析

参考文献

- [1] 金凤仙, 赵建利. 心理护理干预对改善精神分裂症患者抑郁症状的效果观察[J]. 广东医学, 2013, 34(20): 3217-3219.
- [2] 王勋, 马宁, 张五芳, 等. 精神分裂症患者服药依从性的评价方法(综述)[J]. 中国心理卫生杂志, 2014, 28(1): 45-50.
- [3] 段艳平, 司天梅, 苏允爱, 等. 奥氮平换用齐拉西酮治疗精神分裂症的安全性和有效性研究[J]. 精神医学杂志, 2013, 26(1): 5-8.
- [4] 牛莉莉, 温科奇, 熊鹏, 等. 首发精神分裂症治疗前后血清 NGF、BDNF、GFAP 与临床症状的相关性研究[J]. 精神医学杂志, 2015, 28(1): 10-12.
- [5] 段惠峰, 甘景梨, 连亚军, 等. 首发精神分裂症患者治疗前后血清脑源性神经营养因子的变化[J]. 西安交通大学学报(医学版), 2015, 22(6): 806-809.
- [6] 赵燕, 王刚, 陈大方, 等. 首发未治精神分裂症患者利培酮治疗前后血浆 IL-6、IL-10、IL-12 水平变化[J]. 山东医药, 2013, 53(48): 68-69.
- [7] 黄伟, 秦丽颖, 范锐斌. 精神分裂症发生相关免疫细胞因子的影响分析[J]. 河北医药, 2013, 35(5): 703-704.
- [8] 袁文丹, 陈金荣, 石增立, 等. 雌激素对免疫系统调节作用的研究进展[J]. 医学综述, 2005, 11(5): 422-423.
- [9] 陈旭梅, 朱琪玥, 张伟, 等. 首发精神分裂症患者血清叶酸、同型半胱氨酸水平及其与认知功能的关系[J]. 中华医学杂志, 2014, 94(13): 990-993.

(收稿日期: 2016-08-30 修回日期: 2016-10-20)

- [J]. 中外医学研究, 2014, 21(3): 79-80.
- [7] 孔赛, 韩凤娟, 张志刚. 中药抗宫颈癌 HPV 感染的研究进展[J]. 世界中西医结合杂志, 2014, 30(3): 319-322.
- [8] Loya A, Serrano B, Rasheed F, et al. Human papillomavirus genotype distribution in invasive cervical cancer in Pakistan[J]. Cancers, 2016, 8(8): 72.
- [9] 王颖, 刘植华. 阴道乳酸杆菌与 HPV 感染、宫颈癌及癌前病变的相关性研究进展[J]. 肿瘤学杂志, 2013, 19(8): 610-615.
- [10] 高阳. 利普刀手术治疗宫颈上皮内瘤样变患者术后的护理[J]. 转化医学电子杂志, 2015, 2(10): 148.
- [11] 姜霞. 高危型人乳头瘤病毒感染对宫颈癌前病变筛查的临床价值[D]. 石家庄: 河北医科大学, 2014.
- [12] Ali RA, Mohamed KE. Metastatic clear cell renal cell carcinoma presenting with a gingival[J]. Metastasis, 2016, 6(2): 847.
- [13] 唐金芝. 阴道菌群, 宫颈局部 T 细胞亚群和炎性因子改变对 HPV 感染的影响[D]. 南宁: 广西医科大学, 2014.
- [14] 张韶凯. 女性生殖道 HPV 感染与宫颈病变的关系及宫颈癌的自然史模型研究[D]. 北京: 协和医学院, 2014.
- [15] 程静新, 姚立丽, 李贺月, 等. 5 766 例宫颈癌临床特征分析[J]. 实用妇产科杂志, 2014, 30(10): 768-772.

(收稿日期: 2016-09-12 修回日期: 2016-11-15)