

首发未服药精神分裂症患者血清血管内皮生长因子水平的研究

霍云翠¹, 侯言彬²

(1. 浙江省宁波市康宁医院, 浙江 宁波 315010;

2. 宁波市第一医院, 浙江 宁波 315010

通信作者: 侯言彬, E-mail: 282403900@qq.com)

【摘要】目的 探讨首发未服药精神分裂症患者血清血管内皮生长因子(VEGF)水平。**方法** 选取2014年10月-2015年10月就诊于宁波市康宁医院的符合《国际疾病分类(第10版)》(ICD-10)诊断标准的首发未服药精神分裂症患者73例为研究组,采用阳性和阴性症状量表(PANSS)评定其精神症状的严重程度;选取与研究组性别、年龄及BMI相匹配的60例健康人为对照组,采用酶联免疫吸附法测定两组血清VEGF水平。**结果** 研究组和对照组血清VEGF水平差异有统计学意义[(351.96±85.31)pg/mL vs. (280.98±77.54)pg/mL, $P < 0.01$]。精神分裂症患者组血清VEGF水平与PANSS评分、年龄和BMI无线性相关($P > 0.05$)。**结论** 首发未服药精神分裂症患者血清VEGF水平稍高于健康对照组,精神分裂症患者血清VEGF与PANSS评分、年龄和BMI无关联。

【关键词】 精神分裂症;血管内皮生长因子;首发;未服药

中图分类号:R749.3

文献标识码:A

doi:10.11886/j.issn.1007-3256.2016.03.008

Serum vascular endothelial growth factor levels in drug-naive patients with first-episode schizophrenia

HUO Yun-cui¹, HOU Yan-bin^{2*}

(1. Ningbo Kangning Hospital, Ningbo 315010, China;

2. Ningbo First Hospital, Ningbo 315010, China

* Corresponding author: HOU Yan-bin, E-mail: 282403900@qq.com)

【Abstract】 Objective To investigate the serum vascular endothelial growth factor(VEGF) levels in drug-naive patients with first-episode schizophrenia. **Methods** The study group enrolled 73 drug-naive patients with first-episode schizophrenia from Ningbo Kangning Hospital, from October 2014 to October 2015, who met the diagnostic criteria of International Classification of Diseases, tenth edition (ICD-10) for schizophrenia. Positive and Negative Symptoms Scale (PANSS) was used to evaluate the severity of psychopathological symptoms in schizophrenia patients. 60 healthy subjects (control group) matched with the study group in terms of gender, age and body mass index (BMI) were recruited. The serum VEGF levels in the two groups were analyzed by enzyme-linked immunosorbent assay. **Results** The study group had a significant increase in the serum VEGF levels than that in the control group [(351.96±85.31)pg/mL vs. (280.98±77.54)pg/mL, $P < 0.01$]. There was no significant correlation between the serum VEGF levels with PANSS scores, age or BMI ($P > 0.05$). **Conclusion** It suggests that the serum VEGF levels increase in drug-naive patients with first-episode schizophrenia compared to healthy controls. There is no significant correlation between serum VEGF and PANSS scores, age or BMI in schizophrenia patients.

【Key words】 Schizophrenia; Vascular endothelial growth factor; First-episode; Drug-naive

大量研究表明^[1],精神分裂症患者存在局部血流灌注异常,特定部位的血流变化与患者的认知损害存在一定关联^[2],而血清血管内皮生长因子(Vascular Endothelial Growth Factor, VEGF)参与血管生成、调节血流^[3],并可调控神经元增殖、促进轴突再生,改善神经可塑性^[4]。由此,血清VEGF可能与精神分裂症的发生密切相关。目前,有关精神分裂症患者血清VEGF的研究相对有限,研究结果不尽一

致。精神分裂症患者的尸检结果显示,背外侧前额叶的VEGF mRNA表达水平下降^[5]。Di Nicola等^[6]研究表明,与健康对照组相比,首发精神障碍(包括精神分裂症、分裂样精神病等)患者的血清VEGF无明显异常。然而,另有研究表明精神分裂症患者血清VEGF水平高于健康对照组^[1]。国内有研究发现,54例未服药精神分裂症患者的血清VEGF水平高于健康对照组^[7],而另一项研究纳入56例未系统服药精神分裂症患者,其血清VEGF水平低于健康对照组^[8]。上述研究中,存在药物干扰^[1]、疾病种类不一

