

· 论 著 ·

## 米诺环素辅助治疗精神分裂症阴性症状的效果及对免疫因子的影响

刘 芳 谢丽琴 张炳奎 郑英君 欧建军 吴仁容 国效峰 朱芙蓉  
张丽梅 阮 冶 曾 勇 许秀峰 赵靖平

**【摘要】**目的 探讨米诺环素辅助治疗精神分裂症阴性症状的效果及免疫学机制。方法 将 92 例符合美国《精神疾病诊断与统计手册(第 4 版)》(DSM-IV) 诊断标准、以阴性症状为主且单一利培酮治疗的精神分裂症患者随机分为米诺环素组( $n=46$ )或安慰剂对照组( $n=46$ ) 治疗周期为 16 周。于入组及出组时以阴性症状评定量表(SANS)、阳性和阴性症状量表(PANSS) 评定疗效 测定治疗前后白介素 1- $\beta$  (IL-1 $\beta$ )、肿瘤坏死因子- $\alpha$  (TNF- $\alpha$ )、一氧化氮(NO) 浓度变化。结果 PANSS 阴性症状评分和总评分与安慰剂组相比 减分差异有统计学意义( $P<0.01$ ) ;两组治疗前后除 NO 外其余两个因子的浓度变化均无统计学意义( $P>0.05$ )。结论 米诺环素辅助治疗精神分裂症的阴性症状有效 但作用机制仍不明 是否通过抑制 NO 浓度的变化尚需进一步的研究。

**【关键词】** 精神分裂症;阴性症状;米诺环素;炎症因子

中图分类号:R749.3

文献标识码:A

doi:10.3969/j.issn.1007-3256.2014.02.011

### A double-blind, randomized, controlled trial of minocycline combined with risperidone in the treatment of negative symptoms in early-phase schizophrenia

LIU Fang<sup>1,2</sup>, XIE Li-qin<sup>1</sup>, ZHANG Bing-kuai<sup>2</sup>, ZHENG Ying-jun<sup>1</sup>, OU Jian-jun<sup>2</sup>, WU Ren-rong<sup>1</sup>, GUO Xiao-feng<sup>1</sup>,  
ZHU Fu-rong<sup>1</sup>, ZHANG Li-mei<sup>3</sup>, RUAN Ye<sup>3</sup>, ZNEG Yong<sup>2</sup>, XU Xiu-feng<sup>2</sup>, ZHAO Jing-ping<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Mental Health Institute of The Second Xiangya Hospital, Key Laboratory of Psychiatry and Mental Health of Hunan Province, Central South University, Changsha 410011, China

<sup>2</sup>First Affiliated Hospital of Kunming Medical University, Kunming 650032, China

<sup>3</sup>Yunnan mental health center, Kunming 657000, china

**【Abstract】Objective** Our study explore the efficacy and mechanism of minocycline combining with risperidone in the treatment of negative symptom in early-phase schizophrenia. **Methods** Ninety-two patients with early stage schizophrenia treated with risperidone were randomly assigned to receive minocycline or placebo. Two treatment group both take 16-weeks. The clinical effect and immune factor were assessed with the Scale for the Assessment of Negative Symptoms (SANS), the Positive and Negative Syndrome Scale (PANSS), concentration of IL-1 $\beta$ , TNF- $\alpha$ , NO before the treatment and the end. **Results** Subjects receiving minocycline had greater improvements on PANSS negative subscale scores and PANSS total score ( $P<0.01$ ) when compared with those receiving placebo. Minocycline have no effect on the concentration of IL-1 $\beta$ , TNF- $\alpha$  except for NO. **Conclusion** The addition of minocycline to atypical antipsychotic drugs in early schizophrenia had significant efficacy on negative symptoms. The mechanism is still unknown and is speculated to be related to inhibited the concentration of NO.

