

·综述·

外周血单个核细胞在精神分裂症中的作用

黄俊洁,王惠玲

作者单位
武汉大学人民医院
精神卫生中心
武汉 430061
收稿日期
2022-07-20
通讯作者
王惠玲
hlwang@whu.edu.cn

摘要 精神分裂症是一种复杂且病因未明的慢性精神疾病,目前诊断主要依据患者的临床表现、医生对症状的观察及评估,缺乏客观的生物学指标,导致临床诊断存在一定困难。近年来,有研究发现免疫炎症反应在精神分裂症的发病机制中发挥作用,通过抗炎治疗后部分患者的精神分裂症症状可在一定程度上缓解,免疫细胞在精神疾病诊疗中的作用逐渐受到重视。本文主要综述外周血单个核细胞作为探索精神分裂症生物标志物的载体在疾病发病机制中的作用及潜在的诊断意义,以期增加对精神分裂症免疫表型理解。
关键词 外周血单个核细胞;精神分裂症;免疫反应;诊断标记物
中图分类号 R741;R741.02;R749 **文献标识码** A **DOI** 10.16780/j.cnki.sjssgncj.20210856
本文引用格式:黄俊洁,王惠玲.外周血单个核细胞在精神分裂症中的作用[J].神经损伤与功能重建,2023,18(4): 220-222.

The Role of Peripheral Blood Mononuclear Cells in Schizophrenia HUANG Jun-jie, WANG Hui-ling. Department of Psychiatry, Renmin Hospital of Wuhan University, Wuhan 430061, China
Abstract Schizophrenia is a complex chronic mental disease with unknown etiology. At present, the diagnosis is mainly based on the clinical manifestations of patients and the observation and evaluation of symptoms by doctors. There is a lack of objective biological indicators. The validity and reliability of its diagnosis still exist. In recent years, studies have found that immune inflammation plays a role in the pathogenesis of schizophrenia. After anti-inflammatory treatment, the symptoms of some patients with schizophrenia can be alleviated to a certain extent. The role of immune cells in diagnosing and treating mental diseases has gradually been paid more attention. This review focuses on the role and potential diagnostic significance of peripheral blood mononuclear cells (PBMCs) as carriers of biomarkers in the pathogenesis of schizophrenia, which is helpful to understand the immunophenotype of schizophrenia.
Keywords peripheral blood mononuclear cells; schizophrenia; immune reaction; diagnostic markers

精神分裂症是指以明显的阳性症状、阴性症状、精神运动性障碍及现实检验能力严重受损为特征的一组精神障碍^[1]。该病常起病于成年早期,其明显的功能损害和慢性化病程不仅使患者本人生活质量下降,还给家庭和社会带来沉重的负担^[2]。精神分裂症病因及发病机制不明,可能与遗传因素、神经发育异常、神经生化功能改变以及社会心理因素等有关^[3]。

有研究发现,免疫系统和大脑中枢之间的相互作用会导致情绪、认知和行为的改变^[4]。不同疾病阶段的精神分裂症患者外周血中均有免疫系统异常,如细胞因子水平的变化和免疫细胞数量及激活状态的改变^[5]。一些临床研究提示抗精神药物联合非甾体类抗炎药或具有抗炎特性的药物治疗后,精神分裂症患者的症状有改善^[6]。因此,对外周血免疫细胞的研究可能有助于临床医生制定合理的个体化治疗方案,预测患者疾病的转归和预后。

外周血单个核细胞(peripheral blood mononuclear cells, PBMCs)主要包括淋巴细胞和单核细胞。其作为免疫细胞的代表,常用于发病机制的研究和免疫治疗效果的评价,具有易获取、储存方便、检测成本低等优点^[7]。本文主要综述精神分裂症

