

· 精神分裂症专题 ·

首发未服药青少年精神分裂症患者血清 IL-18 水平变化 及其与临床症状的相关性

杨海东 栾凌淑 石志慧 李静 杨曼 张晓斌

222003 南京医科大学康达学院附属连云港第四人民医院精神科(杨海东、栾凌淑、石志慧、李静、杨曼); 215137 苏州大学附属广济医院精神科(张晓斌)

通信作者: 张晓斌, Email: zhangxiaobim@163.com

DOI: 10.3969/j.issn.1009-6574.2026.02.003

【摘要】目的 探讨首发未服药青少年精神分裂症(FEDNAS)患者血清 IL-18 水平变化特征及其与临床症状的相关性,以评估 IL-18 预测疾病风险的潜力。**方法** 本研究为横断面研究。于 2021 年 9 月—2024 年 6 月在南京医科大学康达学院附属连云港第四人民医院精神科招募 99 例 FEDNAS 患者为患者组,同时在本地区招募 40 名经评估无精神障碍史的年龄、性别相匹配的健康对照者为对照组。测定所有受试者血清 IL-18 浓度;采用阳性与阴性症状量表(PANSS)评估患者临床症状,分析 IL-18 水平与精神分裂症症状严重程度、病程的关系。采用 t 检验、 χ^2 检验、协方差分析及 Pearson/Spearman 相关分析评估组间差异及相关性,使用多元线性回归分析 IL-18 与认知症状的关系,通过修正泊松回归计算相对风险,并计算归因分数及人群归因分数。**结果** 患者组中有精神疾病家族史的为 11 例(11.11%, 11/99),患者的 PANSS 总分为(80.65 ± 15.85)分。患者组血清 IL-18 浓度(157.85 ± 55.39)pg/ml,低于对照组的(194.07 ± 62.57)pg/ml,差异有统计学意义($F=12.952$, $P<0.001$, $Cohen's d=0.63$)。FEDNAS 患者 IL-18 水平与 PANSS 认知因子呈负相关($r=-0.357$, $P<0.001$),与病程呈正相关($r_s=0.235$, $P=0.019$);病程 < 2 年患者 IL-18 水平低于对照组($F=7.905$, $P=0.001$)。基于单因素分析结果将所有参与者的 IL-18 水平按 67% 分位数划分为高表达组(高于 67% 分位数)和低表达组(低于 67% 分位数),修正泊松回归结果显示,IL-18 低表达与 FEDNAS 风险显著相关($RR=0.989$, 95% CI : 0.986 ~ 0.991, $P<0.001$)。归因分数(AF)计算表明,IL-18 低表达可减少约 1.11% 的个体发病风险,人群归因分数(PAF)=-0.74%。**结论** FEDNAS 患者血清 IL-18 水平低于健康对照者,与认知症状呈负相关且在病程早期(< 2 年)变化更为明显,说明 IL-18 水平下降可能反映疾病早期特有的免疫反应模式并参与 FEDNAS 认知功能损害的病理过程。

【关键词】 青少年精神分裂症; 白细胞介素 18; 认知症状; 免疫机制

基金项目: 苏州市心境障碍临床医学中心(Szlcyyzx202109); 苏州市重点实验室建设(SZS2024016); 苏州市重大疾病多中心临床研究项目(DZXYJ202413); 江苏省卫生健康委员会指导性项目(Z2023074); 连云港市科技局社会发展重点研发项目(SF2319); 连云港市卫生健康委员会青年科技项目(QN202310)

Changes in serum IL-18 levels and their correlation with clinical symptoms in first-episode drug-naïve adolescent schizophrenia Yang Haidong, Luan Lingshu, Shi Zhihui, Li Jing, Yang Man, Zhang Xiaobin

Department of Psychiatry, the Fourth People's Hospital of Lianyungang, Kangda College of Nanjing Medical University, Lianyungang 222003, China (Yang HD, Luan LS, Shi ZH, Li J, Yang M); Department of Psychiatry, the Affiliated Guangji Hospital of Soochow University, Suzhou 215137, China (Zhang XB)

Corresponding author: Zhang Xiaobin, Email: zhangxiaobim@163.com

【Abstract】Objective To explore the characteristics of serum IL-18 levels in first-episode drug-naïve adolescent schizophrenia (FEDNAS) patients and their correlation with clinical symptoms, so as to assess the potential of IL-18 to predict disease risk. **Methods** This study was a cross-sectional study. From September 2021 to June 2024, 99 patients with FEDNAS were recruited at the Fourth People's Hospital of Lianyungang, Kangda College of Nanjing Medical University to form the patient group. Concurrently,

