

论著·临床研究 doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2018.24.007

阴性症状为主的首发精神分裂症患者血清 p-mTOR 和 IL-10 水平变化及相关性分析*

赵心灵, 曾 勇, 于 玲, 李 明, 李 婷, 张缙涛, 王婷婷, 熊 鹏[△]

(昆明医科大学第一附属医院精神科, 昆明 650032)

[摘要] **目的** 探讨以阴性症状为主的精神分裂症血清磷酸化雷帕霉素靶蛋白(p-mTOR)、白细胞介素 10(IL-10)水平变化及其与精神分裂症的相关性。**方法** 采用 ELISA 测定 56 例以阴性症状为主的首发未服药精神分裂症和 56 例健康对照者血清中 p-mTOR、IL-10 水平,采用阳性与阴性症状量表(PANSS)评定精神分裂症患者症状。**结果** 研究组血清 p-mTOR 值高于对照组[(4.38±1.30)ng/L vs. (3.88±0.76)ng/L],差异有统计学意义($P<0.05$);p-mTOR 与 PANSS 阴性症状评分呈正相关($r=0.283, P<0.05$)。而研究组血清 IL-10 水平与对照组比较差异无统计学意义,但是与 PANSS 总分呈负相关($r=-0.507, P<0.01$)。研究组血清 p-mTOR 与 IL-10 水平呈正相关($r=0.437, P=0.001$)。健康组血清 p-mTOR 与 IL-10 水平呈负相关($r=-0.403, P=0.002$)。**结论** mTOR 信号通路活性增高可能与阴性症状为主精神分裂症的病理机制相关, mTOR 活性越高,阴性症状越严重;mTOR 信号通路激活后还可能与 IL-10 水平相关。

[关键词] 精神分裂症;白细胞介素 10;mTOR;阴性症状**[中图法分类号]** R749 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1671-8348(2018)24-3151-04

Change of serum p-mTOR and IL-10 levels in first episode schizophrenia patients with predominant negative symptoms and correlation analysis*

ZHAO Xinling, ZENG Yong, YU Ling, LI Ming, LI Ting, ZHANG Jintao, WANG Tingting, XIONG Peng[△]

(Department of Psychiatry, First Affiliated Hospital of Kunming Medical University, Kunming, Yunnan 650032, China)

[Abstract] **Objective** To investigate the change of serum p-mTOR and IL-10 levels in the schizophrenia patients with predominant negative symptoms and its correlation with schizophrenia. **Methods** Serum p-mTOR and IL-10 levels were detected in 56 schizophrenia patients with predominant negative symptoms and 56 healthy controls by adopting the enzyme linked immunosorbent assay (ELISA). The schizophrenia symptoms were assessed by adopting the Positive and Negative Syndrome Scale (PANSS). **Results** The values of serum p-mTOR in the study group was higher than that in the control group [(4.38±1.30)ng/L vs. (3.88±0.76)ng/L], the difference was statistically significant ($P<0.05$); the p-mTOR level was positively correlated with the PANSS score ($r=0.283, P<0.05$). The serum IL-10 level had no statistical difference between the study group and control group. And the serum IL-10 level was negatively correlated with the PANSS score ($r=-0.507, P<0.01$). The serum p-mTOR and IL-10 levels in the study group had a positive correlation ($r=0.437, P=0.001$). The serum p-mTOR and IL-10 levels in the health group had a negative correlation ($r=-0.403, P=0.002$). **Conclusion** The p-mTOR signal pathway activity increase might be related with the pathological mechanism in the implicated in the schizophrenia patients with predominant negative symptoms. The higher the p-mTOR activity, the severe the negative symptoms. The p-mTOR signal pathway activation might be associated with serum IL-10 level.