(精神分裂症、分裂样精神病)^[6]、是否首发^[7-8]等潜在因素的影响,因此,本研究对首发未服药的精神分裂症患者血清 VEGF 水平进行分析,为进一步了解精神分裂症的神经病理机制提供参考依据。

1 对象与方法

1.1 对象

采用便利抽样,选择宁波市康宁医院 2014 年 10 月-2015 年 10 月门诊或住院的首发精神分裂症患者为研究组,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阳性和阴性症状量表(Positive and Negative Syndrome Scale, PANSS)^[9]评分 ≥ 70 分;③年龄 ≥ 18 岁;④未服用抗精神病药物。排除标准:有重大躯体疾病、酒精或药物依赖者。入组前获患者或其法定监护人知情同意并签署知情同意书。符合入组排除标准共 73 例,其中男性 42 例,女性 31 例;年龄 18~58 岁,平均(29.15 \pm 8.14)岁;总病程 2~25 月,平均(7.64 \pm 5.97)月,中位数 6 月;BMI(21.60 \pm 5.41);吸烟者 42 人。对照组为宁波市第一医院的健康体检者 60 例,与研究组的性别、年龄及 BMI 相匹配,其中男性 27 例,女性 33 例,年龄 22~60 岁,平均(33.48 \pm 11.54)岁;BMI(22.90 \pm 4.71);吸烟者 27 人。两组性别、年龄、BMI 比较,差异无统计学意义(P 均 >0.05)。本研究经宁波市康宁医院伦理委员会批准。

1.2 VEGF 水平检测

两组均于抽血前日夜间 7 点以后禁食,在次日 7:30-8:00 空腹抽取肘静脉血 5 mL,分离血清,于-70℃保存,测定前置于室温中复融,混匀,离心后取血清测定。采用 VEGF 酶联免疫吸附试剂盒(美国 R&D 公司,型号:MN 50413)测定血清 VEGF 水平,按照产品说明书进行操作,将纯化的 VEGF 抗体包被微孔板,制定固相抗体,将血清标本加入包被单抗的微孔中,然后与辣根过氧化物酶(HRP)标记的 VEGF 抗体结合,加底物显色,利用 Bio-Rad 3550 型酶标仪,波长 450 nm 时测定吸光度(A)值,建立 VEGF 校正曲线后进行浓度分析。

1.3 量表评定

采用 PANSS 评定患者精神症状的严重程度。按 1~7 分的 7 级评分法评定,评分越高,症状越严重。PANSS 由阳性症状量表、阴性症状量表和一般精神病理量表三个分量表组成。阳性症状量表包含妄想、幻觉行为等 7 个条目,总评分 7~49 分;阴性症状量表包

含情感迟钝、被动等 7 个条目,总评分 7~49 分;一般精神病理量表包括 16 个条目,总评分 16~112 分;PANSS 总评分 30~210 分^[5]。PANSS 评定在两名精神科主治医师的指导下完成,由宁波市康宁医院和宁波市第一医院经过系统培训的心理测评师负责量表的发放和收回,测评前对心理测评师经过一致性检验,Kappa 值=0.71。在测试前由心理测评师对患者进行标准化培训,介绍量表的测试方法和评分标准,统一指导语和方法说明,所有患者在同一个单独、安静的心理评估室内完成测评,耗时 30~45 分钟,施测时间点为采血当日 8:00-10:30。

1.4 统计方法

采用 SPSS19.0 进行统计分析。计量资料采用($\bar{x} \pm s$)表示;符合正态分布、方差齐性的资料采用独立样本 t 检验;计数资料的比较采用四格表资料的 χ^2 检验。PANSS 总评分、BMI 不符合正态分布,采用 Spearman 相关分析;阳性症状量表评分、阴性症状量表评分和一般精神病理量表评分、年龄符合正态分布或单峰对称分布的连续变量,相关关系采用 Pearson 相关分析。检验水准 $\alpha=0.05$ 。

