doi:10.3969/j.issn.1009-6469.2019.11.020 ◇临床医学◇

钙结合蛋白与血清催乳素昼夜变化在首发精神分裂症病人中的诊断价值及其相关性

张士巧[1],王岚[2],乔云栓[1],崔卫东[1],乔翠[1]

作者单位:[1]衡水市精神病医院精神科,河北 衡水 053000;[2]河北医科大学第一医院精神科,河北 石家庄 050000

摘要:目的 探讨钙结合蛋白(S100-β)、血清催乳素(PRL)两种血清蛋白因子昼夜变化在首发精神分裂症病人中的诊断价值及其相关性研究。**方法** 分别选取2017年1月至2018年1月衡水市精神病医院45例以阳性症状为主和45例阴性症状为主的首发精神分裂症病人以及45名健康人群作为研究对象,采用酶联吸附技术(ELISA)分别测定三组在两个时间段(12:00和0:00)S100-β、PRL的浓度,通过阳性与阴性症状量表(PANSS)量表对首发精神分裂症病人的症状进行定量评估。**结果** 在两个时间段(12:00和0:00)三组血清S100-β浓度健康对照组低于阳性组和阴性组($P<0.05$),并且在午夜时间段(0:00)阳性组S100-β浓度(132.46±40.19)ng/L高于阴性组(123.36±43.37)ng/L($P<0.05$);阳性组在午夜时间段(0:00)的S100-β浓度高于中午时间段(12:00)(123.98±43.14)ng/L($P<0.05$)。在两个时间段(12:00和0:00)三组血清PRL浓度健康对照组低于阳性组和阴性组($P<0.05$)。阳性组病人的S100-β水平与PANSS阳性症状评分存在显著相关($r=0.56$,$P=0.009$)。**结论** 首发精神分裂症病人S100-β、PRL血清蛋白因子分泌异常,且以阳性症状为主的病人更明显。此外,两种血清蛋白昼夜的动态变化阐释了首发精神分裂症病人的临床状态。

关键词:精神分裂症; 钙结合蛋白; 催乳素

The diagnostic value and correlation between calcium binding protein and serum prolactin diurnal changes in patients with first-episode schizophrenia

ZHANG Shiqiao[1],WANG Lan[2],QIAO Yunshuan[1],CUI Weidong[1],QIAO Cui[1]

Author Affiliations:[1]*Department of Psychiatric,Hengshui Psychiatric Hospital,Hengshui,Hebei* 053000,*China*;[2]*Department of Psychiatric,the First Hospital of Hebei Medical University,Shijiazhuang,Hebei* 050000,*China*

Abstract:Objective To investigate the diagnostic value and correlation of diurnal changes of S100-binding protein β (S100-β) and prolactin in patients with first-episode schizophrenia.**Methods** From January 2017 to January 2018,45 patients with first episode schizophrenia and 45 patients with negative symptoms in Hengshui Psychiatric Hospital and 45 healthy people were selected as research objects..The serum levels of S100-β and prolactin were measured by enzyme-linking immunosorbent assay (ELISA). Positive symptom,negative symptom scores were measured by Positive and Negative Syndrome Scale (PANSS) in patients and controls.**Results** S100-β serum level in the control group was significantly lower than that of positive and negative groups ($P<0.05$). S100-β serum level in day was lower than that at night[(132.46±40.19)ng/L *vs.* (123.98±43.14)ng/L].PRL serum level in the control group was significantly lower than those of positive and negative groups ($P<0.05$).In addition,there was significant correlation between serum S100 β protein levels and the PANSS positive subscale ($r=0.56$,$P=0.009$).**Conclusion** The S100 and PRL of patients with first-episode schizophrenia were significantly different from that in the control group,and the diurnal and nocturnal changes in serum levels of S100 β were more significant.The significant positive correlation between serum S100-β concentration and PANSS positive score,as well as diurnal variation may explain the clinical state of the patient's biological response.

