

分裂症患者血清白细胞介素水平的分析研究

黄肖峰¹, 吴琦珀¹, 陈元林², 庄华琴¹ (福建省泉州市第三医院: 1. 检验科; 2. 精神科 362000)

【摘要】 目的 探讨首发分裂症患者治疗前后血清中白细胞介素-2(IL-2)和 IL-6 浓度水平变化。**方法** 对 79 例首发分裂症患者治疗前及治疗后第 6 周末采用双抗体夹心酶联免疫吸附法检测血清中 IL-2 和 IL-6 浓度水平, 同时用 PANSS 评定精神症状, 以 41 例健康者为对照组。**结果** 患者治疗前血清中的 IL-2 和 IL-6 浓度水平分别为 (849 ± 163) pg/L、 $(1\ 335 \pm 252)$ pg/L, 明显高于对照组, 分别为 (539 ± 101) pg/L、 (992 ± 151) pg/L, $P < 0.01$; 患者治疗前血清中的 IL-2 和 IL-6 浓度水平呈显著正相关($r = 0.330, P = 0.003$); 患者治疗后血清中的 IL-2 浓度水平 (572 ± 120) pg/L 和治疗后的 PANSS 总分 (40.53 ± 11.07) 分呈显著负相关($r = -0.304, P = 0.006$)。 **结论** 首发分裂症患者存在细胞免疫异常, 治疗前血清中的 IL-2 和 IL-6 浓度水平升高且呈显著正相关。

【关键词】 分裂症; 白细胞介素; 酶联免疫吸附法

DOI: 10.3969/j.issn.1672-9455.2012.13.007 文献标志码: A 文章编号: 1672-9455(2012)13-1550-02

Analysis and research on the serum interleukin levels in schizophrenia patients HUANG Xiao-feng¹, WU Qi-po¹, CHEN Yuan-lin², ZHUANG Hua-qin¹ (1. Department of Clinical Laboratory; 2. Department of Psychiatric, the Third Hospital of Quanzhou City, Fujian 362000, China)

【Abstract】 Objective To explore the change of the serum interleukin-2(IL-2) and interleukin-6(IL-6) in the first-episode schizophrenia patients before and after treatment. **Methods** We used enzyme-linked immunosorbent assay(ELISA) to test the serum levels of IL-2 and IL-6 in 79 first-episode schizophrenia patients and 41 control subjects before treatment and at the end of 6 weeks treatment. At the same time the PANSS were compared between groups and correlations were determined. **Results** The serum IL-2 and IL-6 of patients [(849 ± 163) pg/L, $(1\ 335 \pm 252)$ pg/L] were significant higher than control subjects [(539 ± 101) pg/L, (992 ± 151) pg/L, $P < 0.01$]; there was a significant positive relationship between the serum IL-2 and IL-6 levels before treatment ($r = 0.330, P = 0.003$); there was a significant negative relationship between the serum IL-2 [(572 ± 120) pg/L] and the PANSS [(40.53 ± 11.07) points] after treatment ($r = -0.304, P = 0.006$). **Conclusion** The first-episode schizophrenia patients have cellular immune abnormality. The serum IL-2 and IL-6 levels rise before treatment. There is a significant positive relationship between the serum IL-2 and IL-6 levels before treatment.

【Key words】 schizophrenia; interleukin; enzyme-linked immunosorbent assay

白细胞介素(IL)是一组主要由单个核细胞(包括淋巴细胞和单核巨噬细胞)产生的细胞因子, 主要作用于淋巴细胞、巨噬细胞和其他细胞, 在细胞的激活、增殖和分化中起调节作用。分裂症是一种常见的疾病, 近年来, 分裂症的研究已扩展到对可能的致病因素的研究。其中, 越来越多的证据表明精神分裂症患者存在细胞因子介导的免疫障碍, 且显示细胞因子在精神分裂症的发病过程中发挥了重要作用^[1]。本研究测定并分析首发分裂症患者治疗前后血清中 IL-2、IL-6 的水平, 以探讨细胞因子与分裂症之间的相关性。