40 healthy controls matched for age and gender, assessed as having no history of psychiatric disorders, were recruited locally to form the control group. Serum IL-18 concentrations were measured in all subjects. The Positive and Negative Symptom Scale (PANSS) was used to assess patients' clinical symptoms. The correlation between IL-18 levels and the symptom severity and duration of schizophrenia was analyzed. *t*-test, χ^2 test, analysis of covariance, and Pearson/Spearman correlation analysis were used to evaluate between-group differences and variable correlations. Multiple linear regression was used to analyze the correlation between IL-18 and cognitive symptoms. Relative risk was calculated using modified Poisson regression, and attributable fractions and population attributable fractions were also computed. **Results** Eleven patients (11.11%, 11/99) in patient group had a family history of mental illness. The total PANSS score of the patient was (80.65 ± 15.85). The serum IL-18 concentration in patient group (157.85 ± 55.39) pg/ml was statistically lower than that in control group (194.07 ± 62.57) pg/ml ($F=12.952$, $P < 0.001$, *Cohen's d*=0.63). The level of IL-18 in FEDNAS patients was negatively correlated with PANSS cognitive factor score ($r=-0.357$, $P < 0.001$), and positively correlated with disease duration ($r_s=0.235$, $P=0.019$), with statistical differences. The IL-18 level in patients with a disease course of < 2 years was statistically lower than that in control group ($F=7.905$, $P=0.001$). Based on the results of univariate analysis, all participants' IL-18 levels were divided into a high-expression group (above the 67% quantile) and a low-expression group (below the 67% quantile) according to the 67% quantile. Modified Poisson regression analysis revealed that low IL-18 expression was statistically associated with the risk of FEDNAS [$RR=0.989$, 95%*CI* (0.986, 0.991), $P < 0.001$]. The attributable fraction (AF) calculations indicated that low IL-18 expression reduced the individual risk of disease onset by approximately 1.11%, with a population attributable fraction (PAF) of -0.74%. **Conclusions** Serum IL-18 levels in FEDNAS patients are lower than those in healthy controls, exhibiting a negative correlation with cognitive symptoms and showing pronounced changes in the early disease stage (< 2 years). This suggests that decreased IL-18 levels may reflect an immune response pattern specific to the early disease stage and participate in the pathological process of cognitive impairment in FEDNAS.

【Key words】 Adolescent schizophrenia; Interleukin-18; Neurobehavioral manifestations; Immune mechanism

Fund programs: Suzhou Clinical Medical Center for Mood Disorders (Szlcyxzx202109); Construction of Suzhou Key Laboratory (SZS2024016); Major Disease Multicenter Clinical Research Project of Suzhou City (DZXYJ202413); Guidance Project of Jiangsu Commission of Health (Z2023074); Key Research and Development Project for Social Development of Lianyungang Science and Technology Bureau (SF2319); Youth Science and Technology Project of Lianyungang Commission of Health (QN202310)

精神分裂症是一种异质性、严重的精神障碍,特征为思维、知觉、情感和行为的显著异常,通常表现为阳性症状(如幻觉、妄想)、阴性症状(如情感平淡、社交退缩)以及认知功能损害^[1-2]。青少年精神分裂症起病于青少年期,发病年龄早,其在青少年中的患病率约为0.25%或更少,其中有8.2%的患者在18岁之前被诊断^[3]。青少年精神分裂症患者面临更为严峻的预后挑战,表现为显著延长的未治疗期、突出的认知功能损害、更差的治疗反应以及更高的复发率,导致严重的家庭和社会负担,包括教育中断以及长期照护需求等^[4]。18岁以前出现精神病症状的精神分裂症患者在静息态下的脑功能连接表现出广泛且显著的异常,这些异常与认知功能损害密切相关^[5]。尽管历经数十年研究,精神分裂症的核心病理生理机制仍未完全阐明。

近年来,炎症假说逐渐受到重视,大量证据表明免疫系统异常与精神分裂症的发病和进展密切相关^[6]。在众多的免疫调控因子中,IL-18参与调节先天性和适应性免疫反应,作为促炎-抗炎平衡的关

键介质,它通过激活NF- κ B信号通路驱动先天免疫反应,同时通过诱导干扰素- γ 产生调节获得性免疫应答^[7]。既往研究发现,成人精神分裂症患者血清IL-18水平出现异常变化,但结果存在不一致性,且多数研究局限于成人、慢性或已接受抗精神病药物治疗的患者,药物干扰因素难以排除^[8-10]。针对青少年未服药精神分裂症患者的研究较少,而这一人群可提供更为明确的疾病早期阶段炎症状态观察窗口。因此,本研究旨在探究首发未服药青少年精神分裂症(first-episode drug-naive adolescent schizophrenia, FEDNAS)患者血清IL-18水平变化特征及其与精神病性症状严重程度相关性,以评估IL-18预测疾病风险的潜力。