**【Key words】** Schizophrenia; Negative symptom; Minocycline; Cytokine

项目基金:国家卫生部行业专项基金(201002003);国家自然科学基金项目(81071093、30900485和81270019);国家科技部科技重大专项“重大新药创制”(2012ZX09303014-001)。

作者单位:410011 长沙,中南大学湘雅二医院精神卫生研究所(刘芳,郑英君,国效峰,朱芙蓉,吴仁容);昆明医科大学第一附属医院精神科(刘芳,谢丽琴,张炳奎,曾勇,许秀峰);云南省精神卫生中心(张丽梅,阮冶)

通信作者:赵靖平, E-Mail:zhaojingpinghunan@163.com

精神分裂症的病因存在着多种假说,在精神分裂症患者的血清或脑脊液检查中显示白介素-1 $\beta$  (Interleukin-1 $\beta$ , IL-1 $\beta$ )、肿瘤坏死因子- $\alpha$  (Tumor Necrosis Factor- $\alpha$ , TNF- $\alpha$ )和一氧化氮(Nitric Oxide, NO)等多种与免疫有关的因子浓度升高,推测在精神分裂症的发病机制中可能有免疫因子的参与。有学者提出将免疫抑制剂辅助用于精神

分裂症的患者中或有帮助,米诺环素因具有免疫抑制作用被推荐于精神分裂症的辅助治疗<sup>[1]</sup>。目前国外有三项研究报道<sup>[2-4]</sup>将米诺环素用于辅助治疗精神分裂症可有效改善阴性症状,但其作用机制不明。精神分裂症的动物模型显示米诺环素在改善精神分裂症症状的同时可抑制实验动物体内 IL-1 $\beta$ 、TNF- $\alpha$ 、NO 的浓度<sup>[5-6]</sup>。推测米诺环素改善精神分裂症的阴性症状可能与作用于这三项因子有关,本研究为一项为期 16 周的双盲、随机、安慰剂对照研究,探讨米诺环素辅助治疗精神分裂症患者阴性症状的效果及是否与免疫学有关。

## 1 对象和方法

1.1 对象 为 2010 年 6 月-2011 年 11 月就诊于昆明医科大学第一附属医院及云南省精神卫生中心的符合美国《精神疾病诊断与统计手册(第 4 版)》(Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, Fourth edition, DSM-IV)诊断标准的精神分裂症患者。入组标准:①年龄 18~40 岁;②病程 $\leq$ 5 年;③单一使用利培酮治疗,且剂量稳定 4 周以上。排除标准:①对米诺环素过敏;②除精神分裂症以外具有其他精神疾病诊断;③严重躯体疾病及有严重自杀倾向;④入组前 6 个月接受过电休克治疗;⑤最近 1 个月使用过免疫抑制剂。符合入组排除标准共 92 例,随机分为米诺环素组( $n=46$  例)和安慰剂组( $n=46$  例)。至 16 周末共脱落 29 例,其中米诺环素组 16 例,安慰剂组 13 例,两组间脱落率差异无统计学意义( $P>0.05$ ),脱落病例未纳入统计分析。最终完成研究,米诺环素组 30 例,男性 20 例,女性 10 例;年龄 18~33 岁,平均年龄( $27.05 \pm 5.68$ )岁;病程 9~37 个月,平均病程( $21.00 \pm 12.84$ )个月;利培酮剂量 2.5~4.5mg/天,平均剂量( $3.77 \pm 0.85$ )mg;阳性家族史 10 人。安慰剂组 33 例,男性 21 例,女性 12 例;年龄 18~34 岁,平均年龄( $27.70 \pm 7.27$ )岁;病程 8~37 个月,平均病程( $22.45 \pm 14.25$ )个月;利培酮剂量 2.5~4.5mg/天,平均剂量( $3.85 \pm 0.94$ )mg;阳性家族史 8 人。两组间性别、平均年龄、平均病程、利培酮平均剂量及阳性家族史差异无统计学意义( $P$ 均 $>0.05$ )。

