

## 精神分裂症患者血清超敏 C 反应蛋白水平研究

张光满,许华斌,李莹,黄琴,张文,吕伟伟,张娟

**[摘要]** **目的:** 研究精神分裂症患者血清超敏 C 反应蛋白 (hs-CRP) 水平以及抗精神病药物对 hs-CRP 水平的影响。**方法:** 采用颗粒增强免疫透射比浊法检测 106 例首次发病精神分裂症患者 (首次发病组)、138 例长期服用抗精神病药物治疗患者 (长期服药组) 和 137 名体检正常健康成人 (对照组) 血清 hs-CRP 水平, 比较 3 组差异, 并对单独服用氯氮平和利培酮治疗的患者血清 hs-CRP 水平进行分析。同时采集标本当天对精神分裂症患者进行阳性和阴性症状量表 (PANSS) 评分。**结果:** 长期服药组血清 hs-CRP 水平明显高于对照组 ( $P < 0.01$ ), 同时长期服药组血清 hs-CRP 水平高于首次发病组 ( $P < 0.05$ ); 氯氮平治疗组血清 hs-CRP 水平均明显高于利培酮治疗组和首次发病组 ( $P < 0.01$ ), 利培酮治疗组和首次发病组血清 hs-CRP 水平差异无统计学意义 ( $P > 0.05$ ); hs-CRP  $> 2.0664$  mg/L 精神分裂症患者 PANSS 阳性量表分、阴性量表分、一般病理量表分和总分均高于 hs-CRP  $< 2.0664$  mg/L 组 ( $P < 0.05 \sim P < 0.01$ ), 相关性分析表明血清 hs-CRP 的表达与精神分裂症的病情均呈正相关关系 ( $P < 0.05$ )。**结论:** 精神分裂症患者血清 hs-CRP 水平明显升高, 氯氮平治疗能上调 hs-CRP 的水平, hs-CRP 水平与精神分裂症的病情具有相关性。

**[关键词]** 精神分裂症; 超敏 C 反应蛋白; 抗精神病药物

[中图分类号] R 749.3

[文献标志码] A

DOI: 10.13898/j.cnki.issn.1000-2200.2016.10.031

## Study of the serum level of high sensitivity C-reactive protein in schizophrenic

ZHANG Guang-man, XU Hua-bin, LI Ying, HUANG Qin, ZHANG Wen, LÜ Wei-wei, ZHANG Juan

(Department of Special Clinical Laboratory, The Second People's Hospital of Lu'an, Lu'an Anhui 237008, China)

**[Abstract]** **Objective:** To investigate the level of serum high sensitivity C reactive protein (hs-CRP) in schizophrenic, and effect of antipsychotic drugs on the level of hs-CRP. **Methods:** The serum levels of hs-CRP in the first onset 106 schizophrenia patients (the first onset group), 108 patients treated with antipsychotic drugs (long-term medication group) and 137 healthy people (control group) were detected, the difference of which was compared. The serum levels of hs-CRP in patients treated with individual clozapine and risperidone were analyzed. The scores of the positive and negative syndrome scale (PANSS) in schizophrenia patients was investigated. **Results:** The serum level of hs-CRP in long-term medication group was significantly higher than that in control group ( $P < 0.01$ ), and the serum level of hs-CRP in long-term medication group was higher than that in the first onset group ( $P < 0.05$ ). The serum level of hs-CRP in clozapine group was significantly higher than that in risperidone group and the first onset group ( $P < 0.01$ ). The difference of the hs-CRP level between the risperidone group and first onset group was not statistically significant ( $P > 0.05$ ). The scores of the positive scale and negative scale of PANSS, general pathology scale and total score in schizophrenia patients with hs-CRP  $> 2.0664$  mg/L were significantly higher than those in patients with hs-CRP  $< 2.0664$  mg/L group ( $P < 0.05$  to  $P < 0.01$ ). Correlation analysis showed the expression of serum hs-CRP was positively correlated with schizophrenia severity ( $P < 0.05$ ). **Conclusions:** The serum levels of hs-CRP in schizophrenia patients significantly increased, and the clozapine treatment can upregulate the serum level of hs-CRP. The level of hs-CRP is correlated with psychotic state.

