

文章编号 1006-8147(2019)01-0063-03

论 著

## 氟西汀辅助治疗前后精神分裂症患者外周血 miR-181b 表达差异研究

杜彬<sup>1,2</sup>;杨建立<sup>3</sup>

(1.天津医科大学研究生院,天津 300070,2.天津市安定医院精神科,天津 300222,3.天津医科大学总医院临床心理科,天津 300052)

**摘要** 目的:探讨氟西汀治疗精神分裂症的疗效及对患者外周血 miR-181b 表达的影响。方法:选取我院 2016 年 5 月-2017 年 5 月收治的精神分裂症患者 160 例,按照随机数字表法均分为观察组和对照组,每组 80 例。对照组患者给予抗精神病药物治疗,观察组患者在此基础上加用氟西汀治疗。治疗 8 周后检测两组患者的 miR-181b 表达水平,观察两组患者生活质量评分变化并记录不良反应的发生情况。结果:治疗前两组患者 miR-181b 表达水平比较,差异无统计学意义( $P>0.05$ );同组治疗前后相比,两组患者 miR-181b 表达水平均显著降低( $P<0.05$ ),观察组明显低于对照组,两组之间具有显著性差异( $P<0.05$ )。治疗前两组患者的生活质量评分比较,差异无统计学意义( $P>0.05$ );治疗后两组患者的生活质量评分均高于治疗前,且观察组明显高于对照组,差异均有统计学意义( $P<0.05$ )。观察组不良反应发生率与对照组比较,差异无统计学意义( $P>0.05$ )。结论:氟西汀可通过调控患者外周血 miR-181b 的表达从而发挥其抗精神病的作用,有利于提高患者的生活质量。

**关键词** 氟西汀;精神分裂症;miR-181b

**中图分类号** R749.3

**文献标志码** A

### Study on the difference of miR-181b expression in patients with schizophrenia before and after fluoxetine treatment

DU Bin<sup>1,2</sup>; YANG Jian-Li<sup>3</sup>

(1. Graduate School, Tianjin Medical University, Tianjin 300070 China; 2. Department of Psychiatry, Tianjin Anding Hospital, Tianjin 300222, China; 3. Department of Clinical Psychology, General Hospital, Tianjin Medical University, Tianjin 300052, China)

**Abstract Objective:** To explore the effect of fluoxetine in the treatment of schizophrenia and its effect on the expression of miR-181b in patients. **Methods:** One hundred and sixty cases of schizophrenia patients were randomly divided into observation group and control group in our hospital from May 2016 to May 2017, and each group had 80 cases. The patients in the control group were treated with antipsychotic drugs, and the patients in the observation group were treated with fluoxetine on this basis. After 8 weeks of treatment, the levels of miR-181b expression in the two groups were detected, and the quality of life scores of the two groups was observed and the incidence of adverse reactions was recorded. **Results:** There was no significant difference in the levels of miR-181b expression between the two groups before treatment ( $P>0.05$ ). Comparison in the same group before and after treatment showed the miR-181b expression levels of the two groups were significantly lower, and the observation group was significantly lower than that in the control group. Difference was statistically significant in the two groups ( $P<0.05$ ). Before treatment, there was no significant difference in the life quality between the two groups ( $P>0.05$ ). After treatment, the life quality scores of the two groups were higher than those before treatment, and the observation group was significantly higher than that of the control group. The difference was statistically significant ( $P<0.05$ ). The incidence of adverse reactions in the observation group was not significantly different from that in the control group ( $P>0.05$ ). **Conclusion:** Fluoxetine can improve life quality of the patients and exert its antipsychotic effect by regulating the expression of miR-181b in patients.

**Key words** fluoxetine; schizophrenia; miR-181b

精神分裂症是精神科常见的致残性疾病之一,主要表现为行为、感知觉、思维、情感等方面障碍,与周边环境难以协调。由于精神分裂症多发生于青壮年人群,常迁延难愈、反复发作,使其丧失劳动能力和生活自理能力,也给其家庭造成巨大的痛苦<sup>[1]</sup>。

氟西汀是临床常用的抗抑郁药物,属于选择性 5-羟色胺再摄取抑制剂,通过阻断突触前膜对 5-羟色胺的再摄取而发挥抗抑郁作用,有助于改善精神分裂症患者的阴性症状<sup>[2]</sup>。

