

慢性精神分裂症患者血清 IL-2、IL-4 和 IL-10 水平及与精神症状的相关性

罗雅艳, 何红波, 张 杰, 周燕玲, 范 妮*

(广州医科大学附属脑科医院, 广州市惠爱医院, 广东 广州 510370)

* 通信作者: 范 妮, E-mail: fanni2005@126.com

【摘要】 目的 探讨慢性精神分裂症患者血清白细胞介素 2(IL-2)、白细胞介素 4(IL-4)和白细胞介素 10(IL-10)的水平变化及其与精神症状的相关性。**方法** 于 2012 年 12 月-2013 年 10 月在广州医科大学附属脑科医院采用抽签法选取符合《国际疾病分类(第 10 版)》(ICD-10)诊断标准的 40 例慢性精神分裂症住院患者为患者组,同期通过广告招募 64 例健康对照者为对照组。采用酶联免疫吸附试验(ELISA)检测两组血清 IL-2、IL-4 和 IL-10 水平,采用阳性和阴性症状量表(PANSS)评估患者组的精神症状。**结果** 患者组血清 IL-2 水平高于对照组[(25.85 ± 6.06) pg/mL vs. (12.63 ± 1.90) pg/mL],差异有统计学意义($P < 0.05$);两组血清 IL-4 水平[(7.36 ± 1.54) pg/mL vs. (8.76 ± 3.13) pg/mL]和 IL-10 水平[(4.29 ± 0.87) pg/mL vs. (3.76 ± 1.17) pg/mL]比较,差异均无统计学意义(P 均 > 0.05);患者组血清 IL-2、IL-4 和 IL-10 水平与病程、住院时长、抗精神病药治疗剂量及 PANSS 评分均无线性相关(P 均 > 0.05)。**结论** 慢性精神分裂症患者的血清 IL-2 水平高于健康对照者,IL-4 和 IL-10 水平与对照者比较未见差异;IL-2、IL-4 和 IL-10 水平与患者的精神症状未见线性相关性。

【关键词】 精神分裂症;细胞因子;白细胞介素 2;白细胞介素 4;白细胞介素 10

中图分类号:R749.3

文献标识码:A

doi:10.11886/j.issn.1007-3256.2017.02.007

Changes in serum IL-2, IL-4 and IL-10 levels and its correlation with psychiatric symptoms in chronic schizophrenia patients

Luo Yayan, He Hongbo, Zhang Jie, Zhou Yanling, Fan Ni*

(The Affiliated Brain Hospital of Guangzhou Medical University, Guangzhou Huiai Hospital, Guangzhou 510370, China)

* Corresponding author; Fan Ni, E-mail: fanni2005@126.com

【Abstract】 Objective To assess serum concentrations of Interleukin-2 (IL-2), IL-4 and IL-10 in chronic schizophrenia patients and to analyze the correlations between the serum cytokine levels with the patients' psychiatric symptoms. **Methods** Random sampling method was applied to choose 40 chronic schizophrenia inpatients diagnosed according to International Classification of Diseases - tenth edition (ICD-10) diagnostic criteria at the Affiliated Brain Hospital of Guangzhou Medical University from December 2012 to October 2013 as patient group. 64 healthy control subjects were recruited through advertisements at the Affiliated Brain Hospital of Guangzhou Medical University during the same period as control group. Enzyme-linked Immune Sorbent Assay (ELISA) was applied to detect serum IL-2, IL-4 and IL-10 concentrations in control group and patient group. The Positive and Negative Syndrome Scale (PANSS) was applied to estimate the psychotic symptoms of schizophrenia patients. **Results** Serum IL-2 concentrations were significantly higher in schizophrenia patients (25.85 ± 6.06) pg/mL than controls (12.63 ± 1.90) pg/mL ($P < 0.05$), while IL-4 (7.36 ± 1.54) pg/mL and IL-10 (4.29 ± 0.87) pg/mL concentrations in patients were not significantly different from IL-4 (8.76 ± 3.13) pg/mL and IL-10 (3.76 ± 1.17) pg/mL concentrations in controls ($P > 0.05$). Serum IL-2, IL-4 and IL-10 concentrations showed no significant associations with duration of illness, duration of admission, antipsychotic dose, PANSS scores in patients ($P > 0.05$). **Conclusion** IL-2 levels are increased in chronic schizophrenia patients, while IL-4 and IL-10 levels in chronic schizophrenia patients are not significantly different from those in controls. IL-2, IL-4 and IL-10 levels are not associated with psychiatric symptoms.

