

·临床研究·

PI3K/mTOR 信号通路在利培酮联合拉莫三嗪治疗癫痫所致精神障碍患者中的表达

马征, 彭丹涛

作者单位
北京协和医学院中
日友好医院神经内
科
北京 100029
收稿日期
2018-07-30
通讯作者
彭丹涛
13910908579@163.
com

摘要 目的:探讨磷脂酰肌醇激酶(PI3K)/哺乳动物雷帕霉素靶蛋白(mTOR)信号通路在利培酮联合拉莫三嗪治疗癫痫所致精神障碍患者中的表达变化及意义。**方法:**癫痫所致精神障碍患者80例随机分为对照组和研究组各40例,对照组接受拉莫三嗪单独治疗12周,研究组接受利培酮联合拉莫三嗪药物治疗12周,观察患者疗效。采用阳性与阴性症状量表(PANSS)和副反应量表(TESS)、简明精神病量表(BPRS)、社会功能缺陷筛选量表评分(SDSS)评定患者临床反应。采用酶联免疫吸附法检测患者治疗前后血清中通路蛋白(PI3K、AKT和mTOR)和细胞因子(BDNF、NGF、TNF-α和IL-1β)的浓度变化。**结果:**与对照组相比,研究组临床疗效明显升高($\chi^2=8.556, P=0.036$)。与对照组相比,研究组的PANSS、BPRS、SDSS评分降低,血清PI3K、AKT和mTOR浓度降低,血清BDNF和NGF浓度升高,TNF-α和IL-1β浓度降低(均 $P<0.05$),TESS评分差异无统计学意义($P>0.05$)。**结论:**血清中PI3K/mTOR信号通路在临床应用利培酮联合拉莫三嗪治疗癫痫所致精神障碍的过程中具有重要作用。

关键词 利培酮;拉莫三嗪;磷脂酰肌醇激酶;哺乳动物雷帕霉素靶蛋白

中图分类号 R741;R741.02;R742.1 **文献标识码** A **DOI** 10.16780/j.cnki.sjssgncj.2019.05.010

马征, 彭丹涛. PI3K/mTOR 信号通路在利培酮联合拉莫三嗪治疗癫痫所致精神障碍患者中的表达[J]. 神经损伤与功能重建, 2019, 14(5): 250-252.

癫痫性精神障碍主要是指由大脑神经元异常的超同步化放电而引起的突发性和暂时性的脑功能紊乱性疾病,存在认知行为活动、意识障碍、情感活动及感知觉异常改变等症状^[1,2]。传统抗精神病药物易使惊厥阈降低诱发癫痫发作,因此癫痫性精神障碍患者在服用抗精神病药物的同时,也将抗癫痫药物合并使用^[3,4]。磷脂酰肌醇-3-激酶(phosphatidylinositol-3-kinase, PI3-K)/蛋白激酶B(protein kinase B, PKB或Akt)信号转导途径是细胞内重要的信号转导通路,PI3K/Akt通路可对神经细胞凋亡进行调节,营养因子促进神经细胞存活的作用不仅通过细胞体内PI3K/Akt通路;轴突远端PI3K/Akt还可反向促进脑源性神经营养因子(brain-derived neurotrophic factor, BDNF)及神经生长因子(nerve growth factor, NGF)的释放,对星形胶质细胞有营养作用;PI3K/Akt通路还可调控Caspase-9和X-连锁凋亡抑制蛋白,进而介导线粒体凋亡^[5,6]。癫痫反复发作可导致脑神经元损伤,甚至死亡,本研究通过给予癫痫所致精神障碍患者利培酮联合拉莫三嗪治疗,以观察临床疗效及探讨PI3K/mTOR信号通路在此治疗过程中的表达变化及意义。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选取2016年1月至2017年10月于本院就诊的癫痫继发性精神障碍患者80例,诊断均符合《中国精神障碍分类与诊断标准(第3版)》(Chinese Classification and Diagnostic Criteria of Mental