[Key words] schizophrenia; IL-10; mTOR; negative symptoms

精神分裂症是精神科最难治疗的重性精神疾病 之一,其中以阴性症状为主的精神分裂症预后更差,

目前其发病机制仍不明确,但神经免疫异常不断被验证^[1-2]。雷帕霉素靶蛋白(mTOR,激活后为磷酸化-mTOR,即 p-mTOR)信号通路障碍可影响神经网络、突触形成及神经可塑性相关蛋白的合成,更重要的是还参与神经元的免疫反应调节及白细胞介素(IL)-10的抗炎效应^[2-3]。精神分裂症存在 mTOR 活性异常,降低与增高均已被揭示^[3],且 mTOR 与明确的认知、情感障碍相关,mTOR 拮抗剂能明显逆转神经发育过程中 mTOR 高活化后所致的行为紊乱^[4-6]。mTOR 级联反应通路中人第 10 号染色体缺失的磷酸酶及张力蛋白同源基因(PTEN)、结节硬化症基因(TSC)1、TSC2 与精神分裂症相联系^[7]。mTOR 通路还可被精神分裂症断裂基因 1(DISC1)负性调控^[3]。既往 IL-10 血清水平被发现于精神分裂症患者中异常,并多次被报道涉及阴性症状及认知损害^[8-9];IL-10 不仅能减缓脂多糖(LPS,来源于细菌)所致的黑质多巴胺能神经元的损耗而发挥神经保护作用^[10-11],其表达能被抗精神病药物上调,与后者的治疗作用关系密切^[12]。值得注意的是,mTOR 被激活后下调了信号转导与转录激活因子 3(STAT3)水平,从而抑制了 IL-10 的释放^[13]。由此可见,mTOR、IL-10 与精神分裂症密切相关。目前外周血清 mTOR 与精神分裂症的研究比较少见,特别是以阴性症状为主的精神分裂症。因此,本课题组对此进行研究,现将研究结果报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选择本院精神科 2016 年 5 月至 2017 年 4 月门诊就诊及住院治疗的首发未服用抗精神病药物精神分裂症患者。纳入标准:(1)符合国际疾病与相关健康问题统计分类(ICD-10)精神分裂症的诊断标准;(2)阳性与阴性症状量表(PANSS)总分大于或等于 60 分;(3)首发未服药;(4)无电休克治疗史。排除标准:(1)有精神发育迟滞、癫痫、脑炎等脑器质性疾病或其他神经系统疾病史;(2)曾诊断为其他精神障碍,或最近 1 个月服用过抗精神病药物;(3)有免疫、内分泌或代谢障碍等系统性疾病;(4)有药物或精神活性物质滥用史;(5)具有明显自杀、危害自身或他人风险倾向。以阴性症状为主的研究组入组条件:(1)PANSS 量表中与阴性症状和瓦解思维/认知

相关的 14 项条目(P2、N1~6、G5、G7、G10、G11、G13、G15、G16)总分大于 40 分;(2)与阳性症状相关的 8 项条目(P1、P3、P5、P6、N7、G1、G9、G12)总分小于 22 分,并且 P1、P3、P6、G9 这 4 个条目中评分大于 4 分的条目不超过 2 项,且 4 项条目评分均小于或等于 5 分。按照纳入与排除标准收集阴性症状为主的研究组 56 例。对照组来自本院体检中心的健康体检者。纳入标准为无现患精神疾病或病史且无精神疾病家族史,排除标准同研究组。对照组共入组 56 名。该研究已通过伦理委员会批准。所有被试者或其监护人(家属)均签署书面知情同意书。

1.2 方法

1.2.1 血清蛋白因子浓度检测

患者于入组当日或次日清晨,用促凝管取空腹肘静脉血约 5 mL,血样静置后以 3 000 r/min 离心 10 min,取血清分装,置于-20 °C 储存待检;对照组入组时同法采血、分装、储存。采用 ELISA,用美国 Merck Milli-pore 公司生产的试剂盒及其配套试剂检测 p-mTOR 及对应的 IL-10 血清水平。每份血清都进行双份检测,结果取其平均值。

1.2.2 PANSS 量表评估

由经过量表培训并达到合格要求的两名精神科医师共同对患者进行精神检查,并结合家属提供的有关信息进行评价打分。

1.3 统计学方法

采用 SPSS21.0 软件进行统计分析,研究组与健康对照组的血清 p-mTOR 经过对数转换后采用独立样本 *t* 检验,两组血清 IL-10 水平经对数转换后采用独立样本 *t* 检验;组间性别、吸烟比较采用 χ^2 检验,年龄、BMI、血清蛋白因子水平比较采用 *t* 检验。研究组血清 p-mTOR、IL-10 水平与 PANSS 评分的关系采用 Pearson 相关分析,检验水准 $\alpha = 0.05$,以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 一般资料

