

# 老年精神分裂症患者血浆脂蛋白磷脂酶 A2 浓度与 BPRS 评分的相关性

李晶晶, 梅刚\*, 瞿秋霜, 李海林

(南京医科大学附属脑科医院, 江苏 南京 210029)

\* 通信作者: 梅刚, E-mail: 519568254@qq.com

**【摘要】** 目的 分析老年精神分裂症患者血浆脂蛋白磷脂酶 A2 (Lp-PLA2) 浓度及与简明精神病评定量表 (BPRS) 评分的相关性, 探讨血浆 Lp-PLA2 浓度在老年精神分裂症发病中的作用。方法 采用简单随机抽样方法选取 2015 年 1 月 - 12 月在南京医科大学附属脑科医院住院的老年精神分裂症患者为病例组 ( $n=72$ ), 以同时段在本院体检的所有健康退休员工为对照组 ( $n=72$ )。采用免疫增强比浊法检测两组血浆 Lp-PLA2 浓度, 使用简明精神病评定量表 (BPRS) 评定老年精神分裂症患者的精神症状, 分析 BPRS 评分与血浆 Lp-PLA2 浓度的相关性。结果 病例组血浆 Lp-PLA2 浓度高于对照组 [ $(232.5 \pm 125.7) \text{ ng/mL}$  vs.  $(185.4 \pm 74.6) \text{ ng/mL}$ ,  $t=2.734$ ,  $P<0.05$ ]。61 例慢性病例组血浆 Lp-PLA2 浓度与 11 例首发病例组比较, 差异无统计学意义 [ $(119.8 \pm 15.3) \text{ ng/mL}$  vs.  $(160.4 \pm 48.4) \text{ ng/mL}$ ,  $t=0.479$ ,  $P>0.05$ ]。老年精神分裂症病例组 BPRS 评分为  $(50.9 \pm 10.5)$  分, 与血浆 Lp-PLA2 浓度无相关性。结论 老年精神分裂症患者可能存在膜磷脂代谢异常, 血浆 Lp-PLA2 浓度可能不能作为判断老年精神分裂症临床症状严重程度的标准。

**【关键词】** 血浆脂蛋白磷脂酶 A2; 老年精神分裂症; 脂质代谢

中图分类号: R749.3

文献标识码: A

doi:10.11886/j.issn.1007-3256.2017.04.0010

## Correlation between Lipoprotein - associated Phospholipase A2 concentration and scores of Brief Psychiatric Rating Scale in elderly schizophrenic patients

Li Jingjing, Mei Gang\*, Qu Qiushuang, Li Hailin

(Affiliated Brain Hospital of Nanjing Medical University, Nanjing 210029, China)

\* Corresponding author: Mei Gang, E-mail: 519568254@qq.com

**【Abstract】 Objective** To investigate the relationship between plasma lipoprotein - associated phospholipase A2 (Lp-PLA2) concentration and the Brief Psychiatric Rating Scale (BPRS) scores in elderly patients with schizophrenia, and to explore the role of plasma Lp-PLA2 in the pathogenesis of elderly schizophrenia. **Methods** The simple random sampling method was used to select 72 elderly patients with schizophrenia who were hospitalized in Affiliated Brain Hospital of Nanjing Medical University from January to December 2015. At the same time, this study recruited 72 healthy retired employees as the control group. The plasma Lp-PLA2 concentration was measured by immune enhancement turbidimetry. Psychiatric symptoms of elderly schizophrenia patients were assessed with BPRS. The correlation between BPRS scores and plasma Lp-PLA2 concentration was analyzed. **Results** The plasma Lp-PLA2 concentration of the study group was higher than the control group [ $(232.5 \pm 125.7) \text{ ng/mL}$  vs.  $(185.4 \pm 74.6) \text{ ng/mL}$ ,  $t=2.734$ ,  $P<0.05$ ]. There was no significant difference in the plasma Lp-PLA2 concentration of between 61 chronic elderly schizophrenic patients and 11 late-onset schizophrenic patients [ $(119.8 \pm 15.3) \text{ ng/mL}$  vs.  $(160.4 \pm 48.4) \text{ ng/mL}$ ,  $t=0.479$ ,  $P>0.05$ ]. The plasma Lp-PLA2 concentrations was not correlated with BPRS scores in elderly schizophrenic patients. **Conclusion** Elderly schizophrenic patients may have abnormal membrane phospholipid metabolism, plasma Lp-PLA2 can not be used to determine the severity of clinical symptoms of them.

