

• 论 著 •

泌乳素与淋巴细胞亚群对精神分裂症患者免疫 相关指标影响的初步研究*

李 丹, 朱莉莉, 高 琼, 胥 杰, 林 萍[△]

(上海市精神卫生中心检验科 200030)

摘 要:目的 通过分析淋巴细胞亚群和免疫球蛋白(IgG、IgM、IgA)水平变化,初步探讨精神分裂症患者体内高浓度泌乳素对免疫系统的影响。方法 流式细胞仪分别检测 T 淋巴细胞 CD3⁺、CD4⁺、CD8⁺ 亚群、NK 细胞百分比以及 CD4⁺/CD8⁺ 比值;应用免疫速率散射比浊法检测外周血液免疫 3 项(IgG、IgM、IgA)。采用方差分析对数据进行统计分析。结果 与健康对照组和精神分裂症泌乳素正常组比较,精神分裂症泌乳素增高组的 T 淋巴细胞 CD4⁺ 亚群百分比、CD4⁺/CD8⁺ 比值及 IgG 水平增高($P<0.05$);而精神分裂症泌乳素增高组的 NK 细胞百分比降低($P<0.05$)。结论 高浓度的泌乳素可能通过影响淋巴细胞亚群之间的平衡以及免疫球蛋白的产生而对免疫系统产生一定的影响。

关键词:精神分裂症; 泌乳素; 淋巴细胞亚群; 免疫球蛋白

DOI:10.3969/j.issn.1673-4130.2017.06.002

文献标识码:A

文章编号:1673-4130(2017)06-0723-03

Preliminary study about effect of prolactin and lymphocyte subsets on immune related indexes in patients with schizophrenia*

LI Dan, ZHU Lili, GAO Qiong, XU Jie, LIN Ping[△]

(Department of Clinical Laboratory, Shanghai Mental Health Center, Shanghai 200030, China)

Abstract: Objective To preliminarily study the effect of high concentration prolactin (PRL) on the immune system in schizophrenic patients by analyzing the changes of lymphocyte subsets and immunoglobulins (IgG, IgM, IgA) levels. **Methods** The flow cytometry was used to detect the T lymphocytes CD3⁺, CD4⁺ and CD8⁺ subsets, NK cell percentages and CD4⁺/CD8⁺ ratio respectively. The three humoral immune indicators (IgG, IgM, IgA) in peripheral blood were detected by using the immunoturbidimetric turbidimetric method. The data were analyzed by adopting the analysis of variance. **Results** Compared with the healthy control group and schizophrenia normal PRL group, T lymphocytes CD4⁺ subsets percentages and CD4⁺/CD8⁺ ratio as well as IgG were increased in the schizophrenia PRL increase group ($P<0.05$), while the percentage of NK cells was decreased ($P<0.05$). **Conclusion** High concentration PRL may have a certain effect on the immune system by influencing the balance among lymphocyte subsets and the production of immunoglobulins.

Key words: schizophrenia; prolactin; lymphocyte subsets; immunoglobulin

国内外有关研究发现精神分裂症患者存在多种免疫功能异常,并发现抗精神病药物对患者的免疫功能有影响,如导致激素水平异常。高泌乳素血症是应用抗精神病药物中引起常见的现象。典型的抗精神病药物通过阻断中脑边缘、中脑皮质的多巴胺通路发挥抗精神病作用,同时通过抑制垂体内的多巴胺受体使泌乳素分泌增加,而泌乳素具有潜在的免疫功能,能调节机体的细胞和体液免疫。因此,本研究采用流式细胞术检测了精神分裂症患者及健康对照组人群外周血血清总 T 淋巴细胞(CD3⁺)、辅助性 T 淋巴细胞(Th)/诱导 T 淋巴细胞(CD4⁺)、抑制性 T 淋巴细胞/杀伤细胞(CD8⁺)、NK 细胞百分比及 CD4⁺/CD8⁺ 比值;采用全自动生化分析仪检测了精神分裂症患者及健康对照组人群外周血清中免疫球蛋白(IgG、IgM、IgA)的水平;从内分泌-免疫方面入手,探讨了血清泌乳素水平与免疫功能改变的关系,以期对精神分裂症患者的治疗提供新的思路。