PBMCs 方面的研究,为进一步了解其在精神分裂症研究中的应用提供参考依据。

1 PBMCs数目的改变

Jackson 等^[8]近期的一项 Meta 分析显示,在所有的研究中,精神分裂症患者与正常对照组的淋巴细胞计数没有显著差异,但单核细胞计数显著增加,这一发现不受年龄、性别、体重指数及吸烟的影响。Mazza 等^[9]的 Meta 分析发现单核细胞与淋巴细胞之比增加。此外,有研究证实升高的单核细胞是阳性和阴性症状量表(positive and negative symptom scale, PANSS)总分的预测因子^[10]。因此,单核细胞计数升高可能是精神分裂症患者存有炎症反应激活的标志之一。

在不同的疾病阶段,淋巴细胞的亚型数目也可能存在差异。Cigdem 等^[11]的探索性研究表明,精神分裂症患者 PBMCs 中表达 Foxp3 的调节性 T 细胞(regulatory cells, Treg)水平降低, Foxp3 是决定 Treg 分化及功能的关键性转录调控蛋白,对 Treg 细胞的免疫抑制功能至关重要。成熟 Treg 中 Foxp3 缺失会导致其免疫抑制功能丧失并转化为产生促炎性细胞因子的效应性 T 细胞^[12]。在一项针对首发精神

分裂症患者的研究发现,与健康对照组相比,患者体内Th17细胞明显增高,且该细胞比例与PANSS总数呈正相关,治疗后Th17细胞水平下降;提示部分精神分裂症患者Th17细胞计数与症状严重程度相关。还有研究发现精神分裂症患者自然杀伤细胞(natural killer cell,NK)水平降低,经过系统药物治疗后细胞计数可回升,但仍低于正常水平。这种变化还存在性别差异,经统计学校正后,在经过药物治疗的患者群组和未经药物治疗的群组中,女性患者中NK细胞水平降低更普遍^[13]。这些淋巴细胞亚型计数的改变可能为制定个性化治疗方案提供参考。

2 PBMCs 活性状态的改变

在各种自身免疫性疾病中,已发现B淋巴细胞活化因子水平升高,但在精神分裂症患者,该因子血清水平下降^[14]。有研究检测精神分裂症患者和健康对照的全血甲基化情况发现与B细胞激活高度相关的基因LAX1处于高甲基化状态^[15]。提示精神分裂症患者B淋巴细胞的活化状态下降。与之类似的还有NK细胞的活性状态,有研究显示精神分裂症患者NK细胞活性显著降低^[13]。Tarantino等^[16]的研究提示首发精神分裂症患者NK细胞表达活化标志物人类白细胞DR抗原(human leucocyte antigen-DR,HLA-DR)的频率低于正常对照。另外,精神分裂症NK细胞活性与中枢系统多巴胺活性改变有关。初级和次级淋巴器官都含有高水平的多巴胺能神经末梢,NK细胞可表达多巴胺受体,刺激D2受体可能会减弱NK细胞活性^[17]。

Cigdem等^[11]的研究还发现精神分裂症患者活化的T细胞(CD4⁺CD25⁺)比例高于正常对照,在体外刺激条件下,精神分裂症患者Th1、Th2、Th17产生促炎性因子的趋势增强。在单核-巨噬细胞方面,有研究显示首发精神分裂症患者和复发性精神分裂症患者单核细胞趋化蛋白-1(monocyte chemoattractant protein-1,MCP-1)水平升高,该因子可激活单核细胞和巨噬细胞,导致精神分裂症患者体内单核-巨噬细胞的活性增加^[18]。从细胞器层面而言,精神分裂症患者存在单核细胞的核仁面积、线粒体和溶酶体面积以及溶酶体数量均显著增加,而溶酶体参与炎症和免疫反应的关键环节。单核细胞的活化程度反映精神分裂症患者体内炎症反应,与精神病症状的发生和加重有关^[19]。