**【Keywords】** Lipoprotein - associated phospholipase A2; Elderly schizophrenic; Lipid metabolism

有研究显示, 精神分裂症患者有膜磷脂代谢的改变<sup>[1]</sup>。神经细胞的细胞膜大部分由磷脂组成, 在神经信息的传导和记忆中发挥着重要作用, 磷脂代谢异常是神经精神疾病发病的成因之一。血浆脂蛋白磷脂酶 A2 (Lipoprotein - associated phospholipase A2, Lp-PLA2) 是磷脂降解的关键酶, 故其在神经

系统的研究中越来越受到关注<sup>[2]</sup>。Gattaz 等<sup>[3]</sup>研究显示, 精神分裂症患者血清、血浆 PLA2 的活性均增强。Smesny 等<sup>[4]</sup>研究结果显示, 与正常对照组相比, 精神分裂症患者颞叶皮层的非钙离子依赖性 PLA2 活性增加了 45%。Wei 等<sup>[5]</sup>采用传递不平衡试验 (TDT) 分析法, 结果显示白种人钙依赖性 cPLA2 基因与精神分裂症显著相关。张志珺等<sup>[6]</sup>对印度人群的研究结果显示, cPLA2 基因多态性与印

度人群精神分裂症相关。俞琼等<sup>[7]</sup>的研究也显示,精神分裂症也与此基因多态性有关。以上研究均提示,膜磷脂代谢异常可能是精神分裂症的发病机制之一。但目前我国对此方面的研究相对较少,且现有文献的研究对象主要是年轻精神分裂症患者,对老年精神分裂症患者的研究更少,本研究通过分析血浆 Lp - PLA2 浓度与老年精神分裂症患者 BPRS 评分的关系,研究其在老年精神分裂症发病机制中的作用以及是否可以作为判断疾病严重程度的客观指标。

## 1 对象与方法

### 1.1 对象

采用简单随机抽样方法,抽取 2015 年 1 月 - 12 月在南京医科大学附属脑科医院住院的老年精神分裂症患者为病例组。入组标准:①符合《国际疾病分类(第 10 版)》(International Classification of Diseases, tenth edition, ICD - 10)精神分裂症诊断标准;②简明精神病量表(Brief Psychiatric Rating Scale, BPRS)评分  $\geq 27$  分;③年龄  $\geq 60$  岁;④入组前 2 周末服用抗精神病药物;⑤能配合检查者。排除标准:①伴有可引起脑功能障碍的严重神经系统疾病、严重和不稳定的内科疾病者;②有药物或精神活性物质滥用史者;③有内分泌、免疫或其他代谢障碍等系统性疾病患者;④住院时间不足 2 周。符合入组标准且不符合排除标准共 72 例,其中男性 25 例,女性 47 例;平均年龄  $(67.8 \pm 5.6)$  岁。其中 61 例慢性精神分裂症,11 例老年期首发精神分裂症患者。正常对照组为同时段在本院体检的符合标准的所有健康老年退休员工。入组标准:①年龄  $\geq 60$  岁;②现未患精神疾病,无精神疾病史及家族史。排除标准与病例组相同。符合入组标准且不符合排除标准共 72 例,其中男性 27 例,女性 45 例;平均年龄  $(67.7 \pm 5.9)$  岁。两组年龄、性别比较差异均无统计学意义( $t = 0.029, P = 0.980; \chi^2 = 0.120, P = 0.729$ )。研究对象均自愿参与本研究,法定监护人均签署知情同意书。本研究通过南京医科大学附属脑科医院伦理委员会审查批准。

### 1.2 方法

#### 1.2.1 血标本处理

病例组和对照组于 6:00 - 8:00 空腹抽取肘静脉血 2 mL,在自然状态下放置 30 min 后离心处理,离心半径 5 cm,4 000 r/min,离心 20 min,取上清液