1 资料与方法

1.1 一般资料 将来自上海市精神卫生中心住院的精神分裂症患者 96 例纳入本研究,其中男 77 例、女 19 例,年龄 45~75

岁。纳入条件:均符合《精神疾病的诊断和统计手册》中的精神分裂症诊断标准;近 3 月内病情稳定,无抽烟、无药物滥用、无疾病发作;未调整过抗精神病药物,未使用改良电休克治疗;文化、受教育背景足以理解本研究需要遵守的事项,对本研究知情同意。将纳入研究的精神分裂症患者根据泌乳素的正常参考值分为精神分裂症泌乳素增高组和精神分裂症泌乳素正常组。健康对照组来自招募的健康人群,无物质滥用史,无精神性疾病家族史,近 3 月无吸烟,共 45 例,其中男 35 例、女 10 例,年龄 45~75 岁。精神分裂症泌乳素增高组、精神分裂症泌乳素正常组、健康对照组 3 组的年龄和性别构成差异无统计学意义($P>0.05$)。本研究获得上海交通大学医学院附属精神卫生中心伦理委员会批准,所有纳入研究者均签署知情同意书。

1.2 方法

1.2.1 标本收集 上述纳入研究者于清晨采集空腹静脉全血 5 mL 2 管。1 管采用 EDTA 抗凝,于室温(20~25 ℃)存放,无凝血、溶血;另一管含促凝剂,室温(20~25 ℃)存放,无溶血,离心取血清。

* 基金项目:吴阶平医学基金会临床科研专项资助基金(320675015232)。

作者简介:李丹,女,主管技师,主要从事于精神分裂症疾病的相关性研究。△ 通信作者,E-mail:linpingsun2000@aliyun.com。

1.2.2 标本检测 (1)检测泌乳素:血清泌乳素采用罗氏 e601 全自动微粒子化学发光免疫分析系统检测血清泌乳素。(2)检测 T 淋巴细胞 CD3⁺、CD4⁺、CD8⁺ 亚群、NK 细胞百分比和 CD4⁺/CD8⁺ 比值,均采用 BD 公司的 Multitest™ IMK Kit 试剂盒产品进行检测。红细胞裂解液(FACS Lysing Solution)为 BD 公司生产;检测仪器为 BD 公司的 FACSCalibur™ 流式细胞仪。测定过程严格按试剂盒说明书进行操作。

1.2.3 体液免疫水平检测 采用 Beckman Coulter 公司 i2000 型特定蛋白专业分析系统,应用免疫速率散射比浊法检测外周血液免疫 3 项(IgA、IgG、IgM)。

表 1 3 组间淋巴细胞亚群水平的比较(±s,%)

组别	CD3 ⁺	CD4 ⁺	CD8 ⁺ NK	CD4 ⁺ /CD8 ⁺	
健康对照组	64.87±0.16	38.97±1.32	23.66±1.58	19.23±1.64	1.79±0.38
精神分裂症泌乳素增高组	66.59±0.33	44.55±1.35*	22.82±0.99	15.08±1.04*	2.21±0.12*
精神分裂症泌乳素正常组	63.64±0.71	39.40±1.45△	23.89±1.26	18.65±1.65△	1.86±0.12△

注:与健康对照组比较,* P<0.05;与精神分裂症泌乳素增高组比较,△ P<0.05。

精神分裂症泌乳素增高组 IgG 浓度比精神分裂症泌乳素正常组高(P<0.05),IgM、IgA 浓度两组比较差异无统计学意义(P>0.05);精神分裂症泌乳素正常组高与健康对照组比较差异无统计学意义(P>0.05)。见表 2。

表 2 3 组间免疫球蛋白水平的比较(g/L,±s)

组别	IgG	IgM	IgA
健康对照组	11.01±0.31	1.01±0.028	2.78±0.39
精神分裂症泌乳素增高组	13.71±0.40*	1.05±0.054	2.71±0.16
精神分裂症泌乳素正常组	10.58±0.47△	1.01±0.064	2.62±0.24