一、对象与方法

1. 研究对象: 本研究为横断面研究。于2021年9月—2024年6月在南京医科大学康达学院附属连云港第四人民医院招募99例FEDNAS患者为患者组。患者纳入标准:(1)所有患者均依据DSM-IV中标准确诊为精神分裂症^[11];(2)汉族,年龄12~18岁;(3)首

次发病且未接受过抗精神病药物治疗;(4)受教育年限 ≥ 6 年;(5)能够完成全部评估量表。患者血液样本均于未服药状态下采集(未服药状态的确认方法:对患者及其父母或法定监护人进行标准化结构化访谈,并详细记录既往用药史、查阅既往能获得的就诊所有记录)。同时,在本地区招募40名健康对照者作为对照组,纳入标准:(1)汉族;(2)年龄、性别、教育程度及体重指数(body mass index, BMI)与患者组相匹配;(3)能够完成所有量表评估。排除标准:(1)符合DSM-IV轴I精神障碍诊断;(2)有精神疾病家族史;(3)物质滥用或酒精依赖;(4)既往有严重躯体疾病。所有入组受试者其他排除标准:近3个月内使用抗生素,目前存在急性或慢性感染、炎症性疾病(如类风湿关节炎、炎症性肠病等)、自身免疫性疾病(如系统性红斑狼疮、多发性硬化等)、肝肾功能不全、代谢性疾病(如糖尿病、严重肥胖等),近3个月内使用非甾体抗炎药或皮质类固醇,近6个月内有重大手术或创伤史,近3月内有输血史。所有研究过程均遵循《赫尔辛基宣言》原则进行,本研究方案获得连云港市第四人民医院伦理委员会批准,伦理批号:2021LSYYXLL-P11,方案修正批准号:2021LSYYXLL-P11-1。本研究对象均为未成年人,研究人员在入组前向所有潜在参与人员及其法定监护人详细说明了研究目的、方法、预期结果、可能风险或获益。所有参与者自愿入组,本人及其法定监护人签署书面知情同意书。

2.方法:(1)一般临床资料收集。使用自行设计的人口学问卷收集患者组和对照组的年龄、性别、身高、体重、精神疾病家族史、受教育时间、发病年龄以及病程等资料。(2)血清IL-18浓度测定。所有受试者在7:00—9:00空腹状态下进行静脉血采集,患者组为入院第2天采集,以确保收集到的样本为未服药状态。采集到的静脉血在4℃环境下以3 000 rpm离心15 min,分离后的血清分装至冻存管,立即转移至-80℃超低温冰箱保存,避免反复冻融。血清IL-18浓度由上海华盈生物医药科技有限公司使用Luminex液相悬浮芯片技术协助测定。实验室人员对受试者的临床分组信息采取盲法处理。(3)临床症状严重程度评估。采用PANSS对FEDNAS患者的症状严重程度进行评估^[12]。依据五因子评估模型^[13],从PANSS中选取特定条目对不同症状维度进行量化评分:阳性因子分使用P1、P3、P5、P6及G9;阴性因子分包括N1、N2、N3、N4、N6及G7;认知因子分通过P2、N5、G5、G10和G11进行

测量;兴奋/敌对性因子分使用P4、P7、G8和G14评定;焦虑/抑郁症状因子分则由G1、G2、G3和G6反映。PANSS总分由全部30个量表条目计算。临床评估工作由2名经过PANSS标准化培训的精神科高年资主治医师独立完成,通过计算组内相关系数检验评估者间一致性,各维度评分的一致性系数均 > 0.8 。所有患者均在入院3 d内完成PANSS评估,确保症状评价反映为未服药状态下的临床表现。

