

• 论著 •

## 慢性精神分裂症患者血浆白介素 17 与糖脂代谢的相关性研究



扫描二维码查看  
原文 + 培训视频

王娟<sup>1,2</sup>, 杨亚婷<sup>1,2</sup>, 张雨龙<sup>1,2</sup>, 刘志伟<sup>1,2</sup>, 钟怡<sup>1,2</sup>,  
宁晓帅<sup>1,2</sup>, 李文正<sup>3</sup>, 姚献虎<sup>4</sup>, 刘寰忠<sup>1,2\*</sup>

**【摘要】 背景** 精神分裂症的发病机制与炎症密切相关,而炎症水平与代谢水平密切相关。白介素(IL)-17是重要的炎症早期启动因子,其与精神分裂症患者糖脂代谢的关系值得研究。**目的** 探究慢性精神分裂症患者血浆IL-17水平与糖脂代谢的关系。**方法** 选取2018年4—6月安徽医科大学附属巢湖医院、合肥市第四人民医院、马鞍山市第四人民医院收治的符合研究标准的慢性精神分裂症患者为研究对象。依据患者血浆IL-17水平的四分位点,将其分为IL-17高水平组( $\geq P_{75}$ )和IL-17低水平组( $<P_{75}$ )。比较IL-17高水平组和IL-17低水平组患者一般资料,包括社会人口学资料和临床资料〔部分住院电子病历资料、糖脂代谢指标、阳性和阴性症状量表(PANSS)及其分量表得分〕,分析血浆IL-17水平与糖脂代谢指标间的关系,并探究慢性精神分裂症患者血浆IL-17水平的影响因素。**结果** 本研究共纳入327例慢性精神分裂症患者,其中IL-17高水平组患者82例〔IL-17为33.20(51.82) ng/L〕、IL-17低水平组患者245例〔IL-17为2.69(2.39) ng/L〕。两组患者性别、年龄、婚姻状况、受教育年限、总病程、糖尿病史比例、氯丙嗪当量、总胆固醇水平、三酰甘油水平、低密度脂蛋白(LDL)水平、空腹血糖水平、PANSS总分及其各分量表得分比较,差异无统计学意义( $P>0.05$ )。两组患者发病年龄、高密度脂蛋白(HDL)水平、胰岛素水平、胰高血糖素水平比较,差异有统计学意义( $P<0.05$ )。Spearman秩相关分析显示,血浆IL-17水平与HDL( $r_s=0.179$ ,  $P=0.001$ )、胰高血糖素水平( $r_s=0.155$ ,  $P=0.005$ )呈正相关。二元Logistic回归分析结果显示, HDL〔OR=6.24, 95%CI(2.31, 16.86),  $P<0.001$ 〕、胰岛素〔OR=1.05, 95%CI(1.01, 1.10),  $P=0.021$ 〕是慢性精神分裂症患者血浆IL-17水平的影响因素。**结论** IL-17高水平的慢性精神分裂症患者胰岛素、胰高血糖素、HDL水平更高,且血浆IL-17水平与糖脂代谢存在关联。

**【关键词】** 精神分裂症;白细胞介素;糖脂类;胰岛素;脂蛋白类, HDL;影响因素分析

**【中图分类号】** R 749.3 **【文献标识码】** A DOI: 10.12114/j.issn.1007-9572.2020.00.493

王娟, 杨亚婷, 张雨龙, 等. 慢性精神分裂症患者血浆白介素 17 与糖脂代谢的相关性研究[J]. 中国全科医学, 2021, 24(3): 304-310. [www.chinagp.net]

WANG J, YANG Y T, ZHANG Y L, et al. Relationship between IL-17 level and glycolipid metabolism in patients with chronic schizophrenia [J]. Chinese General Practice, 2021, 24(3): 304-310.

**Relationship between IL-17 Level and Glycolipid Metabolism in Patients with Chronic Schizophrenia** WANG Juan<sup>1,2</sup>, YANG Yating<sup>1,2</sup>, ZHANG Yulong<sup>1,2</sup>, LIU Zhiwei<sup>1,2</sup>, ZHONG Yi<sup>1,2</sup>, NING Xiaoshuai<sup>1,2</sup>, LI Wenzheng<sup>3</sup>, YAO Xianhu<sup>4</sup>, LIU Huanzhong<sup>1,2\*</sup>

1.Psychiatry Department, Chaohu Hospital of Anhui Medical University, Hefei 238000, China

2.Anhui Psychiatric Medical Center, Hefei 238000, China

3.Hefei Fourth People's Hospital, Hefei 230000, China

4.Maanshan Fourth People's Hospital, Maanshan 243000, China

\*Corresponding author: LIU Huanzhong, Doctoral supervisor, Chief physician; E-mail: huanzhongliu@ahmu.edu.cn

**【Abstract】 Background** The pathogenesis of schizophrenia is closely related to inflammation, whose stage has a strong link with metabolic level, so the relationship of IL-17, an important early inflammatory promoter, with glycolipid metabolism in schizophrenics is worth studying.**Objective** To explore the relationship between plasma IL-17 level and glycolipid

基金项目: 国家自然科学基金面上项目(81771449); 安徽省重点研究和开发计划项目(1804h08020263); 安徽省转化医学研究院科研基金(2017zhxy17); 2019年度国家临床重点专科能力建设项目

1.238000 安徽省合肥市, 安徽医科大学附属巢湖医院精神科 2.238000 安徽省合肥市, 安徽省精神医学中心 3.230000 安徽省合肥市第四人民医院 4.243000 安徽省马鞍山市第四人民医院