Key words: Schizophrenia; S100-binding proteinβ; Prolactin

精神分裂症(Schizophrenia)的表现为思维、情感、行为等障碍,是临床较为常见的精神疾病。精神分裂症发病率、致残率较高,因此给病人带来了严重的身体负担和经济压力[1-5],目前国内有关首发精神分裂症诊断和病理机制的生物学研究鲜有报道,但有报道指出大脑胶质细胞的异常活动可能与精神分裂症相关[6]。之前有研究发现一些生物学标志物如褪黑激素,丙二醛和皮质醇等均存在昼夜节

律和季节变化的特征[7]。有研究表明钙结合蛋白(S100-β)正常人群中的浓度并未发现昼夜节律的变化[8]。而S100-β在首发精神分裂症病人中的浓度是否存在昼夜变化仍有待研究。本次研究通过对S100-β、血清催乳素(PRL)两种血清蛋白因子昼夜变化进行研究,从而探究两种血清蛋白因子昼夜变化在首发精神分裂症病人中的诊断价值及其相关性。

1　资料与方法

1.1　一般资料　分别选取2017年1月至2018年1月衡水市精神病医院45例以阳性症状为主和45例阴性为主的首发精神分裂症病人以及45名健康人群作为研究对象,三组一般资料见表1。所有病人和健康人及其近亲属均知情同意,签署知情同意书。本研究符合《世界医学协会赫尔辛基宣言》相关要求。

1.2　纳入和排除标准

1.2.1　纳入标准　(1)所有病人均符合《国际疾病分类标准第10版(ICD-10)》中精神分裂症的诊断标准;(2)阳性与阴性症状量表(PANSS)总分≥60分[9];(3)所有病人均在首次发病前及纳入研究前未服用抗精神病药物。

1.2.2　排除标准　(1)存在严重的内分泌疾病及免疫功能障碍;(2)存在其他严重的神经系统疾病等;(3)存在严重的精神类药物滥用史;(4)行为无法自控,有严重的自杀或危害他人倾向者;(5)既往史存在精神类障碍病史,或存在严重的精神障碍类家族史。

将入组病人分为阳性症状组和阴性症状组。

1.2.3　阳性组纳入标准　(1)PANSS总评分≥70;(2)PANSS量表中,P1、P3、P6、G9中至少两项得分≥4分(中度)。

1.2.4　阴性组纳入标准　(1)PANSS量表中,(P2、N1-N6、G5、G7、G10、G11、G13、G15、G16)14个与阴性症状和瓦解思维/认知相关的条目,总得分≥40;(2)(P1、P3、P5、P6、N7、G1、G9、G12)8个与阳性症状相关的条目,总分≤22,且(P1、P3、P6、G9)四个条目总分≤5,任意条目≤4。其中阳性和阴性相关症状评分分别为P1、P3、P5、G9和N1、N2、N3、N4、N6、G7。认知、兴奋症状和抑郁情绪相关评分分别为(P2、N5、G11)、(P4、P7、G8、G14)和(G2、G3、G6)[1]。

1.3　PANSS观察指标　PANSS由7个阳性症状项目、16个阴性症状项目以及7个一般精神病理症状项目,共30个项目组成,每个评分项目评分标准有7个等级:1为无症状;2为很轻;3为轻度;4为中度;5为偏重;6为重度;7为极重度。此外,还有3个额外项目对其攻击危险性进行评估[10]。本研究采用PANSS中的N1~N7评估为阳性症状,G1~G16为阴性症状。评定过程由两名精神科医生负责,最终取两人评分的均值。

1.4　血清蛋白因子的浓度测定　病人入组后当日中午12:00以及午夜0:00抽取静脉血5 mL于肝素抗凝管内,静置后离心10 min,保存在-80 ℃低温冰箱内。采用酶联吸附技术(ELISA)分别测定S100-β、PRL两种血清蛋白因子的浓度。

1.5　统计学方法　应用SPSS 22.0软件处理。计量资料采用$\bar{x} \pm s$表示,两组间比较为成组t检验,多组间比较为单因素方差分析。计数资料以百分比表示,组间比较应用χ^2检验。此外,相关性分析为Pearson相关检验。检验水准$\alpha = 0.05$。

2　结果

2.1　三组一般资料比较　阳性组病程少于阴性组($P < 0.05$)。阳性组和阴性组PANSS总分高于健康对照组($P < 0.05$)。阳性组PANSS阳性评分高于阴性组和健康对照组($P < 0.05$)。阳性组和阴性组PANSS阴性评分高于健康对照组($P < 0.05$)。一般资料见表1。