注:与健康对照组比较,* P<0.05;与精神分裂症泌乳素增高组比较,△ P<0.05。

3 讨 论

目前,精神分裂症的治疗方法主要以药物为主,但是药物对患者内分泌功能有一定影响,会出现一些不良反应,外周血泌乳素水平浓度升高是精神科药物引起的一种常见现象^[1]。笔者从长期住院患者的实验室检查结果中发现,精神分裂症患者的泌乳素水平异常增高的比例比健康者高。泌乳素作为一种神经肽类蛋白激素,是由垂体的泌乳素细胞、蜕膜化的子宫内膜、脾脏、淋巴结等部位产生的,不仅参与乳汁合成,还具有潜在的免疫功能,其通过内分泌、旁分泌及自分泌等方式调节机体的细胞和体液免疫^[2-3]。

有研究者通过 RNA 干扰技术将 Jurkat 细胞的催乳素受体敲除后,发现由植物血凝素(PHA)诱导的 T 淋巴细胞增殖大大地减少^[4]。此外,CD137、CD154、白细胞介素-2 和白细胞介素-4 的合成与分泌均显著降低,说明了泌乳素对 Th1 和 Th2 淋巴细胞的重要调节作用。石松菁等^[5]发现血清泌乳素水平和外周血 CD3⁺、CD4⁺、CD8⁺ 细胞百分比呈正相关,也就是说泌乳素水平越高,CD3⁺、CD4⁺、CD8⁺ 细胞百分比越高。对于泌乳素的免疫调节作用,也有学者持不同的看法,有学者认为泌乳素及泌乳素抗体对淋巴细胞的发展无明显作用^[6],泌乳素的免疫调节作用只有在一定前提条件下才能表现,如在受到压力的情况下^[7]。本研究组发现精神分裂症泌乳素增高组 CD4⁺ 百分比、CD4⁺/CD8⁺ 比值比精神分裂症泌乳素正常组高,精神分裂症泌乳素增高组 NK 细胞百分比比精神分裂症泌

1.3 统计学处理 采用 SPSS16.0 软件进行数据分析,计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,组间比较采用方差分析,P<0.05 为差异有统计学意义。

2 结 果

精神分裂症泌乳素增高组 CD4⁺ 淋巴细胞百分比和 CD4⁺/CD8⁺ 比值高于精神分裂症泌乳素正常组(P<0.05);精神分裂症泌乳素增高组 NK 细胞百分比低于精神分裂症泌乳素正常组(P<0.05);而精神分裂症泌乳素正常组与健康对照组比较,CD4⁺、NK 细胞百分比和 CD4⁺/CD8⁺ 比值差异均无统计学意义(P>0.05)。见表 1。

乳素正常组低(P<0.05),而精神分裂症泌乳素正常组与健康对照组比较,CD4⁺、NK 细胞百分比及 CD4⁺/CD8⁺ 比值差异无统计学意义(P>0.05)。生理浓度的泌乳素或略高于生理浓度的泌乳素可促进外周血 NK 细胞的增殖活性^[8]。本研究可能由于泌乳素增高组的泌乳素浓度很高而产生了负效应,导致精神分裂症泌乳素正常组与健康对照组的 NK 细胞百分比高于泌乳素增高组。