\*通信作者: 刘寰忠, 博士生导师, 主任医师; E-mail: huanzhongliu@ahmu.edu.cn

数字出版日期: 2020-06-19

metabolism in patients with chronic schizophrenia. **Methods** Patients with chronic schizophrenia who met the study criteria were selected from Chaohu Hospital of Anhui Medical University, Hefei Fourth People's Hospital and Maanshan Fourth People's Hospital from April to June 2018. According to the quartile of plasma IL-17 level, they were divided into high IL-17 ( $\geq P_{75}$ ), and low IL-17 ( $<P_{75}$ ) groups. And intergroup differences in the general data, including socio-demographic data, and clinical data [partial electronic medical records of hospitalization, glucose and lipid metabolism indices, Positive and Negative Syndrome Scale (PANSS) and its subscale scores] were analyzed. The relationships of plasma IL-17 level and glucose and lipid metabolic indices were estimated. The influencing factors of plasma IL-17 level were explored. **Results** A total of 327 patients were enrolled, including 82 with high level of IL-17 [33.20 (51.82) ng/L] and 245 with low level of IL-17 [2.69 (2.39) ng/L]. High and low IL-17 groups had no significant differences in sex ratio, distribution of marital status, prevalence of previous or present diabetes, average fasting blood glucose and scale and subscale scores of PANSS, and median age, years of education, duration of chronic schizophrenia, chlorpromazine equivalent, total cholesterol, triglyceride, and low-density lipoprotein ( $P>0.05$ ), but showed significant differences in average age of onset, high-density lipoprotein (HDL) level, insulin and glucagon levels ( $P<0.05$ ). Spearman correlation analysis showed that plasma IL-17 level was positively correlated with HDL ( $r_s=0.179$ ,  $P=0.001$ ) and glucagon levels ( $r_s=0.155$ ,  $P=0.005$ ). Binary Logistic regression analysis showed that, HDL level [ $OR=6.24$ , 95%CI (2.31, 16.86),  $P<0.001$ ] and insulin level [ $OR=1.05$ , 95%CI (1.01, 1.10),  $P=0.021$ ] were the influencing factors of plasma IL-17 level. **Conclusion** In chronic schizophrenia patients, high plasma IL-17 level was associated with higher levels of insulin, glucagon and HDL, and IL-17 may be associated with glucose and lipid metabolism.

【Key words】 Schizophrenia; Interleukin; Glycolipids; Insulin; Lipoproteins, HDL; Root cause analysis

精神分裂症是一种以感知觉、思维、情感和认知功能发生障碍为表现的重型精神障碍,具有高致残率、高病死率和高社会负担的特点<sup>[1-2]</sup>。一项全国性调查显示,我国有 716 万人患过精神分裂症<sup>[3]</sup>。白介素 (IL)-17 是重要的促炎细胞因子,由  $CD_4^+$  T 细胞分化成的辅助性 T 细胞 17 (Th 17) 辅助细胞分泌<sup>[4]</sup>。IL-17 的异常表达与慢性炎症、自身免疫性疾病密切相关<sup>[5]</sup>。IL-17 可以促进 T 细胞的激活和刺激上皮细胞、内皮细胞、成纤维细胞产生多种细胞因子如 IL-6、IL-8、粒细胞-巨噬细胞刺激因子等,从而导致炎症的发生<sup>[5]</sup>。有研究发现,糖尿病、肥胖、代谢综合征等发病均存在慢性炎症机制,IL-17 参与糖尿病、代谢综合征的炎症反应<sup>[6-8]</sup>。IL-17 所诱导的慢性炎症在胰岛素抵抗和胰岛细胞损伤中扮演着重要角色<sup>[9]</sup>,但目前在精神分裂症中尚无相关报道。因此,本研究旨在探讨慢性精神分裂症患者血浆 IL-17 与糖脂代谢是否存在相关性,为临床提供更多证据。

## 1 资料与方法

1.1 研究标准 纳入标准: (1) 年龄 18~<75 岁; (2) 根据国际疾病分类第十版 (the 10th revision of the International Classification of Diseases, ICD-10) 相关标准,由 2 名高年资医师诊断为精神分裂症; (3) 病程  $\geq 5$  年; (4) 患者近期末使用免疫抑制剂、抗生素或者与 IL-17 有关的其他药物,未发生各类感染如呼吸道感染、皮肤感染等 (近 1 个月内)。排除标准: (1) 合并精神发育迟滞、严重的神经系统疾病而不能交流者; (2) 处于妊娠期或者哺乳期的女性; (3) 近期有严重

躯体疾病者 (近 3 个月内)。

1.2 一般资料 选取 2018 年 4—6 月安徽医科大学附属巢湖医院、合肥市第四人民医院、马鞍山市第四人民医院收治的符合研究标准的慢性精神分裂症患者为研究对象。研究对象本人或其监护人同意参与本研究,由工作人员告知其研究具体流程以及可能存在的危险性和益处,并签订纸质版项目知情同意书。本研究经安徽医科大学附属巢湖医院伦理委员会批准 (编号 201805-kyxm-03),并在中国临床试验注册中心立项 (编号 ChiCTR1800017044)。

## 1.3 方法

1.3.1 资料收集 收集患者的性别、年龄、婚姻状况、受教育年限等社会人口学资料,从住院电子病历系统中收集患者的首次发病年龄、总病程、慢性病史、服用抗精神病药物种类和剂量,抗精神病药物剂量统一换算为氯丙嗪等效剂量,采用世界卫生组织 (WHO) 推荐的限定日剂量 (DDD) 法 ([https://www.whocc.no/atc\\_ddd\\_index/](https://www.whocc.no/atc_ddd_index/))。