## 1.2 方法

1.2.1 治疗方法 在保持原有利培酮(维思通,西安杨森,1mg/粒)治疗剂量的基础上,米诺环素组给予米诺环素(美满霉素,美国惠氏,100mg/粒,1粒/次,bid)治疗,安慰剂组为同外观胶囊(1粒/次,bid)。治疗过程中如有失眠统一加用阿普唑仑(每

日总量 $\leq 0.8$ mg,qn),锥体外系反应则使用苯海索( $<6$ mg/日),并予记录。如有明显不能耐受的副反应则退出本研究。

1.2.2 疗效及副反应评估 采用阴性症状量表(Scale for the Assessment of Negative Symptoms, SANS)、阳性和阴性症状量表(Positive and Negative Syndrome Scale, PANSS)于治疗前及治疗后进行疗效评估。SANS 量表分为 24 个条目,计分由无到严重 0~5 分,总分为 0~120 分。PANSS 量表分为 30 个条目,共分为阳性分量表、阴性分量表、一般精神病理学分量表以及三个分量表的总分,每条目计分由无到严重 1~7 分,总分为 30~210 分。分别采用静坐不能量表(Barnes Akathisia Scale, Barnes)和锥体外系副反应量表(Simpson-Angus Scale, SAS)评定不良反应。Barnes 总分为 0~14 分,反映正常到严重静坐不能。SAS 总分为 0~40 分,反映锥体外系副反应从无到严重。量表评定由两名高年资主治医师进行,一致性检验 Kappa 值为 0.89。治疗前及治疗后均进行血常规、肝肾功能、心电图等检查。

1.2.3 免疫因子水平测量 血样采集时间为早上 7:00-9:00,用分离胶试管采集,患者空腹,每次采集肘正中静脉 3~5ml 的全血,采集的血样离心后吸取血清置于 $-80^{\circ}\text{C}$ 的冰箱中保存。

用定量酶联免疫吸附测定法(Enzyme-Linked Immuno-Sorbent Assay, ELISA)测量 IL-1 $\beta$ 、TNF- $\alpha$ ,该两种试剂盒为 Bender 公司进口(Bender MedSystems GmbH Campus Vienna Biocenter 2 A-1030 Vienna, Austria, Europe);用一氧化氮检测试剂盒(南京建成生物工程研究所有限公司)测定 NO 的浓度,方法为硝酸还原酶法。检测方法依据试剂盒提供的说明书进行。

1.3 统计方法 采用 SPSS16.0 统计软件进行数据分析,年龄、病程、药物剂量、量表评分、免疫因子水平等计量资料采用  $t$  检验,性别、副反应例数等计数资料采用  $\chi^2$  检验,免疫因子与症状量表评分间的关系分析采用 Pearson 相关分析。

## 2 结果

2.1 两组 PANSS 评分比较 治疗前两组 PANSS 各分量表及总分评分比较差异无统计学意义( $P>0.05$ );治疗后两组评分均较治疗前低( $P<0.01$ );治疗后米诺环素组 PANSS 总评分、PANSS 阴性评分均较安慰剂组降低,差异有统计学意义( $P<0.01$ )。见表 1。

表 1 两组 PANSS 评分比较( $\bar{x} \pm s$ , 分)

组别	时间	PANSS 总评分	阳性分量表评分	阴性分量表评分	一般精神病理学分量表评分
米诺环素 (n=30)	治疗前	81.28 ± 12.88	16.92 ± 4.59	25.00 ± 3.50	39.85 ± 9.05
	治疗后	52.46 ± 9.25 <sup>ab</sup>	9.41 ± 2.43 <sup>a</sup>	15.59 ± 4.93 <sup>ab</sup>	27.31 ± 4.79 <sup>a</sup>
安慰剂组 (n=33)	治疗前	83.35 ± 10.65	16.50 ± 4.37	26.50 ± 4.47	40.58 ± 6.57
	治疗后	59.98 ± 10.01 <sup>a</sup>	9.63 ± 3.36 <sup>a</sup>	20.80 ± 4.28 <sup>a</sup>	30.50 ± 6.17 <sup>a</sup>