2 结果

2.1 两组血清 VEGF 水平比较

研究组血清 VEGF 水平为(351.96 \pm 85.31)pg/mL,健康对照组为(280.98 \pm 77.54)pg/mL,差异有统计学意义($t=4.973, P<0.01$)。

2.2 研究组 PANSS 评分

研究组 PANSS 总评分为(81.79 \pm 14.95)分,阳性症状量表评分为(23.96 \pm 5.27)分,阴性症状量表评分为(18.55 \pm 7.25)分,一般精神病理量表评分为(39.29 \pm 10.40)分。

2.3 相关分析

研究组血清 VEGF 水平与 PANSS 总评分、阳性症状量表评分、阴性症状量表评分、一般精神病理量表评分、年龄及 BMI 均无线性相关(P 均 >0.05)。

3 讨论

血清 VEGF 与神经可塑性、神经再生密切相关。目前,有关精神分裂症患者血清 VEGF 的研究结果不尽一致。近期研究发现,精神分裂症患者血清 VEGF 水平增高,且与前额叶的体积呈负相关;白介素-6(IL-6)mRNA 水平与血清 VEGF 呈正相关^[1]。脑部体积的缩小可能与白介素-1 β 、IL-6

等炎症细胞因子通过 VEGF 影响血脑屏障,前额叶灌注不足等机制有关^[10]。低灌注下,氧调节蛋白(ORP150)等可上调 VEGF 合成,从而引起外周血水平增高^[11]。精神分裂症患者的尸检结果表明,背外侧前额叶的 VEGF mRNA 表达水平下降^[5];同时,大脑组织中 VEGF-2 受体水平下降^[12],推测外周血 VEGF 水平升高后,负反馈抑制内皮细胞受体,从而下调大脑 VEGF 合成。

当前国内外研究中,血清 VEGF 水平的不一致可能与被试年龄、疾病特点和样本大小等因素有关^[1,7-8]。国外有研究表明,血清 VEGF 与 PANSS 的阳性症状评分和简明精神病量表(Brief Psychiatric Rating Scale, BPRS)评分下降相关,可以此预测抗精神病药物的治疗效果^[13]。然而,国内相关研究并未发现血清 VEGF 与相关症状评分的相关性,本研究也未发现两者的关联。

血清 VEGF 与血管发生、神经免疫关系密切,炎症介质可通过 VEGF 通路影响血脑屏障^[14],因此,相关研究有助于进一步深入理解精神分裂症的发病机制,可采用分子生物学结合神经影像学的方式探讨 VEGF 基因水平、受体调控与脑血流灌注、神经环路的相互作用^[15]。在此基础上,可能为精神分裂症开辟新的治疗途径^[16]。此外,VEGF 有可能作为潜在的生物学标记应用于临床工作中,以评估治疗效果、预后等^[17]。

本研究提示,与健康对照组相比,首发未服药的精神分裂症患者血清 VEGF 水平较高;相关分析表明,精神分裂症患者血清 VEGF 与 PANSS 评分、年龄和 BMI 无线性相关。本研究样本量较小,且为非随机抽样,样本代表性欠佳,可能会造成一定偏倚,未来可采用随机抽样、适当扩大样本量等方法,进一步验证血清 VEGF 水平的变化。同时,个体血清 VEGF 水平可能会受到某些潜在因素的影响,如抗精神病药物^[13]、抗抑郁药物^[18]、抑郁情绪^[19]、BMI^[20-21]等,但相关研究结论不统一,未来研究中可对此进行深入探讨。

参考文献

[1] Pillai A, Howell KR, Ahmed AO, et al. Association of serum VEGF levels with prefrontal cortex volume in schizophrenia [J]. *Mol Psychiatry*, 2016, 21(5):686-692.

[2] Dimberger G, Fuller R, Frith C, et al. Neural correlates of executive dysfunction in schizophrenia: failure to modulate brain activity with task demands [J]. *Neuroreport*, 2014, 25(16):1308-1315.

[3] Shibuya M. VEGF-VEGFR signals in health and disease [J]. *Biomol Ther (Seoul)*, 2014, 22(1):1-9.