据报告仅有35%~50%的精神分裂症患者中存在低水平的炎症,因此抗炎治疗并非适用于所有的精神分裂症患者。利用PBMCs计数及活化状态甄别精神分裂症患者体内是否有炎症反应激活,可为精神分裂症患者的抗炎治疗提供参考。

3 基于PBMCs的诊断及预后

Goldsmith等^[21]的Meta分析比较精神分裂症、双相障碍和重性抑郁障碍中细胞因子的改变,发现3种疾病急性期白细胞介素(interleukin,IL)-6、肿瘤坏死因子(tumor necrosis factor,TNF)- α 、IL-1RA和可溶性白细胞介素受体(soluble interleukin receptor,sIL-2R)均升高,这些细胞因子受NF- κ B调节。鉴于精神分裂症、双相障碍和重性抑郁障碍在细胞因子的改变上具有相似性,作者建议通过对PBMC的表现进行精神疾病免疫分

型,建立跨越临床诊断的精神病免疫表型。PBMCs中MicroRNA(miRNA)表达和DNA甲基化模式改变也具有一定诊断价值^[22]。miRNA是一种小型非编码RNA,通过与特定的mRNA结合在转录后的基因调控中发挥作用。有研究发现在精神分裂症患者PBMCs中miR-212、miR-34a和miR-30e等表达量增加,其作为诊断性生物标志物敏感性和特异性分别为81.8%和68%^[23]。Kalayasiri等^[24]招募31例偏执型精神分裂症患者、94例由药物滥用引起的偏执型精神分裂症患者和163名正常对照,研究发现偏执型精神分裂症患者的LINE-1部分甲基化模式发生了非常显著的变化,其敏感性为51.6%,特异性为97.5%。基于表观遗传学的改变,PBMCs指标异常可用于区分精神分裂症患者的疾病状态。

另外,PBMCs还可为精神分裂症患者的代谢改变提供可行的替代模型,与临床结局或药物治疗的代谢副反应分层相关。Lago等^[24]发现仅在精神分裂症患者的单核细胞中葡萄糖转运体(glucose transporter, GLUT)1减少。GLUT1为血脑屏障中主要的葡萄糖转运蛋白,其表达减少证明精神分裂症患者体内存有葡萄糖摄取和能量代谢缺陷,这些改变可通过突触剪切和谷氨酸循环影响神经递质传递,从而影响认知功能。该结果可使单核细胞用于研究包括大脑在内的糖代谢途径异常。另外,作者还验证单核细胞中胰岛素受体的改变可预测药物治疗早期临床症状的缓解程度,而CD4⁺T细胞中脂肪酸转移酶表达量增加与早期代谢副反应呈正相关^[25]。因此,PBMCs的相关指标有潜力成为预测精神分裂症的临床结局及代谢副反应的生物标志物。

4 PBMCs在中枢神经系统中的作用

有证据表明精神分裂症可能是一类神经免疫性疾病。在健康状态下,免疫细胞进入脑实质结构受到血脑屏障等多种特殊细胞结构的限制。当处于疾病状态时,血脑屏障可发生结构和功能上的改变。目前认为精神分裂症患者血脑屏障通透性增加可能与炎症相关^[26]。上文中提到精神分裂症患者体内Th17存活化可能性。IL-17作为Th17标志性的细胞因子,一方面可直接进入血脑屏障增强小胶质细胞功能,促进中枢神经系统炎症反应;另一方面IL-17还可影响中枢神经系统活性氧自由基(reactive oxygen species,ROS)的产生^[27,28]。ROS在调控小胶质细胞表型极化中发挥关键作用。小胶质细胞在生理条件下处于静息态(M0),发挥免疫监视作用。在刺激条件下,小胶质细胞迅速激活,可分为经典激活型(M1)小胶质细胞和替代激活型(M2)小胶质细胞。M1型小胶质细胞可释放促炎因子和毒性物质杀灭病原体,M2型小胶质细胞可促进组织修复和再生实现对神经的保护作用。过高的ROS水平可促进小胶质细胞由M0向M1型转变,过度激活中枢系统炎症反应。但Fabiana等^[29]发现在中枢神经系统中Treg可直接降低小胶质细胞上促炎标记物的表达,减少促炎性细胞因子释放,这种免疫抑制状态可能与IL-2/STAT5信号通路有关。这些研究表明需进一步探索PBMCs对中枢神经系统免疫功能的影响,明确精神分裂症患者急性发作期及缓解期大脑内炎症反应的病理生理作用。

