

• 论 著 •

精神分裂症住院患者血清细胞因子和神经营养因子水平的辅助诊断价值^{*}

李泽兵^{1,2}, 李 冬^{3△}, 林 萍⁴, 孙祖俊⁵, 杨雪松¹, 林斐然², 徐 筱², 王 峰², 谢红涛²

(1. 同济大学医学院, 上海 200092; 2. 上海市普陀区精神卫生中心 200065; 3. 同济大学附属同济医院, 上海 200065; 4. 上海市精神卫生中心 200030; 5. 复旦大学上海医学院, 上海 200032)

摘要:目的 探讨精神分裂症住院患者血清白细胞介素-1 β (IL-1 β)、白细胞介素-6(IL-6)、肿瘤坏死因子- α (TNF- α)、神经营养因子(NGF)、脑源性神经生长因子(BDNF)的水平变化及与精神分裂症临床症状的相关性及其在精神分裂症辅助诊断中的价值。**方法** 采用病例对照研究。用酶联免疫吸附测定检测病例组 85 例精神分裂症住院患者和对照组 85 例健康人血清 IL-1 β 、IL-6、TNF- α 、NGF、BDNF 水平。比较病例组治疗前、治疗 3 个月后的变化情况, 采用 Pearson 相关分析对 IL-1 β 、IL-6、TNF- α 、NGF、BDNF 水平与 PANSS 评分间的相关性进行评价, 用受试者工作特征(ROC)曲线评价上述指标在精神分裂症中的辅助诊断价值。**结果** 病例组患者治疗前血清 IL-1 β ($t=4.560$)、IL-6($t=4.957$)、TNF- α ($t=4.799$) 水平均高于对照组, NGF($t=-4.806$)、BDNF($t=-4.881$) 浓度低于对照组, 差异有统计学意义($P<0.01$)。病例组治疗 3 个月末, 血清 IL-1 β ($t=4.543$)、IL-6($t=4.327$)、TNF- α ($t=4.654$) 浓度比治疗前降低, NGF($t=-4.641$)、BDNF($t=-4.876$) 浓度升高, 差异有统计学意义($P<0.01$)。IL-1 β 与阳性症状分正相关($r=0.325, P<0.01$), IL-6 与阴性症状分正相关($r=0.319, P<0.01$), TNF- α 与阳性症状分正相关($r=0.281, P<0.01$), NGF 与阳性症状分负相关($r=-0.229, P<0.05$), BDNF 与阳性症状分负相关($r=-0.272, P<0.05$)。血清 IL-1 β 、IL-6、TNF- α 、NGF、BDNF 辅助诊断精神分裂症的 cut-off 值分别为 40.083、20.037、17.115、19.998、584.157 pg/mL, 对应的 ROC 曲线下面积分别为 0.723、0.772、0.686、0.712、0.708, 敏感度分别为 0.565、0.871、0.894、0.859、0.729, 特异度分别为 0.871、0.565、0.365、0.494、0.624。**结论** 血清 IL-1 β 、IL-6、TNF- α 、NGF、BDNF 的水平与精神分裂症住院患者的临床症状具有相关性, 在精神分裂症的辅助诊断中有一定的价值。

关键词: 精神分裂症; 血清细胞因子; 神经营养因子; 辅助诊断

DOI: 10.3969/j.issn.1673-4130.2017.06.003

文献标识码: A

文章编号: 1673-4130(2017)06-0725-04

Auxiliary diagnosis value of serum cytokines and neurotrophic factor levels in schizophrenia inpatients^{*}

LI Zebing^{1,2}, Li Dong^{3△}, LIN Ping⁴, SUN Zujun⁵, YANG Xuesong¹,

LIN Feiran², XU Xiao², WANG Feng², XIE Hongtao²

(1. School of Medicine, Tongji University, Shanghai 200092, China; 2. Putuo District Mental Health Center, Shanghai 200065, China; 3. Tongji Hospital of Tongji University, Shanghai 200065, China;