1 资料与方法

1.1 一般资料

1.1.1 研究组 为 2010 年 1~12 月入院的首次发病分裂症患者 79 例, 其中男 38 例, 女 41 例, 年龄 15~63 岁, 平均 (33.5 ± 12.2) 岁。诊断分裂症符合《中国精神障碍分裂方案与诊断标准》第 3 版(CCMD-3)分裂症诊断标准; 血和尿常规, 肝功能, 肾功能, X 线片胸透, 心电图及脑电图检查均正常; 排除有躯体疾病、内分泌及免疫系统疾病、营养不良、合并其他精神疾病及烟酒嗜好^[2]; 排除怀孕、哺乳期及月经期妇女; 排除近半年内接受过预防接种者; 有过敏史者; 2 周内内有上呼吸道感染史者。

1.1.2 对照组 健康体检者 41 例, 其中男 20 例, 女 21 例, 年龄 21~59 岁, 平均 (30.1 ± 10.6) 岁。无严重躯体疾病及精神疾病, 无烟酒嗜好, 近半年内没有接受过预防接种。两组在性别和年龄上差异无统计学意义($P > 0.05$)。

1.2 标本采集及测定 所有患者均在治疗前、治疗后 6 周末上午 6:30 抽取空腹静脉血 4 mL, 2 h 内分离血清后检查标本无溶血、黄疸、脂血后, 置 $-20\ ^\circ\text{C}$ 冰箱中保存待测。检测方法采用双抗体夹心酶联免疫吸附法, 试剂盒购自上海西塘生物科技有限公司进口分装试剂, 板内、板间变异系数均小于 10%, 检测操作严格按说明书执行。

1.3 精神症状评定 以 PANSS 评定精神症状, 由 PANSS 培训的注治医生于治疗前及治疗第 6 周末进行评定。

1.4 统计学方法 数据处理采用 SPSS17.0 软件统计, 主要采用 *t* 检验、相关分析等。

2 结果

2.1 细胞因子水平的比较 见表 1。研究组治疗后 IL-2 和 IL-6 与健康对照组比较差异无统计学意义($P > 0.05$), 研究组治疗前 IL-2 和 IL-6 与健康对照组比较差异有统计学意义($P < 0.01$), 研究组治疗前与治疗后 IL-2 和 IL-6 比较差异有统计学意义($P < 0.01$)。

2.2 研究组治疗前后 IL-2 和 IL-6 相关性 治疗前 IL-2 和 IL-6 呈正相关, 差异有统计学意义 ($r=0.330, P=0.003$)。治疗后 IL-2 和 IL-6 呈正相关, 差异无统计学意义 ($r=0.193, P=0.089$)。

表 1 与对照组与研究组治疗前后血清 IL-2、IL-6 水平比较 (pg/L, $\bar{x} \pm s$)

组别	n	IL-2	IL-6
对照组	41	539.0 ± 101.0	992.0 ± 151.0
研究组 治疗前	79	849.0 ± 163.0*	1 335.0 ± 252.0*
治疗后	79	572.0 ± 120.0#△	937.0 ± 147.0#△

注:与对照组比较, * $P < 0.01$, △ $P > 0.05$; 与治疗前比较, # $P < 0.01$ 。

2.3 研究组疗效分析 研究组治疗前的 PANSS 总分为 (96.62 ± 17.87) 分, 治疗第 6 周末为 (40.53 ± 11.07) 分。

2.4 精神症状与研究组治疗前后 IL-2、IL-6 的相关性 为了解精神症状与患者血清中 IL-2 和 IL-6 深度的相关性, 将研究组治疗前后 PANSS 总分与相应时段的 IL-2 和 IL-6 进行相关性分析。见表 2, 治疗后 IL-2 与治疗前 PANSS 总分呈负相关, 差异有统计学意义 ($P < 0.01$)。