1.3.2 血浆 IL-17 水平检测及分类 于 6:00~8:00 采用 EDTA 抗凝管收集患者空腹静脉血,送至检验科分离,1 000  $\times g$  离心 30 min,取分离后的血浆储存于 -80  $^{\circ}C$  的冰箱,采用免疫学分析方法 (直接夹心法) 进行检测: 荧光发光微球偶联的抗人 IL-17 单抗与生物素标记的 IL-17 配对抗体以及送检血液样本中的 IL-17 结合成“三明治”复合物,再与加入的藻红蛋白标记的链霉亲和素反应。试剂盒为 12 项细胞因子检测试剂盒 (青岛瑞斯凯尔生物科技有限公司),仪器为 BD FACSCalibur

流式细胞仪（艾森公司）。

依据患者血浆 IL-17 水平的四分位点分为 IL-17 高水平组（ $\geq P_{75}$ ）和 IL-17 低水平组（ $<P_{75}$ ）。

**1.3.3 血脂代谢指标检测** 于 6:00~8:00 收集患者空腹静脉血，送至医院检验科检验，采用自动分析仪检测血脂指标和空腹血糖、胰岛素、胰高血糖素。总胆固醇测定采用 CHOD-POD 法（试剂盒：北京利德曼公司生化股份有限公司），三酰甘油测定采用 GPO-PAP 法（试剂盒：北京利德曼公司生化股份有限公司），高密度脂蛋白（high-density lipoprotein, HDL）和低密度脂蛋白（low-density lipoprotein, LDL）采用终点法测定〔试剂盒：东软威特曼生物科技（南京）有限公司〕。空腹血糖测定采用氧化酶法（试剂盒：美康生物科技有限公司），胰岛素采用电化学发光法测定（试剂盒：德国罗氏诊断有限公司），胰高血糖素采用放射免疫法测定（试剂盒：北京北方生物技术研究院有限公司）。

**1.3.4 量表评估** 采用 30 条项目版的阳性和阴性症状量表（Positive and Negative Syndrome Scale, PANSS）对纳入的慢性精神分裂症患者的精神症状进行评估。PANSS 包括 3 个分量表，分别为阳性分量表、阴性分量表和一般精神病理量表。每个条目评分按精神症状严重程度逐渐递增，为 1~7 分。PANSS 及其各分量表的得分越高代表精神症状越严重。

**1.4 观察指标** 比较 IL-17 高水平组和 IL-17 低水平组患者一般资料，分析血浆 IL-17 水平与糖脂代谢指标间的关系，并探究慢性精神分裂症患者血浆 IL-17 水平的影响因素。

**1.5 统计学方法** 采用 SPSS 23.0 统计学软件进行数据分析。连续性变量首先进行正态性分布检验，如符合则以  $(\bar{x} \pm s)$  表示，两组间比较采用两独立样本  $t$  检验；如不符合则以  $M(QR)$  表示，两组间比较采用 Mann-Whitney  $U$  检验。计数资料以相对数表示，组间比较采用  $\chi^2$  检验。相关性分析采用 Spearman 秩相关分析。慢性精神分裂症患者血浆 IL-17 水平的影响因素分析采用二元 Logistic 回归分析。以  $P < 0.05$  为差异有统计学意义。

## 2 结果

**2.1 患者一般资料** 本研究共纳入 327 例慢性精神分裂症患者，其中男 192 例，女 135 例；年龄 46.0（17.0）岁；已婚 92 例，未婚/离异/丧偶 221 例；受教育年限 8（5）年；发病年龄 25（12）年；总病程 17.0（16.0）年；有糖尿病史 38 例（11.6%）；氯丙嗪当量 390（365）mg/d；总胆固醇 4.60（1.35）mmol/L；三酰甘油 1.84（1.26）mmol/L；HDL（1.05 ± 0.27）mmol/L；LDL（2.40 ± 0.63）mmol/L；空腹血糖（5.34 ± 1.35）mmol/L；胰岛素 7.75（7.14）mU/L；胰高血糖素 21.4（24.2）ng/L；IL-17 3.56

（7.97）ng/L；PANSS 总分（78.0 ± 24.3）分，阳性量表得分（18.0 ± 7.5）分，阴性量表得分（21.6 ± 7.6）分，一般精神病理量表得分（38.5 ± 12.7）分。

327 例患者中，IL-17 高水平患者 82 例〔IL-17 为 33.20（51.82）ng/L〕、IL-17 低水平患者 245 例〔IL-17 为 2.69（2.39）ng/L〕。

**2.2 两组患者社会人口学资料和临床资料比较** 两组患者性别、年龄、婚姻状况、受教育年限、总病程、糖尿病史比例、氯丙嗪当量、总胆固醇水平、三酰甘油水平、LDL 水平、空腹血糖水平、PANSS 总分及其各分量表得分比较，差异无统计学意义（ $P > 0.05$ ）；两组患者发病年龄、HDL 水平、胰岛素水平、胰高血糖素水平比较，差异有统计学意义（ $P < 0.05$ ，见表 1）。

**2.3 慢性精神分裂症患者血浆 IL-17 水平与糖脂代谢指标的相关分析** Spearman 秩相关分析显示，血浆 IL-17 水平与 HDL、胰高血糖素水平呈正相关（ $P < 0.05$ ），与总胆固醇、三酰甘油、LDL、空腹血糖、胰岛素水平无相关关系（ $P > 0.05$ ，见表 2）。

表 2 慢性精神分裂症患者血浆 IL-17 水平与糖脂代谢指标的 Spearman 秩相关分析结果

Table 2 Spearman correlation analysis of plasma IL-17 level and glycolipid metabolic indices in patients with chronic schizophrenia

项目	$r_s$ 值	$P$ 值
总胆固醇	0.039	0.482
三酰甘油	-0.035	0.534
HDL	0.179	0.001
LDL	0.025	0.652
空腹血糖	-0.085	0.129
胰岛素	0.053	0.341
胰高血糖素	0.155	0.005