4. Shanghai Mental Health Center, Shanghai 200030, China;

5. Shanghai Medical College, Fudan University, Shanghai 200032, China)

Abstract: **Objective** To investigate the changes of serum IL-1 β , IL-6, TNF- α , NGF and BDNF levels and their correlation with clinical symptoms of schizophrenia inpatients and their value in the auxiliary diagnosis of schizophrenia. **Methods** The case-control study was used. The levels of serum IL-1 β , IL-6, TNF- α , NGF and BDNF were measured by using the enzyme linked immunosorbent assay(ELISA) in 85 inpatients with schizophrenia and 85 healthy controls. Their changes in the case group were compared between before treatment and after 3-month treatment. The Pearson correlation analysis was used to analyze the correlation between the levels of IL-1 β , IL-6, TNF- α , NGF and BDNF with the positive and negative syndrome scale(PANSS) score and the auxiliary diagnosis value of serum cytokine and neurotrophic factor levels were evaluated with the receiver operating characteristic (ROC) curve. **Results** The levels of serum IL-1 β ($t=4.560$), IL-6($t=4.957$) and TNF- α ($t=4.799$) before treatment in the schizophrenia case group were significantly higher than those in control group, while the NGF($t=-4.806$) and BDNF($t=-4.881$) levels were significantly lower than those in the control group, the differences were statistically significant ($P<0.01$). After 3-month treatment, the levels of serum IL-1 β ($t=4.543$), IL-6($t=4.327$) and TNF- α ($t=4.654$) in the schizophrenia case group were significantly decreased compared with before treatment, while the NGF($t=-4.641$) and BDNF($t=-4.876$) levels were significantly increased, the differences were statistically significant ($P<0.01$). IL-1 β was positively correlated with the positive symptoms scores($r=0.325, P<0.01$), IL-6 was positively correlated with the negative symptoms scores($r=0.319, P<0.01$), TNF- α was positively correlated with the positive symptoms scores($r=0.281, P<0.01$), NGF was negatively correlated with the positive symptoms scores($r=-0.229, P<0.05$), BDNF was negatively correlated with the positive symptoms scores($r=-0.272, P<0.05$). The cut-off values of serum IL-1 β , IL-6, TNF- α , NGF and BDNF in the auxiliary diagnosis of schizophrenia were 40.083, 20.037, 17.115, 19.998, 584.157.

^{*} 基金项目: 上海市普陀区卫生系统自主创新科研资助项目(KW2013313)。

作者简介: 李泽兵, 男, 主管技师, 主要从事临床检验方面的研究。 △ 通信作者, E-mail: 1861d@163.com。

115,19.998,584.157pg/mL respectively,the corresponding areas under the ROC were 0.723,0.772,0.686,0.712 and 0.708 respectively,the sensitivities were 0.565,0.871,0.894,0.859 and 0.729 respectively,and the specificities were 0.871,0.565,0.365,0.494 and 0.624 respectively. **Conclusion** The levels of serum IL-1,IL-6,TNF- α ,NGF and BDNF have the correlation with the clinical symptoms of schizophrenic inpatients and have a certain value in the auxiliary diagnosis of schizophrenia.

Key words:schizophrenia; cytokine; neurotrophic factor; auxiliary diagnosis

精神分裂症的病因研究多从遗传因素、神经生化病理、环境中的生物学和社会心理因素、大脑生理和脑结构的变化以及神经发育异常等方面着手。关于神经免疫方面的研究已揭示了一些有意义的结果,相当一部分精神分裂症患者有免疫功能的异常,包括外周血中淋巴细胞的活性、细胞因子、细胞因子受体等异常。精神分裂症患者存在细胞因子介导的免疫功能紊乱,并且细胞因子与精神分裂症的发病机制相关^[1]。神经营养因子与神经系统的增殖、存活、分化、迁移有关。精神分裂症存在脑组织形态及细胞结构的异常,并且提示这些异常表现与神经发育过程障碍有关。有学者提出了精神分裂症的神经营养因子假说,精神分裂症患者脑功能的改变与神经营养因子水平和(或)其受体 TrkB 表达的异常有关^[2]。本研究选取了血清细胞因子白细胞介素-1 β (IL-1 β)、白细胞介素-6(IL-6)、肿瘤坏死因子- α (TNF- α)、神经营养因子(NGF)、脑源性神经生长因子(BDNF)进行研究,探讨了上述免疫相关因子水平变化及与精神分裂症临床症状的相关性,及其在精神分裂症中的辅助诊断价值。