注:与同组治疗前比较<sup>a</sup> $P < 0.01$  治疗后两组间比较<sup>b</sup> $P < 0.01$ 。

2.2 两组免疫因子水平比较 治疗前两组 IL-1 $\beta$ 、TNF- $\alpha$ 、NO 水平比较差异无统计学意义( $P > 0.05$ );治疗后两组 TNF- $\alpha$  水平均较同组治疗前下降( $P < 0.01$ ),但两组间差异无统计学意义( $P >$

0.05);治疗后米诺环素组 NO 浓度较治疗前下降( $P < 0.01$ ),两组间比较差异有统计学意义( $P < 0.01$ )。见表 2。

表 2 两组免疫因子水平比较

组别	时间	IL-1 $\beta$ (pg/ml)	TNF- $\alpha$ (pg/ml)	NO( $\mu$ mol/L)
米诺环素 (n=30)	治疗前	1.75 ± 0.18	8.08 ± 2.22	52.13 ± 22.78
	治疗后	1.65 ± 0.15	7.38 ± 1.88 <sup>a</sup>	40.00 ± 25.94 <sup>ab</sup>
安慰剂组 (n=33)	治疗前	1.74 ± 0.19	8.53 ± 2.26	49.73 ± 22.01
	治疗后	1.68 ± 0.16	7.78 ± 1.54 <sup>a</sup>	52.92 ± 22.09 <sup>b</sup>

注:与同组治疗前比较<sup>a</sup> $P < 0.01$  治疗后两组间比较<sup>b</sup> $P < 0.01$ 。

2.3 相关分析 将 IL-1 $\beta$ 、TNF- $\alpha$ 、NO 水平分别与 SANS 总评分和 PANSS 阴性分量表评分做 Pearson 相关分析 相关均无统计学意义( $P > 0.05$ )。

2.4 不良反应比较 米诺环素组不良反应主要为锥体外系反应 11 例(37%),口干、便秘、排尿困难 2 例(6.7%),眩晕 4 例(13%),恶心 1 例(3.2%),体重增加(与基线相比增加  $> 7\%$ ) 10 例(33.3%);安慰剂组不良反应主要为锥体外系反应 10 例(30.3%),口干、便秘、排尿困难 1 例(3%),眩晕 3 例(9%),恶心 2 例(6%),体重增加(与基线相比增加  $> 7\%$ ) 15 例(45.5%)。两组其他药物使用情况:米诺环素组苯海索 6 例(20%),普萘洛尔 3 例(10%),阿普唑仑 5 例(16.7%)。安慰剂组苯海索 5 例(15%),普萘洛尔 3 例(9%),阿普唑仑 7 例(21.12%)。以上经  $\chi^2$  检验两组间差异无统计学意义( $P > 0.05$ )。治疗后米诺环素组 Barnes 总评分(3.23 ± 1.75)分,安慰剂组(3.69 ± 1.75)分;米诺环素组 SAS 总评分(2.71 ± 1.85)分,安慰剂组(2.81 ± 1.87)分,以上经  $t$  检验两组间差异无统计学意义( $P > 0.05$ )。

### 3 讨 论

本研究显示,16 周后两组各症状量表评分均较治疗前低( $P < 0.01$ );米诺环素组 SANS 总评分、PANSS 总评分、PANSS 阴性量表评分均较安慰剂组

低,差异具有统计学意义( $P < 0.01$ ),推测米诺环素有助于精神分裂症阴性症状的改善。与目前国外仅有的三项<sup>[2-4]</sup>关于米诺环素应用于精神分裂症阴性症状的双盲随机对照研究结果一致。