目前精神分裂症的发病机制尚未完全阐明,已有的研究认为与神经递质异常分泌、免疫异常等密切相关。随着研究的不断深入,微小 RNA 在精神分

作者简介 杜彬(1984-),男,硕士在读,主治医师,研究方向:精神病与精神卫生学;通信作者:杨建立, E-mail: 2173961183@qq.com。

裂症的发病过程中的作用受到重视<sup>[3]</sup>。有研究发现,精神分裂症患者体内 miR-181b 高表达,提出 miR-181b 高表达可能参与精神分裂症的发生和进展<sup>[4]</sup>。氟西汀可改善精神分裂症患者症状已得到临床验证,但其对 miR-181b 表达的影响临床研究较少。本研究探讨了氟西汀治疗精神分裂症的疗效及对患者外周血 miR-181b 表达的影响,现将结果报道如下。

## 1 资料与方法

**1.1 一般资料** 选取我院 2016 年 5 月-2017 年 5 月收治的精神分裂症患者 160 例,随机分为观察组和对照组,每组 80 例。对照组患者给予抗精神病药物治疗,观察组患者在此基础上加用氟西汀治疗。观察组中男 42 例,女 38 例,平均年龄( $43.25 \pm 3.39$ )岁,平均病程( $6.63 \pm 0.57$ )年,PANSS 评分( $98.53 \pm 12.46$ )分。对照组中男 39 例,女 41 例,平均年龄( $44.73 \pm 3.42$ )岁,平均病程( $6.75 \pm 0.41$ )年,PANSS 评分( $97.41 \pm 12.38$ )分。两组患者在性别、年龄、病程等一般资料方面差异无统计学意义( $P > 0.05$ ),具有可比性。

### 1.2 纳入排除标准

**1.2.1 纳入标准** (1)符合精神分裂症诊断标准<sup>[5]</sup>;(2)首发或入组前 3 个月未服抗精神药物,未接受免疫抑制治疗;(3)该研究已通过所在单位伦理委员会审查;(4)患者及家属知情同意并配合治疗。

**1.2.2 排除标准** (1)合并其他精神疾病;(2)合并脑外伤等躯体疾病;(3)患者有酗酒或药物滥用史;(4)患者 1 个月内有输血史。

### 1.3 治疗方法

**1.3.1 对照组** 患者给予抗精神病药物治疗,口服利培酮(西安杨森制药有限公司,国药准字 H20160309)治疗,起始剂量 1 mg,每日 1 次,1 周后将剂量加大到每日 2 mg,第 2 周加量到每日 4~6 mg,根据病情变化调整剂量,连续治疗 8 周。

**1.3.2 观察组** 患者在此基础上加用氟西汀治疗。口服盐酸氟西汀分散片(礼来苏州制药有限公司,国药准字 J20160029)治疗,剂量为 20~40 mg/d,顿服。两组均连续治疗 8 周。

**1.4 观察指标及检查方法** 观察并比较两组研究对象 miR-181b 表达水平、生活质量评分、不良反应发生率。

分别于治疗前、治疗 8 周后抽取患者空腹静脉血,3 000 r/min 离心后加入淋巴细胞分离液,分离单个核细胞,冻存于 $-80^{\circ}\text{C}$ 冰箱。统一进行 miRNA 提取,试剂盒为德国 Qiagen 公司产品。按照 miRNA 第

一链合成试剂盒指示完成 miRNA cDNA 合成。采用实时荧光定量 PCR 检测 miR-181b 表达,检测仪器为美国 ABI 公司 9700 型 PCR 仪。

**1.5 评分标准** 生活质量评分采用 GQOLI-74 进行评价,该问卷包括躯体功能、心理功能、社会功能、物质生活状态 4 个维度:前 3 个维度各有 5 个因子,物质生活维度 4 个因子,物质生活状态 1 个因子。统计分析指标包括总分、维度分、因子分,均以正向计分的结果参与分析,即评分越高,生活质量越好。

**1.6 统计学方法** 选用统计学软件 SPSS21.0 对研究数据进行分析 and 处理,计量资料采用  $\bar{x} \pm s$  进行统计描述,计数资料采用  $\chi^2$  检验;组间比较采用  $t$  检验; $P < 0.05$  表示差异具有统计学意义。

## 2 结果

**2.1 两组患者治疗前后 miR-181b 表达水平比较** 结果显示,治疗前两组患者 miR-181b 表达水平比较,差异无统计学意义( $P > 0.05$ );同组治疗前后相比,两组患者 miR-181b 表达水平均显著降低( $P < 0.05$ ),观察组明显低于对照组,两组之间具有显著性差异( $P < 0.05$ )。见表 1。

表 1 两组患者治疗前后 miR-181b 表达水平比较( $\bar{x} \pm s$ )