泌乳素是否通过影响外周血淋巴细胞而对免疫球蛋白水平产生影响呢?近年来的研究发现外周血淋巴细胞(主要是 T 淋巴细胞、NK 细胞)表面表达丰富的泌乳素受体^[9],泌乳素通过与免疫细胞上的泌乳素受体结合对 B 细胞的功能有影响^[10],主要表现在对活性 B 细胞分泌 IgM 和 IgG 功能的促进作用,增加包括 IgG、IgM 等抗体的形成,从而促进细胞免疫和体液免疫。所以本研究进一步分析了血清中 IgG、IgM、IgA 的浓度,分别将这三者在不同组中进行了比较,结果表明精神分裂症泌乳素增高组 IgG 浓度比精神分裂症泌乳素正常组高(P<0.05),IgM、IgA 浓度差异无统计学意义(P>0.05),而且精神分裂症泌乳素正常组与健康对照组比较 IgG、IgM、IgA 差异均无统计学意义(P>0.05)。本研究表明经抗精神药物治疗后所引起的泌乳素升高可能会导致一系列的免疫效应而引起机体产生 IgG。IgG 是血清免疫球蛋白的主要成分,机体受抗原刺激后所产生的抗体,占抗体大多数,而且不少自身抗体也是 IgG;IgA 在血清中并不显示重要功能,但在黏膜防御感染中起着关键作用;机体在免疫过程中,通常首先产生 IgM。发挥初级作用的抗体是 IgM 和 IgA,而由于本研究收集的研究对象为长期住院的药物治疗的慢性精神分裂症患者,因此泌乳素引起的免疫效应而产生的抗体主要以 IgG 抗体变化为主。而精神分裂症正常组的免疫球蛋白的浓度与健康对照组比较差异无统计学意义(P>0.05),可能是由于精神药物对免疫应答的结果。

泌乳素可能通过促进腺上皮细胞抗原提呈功能,改变外周血及局部 T 淋巴细胞亚群间平衡,增高 CD4⁺/CD8⁺ 细胞比值,刺激 B 淋巴细胞活化产生的免疫球蛋白和自身抗体参与中枢神经系统的免疫病理损害,出现精神症状。因此,在使用抗精神病药物进行治疗的同时,密切关注内分(下转第 728 页)

低于对照组,且与患者总病程、阳性症状量表分、PANSS 总分均呈显著正相关。患者 BDNF 浓度显著低于对照组的結果,与 Rizos 等^[12]报道一致。

本研究结果表明,精神分裂症病例组治疗前血清 IL-1 β 、IL-6、TNF- α 浓度高于对照组,NGF、BDNF 浓度低于对照组,差异有统计学意义。病例组治疗 3 个月末,血清 IL-1 β 、IL-6、TNF- α 浓度比治疗前降低,NGF、BDNF 浓度升高,差异有统计学意义。IL-1 β 、TNF- α 与阳性症状分正相关,IL-6 与阴性症状分正相关,NGF、BDNF 与阳性症状分负相关,血清细胞因子、神经营养因子的水平与精神分裂症住院患者的临床症状具有相关性,对精神分裂症治疗效果评估有实际意义。血清 IL-1 β 、IL-6、TNF- α 、NGF、BDNF 辅助诊断精神分裂症对应的 ROC 曲线下面积分别为 0.723、0.772、0.686、0.712、0.708,其中 IL-1 β 、IL-6、NGF、BDNF 诊断精神分裂症的 ROC 曲线下面积均大于 0.7,具有中等诊断价值。因此,提出血清细胞因子、神经营养因子水平辅助诊断精神分裂症,就有了客观的依据。将这些指标应用于精神分裂症的辅助诊断有一定的价值。但是 ROC 曲线下面积均小于 0.9,尚未达到较高诊断价值的标准,还不能作为诊断精神分裂症的理想指标,需要进一步地研究和证实。

参考文献

- [1] 王长虹,李晏,贾福军,等.精神分裂症患者氯氮平治疗后免疫指标的变化[J].中华精神科杂志,2002,35(3):143-147.
- [2] Angelucci F, Brene S, Mathe AA. BDNF in schizophrenia, depression and corresponding animal models[J]. Mol Psychiatry, 2005, 10(4): 345-352.
- [3] Schwarz MJ, Müller N, Riedel M, et al. The Th2-hypothesis of schizophrenia: a strategy to identify a subgroup of schizophrenia caused by immune mechanisms [J]. Med Hypotheses, 2001, 56(4): 483-486.
- [4] Kim YK, Myint AM, Lee BH, et al. Th1, Th2 and Th3

cytokine alteration in schizophrenia [J]. Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry, 2004, 28(7): 1129-1134.