5 总结和展望

PBMCs及其分泌的细胞因子也可作为精神分裂症患者免疫状态的生物标志物,具有临床上易获取、检测方法多样、试验技术应用范围广泛、结果客观等优点,可以反映患者的免疫状态;但哪些指标提示患者抗炎治疗有利及抗炎治疗的不利,抗炎治疗的利与弊,有待继续研究。此外,还可进一步研究精神分裂症患者PBMCs中哪些免疫指标具有高度特异性和敏感性,提高精神分裂症诊断信度及效度。

综上所述,精神分裂症患者PBMCs中淋巴细胞亚型及单核细胞计数存有差异,且均有不同程度的活化状态改变,在此基础上存在具有诊断和预测疾病转归的特异性蛋白及基因。因此有必要深入研究其在精神分裂症治疗中的作用,实现精神分裂症患者个体化免疫治疗,也为探索炎症反应在精神分裂症发病机制中的作用提供更多研究证据。

参考文献

[1] McCutcheon RA, Reis Marques T, Howes OD. Schizophrenia-An Overview[J]. JAMA Psychiatry, 2020, 77: 201-210.

[2] Vigo D, Thornicroft G, Atun R. Estimating the true global burden of mental illness[J]. Lancet Psychiatry, 2016, 3: 171-178.

[3] Khandaker GM, Dantzer R. Is there a role for immune-to-brain communication in schizophrenia[J]? Psychopharmacology (Berl), 2016, 233: 1559-1573.

[4] Dantzer R, O' Connor JC, Freund GG, et al. From inflammation to sickness and depression: when the immune system subjugates the brain[J]. Nat Rev Neurosci, 2008, 9: 46-56.

[5] Muller N. Inflammation in Schizophrenia: Pathogenetic Aspects and Therapeutic Considerations[J]. Schizophr Bull, 2018, 44: 973-982.

[6] Zhang L, Zheng H, Wu R, et al. Minocycline adjunctive treatment to risperidone for negative symptoms in schizophrenia: Association with pro-inflammatory cytokine levels[J]. Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry, 2018, 85: 69-76.

[7] Mosallaei M, Ehtesham N, Rahimirad S, et al. PBMCs: a new source of diagnostic and prognostic biomarkers[J]. Arch Physiol Biochem, 2022, 128: 1081-1087.

[8] Jackson AJ, Miller BJ. Meta-analysis of total and differential white blood cell counts in schizophrenia[J]. Acta Psychiatr Scand, 2020, 142: 18-26.

[9] Mazza MG, Lucchi S, Rossetti A, et al. Neutrophil-lymphocyte ratio, monocyte-lymphocyte ratio and platelet-lymphocyte ratio in non-affective psychosis: A meta-analysis and systematic review[J]. World J Biol Psychiatry, 2020, 21: 326-338.

[10] Miller BJ, Buckley PF, Mcevoy JP. Inflammation, substance use, psychopathology, and cognition in phase 1 of the clinical antipsychotic trials of intervention effectiveness study[J]. Schizophr Res, 2018, 195: 275-282.

[11] Sahbaz C, Zibandey N, Kurtulmus A, et al. Reduced regulatory T cells with increased proinflammatory response in patients with schizophrenia[J]. Psychopharmacology (Berl), 2020, 237: 1861-1871.