**2.4 慢性精神分裂症患者血浆 IL-17 水平影响因素的二元 Logistic 回归分析** 以慢性精神分裂症患者血浆 IL-17 水平（赋值：IL-17 高水平 = 1，IL-17 低水平 = 0）为因变量，以性别（赋值：男性 = 1，女性 = 0）、年龄（赋值：实测值）、婚姻状况（赋值：已婚 = 1，未婚/离异/丧偶 = 0）、受教育年限（赋值：实测值）、发病年龄（赋值：实测值）、总病程（赋值：实测值）、氯丙嗪当量（赋值：实测值）、总胆固醇（赋值：实测值）、三酰甘油（赋值：实测值）、HDL（赋值：实测值）、LDL（赋值：实测值）、空腹血糖（赋值：实测值）、胰岛素（赋值：实测值）、胰高血糖素（赋值：实测值）、PANSS 总分各量表得分（赋值：实测值）为自变量，进行二元 Logistic 回归分析，结果显示，HDL、胰岛素是慢性精神分裂症患者血浆 IL-17 水平的独立影响因素（ $P < 0.05$ ，见表 3）。



表3 慢性精神分裂症患者血浆 IL-17 水平影响因素的二元 Logistic 回归分析

Table 3 Binary Logistic regression analysis of influencing factors on plasma IL-17 level in patients with chronic schizophrenia

项目	B	SE	Wald $\chi^2$ 值	P 值	OR 值	95%CI
常量	-3.55	0.66	29.33	<0.001	0.03	-
HDL	1.83	0.51	13.05	<0.001	6.24	(2.31, 16.86)
胰岛素	0.05	0.02	5.36	0.021	1.05	(1.01, 1.10)

注: - 为无此数据

### 3 讨论

精神分裂症是慢性反复发作的重性精神障碍, 治疗方法主要是服用抗精神病药物。临床上因长期服药造成的代谢综合征是治疗依从性的重要影响因素。本课题组之前的研究已经发现, 慢性精神分裂症患者存在更高的胰岛素抵抗指数<sup>[10]</sup>、血脂异常<sup>[11]</sup>, 且血脂代谢、代谢综合征与超敏 C 反应蛋白存在相关性<sup>[11-12]</sup>。有研究显示, 应用抗精神病药物使患者的炎症反应更强<sup>[13]</sup>。故本研究选择长期服用抗精神病药物的慢性精神分裂症患者进行研究。一直以来均有假说提出精神分裂症的发生、发展与免疫机制密切相关<sup>[14]</sup>。有研究显示, Th17 细胞 /IL-17 炎症通路是精神分裂症患者最主要的炎症反应通路<sup>[15]</sup>, 故本研究主要围绕血浆 IL-17 水平进行探讨和分析。

本研究共纳入 327 例慢性精神分裂症患者, 其血浆 IL-17 水平为 3.56 (7.97) ng/L。IL-17 由 Th17 细胞分泌<sup>[16]</sup>, 是炎症反应中非常重要的促炎细胞因子, 其发挥生理功能的途径为: CD4<sup>+</sup> T 细胞在某些因子的刺激下活化为 Th17 细胞, Th17 细胞主要分泌 IL-17, IL-17 诱导上皮细胞、内皮细胞、成纤维细胞合成分泌

IL-6、IL-8、粒细胞集落刺激因子 (granulocyte colony stimulating factor, G-CSF)、前列腺素 E2 (prostaglandin E2, PGE2) 等, 促进细胞间黏附分子-1 (intercellular cell adhesion molecule-1, ICAM-1) 的表达, 激活下游炎症通路, 从而导致炎症的产生, 并通过与这些致炎症因子的相互作用形成正反馈效应, 将炎症反应不断放大<sup>[5]</sup>。故 IL-17 是炎症反应中非常重要的早期启动因子。目前的研究显示, 精神分裂症患者 IL-17 水平差异较大。如 EL KISSI 等<sup>[17]</sup>报道未服药的急性精神分裂症患者 IL-17 水平为 110 (52.5, 215) ng/L, 明显高于对照组; BOCCHIO-CHIAVETTO 等<sup>[18]</sup>报道的首发精神分裂症患者的 IL-17 水平为 9.1 (19.6) ng/L, 低于健康对照组; 孙志刚等<sup>[19]</sup>报道未服药的精神分裂症患者 IL-17 水平为 (4.60 ± 1.78) ng/L, 与对照组 IL-17 水平无差异。各项研究报道的关于精神分裂症患者 IL-17 水平差异较大, 因此无法确定其分界范围, 故本研究以研究对象血浆 IL-17 水平的四分位点进行高低值区分, 以血浆 IL-17 水平  $P_{75}$  及以上者为 IL-17 高水平患者,  $P_{75}$  以下者为 IL-17 低水平患者。

本研究发现在慢性精神分裂症患者中, IL-17 高水平患者较 IL-17 低水平患者有更高的 HDL 水平、胰岛素水平和胰高血糖素水平。Spearman 秩相关分析结果显示, 血浆 IL-17 水平与 HDL、胰高血糖素水平呈正相关。二元 Logistic 回归结果显示, 慢性精神分裂症患者血浆 IL-17 水平与 HDL、胰岛素相关。本研究的上述结果提示, 在慢性精神分裂症患者中, 血浆 IL-17 水平与糖脂代谢存在相关关系。目前国内外在非精神分裂症个体中也有相关类似的报道, 如李庆等<sup>[20]</sup>报道, 妊娠期糖尿病组较妊娠期非糖尿病组 IL-17 水平高, 且 IL-17 水平