【Keywords】 Schizophrenia; Cytokines; Interleukin-2; Interleukin-4; Interleukin-10

精神分裂症(Schizophrenia)是一种严重的慢性精神疾病,影响全球约 1% 的人口^[1]。精神分裂症

临床表现为阳性、阴性和认知症状。阳性症状主要包括幻觉、偏执、妄想等;阴性症状包括快感缺失、社会退缩、淡漠等;认知症状表现为工作记忆受损、执

行功能失调等。精神分裂症常给患者带来严重的功能损害,给家属和社会带来沉重的疾病负担^[2]。然而目前对精神分裂症的致病机制仍不清楚。

研究表明免疫系统功能障碍可能与精神分裂症的发病机制相关,细胞因子诱发的炎症反应可能通过影响神经发育、突触可塑性和神经递质传递等在精神分裂症的发病过程中起重要作用^[3-4]。白细胞介素-2 (Interleukin-2, IL-2) 是体内主要的炎症细胞因子,主要由抗原刺激辅助性 T 细胞 1 (Helper T cell 1, Th1) 等合成,其在免疫炎症反应和神经递质多巴胺代谢过程中起重要作用^[5]。白细胞介素-4 (Interleukin-4, IL-4) 和白细胞介素-10 (Interleukin-10, IL-10) 是体内重要的抗炎细胞因子,主要由激活的辅助性 T 细胞 2 (Helper T cell 2, Th2) 等产生,能抑制 Th1 炎症细胞因子的产生^[6]。有研究报道精神分裂症患者血清 IL-2、IL-4 和 IL-10 水平发生了变化^[5-15],提示 IL-2、IL-4 和 IL-10 可能在精神分裂症的生理病理过程中起重要作用。本研究假设血清 IL-2、IL-4 和 IL-10 水平变化与精神分裂症相关,检测慢性精神分裂症患者的血清 IL-2、IL-4 和 IL-10 水平,并评估这些细胞因子水平与患者临床特征及精神症状的相关性,为进一步确认细胞因子在精神分裂症发生发展过程中的重要作用提供参考。

1 对象与方法

1.1 对象

选取 2012 年 12 月-2013 年 10 月在广州医科大学附属脑科医院住院治疗的慢性精神分裂症患者为研究对象^[16]。纳入标准: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病程 ≥ 2 年;③均接受抗精神病药物治疗,且该治疗完全由临床医生主导,不干预患者的药物治疗方案。排除标准:①有明确神经系统疾病史(包括癫痫发作史、严重头部外伤史)及先天性心肺疾病者;②有其他精神或心理相关疾病史;③有感染或过敏反应;④有自身免疫性疾病;⑤有物质滥用史;⑥研究期间出现不可控的可危及生命的躯体疾病者。符合纳入标准且不符合排除标准共 200 例。采用 PASS11.0 软件估算样本量为 40 例,采用抽签法随机抽取 40 例作为患者组。于 2012 年 12 月-2013 年 10 月在

广州医科大学附属脑科医院广告招募健康对照组。纳入标准:①既往无精神或心理相关疾病确诊史及治疗史者;②自愿参加本研究。排除标准:①有明确神经系统疾病史(包括癫痫发作史、严重头部外伤史)及先天性心肺疾病者;②有感染或过敏反应;③有自身免疫性疾病;④有物质滥用史;⑤研究期间出现不可控的可危及生命的躯体疾病者。符合纳入标准且不符合排除标准共 220 例。采用 PASS11.0 软件估算样本量为 64 例,采用抽签法随机抽取 64 例作为对照组。本研究获得广州医科大学附属脑科医院伦理委员会批准,所有研究对象入组前均签署知情同意书。

1.2 研究方法

1.2.1 血清 IL-2、IL-4 和 IL-10 水平检测

由精神科护士在被试入组后的第 2 天 7:00 抽取空腹静脉血,4 000 r/min 离心 15 min,离心半径 $r=9.5$ cm。分离血清,于 -80 °C 分装保存。采用酶联免疫吸附试验(Enzyme-linked Immune Sorbent Assay, ELISA) 试剂盒(eBioscience, San Diego, USA) 检测血清 IL-2、IL-4 和 IL-10 水平,严格按说明书操作。IL-2、IL-4 和 IL-10 检测灵敏度分别为 9.1 pg/mL、1.3 pg/mL 和 1.0 pg/mL。实验过程无交叉反应现象。用酶标仪(Bio-Rad iMark, California, USA) 检测 OD450nm 处吸光值。

