

利培酮治疗精神分裂症前后血清脑源性神经营养因子的变化

张云飞¹, 贾黎方² (1. 江苏省徐州市东方人民医院检验科 221000; 2. 江苏省徐州精神病院检验科 221004)

【摘要】 目的 探讨利培酮治疗精神分裂症前后患者血清脑源性神经营养因子(BDNF)的含量变化。方法 分别采集健康对照组(健康对照组)和精神分裂症患者(病例组)经利培酮治疗前后的静脉血,使用 ELISA 法检测血清 BDNF 含量。结果 利培酮治疗前病例组血清 BDNF 平均浓度为 $(10.50 \pm 5.47) \mu\text{g/L}$,与健康对照组 $(11.08 \pm 5.17) \mu\text{g/L}$ 比较,差异无统计学意义($P > 0.05$);病例组患者治疗后血清 BDNF 平均浓度为 $(9.66 \pm 4.43) \mu\text{g/L}$,与治疗前比较,差异也无统计学意义($P > 0.05$)。结论 BDNF 对精神分裂症的诊断和判断预后的价值尚不确定。

【关键词】 脑源性神经营养因子; 精神分裂症; 利培酮

DOI:10.3969/j.issn.1672-9455.2015.12.045 文献标志码:A 文章编号:1672-9455(2015)12-1772-02

The change of serum brain-derived neurotrophic factor in schizophrenia before and after risperidone treatment

ZHANG Yun-fei¹, JIA Li-fang² (1. Department of Clinical Laboratory, Dongfang People's Hospital, Xuzhou, Jiangsu 221000, China; 2. Department of Clinical Laboratory, Mental Hospital of Xuzhou, Xuzhou, Jiangsu 221004, China)

【Abstract】 **Objective** To explore the change of serum brain-derived neurotrophic factor in schizophrenia before and after risperidone treatment. **Methods** Venous blood were collected in healthy controls and schizophrenia patients before and after treatment with risperidone, BDNF levels were measured by enzyme linked immunosorbent assay (ELISA). Statistical software SPSS13.0 was used to analysis the data. **Results** The mean concentration of serum BDNF in schizophrenia patients were $(10.50 \pm 5.47) \mu\text{g/L}$, and $(11.08 \pm 5.17) \mu\text{g/L}$ in healthy subjects, which had no significant difference between schizophrenia patients and healthy subjects ($P > 0.05$). The mean concentration of serum BDNF were $(9.66 \pm 4.43) \mu\text{g/L}$ in schizophrenia patients after risperidone treatment, which had no significant difference compared with pre-treatment patients ($P > 0.05$). **Conclusion** The value of BDNF in diagnosis and prognosis of schizophrenia is still uncertain.

【Key words】 brain-derived neurotrophic factor; schizophrenia; risperidone

血清脑源性神经营养因子(BDNF)及其受体在神经系统广泛表达,其通过与特异性跨膜受体酪氨酸蛋白激酶 B(TrkB)结合,作用于神经元细胞、神经胶质细胞和某些免疫细胞,参与神经元的生长、分化及修复^[1]。近年来研究发现精神分裂症患者血清 BDNF 含量低于健康人群。本研究检测利培酮治疗精神分裂症患者前后的血清 BDNF 含量,探讨 BDNF 作为精神分裂症诊断及判断预后的实验室检测指标的可行性。现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 (1)病例组:选择 2012 年 10 月至 2013 年 4 月徐州市东方人民医院收治的 40 例精神分裂症患者,年龄 16~80 岁,平均年龄 (34.7 ± 14.3) 岁,其中男 21 例,女 19 例。(2)健康对照组:随机挑选体检健康者 40 例,无心脑血管疾病及其他严重的躯体疾病,均无烟酒嗜好,既往无精神疾病史,怀孕及哺乳期女性未入组。年龄 16~80 岁,平均年龄 (33.4 ± 10.3) 岁,其中男 20 例,女 20 例。2 组研究对象的年龄、性别等一般资料比较,差异无统计学意义($P > 0.05$),具有可比性。健康对照组研究对象来自体检中心,均同意参加本研究。

1.2 入选和排除标准 (1)诊断符合《中国精神疾病分类与诊断标准》第 3 版(CCMD-3),包括首发和复发病例,病例由 2 名主治医师诊断,并由 1 名主任医师复核一致。(2)复发病例入组前 30 d 内未服用抗精神病药物,6 个月内未接受无抽搐电