置于  $-70^{\circ}\text{C}$  (低温冰箱)保存待测。

#### 1.2.2 Lp - PLA2 检测方法

使用 Lp - PLA2 测定试剂盒(南京诺尔曼生物技术有限公司),采用免疫增强比浊法分别测定两组血浆 Lp - PLA2 浓度。Lp - PLA2 测定试剂盒由试剂 1(R1)和试剂 2(R2)组成。R1 的成分为磷酸盐缓冲液( $\text{pH} = 6.5$ )、聚乙二醇 6000, R2 的成分为磷酸盐缓冲液( $\text{pH} = 8.0$ )、鼠抗人 Lp - PLA2 单克隆抗体的致敏乳胶颗粒。样本中的 Lp - PLA2 在磷酸盐缓冲系统中与试剂中鼠抗人 Lp - PLA2 单克隆抗体的致敏乳胶颗粒发生抗原抗体反应,在促聚剂聚乙二醇作用下产生凝集以使浊度上升,在 546 nm 波长检测反应液吸光度的变化,测定 Lp - PLA2 浓度。基本参数:线性范围  $0 \sim 800 \text{ ng/mL}$ ,精密度:重复性  $\text{CV} \leq 8\%$ ,批间差  $R \leq 12\%$ ,准确度:相对偏差  $\leq 10\%$ <sup>[8]</sup>。

#### 1.2.3 量表评定方法

于入院当天和住院 4 周时采用 BPRS 评定老年精神分裂症患者疾病严重程度,BPRS 由 18 项组成,总评分越高,病情越重。评定在封闭病房内的会议室单独进行,避免病友围观,平均耗时约 20 min。测评安排在 9:00 - 11:30 进行。由经过一致性培训的两名主治医师以上人员进行评定,采用统一指导语,量表评定一致性检验 Kappa 值 = 0.87。

### 1.3 统计方法

采用 SPSS 16.0 进行数据分析,正态计量资料以  $(\bar{x} \pm s)$  表示,组间比较采用独立样本  $t$  检验,计数资料比较采用  $\chi^2$  检验,检验水准  $\alpha = 0.05$ ,双侧检验。

## 2 结果

### 2.1 两组血浆 Lp - PLA2 浓度比较

病例组血浆 Lp - PLA2 浓度与对照组比较差异有统计学意义 [ $(232.5 \pm 125.7) \text{ ng/mL}$  vs.  $(185.4 \pm 74.6) \text{ ng/mL}$ ,  $t = 2.734, P < 0.05$ ]。61 例慢性病例组血浆 Lp - PLA2 浓度与 11 例首发病例组比较,差异无统计学意义 [ $(119.8 \pm 15.3) \text{ ng/mL}$  vs.  $(160.4 \pm 48.4) \text{ ng/mL}$ ,  $t = 0.479, P > 0.05$ ]。