表1 两组患者社会人口学资料和临床资料比较

Table 1 Comparison of socio-demographic and clinical data between two groups

项目	例数	男性 〔n (%)〕	年龄 〔M (QR), 岁〕	婚姻状况〔n (%)〕		受教育年限 〔M (QR), 年〕	发病年龄 〔M (QR), 岁〕	总病程 〔M (QR), 年〕	糖尿病史 〔n (%)〕	氯丙嗪当量 〔M (QR), mg/d〕	总胆固醇 〔M (QR), mmol/L〕
				已婚	未婚/离 异/丧偶						
IL-17 高水平组	82	41 (50.0)	45.5 (23.2)	20 (25.3)	59 (74.7)	8 (5)	22 (12)	15.0 (17.8)	7 (8.5)	430 (335)	4.70 (1.30)
IL-17 低水平组	245	151 (61.6)	46.0 (17.0)	72 (30.8)	162 (69.2)	8 (5)	26 (11)	18.0 (16.5)	31 (12.7)	385 (365)	4.54 (1.36)
检验统计量值		3.43 <sup>a</sup>	-1.56		0.85 <sup>a</sup>	-1.06	-2.35	-0.95	1.01 <sup>a</sup>	-1.48	-0.46
P 值		0.064	0.120		0.358	0.289	0.019	0.340	0.314	0.140	0.649

项目	三酰甘油 〔M (QR), mmol/L〕	HDL 〔M (QR), mmol/L〕	LDL 〔M (QR), mmol/L〕	空腹血糖 (mmol/L)	胰岛素 〔M (QR), mU/L〕	胰高血糖素 〔M (QR), ng/L〕	PANSS 总分 (分)	阳性量表得分 (分)	阴性量表得分 (分)	一般精神 病理量表得分 (分)
IL-17 高水平组	1.78 (1.14)	1.13 ± 0.31	2.39 ± 0.53	5.25 ± 1.38	8.34 (9.18)	25.8 (28.8)	78.2 ± 22.0	18.8 ± 6.8	21.0 ± 7.4	38.5 ± 12.0
IL-17 低水平组	1.85 (1.36)	1.02 ± 0.25	2.40 ± 0.66	5.37 ± 1.34	7.65 (6.77)	20.6 (20.1)	77.9 ± 25.0	17.7 ± 7.7	21.8 ± 7.7	38.5 ± 13.0
检验统计量值	-1.06	-2.64	-0.16	-0.02 <sup>b</sup>	2.08	-2.21	-0.28 <sup>b</sup>	-1.54 <sup>b</sup>	-0.78 <sup>b</sup>	-0.19 <sup>b</sup>
P 值	0.288	0.008	0.874	0.985	0.040	0.027	0.776	0.124	0.433	0.846

注: <sup>a</sup> 为  $\chi^2$  值, <sup>b</sup> 为  $t$  值, 余检验统计量值为  $Z$  值; IL-17= 白介素 17, HDL= 高密度脂蛋白, LDL= 低密度脂蛋白; PANSS= 阳性和阴性症状量表

与空腹血糖、餐后 1 h 空腹血糖、餐后 2 h 空腹血糖、三酰甘油呈正相关；张倩辉等<sup>[21]</sup>报道，IL-17A 启动子基因多态性与血脂有关。也有研究显示，妇女妊娠期间 IL-17 与胰岛素抵抗的发生无显著相关关系<sup>[22]</sup>。大部分研究结果显示，IL-17 与糖脂代谢存在相关，各研究结果的差异可能与研究方法、研究对象、检测方法等不同有关。

本研究结果显示，慢性精神分裂症患者血浆 IL-17 水平与胰岛素、胰高血糖素水平呈正相关。CHEN 等<sup>[23]</sup>研究显示，新确诊的 2 型糖尿病患者 IL-17 水平较对照组高，且糖尿病患者外周血单核细胞中 IL-17 mRNA 和 ROR  $\gamma$  t (Th17 的特征性转录因子) 的表达增加，且这种基因表达增加与肿瘤坏死因子  $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ) 的基因表达有关。此外，抗 IL-17 中和抗体治疗可以提高血清脂联素浓度，降低血清 TNF- $\alpha$  水平，并增强脂肪细胞分化标志物，这些数据表明，IL-17 可能在胰岛素抵抗和糖尿病的发生发展中起关键作用<sup>[24]</sup>。多项研究结果表明，IL-17 失调可导致促炎细胞因子的过度表达和慢性炎症，这种炎症状态可能在胰岛素抵抗的进展中起着至关重要的作用<sup>[25]</sup>。但 IL-17 参与糖尿病发病过程的确切机制尚不清楚。一些研究提出了可能的假说：IL-17 激活了核因子  $\kappa$  B (NF- $\kappa$  B) 信号通路途径，从而上调炎症细胞因子的基因表达<sup>[26]</sup>，由此 IL-17 刺激促炎细胞因子 (IL-1 $\beta$ 、IL-6、TNF- $\alpha$ ) 的产生，从而诱导胰岛素抵抗，最终导致糖尿病的发展<sup>[27]</sup>。

本研究结果还显示慢性精神分裂症患者血浆 IL-17 水平与 HDL 水平呈正相关。MANTI 等<sup>[28]</sup>研究显示 IL-17 与胆固醇、三酰甘油、LDL 呈正相关，与 HDL 无相关关系。也有研究显示，IL-17 与代谢呈负相关，如 SURENDAR 等<sup>[29]</sup>报道代谢综合征患者比非代谢综合征患者的 IL-17 水平更低，且随着代谢综合征组分的逐渐增加，IL-17 水平逐步降低。ELJAAFARI 等<sup>[30]</sup>报道炎症环境反而抑制了脂肪形成和脂肪细胞的胰岛素应答。有研究显示，在以分枝杆菌为基础的 1 型糖尿病辅助治疗中，产生 IL-17 的细胞被证明对疾病有保护作用<sup>[31]</sup>。IL-17 在糖尿病、高血压、肥胖、代谢综合征、心血管疾病等疾病的作用机制在很大程度上是不清楚的，期望看到 IL-17 在血脂异常中是升高的，但试验结果却未显示，IL-17 与脂类代谢指标之间的关系及具体机制尚不明确，有待进一步的研究结果揭示。