Disease, third edition, CCMD-3)癫痫所致精神障碍诊断标准^[7]。其中男47例,女33例;平均年龄(33.86 ± 2.17)岁;可确定为精神障碍的平均病程(7.59 ± 2.04)月。本研究经本院伦理委员会批准,患者及家属自愿签署知情同意书。所有患者随机分为2组:①对照组40例,男27例,女13例;年龄(31.49 ± 4.82)岁;精神障碍病程(7.94 ± 2.35)月;②研究组40例,男20例,女20例;年龄(33.86 ± 2.17)岁;精神障碍病程(7.66 ± 3.65)月。2组一般资料对比差异无统计学意义($P>0.05$)。

1.2 方法

1.2.1 治疗方法 2组均给予拉莫三嗪片治疗12周(商品名利必通,由葛兰素史克中国投资有限公司生产,国药准字H20050596),起始剂量为50 mg/d,治疗剂量为100~200 mg/d。研究组另给予利培酮治疗(由徐州恩华药业有限公司生产,国药准字H20010309),初始剂量0.5 mg/d,每间隔2 d增加剂量,每次增加1 mg/d,具体剂量根据患者临床情况而定,最大为5 mg/d,疗程12周。治疗期间,不合用其他抗精神病药物及电休克,确有严重焦虑及失眠者可合并服用镇静催眠药、苯二氮卓类药物或苯海索。

1.2.2 疗效评估 治疗前后分别采用阳性与阴性症状量表(Positive and Negative Syndrome Scale, PANSS)和副反应量表(Treatment Emergent Symptom Scale, TESS)、简明精神病量表(Brief Psychiatric Rating Scale, BPRS)、社会功能缺陷筛选量表(social disability screening schedule, SDSS)评定患者临床反应。据PANSS评分评定临床疗效:①

痊愈: PANSS 总减分率 $\geq 75\%$; ②显著进步: PANSS 总减分率 $50\% \sim 74\%$; ③好转: PANSS 总减分率 $25\% \sim 49\%$; ④无效: PANSS 总减分率 $< 25\%$ 。

1.2.3 酶联免疫吸附法检测患者血清蛋白 清晨空腹采集2组患者静脉血 10 mL, 2 000 rpm/min 离心 15 min, 留取血清待检。采用酶联免疫吸附法 (enzyme linked immunosorbent assay, ELISA) 检测患者治疗前后血清中通路蛋白 (PI3K、AKT 和 mTOR) 和细胞因子 (BDNF、NGF、TNF- α 和 IL-1 β) 的浓度变化。所有操作均严格按照 ELISA 试剂盒 (购于美国 Millipore 公司) 说明书进行操作, 酶标测试仪 (购于美国 Bio-Tek 公司) 在 450 nm 处读数。

1.3 统计学处理

采用 SPSS 22.0 软件处理数据, 计量资料以 (均数 $\pm$ 标准差) 表示, t 检验; 计数资料以率表示, χ^2 检验。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 2组疗效比较

治疗后, 对照组痊愈 12 例 (32.50%), 显著进步 11 例 (40.00%), 好转 6 例 (27.50%), 无效 11 例 (72.20%); 研究组痊愈 22 例 (60.00%), 显著进步 12 例 (35.00%), 好转 3 例 (5.00%), 无效 3 例 (95.00%)。研究组的临床疗效优于对照组, 差异有统计学意义 ($\chi^2=8.556, P=0.036$)。

2.2 2组临床评分比较

治疗后, 与对照组相比, 研究组的 PANSS、BPRS、SDSS 评分明显降低, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。2 组 TESS 评分比较差异无统计学意义 ($P > 0.05$), 见表 1。

2.3 2组血清PI3K、AKT和mTOR浓度在治疗前后的变化

治疗后, 与对照组相比, 研究组的血清 PI3K、AKT 和 mTOR 浓度明显降低, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$), 见表 2。

2.4 2组血清BDNF、NGF、TNF-α和IL-1β浓度在治疗前后的变化

治疗后, 与对照组相比, 研究组的血清 BDNF 和 NGF 浓度明显升高, TNF- α 和 IL-1 β 浓度显著降低, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$), 见表 2。