1 资料与方法

1.1 一般资料 病例组选择上海市普陀区精神卫生中心 2015 年 2 月至 2016 年 10 月入院的 85 例患者。符合国际疾病分类第 10 版(ICD-10)的精神分裂症诊断标准;首发入院患者或入组前 1 个月内未用任何精神科药物、未接受过无抽搐电休克治疗的复发患者;无心、肝、肾、内分泌、消化系统及自身免疫性疾病;无严重躯体疾病及其他精神疾患;无过敏及激素治疗史、接受过免疫制剂治疗、近期接受预防接种;非怀孕、哺乳期及月经期妇女;无烟、酒嗜好和药物滥用者;就诊前 2 周内或治疗期间发生急性感染者排除。其中男性 40 例,女性 45 例,年龄 25~68 岁,平均(49.28 $\pm$ 12.07)岁。另外,选取同期同济大学附属同济医院的 85 例健康体检者作为对照组,其中男性 41 例,女性 44 例,年龄 26~69 岁,平均(49.46 $\pm$ 11.67)岁,年龄、性别比与病例组比较,差异无统计学意义($P>0.05$)。本研究经过上海市普陀区精神卫生中心医学伦理委员会批准,研究对象签署知情同意书。

1.2 仪器与试剂 细胞因子的测定:IL-1 β 、IL-6、TNF- α 、NGF 和 BDNF 采用 ELSIA 法检测,试剂盒为美国 R&D 公司生产,单位 pg/mL。酶标仪为美国伯乐公司 Bio-Rad680;洗板机为美国伯腾 ELX50 自动酶标洗板机。

1.3 方法 入组后根据病情给予药物治疗,1~2 周内达到治疗剂量,治疗期间根据不良反应情况酌情加用安坦。治疗期间

不合用免疫调节剂及无抽搐电休克治疗。每位患者分别在药物治疗前、治疗 3 个月末清晨 6:30~7:30 空腹抽取静脉血 5 mL,待血块收缩后,3 000 r/min 离心半径 12 cm (1 700 $\times$ g)离心 15 min,分离血清 2 mL,存放于-196 $^{\circ}$ C 液氮罐内。标本收集后成批检测,同期采集对照组标本并做相同处理。所有标本避免反复冻融。由经培训的精神科医师分别于治疗前及治疗 3 个月末,对精神分裂症患者进行 PANSS 量表评分(量表一致性检验 Kappa $\geq$ 0.90)。

1.4 统计学处理 采用 SPSS20.0 软件进行统计学处理,计量资料以 $\bar{x}\pm s$ 表示,组比较采用 t 检验,对计数资料进行 χ^2 检验,采用 pearson 相关分析, $P<0.05$ 为差异有统计学意义。绘制受试者工作特征(ROC)曲线对检测指标用于辅助诊断的效能进行评价。

2 结果

2.1 血清 IL-1 β 、IL-6、TNF- α 、NGF、BDNF 水平的检测及分析 精神分裂症病例组治疗前血清 IL-1 β ($t=4.560$)、IL-6($t=4.957$)、TNF- α ($t=4.799$) 浓度高于对照组,NGF ($t=-4.806$)、BDNF($t=-4.881$)浓度低于对照组,差异有统计学意义($P<0.01$)。病例组治疗 3 个月末,血清 IL-1 β ($t=4.543$)、IL-6($t=4.327$)、TNF- α ($t=4.654$)浓度比治疗前降低,NGF($t=-4.641$)、BDNF($t=-4.876$)浓度比治疗前升高,差异有统计学意义($P<0.01$)。病例组治疗 3 个月末与对照组比较,血清 IL-1 β ($t=0.978$)、IL-6($t=1.385$)、TNF- α ($t=0.197$)、NGF($t=-0.371$)、BDNF($t=-0.156$)差异无统计学意义($P>0.05$)。见表 1。