**[Key words]** schizophrenia; high sensitivity C reactive protein; antipsychotic drug

精神分裂症的病毒和免疫学假说已经成为一种共识,但是,到目前为止,研究人员还没有成功建立一个清晰的证据来支持任何一种假说<sup>[1]</sup>。目前精神分裂症中可能存在免疫功能障碍和炎症已经被很多研究者<sup>[2-4]</sup>报道,并认为炎症反应系统和多种细

胞因子在精神分裂症中起着重要作用,特别是在炎症中发挥重要作用的白细胞介素类。白细胞介素能诱导 C 反应蛋白 (C-reactive protein, CRP) 在急性期上调<sup>[5]</sup>。目前国内已有一些关于精神分裂症与炎症研究的报道<sup>[6-8]</sup>,但是有关精神分裂症与 CRP 的研究还很少见到,特别是关于精神分裂症与超敏 CRP (hs-CRP) 的研究则更少。为了进一步了解中国精神分裂症患者血清 hs-CRP 水平,以及抗精神病药物对精神分裂症患者血清 hs-CRP 的影响,本研究对 106 例首发精神分裂症患者和 138 例长期服用抗

[收稿日期] 2014-11-30

[基金项目] 安徽省高校省级自然科学基金资助项目 (KJ2013Z343)

[作者单位] 安徽省六安市第二人民医院 特检科, 237008

[作者简介] 张光满 (1983 -), 男, 主管检验技师。

[通信作者] 许华斌, 主任检验技师. E-mail: xuhuabin2000@163.com

精神病药物的精神分裂症患者的 hs-CRP 水平进行检测与分析, 现作报道。

## 1 资料与方法

1.1 一般资料 选择 2013 年 1 月至 2014 年 6 月在我院住院的精神分裂症患者 244 例。入组标准: (1) 年龄 18 ~ 60 岁; (2) 首次发病组: 首次发病, 并符合《国际疾病诊断标准精神与行为障碍分类第 10 版》(ICD-10) 中精神分裂症诊断标准; (3) 长期服药组: 至少连续服用抗精神病药物(药物种类包括: 利培酮、氯氮平、齐拉西酮、阿立哌唑等, 用药方式包括单独用药和联合用药) 2 周, 并符合 ICD-10 中精神分裂症诊断标准; (4) 无神经系统疾病和其他精神疾病。排除标准: (1) 妊娠期、哺乳期女性; (2) 糖尿病、心脏病、高血压、肿瘤、器质性脑综合症、慢性感染、冠心病及肝肾功能不全等重大躯体疾病。首发病例组共入组 106 例, 长期服药组共入组 138 例。选择同时期在我院体检的人群作为对照组, 按性别、年龄、体质量指数(BMI) 及受教育年限与患者组大致相当进行匹配共 137 名, 均无精神疾病史和精神病家族史, 其他排除标准同患者组。

### 1.2 方法

1.2.1 仪器与试剂 hs-CRP 采用日立 7600 型全自动生化分析仪, 德赛试剂及配套校准品和质控品进行检测。

1.2.2 标本采集与处理 空腹采血, 坐姿, 自肘静脉采集静脉血, 不抗凝, 离心后分离血清, 放置 -20 °C 冷冻保存, 每 10 例检测一批 hs-CRP, 测定时血清经解冻平衡至室温, 实验开始和结束均测定质控物。采集标本当天对精神分裂症患者采用阳性和阴性症状量表(PANSS) 进行评分。

1.3 统计学方法 采用方差分析和  $q$  检验、 $t$  检验及直线相关分析。

## 2 结果

2.1 精神分裂症患者和对照组血清 hs-CRP 水平比较 长期服药组患者血清 hs-CRP 均高于对照组和首次发病组 ( $P < 0.01$  和  $P < 0.05$ ), 而首次发病组与对照组差异无统计学意义 ( $P > 0.05$ ) (见表 1)。

2.2 氯氮平和利培酮对精神分裂症患者血清 hs-CRP 水平的影响 结果显示, 长期单独使用利培酮(剂量 1 ~ 6 mg/d) 和单独使用氯氮平(剂量 25 ~ 375 mg/d) 治疗的患者中, 氯氮平组患者血清 hs-CRP 水平均明显高于利培酮组和首次发病组 ( $P <$

0.01); 而利培酮组与首次发病组血清 hs-CRP 水平差异无统计学意义 ( $P > 0.05$ ) (见表 2)。

表 1 精神分裂症患者首次发病组和长期服药组及对照组血清 hs-CRP 水平比较 ( $\bar{x} \pm s$ ; mg/L)

分组	<i>n</i>	hs-CRP	<i>F</i>	<i>P</i>	<i>MS</i> <sub>组内</sub>
首次发病组	106	1.603 6 ± 2.468 5			
长期服药组	138	2.711 4 ± 5.182 4*	11.42	<0.01	11.722
对照组	137	0.743 0 ± 0.905 4 <sup>△△</sup>			