3 讨论

癫痫与精神障碍均是常见疾病, 如果癫痫性精神障碍未得到妥善治疗则易发展为慢性疾病, 对患者和家属的身心健康、生活工作均造成不良影响, 带来沉重的负担。研究表明, 癫痫及其所致精神障碍的发病机理异常复杂, 可由脑内神经元内的炎症反应、氧化应激损伤、细胞内钙离子超载和谷氨酸的兴奋性毒性等多种机制诱导。BDNF 作为神经营养因子的家族中一员, 分布在中枢神经系统、周围神经系统、内分泌系统等广泛区域内, 具有维持和促进 5-羟色胺 (5-hydroxytryptamine, 5-HT) 和多巴胺 (dopamin, DA) 能神经元细胞的生长增殖和分化, 增加突触可塑性, 修复受损神经元, 改善患者学习、记忆和认知的作用^[8,9]。NGF 是一种可调节周围和中枢神经元生长发育的神经生长因子, 主要维持神经元的生存和存活、营养和促突起生长, 具有促进再生神经功能恢复的作用^[10,11]。有研究表明, 脑卒中患者血清 BDNF 含量水平与患者神经功能受损的程度呈明显负性相关。本研究结果表明, 利培酮联合拉莫三嗪药物治疗可明显降低患者血清 PI3K、AKT 和 mTOR 浓度, 降低炎症因子 TNF- α 和 IL-1 β 浓度以缓解炎症反应, 并且调节患者体内 BDNF 和血清 NGF 来改善癫痫所致精神障碍。主要是由于 BDNF 和血清 NGF 参与

表1 2组临床评分比较(分, $\bar{x} \pm s$)

组别		例数	PANSS	TESS	BPRS	SDSS
对照组	治疗前	40	85.38 $\pm$ 8.49	/	59.65 $\pm$ 6.43	11.25 $\pm$ 1.23
	治疗后	40	46.36 $\pm$ 5.17 ^①	8.08 $\pm$ 1.69	38.74 $\pm$ 4.18 ^①	9.62 $\pm$ 1.17 ^①
研究组	治疗前	40	85.47 $\pm$ 8.32	/	54.36 $\pm$ 6.50	11.32 $\pm$ 1.20
	治疗后	40	42.13 $\pm$ 4.86 ^{①②}	7.91 $\pm$ 1.73	26.52 $\pm$ 4.27 ^{①②}	5.34 $\pm$ 0.58 ^{①②}

注: 与治疗前比较, ^① $P < 0.05$; 与对照组比较, ^② $P < 0.05$

表2 2组血清细胞通路蛋白及细胞因子浓度在治疗前后的变化 (ng/mL, $\bar{x} \pm s$)

组别		例数	PI3K	AKT	mTOR
对照组	治疗前	40	11.23 $\pm$ 1.08	15.29 $\pm$ 1.25	6.63 $\pm$ 0.84
	治疗后	40	8.67 $\pm$ 1.14 ^①	12.52 $\pm$ 1.23	5.17 $\pm$ 0.53 ^①
研究组	治疗前	40	11.34 $\pm$ 1.12	15.18 $\pm$ 1.18	6.72 $\pm$ 0.78
	治疗后	40	6.58 $\pm$ 0.76 ^{①②}	10.20 $\pm$ 1.17 ^②	4.35 $\pm$ 0.45 ^{①②}

组别		BDNF	NGF	TNF- α	IL-1 β
对照组	治疗前	24.86 $\pm$ 3.27	9.37 $\pm$ 2.08	35.69 $\pm$ 4.23	24.16 $\pm$ 2.13
	治疗后	28.33 $\pm$ 5.34 ^①	12.53 $\pm$ 2.17 ^①	32.13 $\pm$ 4.19 ^①	20.55 $\pm$ 2.17 ^①
研究组	治疗前	25.14 $\pm$ 3.25	9.46 $\pm$ 2.13	35.72 $\pm$ 4.05	24.21 $\pm$ 2.09
	治疗后	32.49 $\pm$ 4.92 ^{①②}	15.67 $\pm$ 2.40 ^{①②}	26.72 $\pm$ 4.11 ^{①②}	17.32 $\pm$ 2.15 ^{①②}