2.2　不同时间段三组血清蛋白因子浓度比较　在两个时间段(12:00和0:00)三组血清S100β浓度健康对照组低于阳性组和阴性组($P < 0.05$),并且在午夜时间段阳性组的S100-β浓度高于阴性组($P < 0.05$),阳性组在午夜时间段(0:00)的S100β浓度高于中午时间段($P < 0.05$)。在两个时间段(12:00和0:00)三组血清PRL浓度健康对照组低于阳性组和阴性组($P < 0.05$)。见表2。

表1　首发精神分裂症状病人阳性组和阴性组及健康对照组一般资料比较

组别	例数	性别/例		年龄/(岁,$\bar{x} \pm s$)	体质量/(kg,$\bar{x} \pm s$)	教育年限/(年,$\bar{x} \pm s$)	病程/(月,$\bar{x} \pm s$)	PANSS总分/(分,$\bar{x} \pm s$)	PANSS阳性评分/(分,$\bar{x} \pm s$)	PANSS阴性评分/(分,$\bar{x} \pm s$)
		男	女							
健康对照组	45	23	22	23.76±5.81	55.83±13.29	11.76±3.15	—	35.81±2.72	4.31±0.65	7.06±0.59
阳性组	45	26	19	23.71±4.54	57.12±12.34	12.21±3.11	8.14±8.15	86.26±12.12	26.35±5.18	22.47±5.16
阴性组	45	28	17	22.41±6.49	56.67±11.98	12.32±3.12	22.341±18.50	81.56±8.18	17.62±5.85	23.1±3.89
$F(t)[\chi^2]$值		[1.149]		0.733	0.147	0.412	(4.811)	38.230	53.192	55.428
P值		0.563		0.762	0.873	0.657	0.000	0.000	0.000	0.000

表2 首发精神分裂症状病人阳性组和阴性组及健康对照组不同时间段血清蛋白因子浓度比较/$\bar{x}\pm s$

组别	例数	S100-β/(ng/L)		PRL/(ng/mL)	
		12:00	0:00	12:00	0:00
健康对照组	45	102.91±30.58	106.64±31.08	19.14±2.56	20.24±1.35
阳性组	45	123.98±43.14	132.46±40.19	32.74±18.59	35.63±18.68
阴性组	45	119.59±42.04	123.36±43.37	31.55±15.74	34.32±16.73
*F*值		6.821	8.205	13.292	14.296
*P*值		0.027	0.013	0.001	0.001

注:S100-β为钙结合蛋白,PRL为催乳素

2.3 S100-β及PRL浓度与精神分裂症诊断关系比较 对阳性组、阴性组及健康对照组的S100-β及PRL浓度绘制ROC曲线,(1)选用ROC曲线取115.25 ng/mL为cut off值时,经S100-β检测的精神分裂症病人的敏感度最大、特异性最强,此时ROC曲线下面积为0.825。(2)选用ROC曲线取28.32 ng/mL为cut off值时,经PRL检测的精神分裂症病人的敏感度最大、特异性最强,此时ROC曲线下面积为0.854。

2.4 昼夜S100β水平与PANSS阳性和阴性症状评分的相关性分析 观察三组S100β和PRL水平的昼夜变化与PANSS阳性和阴性症状评分的相关性,结果发现,仅阳性组病人的S100β水平与PANSS阳性症状评分存在显著相关($r=0.56$,$P=0.009$)。见表3。

3 讨论

此次研究分别以阳性症状为主的病人、阴性症状为主的病人以及健康对照组作为研究对象,分别检测三组对象S100β和PRL浓度水平的昼夜变化。我们发现在阳性症状为主的病人和阴性症状为主的病人的蛋白因子浓度水平都明显高于健康对照组,这与之前的研究结果相似[11-13]。这种现象可能是由于首发精神分裂症病人的中枢神经活性异常所致。在之前的研究中有学者发现阴性症状为主的病人其血清蛋白水平明显增高,此次研究的结果也显示PANSS阳性与阴性的病程差异有统计学意义[14]。