克(MECT)治疗。(3)阳性和阴性症状量表(PANSS)评分由 2 名经过培训的资深精神科医师进行,治疗前 PANSS 总分大于 60 分。治疗后 PANSS 减分率大于或等于 50%。(4)患者或其监护人对本研究过程知情并同意参加。(5)排除标准:合并心脑血管、内分泌、肿瘤及其他严重的躯体疾病。有烟草、酒精及其他精神性物质滥用史。怀孕及哺乳期女性。

1.3 方法 病例组患者每日早餐后服用抗精神病药物(利培酮),首剂量 1 mg/d,在 1 周左右的时间内逐渐加大至每日 2~4 mg,第 2 周内逐渐加大至每日 4~6 mg,然后维持该剂量,或根据个体调整。总疗程 4 周,期间不合并使用其他抗精神病药物,不使用 MECT 治疗。分别采集健康对照组及患者治疗前后的空腹静脉血 3 mL,室温放置 30 min 后离心(3 500 r/min, 10 min),收集血清,取 0.5 mL 血清分装, -70 °C 保存,使用 ELISA 法检测 BDNF 水平。

1.4 仪器与试剂 Multiskan-MK3 酶标仪(美国 Thermo),美国进口分装 RD 人脑源性神经营养因子检测试剂盒(ELISA)。

1.5 统计学处理 采用 SPSS 17.0 统计软件进行数据分析。检测结果使用 $\bar{x} \pm s$ 表示,2 组间均数比较应用独立样本 t 检验,治疗前后的数据比较采用配对 t 检验, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 利培酮治疗前后病例组男、女性患者的 BDNF 含量结果

比较。见表 1。

表 1 病例组治疗前后男、女性患者 BDNF 含量结果比较($\bar{x} \pm s, \mu\text{g/L}$)

病例组	男性患者	女性患者
治疗前	9.31±3.72	11.34±3.62*
治疗后	8.72±3.94 [△]	10.69±3.78 ^{#*}

注:与男性比较,* $P>0.05$;与治疗前比较,[△] $P>0.05$ 。

2.2 健康对照组与病例组 BDNF 含量结果比较。见表 2。

表 2 健康对照组与病例组治疗前后 BDNF 含量结果比较($\bar{x} \pm s$)

组别	n	BDNF($\mu\text{g/L}$)
健康对照组	40	11.08±5.17
病例组治疗前	40	10.50±5.47*
病例组治疗后	40	9.66±4.43 [#]

注:与健康对照组比较,* $P>0.05$;与病例组治疗前比较,[#] $P>0.05$ 。

3 讨 论

目前研究发现 BDNF 与精神分裂症动物模型的建立、疾病的发生及治疗均有关。Pan 等^[2]研究表明大鼠血清 BDNF 能通过血-脑屏障,且与脑组织中的 BDNF 含量呈正相关。BDNF 可促进多巴胺能神经元的生长和发育并影响多巴胺受体的表达。Vogel 等^[3]研究报道,脑内 BDNF 含量的降低会导致多巴胺能受体的表达发生变化,使可能导致精神分裂症的受体占优势,从而参与精神分裂症的发生。也有研究显示精神分裂症患者药物治疗能恢复脑内 BDNF 含量并改善精神症状。相关学者的实验研究都显示慢性精神分裂症患者 BDNF 含量较健康者低^[4-5]。Cui 等^[6]通过系统综述法分析国内外研究精神分裂症与 BDNF 关系的相关文献,发现统计结果虽然表明患者血清 BDNF 较健康人群低,但由于现有的研究质量较低等原因,精神分裂症患者 BDNF 低的证据应属性较弱,需要进一步研究证实后才有可能作为精神分裂症诊断的生物学指标。也有学者的研究结果相反,Reis 和 Nieolato^[7]分析了 40 例慢性精神分裂症患者和 20 例健康对照者的血清 BDNF 含量,发现病例组明显高于健康对照组,其血清含量与 PANSS 阴性症状分数呈正相关。本研究检测了 40 例精神分裂症患者治疗前血清 BDNF 浓度,男性患者血清 BDNF 平均浓度为(9.31±3.72) $\mu\text{g/L}$,女性患者为(11.34±3.62) $\mu\text{g/L}$,差异无统计学意义($P>0.05$)。治疗后男性患者血清 BDNF 平均浓度为(8.72±3.94) $\mu\text{g/L}$,女性患者为(10.69±3.78) $\mu\text{g/L}$,差异也无统计学意义($P>0.05$),治疗后的男、女性分别与治疗前比较,差异无统计学意义($P>0.05$)。健康对照组健康者血清 BDNF 平均浓度为(11.08±5.17) $\mu\text{g/L}$,病例组患者治疗前血清 BDNF 平均浓度为(10.50±5.47) $\mu\text{g/L}$,较健康者低,但差异无统计学意义($P>0.05$)。本研究结果与 Toyooka 等^[4]和 Xiu 等^[5]结果不一致,而与 Reis 和 Nieolato^[7]的研究结果一致。究其原因可能是精神分裂症患者 BDNF 并未发生数量上的改变,而是发生质量改变,可能是由于编码 BDNF 的基因发生突变,从而编码出不具备生物学效应的 BDNF 分子,失去了保护和修复神经元细胞的作用^[8]。BDNF 基因的单核苷酸多态性 Val66Met,即编码多肽链上第 66 位缬氨酸(Val)的密码子 GUG 被编码甲硫氨酸(Met)的密码子取代,使得具有生物学活性的 BDNF 生产减少,患者记忆功能下降,颞叶和额叶体积减少^[9]。Weickert 等^[10]研究了精神分裂症、情感障碍、抑郁