研究组与健康对照组的年龄、性别和 BMI、吸烟比较差异均无统计学意义($P > 0.05$),见表 1。

2.2 两组血清 p-mTOR 及 IL-10 比较

研究组与健康对照组血清 p-mTOR 取对数值后比较差异有统计学意义($t = 2.489, P < 0.05$);两组血清 IL-10 水平取对数值后比较差异无统计学意义($P = 0.863$),见表 2。

表 1 研究组与对照组的一般资料

组别	n	性别(n)		年龄 ($\bar{x} \pm s$, 岁)	BMI ($\bar{x} \pm s$, kg/m ²)	吸烟(n)	PANSS 总分 ($\bar{x} \pm s$, 分)	PANSS 阴性 ($\bar{x} \pm s$, 分)	PANSS 阳性 ($\bar{x} \pm s$, 分)
		男	女						
研究组	56	29	27	24.55 ± 7.83	21.27 ± 3.03	10	77.34 ± 8.21	24.29 ± 4.09	16.43 ± 3.43
对照组	59	28	31	28.24 ± 7.12	21.26 ± 3.02	15			

表 2 两组血清 p-mTOR 与 IL-10 取对数值后比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	n	p-mTOR	IL-10
研究组	56	4.38 ± 1.30 ^a	5.36 ± 0.82
对照组	56	3.88 ± 0.76	5.39 ± 0.53

^a: $P < 0.05$, 与对照组比较

2.3 研究组 p-mTOR、IL-10 水平分别与 PANSS 评分的相关性 研究组血清 p-mTOR 与 PANSS 阴性症状评分呈正相关 ($r = 0.283, P < 0.05$), 但是与 PANSS 总分无统计学相关性 ($r = -0.077, P > 0.05$)。研究组 IL-10 水平与 PANSS 总分呈负相关 ($r = -0.507, P < 0.01$), 研究组 IL-10 水平与 PANSS 阴性症状评分无统计学相关性 ($r = -0.098, P > 0.05$)。

2.4 两组 p-mTOR 与 IL-10 水平的相关性 研究组血清 p-mTOR 水平与 IL-10 水平均经对数转换后分析呈正相关 ($r = 0.437, P = 0.001$); 对照组血清 p-mTOR 与 IL-10 经对数转换后分析呈负相关 ($r = -0.403, P = 0.002$), 见图 1、2。

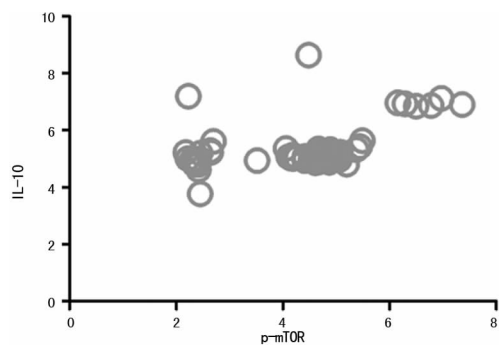


图 1 研究组血清中 p-mTOR 与 IL-10 水平的相关性(对数值)

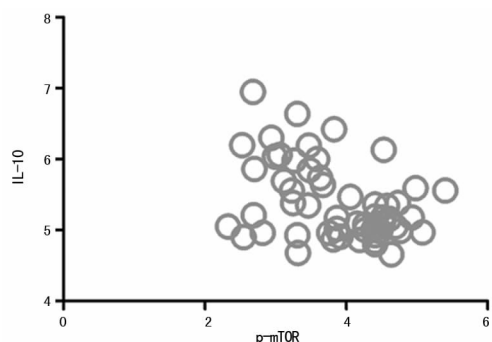


图 2 对照组血清中 p-mTOR 与 IL-10 水平的相关性(对数值)

3 讨论

以阴性症状为主的精神分裂症是临床治疗的重点与难点。现有的抗精神病药物对阴性症状的疗效都不理想, 这可能与抗精神病药物未能减轻阴性症状的神经病理异常有关。本研究结果提示研究组外周血清 p-mTOR 水平高于对照组, 这与既往研究一