Tab 1 Comparison of miR-181b expression levels between patients before and after treatment in two groups( $\bar{x} \pm s$ )

组别	时间	观察组	对照组	$t$	$P$
miR-181b	治疗前	15.01 $\pm$ 2.71	14.97 $\pm$ 2.43	0.741	0.302
	治疗后	10.26 $\pm$ 2.48	11.83 $\pm$ 2.76	7.283	0.021
$t$		8.536	9.154		
$P$		0.014	0.008		

**2.2 两组患者治疗前后生活质量评分比较** 结果显示,治疗前两组患者的生活质量评分比较,差异无统计学意义( $P > 0.05$ );治疗后两组患者的生活质量评分均高于治疗前,且观察组明显高于对照组,差异均有统计学意义( $P < 0.05$ )。见表 2。

表 2 两组患者治疗前后生活质量评分比较( $\bar{x} \pm s$ )

Tab 2 Comparison of the life quality scores between patients before and after treatment in two groups( $\bar{x} \pm s$ )

时间	例数	观察组	对照组	$t$	$P$
治疗前	80	39.81 $\pm$ 7.57	38.55 $\pm$ 7.82	0.215	0.801
治疗后	80	56.86 $\pm$ 3.29	45.67 $\pm$ 3.93	9.254	0.013
$t$		8.165	4.148		
$P$		0.002	0.015		

**2.3 两组患者不良反应发生率比较** 结果显示,观察组不良反应发生率为 30.0%,对照组 26.3%,两组比较差异无统计学意义( $P > 0.05$ )。见表 3。

表 3 两组患者不良反应发生率比较[n(%)]

Tab 3 Comparison of the incidence of adverse reactions between patients in two groups[n(%)]

组别	例数	恶心呕吐	头晕头痛	锥体外系反应	迟发性运动障碍	发生率
观察组	80	12(15.0)	5(6.3)	4(5.0)	3(3.8)	24(30.0)
对照组	80	10(12.5)	4(5.0)	5(6.3)	2(2.5)	21(26.3)
$\chi^2$						0.278
P						>0.05

### 3 讨论

精神分裂症是临床常见的严重精神疾病,发病率高、致残率高,有调查发现,精神分裂症的发病率在 0.2‰~0.6‰,是严重影响患者身心健康、占用较多医疗卫生资源的疾病<sup>[6]</sup>。精神分裂症的发病机制比较复杂,已有的研究认为,精神分裂症的发生主要与遗传、社会环境、生物化学等因素密切相关<sup>[7]</sup>。由于目前精神分裂症的病因尚未完全阐明,因此临床上也缺乏彻底根治的方法。抗精神病药物是目前治疗精神分裂症的主要手段,强调早期、足量、足疗程用药,但治疗期间可产生多种不良反应,对患者生活质量的改善效果不明显,仍有相当比例的患者症状好转后再次加重或复发<sup>[8]</sup>。利培酮是临床常用的抗精神病药物,适用于各类型精神分裂症,对 5-羟色胺 2 受体具有较高的亲和力,对精神分裂症患者的阳性、阴性症状均具有一定的效果<sup>[9]</sup>。

有研究证实,精神分裂症患者缺乏自知力,多伴有焦虑症状、社交困难和人格缺陷,情绪易发生波动。部分患者在单用利培酮治疗时其阴性症状的改善程度并不尽如人意<sup>[10]</sup>。有研究发现,5-羟色胺再摄取抑制剂有助于改善精神分裂症患者的阴性症状<sup>[11]</sup>。氟西汀是 5-羟色胺再摄取抑制剂的代表药物之一,本研究将氟西汀应用于精神分裂症的辅助治疗中,发现采用氟西汀辅助治疗者治疗后生活质量评分的上升幅度大于单用利培酮治疗者。这一结果提示,氟西汀能够有效改善精神分裂症患者的生活质量,这可能与氟西汀对 5-羟色胺受体无结合力,可抑制神经突触细胞对神经递质 5-羟色胺的再吸收作用,延长 5-羟色胺的作用,进而有效控制病情有关<sup>[12]</sup>。