3.统计学方法:采用SPSS 25.0统计软件进行数据处理。样本量计算与效应量估计采用G*Power 3软件(3.1.9.7版本),设定I类错误概率为0.05,统计效能($1-\beta$)为0.80。采用Shapiro-Wilk进行正态性分布检验,符合正态分布的计量资料采用均数 \pm 标准差($\bar{x} \pm s$)表示,两组间比较采用独立样本 t 检验,多组间比较采用单因素方差分析。非正态分布的计量资料采用中位数和四分位数 $[M(P_{25}, P_{75})]$ 表示。计数资料用频数、百分数(%)表示,比较采用 χ^2 检验。在控制年龄、性别、BMI及受教育时间协变量后,通过协方差分析(analysis of covariance, ANCOVA)比较各组间IL-18浓度差异并进行Bonferroni校正。采用Pearson或Spearman相关分析IL-18与临床变量之间的关联。以PANSS认知症状因子分为因变量,以IL-18为自变量,采用逐步多元线性回归分析IL-18与PANSS认知症状因子分间的潜在混杂因素。采用修正泊松回归模型估算相对风险(relative risk, RR),同时调整性别、年龄、BMI及教育水平等混杂因素。计算归因分数(attributable fraction, AF),公式为 $AF=(RR-1)/RR$,并计算人群归因分数(population attributable fraction, PAF),公式为 $PAF=P_1(RR-1)/[1+P_1(RR-1)]$,其中 P_1 代表低表达组(低于67%分位数)在总体中的比例,以评估生物标志物水平降低对FEDNAS风险的贡献率。双侧检验,以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

二、结果

1. FEDNAS患者组与对照组人口学资料比较:两组在年龄、性别、受教育时间及BMI等人口学特征方面比较,差异均无统计学意义(均 $P > 0.05$),见表1。患者组中有精神疾病家族史的为11例(11.11%),平均病程为12.0(3.0, 26.0)个月,平均发病年龄为(14.09 \pm 1.79)岁。患者的PANSS总分为(80.65 \pm 15.85)分,其中阳性症状因子分为(18.70 \pm 6.78)分,阴性症状因子分为(13.84 \pm 3.69)分,认知症状因子分为(13.11 \pm 3.13)分,兴奋/敌对性因子分为(12.44 \pm 4.50)分,焦虑/抑郁症状因子分为(8.55 \pm 2.57)分。

2. FEDNAS患者组与对照组IL-18水平比较: 为控制潜在混杂因素的干扰, 采用ANCOVA对两组血清IL-18水平进行比较, 将年龄、性别、受教育时间及BMI作为协变量纳入校正^[14-15]。结果显示, 患者组血清IL-18浓度(157.85 ± 55.39)pg/ml, 低于对照组的(194.07 ± 62.57)pg/ml, 差异有统计学意义($F=12.952, P < 0.001, \text{Cohen's } d=0.63$)。

3. FEDNAS患者组血清IL-18水平与临床症状严重程度相关性分析: Pearson相关性分析显示, 血清IL-18水平与PANSS认知症状因子分负相关($r=-0.357, P < 0.001$), 与PANSS总分及其他因子分、年龄、受教育时间、BMI无相关性(均 $P > 0.05$), 见表2。Spearman相关性分析显示, 血清IL-18水平与病程正相关($r_s=0.235, P=0.019$), 与性别无相关性($P > 0.05$)。以PANSS认知症状因子分为因变量, IL-18为自变

量, 年龄、受教育时间、BMI为协变量进行逐步多元回归分析, 结果显示, IL-18与PANSS认知因子分负相关($B=-0.020, SE=0.005, \beta=-0.353, t=-3.800, P < 0.001$), 年龄为混杂因素($B=-0.350, SE=0.157, \beta=-0.208, t=-2.238, P=0.028$)。

4. 不同病史时间的FEDNAS患者组与对照组IL-18水平比较: 基于IL-18与年龄及病程的关系, 患者组患者根据病程分为 < 2 年($n=66$)和 ≥ 2 年两组($n=33$), ANCOVA分析在控制了年龄、性别、BMI及受教育时间后, 3组间IL-18水平比较差异有统计学意义($P=0.001$)。Bonferroni检验显示病程 < 2 年的FEDNAS患者和对照组间IL-18水平比较差异有统计学意义($P < 0.001$); 病程 < 2 年患者组与病程 ≥ 2 年患者组, 病程 ≥ 2 年患者组和对照组间差异均无统计学意义(均 $P > 0.05$)。见表3。