- [5] Sirota P, Schild K, Elizur A, et al. Increased interleukin-1 and interleukin-3 like activity in schizophrenic patients [J]. Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry, 1995, 19(1): 75-83.
- [6] 宋学勤,赵靖平,吕路线,等.首发精神分裂症 NF- κ B 活性与细胞因子 mRNA 表达及蛋白水平的关系[J].中国神经精神疾病杂志,2007,33(8):455-458.
- [7] Maes M, Bosmans E, Calabrese J, et al. Interleukin-2 and interleukin-6 in schizophrenia and mania: effects of neuroleptics and mood stabilizers [J]. J Psychiatr Res, 1995, 29(2): 141-152.
- [8] 郭素芹,陈妮,吕路线,等.氯氮平、利培酮对首发精神分裂症偏执型患者血清细胞因子的影响[J].中国免疫学杂志,2004,20(2):117-120.
- [9] Lang UE, Jockers-Scherübl MC, Hellweg R. State of the art of the neurotrophin hypothesis in psychiatric disorders: implications and limitations [J]. J Neural Transm, 2004, 111(3): 387-411.
- [10] 曾勇,吴秋霞,熊鹏,等.血清蛋白因子水平对精神分裂症诊断价值的探索[J].河北医科大学学报,2012,33(12):1382-1385.
- [11] 陈大春,修梅红,王宁,等.精神分裂症首次发病患者血脑源性神经营养因子与临床特征及认知功能关系对照研究[J].中华精神科杂志,2009,42(4):255.
- [12] Rizos EN, Rontos I, Laskos E, et al. Investigation of serum BDNF levels in drug-naïve patients with schizophrenia [J]. Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry, 2008, 32(5): 1308-1311.

(收稿日期:2016-11-18 修回日期:2017-01-20)

(上接第 724 页)

泌的变化,可能会达到理想的治疗效果,从而减轻患者的临床症状。

参考文献

- [1] Voicu V, Medvedovici A, Ranetti E, et al. Drug-induced hypo- and hyperprolactinemia: mechanisms, clinical and therapeutic Consequences [J]. Expert Opin Drug Metab Toxicol, 2013, 9(8): 955-968.
- [2] Shelly S, Boaz M, Orbach H. Prolactin and autoimmunity [J]. Autoimmun Rev, 2012, 11(6/7): 465-470.
- [3] Carvalho-Freitas M, Anselmo-Franci JA, Maiorka PC, et al. Prolactin differentially modulates the macrophage activity of lactating rats: possible role of reproductive experience [J]. J Reprod Immunol, 2011, 89(1): 38-45.
- [4] Xu D, Lin L, Lin X, et al. Immunoregulation of autocrine prolactin: suppressing the expression of costimulatory molecules and cytokines in T lymphocytes by prolactin receptor knockdown [J]. Cell Immunol, 2010, 263(1): 71-78.

- [5] 石松菁,游婷婷.危重症患者血催乳素、免疫功能与预后的关系[J].中华急诊医学杂志,2013,22(2):180-184.
- [6] Savino W, Dardenne M. Neum endocrine control of thymus physiology [J]. Endocr Rev, 2000, 21(4): 412-443.
- [7] Krishnan N, Thellin O, Buckley J, et al. Prolactin suppresses glucocorticoid induced thymocyte apoptosis in vivo [J]. Endocrinology, 2003, 14(5): 2102-2110.
- [8] 李爱玲,孙纳,张建华,等.基因工程人催乳素对人 NK 细胞免疫活性的调节作用[J].中华免疫学杂志,2002,18(7):474-477.
- [9] Tsuboi T, Bies R, Suzuki T, et al. Hyperprolactinemia and estimated dopamine D2 receptor occupancy in patients with schizophrenia: analysis of the CATIE data [J]. Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry, 2013(45): 178-182.
- [10] Saha S, Gonzalez J, Rosenfeld G, et al. Prolactin alters the mechanisms of B cell tolerance induction [J]. Arthritis Rheum, 2009, 60(6): 1743-1752.

(收稿日期:2016-09-28 修回日期:2016-11-22)