由于目前临床缺乏精神分裂症的特异性实验室诊断指标,因此常发生误诊或诊断延迟,对其病情控制不利。寻找具有高度敏感性和特异性的实验室指标是目前临床研究的热点<sup>[13]</sup>。miRNA 是存在于生物体内内源性非编码小分子 RNA,参与调控基因表达。人类 miR-181 由 miR-181a-1、miR-181a-2、

miR-181b-1、miR-181b-2、miR-181c、miR-181d 组成。miRNA 参与调节神经元结构和功能,miR-181b 可能作用于多个靶基因,参与突触传递、神经发育过程。研究发现,miR-181b 与白血病、心血管疾病、肝癌的疾病密切相关,其临床研究领域比较广泛。有报道称,miR-181b 在精神分裂症患者脑颞上回前额叶的表达升高,推测 miR-181b 与精神分裂症的发生存在一定的相关性<sup>[14]</sup>。

本研究中两组患者治疗后外周血 miR-181b 表达水平均显著降低,其中采用氟西汀辅助治疗者治疗后外周血 miR-181b 表达水平明显低于单用利培酮治疗者。这一结果提示,精神分裂症患者 miR-181b 水平异常升高,这一点与已有的临床研究结果一致<sup>[15]</sup>。在抗精神病药物干预下,精神分裂症患者异常升高的 miR-181b 水平逐渐下降,氟西汀辅助治疗下患者外周血 miR-181b 表达水平的下降幅度更大,miR-181b 调节线粒体损伤相关基因表达,进而参与精神分裂症发病。而氟西汀选择性地抑制 5-HT,从而保护神经细胞线粒体免受损伤,这可能是氟西汀辅助抗精神病的作用机制之一。

利培酮治疗期间可引起失眠、焦虑、激越、头痛,给患者增加了额外的痛苦,因此在临床治疗时应严格控制剂量<sup>[16]</sup>。本研究发现,两组患者的不良反应发生率无明显差异,表明加用氟西汀治疗精神分裂症能有效提高治疗效果,且不会明显增加不良反应的发生,不会给患者的治疗增加负担。

综上所述,氟西汀可通过调控患者外周血 miR-181b 的表达从而发挥其抗精神病的作用,有利于提高患者的生活质量。

#### 参考文献:

- [1] 陈琼妮,刘莉,张丹,等.社会支持对精神分裂症患者生活质量和康复的影响[J].中国临床心理学杂志,2016,24(1):185
- [2] 梁启勇,苏冠环,江金莲,等.阿立哌唑联合氟西汀治疗精神分裂症阴性症状对照观察[J].临床心身疾病杂志,2017,23(6):170
- [3] 律东,方芳,邹晓波,等.miR-137 基因 rs1625579 位点多态性与精神分裂症患者认知功能的关联性研究[J].天津医药,2016,44(5):613
- [4] Glaesener S, Jaenke C, Habener A, et al. Decreased production of class-switched antibodies in neonatal B cells is associated with increased expression of miR-181b[J]. Plos One, 2018, 13(2): e0192230
- [5] 罗毅,诸秉根,杜洁.利培酮与阿立哌唑治疗精神分裂症的疗效与安全性对比[J].现代仪器与医疗,2015(6):110
- [6] 张文润,鲁文慧,刘万普.河北省沧州市严重精神障碍患病情况的流行病学调查[J].中华神经医学杂志,2017,16(1):78
- [7] 陈志恩,蔡进伟,张岩,等.幻觉、妄想 in 精神分裂症中的诊断价值[J].临床精神医学杂志,2016,26(2):127

(下转第 69 页)



一应用奥氮平治疗。治疗 4 周后,两组患者的 MOAS 评分较治疗前均显著的降低,联合组低于对照组患者,说明采用奥卡西平联合奥氮平治疗精神分裂症兴奋激越患者在减轻患者攻击行为方面优于单一应用奥氮平治疗。治疗 4 周后,两组患者的血清 Hcy 水平较治疗前均显著的降低,联合组低于对照组患者,说明采用奥卡西平联合奥氮平治疗精神分裂症兴奋激越患者能够显著降低患者体内血清半胱氨酸浓度水平。联合组的不良反应发生率(28.00%)高于对照组(14.00%),但差异无统计学意义,说明联合治疗不会增加不良反应发生。本研究优势在于证实奥卡西平联合奥氮平方案治疗精神分裂症兴奋激越患者的综合疗效,为患者提供了更为有效的治疗方法,但是本研究属于回顾性分析,纳入患者数量有限,因此还有待于进一步扩充样本量,增加随访时间深入论证分析。

