

# C - 反应蛋白与精神分裂症的关系研究进展

朱晓昱<sup>1</sup>, 张保华<sup>1</sup>, 李 然<sup>1</sup>, 韩笑乐<sup>1</sup>, 刘可智<sup>2\*</sup>

(1. 北京回龙观医院, 北京 100096;

2. 西南医科大学附属医院, 四川 泸州 646000

\* 通信作者: 刘可智, E-mail: kingliu@163.com)

**【摘要】** 精神分裂症与免疫或炎症反应相关已在学界达成共识。C - 反应蛋白(CRP)作为炎症免疫学标志物之一, 是否具有作为精神分裂症免疫学标志物的潜力, 已引起了研究者的关注。本文目的是通过回顾近年来国内外关于 CRP 与精神分裂症的关系研究, 总结目前该领域研究进展, 旨在为未来这一方向的研究提供参考。

**【关键词】** 精神分裂症; C 反应蛋白; 炎症; 免疫反应

中图分类号: R749.3

文献标识码: A

doi:10.11886/j.issn.1007-3256.2019.02.023

## Research progress on C - reactive protein and schizophrenia

Zhu Xiaoyu<sup>1</sup>, Zhang Baohua<sup>1</sup>, Li Ran<sup>1</sup>, Han Xiaole<sup>1</sup>, Liu Kezhi<sup>2\*</sup>

(1. Beijing Huilongguan Hospital, Beijing 100096, China;

2. The Affiliated of Southwest Medical University, Luzhou 646000, China

\* Corresponding author: Liu Kezhi, E-mail: kingliu@163.com)

**【Abstract】** Schizophrenia has been recognized in the academic community for its association with immune or inflammatory responses. More and more researchers pay attention to whether C - reactive protein (CRP), one of the markers of inflammatory immunology, has the potential as an immunological marker of schizophrenia. In this paper, the author reviewed the relevant domestic and foreign clinical trials, and summarized the current progress in this field, so as to provide references for future research.

**【Keywords】** Schizophrenia; C - reactive protein; Inflammation; Immune response

精神分裂症是由一组症状群组成的临床综合征, 主要表现为知觉、行为和认知障碍, 其发病机制尚不明确。精神分裂症病因学研究中的免疫学假说已经成为一种共识, 但目前这些假说尚未得到证实。近年来, 关于精神分裂症和炎症以及免疫的研究有较多发现, 也启发了研究者们把目光投向一个已知的炎症标记物——C - 反应蛋白(C - reactive protein, CRP), 并逐渐开始探讨 CRP 在精神分裂症病理过程中作用, 以及其作为精神分裂症炎症标记物的可能性。本文通过对近年来国内外关于 CRP 与精神分裂症的相关研究进行综述, 阐释目前该领域研究进展, 并对未来相关领域的研究做出展望。

## 1 CRP 的结构和功能

自然状态下的 CRP 大多以五聚体形式存在。CRP 五聚体是一个非糖基化的正五聚蛋白, 由五个完全相同的 CRP 单体亚基构成, 这五个亚基组成一个完全对称的正五边形, 单体的摩尔质量是 25039Da(道尔顿)。CRP 可以与特殊的配体结合, 包括低密度脂蛋白和胆固醇等。

人体 CRP 基线水平具有一定遗传性, CRP 基线水平升高与其编码基因突变有关。目前已经发现至

少有 7 个相互独立的位点与 CRP 基线水平表达有关。此外, CRP 基线水平也与年龄、性别和种族存在弱相关。研究显示, 社会经济地位低的人群, CRP 基线水平较高, 这可能是由于此类人群卫生条件相对较差, 感染性疾病的发病率较高。此外, 饮食习惯也被报道与 CRP 基线水平相关, 可能因为营养缺乏会增加感染或其他疾病的风险, 从而使 CRP 处于较高水平。

迄今为止, CRP 在人体内的作用还未被完全阐明。有假说认为它参与了宿主防御并加强了固有免疫应答, 同时 CRP 可能还与抑制纤维蛋白溶解、促进组织因子作用、减少内皮 NO、增加细胞附着、诱导葡萄糖和瘦素阻抗等有关<sup>[1]</sup>。但是 CRP 指标缺乏特异性, 其升高可见于多种不同情况, 因此, 目前它仅仅能为现症感染提供依据, 而无法用于诊断某一特定疾病。

