

论著·临床

改良电痉挛治疗对精神分裂症患者血清细胞因子及 C - 反应蛋白水平的影响

郭永芳 周小东 付华斌 朱宏日 路 巍 刘知源 祁 革
李秀景 罗克勇 宁卫东

【摘要】目的 探讨改良电痉挛治疗(MECT)对精神分裂症患者血清细胞因子及 C - 反应蛋白水平的影响。**方法** 选取符合《国际疾病分类(第 10 版)》(ICD - 10)中精神分裂症诊断标准的 58 名精神分裂症患者为 MECT 组进行 MECT 治疗,41 名未行 MECT 的患者为药物组,另选取健康人 82 名为对照组,三组间性别、年龄均相匹配。观察治疗前后血清白介素 - 1(Interleukin - 1,IL - 1)、白介素 - 4(Interleukin - 4,IL - 4)、白介素 - 6(Interleukin - 6,IL - 6)、白介素 - 10(Interleukin - 10,IL - 10)和 C - 反应蛋白(C - reactive protein,CRP)水平变化,采用 PANSS 量表测评精神症状。**结果** ①MECT 治疗 4 次后男性血清 CRP 浓度高于女性,差异有统计学意义($P < 0.05$);②MECT 组治疗 4 次后、6 次后血清 CRP 浓度高于健康对照组,药物组治疗 2 周后血清 CRP 浓度高于健康对照组,差异均有统计学意义($P < 0.05$);③MECT 治疗前后血清 IL - 1、IL - 4、IL - 6、IL - 10 浓度差异无统计学意义($P > 0.05$),MECT 治疗 4 次后血清 CRP 浓度高于其他治疗时间点($P < 0.05$);④MECT 组有效率为 63.8%,药物组为 24.4%,差异有统计学意义($P < 0.01$)。**结论** MECT 可能不引起细胞因子的显著变化,但会引起 C - 反应蛋白的应激性增高,且男性较女性更为敏感。

【关键词】 MECT;精神分裂症;细胞因子;C - 反应蛋白

中图分类号:R749.3

文献标识码:A

doi:10.11886/j.issn.1007-3256.2015.02.008

Effect of modified electroconvulsive therapy on cytokines and C - reactive protein in patients with schizophrenia

GUO Yong - fang¹, ZHOU Xiao - dong², FU Hua - bin², ZHU Hong - ri², LU Wei², LIU Zhi - yuan², QI Ge²,
LI Xiu - jing², LUO Ke - yong², NING Wei - dong²

¹The Psychology College of Hebei United University, Tangshan 063000, China.

²The Center of Prevention and Treatment of Mental Disorders, Beijing Military Area Command, The 256th Clinical Department of Bethune International Peace Hospital of PLA, Zhengding 050800, China

【Abstract】Objective To explore the effects on cytokines and C - reactive protein after MECT. **Methods** There are 58 schizophrenic patients in the MECT group, 41 schizophrenia patients in the drug treatment group, and 82 healthy people in healthy control group. To observe the cytokines (IL - 1, IL - 4, IL - 6, IL - 10) and C - reactive protein before and after the treatment. Using PANSS

[9] Kurita A, Kado S, Matsumoto T et al. Streptomycin alleviates irinotecan - induced delayed - onset diarrhea in rats by a mechanism other than inhibition of β - glucuronidase activity in intestinal lumen[J]. Cancer Chemother Pharmacol 2011, 67(1): 201 - 213.

[10] 彭芝榕,刘晓梅,倪学勤,等.植物乳杆菌 F1208 对便秘大鼠胃肠道功能的影响[J].食品科学 2013, 34(13): 243 - 246.

[11] 陈伟科,吕伟珍.异丙嗪联合山莨菪碱、西咪替丁治疗急性胃肠炎的效果[J].中国医药科学 2012, 2(11): 62 - 70.

[12] 邓有祥,王国庆.氯丙嗪联合思连康治疗小儿腹泻疗效观察[J].中外医学研究 2013, 4(2): 133 - 134.

[13] Mützes G, Molnár B, Tulassay Z et al. Changes of the cytokine profile in inflammatory bowel diseases[J]. World Journal of Gastroenterology 2012, 18(41): 5848 - 5861.

[14] Vancampfort D, Probst M, Scheewe T, et al. Relationships between physical fitness, physical activity, smoking and metabolic and mental health parameters in people with schizophrenia[J]. Psychiatry Research 2013, 207(1 - 2): 25 - 32.