PRL是一种由垂体前叶腺嗜酸细胞分泌的蛋白质激素,催乳素升高的程度取决于抗精神病药与多巴胺受体的结合亲和力[15]。PRL升高可被认为是多巴胺受体抗精神病药功能的中心标记。此次在首发精神分裂症病人中观察到PRL浓度呈明显升高,取cut off值为28.32 ng/mL,检测精神分裂症的敏感度和特异度达到最佳,分别为82.9%和80.7%,对于诊断该疾病具有重要的参考价值。但是昼夜PLR浓度水平与PANSS阳性评分、PANSS阴性评分、一般症状评分无相关性。

我们的研究结果中首发精神分裂症病人中血清S100-β显著高于健康对照组,之前关于S100蛋白的报道显示精神分裂症病人的S100水平明显高于健康对照组,与我们的结果相似。我们的研究还显示阳性症状为主的病人在0:00有更高的S100-β水平,揭示了S100-β浓度的昼夜变化情况。之前的研究在健康人群进行了S100浓度的血清昼夜变化监测,发现精神分裂症病人血清S100蛋白浓度无昼夜变化。此外,研究还发现取115.25 ng/mL为cut off值时,S100-β检测精神分裂症的敏感度和特异度达到最佳,分别为81.3%和78.7%,因此,本研究结果具有一定的参考价值。

另外一个有意义的结果是午夜S100-β血清浓度与PANSS阳性症状评分呈显著正相关。据文献

表3 首发精神分裂症状病人阳性组和阴性组及健康对照组不同时间段S100-β和PRL水平与PANSS评分的相关性分析

组别	例数	血清因子	时间段	相关系数(r)			
				PANSS一般症状评分	PANSS阴性症状评分	PANSS阳性症状评分	PANSS总分
健康对照组	45	S100-β	12:00	0.12	−0.02	0.17	0.17
			0:00	0.13	−0.02	0.20	0.18
		PRL	12:00	0.03	−0.02	0.17	0.17
			0:00	0.04	−0.01	0.18	0.19
阳性组	45	S100-β	12:00	−0.04	0.05	0.26	0.13
			0:00	−0.06	0.07	0.56	0.15
		PRL	12:00	−0.16	0.15	0.08	0.12
			0:00	−0.15	0.18	0.07	0.12
阴性组	45	S100-β	12:00	0.25	0.15	−0.09	−0.13
			0:00	0.27	0.18	−0.12	−0.15
		PRL	12:00	0.21	0.12	−0.26	−0.02
			0:00	0.26	0.09	−0.19	−0.07

注:采用Pearson相关分析法,S100-β为钙结合蛋白,PRL为催乳素

调查所知,这是第一次被报道。以前的使用PANSS测量精神病理学的报告没有发现相同的结果,可能是由于本研究采血时间在夜间,检测午夜的S100-β血清水平而造成的差异。两项调查发现我们的中午结果有类似的结果。Schroeter等[16]发现BPRS评分(思维障碍)与S100-β在08:00的浓度之间呈正相关。Chen等[17]报道了S100-β和PANSS阳性症状评分在初次接受药物但不是无药物的病人中呈正相关。Rothermundt等[18]报道了PANSS总评分与S100-β水平之间的正相关性。Rothermundt等[19]报道S100-β水平与PANSS阴性得分之间呈负相关。Ling等[20]报道S100-β血浆水平和PANSS总分在入院时的正相关,但这种相关性主要存在于S100-β水平和PANSS阴性亚分数之间。本研究结果提示血清中S100-β水平可能与首发精神分裂病人的激素分泌失衡有关,在早期诊断以阳性为主的首发精神分裂症具有一定的预示意义。

本研究显示,首发精神分裂症病人存在S100-β、PRL血清蛋白因子分泌异常,且以阳性症状为主的病人更显著。此外,两种血清蛋白昼夜的动态变化阐释了首发精神分裂症病人的临床状态。

参考文献

[1] MAGOMEDOV RA, GARAKH ZV, OREKHOV IV, et al.Gamma-rhythm, positive, negative symptoms and cognitive dysfunction in schizophrenia [J].Zh Nevrol Psikhiatr Im S S Korsakova, 2010, 110(12):78-83.