表1 首发未服药青少年精神分裂症患者组和对照组一般人口学资料比较

项目	患者组($n=99$)	对照组($n=40$)	t/χ^2 值	P 值
年龄(岁, $\bar{x} \pm s$)	15.32 ± 1.86	14.88 ± 1.42	1.373	0.172
性别[例(%)]				
男	37(37.4)	13(32.5)	0.294	0.588
女	62(62.6)	27(67.5)		
受教育时间(年, $\bar{x} \pm s$)	9.16 ± 2.05	8.93 ± 1.54	0.657	0.512
BMI($\text{kg}/\text{m}^2, \bar{x} \pm s$)	21.02 ± 3.72	21.21 ± 3.33	-0.286	0.776
家族史[例(%)]				
是	11(11.11)	-	-	-
否	88(88.89)	-	-	-
病程[月, $M(P_{25}, P_{75})$]	12.0(3.0, 26.0)	-	-	-
发病年龄(岁, $\bar{x} \pm s$)	14.09 ± 1.79	-	-	-
PANSS总分(分, $\bar{x} \pm s$)	80.65 ± 15.85	-	-	-
阳性症状因子分(分, $\bar{x} \pm s$)	18.70 ± 6.78	-	-	-
阴性症状因子分(分, $\bar{x} \pm s$)	13.84 ± 3.69	-	-	-
认知症状因子分(分, $\bar{x} \pm s$)	13.11 ± 3.13	-	-	-
兴奋/敌对性因子分(分, $\bar{x} \pm s$)	12.44 ± 4.50	-	-	-
焦虑/抑郁症状因子分(分, $\bar{x} \pm s$)	8.55 ± 2.57	-	-	-

注: BMI 体重指数; PANSS 阳性与阴性症状量表; - 无数据。

表2 首发未服药青少年精神分裂症患者血清IL-18水平与临床症状相关性分析(r 值)

项目	IL-18	PANSS总分	阳性因子分	阴性因子分	认知因子分	兴奋/敌对性因子分	焦虑/抑郁症状因子分	病程
IL-18	1							
PANSS总分	0.063	1						
阳性因子分	0.074	0.855 ^a	1					
阴性因子分	0.016	0.295 ^a	-0.111	1				
认知因子分	-0.357 ^a	0.821 ^a	0.676 ^a	0.210 ^b	1			
兴奋/敌对性因子分	0.054	0.762 ^a	0.809 ^a	-0.171	0.560 ^a	1		
焦虑/抑郁症状因子分	-0.047	0.487 ^a	0.360 ^a	0.020	0.325 ^a	0.265 ^a	1	
病程	0.235 ^b	-0.088	-0.154	0.058	-0.065	-0.113	-0.069	1

注: PANSS 阳性与阴性症状量表; ^a $P < 0.01$, ^b $P < 0.05$ 。

表3 首发未服药青少年精神分裂症患者亚组与对照组
IL-18水平比较

组别	例数	IL-18 (pg/ml, $\bar{x} \pm s$)	95% 置信区间	调整后 P值 (Bonferroni 检验)
病程<2年患者组	66	151.67 \pm 56.59	136.15 ~ 164.22	<0.001 ^a
病程 \geq 2年患者组	33	170.20 \pm 51.52	150.66 ~ 191.18	0.310 ^b
对照组	40	194.07 \pm 62.57	177.95 ~ 213.90	0.218 ^c
F值		7.905		
P值		0.001		

注：^a病程<2年患者组与对照组比较；^b病程 \geq 2年患者组与病程<2年患者组比较；^c对照组与病程 \geq 2年患者组比较。

5. FEDNAS患者风险因素分析：基于单因素分析结果，将所有参与者的IL-18水平按67%分位数划分为高表达组(高于67%分位数，赋值为0)和低表达组(低于67%分位数，赋值为1)^[16]。修正泊松回归结果显示，IL-18低表达与FEDNAS风险显著相关($RR=0.989$, $95\%CI: 0.986 \sim 0.991$, $P < 0.001$)。AF计算表明，IL-18低表达可减少约1.11%的个体发病风险， $PAF=-0.74\%$ 。

讨论 本研究通过探讨FEDNAS患者血清IL-18水平的变化特征及其与临床症状的关联，揭示了疾病早期阶段免疫系统的独特调控模式。本研究结果显示，将年龄、性别、受教育时间及BMI作为协变量纳入校正后，患者组血清IL-18浓度低于对照组，此结果与部分既往研究结果不一致。首先，在精神分裂症患者中，多项研究表明IL-18水平高于健康对照组。例如，有研究表明，无论是慢性期还是急性期患者，IL-18水平呈现升高趋势，提示炎症反应在精神分裂症中可能具有持续性^[10,17]。然而，Luo等^[18]的研究发现，慢性精神分裂症患者急性发作期经治疗后出院时的IL-18水平较入院时有所下降，但这种差异并无显著性。结果不一致性的原因可能与研究对象的异质性有关。其次，精神分裂症的不同分型可能对IL-18水平产生重要影响。一方面，慢性期患者通常伴随长期的病理生理改变，可能导致炎症因子的持续激活；另一方面，急性期患者可能因疾病不同产生阶段的特异性免疫反应，使IL-18水平呈现波动性^[19]。既往的研究多集中于成人期精神分裂症，但是青少年处于神经发育的关键时期，免疫调控机制可能与成人存在显著差异^[20]。Howes和Onwordi^[21]总结在精神分裂症早期免疫激活是“多阶段致病模型”的关键，遗传和环境因素通过激发小胶质细胞，使突触在青春期更易被过度修剪，