[15] Chadwick VS, Chen W, Shu D, et al. Activation of the mucosal immune system in irritable bowel syndrome[J]. Gastroenterology, 2002, 122(7): 1778 - 1783.

[16] Costain G, Bassett AS. Clinical applications of schizophrenia genetics: genetic diagnosis, risk, and counseling in the molecular era[J]. Appl Clin Genet 2012, 20(5): 1 - 18.

[17] Balhara YP, Verma R. Schizophrenia and suicide[J]. East Asian Arch Psychiatry 2012, 108(8): 56 - 72.

(收稿日期:2015 - 01 - 08)

scale to assessment the symptoms. **Results** ①The males' CRP after the fourth MECT was significantly higher than the females ($P < 0.05$). ②The MECT group CRP after fourth and sixth treatment were significantly higher than the healthy control group ($P < 0.05$), the drug group showed significantly higher CRP after two weeks' therapy than the healthy control group ($P < 0.05$). ③The IL-1, IL-4, IL-6, IL-10 of MECT group were not significantly changed before and after treatment, while the CRP after fourth treatment was significantly higher than other time points ($P < 0.05$). ④The MECT group's total effective rate was 63.8%, and the drug group's was 24.4%, the difference was statistically significant ($P < 0.01$). **Conclusion** MECT might not cause significant changes in cytokines, but cause CRP's stressed elevate, and the males were more sensitive than females.

【Key words】 Modified electroconvulsive therapy; Schizophrenia; Cytokines; C-reactive protein

目前已有研究表明炎症免疫过程可能对精神分裂症的病因和病理学产生影响^[1]。其中,细胞因子(Cytokine, CK)与精神障碍等密切相关。部分研究表明精神分裂症患者治疗前后细胞因子会发生变化^[2]。C-反应蛋白(C-reactive protein, CRP)是反应体内炎症活动的重要指标,已有研究表明 CRP 与精神疾病的发生存在相关性^[3]。改良电痉挛治疗(Modified electroconvulsive therapy, MECT)是治疗精神分裂症重要的物理方法之一^[4]。但其作用机制仍不明确,较公认的观点是 MECT 可导致神经生化改变^[5]。目前国内外部分研究表明 MECT 可引起抑郁症患者体内 IL-6、IL-1 β 等的变化^[6],但关于精神分裂症的研究较少。本研究旨在观察 MECT 后精神分裂症患者血清细胞因子及 C-反应蛋白水平变化。

1 对象与方法

1.1 对象 MECT 组与药物组:为 2014 年 2 月-7 月在解放军 256 医院住院的精神分裂症患者,入组标准:①符合《国际疾病分类(第 10 版)》(International Classification of Diseases, tenth edition, ICD-10)中精神分裂症的诊断标准;②年龄 16~60 岁;③入院后服用单一抗精神病药,且仅服用利培酮、齐拉西酮、喹硫平、阿立哌唑四种药物之一;④服药剂量为利培酮 2~6mg/d、齐拉西酮 80~160mg/d、喹硫平 300~750mg/d、阿立哌唑 10~30mg/d;⑤患者家属签署知情同意书。排除标准:①有心血管、脑、肝、肾、肺和造血系统功能不全、内分泌、免疫系统、感染、肿瘤等躯体疾病,营养不良或合并其他精神疾病者;②妊娠期、哺乳期及月经期妇女;③近半年内服

用过激素及免疫调节剂者;④近期内接受过预防接种者;⑤对研究过程中所用的任意一种药物过敏者;⑥2 周内无上呼吸道感染史者;⑦近两周接受过 MECT 者。此外,MECT 组均排除电痉挛治疗禁忌证。患者入院即视为入组。研究期间所选患者行 MECT 治疗的为 MECT 组,共入组 74 人,脱落 16 人,有效 58 人,其中男性 31 人,女性 27 人;平均年龄(29.38 \pm 8.12)岁;平均病程(5.40 \pm 6.35)年;研究期间服用利培酮 20 人、齐拉西酮 15 人、阿立哌唑 12 人、喹硫平 11 人;服药剂量转换为等效氯丙嗪剂量^[7]后平均剂量为(486.55 \pm 156.38)mg。未行 MECT 治疗的为药物组,共入组 53 人,脱落 12 人,有效 41 人,其中男性 24 人、女性 17 人;平均年龄(32.51 \pm 9.24)岁;平均病程(6.79 \pm 6.17)年;研究期间服用利培酮 16 人、齐拉西酮 7 人、阿立哌唑 6 人、喹硫平 12 人;服药剂量转换为等效氯丙嗪剂量^[7]后平均剂量为(530.49 \pm 142.25)mg。两组性别($\chi^2 = 0.252, P = 0.684$)、年龄($t = -1.786, P = 0.077$)、病程($t = -1.082, P = 0.282$)、服药种类($\chi^2 = 2.553, P = 0.684$)、服药剂量($t = -1.429, P = 0.156$)、症状严重程度(入组时 PANSS 评分)($t = 1.168, P = 0.246$)差异均无统计学意义。