目前,关于米诺环素如何改善精神分裂症阴性症状的作用机制仍不明。本研究的结果显示,米诺环素改善精神分裂症的阴性症状可能与抑制 NO 的浓度有关。Nakano<sup>[7]</sup>报道,将利培酮用于精神分裂症患者中,发现 NO 浓度的下降与患者阴性症状的缓解关系密切,推测 NO 可能会是与精神分裂症阴性症状有关的候选因子。NO 的生物活性在于该因子存在有非配对的自由基,在高浓度的条件下具有细胞毒性,在神经细胞及神经轴突的凋亡中起促进作用<sup>[8]</sup>。有学者认为 NO 影响精神分裂症的机制主要在于过量的 NO 导致与谷氨酸有关的神经传递系统功能受损<sup>[9]</sup>、干扰多巴胺的代谢,同时过量的氧自由基通过引起细胞膜破裂和(或)线粒体肿胀导致神经元的凋亡而促进精神分裂症的发生<sup>[10]</sup>。故多数学者倾向于抑制 NO 浓度的药物有助于精神分裂症的治疗<sup>[8]</sup>。本研究中,安慰剂加利培酮组与米诺环素加利培酮组均可抑制 NO 的浓度,但米诺环素组的此作用强于安慰剂组,推测米诺环素的神经保护作用或与抑制 NO 的浓度有关。

影响炎症因子的因素有很多,既往对精神分裂症患者 IL-6 浓度变化与疾病之间关系的研究也反

映了细胞因子与疾病之间的关系受各种因素的影响。各种报道显示精神分裂症患者的 IL-6 浓度与疾病的病程、阴性症状、难治性的程度均相关,甚至与性别、吸烟、年龄、体重指数、是否存在感染、既往有无使用过氯氮平治疗均有相关<sup>[11]</sup>。有趣的是,采血方式对 IL-6 的浓度也有影响,如 Haack<sup>[12]</sup>报道,重复的静脉抽血而非针刺采血会增高受试者 IL-6 的浓度。本研究中,IL-1 $\beta$ 、TNF- $\alpha$ 、NO 水平与 SANS 总评分和 PANSS 阴性分量表评分相关均无统计学意义( $P>0.05$ )。

综上所述,米诺环素对精神分裂症阴性症状的治疗优于安慰剂,长期服用耐受性好,可推荐用于精神分裂症的辅助治疗,其作用机制或与米诺环素抑制 NO 的浓度有关,但需进一步验证。本研究局限在于样本量相对较少,仅根据文献报道假定精神分裂症患者中 IL-1 $\beta$ 、TNF- $\alpha$ 、NO 三个因子浓度异常,未与正常人群对照,有待在今后的研究中完善。

### 参 考 文 献

- [1] Keller W R, Kum L M, Wehring H J, et al. A review of anti-inflammatory agents for symptoms of schizophrenia [J]. *J Psychopharmacol* 2013 27(4):337-342.
- [2] Levkovitz Y, Mendlovich S, Rivkes S, et al. A double-blind, randomized study of minocycline for the treatment of negative and cognitive symptoms in early-phase schizophrenia [J]. *J Clin Psychiatry* 2010 71(2):138-149.
- [3] Chaudhry I B, Hallak J, Husain N, et al. Minocycline benefits negative symptoms in early schizophrenia; a randomised double-blind placebo-controlled clinical trial in patients on standard treatment [J]. *J Psychopharmacol* 2012 18(23):361-363.
- [4] Khodaie-Ardakani M R, Mirshafiee O, Farokhnia M, et al. Minocycline add-on to risperidone for treatment of negative symptoms in patients with stable schizophrenia: Randomized double-blind placebo-controlled study [J]. *Psychiatry Res* 2014 215(3):540-546.