1.2.2 资料收集与临床症状评估

采用自行设计的病例报告表(Case Report Form, CRF) 采集患者的人口学资料(如性别、年龄、是否吸烟、饮酒等)和临床特征资料(如发病年龄、病程、住院时长、药物剂量、既往住院次数等)。患者组治疗药物剂量经计算转化为氯丙嗪等效剂量^[17]。

入院 1 周内,采用阳性和阴性症状量表(Positive and Negative Syndrome Scale, PANSS) 评定患者的精神症状^[18]。PANSS 共 30 个条目,包括阳性症状量表(7 项)、阴性症状量表(7 项)和一般精神病量表(16 项)。各条目均采用 7 级评分:1 分为无,2 分为很轻,3 分为轻度,4 分为中度,5 分为偏重,6 分为重度,7 分为极重度。PANSS 总评分 ≤ 58 分为轻度症状;58 分 $<$ PANSS 总评分 ≤ 75 分为中度症状;75 分 $<$ PANSS 总评分 ≤ 95 分为重度症状;

95 < PANSS 总评分 ≤ 116 分为极重度症状^[18]。由具有 5 年以上临床经验的精神科医师进行 PANSS 评定, 评定者之间的一致性检验相关系数为 0.90 ~ 0.96。评定在安静、舒适、放松的环境下对患者进行, 评定耗时 30 ~ 45 min。

1.3 统计方法

采用 SPSS 15.0 进行统计分析。符合正态分布的连续型资料采用 $(\bar{x} \pm s)$ 表示, 非正态分布的连续型资料采用中位数和四分位间距表示, 分类资料用频数或百分比表示。两组分类变量(性别及是否吸烟、饮酒)比较采用 χ^2 检验, 两组正态分布连续型变量(年龄和细胞因子浓度)比较采用独立样本 t 检验和协方差分析, 采用 Pearson 相关分析评估患者细

胞因子水平与临床特征的相关性。检验水准 $\alpha = 0.05$, 双侧检验。

2 结 果

2.1 两组人口学资料比较及患者组临床特征

患者组男性 28 例, 女性 12 例; 平均年龄 (36.47 ± 13.36) 岁; 发病年龄 (26.97 ± 9.52) 岁; 病程中位数和四分位间距为 6.00(3.15, 13.75) 年。对照组男性 27 例, 女性 37 例; 平均年龄 (31.76 ± 9.91) 岁。两组性别和饮酒状况比较差异均有统计学意义 (P 均 < 0.01), 年龄和吸烟人数比较差异均无统计学意义 (P 均 > 0.05)。见表 1。

表 1 两组人口学资料 and 患者组临床特征

变 量	患者组 ($n=40$)	对照组 ($n=64$)	$\nu\chi^2$	P
饮酒 [$n(\%)$]	5 (12.5%)	34 (53.1%)	17.333	< 0.01
吸烟 [$n(\%)$]	10 (25.0%)	12 (18.7%)	0.576	0.448
发病年龄 (岁)	26.97 ± 9.52	-	-	-
^a 病程 (年)	6.00(3.15, 13.75)	-	-	-
住院时长 (天)	66.85 ± 44.06	-	-	-
既往住院次数	2.00 ± 1.60	-	-	-
氯丙嗪等效剂量 (mg/d)	611.45 ± 297.07	-	-	-
PANSS 阳性症状评分	26.30 ± 5.53	-	-	-
PANSS 阴性症状评分	23.82 ± 5.57	-	-	-
PANSS 一般病理症状评分	49.20 ± 5.80	-	-	-
PANSS 总评分	99.32 ± 11.16	-	-	-

注: PANSS, 阳性和阴性症状量表; ^a, 中位数和四分位间距

2.2 血清细胞因子水平比较

患者组 IL-2 血清水平高于对照组 [(25.85 ± 6.06) pg/mL vs. (12.63 ± 1.90) pg/mL, $t = 3.658$, $P < 0.01$]。两组 IL-4、IL-10 血清水平比较差异均无统计学意义 (P 均 > 0.05)。见表 2。以性别与饮酒状况作为协变量进行协方差分析, 结果显示患者组 IL-2 水平仍高于对照组, 差异有统计学意义 ($F = 8.209$, $P = 0.005$)。

2.3 相关分析

相关分析显示, IL-2、IL-4 和 IL-10 水平与患者的发病年龄、病程、住院时长、既往住院次数、抗精神病药治疗剂量及 PANSS 评分均无线性趋势。

万方数据

表 2 两组细胞因子水平比较 ($\bar{x} \pm s$, pg/mL)