对照组:为同一时期医院健康工作人员,入组标准:无严重躯体疾病、精神疾病或精神疾病阳性家族史者;年龄 16~60 岁;对本研究过程知情并同意参加。排除标准:妊娠期、哺乳期及月经期妇女;近半年内服用过激素及免疫调节剂者;近期内接受过预防接种者;2 周内无上呼吸道感染史者。共计入组 82 人,其中男性 40 人,女性 42 人;平均年龄(32.44 \pm 9.02)岁。三组间性别($\chi^2 = 1.075, P = 0.584$)、年龄($F = 2.426, P = 0.091$)差异均无统计学意义。

1.2 方法

1.2.1 MECT 治疗方法 使用醒脉通 IV 型电痉挛治疗仪(美国醒脉通公司)行电痉挛治疗。采用 DGX 模式,双颞侧式电极刺激法^[5],治疗过程按中华医学会精神病学分会制定的 ECT 操作常规进行。治

项目基金:河北省 2013 年医学科学研究课题计划(20130684)

作者单位:063000 唐山,河北联合大学心理学院(郭永芳);解放军白求恩国际和平医院 256 临床部北京军区精神疾病防治中心(周小东,付华斌,朱宏日,路巍,刘知源,祁革,李秀景,罗克勇,宁卫东)

通信作者:周小东, E-mail: zhou_xiao_dong@163.com

疗前先行静脉注射麻醉和肌松药物:按依托咪酯脂肪乳 0.15mg/kg 体质量和氯化琥珀胆碱 1.5mg/kg 体质量计算药量,麻醉准备完毕后,施行治疗^[5]。MECT 治疗疗程均至少 6 次,每周 3 次。本研究已经医院伦理委员会批准。

1.2.2 细胞因子及 C-反应蛋白检测方法 MECT 组于首次治疗前、首次治疗后即刻、第 4 次治疗后即刻、第 6 次治疗后即刻,药物组于用药前、用药 2 周后,健康对照组于入组后,分别采集血液样本进行细胞因子及 C-反应蛋白检测。均抽取肘静脉血 5ml,3000 转/分离心 10 分钟,分离血清标本,置于 -20℃ 冰箱内保存待测,待标本全部收集完成后统一检测。采用酶联免疫吸附法测定细胞因子(IL-1、IL-4、IL-6、IL-10)的浓度,采用乳胶增强免疫比浊法测定 C-反应蛋白浓度。由检验师按照定量试剂盒(细胞因子检测试剂,生产批号 20140701; C 反应蛋白检测试剂,生产批号 20140429)使用说明进行各步骤实验操作。

1.2.3 精神症状评定方法 由经过统一培训的第三方精神科主治医师及以上医师采用 PANSS 对患者的精神症状进行评定,指标为 PANSS 减分率及有效率。减分率 $\geq 25\%$ 为有效; $< 25\%$ 为无效。

1.2.4 统计方法 采用 SPSS21.0 统计软件进行分析,计量资料以($\bar{x} \pm s$)表示,率的比较用 χ^2 检验,两组间年龄、病程、药物剂量、症状严重程度、减分率的比较、不同性别间的比较用独立样本 t 检验,三组间比较用方差分析,治疗前后不同时间 IL-1、IL-4、IL-6、IL-10、CRP 值的比较用重复测量的方差分

析。 $P < 0.05$ 认为差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 不同性别患者血清细胞因子及 CRP 水平比较 MECT 组患者首次治疗前不同性别间血清 IL-1、IL-4、IL-6、IL-10、CRP 水平比较无统计学差异($t = 1.184, 0.870, 0.990, 1.030, 1.447; P = 0.246, 0.388, 0.326, 0.307, 0.154$),在 MECT 治疗 4 次后不同性别血清 CRP 水平差异有统计学意义,且男性高于女性($t = 2.160, P = 0.035$)。