[4] Nowacka M, Obuchowicz E. BDNF and VEGF in the pathogenesis of stress-induced affective diseases: an insight from experimental studies [J]. *Pharmacol Rep*, 2013, 65(3):535-546.

[5] Fulzele S, Pillai A. Decreased VEGF mRNA expression in the dorsolateral prefrontal cortex of schizophrenia subjects [J]. *Schizophr Res*, 2009, 115(2-3):372-373.

[6] Di Nicola M, Cattaneo A, Hepgul N, et al. Serum and gene expression profile of cytokines in first-episode psychosis [J]. *Brain Behav Immun*, 2013:90-95.

[7] 赵彬, 王焕林, 高志勤, 等. 未服药精神分裂症患者血清血管内皮生长因子和成纤维细胞生长因子 2 水平的变化 [J]. *中华精神科杂志*, 2014, 47(4):217-220.

[8] 田甜, 王丽莉, 王从辉, 等. 未系统服药精神分裂症患者血清碱性成纤维细胞生长因子、血管内皮细胞生长因子和基质金属蛋白酶-9 的分析 [J]. *中国慢性病预防与控制*, 2015, 23(2):130-132.

[9] 何燕玲, 张明园. 阳性和阴性综合征量表(PANSS)及其应用 [J]. *临床精神医学杂志*, 1997, 7(6):353-355.

[10] Miller BJ, Buckley P, Seabolt W, et al. Meta-analysis of cytokine alterations in schizophrenia: clinical status and antipsychotic effects [J]. *Biol Psychiatry*, 2011, 70(7):663-671.

[11] Kerr BA, Byzova TV. alphaB-crystallin: a novel VEGF chaperone [J]. *Blood*, 2010, 115(16):3181-3183.

[12] Pasternak O, Westin CF, Bouix S, et al. Excessive extracellular volume reveals a neurodegenerative pattern in schizophrenia onset [J]. *J Neurosci*, 2012, 32(48):17365-17372.

[13] Murphy BP, Pang TY, Hamman AJ, et al. Vascular endothelial growth factor and brain-derived neurotrophic factor in quetiapine treated first-episode psychosis [J]. *Schizophr Res Treatment*, 2014, 2014:719395.

[14] Argaw AT, Zhang Y, Snyder BJ, et al. IL-1beta regulates blood-brain barrier permeability via reactivation of the hypoxia-angiogenesis program [J]. *J Immunol*, 2006, 177(8):5574-5584.

[15] Horváth S, Mirmics K. Immune system disturbances in schizophrenia [J]. *Biol Psychiatry*, 2014, 75(4):316-323.

[16] Ahmed AO, Bhat IA. Psychopharmacological treatment of neurocognitive deficits in people with schizophrenia: a review of old and new targets [J]. *CNS Drugs*, 2014, 28(4):301-318.

[17] Carvalho AF, Köhler CA, McIntyre RS, et al. Peripheral vascular endothelial growth factor as a novel depression biomarker: a meta-analysis [J]. *Psychoneuroendocrinology*, 2015, 62:18-26.

[18] Deuschle M, Gilles M, Scharholz B, et al. Antidepressant treatment with venlafaxine and mirtazapine: no effect on serum concentration of vascular endothelial growth factor (VEGF) [J]. *Pharmacopsychiatry*, 2015, 48(7):292-293.

[19] Clark-Raymond A, Meresh E, Hoppensteadt D, et al. Vascular endothelial growth factor: a potential diagnostic biomarker for major depression [J]. *J Psychiatr Res*, 2014, 59:22-27.

[20] Zhang Y, Ma A, Wang L, et al. Nicotine and nicotine induced neovascularization via increased VEGF/PEDF ratio [J]. *Ophthalmic Res*, 2015, 55(1):1-9.

[21] Bilge M, Ozdemirci S, Esinler D, et al. Assessment of follicular and serum VEGF and IGF-1 in ICSI patients: hMG vs rFSH [J]. *Clin Exp Obstet Gynecol*, 2015, 42(5):576-579.

(收稿日期:2016-01-05)

(本文编辑:唐雪莉)