症等重症精神疾病的 BDNF 含量及其受体 TrkB,发现患者 TrkB 降低。本研究结果提示,精神分裂症患者也有可能是 BDNF 的受体 TrkB 减少,从而使 BDNF 无法发挥其生物学效应。

本组比较精神分裂症患者治疗前和治疗后血清 BDNF 浓度变化表明,患者治疗前血清 BDNF 浓度为(10.50±5.47) $\mu\text{g/L}$,经过 4 周利培酮治疗后减分率均大于 50%,治疗效果显著,而治疗后的 BDNF 浓度为(9.66±4.43) $\mu\text{g/L}$,与治疗前比较,差异无统计学意义($P>0.05$),本研究结果显示 BDNF 在精神分裂症的诊断和判断预后的价值尚不明确,其在精神分裂症的发生、发展过程中的变化仍需扩大样本量进行更深的研究。

参考文献

- [1] Murray PS, Holmes PV. An overview of brain-derived neurotrophic factor and implications for excitotoxic vulnerability in the hippocampus[J]. Int J Pept, 2011, 211(76):654-685.
- [2] Pan W, Banks WA, Fasold MB, et al. Transport of brain-derived neurotrophic factor across the blood-brain barrier[J]. Neuropharmacology, 1998, 37(12):1553-1561.
- [3] Vogel M, Busse S, Freyberger HJ, et al. Dopamine D3 receptor and schizophrenia: a widened scope for the immune hypothesis[J]. Med Hypotheses, 2006, 67(2):354-358.
- [4] Toyooka K, Asama K, Watanabe Y, et al. Decreased levels of brain-derived neurotrophic factor in serum of chronic schizophrenic patients[J]. Psychiatry Res, 2002, 110(3):249-257.
- [5] Xiu MH, Hui L, Dang YF, et al. Decreased serum BDNF levels in chronic institutionalized schizophrenia on long-term treatment with typical and atypical antipsychotics[J]. Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry, 2009, 33(8):1508-1512.
- [6] Cui HR, Jin Y, Wang JJ, et al. Serum brain-derived neurotrophic factor (BDNF) levels in schizophrenia: a systematic review[J]. Shanghai Archives of Psychiatry, 2012, 24(5):250-260.
- [7] Reis HJ, Nieolato R. Increased serum levels of brain-derived neurotrophic factor in chronic institutionalized patients with schizophrenia[J]. Neurosci Lett, 2008, 439(92):157-159.
- [8] Egan M, Kojima M, Callicot JH, et al. The BDNF val66met polymorphism affects activity-dependent secretion of BDNF and human memory and hippocampal function[J]. Cell, 2003, 112(2):257-269.
- [9] 谢勇,孙剑. 脑源性神经营养因子与精神分裂症[J]. 神经疾病与精神, 2007, 7(1):65-68.
- [10] Weickert CS, Barillo M, Webster MJ. BDNF reductions in schizophrenia and affective disorders may be reversible with antidepressant treatment[J]. Abstracts Schizophrenia Research, 2008, 102(1/3):279-283.