本项研究仍然存在不足：(1) 本研究为横断面研究，很难判断血浆 IL-17 水平与糖脂代谢指标的因果关系，很难得出“预测”的结论；(2) 本研究缺乏健康对照组，难以判断慢性精神分裂症患者与对照组血浆 IL-17 水平的差异。

综上所述，高 IL-17 水平的慢性精神分裂症患者胰

岛素、胰高血糖素、HDL 水平更高，且血浆 IL-17 水平与糖脂代谢指标存在关联。本研究结果对阐述精神分裂症人群的糖脂代谢和自身免疫的内在关联及机制有一定的意义。既往研究已经发现精神分裂症患者较普通人群有更严重的代谢异常和炎症反应，且两者存在相关性已被证实。究竟是什么因素导致精神分裂症患者存在更高的代谢异常和炎症反应？是精神分裂症这个疾病本身的特点，还是抗精神病药物的使用引起，还是其他原因，目前暂不得知，这也是本课题组接下来的研究重点，将进一步研究首发未服用抗精神病药物的精神分裂症患者的代谢水平和免疫机制，从而探索相关具体机制。

作者贡献：王娟、张雨龙、刘志伟、钟怡、刘寰忠负责文章的构思与设计；王娟、张雨龙负责研究的实施与可行性分析；王娟、杨亚婷、张雨龙、刘志伟、钟怡、宁晓帅、李文正、姚献虎负责数据收集；王娟、杨亚婷、张雨龙、刘志伟、钟怡、宁晓帅负责数据整理；王娟、杨亚婷负责统计学处理；王娟、刘寰忠负责结果分析与解释，撰写及修订论文，并负责文章的质量控制及审核；刘寰忠对文章整体负责，监督管理。

本文无利益冲突。

#### 参考文献

- [1] BITTER I, CZOBOR P, BORSI A, et al. Mortality and the relationship of somatic comorbidities to mortality in schizophrenia. A nationwide matched-cohort study [J]. *Eur Psychiatr*, 2017, 45: 97-103. DOI: 10.1016/j.eurpsy.2017.05.022.
- [2] World Health Organization. Schizophrenia [EB/OL]. [2020-04.03]. <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs397/en/>.
- [3] CHAN K Y, ZHAO F F, MENG S J, et al. Urbanization and the prevalence of schizophrenia in China between 1990 and 2010 [J]. *World Psychiatry*, 2015, 14 (2): 251-252. DOI: 10.1002/wps.20222.
- [4] BETTELLI E, KORN T, OUKKA M, et al. Induction and effector functions of TH17 cells [J]. *Nature*, 2008, 453 (7198): 1051-1057. DOI: 10.1038/nature07036.
- [5] 施沛青, 朱书, 钱友存. IL-17 的信号传导及功能研究 [J]. *中国细胞生物学学报*, 2011, 33 (4): 345-357.  
SHI P Q, ZHU S, QIAN Y Q. IL-17 signaling and function [J]. *Chinese Journal of Cell Biology*, 2011, 33 (4): 345-357.
- [6] HOTAMISLIGIL G S. Inflammation and metabolic disorders [J]. *Nature*, 2006, 444 (7121): 860-867. DOI: 10.1038/nature05485.
- [7] CALLE M C, FERNANDEZ M L. Inflammation and type 2 diabetes [J]. *Diabetes Metab*, 2012, 38 (3): 183-191. DOI: 10.1016/j.diabet.2011.11.006.
- [8] ABDEL-MONEIM A, BAKERY H H, ALLAM G. The potential pathogenic role of IL-17/Th17 cells in both type 1 and type 2 diabetes mellitus [J]. *Biomed Pharmacother*, 2018, 101: 287-292. DOI: 10.1016/j.biopha.2018.02.103.
- [9] SHOELSON S E. Inflammation and insulin resistance [J]. *J Clin*