[12] Williams LM, Rudensky AY. Maintenance of the Foxp3-dependent developmental program in mature regulatory T cells requires continued expression of Foxp3[J]. Nat Immunol, 2007, 8: 277-284.

[13] Karpinski P, Frydecka D, Sasiadek MM, et al. Reduced number of peripheral natural killer cells in schizophrenia but not in bipolar disorder [J]. Brain Behav Immun, 2016, 54: 194-200.

[14] El KY, Samoud S, Mtiraoui A, et al. Increased Interleukin-17 and decreased BAFF serum levels in drug-free acute schizophrenia[J]. Psychiatry Res, 2015, 225: 58-63.

[15] Liu J, Chen J, Ehrlich S, et al. Methylation patterns in whole blood correlate with symptoms in schizophrenia patients[J]. Schizophr Bull, 2014, 40: 769-776.

[16] Tarantino N, Leboyer M, Bouleau A, et al. Natural killer cells in first-episode psychosis: an innate immune signature[J]? Mol Psychiatry, 2021, 26: 5297-5306.

[17] Zhao W, Huang Y, Liu Z, et al. Dopamine receptors modulate cytotoxicity of natural killer cells via cAMP-PKA-CREB signaling pathway[J]. PLoS One, 2013, 8: e65860.

[18] Frydecka D, Krzystek-Korpacka M, Lubeiro A, et al. Profiling inflammatory signatures of schizophrenia: A cross-sectional and meta-analysis study[J]. Brain Behav Immun, 2018, 71: 28-36.

[19] Uranova NA, Bonartsev PD, Androsova LV, et al. Impaired monocyte activation in schizophrenia: ultrastructural abnormalities and increased IL-1beta production[J]. Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci, 2017, 267: 417-426.

[20] Goldsmith DR, Rapaport MH, Miller BJ. A meta-analysis of blood cytokine network alterations in psychiatric patients: comparisons between schizophrenia, bipolar disorder and depression[J]. Mol Psychiatry, 2016, 21: 1696-1709.

[21] Liu S, Zhang F, Wang X, et al. Diagnostic value of blood-derived microRNAs for schizophrenia: results of a meta-analysis and validation[J]. Sci Rep, 2017, 7: 15328.

[22] Sun XY, Lu J, Zhang L, et al. Aberrant microRNA expression in peripheral plasma and mononuclear cells as specific blood-based biomarkers in schizophrenia patients[J]. J Clin Neurosci, 2015, 22: 570-574.

[23] Kalayasiri R, Krajak K, Mutirangura A, et al. Paranoid schizophrenia and methamphetamine-induced paranoia are both characterized by a similar LINE-1 partial methylation profile, which is more pronounced in paranoid schizophrenia[J]. Schizophr Res, 2019, 208: 221-227.

[24] Lago SG, Tomasik J, van Rees GF, et al. Exploring cellular markers of metabolic syndrome in peripheral blood mononuclear cells across the neuropsychiatric spectrum[J]. Brain Behav Immun, 2021, 91: 673-682.

[25] Najjar S, Pahlajani S, De Sanctis V, et al. Neurovascular Unit Dysfunction and Blood-Brain Barrier Hyperpermeability Contribute to Schizophrenia Neurobiology: A Theoretical Integration of Clinical and Experimental Evidence[J]. Front Psychiatry, 2017, 8: 83.

[26] Kawanokuchi J, Shimizu K, Nitta A, et al. Production and functions of IL-17 in microglia[J]. J Neuroimmunol, 2008, 194: 54-61.

[27] Huppert J, Closhen D, Croxford A, et al. Cellular mechanisms of IL-17-induced blood-brain barrier disruption[J]. FASEB J, 2010, 24: 1023-1034.

[28] Corsi-Zuelli F, Deakin B. Impaired regulatory T cell control of astroglial overdrive and microglial pruning in schizophrenia[J]. Neurosci Biobehav Rev, 2021, 125: 637-653.

(本文编辑:唐颖馨)