注: 与治疗前比较, ^① $P < 0.05$; 与对照组比较, ^② $P < 0.05$

精神障碍的发病及病理过程,活化的BDNF和NGF通过调控经典的细胞信号转导通路PI3K/mTOR,参与癫痫所致精神障碍患者脑内的炎症反应、氧化应激、细胞增殖和凋亡等生理病理过程,调节细胞内TNF- α 和IL-1 β 的释放进而加重炎症反应^[12-14]。研究表明,P13K蛋白通过调节神经元TSC1、TSC2、p-mTOR、p-4E-BP1、p-p70S6K和p-S6表达参与难治性癫痫的病理机制。研究发现,二氮嗪(diazoxide,DZ)可通过P13K/Akt信号通路抑制MDA活动,增加SOD水平,降低癫痫诱导的氧化损伤过程。PI3K/Akt/mTOR信号通路与癫痫大鼠的抽搐状态和神经细胞过度增殖有关。由此可见,P13K/Akt/mTOR信号通路与癫痫神经元损伤和修复关系密切。

利培酮是临床上常用的一种非典型抗精神病药物,特异选择性地拮抗脑内5-HT/DA的受体,抑制大脑单胺的产生和分泌,可有效缓解精神障碍的阳性和阴性症状^[15]。拉莫三嗪是一种电压性的Na⁺/Ca²⁺通道阻滞剂,能抑制神经突触病理性释放谷氨酸,稳定神经元细胞膜电位,改善患者的反应速度、智力和认知功能^[16]。研究表明,拉莫三嗪可提高不典型抗精神病药治疗的疗效,且与抗精神病药物共同使用具有协同增效作用。本研究表明,利培酮联合拉莫三嗪药物治疗的疗效明显优于利培酮单独用药疗效,且可有效降低癫痫所致精神障碍患者的PANSS、BPRS、SDSS评分,而2组TESS评分差异无统计学意义,说明联合药物治疗可有效缓解患者的临床症状,但并不增加不良反应。因为利培酮能够增加Akt和GSK3的磷酸化作用,Akt蛋白的同源结构域与P13K生成的脂质第二信使磷脂酰肌醇三磷酸(PTDins3p,PIP3)相互作用,然后促使Akt募集到细胞膜上;Akt在催化磷酸化位点Thr308被3-磷酸肌醇依赖性蛋白激酶1(3-phosphoinositide-dependent protein kinase-1, PDK1)磷酸化,说明利培酮是通过P13K来调节Akt和GSK3p蛋白磷酸化的,进行下游分子信号的调节。除了P13K依赖的Akt激活外,不同类的酪氨酸和丝氨酸/苏氨酸激酶也直接激活Akt并促使其增强信号功能。

综上所述,利培酮联合拉莫三嗪治疗癫痫所致精神障碍的

效果明显优于拉莫三嗪单独治疗,且患者血清中PI3K/mTOR信号通路在其中具有重要作用。但由于本研究样本例数较小,利培酮联合拉莫三嗪治疗癫痫所致精神障碍的主要机制仍需进一步研究证实。