- Investig, 2006, 116 (7): 1793-1801. DOI: 10.1172/jci29069.
- [10] 宁晓帅, 夏磊, 杨亚婷, 等. 慢性精神分裂症患者胰岛素抵抗水平与血浆超敏C反应蛋白的关系[J]. 中华行为医学与脑科学杂志, 2019, 28 (9): 822-826. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1674-6554.2019.09.012.
- NING X S, XIA L, YANG Y T, et al. The relationship between insulin resistance and plasma hs-CRP in patients with chronic schizophrenia[J]. Chin J Behav Med & Brain Sci, 2019, 28 (9): 822-826. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1674-6554.2019.09.012.
- [11] 李文正, 夏磊, 张雨龙, 等. 慢性精神分裂症血脂代谢特征及其与HS-CRP的关系[J]. 安徽医科大学学报, 2019, 54 (12): 1975-1979. DOI: 10.19405/j.cnki.issn1000-1492.2019.12.028.
- LI W Z, XIA L, ZHANG Y L, et al. Characteristic of lipid metabolism in chronic schizophrenia and its relationship with HS-CRP[J]. Acta Universitatis Medicinalis Anhui, 2019, 54 (12): 1975-1979. DOI: 10.19405/j.cnki.issn1000-1492.2019.12.028.
- [12] 姚献虎, 夏磊, 李文正, 等. 精神分裂症患者伴发代谢综合征与超敏C反应蛋白水平的相关研究[J]. 中国全科医学, 2020, 23 (3): 294-298, 304. DOI: 10.12114/j.issn.1007-9572.2019.00.710.
- YAO X H, XIA L, LI W Z, et al. Association between metabolic syndrome and the level of high-sensitivity C-reactive protein in patients with schizophrenia[J]. Chinese General Practice, 2020, 23 (3): 294-298, 304. DOI: 10.12114/j.issn.1007-9572.2019.00.710.
- [13] 李文正, 夏磊, 郝蕊, 等. 氯氮平导致胰腺炎作用机制的研究进展[J]. 中国全科医学, 2019, 22 (26): 3246-3250. DOI: 10.12114/j.issn.1007-9572.2019.00.101.
- LI W Z, XIA L, HAO R, et al. Progress in the Mechanism of Pancreatitis Associated with Clozapine[J]. Chinese General Practice, 2019, 22 (26): 3246-3250. DOI: 10.12114/j.issn.1007-9572.2019.00.101.
- [14] FULLER TORREY E, PETERSON M. Slow and latent viruses in schizophrenia[J]. Lancet, 1973, 302 (7819): 22-24. DOI: 10.1016/s0140-6736 (73) 91952-1.
- [15] DEBNATH M, BERK M. Functional implications of the IL-23/IL-17 immune axis in schizophrenia[J]. Mol Neurobiol, 2017, 54 (10): 8170-8178. DOI: 10.1007/s12035-016-0309-1.
- [16] PARK H, LI X Z, YANG X O, et al. A distinct lineage of CD4 T cells regulates tissue inflammation by producing interleukin 17[J]. Nat Immunol, 2005, 6 (11): 1133-1141. DOI: 10.1038/ni1261.
- [17] EL KISSI Y, SAMOUD S, MTIRAOUI A, et al. Increased Interleukin-17 and decreased BAFF serum levels in drug-free acute schizophrenia[J]. Psychiatry Res, 2015, 225 (1/2): 58-63. DOI: 10.1016/j.psychres.2014.10.007.
- [18] BOCCHIO-CHIAVETTO L, ZANARDINI R, TOSATO S, et al. Immune and metabolic alterations in first episode psychosis (FEP) patients[J]. Brain Behav Immun, 2018, 70: 315-324. DOI: 10.1016/j.bbi.2018.03.013.
- [19] 孙志刚, 李素水, 范彦蓉, 等. 未服药精神分裂症患者血清IL-2、IL-4、IL-6、IL-10和IL-17A的水平[J]. 中国健康心理学杂志, 2019, 27 (1): 1-3. DOI: 10.13342/j.cnki.cjhp.2019.01.001.
- SUN Z G, LI S S, FAN Y R, et al. The levels of IL-2, IL-4, IL-6, IL-10, and IL-17A in serum of medication naive patients with schizophrenia[J]. China Journal of Health Psychology, 2019, 27 (1): 1-3. doi: 10.13342/j.cnki.cjhp.2019.01.001.
- [20] 李庆, 徐金玲, 方红娟, 等. 妊娠期糖尿病患者血清IL-17、IL-1 $\beta$ 、IL-10水平变化及其与胰岛素抵抗、血脂的关系[J]. 山东医药, 2019, 59 (4): 52-54. DOI: 10.3969/j.issn.1002-266X.2019.04.013.
- LI Q, X J L, FANG H J, et al. Changes of serum IL-17, IL-1 $\beta$ , IL-10 levels and their relationship with insulin resistance and blood lipids in patients with gestational diabetes mellitus[J]. Shandong Medicine, 2019, 59 (4): 52-54. DOI: 10.3969/j.issn.1002-266X.2019.04.013.
- [21] 张倩辉, 谢悦陶, 党懿, 等. IL-17A启动子基因多态性与冠心病患者血脂和炎症因子的关联性研究[J]. 重庆医学, 2018, 47 (11): 1457-1464. DOI: 10.3969/j.issn.1671-8348.2018.11.007.
- ZHANG Q H, XIE Y T, DANG Y, et al. Association of IL-17 A gene promoter polymorphism with blood lipid a inflammatory factors in patients with coronary heart disease[J]. Chongqing medicine, 2018, 47 (11): 1457-1464. DOI: 10.3969/j.issn.1671-8348.2018.11.007.
- [22] JAHROMI A S, SHOJAEI M, GHOBADIFAR M A. Insulin resistance and serum levels of interleukin-17 and interleukin-18 in normal pregnancy[J]. Immune Netw, 2014, 14 (3): 149. DOI: 10.4110/in.2014.14.3.149.
- [23] CHEN C H, SHAO Y B. Elevated interleukin-17 levels in patients with newly diagnosed type 2 diabetes mellitus[J]. Biochem Physiol: Open Access, 2016, 5 (2): 2. DOI: 10.4172/2168-9652.1000206.
- [24] OHSHIMA K, MOGI M, JING F, et al. Roles of interleukin 17 in angiotensin II type 1 receptor-mediated insulin resistance[J]. Hypertension, 2012, 59 (2): 493-499. DOI: 10.1161/hypertensionaha.111.183178.
- [25] TSAI S, CLEMENTE-CASARES X, REVELO X S, et al. Are obesity-related insulin resistance and type 2 diabetes autoimmune diseases? [J]. Diabetes, 2015, 64 (6): 1886-1897. DOI: 10.2337/db14-1488.
- [26] ZEPP J, WU L, LI X X. IL-17 receptor signaling and T helper 17-mediated autoimmune demyelinating disease[J]. Trends Immunol, 2011, 32 (5): 232-239. DOI: 10.1016/j.it.2011.02.007.
- [27] MATTHEWS D R, HOSKER J P, RUDENSKI A S, et al. Homeostasis model assessment: insulin resistance and beta-cell function from fasting plasma glucose and insulin concentrations in man[J]. Diabetologia, 1985, 28 (7): 412-419. DOI: 10.1007/bf00280883.
- [28] MANTI S, LEONARDI S, PANASITI I, et al. Serum IL-10, IL-17 and IL-23 levels as "biomoral bridges" between dyslipidemia and atopy[J]. Cytokine, 2017, 99: 43-49. DOI: 10.1016/j.cyto.2017.07.002.
- [29] SURENDAR J, ARAVINDHAN V, RAO M M, et al. Decreased