表明精神分裂症发病早期存在特异性炎症机制。这些研究结果进一步支持了IL-18在精神分裂症不同分型、不同时期中的差异性作用，提示未来研究应重点关注IL-18在青少年时期与成人阶段精神分裂症中的动态变化。

本研究发现FEDNAS患者血清IL-18水平与PANSS认知症状因子分呈负相关。PANSS认知症状因子包含的抽象思维困难、定向障碍、注意力不集中以及自知力缺乏等多维度认知症状均可能受到IL-18水平变化的影响。已有研究表明IL-18水平与认知缺陷之间存在关联，例如，Wu等^[17]在慢性精神分裂症患者中发现变化的IL-18水平与即刻记忆和延迟记忆缺陷相关，说明IL-18可能特异性地参与记忆功能的调节。Guan等^[22]研究发现，*IL-18-607A/C*多态性基因可能与视空间缺陷相关，且仅在C/C基因型患者中IL-18水平与即时记忆呈正相关，提示IL-18的变化可能与特定症状维度相关，而非疾病整体严重程度。既往研究表明，IL-18可能通过激活炎症小体(如NLRP3)释放促炎信号，引发血脑屏障通透性改变和神经炎症反应，进一步干扰突触功能及神经元存活，导致严重精神疾病患者临床表现差异以及认知功能障碍^[15,23]。此外，本研究还发现FEDNAS患者血清IL-18水平仅与PANSS认知症状因子分呈负相关，而与PANSS总分、阳性症状因子分、阴性症状因子分及其他分量表均无显著相关，提示上述选择性相关可能表明FEDNAS患者血清IL-18介导的免疫调节作用主要影响认知相关的神经环路，如前额叶皮质和海马区域。目前在临床工作中，还缺乏与认知症状相关的特异性生物学指标，而研究结果可能为临床评估提供补充参考，但其预测价值和临床应用仍需要更大样本的前瞻性研究进行验证。

本研究还发现FEDNAS患者血清IL-18与病程之间存在相关性，随着病程延长(≥ 2 年)，血清IL-18水平趋向升高，这一结果可能反映了疾病进展过程中免疫系统的适应性变化。一方面，从发育角度看，Sager等^[24]在前额叶皮层中发现IL-18 mRNA在出生时最低，在1.5~5岁显著升高，但在青春期下降，揭示了幼儿期和青春期2个关键发育窗口的免疫-神经交互模式。表明细胞因子具有双重角色，即同一细胞因子在不同发育阶段可能通过不同机制调控神经可塑性，如在早期促进突触形成，而在后期则参与免疫-神经交互。同样地，Goldsmith等^[25]的荟萃分析也支持IL-18水平波动在精神疾病不同时期

具有阶段特异性。另一方面,精神疾病早发性的神经发育敏感性,血清 IL-18 水平的降低及与病程间的关系可能反映了青春期特有的抗炎代偿机制,并且这一机制可能与精神分裂症神经发育学说相关^[26]。关于上述免疫调节异常是否为疾病的原因还是结果,以及其与神经递质系统功能异常的关系,现有的研究表明 IL-18 可能通过影响神经递质系统发挥作用,即 IL-18 可能参与谷氨酸能信号传导的调节,影响 N-甲基-D-天冬氨酸受体功能和谷氨酸-谷氨酰胺循环;同时也可能通过调节神经炎症微环境,影响多巴胺能神经元的发育与功能^[27-29]。不过,这些相互作用的确切机制在 FEDNAS 患者中仍需进一步验证。

本研究发现降低的血清 IL-18 与 FEDNAS 风险存在关联,但 PAF 的结果提示这一效应对总体疾病负担的贡献较小,但仍可能在特定亚群中发挥重要作用。在疾病早期,IL-18 水平的降低可能是一种代偿性机制,用于抑制其他更强效的促炎通路;而在疾病进展过程中,持续的 IL-18 缺乏可能转而破坏免疫平衡,进而加重症状^[30]。此外,IL-18 系统的调节异常在不同人群中可能呈现出相反的表型。例如,Wedervang-Resell 等^[31]报道青少年早发精神病患者 IL-18 活性增加,与本研究结果存在差异,可能反映了疾病异质性和研究人群特征的不同。同时,人口分层、临床表型定义和炎症标志物测定方法等因素都可能导致研究结果的不一致^[32]。此外,IL-18 信号通路的复杂性也不容忽视,除基因多态性外,表观遗传修饰和翻译后调控等机制也可能参与调节 IL-18 的表达和活性^[33]。