2.2 三组间及 MECT 治疗前后血清细胞因子及 CRP 水平比较 MECT 组治疗前后、药物组用药前后血清 IL-1、IL-4、IL-6、IL-10 水平与健康对照组比较差异均无统计学差异($F = 0.234, 0.716, 0.754, 0.461; P = 0.965, 0.637, 0.606, 0.837$)。治疗前后三组间血清 CRP 水平差异有统计学意义($F = 3.467, P = 0.002$),其中 MECT 组治疗 4 次后、6 次后血清 CRP 水平高于健康对照组,差异有统计学意义($P = 0.000, P = 0.003$),药物组用药 2 周后血清 CRP 水平高于健康对照组,差异有统计学意义($P = 0.005$)。

MECT 治疗前后血清 IL-1、IL-4、IL-6、IL-10 水平差异无统计学意义($F = 1.462, 1.394, 0.367, 0.919; P = 0.232, 0.243, 0.547, 0.342$)。MECT 治疗前后血清 CRP 水平差异有统计学意义($F = 2.936, P = 0.047$)。4 次治疗后血清 CRP 水平高于其他治疗时间点($P = 0.015$)。见表 1。

表 1 各组间及 MECT 治疗前后血清 IL-1、IL-4、IL-6、IL-10、CRP 水平比较($\bar{x} \pm s$)

组 别	时间	IL-1(pg/ml)	IL-4(pg/ml)	IL-6(pg/ml)	IL-10(pg/ml)	CRP(mg/L)
MECT 组 (n=58)	首次治疗前	91.97 ± 234.23	25.05 ± 85.52	52.33 ± 173.40	48.82 ± 154.80	1.75 ± 3.60
	首次治疗后	131.40 ± 352.70	45.39 ± 163.73	55.43 ± 169.12	49.13 ± 154.67	1.98 ± 3.65
	4 次治疗后	113.32 ± 312.96	32.07 ± 94.85	61.27 ± 210.69	70.44 ± 235.07	4.29 ± 7.05 ^{ab}
	6 次治疗后	116.56 ± 259.32	31.73 ± 79.79	45.86 ± 139.73	46.09 ± 130.39	3.59 ± 0.78 ^a
药物组 (n=41)	用药前	108.74 ± 325.32	36.40 ± 93.35	54.62 ± 198.42	53.98 ± 194.95	2.91 ± 6.72
	用药 2 周后	129.48 ± 348.15	54.91 ± 158.92	42.16 ± 111.40	35.51 ± 83.38	3.95 ± 0.67 ^a
健康对照组 (n=82)		87.10 ± 93.06	19.27 ± 34.22	14.11 ± 35.09	29.40 ± 52.47	0.92 ± 1.60

注:三组间比较^a $P < 0.05$; MECT 组前后比较^b $P < 0.05$ 。

2.3 MECT 组与药物组 PANSS 减分率及有效率比较 MECT 组 PANSS 减分率及有效率均高于药物组 ($P < 0.05$)。见表 2。

表 2 MECT 组与药物组 PANSS 减分率及有效率比较 (%)

组 别	PANSS 减分率	有效率
MECT 组 ($n = 58$)	0.35 ± 0.21	63.8
药物组 ($n = 41$)	0.20 ± 0.12	24.4
t/χ^2	4.350	14.956
P	0.000	0.000

3 讨 论

目前国内外已有很多关于精神分裂症患者细胞因子及 C-反应蛋白的研究,但关于 MECT 对精神分裂症患者细胞因子及 C-反应蛋白影响的研究很少。

本研究结果表明,MECT 治疗前后血清 IL-1、IL-4、IL-6、IL-10 水平无显著变化。段德香等^[8]研究也表明 MECT 未引起精神分裂症患者 IL-6 的显著变化。此外,本研究发现 MECT 组血清 IL-1 水平在首次治疗后有升高的趋势,提示在 MECT 治疗早期可能会引起 IL-1 水平的增高,随着疗程的进展又有所下降。Lehtimäki 等^[9]也发现 ECT 后 IL-1 β 的释放增加。可能的原因是 MECT 通过电刺激引起神经元去极化^[5],促进 IL-1 β 的变化。IL-1 β 与精神运动、睡眠和行为障碍等有关^[10],MECT 可能通过影响 IL-1 发挥治疗作用,可加大样本量进一步探讨。