• 论著 •

## 围绝经期和绝经后女性甲状腺疾病现状及特征研究

加孜热亚·再依拿提, 邢淑清, 热那姑丽·艾克拜尔,  
张凯迪, 张玉媛, 邢蓓, 王新玲, 郭艳英\*



扫描二维码查看  
原文 + 培训视频

**【摘要】** 背景 甲状腺疾病作为内分泌代谢系统第二大疾病, 近年来发病率不断攀升, 但目前国内尚无大型研究报道围绝经期和绝经后女性甲状腺疾病患病情况及特点。**目的** 调查乌鲁木齐地区围绝经期及绝经后女性甲状腺疾病患病情况, 并探讨围绝经期及绝经后女性甲状腺功能筛查的意义。**方法** 2017年5—6月, 采用整群随机抽样法, 从乌鲁木齐城区随机抽取两个社区, 纳入社区常住的符合研究标准的40~60岁女性( $n=620$ )为研究对象。检测研究对象的甲状腺激素〔促甲状腺素(TSH)、游离甲状腺素( $FT_4$ )、游离三碘甲状腺原氨酸( $FT_3$ )〕及甲状腺自身抗体〔甲状腺过氧化物酶抗体(TPOAb)、抗甲状腺球蛋白抗体(TGAb)]水平。记录研究对象甲状腺疾病患病情况。比较不同月经状态(月经规律、围绝经期、绝经后)、不同年龄段(40~44岁、45~49岁、50~54岁、55~60岁)女性TSH、甲状腺自身抗体及甲状腺疾病患病率。**结果** 620例女性中月经规律284例(45.8%)、围绝经期117例(18.9%)、绝经后219例(35.3%); 40~44岁173例(27.9%)、45~49岁185例(29.8%)、50~54岁115例(18.6%)、55~60岁147例(23.7%)。乌鲁木齐地区40~60岁女性甲状腺功能减退症(17例)、亚临床甲状腺功能减退症(148例)、甲状腺功能亢进症(3例)、亚临床甲状腺功能亢进症(6例)患病率分别为2.7%、23.9%、0.4%、1.0%, 桥本甲状腺炎患病率为35.0%(217/620), 单纯TGAb阳性率22.6%(140/620), 单纯TPOAb阳性率为27.6%(171/620), 甲状腺结节患病率为32.4%(201/620)。不同月经状态女性TPOAb水平、甲状腺结节患病率、单纯TPOAb阳性率比较, 差异有统计学意义( $P<0.05$ )。不同年龄段女性甲状腺结节患病率比较, 差异有统计学意义( $P<0.05$ )。不同月经状态女性甲状腺功能减退症、亚临床甲状腺功能减退症、甲状腺功能亢进症、亚临床甲状腺功能亢进症、桥本甲状腺炎患病率及单纯TGAb阳性率比较, 差异均无统计学意义( $P>0.05$ ); 不同年龄段女性甲状腺功能减退症、亚临床甲状腺功能减退症、桥本甲状腺炎患病率及单纯TPOAb阳性率、单纯TGAb阳性率比较, 差异均无统计学意义( $P>0.05$ )。**结论** 新疆乌鲁木齐地区40~60岁女性群体亚临床甲状腺功能减退症、桥本甲状腺炎及甲状腺结节患病率较高, 高于当地总人群水平; 且不同月经状态、年龄段女性甲状腺结节患病率不同, 不同月经状态女性单纯TPOAb阳性率不同。

**【关键词】** 围绝经期; 绝经后期; 甲状腺疾病; 患病率; 疾病特征; 乌鲁木齐

**【中图分类号】** R 581 **【文献标识码】** A DOI: 10.12114/j.issn.1007-9572.2020.00.619

加孜热亚·再依拿提, 邢淑清, 热那姑丽·艾克拜尔, 等. 围绝经期和绝经后女性甲状腺疾病现状及特征研究[J]. 中国全科医学, 2021, 24(3): 310-315. [www.chinagp.net]

JIАЗIREYA · Z Y N T, XING S Q, RENAGULI · A K B E, et al. Prevalence and characteristics of thyroid diseases in peri- and post-menopausal women [J]. Chinese General Practice, 2021, 24(3): 310-315.

基金项目: 国家自然科学基金资助项目(81860148); 新疆维吾尔自治区自然科学基金资助项目(2017D01C105); 新疆维吾尔自治区人民医院院内项目(20190105)

830001 新疆乌鲁木齐市, 新疆维吾尔自治区人民医院内分泌科

\*通信作者: 郭艳英, 主任医师; E-mail: guozeyang@126.com

数字出版日期: 2020-08-28

serum interleukin-17 and increased transforming growth factor- $\beta$  levels in subjects with metabolic syndrome (Chennai Urban Rural Epidemiology Study-95) [J]. Metabolism, 2011, 60(4): 586-590. DOI: 10.1016/j.metabol.2010.06.003.

[30] ELJAAFARI A, ROBERT M, CHEHIMI M, et al. Adipose tissue-derived stem cells from obese subjects contribute to inflammation and reduced insulin response in adipocytes through differential regulation of the Th1/Th17 balance and monocyte

activation [J]. Diabetes, 2015, 64(7): 2477-2488. DOI: 10.2337/db15-0162.

[31] NIKOOPOUR E, SCHWARTZ J A, HUSZARIK K, et al. Th17 polarized cells from nonobese diabetic mice following mycobacterial adjuvant immunotherapy delay type 1 diabetes [J]. J Immunol, 2010, 184(9): 4779-4788. DOI: 10.4049/jimmunol.0902822.

(收稿日期: 2020-03-26; 修回日期: 2020-06-03)

(本文编辑: 毛亚敏)