组 别	IL-2	IL-4	IL-10
患者组 ($n=40$)	25.85 ± 6.06	7.36 ± 1.54	4.29 ± 0.87
对照组 ($n=64$)	12.63 ± 1.90	8.76 ± 3.13	3.76 ± 1.17
t	3.658	-0.336	0.324
P	< 0.01	0.737	0.747

3 讨 论

IL-2 是一种多效性炎症细胞因子, 在免疫炎症反应中起着重要作用, 可以调节中枢神经系统内神经递质多巴胺代谢^[5]。研究发现, 与健康对照者相比, 精神分裂症患者血清 IL-2 水平存在增加^[5,12]、降低^[9-10,12]、或不变的^[13-14]的情况, IL-2

在精神分裂症的发病机制中可能起重要作用。与部分研究结果一致^[5,12],本研究发现慢性精神分裂症患者炎症细胞因子 IL-2 血清水平高于健康对照者,差异有统计学意义,提示精神分裂症患者存在炎症细胞因子 IL-2 介导的异常免疫炎症反应,进一步支持炎症反应在精神分裂症的病理生理过程中起重要作用这一说法。有研究发现 IL-2 水平与精神分裂症患者 PANSS 阳性症状和一般精神病理症状评分呈正相关^[5],或与阳性症状评分呈负相关^[12]。而本研究未发现 IL-2 水平与精神分裂症患者的精神症状有相关性,可能是因为本研究的精神分裂症患者精神症状较为严重,入院时 PANSS 评分较高、病程较长;各研究选取的人种不同,疾病所处的阶段不同等也有影响。

本研究显示,精神分裂症患者的抗炎细胞因子 IL-4 和 IL-10 血清水平与健康对照者比较差异无统计学意义,且 IL-4 和 IL-10 血清水平与患者精神症状无相关性,与之前部分研究结果一致^[11,15]。然而,有研究显示精神分裂症患者的 IL-4 和 IL-10 血清水平高于^[7-8]或低于^[6,9,11]健康对照者,且 IL-4 和 IL-10 血清水平与患者 PANSS 阴性症状呈负相关^[6,14]。结果的不一致性可能与各研究样本量大小、患者病情严重程度、病程长短、抗精神病药类型、检测试剂、年龄、性别等不同有关。IL-4 和 IL-10 水平是否与精神症状相关需要进一步的研究验证。IL-4 和 IL-10 是 Th2 细胞来源的抗炎细胞因子,可抑制 Th1 炎症细胞因子 IL-2 的产生,对炎症的发生和发展起到抑制作用,以维持 Th1/Th2 的功能平衡。本研究中患者的炎症细胞因子 IL-2 水平升高,而 IL-4 和 IL-10 的水平与对照组没有差异,提示患者的炎症和抗炎反应处于不平衡状态,存在免疫功能紊乱,炎症和抗炎性细胞因子之间的不平衡可能在精神分裂症的病理生理过程中发挥重要作用^[12]。本研究只检测了三个细胞因子,不能全面反应患者体内的炎症免疫状态,将来的研究需进一步检测更多的炎症和抗炎细胞因子以进一步明确精神分裂症与细胞因子水平的相关性。

本研究患者均接受了抗精神病药物治疗,抗精神病药对患者的细胞因子水平有一定的影响^[19]。有研究报道抗精神病药可降低 IL-2、IL-4 和 IL-10 水平^[20-22]。本研究发现精神分裂症患者

IL-2、IL-4 和 IL-10 水平与抗精神病药治疗剂量无相关性,但仍然不能完全排除抗精神病药对细胞因子水平的作用。因而,对首发精神分裂症患者或无抗精神病药物治疗患者的进一步研究是必要的,以明确抗精神病药物与血清细胞因子水平之间的关系。

综上所述,本研究发现慢性精神分裂症患者的血清 IL-2 水平高于健康对照者,IL-4 和 IL-10 与对照者比较差异无统计学意义;IL-2、IL-4 和 IL-10 水平与患者的精神症状无相关性。但本研究存在一定的局限性,首先,检测样本量相对较小,因而有必要采用更大的样本量进行下一步研究;其次,本研究没有控制性别、饮酒状况等混杂因素,不能完全排除这些因素的影响,有必要控制重要相关混杂因素进行深入研究,将有利于更好解释炎症反应与精神分裂症病理生理机制之间的关系。