MECT 组、药物组治疗前后血清 IL-1、IL-4、IL-6、IL-10 水平较健康对照组无明显增高,治疗后血清 CRP 水平则高于健康对照组。CRP 是机体应激反应强度的一个较敏感的指标^[11],在炎症或应激状态下会迅速升高。本研究中 MECT 或药物可引起 CRP 的增高,但在正常参考值 ($0 \sim 10\text{mg/L}$) 内,提示 MECT 或药物可在治疗期间引起患者血清 CRP 的应激性增高。Giltay 等^[12-13]研究发现,ECT 或药物不会引起 CRP 的显著变化。本研究发现男性血清 CRP 水平显著高于女性,颅骨是 MECT 治疗最重要的阻抗因素^[5],男性的颅骨较女性疏松^[14],因而可能对 MECT 更敏感。

本研究表明 MECT 组的减分率及治疗有效率高,提示 MECT 疗效优于单用药物

治疗,汤晨东等^[15]研究也有相似发现。

本研究不足之处是未选取首发精神分裂症患者进行研究,亦未观察 MECT 后 24 小时内细胞因子及 CRP 的变化,有待进一步研究。

参 考 文 献

- [1] 刘海波,李存保,陈大春. 精神分裂症的免疫学研究进展[J]. 国际精神病学杂志, 2012, 39(2): 89-92.
- [2] 翁剑驰,李亚飞,杨德芬. 首发精神分裂症患者血浆细胞因子水平及阿立哌唑治疗的影响[J]. 遵义医学院学报, 2007, 30(1): 28-30.
- [3] Dinan TG. Inflammatory markers in depression[J]. Curr Opin Psychiatry 2009, 22(1): 32-36.
- [4] 付华斌,周小东,刘知源,等. 无抽搐电痉挛治疗发作延长患者心肌损伤标志物的变化[J]. 中华行为医学与脑科学杂志, 2011, 21(2): 134-136.
- [5] 周小东. 现代电抽搐治疗技术[M]. 西宁: 青海人民出版社, 2009: 8-35.
- [6] Rotter A, Biermann T, Stark C, et al. Changes of cytokine profiles during electroconvulsive therapy in patients with major depression[J]. J ECT 2013, 29(3): 162-169.
- [7] 郝伟,于欣. 精神病学[M]. 7 版. 北京: 人民卫生出版社, 2013: 227-228.
- [8] 段德香,王萍,赵洪祖. 无抽搐电休克对精神分裂症患者血清 IL-6 的影响及临床意义[J]. 中国民康医学, 2008, 20(18): 2115-2116, 2123.
- [9] Lehtimäki K, Keränen T, Huuhka M, et al. Increase in plasma proinflammatory cytokines after electroconvulsive therapy in patients with depressive disorder[J]. J ECT 2008, 24(1): 88-91.
- [10] Muller N, Ackenheil M. Psychoneuroimmunology and the cytokine action in the CNS: implications for psychiatric disorders[J]. Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry, 1998, 22(1): 1-33.
- [11] 丛丽,王玲,孙立新,等. 七氟烷与丙泊酚对冠心病患者上腹部手术围麻醉期应激反应作用的比较[J]. 中国实用医药, 2011, 6(31): 1-2.
- [12] Giltay EJ, Kho KH, Blansjaar BA. Serum markers of brain-cell damage and C-reactive protein are unaffected by electroconvulsive therapy[J]. World J Biol Psychiatry 2008, 9(3): 231-235.
- [13] 李宝琴,任会鹏,温洁新,等. 精神分裂症患者利培酮治疗前后细胞间黏附分子-1 等指标的观察[J]. 中国卫生检验杂志, 2014, 24(12): 1725-1728.
- [14] Krause B, Cohen Kadosh R. Not all brains are created equal: the relevance of individual differences in responsiveness to transcranial electrical stimulation[J]. Front Syst Neurosci 2014, 8: 25.
- [15] 汤晨东,沈小燕. MECT(无抽搐电休克)与利培酮治疗精神分裂症的成本-效果分析[J]. 海峡药学, 2011, 23(3): 181-183.

(收稿日期: 2015-03-29)