参考文献

[1] 邹显巍,刘爱东,余建萍. 自发性癫痫大鼠皮质和海马中GLT-1、EAAC-1表达[J]. 神经损伤与功能重建, 2016, 11: 293-295.
[2] 杨倩,杨峰,刘文春,等. 恩施地区儿童癫痫与共患病现状及管理策略(附238例回顾分析)[J]. 神经损伤与功能重建, 2016, 11: 569-571.
[3] 田怀平,宗云龙,张金莲,等. 拉莫三嗪添加治疗儿童癫痫的疗效与安全性Meta分析[J]. 西北药学杂志, 2015, 30: 429-432.
[4] 舒忙巧,罗利玲,张婷. 百乐眠胶囊联合氟西汀和利培酮治疗抑郁症的疗效观察[J]. 现代药物与临床, 2016, 9: 1473-1476.
[5] 舒怡,张洪,章军建. PI3K/Akt信号通路在神经系统疾病中的研究进展[J]. 医学综述, 2011, 17: 2732-2735.
[6] 杨帆,昂文平,沈德凯,等. 针刺对戊四唑诱发癫痫大鼠海马PI3K、Akt蛋白表达的影响[J]. 中华中医药学刊, 2012, 30: 1465-1467.
[7] Haitin Y, Carlson AE, Zagotta WN. The structural mechanism of KCNH-channel regulation by the eag domain[J]. Nature, 2013, 19: 441-442.
[8] 方阅,朱蓓琳,张渊. 隐丹参酮对脂多糖诱导肝硬化大鼠肝性脑病的改善作用研究[J].现代药物与临床, 2016, 9: 11-16.
[9] 张海荣,鄢高亮,孔文杰,等. 冠心病合并2型糖尿病患者血清BDNF的浓度变化及临床意义[J]. 东南大学学报(医学版), 2016, 3: 360-364.
[10] 詹传华,汪宏良,李艳. 乳腺癌患者血浆神经生长因子和神经生长因子受体检测的临床意义[J]. 检验医学与临床, 2016, 4: 485-486, 489.
[11] 邱毅,吴波,白昌睿,等. 脑卒中患者血清Hcy、NSE、PAF水平变化及临床意义[J]. 疑难病杂志, 2016, 15: 347-350.
[12] 马欣,王蕊. 胰岛素通过PI3K/AKT/GSK3通路促多囊卵巢综合征患者子宫内膜病变机制的研究[J]. 标记免疫分析与临床, 2015, 4: 330-334.
[13] 吴学敏,唐新征,刘学耀. 益气化痰法对糖尿病肾病大鼠PI3K/Akt通路影响的实验研究[J]. 四川中医, 2016, 1: 48-51.
[14] 章显宝,汪珉,王震,等. 项从刺针法对缺血性脑卒中后遗症大鼠BDNF、NGF以及神经行为学的影响[J]. 上海针灸杂志, 2014, 33: 181-184.
[15] 张子平,谢元元. 利培酮合并拉莫三嗪治疗难治性精神分裂症疗效观察[J]. 中国误诊学杂志, 2010, 10: 6133-6133.
[16] 施万平,李生苹,刘素梅,等. 拉莫三嗪对精神分裂症阴性症状的辅助治疗作用[J]. 临床精神医学杂志, 2010, 20: 117-118.

(本文编辑:王晶)



(上接第240页)

of directly detected patent foramen ovale in migraine with aura [J]. Neurology, 2005, 65: 1415-1418.
[31] Sztajzel R, Genoud D, Roth S, et al. Patent foramen ovale, a possible cause of symptomatic migraine: a study of 74 patients with acute ischemic stroke [J]. Cerebrovasc Dis, 2003, 13: 102-106.
[32] Anzola GP, Magoni M, Guindani M, et al. Potential source of cerebral embolism in migraine with aura: a transcranial Doppler study [J]. Neurology, 1999, 52: 1622-1625.
[33] Sette MD, Angeli S, Leandri M, et al. Migraine with aura and right-to-left shunt on transcranial Doppler: a case-control study [J]. Cerebrovasc Dis, 1998, 8: 327-330.
[34] Shi YJ, Lv J, Han XT, et al. Migraine and percutaneous patent foramen ovale closure: a systematic review and meta-analysis [J]. Bmc Cardiovasc Disord, 2017, 17: 203.
[35] Tobis JM, Charles A, Silberstein SD, et al. Percutaneous Closure of Patent Foramen Ovale in Patients With Migraine: The PREMIUM Trial [J]. J Am Coll Cardiol, 2017, 70: 2766-2774.

[36] Hildick-Smith D, Williams TM. Patent Foramen Ovale and Migraine Headache.[J]. Interv Cardiol Clin, 2017, 6: 539-545.
[37] Lip PZ, Lip GY. Patent foramen ovale and migraine attacks: a systematic review [J]. Am J Med, 2014, 127: 411-420.
[38] Olsen TS. Pathophysiology of the migraine aura: the spreading depression theory.[J]. Brain, 1995, 118: 307-308.
[39] 王水平,马文林. 卵圆孔未闭与偏头痛研究进展[J]. 检验医学与临床, 2016, 13: 3421-3423.
[40] Naqvi TZ, Rafie R, Daneshvar S. Original Investigations. Potential faces of patent foramen ovale (PFO PFO).[J]. Echocardiography, 2010, 27: 897-907.
[41] Butera G, Biondizoccai GG, Carminati M, et al. Systematic review and meta-analysis of currently available clinical evidence on migraine and patent foramen ovale percutaneous closure: much ado about nothing?[J]. Catheter Cardiovasc Interv, 2010, 75: 494-504.
[42] 田大臣,陈旺,田茜,等. 卵圆孔封堵术治疗偏头痛合并右向左分流的临床研究[J]. 神经损伤与功能重建, 2019, 14: 173-175.

(本文编辑:王晶)