2.2 病例组血清 IL-1 β 、IL-6、TNF- α 、NGF、BDNF 浓度水平与 PANSS 量表各项目相关性分析 IL-1 β 与阳性症状分呈正相关($r=0.325,P<0.01$),与一般精神病理学症状分呈正相关($r=0.343,P<0.01$),与攻击危险性分呈正相关($r=0.296,P<0.01$),与 PANSS 量表总分呈正相关($r=0.347,P<0.01$);IL-6 与阴性症状分呈正相关($r=0.319,P<0.01$),与 PANSS 量表总分呈正相关($r=0.288,P<0.01$);TNF- α 与阳性症状分呈正相关($r=0.281,P<0.01$);NGF 与阳性症状分呈负相关($r=-0.229,P<0.05$),与一般精神病理学症状分呈负相关($r=-0.229,P<0.05$),与 PANSS 量表总分呈负相关($r=-0.249,P<0.05$);BDNF 与阳性症状分呈负相关($r=-0.272,P<0.05$),与攻击危险性分呈负相关($r=-0.223,P<0.05$),与 PANSS 量表总分呈负相关($r=-0.246,P<0.05$)。见表 2。

表 1 血清 IL-1 β 、IL-6、TNF- α 、NGF、BDNF 浓度水平比较 (pg/mL, $\bar{x}\pm s$)

分组	IL-1 β	IL-6	TNF- α	NGF	BDNF
病例组					
治疗前	48.68 $\pm$ 32.54	38.00 $\pm$ 29.31	23.09 $\pm$ 5.70	23.21 $\pm$ 12.45	554.13 $\pm$ 207.98
治疗 3 个月末	34.07 $\pm$ 21.44	23.73 $\pm$ 11.43	18.89 $\pm$ 6.10	34.70 $\pm$ 18.43	721.02 $\pm$ 261.76
对照组	31.44 $\pm$ 12.51	21.59 $\pm$ 8.44	19.06 $\pm$ 5.26	33.73 $\pm$ 15.78	727.17 $\pm$ 252.09

表 2 病例组血清 IL-1β、IL-6、TNF-α、NGF、BDNF 水平与 PANSS 评分的 pearsoin 相关性分析

项目	IL-1β		IL-6		TNF-α		NGF		BDNF	
	r	P	r	P	r	P	r	P	r	P
阳性症状分	0.325**	0.002	0.201	0.065	0.281**	0.009	-0.229*	0.035	-0.272*	0.012
阴性症状分	0.139	0.205	0.319**	0.003	0.069	0.532	-0.204	0.061	-0.182	0.096
一般精神病理学症状分	0.347**	0.001	-0.035	0.752	0.156	0.153	-0.229*	0.035	-0.163	0.136
攻击危险性的补充项分	0.296**	0.006	-0.022	0.839	0.153	0.162	-0.099	0.368	-0.223*	0.040
PANSS 总分	0.343**	0.001	0.288**	0.008	0.204	0.061	-0.249*	0.021	-0.246*	0.023

注：*表示在 0.01 水平(双侧)上相关；*表示在 0.05 水平(双侧)上相关。

表 3 血清 IL-1β、IL-6、TNF-α、NGF、BDNF 对精神分裂症的诊断比较

项目	Cut-off 值 (pg/mL)	曲线下面积	敏感度	特异度	标准误 ^a	P ^b	95%置信区间	
							下限	上限
IL-1β	40.083	0.723	0.565	0.871	0.040	0.000	0.644	0.801
IL-6	20.037	0.772	0.871	0.565	0.035	0.000	0.702	0.841
TNF-α	17.115	0.686	0.894	0.365	0.040	0.000	0.607	0.764
NGF	19.998	0.712	0.859	0.494	0.039	0.000	0.635	0.790
BDNF	584.157	0.708	0.729	0.624	0.040	0.000	0.631	0.786

注：^a表示在非参数假设下；^b表示零假设，实面积=0.5。

2.3 血清 IL-1β、IL-6、TNF-α、NGF、BDNF 对精神分裂症的 ROC 曲线分析 血清 IL-1β、IL-6、TNF-α、NGF、BDNF 辅助诊断精神分裂症的诊断阈值 (Cut-off 值) 分别为 40.083、20.0371、17.115、19.998、584.157 pg/mL，对应的 ROC 曲线下面积分别为 0.723、0.772、0.686、0.712、0.708，敏感度分别为 0.565、0.871、0.894、0.859、0.729，特异度分别为 0.871、0.565、0.365、0.494、0.624。其中 IL-1β、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。见图 1、表 3。