表 2 研究组血清 IL-2、IL-6 与精神症状的相关性

PANSS 总分	IL-2		IL-6	
	r1	r2	r1	r2
治疗前	-0.170	-	-0.049	-
治疗后	-	-0.304*	-	-0.110

注:r1 为治疗前细胞因子水平与精神症状的相关性系数, r2 为治疗后细胞因子水平与精神症状的相关性系数。* $P < 0.01$; - 表示无数据。

3 讨论

本研究发现首发分裂症患者治疗前血清中的 IL-2 和 IL-6 浓度水平明显高于对照组差异有统计学意义 ($P < 0.01$), 患者治疗前血清中的 IL-2 和 IL-6 浓度水平呈正相关, 差异有统计学意义 ($P < 0.01$)。患者治疗后血清中的 IL-2 浓度水平和治疗后的 PANSS 总分呈负相关, 差异有统计学意义 ($P < 0.01$)。

IL-2 主要由 T 细胞 (特别是 CD4⁺T 细胞) 在受抗原或丝裂原刺激后合成, 其相对分子质量为 15×10^3 , 含有 113 个氨基酸残基的糖蛋白, 是一种重要的细胞免疫因子。它能调节纹状体、多巴胺的释放, 甚至可能直接介于中枢神经系统的抗精神病作用^[3]。本研究结果显示, 首发分裂症患者治疗前的 IL-2 浓度水平明显高于对照组, 与张向阳等^[4]和司天梅等^[5]报道一致, 不支持朱海兵等^[6]和 Arolt 等^[7]的结论。而患者经抗精神病药治疗 6 周末 IL-2 浓度水平较治疗前明显下降, 进一步提示首发分裂症患者中存在细胞免疫异常。

IL-6 由单核巨细胞、T 细胞、B 细胞等多种细胞产生并用于多种细胞。其相对分子质量为 $21 \sim 30 \times 10^3$ 之间, 具有免疫增强作用和促进造血作用, 参与炎症反应。它通过受体作用, 调节免疫反应, 该物质的失调与人类许多疾病有关。IL-6 可激活星形细胞和小神经胶质细胞, 反馈促进其他细胞因子的生成, 这种级联作用直接影响多巴胺、5-HT 和去甲肾上腺素等神经递质及下丘脑-垂体-肾上腺轴的激素, 在精神分裂症的发病机制中起重要作用^[8]。本研究结果显示, 首发分裂症患者治

疗前的 IL-6 浓度水平明显高于对照组, 与李晏等^[9]和刘兴彦等^[10]的报道一致, 提示首发分裂症患者存在细胞免疫异常。患者经抗精神病药治疗 6 周末 IL-6 浓度水平较治疗前明显下降, 这与有关报道类似^[11], 他们认为抗精神病药物能改变 IL-6 的生成。

众多的细胞因子在体内存在, 相互促进或相互抑制, 形成细胞因子网络发挥作用。IL-6 可促进 T 细胞表面 IL-2R 的表达^[12], 促进 T 细胞合成 IL-2。本研究发现, 患者治疗前血清中的 IL-2 和 IL-6 浓度水平呈显著正相关, 提示了它们之间的这种关系, 可认为首发分裂症患者中存在细胞免疫异常, 血清中 IL-2 和 IL-6 显著增高, 由于细胞因子网络作用较高 IL-6 浓度水平进一步促进了 IL-2 的合成。

患者治疗后血清中的 IL-2 浓度水平和治疗后的 PANSS 总分呈显著负相关, 提示 IL-2 浓度水平与精神症状关系的密切。Peitto 等^[13]发现低剂量 IL-2 增加纹状体 DA 释放, 高剂量则抑制其释放, 而 Cazzullo 等^[14]则认为各种抗精神病药对 IL-2 产生有不同的作用。因此抗精神病药物、IL-2、精神症状之间的关系有待今后扩大样本进一步研究。本研究进一步证实了首发分裂症患者存在细胞免疫异常。患者治疗前血清中的 IL-2 和 IL-6 浓度水平升高且呈显著正相关, 因此同时检测血清中 IL-2 和 IL-6 的含量对分裂症的临床诊断有一定的参考价值。