$q$  检验: 与首次发病组比较 \*  $P < 0.05$ ; 与长期服药组比较  $\Delta \Delta$   $P < 0.01$

表 2 氯氮平和利培酮对精神分裂症患者血清 hs-CRP 水平的影响 ( $\bar{x} \pm s$ ; mg/L)

分组	<i>n</i>	hs-CRP	<i>F</i>	<i>P</i>	<i>MS</i> <sub>组内</sub>
氯氮平组	31	4.910 9 ± 8.101 9			
利培酮组	28	1.463 5 ± 2.654 6**	19.02	<0.01	22.980
首次发病组	106	1.603 6 ± 2.468 5**			

$q$  检验: 与氯氮平组比较 \* \*  $P < 0.01$

2.3 精神分裂症患者血清 hs-CRP 阳性和阴性组 PANSS 评分比较 本实验室按照美国临床和实验室标准化协会文件 C28-A3《临床实验室如何确定和建立生物参考区间》要求, 对 137 名健康人 hs-CRP 进行检测和分析后建立了本实验室 hs-CRP 的参考上限为 2.066 4 mg/L<sup>[9]</sup>, 依此为界限将精神分裂症患者分为阴性组和阳性组后发现: 阳性组 PANSS 量表中的阳性性状分、阴性性状分、一般病理性状分和总分均高于阴性组 ( $P < 0.05 \sim P < 0.01$ ) (见表 3)。相关性分析表明, hs-CRP 的表达与精神分裂症的病情显著性相关 ( $r = 0.21, 0.21, 0.19, 0.25, P < 0.05$ )。

表 3 精神分裂症患者血清 hs-CRP 阳性组和阴性组 PANSS 量表评分比较 ( $\bar{x} \pm s$ ; 分)

分组	<i>n</i>	阳性性状分	阴性性状分	一般病理性状分	总分
hs-CRP 阴性组	118	19.93 ± 8.21	19.18 ± 8.99	40.14 ± 12.34	79.25 ± 24.35
hs-CRP 阳性组	33	24.27 ± 9.40	23.97 ± 10.03	47.36 ± 10.57	95.61 ± 22.47
<i>t</i>	—	2.60	2.64	3.06	3.47
<i>P</i>	—	<0.05	<0.01	<0.01	<0.01

## 3 讨论

目前, 大量的研究<sup>[1-4]</sup> 显示精神分裂症患者体内存在免疫反应异常, 因此一些研究者推测炎症反应和免疫反应可能在精神分裂症的发病机制中起着重要作用, 研究者试图通过一些炎症反应标志物的

研究来证实这种推测,但是到目前为止这些研究结果还没有得到足够的证据。虽然,促炎性细胞因子和急性时相蛋白已成为近年来精神分裂症机制研究的热点之一,但是关注非特异性炎症标志物——CRP 在精神分裂症中的作用的研究还很少<sup>[3]</sup>。

本研究通过对 106 例首次发病精神分裂症患者和 138 例长期服用抗精神病药物精神分裂症患者的血清 hs-CRP 水平进行分析,发现长期服药组血清 hs-CRP 水平明显高于对照组 ( $P < 0.01$ ),同时长期服药组 hs-CRP 水平亦高于首次发病组 ( $P < 0.05$ ),这与以往文献的报道<sup>[10]</sup>基本一致。

鉴于长期服药组的 hs-CRP 的水平显著高于首次发病组,为揭示抗精神病药物对 hs-CRP 的影响,本研究对患者服用最多的 2 种药物(氯氮平和利培酮)进行了初步的分析,发现氯氮平治疗组血清 hs-CRP 浓度均明显高于利培酮治疗组和首次发病组 ( $P < 0.01$ ),同时发现利培酮治疗组和首次发病组 hs-CRP 水平接近,差异无统计学意义 ( $P > 0.05$ ),表明氯氮平在治疗过程中能增加 hs-CRP 的表达,而利培酮对 hs-CRP 的表达没有影响。其他抗精神病药物以及用药方式等是否也会影响长期用药组 hs-CRP 的表达,还有待进一步研究。

为研究 hs-CRP 与精神分裂症病情的关系,以本实验室建立的 hs-CRP 参考上限 2.066 4 mg/L 为界限,将精神分裂症患者分为阳性组和阴性组,并在采集标本当天对患者进行 PANSS 量表评分,发现阳性组 PANSS 量表阳性性状分、阴性性状分、一般病理性状分和总分均高于阴性组 ( $P < 0.05 \sim P < 0.01$ ),

表明高水平 hs-CRP 精神分裂症患者病情比低水平严重。相关性分析进一步表明 hs-CRP 的表达与精神分裂症的病情均呈正相关关系 ( $r = 0.21, 0.21, 0.19, 0.25, P < 0.05$ )。