## 2 CRP 与精神分裂症

### 2.1 CRP 与精神分裂症的发病风险

研究表明, 炎性因子在精神分裂症发病过程中起着重要作用。已有很多研究试图确定与精神分裂症相关的炎症标记物, CRP 就是其中一个备受瞩目

的候选角色。早在 1992 年,尼日利亚一项对非洲精神障碍患者的研究显示,疾病发作期患者 CRP 水平较高,接受传统电休克治疗后,患者 CRP 水平下降<sup>[2]</sup>,疾病缓解期 CRP 水平恢复正常。2018 年 Orsolini 等<sup>[3]</sup>对相关研究进行了系统回顾,精神分裂症患者 CRP 水平的升高与疾病严重程度和复发状态相关,特别是当患者存在紧张性症状、阴性症状和攻击性症状时。提示精神分裂症患者在精神症状发作期 CRP 水平升高可能是一种状态依赖的非特异性免疫表达。2014 年 Miller 等<sup>[4]</sup>的 Meta 分析结果显示,精神分裂症患者 CRP 水平升高。2017 年 Wang 等<sup>[5]</sup>的 Meta 分析表明,CRP 水平升高不仅与精神分裂症发病风险增加有关,而且这种关联在年龄小于 30 岁的患者中尤为明显。

## 2.2 CRP 与精神分裂症症状严重程度

已有研究表明,精神分裂症患者的症状严重程度与血清 CRP 水平相关。已有较多研究证实,阳性和阴性症状量表(Positive and Negative Syndrome Scale, PANSS)总评分高的患者血清 CRP 更高<sup>[6-9]</sup>。左灿等<sup>[10]</sup>研究显示,CRP 水平和精神分裂症患者的抑郁症状呈正相关,与 Faugere 等<sup>[11]</sup>研究结果一致。然而, Solanki 等<sup>[12]</sup>观察到精神分裂症患者 CRP 水平升高,但未发现其与精神分裂症的阳性症状、阴性症状评分、大体症状评分之间的显著关联。Dickerson 等<sup>[13]</sup>纳入了其他精神症状作为考察指标,结果显示 CRP 水平和认知功能损害程度相关,这表明炎症和感染可能在精神分裂症患者认知功能受损方面扮演重要角色。

## 2.3 CRP 与精神分裂症发病机制

2008 年 Diaz 等<sup>[14]</sup>对生于印度的孟加拉裔精神分裂症患者进行研究,发现未用药患者 CRP 水平升高。这一结果在一项针对阿拉伯患者的研究中得到支持,且该研究还得出抗精神病药物能够调节 CPR 水平的结论<sup>[15]</sup>。然而 Lin 等<sup>[16]</sup>的研究得出了相反的结果,接受抗精神病治疗的患者 CRP 水平反而升高。Singh 等<sup>[17]</sup>研究显示,CRP 与精神分裂症没有显著关联。Wysokinski 等<sup>[18]</sup>研究表明,精神分裂症、单相抑郁、双相抑郁和双相躁狂状态患者的血清 CRP 水平均较高,且与年龄呈正相关,但各疾病之间 CRP 水平差异无统计学意义。

尽管很多研究发现 CRP 和精神分裂症存在关联,但其中机制尚不清楚。慢性炎症可能影响神经递质的合成和传导,同时通过激活肾上腺素  $\alpha_1$  受体

破坏大脑微血管,导致脑血管结构异常,影响脑血流,这可能是精神分裂症发病的原因之一。有研究发现 CRP 水平升高和谵妄有关,尽管精神分裂症和谵妄在临床上是不同的,但二者都被认为可能与神经炎症以及多种神经递质不平衡有关,提示 CRP 可能参与二者共同的病理生理过程。但目前关于 CRP 在精神分裂症中的作用仍存在争议,其具体作用机制和途径还缺乏研究数据的有力支持,CRP 究竟是精神分裂症的副产物还是引发临床症状的原因尚无定论,更多相关研究有待展开。

## 3 讨论和展望

一直以来关于 CRP 与精神分裂症关系的研究结果之间差异较大,这可能是由于目前的研究都没能很好控制一些混杂因素,如 BMI、吸烟、物质滥用等,且个别抗精神病药物对 CRP 的影响也没有考虑在内。此外,众所周知,精神分裂症病因尚不明确,目前疾病是依据症状群来定义和划分,因此,疾病本身的异质性也会对研究结果产生影响。总体来说,CRP 与精神分裂症之间确实存在一定的相关性,但其机制还不清楚。CRP 是一种非特异性生化指标,其影响因素多而复杂,感染性和非感染性炎症引起的 CRP 水平变化差异无统计学意义,可见 CRP 不是区别炎症类型的理想指标,成为精神分裂症诊断标志物的潜力不大。但若能进一步明确炎症与疾病、药物的关系,可能发掘出 CRP 在疾病治疗和预后方面的指示作用。