参考文献

- [1] Insel TR. Rethinking schizophrenia[J]. *Nature*, 2010, 468(7321): 187-193.
- [2] Palladino I, Salani F, Giaramella A, et al. Elevated levels of circulating IL-18BP and perturbed regulation of IL-18 in schizophrenia [J]. *J Neuroinflammation*, 2012, 9: 206.
- [3] Benros ME, Mortensen PB, Eaton WW. Autoimmune diseases and infections as risk factors for schizophrenia [J]. *Ann N Y Acad Sci*, 2012, 1262(1): 56-66.
- [4] Goldsmith DR, Rapaport MH, Miller BJ. A meta-analysis of blood cytokine network alterations in psychiatric patients: comparisons between schizophrenia, bipolar disorder and depression [J]. *Mol Psychiatry*, 2016, 21(12): 1-14.
- [5] An HM, Tan YL, Shi J, et al. Altered IL-2, IL-6 and IL-8 serum levels in schizophrenia patients with tardive dyskinesia [J]. *Schizophr Res*, 2015, 162(1-3): 261-268.
- [6] Xiu MH, Yang GG, Tan YL, et al. Decreased interleukin-10 serum levels in first-episode drug-naïve schizophrenia: relationship to psychopathology [J]. *Schizophr Res*, 2014, 156(1): 9-14.
- [7] Mittleman BB, Castellanos FX, Jacobsen LK, et al. Cerebrospinal fluid cytokines in pediatric neuropsychiatric disease [J]. *J Immunol*, 1997, 159(6): 2994-2999.
- [8] Cazzullo CL, Sacchetti E, Galluzzo A, et al. Cytokine profiles in schizophrenic patients treated with risperidone: a 3-month follow-up study [J]. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*, 2002, 26(1): 33-39.
- [9] Noto C, Maes M, Ota VK, et al. High predictive value of immune-inflammatory biomarkers for schizophrenia diagnosis and association with treatment resistance [J]. *World J Biol Psychiatry*,

- 2015, 16(6): 422-429.
- [10] Asevedo E, Rizzo LB, Gadelh A, et al. Peripheral interleukin-2 level is associated with negative symptoms and cognitive performance in schizophrenia [J]. *Physiol Behav*, 2014, 129: 194-198.
- [11] O'Brien SM, Scully P, Dinan TG. Increased tumor necrosis factor- α concentrations with interleukin-4 concentrations in exacerbations of schizophrenia [J]. *Psychiatry Res*, 2008, 160(3): 256-262.
- [12] Tan Y, Li Y, Tan S, et al. Increased interleukin-2 serum levels were associated with psychopathological symptoms and cognitive deficits in treatment-resistant schizophrenia [J]. *Schizophr Res*, 2015, 169(1-3): 16-21.
- [13] 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.
- [14] Şimşek Ş, Yıldırım V, Çim A, et al. Serum IL-4 and IL-10 levels correlate with the symptoms of the drug-naïve adolescents with first episode, early onset schizophrenia [J]. *J Child Adolesc Psychopharmacol*, 2016, 26(8): 721-726.
- [15] Kartalci S, Karabulut AB, Erbay LG, et al. IL-4, TGF- β , NF- κ B and MPO levels in patients with treatment resistant schizophrenia [J]. *J ECT*, 2016, 32(3): 174-179.
- [16] 高云, 任赐儿, 钟宇龙, 等. 氯丙嗪与利培酮对慢性精神分裂症患者血清白细胞介素-8 及干扰素- γ 浓度的影响 [J]. *广东医学*, 2006, 27(9): 1399-1401.
- [17] Woods SW. Chlorpromazine equivalent doses for the newer atypical antipsychotics [J]. *J Clin Psychiatry*, 2003, 64(6): 663-667.
- [18] Leucht S, Kane JM, Kissling W, et al. What does the PANSS mean? [J]. *Schizophr Res*, 2005, 79(2-3): 231-238.
- [19] Tourjman V, Kouassi E, Koue ME, et al. Antipsychotics' effects on blood levels of cytokines in schizophrenia: a meta-analysis [J]. *Schizophr Res*, 2013, 151(1-3): 43-47.
- [20] Kim YK, Kim L, Lee MS. Relationships between interleukins, neurotransmitters and psychopathology in drug-free male schizophrenics [J]. *Schizophr Res*, 2000, 44(3): 165-175.
- [21] Leykin I, Mayer R, Shinitzky M. Short and long term immunosuppressive effects of clozapine and haloperidol [J]. *Immunopharmacology*, 1997, 37(1): 75-86.
- [22] de Witte L, Tomasik J, Schwarz E, et al. Cytokine alterations in first-episode schizophrenia patients before and after antipsychotic treatment [J]. *Schizophr Res*, 2014, 154(1-3): 23-29.

(收稿日期: 2016-11-24)

(本文编辑: 唐雪莉)