- [5] Mattei D, Djodari-irani A, Hadar R, et al. Minocycline rescues decrease in neurogenesis, increase in microglia cytokines and deficits in sensorimotor gating in an animal model of schizophrenia [J]. *Brain Behav Immun* 2014 38:175-184.
- [6] Kim S S, Kong P J, Kim B S, et al. Inhibitory action of minocycline on lipopolysaccharide-induced release of nitric oxide and prostaglandin E2 in BV2 microglial cells [J]. *Arch Pharm Res* 2004 27(3):314-318.
- [7] Nakano Y, Yoshimura R, Nakano H, et al. Association between plasma nitric oxide metabolites levels and negative symptoms of schizophrenia: a pilot study [J]. *Hum Psychopharmacol* 2010 25(2):139-144.
- [8] Bernstein H G, Bogerts B, Keilhoff G. The many faces of nitric oxide in schizophrenia. A review [J]. *Schizophr Res* 2005 78(1):69-86.
- [9] Clinton S M, Haroutunian V, Davis K L, et al. Altered transcript expression of NMDA receptor-associated postsynaptic proteins in the thalamus of subjects with schizophrenia [J]. *Am J Psychiatry* 2003 160(6):1100-1109.
- [10] Prabakaran S, Swatton J E, Ryan M M, et al. Mitochondrial dysfunction in schizophrenia: evidence for compromised brain metabolism and oxidative stress [J]. *Mol Psychiatry* 2004 9(7):684-697, 643.
- [11] Schwarz M J. Cytokines, neurophysiology, neuropsychology, and psychiatric symptoms [J]. *Dialogues Clin Neurosci* 2003 5(2):139-153.
- [12] Haack M, Kraus T, Schulz A, et al. Diurnal variations of interleukin-6 plasma levels are confounded by blood drawing procedures [J]. *Psychoneuroendocrinology* 2002 27(8):921-931.

(收稿日期:2014-02-18)

(上接第 113 页)

### 参 考 文 献

- [1] Walsh B, Grant M. Public health implications of alcohol production and trade [M]. Geneva: WHO, 1985:51-55.
- [2] 林曦晨. 华中科技大学基于文化定位的大学生饮酒现状调查研究[D]. 武汉:华中科技大学, 2012.
- [3] Newman I M, Shell D F, 曲明, 等. 青少年饮酒:多种研究方法的综合应用[J]. *广西民族学院学报* 2006 28(3):21-27.
- [4] Newman I M, 钱玲, 薛建平. 大学生饮酒调查:调查问题规范性[J]. *中国药物滥用防治杂志* 2004 10(5):272-275.
- [5] 杨娇, 滕英, 周欢, 等. 青少年饮酒行为及其影响因素的 logistic 分析[J]. *现代预防医学* 2009 36(13):2497-2499.
- [6] 支素华, 张积家. 饮酒期望研究进展[J]. *中国心理卫生杂志*, 2005 19(11):774-776.

- [7] Ian M Newman, 钱玲, 张建国, 等. 中国高中生饮酒状况研究的回顾[J]. *中国学校卫生* 2009 30(12):1139-1142.
- [8] 彭中, 廖江, 王琼, 等. 成都市中学生吸烟饮酒与抑郁的关系[J]. *预防医学情报杂志* 2012 28(1):31-33.
- [9] 沙红民, 马永康. 淄博市在校大学生饮酒行为及相关问题调查[J]. *中国保健营养* 2012 (5):1078.
- [10] 阎西革, 张林, 冷启艳. 2008 年烟台市部分高等学校大学生饮酒行为及其相关因素调查[J]. *预防医学论坛* 2010 16(9):808-812.
- [11] 周桂花, 汪萌芽. 在校大学生饮酒行为及其相关认知度的现状调查[J]. *皖南医学院学报* 2013 32(5):408-412.
- [12] 薛建平, Newman I M, Shell D F, 等. 文化定位与高中生饮酒行为之间的关系[J]. *中国行为医学科学* 2005 14(11):1019-1020.

(收稿日期:2014-04-05)