本研究存在以下局限性:首先,横断面研究设计不能对因果关系的推断过度解读;其次,样本量相对有限,尤其是健康对照组样本量显著少于患者组,可能影响统计效能以及研究结果的推广;第三,确认未服药状态主要依靠患者及监护人的自我报告而非血药浓度检测等客观指标,虽然青少年患者的用药情况由监护人管理,仍无法完全排除回忆偏差。未来研究应扩大样本量特别是健康对照组样本量,采用前瞻性纵向设计观察 IL-18 及相关炎症因子的动态变化,应用血药浓度检测等客观方法验证患者用药状态,并控制更多潜在混杂因素,从而深入探讨 IL-18 与青少年精神分裂症发病机制及预后的关系。

综上所述,本研究发现 FEDNAS 患者血清 IL-18 水平低于健康对照者,且与认知症状严重程度呈

负相关,在病程早期(<2 年)变化更为显著。这些发现提示 IL-18 可能参与精神分裂症早期的病理过程及认知功能损害的发生机制。血清 IL-18 水平可能有助于识别认知功能障碍风险较高的早期患者,并为临床医师评估疾病进展提供参考指标。然而,IL-18 作为生物学指标的敏感性和特异性,以及其在精神分裂症不同阶段的动态变化模式,仍需通过更大样本的纵向研究进一步验证。

利益冲突 文章所有作者共同认可文章无相关利益冲突

作者贡献声明 构思与设计为杨海东、张晓斌,资料收集与分析为栾凌淑、石志慧、李静,文献调研、整理为杨曼、栾凌淑,论文撰写为杨海东,论文修订为张晓斌

参 考 文 献

- [1] Jauhar S, Johnstone M, McKenna PJ. Schizophrenia[J]. Lancet, 2022, 399(10323):473-86. DOI: 10.1016/s0140-6736(21)01730-x.
- [2] Vita A, Nibbio G, Barlati S. Conceptualization and characterization of "primary" and "secondary" cognitive impairment in schizophrenia[J]. Psychiatry Res, 2024, 340: 116126. DOI: 10.1016/j.psychres.2024.116126.
- [3] Solmi M, Radua J, Olivola M, et al. Age at onset of mental disorders worldwide: large-scale meta-analysis of 192 epidemiological studies[J]. Mol Psychiatry, 2022, 27(1): 281-295. DOI: 10.1038/s41380-021-01161-7.
- [4] Correll CU, Arango C, Fagerlund B, et al. Identification and treatment of individuals with childhood-onset and early-onset schizophrenia[J]. Eur Neuropsychopharmacol, 2024, 82: 57-71. DOI: 10.1016/j.psychres.2024.116126.
- [5] 申晴晴,夏磊,郝明茹,等.早发性精神分裂症静息态脑功能连接研究新进展[J].神经疾病与精神卫生, 2025, 25(2): 77-82. DOI: 10.3969/j.issn.1009-6574.2025.02.001.
Shen QQ, Xia L, Hao MR, et al. New progress in the research of resting state brain functional connectivity in early-onset schizophrenia[J]. Journal of Neuroscience and Mental Health, 2025, 25(2): 77-82.
- [6] Williams JA, Burgess S, Suckling J, et al. Inflammation and brain structure in schizophrenia and other neuropsychiatric disorders: a mendelian randomization study[J]. JAMA Psychiatry, 2022, 79(5): 498-507. DOI: 10.1001/jamapsychiatry.2022.0407.
- [7] Hjell G, Szabo A, Mørch-Johnsen L, et al. Interleukin-18 signaling system links to agitation in severe mental disorders[J]. Psychoneuroendocrinology, 2022, 140: 105721. DOI: 10.1016/j.psyneuen.2022.105721.
- [8] Chen W, Tian Y, Gou M, et al. Role of the immune-kynurenine pathway in treatment-resistant schizophrenia[J]. Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry, 2024, 130: 110926. DOI: 10.1016/j.pnpbp.2023.110926.
- [9] Szabo A, O'Connell KS, Ueland T, et al. Increased circulating IL-18 levels in severe mental disorders indicate systemic inflammasome activation[J]. Brain Behav Immun, 2022, 99: 299-306. DOI: 10.1016/j.bbi.2021.10.017.