致^[3]; 且 p-mTOR 水平与 PANSS 阴性症状评分呈正相关, 说明 p-mTOR 水平越高, 患者阴性症状越重。可认为 mTOR 信号通路过度活化参与以阴性症状为主的精神分裂症的发病机制。而研究组与对照组血清 IL-10 水平比较差异无统计学意义, 这与先前研究部分一致, 不过也有研究揭示首发精神分裂症 IL-10 与阴性症状负相关^[13-14]。本研究结果显示 IL-10 水平与 PANSS 总分呈负相关, 这间接揭示 IL-10 水平可部分反映精神分裂症病情程度。本研究还发现研究组血清 p-mTOR 与 IL-10 呈正相关, 与对照组相反, 结合研究组 p-mTOR 水平增高, 说明阴性症状为主患者已被诱导 mTOR 过度活化, IL-10 虽受到影响, 但还未达到统计学的增高异常。该影响可能仅限于 mTOR 活性增高时, mTOR 活性低下时, IL-10 生成不一定降低。

近期动物研究发现母体免疫激活(MIA)可致后代发生类精神分裂症行为异常, 被认为是疾病起点, 而后致细胞因子等蛋白变化, 影响神经环路、突触形成及可塑性, 使后代终身的精神疾病易感性增加。这些病理过程均可归因于 mTOR 通路障碍^[2]。说明 mTOR 通路与精神分裂症免疫调控异常的密切关系。本研究发现 mTOR 活性越高, 阴性症状越重, 而雷帕霉素为 mTOR 的特异性拮抗剂, 早已被用于动物及细胞研究中^[3,6], 以后或许成为以阴性症状为主精神分裂症早期识别与治疗的新契机。另外, 注射抗炎因子可部分逆转 MIA 后代的行为异常^[2], 可能是由于 IL-10 对中枢小胶质细胞活化后各种促炎细胞因子的拮抗效应, 从而减轻神经退化表现^[10,14-15]。细胞研究也显示部分抗精神病药物的抗炎特性依赖胶质细胞的强烈激活, 并涉及外周或大脑 IL-10 的效应^[16]。而本研究未显示研究组与对照组 IL-10 水平有明显差异, 可能与样本量小、病程短有关。既往无健康人群外周血清 mTOR 与 IL-10 关系的医学数据。本研究结果说明阴性症状为主患者 mTOR 对 IL-10 的调控机制不同于健康组。因在先前的研究中, 外源性 LPS 可激活 PI3K-Akt-mTOR 信号通路增加 IL-10 的表达, 雷帕霉素抑制 LPS 诱导的 IL-10RNA 及蛋白的表达^[17-18]。是否表明阴性症状为主患者受到细菌 LPS 等的刺激, 而过度激活了 mTOR, 使抗炎因子 IL-10 生成增多。这可能揭示了阴性症状的发病机制, 不过这仅是推测。或者还有这种可能, 研究组 mTOR 通路下游还存在其他影响 IL-10 的调控通路, 抵消了本身的调控关系。因为细胞研究发现, mTOR 抑制剂降低 IL-10 的表达时, 并未通过信号传导子及转录激活子 3(STAT3)通路产生效应, 间接说明可能存在下游其他通路影响^[19]。该研究样本量小, 未来需扩大样

本,将年龄、饮食、压力等影响蛋白水平因素纳入研究,低血糖状态也可能影响 mTOR 活性^[20]。并定量测定磷酸肌醇-3 激酶、蛋白激酶 B、STAT3 等调控蛋白,进一步验证 mTOR、IL-10 与阴性症状为主精神分裂症关系,进一步阐释以阴性症状为主精神分裂症免疫调控的小分子通路异常机制。

总之,mTOR 信号通路活性增高可能与阴性症状为主精神分裂症的病理机制相关,mTOR 活性越高,阴性症状越严重;mTOR 信号通路激活后还可能与 IL-10 水平相关。