### 2.2 血浆 Lp - PLA2 浓度与疾病严重程度的相关分析

老年精神分裂症患者组 BPRS 评分为  $(50.9 \pm 10.5)$  分,与血浆 Lp - PLA2 浓度没有相关性 ( $P > 0.05$ )。见

图 1。老年精神分裂症病例组病程为(24.1 ± 16.5)年,与血浆 PLA2 浓度没有相关性( $P > 0.05$ )。见图 2。

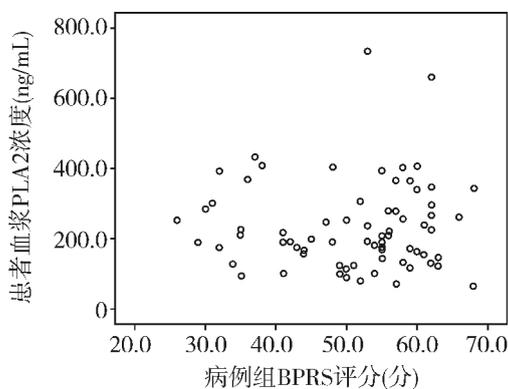


图 1 老年精神分裂症病例组 BPRS 评分与血浆 Lp - PLA2 浓度的散点图

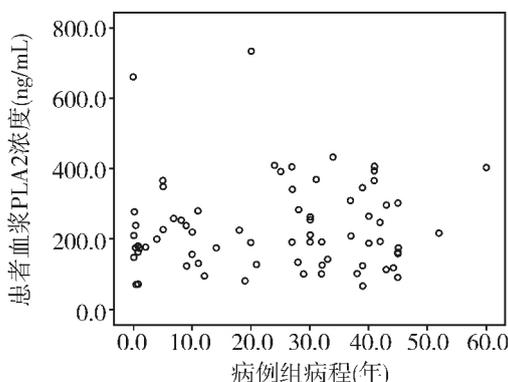


图 2 老年精神分裂症病例组病程与血浆 Lp - PLA2 浓度的散点图

### 3 讨 论

近年来,精神分裂症的病因学研究中,神经细胞膜假说受到越来越多的关注。膜磷脂是许多信号系统中前体分子,为所有的神经递质信号转导提供脂质环境,所以改变膜磷脂代谢可以影响神经传导,从而导致行为的异常<sup>[9-10]</sup>。膜磷脂的选择性水解酶 PLA2 活性增加可能是导致膜多不饱和脂肪酸降解增加的重要原因<sup>[11]</sup>。在病理条件下,PLA2 活性增强可导致膜流动性、渗透性和离子稳态改变;自由脂肪酸释放增加脂质过氧化物堆积。达到一定水平会引起神经细胞损伤、氧化应激和神经炎症,从而引发一系列神经精神疾病,如脑出血、阿尔茨海默病、精神分裂症和抑郁症等<sup>[12-13]</sup>。

大量研究结果显示,成年精神分裂症患者血清和血浆中 PLA2 浓度高于正常对照组<sup>[3-4,9,14-16]</sup>,仅万方数据

Katila 等<sup>[17]</sup>在 1997 年的研究显示急性精神分裂症患者与正常对照组的血浆 PLA2 浓度比较差异无统计学意义,推测此研究仅以急性发病状态下的患者为研究对象且病例数较少,故结果不同。本研究中,老年精神分裂症患者血浆 Lp - PLA2 浓度高于正常对照组,与以往的研究结果一致。

Gattaz 等<sup>[3,14]</sup>的研究显示,PLA2 浓度与精神分裂症严重程度无相关性。本研究结果也显示,老年精神分裂症患者 BPRS 评分与血浆 Lp - PLA2 浓度无相关性。考虑可能存在以下原因:①老年精神分裂症发病机制较为复杂,可能还包括认知改变及心理社会因素;②Lp - PLA2 浓度可能仅仅提示老年精神分裂症患者存在膜磷脂代谢异常,但不是决定精神症状严重程度的生物学指标;③BPRS 可能没有全面客观地反映患者症状的严重程度;④老年精神分裂症患者合并较多的视觉或听觉障碍、认知损害、其他躯体疾病等混杂因素。而 Smesny 等<sup>[4]</sup>研究显示,PLA2 浓度与首发精神分裂症患者的阴性症状有关,与阳性症状无关。与本研究结果不一致可能是因为:首先,Smesny 等<sup>[4]</sup>研究以年轻精神分裂症患者为研究对象,而本研究则以老年慢性精神分裂症患者为研究对象;其次,PLA2 存在多个亚型;第三,有研究显示 PLA2 与胆固醇代谢及动脉粥样硬化的形成有关<sup>[18]</sup>,使用非典型抗精神病药物治疗的精神分裂症患者有脂质代谢异常<sup>[19]</sup>。

综上所述,老年精神分裂症患者存在膜磷脂代谢异常;老年精神分裂症与青年期精神分裂症可能存在不同亚型的膜磷脂代谢异常。血浆 Lp - PLA2 可能不能作为判断老年精神分裂症临床症状严重程度的标准。由于 PLA2 可以分为分泌型、胞浆型和非钙离子依赖型三个亚型<sup>[20]</sup>,本研究没有深入到具体某一个亚型,到底是哪一个亚型起着重要的作用并未明确。此外,本研究没有探讨抗精神病药物对血浆 Lp - PLA2 浓度的影响,下一步可以此为切入点进行深入研究。