参考文献

- [1] 杜蘅, 唐济生. 精神分裂症细胞因子及细胞因子网络的研究进展[J]. 中国精神疾病杂志, 2002, 28(1): 2-4.
- [2] 岳英, 徐一峰, 江开达, 等. 精神分裂症吸烟状况对免疫功能的影响[J]. 神经疾病与精神卫生, 2005, 5(2): 86-88.
- [3] 朱海兵, 郭扬波, 马崔. 白细胞介素-2 与精神分裂症研究进展[J]. 国外医学: 精神病学分册, 2000, 27(3): 188.
- [4] 张向阳, 周东丰, 沈渔屯, 等. 精神分裂症白细胞介素 2、6、8 与精神病理的关系 [J]. 中国神经精神疾病杂志, 1999, (6): 346-348.
- [5] 司天梅, 舒良, 刘平, 等. 首发精神分裂症患者的细胞免疫改变[J]. 中国神经精神疾病杂志, 1999, 25(1): 48-49.
- [6] 朱海兵, 侯静, 殷青云, 等. 精神分裂症血清白细胞介素-2 测定及其临床意义[J]. 中国神经精神疾病杂志, 2002, 28(3): 221-222.
- [7] Arolt V, Rothermundt M, Wandinger KP, et al. Decreased in vitro production of interferon γ and interleukin 2 in whole blood of patients with schizophrenia during treatment[J]. Mol Psychiatry, 2000, 5(2): 150-158.
- [8] 田博, 彭昌孝, 翟书涛. 精神分裂症的细胞因子研究进展 [J]. 国外医学: 精神病学分册, 1999, 26(3): 144-146.
- [9] 李晏, 贾福军, 李恒芬, 等. I、II 型精神分裂症患者血浆相关细胞因子的对照研究[J]. 临床精神医学杂志, 2005, 15(1): 3-5.
- [10] 刘兴彦, 韩启富, 张志辉. 精神分裂症与白细胞介素-6 的关系[J]. 临床检验杂志, 2004, 22(6): 461.
- [11] 胡宪章, 陈昌惠, 周东丰, 等. 精神分裂症家系或成员血浆白细胞介素 6 的研究[J]. 中华精神科杂志, 2000, 33(2): 85-88.
- [12] 吴石金, 孙培龙. 简明免疫学原理[M]. (下转第 1553 页)

相符。

表 1 样品血清学正定型血型与基因分型基因型

血清学血型	基因型	PCR-Mix 产物长度(bp)				内对照产物长度(bp)
		A(75)	A201(117)	B(90)	O(127)	
1 A 型	A/O	+	-	-	+	207
2 A 型	A/O	+	-	-	+	207
3 A 型	A/O	+	-	-	+	207
4 A 型	A/O	+	-	-	+	207
5 A 型	A/O	+	-	-	+	207
6 A 型	A/O	+	-	-	+	207
7 O 型	A/O	+	-	-	+	207 ^a
8 B 型	B/O	-	-	+	+	207
9 B 型	B/O	-	-	+	+	207
10 B 型	B/B	-	-	+	-	207
11 B 型	B/O	-	-	+	+	207
12 B 型	B/O	-	-	+	+	207

注：^a 为 7 号样本；+ 表示阳性，- 表示阴性。

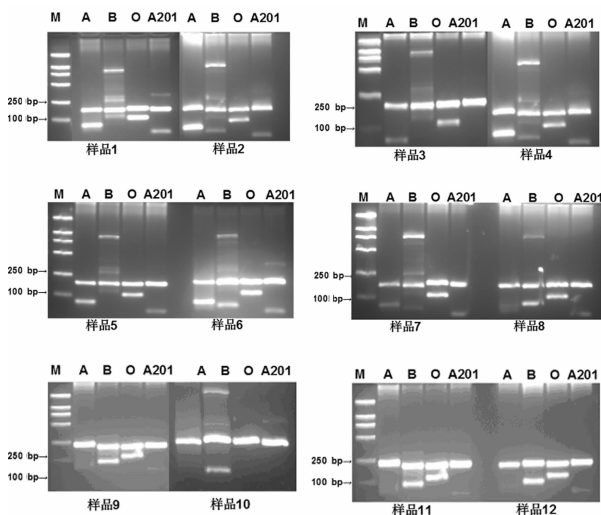


图 1 PCR-SSP 基因分型结果

3 讨论

HDN 在临床上比较多见，亦较常对患儿进行输血治疗。HDN 以母婴 ABO 血型系统不合引起者较多见，Rh 及其他血型系统不合引起者较少，但溶血症状较 ABO 血型不合溶血病严重^[6]。HDN 的 ABO 血型鉴定在临床诊断及临床输血就显得尤其重要。但新生儿的 ABO 血型由于血清中的抗体一般要在出生后 4~6 月后才能产生自身抗体，而且患儿体内有母体产生的 IgG 血型免疫性抗体。这样对于血型血清学来讲就有其局限性了。临床上婴幼儿 ABO 血型正反定型不符比较