综上所述,奥卡西平治疗精神分裂症兴奋激越患者有助于尽快控制患者的临床症状,达到更好的治疗效果。

#### 参考文献:

- [1] 袁肖征,余勇,赵学敏.奥卡西平对部分性发作癫痫病人认知功能以及脑电图的影响[J].中西医结合心脑血管病杂志,2016,14(11):1288
- [2] Correll C U, Yu X, Xiang Y, et al. Biological treatment of acute agitation or aggression with schizophrenia or bipolar disorder in the inpatient setting[J]. Ann Clin Psychiatry, 2017, 29(2):92
- [3] 吴琼,于涛,张俊梅,等.奥卡西平混悬液治疗儿童额叶癫痫的疗效及安全性分析[J].山西医药杂志,2016,45(2):175
- [4] 王燕,王治静,赵斯钰.奥卡西平治疗儿童部分性发作癫痫的疗效观察[J].中国妇幼健康研究,2016,27(9):1122
- [5] Jr C P. Inhaled loxapine for the urgent treatment of acute agitation associated with schizophrenia or bipolar disorder [J]. Curr Med Res Opin, 2016, 32(7):1253
- [6] 李东,张玉琴,张培元,等.奥卡西平治疗儿童良性癫痫伴中央颞区棘波的疗效[J].广东医学,2017,54(5):790
- [7] 颜彦武,李俊芝,周美琴.中药敷脐联合奥卡西平治疗儿童脑瘫合并癫痫的临床观察[J].陕西中医,2017,38(3):320
- [8] Yu X, Correll C U. Efficacy of atypical antipsychotics in the management of acute agitation and aggression in hospitalized patients with schizophrenia or bipolar disorder: results from a systematic review[J]. Shanghai Arch Psych, 2016, 28(5):241
- [9] 黄晓婧,高乃君,顾群,等.奥卡西平单药治疗对癫痫患者骨代谢影响的系统评价[J].中国药理学杂志,2017,52(16):1465
- [10] 顾翠,王继华,杨美丽,等.奥卡西平治疗癫痫患者临床疗效分析[J].中国临床医生杂志,2017,45(4):47
- [11] Kittipeerachon M, Chaichan W. Intramuscular olanzapine versus intramuscular aripiprazole for the treatment of agitation in patients with schizophrenia: A pragmatic double-blind randomized trial[J]. Schizophr Res, 2016, 176(2/3):231
- [12] 李济世.奥卡西平治疗癫痫对甲状腺激素水平影响的观察[J].贵州医药,2016,40(7):728
- [13] 王鲁春,万俊,凌厉.奥卡西平混悬液治疗儿童癫痫部分性发作的临床观察[J].现代医学,2016,52(8):1077
- [14] 刘一鸥,王海祥,周文静,等.国产奥卡西平替换治疗的临床疗效及安全性分析[J].世界临床药物,2017,37(3):180
- [15] Roberts J, Canales A G, Blanthornhazell S, et al. Characterizing the experience of agitation in patients with bipolar disorder and schizophrenia[J]. BMC Psychiatry, 2018, 18(1):104

(2018-04-25 收稿)

(上接第 65 页)

- [8] Kauppi K, Westlye L T, Tesli M, et al. Polygenic Risk for Schizophrenia Associated With Working Memory-related Prefrontal Brain Activation in Patients With Schizophrenia and Healthy Controls[J]. Schizophrenia Bulletin, 2015, 41(3):736
- [9] 阮熙.利培酮治疗精神分裂症急性期兴奋激越的疗效观察[J].河北医学,2016,22(4):574
- [10] 李鸿晨,朱春燕,董毅,等.精神分裂症和强迫症记忆监测的比较[J].中华行为医学与脑科学杂志,2017,26(2):118
- [11] Yoshiro N, Minoru H. Influence of observing another person's action on self-generated performance in schizophrenia[J]. Cognitive Neuropsychiatry, 2015, 20(4):349
- [12] 耿松,朱毅平,郭萍,等.氟西汀联合重复经颅磁刺激治疗无症状脑梗死患者老年抑郁的疗效观察[J].中华物理医学与康复杂志, 2017, 39(9):683
- [13] 李洋,吴秀芹,李荐中,等.白细胞中 miRNA 在精神分裂症患者中的表达意义[J].国际检验医学杂志,2017,38(17):2438
- [14] 苏显都,范长玲,于莉,等.血浆及单核细胞中 microRNA 表达水平与精神分裂症患者的相关性研究[J].现代检验医学杂志,2017,32(2):45
- [15] Alacam H, Akgun S, Akca H, et al. miR-181b-5p, miR-195-5p and miR-301a-3p are related with treatment resistance in schizophrenia[J]. Psychiatry Res, 2016, 112(245):200
- [16] 王翠.阿立哌唑与利培酮治疗精神分裂症患者的疗效与不良反应分析[J].国际医药卫生导报,2016,22(13):1963

(2018-04-25 收稿)