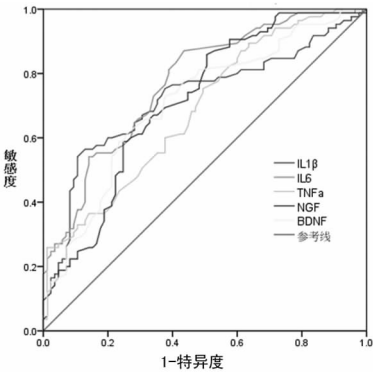


图 1 血清 IL-1β、IL-6、TNF-α、NGF、BDNF 诊断精神分裂症的 ROC 曲线分析

3 讨 论

精神分裂症患者免疫功能的紊乱表现为细胞因子血清浓度的变化,由此揭示的更深层次的原因即 CD4⁺ T 细胞各亚群之间的比例或数量的改变。有效地免疫应答依赖于它们之间的平衡,这个平衡需要复杂的相互调节来维持,共同介导保护性免疫反应,当这个平衡被打破,免疫保护就会转化成免疫损伤^[3-4]。人体内白细胞介素-1(IL-1)的活性主要由 IL-1β 介导,低浓度 IL-1 主要在局部起免疫调节作用,而高浓度 IL-1 表现出类高浓度 INF 相似的生物学活性。Sirota 等^[5]发现精神分裂症患者 IL-1 水平明显升高。IL-6 具有广泛的生物学活性,

在诱导 B 细胞生长、分化、产生免疫球蛋白的过程中起主要作用。宋学勤等^[6]通过对 83 例精神分裂症患者研究发现,精神分裂症患者血清 IL-1β、IL-6、TNF-α 水平明显高于对照组,提示精神分裂症患者存在免疫激活,细胞因子水平的增高可能积极参与了精神病理的发生。动物实验显示,IL-6 可明显提高海马和额叶前部的 5-羟色胺及多巴胺的活性,从而导致精神症状的产生^[7]。肿瘤坏死因子(TNF)是一种具有广泛生物学功能的多肽类细胞因子,具有抑瘤作用和免疫调节活性。精神分裂症存在 TNF-α 介导的免疫功能异常。外周 TNF-α 可通过 BBB 直接进入中枢神经系统,产生中枢效应。郭素芹等^[8]对 58 例首发精神分裂症偏执型患者研究发现,精神分裂症患者治疗前 TNF-α 水平明显高于对照组,治疗后 8 周末 TNF-α 基本恢复正常水平,6 月末 TNF-α 水平较治疗前显著下降。血清 TNF-α 水平与首发精神分裂症疾病严重程度和症状变化有关。

NGF、BDNF 是神经营养因子家族的重要成员。NGF 对感觉和交感神经系统的发生、发展、维持和中枢神经系统的胆碱能功能具有重要促进和营养保护作用。急性期精神分裂症患者神经生长因子血清水平降低,伴有认知功能的损害和中枢神经系统发育不良,表明 NGF 表达的下降与中枢神经系统结构改变、突触功能减退、神经可塑性缺陷有关^[9]。有研究提示抗 NGF 抗体水平与精神分裂症的疾病阶段有关,急性期明显高于缓解期,与病程无关。曾勇等^[10]对 106 例精神分裂症患者、105 例抑郁症患者和 120 例健康对照者的研究发现,精神分裂症患者血清 NGF 浓度低于抑郁患者和健康对照者。BDNF 在中枢神经系统的发育中促进感觉神经元、多巴胺能神经元等各种神经元的存活和生长并能促进受损神经元修复及再生,改善神经元病理状态、增强神经与神经之间的突触联系和神经可塑性。BDNF 在精神分裂症的发病机制中可能担任着重要的角色,发育期大脑皮质的发育不良或损坏与精神分裂症的发病相关。BDNF 对神经递质的合成、代谢和释放有调节作用,可能是精神分裂症疾病发生发展的重要靶分子。陈大春等^[11]研究 90 例精神分裂症患者发现,患者 BDNF 浓度显著

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结 果,与 Rizos 等^[12]报道一致。

本研究表明,精神分裂症病例组治疗前血清 IL-1β、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-1β、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-1β、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-1β、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-1β、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-κB 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-naive 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 thymusphysiology[J]. Endocr Rev,2000,21(4): 412-443.

[7] Krishnan N,Thellin O,Buckleyd J,et al. Prolactin suppresses glucocorticoid induced thymocyteapoptosis in vivo [J]. Endocrinology,2003,14(5):2102-2110.

[8] 李爱玲,孙訥,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: analysisof 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)