### 参考文献

- [1] Schaeffer EL, Gattaz WF, Eckert GP. Alterations of brain membranes in schizophrenia: impact of phospholipase A(2) [J]. *Curr Top Med Chem*, 2012, 12(21): 2314 - 2323.
- [2] Law MH, Cotton RG, Berger GE. The role of phospholipases A2 in schizophrenia [J]. *Mol Psychiatry*, 2006, 11(6): 547 - 556.
- [3] Gattaz WF, Schmitt A, Maras A. Increased platelet phospholipase A2 activity in schizophrenia [J]. *Schizophr Res*, 1995, 16(1): 1 - 6.
- [4] Smesny S, Kinder D, Willhardt I, et al. Increased calcium -

- independent phospholipase A2 activity in first but not in multiepisode chronic schizophrenia[J]. *Biol Psychiatry*, 2005, 57(4): 399-405.
- [5] Wei J, Lee KH, Hemmings GP. Is the cPLA2 gene associated with schizophrenia? [J]. *Mol Psychiatry*, 1998, 3(6): 480-481.
- [6] 张志珺, Wei J, Shah S, 等. 胞浆型磷脂酶 A2 基因多态性与精神分裂症的关系[J]. *临床精神医学杂志*, 2001, 11(1): 4-6.
- [7] 俞琼, 史杰萍, 寇长贵, 等. 精神分裂症与磷脂酶 A2 基因多态性关系[J]. *中国公共卫生*, 2008, 24(10): 1191-1193.
- [8] 张洪燕, 陆蓉, 张向荣, 等. 脂蛋白相关磷脂酶 A2 浓度与抑郁症相关性研究[J]. *中外医学研究*, 2015, 13(19): 1-2.
- [9] Ross BM, Turenne S, Moszczynska A, et al. Differential alteration of phospholipase A2 activities in brain of patients with schizophrenia [J]. *Brain Res*, 1999, 821(2): 407-413.
- [10] 张勇辉, 王永军, 邹琳, 等. 精神分裂症神经发育障碍假说的研究进展[J]. *四川精神卫生*, 2014, 27(4): 附 2-附 5.
- [11] Horrobin DF. The membrane phospholipid hypothesis as a biochemical basis for the neurodevelopmental concept of schizophrenia [J]. *Schizophr Res*, 1998, 30(3): 193-208.
- [12] 王昕昕, 梁宁生. 磷脂酶 A2 与神经系统疾病[J]. *国际病理科学与临床杂志*, 2008, 28(2): 134-137.
- [13] Ong WY, Farooqui T, Kokotos G, et al. Synthetic and natural inhibitors of phospholipases A2: their importance for understanding and treatment of neurological disorders [J]. *ACS Chem Neurosci*, 2015, 6(6): 814-831.
- [14] Ross BM, Hudson C, Erlich J, et al. Increased phospholipid breakdown in schizophrenia. Evidence for the involvement of a calcium - independent phospholipase A2 [J]. *Arch Gen Psychiatry*, 1997, 54(5): 487-494.
- [15] 孟祥飞, 寇长贵, 李春英, 等. 血清磷脂酶 A2 活性与精神分裂症的关系[J]. *吉林大学学报(医学版)*, 2007, 33(4): 723-725.
- [16] Šakić M, Karlović D, Vidrih B, et al. Increased calcium - independent lipoprotein phospholipase A2 but not protein S100 in patients with schizophrenia[J]. *Psychiatr Danub*, 2016, 28(1): 45-50.
- [17] Katila H, Appelberg B, Rimón R. No differences in phospholipase - A2 activity between acute psychiatric patients and controls[J]. *Schizophr Res*, 1997, 26(2-3): 103-105.
- [18] Brilakis ES, McConnell JP, Lennon RJ, et al. Association of lipoprotein - associated phospholipase A2 levels with coronary artery disease risk factors, angiographic coronary artery disease, and major adverse events at follow - up[J]. *Eur Heart J*, 2005, 26(2): 137-144.
- [19] Šagud M. Treatment - resistant schizophrenia: challenges and implications for clinical practice[J]. *Psychiatr Danub*, 2015, 27(3): 319-326.
- [20] Smani T, Domínguez - Rodríguez A, Callejo - García P, et al. Phospholipase A2 as a molecular determinant of store - operated calcium entry[J]. *Adv Exp Med Biol*, 2016, 898: 111-131.

(收稿日期:2016-11-02)

(本文编辑:陈霞)