参考文献

- [1] CARBON M, CORRELL C U. Thinking and acting beyond the positive; the role of the cognitive and negative symptoms in schizophrenia[J]. *CNS Spectr*, 2014, 19 Suppl 1: S38-52.
- [2] ESTES M L, MCALLISTER A K. Maternal immune activation; implications for neuropsychiatric disorders[J]. *Science*, 2016, 353(631): 772-777.
- [3] GURURAJAN A. Is the mTOR-signalling cascade disrupted in Schizophrenia? [J]. *J Neurochem*, 2014, 129(3): 377-387.
- [4] ZHOU M, LI W D, HUANG S, et al. mTOR inhibition ameliorates cognitive and affective deficits caused by discl knockdown in adult-born dentate granule neurons [J]. *Neuron*, 2013, 77(4): 647-654.
- [5] EHNINGER D, LI W D, FOX K, et al. Reversing neurodevelopmental disorders in adults [J]. *Neuron*, 2008, 60(6): 950-960.
- [6] EHNINGER D, HAN S, SHILYANSKY C, et al. Reversal of learning deficits in a Tsc^{2+/-} mouse model of tuberous sclerosis[J]. *Nat Med*, 2008, 14(8): 843-848.
- [7] ZHANG Q T, HONG W, LI H Z, et al. Increased ratio of high sensitivity C-reactive protein to interleukin-10 as a potential peripheral biomarker of schizophrenia and aggression[J]. *Int J Psychophysiol*, 2017(114): 9-15.
- [8] KUNZ M, CERESER K M, GOI P D, et al. Serum levels of IL-6, IL-10 and TNF- α in patients with bipolar disorder and schizophrenia; differences in pro- and anti-inflammatory balance [J]. *Rev Bras Psiquiatr*, 2011, 33(3): 268-274.
- [9] PEDRINI M, MASSUDA R, FRIES G R, et al. Similarities in serum oxidative stress markers and inflammatory cytokines in patients with overt schizophrenia at early and late stages of chronicity[J]. *J Psychiatr Res*, 2012, 46(6): 819-824.
- [10] ARIMOTO T, CHOI D Y, LU X, et al. Interleukin-10 protects against inflammation-mediated degeneration of dopaminergic neurons in substantia nigra[J]. *Neurobiol Aging*, 2007, 28(6): 894-906.
- [11] 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.
- [12] 陈银涛, 于秉治, 武迪迪. PI3K/Akt/mTOR 信号通路及临床相关肿瘤抑制剂[J]. *中国生物化学与分子生物学报*, 2014, 30(10): 949-956.
- [13] KUBISTOVA A, HORACEK J, NOVAK T, et al. Increased interleukin-6 and tumor necrosis factor alpha in first episode schizophrenia patients versus healthy controls[J]. *Psychiatr Danub*, 2012, 24 Suppl 1: S153-156.
- [14] MONJI A, KATO T A, MIZOGUCHI Y, et al. Neuroinflammation in schizophrenia especially focused on the role of microglia[J]. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*, 2013(42): 115-121.
- [15] XIU M H, YANG G G, TAN Y L, et al. Decreased interleukin-10 serum levels in first-episode drug-naive schizophrenia; relationship to psychopathology [J]. *Schizophr Res*, 2014, 156(1): 9-14.
- [16] OBUCHOWICZ E, BIELECKA-WAJDMAN A M, PAULSAMOJEDNY M, et al. Different influence of antipsychotics on the balance between pro- and anti-inflammatory cytokines depends on glia activation; an in vitro study[J]. *Cytokine*, 2017, 94(6): 37-44.
- [17] BAKER A K, WANG R P, MACKMAN N, et al. Rapamycin enhances LPS induction of tissue factor and tumor necrosis factor-alpha expression in macrophages by reducing IL-10 expression[J]. *Mol Immunol*, 2009, 46(11/12): 2249-2255.
- [18] JØRGENSEN P F, WANG J E, ALMLF M, et al. Sirolimus interferes with the innate response to bacterial products in human whole blood by attenuation of IL-10 production[J]. *Scand J Immunol*, 2001, 53(2): 184-191.
- [19] OHTANI M, NAGAI, KONDO S, et al. Mammalian target of rapamycin and glycogen synthase kinase 3 differentially regulate lipopolysaccharide-induced interleukin-12 production in dendritic cells[J]. *Blood*, 2008, 112(3): 635-643.
- [20] GIEASON L G, LU D, WITTERS L A, et al. The role of AMPK and mTOR in nutrient sensing in pancreatic beta-cells[J]. *J Biol Chem*, 2007, 282(14): 10341-10351.