[2] SENKOWSKI D, GALLINAT J.Dysfunctional prefrontal gamma-band oscillations reflect working memory and other cognitive deficits in schizophrenia [J].Biological Psychiatry, 2015, 77(14):1010-1019.

[3] ARNSTEN AFT, GIRGIS RR, GRAY DL, et al.Novel dopamine therapeutics for cognitive deficits in schizophrenia [J].Biological Psychiatry, 2017, 81(21):67-77.

[4] RAJKUMAR RP.Depressive symptoms during an acute schizophrenic episode: frequency and clinical correlates [J].Depress Res Treat, 2015, 2015(45):674641-674645.

[5] 沈渔邨.精神病学 [M].5版.北京:人民卫生出版社, 2015:25-26.

[6] LASKARIS LE, DI BIASE MA, EVERALL I, et al.Microglial activation and progressive brain changes in schizophrenia [J].Br J Pharmacol, 2016, 173(34):666-680.

[7] MORERA AL, ABREU P.Daytime/night-time and summer/winter melatonin and malondialdehyde rhythms: an inverse relationship [J].J Pineal Res, 2007, 43(10):313-314.

[8] MORERA-FUMERO AL, ABREU-GONZALEZ P, HENRY-BENITEZ M, et al.Summer/winter changes in serum S100B protein concentration as a source of research variance [J].Journal of Psychiatric Research, 2013, 47(7):791-795.

[9] PETRIKIS P, VOULGARI PV, TZALLAS AT, et al.Cytokine profile in drug-naïve, first episode patients with psychosis [J].Journal of Psychosomatic Research, 2015, 79(8):324-327.

[10] WALLWORK RS, FORTGANG R, HASHIMOTO R, et al.Searching for a consensus five-factor model of the Positive and Negative Syndrome Scale for schizophrenia [J].Schizophr Res.2012, 137(23):246-250.

[11] VARGAS HE, GAMA CS, ANDREAZZA AC, et al.Decreased serum neurotrophin 3 in chronically medicated schizophrenic males [J].Neurosci Lett, 2008, 440(35):197-201.

[12] CHARAN A, SHEWADE DG, RAJKUMAR RP, et al.Relation between serum prolactin levels and antipsychotic response to risperidone in patients with schizophrenia.Psychiatry Res [J].Elsevier, 2016, 240(56):209-213.

[13] MORERA-FUMERO AL, DÍAZ-MESA E, ABREU-GONZALEZ P, et al.Day/night changes in serum S100B protein concentrations in acute paranoid schizophrenia [J].Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry, 2017, 75(7):207-212.

[14] 温耀辉,戴庆福,卢正优,等.90例精神分裂症患者激素水平动态变化与研究 [J].检验医学与临床, 2013, 10(10):737-739.

[15] RITCHIE T, NOBLE EP.Association of seven polymorphisms of the D2 dopamine receptor gene with brain receptor-binding characteristics [J].Neurochem Res, 2003, 28(6):73-82.

[16] SCHROETER ML, ABDUL-KHALIQ H, FRÜHAUF S, et al.Serum S100B is increased during early treatment with antipsychotics and in deficit schizophrenia [J].Schizophr Res, 2003, 62(3):231-236.

[17] CHEN S, TIAN L, CHEN N, et al.Cognitive dysfunction correlates with elevated serum S100B concentration in drug-free acutely relapsed patients with schizophrenia [J].Psychiatry Res, 2017, 247(33):6-11.

[18] ROTHERMUNDT M, PONATH G, GLASER T, et al.S100B serum levels and long-term improvement of negative symptoms in patients with schizophrenia [J].Neuropsychopharmacology, 2004, 29(3):1004-1011.

[19] ROTHERMUNDT M, FALKAI P, PONATH G, et al.Glial cell dysfunction in schizophrenia indicated by increased S100B in the CSF [J].Pharmacopsychiatry, 2005, 38:A199.

[20] LING S, TANG Y, JIANG F, et al.Plasma S-100B protein in Chinese patients with schizophrenia: Comparison with healthy controls and effect of antipsychotics treatment [J].Journal of Psychiatric Research, 2007, 41(6):36-42.

(收稿日期:2018-04-11,修回日期:2018-06-09)