常见，多因抗体尚未产生或产生量太少，不足以引起肉眼可见的凝集反应所致^[7]。血型血清学检测只能通过正定型检测红细胞表面抗原来鉴定。单纯的血型血清学正定型会造成误判血型，如本实验中一例 A 亚型的如只用血型血清学正定型会误判为 O 型。临床上现多对 HDN 患儿输注 O 型洗涤红细胞、AB 型血浆，这样可以减少因血型误判而带来的输血反应性溶血。但输血的最佳选择仍然是同型输血，因此选择最佳又最快速最准确的血型鉴定方法仍然是最好的。新生儿换血量较大，常是患儿血量的 2 倍，同型输血保证了新生儿输血的安全性，减少输血反应。近年血型基因检测的常用 PCR-SSP 技术有其简便快捷，准确不受抗体影响等优点而越来越多地应用于血站和血库的疑难血型鉴定中。当今，经典免疫血液学和分子免疫血液学很自然地整合在一起，形成了“后基因组时代免疫血液学”。

在整合的前提下，血清学方法和基因分型方法取长补短，相互补充，不存在谁取代谁的问题。从提高输血安全性方面考虑，向临床提供基因分型的血液制品，从供受者表型匹配逐步升级到基因型匹配，是今后的发展方向。血清学技术相对比较普及，当前加强分子生物学教育显得刻不容缓^[8]。所以 PCR-SSP 基因定型技术将不再局限于疑难血型的鉴定中，而会越来越多地应用于 HDN 的鉴定中。

参考文献

- [1] 张勇萍, 杨世明, 苏小花, 等. 新生儿溶血病 ABO 血型免疫性抗体检测分析[J]. 细胞与分子免疫学杂志, 2010, 26(11): 1154-1155.
- [2] 赵媛, 李代红, 刘伟. 出生 1 周内新生儿 ABO 血型 IgM 抗体分析[J]. 广东医学, 2011, 32(15): 2012-2013.
- [3] 冯丽. 新生儿血型抗体产生情况分析[J]. 检验医学与临床, 2009, 6(18): 1557-1558.
- [4] 李志强. 简明临床输血理论与实践[M]. 上海: 上海世界图书出版公司, 2010: 73
- [5] 喻琼. ABO 血型基因研究进展[J]. 中国输血杂志, 2006, 19(1): 78-81.
- [6] 张勇萍, 苏小花, 杨世明, 等. 微柱凝胶法检测 Rh 血型免疫性抗体的分析[J]. 临床血液学杂志: 输血与检验版, 2010, 23(8): 449-453.
- [7] 张印则, 兰炯采, 李伟, 等. 婴儿 ABO 血型的鉴定及应用用于临床输血[J]. 中国实验血液学杂志, 2003, 11(3): 301-304.
- [8] 赵桐茂. 后基因组时代的免疫血液学[J]. 中国输血杂志, 2010, 23(10): 848-849.

(收稿日期: 2012-03-30)

(上接第 1511 页)

北京: 化学工业出版社, 2008: 56-66.

- [13] Petippo JM, McCarthy DB, Rinker CM, et al. Modulation of behavioral and neurochemical measures of forebrain dopamine function in mice by species specific interleukin-2 [J]. J Neuroimmunol, 1997, 73(1-2): 183-190.

- [14] Cazzullo CL, Scarone S, Grassi B, et al. Cytokines production in chronic schizophrenia patients with or without paranoid behaviour [J]. Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry, 1998, 22(6): 947-957.

(收稿日期: 2011-12-26)