## 参考文献

- [1] Zhang Z, Ni H. C-reactive protein as a predictor of mortality in critically ill patients: a meta-analysis and systematic review[J]. *Anaesth Intensive Care*, 2011, 39(5): 854-861.
- [2] Ohaeri JU, Hedo CC, Enyidah SN, et al. Tissue injury-inducing potential of unmodified ECT: serial measurement of acute phase reactants[J]. *Convuls Ther*, 1992, 8(4): 253-257.
- [3] Orsolini L, Sarchione F, Vellante F, et al. Protein-C reactive as biomarker predictor of schizophrenia phases of illness? A systematic review[J]. *Curr Neuropharmacol*, 2018, 16(5): 583-606.
- [4] Miller BJ, Culpepper N, Rapaport MH. C-reactive protein levels in schizophrenia: a review and meta-analysis[J]. *Clin Schizophr Relat Psychoses*, 2014, 7(4): 223-230.
- [5] Wang Z, Li P, Chi D, et al. Association between C-reactive protein and risk of schizophrenia: an updated meta-analysis[J]. *Oncotarget*, 2017, 8(43): 75445-75454.
- [6] Fan X, Pristach C, Liu EY, et al. Elevated serum levels of C-reactive protein are associated with more severe psychopathology in a subgroup of patients with schizophrenia[J]. *Psychiatry Res*,

- 2007, 149( 1 - 3 ): 267 - 271.
- [ 7 ] Fawzi MH, Fawzi MM, Fawzi MM, et al. C - reactive protein serum level in drug - free male Egyptian patients with schizophrenia[ J ]. *Psychiatry Res*, 2011, 190( 1 ): 91 - 97.
- [ 8 ] 王喆, 袁国桢, 周振和, 等. 慢性精神分裂症患者认知功能与血清 C - 反应蛋白的关联研究[ J ]. *临床精神医学杂志*, 2016, 26( 3 ): 190 - 191.
- [ 9 ] Boozalis T, Teixeira AL, Cho RY, et al. C - reactive protein correlates with negative symptoms in patients with schizophrenia[ J ]. *Front Public Health*, 2018, 5: 360.
- [ 10 ] 左灿, 李海英, 卿之驹, 等. 急性时相反应蛋白与精神分裂症后抑郁的关系[ J ]. *广东医学*, 2013, 34( 21 ): 3300 - 3302.
- [ 11 ] Faugere M, Micoulaud - Franchi JA, Faget - Agius C, et al. High C - reactive protein levels are associated with depressive symptoms in schizophrenia[ J ]. *J Affect Disord*, 2018, 225: 671 - 675.
- [ 12 ] Solanki RK, Singh P, Midha A, et al. Disability and quality of life in schizophrenia and obsessive compulsive disorder: a cross - sectional comparative study[ J ]. *East Asian Arch Psychiatry*, 2010, 20( 1 ): 7 - 13.
- [ 13 ] Dickerson F, Stallings C, Origoni A, et al. Additive effects of elevated C - reactive protein and exposure to Herpes Simplex Virus type 1 on cognitive impairment in individuals with schizophrenia[ J ]. *Schizophr Res*, 2012, 134( 1 ): 83 - 88.
- [ 14 ] Diaz FJ, Pérez - Iglesias R, Mata I, et al. Possible effects of some antipsychotic drugs on C - reactive protein in a drug - naïve psychotic sample[ J ]. *Schizophr Res*, 2010, 121( 1 - 3 ): 207 - 212.
- [ 15 ] Akanji AO, Ohaeri JU, Al - Shammri S, et al. Association of blood levels of C - reactive protein with clinical phenotypes in Arab schizophrenic patients[ J ]. *Psychiatry Res*, 2009, 169( 1 ): 56 - 61.
- [ 16 ] Lin CC, Chang CM, Liu CY, et al. Increased high - sensitivity C - reactive protein levels in Taiwanese schizophrenic patients[ J ]. *Asia Pac Psychiatry*, 2013, 5( 2 ): E58 - 63.
- [ 17 ] Singh B, Chaudhuri TK. Role of C - reactive protein in schizophrenia: an overview[ J ]. *Psychiatry Res*, 2014, 216( 2 ): 277 - 285.
- [ 18 ] Wysokinski A, Margulska A, Strzelecki D, et al. Levels of C - reactive protein ( CRP ) in patients with schizophrenia, unipolar depression and bipolar disorder[ J ]. *Nord J Psychiatry*, 2015, 69( 5 ): 346 - 353.

( 收稿日期:2018 - 07 - 25 )

( 本文编辑:陈 霞 )