#### [参 考 文 献]

- [1] FAWZI MH, FAWZI MM, FAWZI MM, *et al.* C-reactive protein serum level in drug-free male Egyptian patients [J]. *Psychiatry Res*, 2011, 190(1):91.
- [2] ZHANG XY, ZHOU DF, CAO LY, *et al.* Changes in serum interleukin-2, -6, and -8 levels before and during treatment with risperidone and haloperidol to outcome in schizophrenia [J]. *J Clin Psychiatry*, 2004, 65(7):970.
- [3] SINGH B, CHAUDHURI TK. Role of C-reactive protein in schizophrenia: an overview [J]. *Psychiatry Res*, 2014, 216(2):277.
- [4] POTVIN S, STIP E, SEPEHRY AA, *et al.* Inflammatory cytokine alterations in schizophrenia: a systematic quantitative review [J]. *Biol Psychiatry*, 2008, 63(8):801.
- [5] TAYLOR AW, KU NO, MORTENSEN RF. Regulation of cytokine-induced human C-reactive protein production by transforming growth factor- $\beta$  [J]. *J Immunol*, 1990, 145(8):2507.
- [6] 吴敏. 精神分裂症患者血清干扰素- $\gamma$  白细胞介素-2 和白细胞介素-6 的水平变化 [J]. *中国实用医刊*, 2011, 38(19):48.
- [7] 常国胜, 李丽. 女性首发精神分裂症患者血清细胞因子水平的研究 [J]. *中国社区医师*, 2011(4):139.
- [8] 陈茜. 精神分裂症患者血清中 IL-6、IL-10 与 TNF- $\alpha$  检测的临床意义 [J]. *国际检验医学杂志*, 2010, 31(10):1108.
- [9] 许华斌, 张光满, 黄琴. 六安地区健康成人超敏 C 反应蛋白参考区间研究 [J]. *安徽医学*, 2015, 36(2):154.
- [10] 高昕, 郭杰, 沈广虎, 等. 氯氮平对超敏 C 反应蛋白及糖脂代谢的影响 [J]. *临床精神医学杂志*, 2008, 18(1):9.

(本文编辑 周洋)

(上接第 1354 页)

- [4] VILLANOVA N, MOSCATIELLO S, RAMILLI S, *et al.* Endothelial dysfunction and cardiovascular risk profile in nonalcoholic fatty liver disease [J]. *Hepatology*, 2005, 42(2):473.
- [5] 中华医学会肝脏病学分会脂肪肝和酒精肝病学组. 非酒精性脂肪肝诊疗指南 [J]. *中华内科杂志*, 2010, 49(3):834.
- [6] 中国医师协会超声医师分会. 血管和浅表器官超声检查指南 [M]. 北京:人民军医出版社, 2011:26.
- [7] 范建高, 曾民德. 脂肪性肝病 [M]. 北京:人民卫生出版社, 2005:210.
- [8] POANTA LI, ALBU A, FODOR D. Association between fatty liver disease and carotid atherosclerosis in patients with uncomplicated type 2 diabetes mellitus [J]. *Med Ultrason*, 2011, 13(3):215.
- [9] 段晓燕, 范建高. 欧洲肝病学会非酒精性脂肪性肝病专家共识 [J]. *肝脏*, 2010, 15(6):451.

- [10] TARGHER G, BERTOLINI L, PADOVANI R, *et al.* Non-alcoholic fatty liver disease is associated with carotid artery wall thickness in diet-controlled type 2 diabetic patients [J]. *J Endocrinol Invest*, 2006, 29(1):55.
- [11] 俞金莲. 非酒精性脂肪肝与颈动脉粥样硬化的相关性研究 [J]. *中国现代医生*, 2011, 49(36):53.
- [12] 付景成, 刘朝阳. 非酒精性脂肪肝与颈动脉粥样硬化的关系 [J]. *中国实用医药*, 2010, 5(5):94.
- [13] 韩召展, 董会文, 任会远, 等. 氧化应激产物、炎症因子与颈动脉粥样硬化的关系探讨 [J]. *中西医结合心脑血管病杂志*, 2010, 8(2):244.
- [14] 王燕, 殷镜海, 李会庆, 等. 氧化 LDL 抗体对颈动脉粥样硬化斑块发生影响 [J]. *中国公共卫生*, 2008, 25(2):179.
- [15] 周俊山. 氧化应激、微炎症反应、血流切应力和颈动脉斑块稳定性 [J]. *神经病学与神经康复学杂志*, 2005, 2(4):240.

(本文编辑 姚仁斌)