- [10] Syed AAS, He L, Shi Y, et al. Elevated levels of IL-18 associated with schizophrenia and first episode psychosis: a systematic review and meta-analysis[J]. *Early Interv Psychiatry*, 2021, 15(4): 896-905. DOI: 10.1111/eip.13031.
- [11] Vyas NS, Burke L, Netherwood S, et al. Neurocognitive profile of adolescents with early-onset schizophrenia and their unaffected siblings[J]. *World J Biol Psychiatry*, 2022, 23(9): 677-688. DOI: 10.1080/15622975.2021.2023758.
- [12] Lim K, Peh OH, Yang Z, et al. Large-scale evaluation of the Positive and Negative Syndrome Scale (PANSS) symptom architecture in schizophrenia[J]. *Asian J Psychiatr*, 2021, 62: 102732. DOI: 10.1016/j.ajp.2021.102732.
- [13] Higuchi CH, Cogo-Moreira H, Fonseca L, et al. Identifying strategies to improve PANSS based dimensional models in schizophrenia: accounting for multilevel structure, Bayesian model and clinical staging[J]. *Schizophr Res*, 2022, 243: 424-430. DOI: 10.1016/j.schres.2021.06.034.
- [14] Chai Y, Xia Q, Cheng J, et al. Dual role of Interleukin-18 in linking metabolic and psychiatric symptoms: insights from machine learning in schizophrenia[J]. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*, 2025, 141: 111473. DOI: 10.1016/j.pnpbp.2025.111473.
- [15] Sæther LS, Ueland T, Haatveit B, et al. Inflammation and cognition in severe mental illness: patterns of covariation and subgroups[J]. *Mol Psychiatry*, 2023, 28(3): 1284-1292. DOI: 10.1038/s41380-022-01924-w.
- [16] Perkins NJ, Schisterman EF. The inconsistency of "optimal" cutpoints obtained using two criteria based on the receiver operating characteristic curve[J]. *Am J Epidemiol*, 2006, 163(7): 670-675. DOI: 10.1093/aje/kwj063.
- [17] Wu JQ, Chen DC, Tan YL, et al. Altered interleukin-18 levels are associated with cognitive impairment in chronic schizophrenia[J]. *J Psychiatr Res*, 2016, 76: 9-15. DOI: 10.1016/j.jpsychires.2016.01.013.
- [18] Luo Y, He H, Zhang J, et al. Changes in serum TNF- α , IL-18, and IL-6 concentrations in patients with chronic schizophrenia at admission and at discharge[J]. *Compr Psychiatry*, 2019, 90: 82-87. DOI: 10.1016/j.comppsy.2019.01.003.
- [19] Dawidowski B, Górniak A, Podwalski P, et al. The role of cytokines in the pathogenesis of schizophrenia[J]. *J Clin Med*, 2021, 10(17): 3849. DOI: 10.3390/jcm10173849.
- [20] Gangadin SS, Mandl RCW, de Witte LD, et al. Lower fractional anisotropy without evidence for neuro-inflammation in patients with early-phase schizophrenia spectrum disorders[J]. *Schizophr Res*, 2024, 264: 557-566. DOI: 10.1016/j.schres.2022.12.009.
- [21] Howes OD, Onwordi EC. The synaptic hypothesis of schizophrenia version III: a master mechanism[J]. *Mol Psychiatry*, 2023, 28(5): 1843-1856. DOI: 10.1038/s41380-023-02043-w.
- [22] Guan X, Leng W, Hu Q, et al. Association between cognitive function and IL-18 levels in schizophrenia: dependent on IL18-607 A/C polymorphism[J]. *Psychoneuroendocrinology*, 2023, 158: 106386. DOI: 10.1016/j.psyneuen.2023.106386.
- [23] 李佳阳, 韦姗姗, 姜海洲. NLRP3 炎症小体在精神疾病中的研究进展[J]. *精神医学杂志*, 2023, 36(4): 426-430. DOI: 10.3969/j.issn.2095-9346.2023.04.020.
- [24] Sager REH, Walker AK, Middleton FA, et al. Changes in cytokine and cytokine receptor levels during postnatal development of the human dorsolateral prefrontal cortex[J]. *Brain Behav Immun*, 2023, 111: 186-201. DOI: 10.1016/j.bbi.2023.03.015.
- [25] 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(12): 1696-1709. DOI: 10.1038/mp.2016.3.
- [26] Howes OD, Shatalina E. Integrating the neurodevelopmental and dopamine hypotheses of schizophrenia and the role of cortical excitation-inhibition balance[J]. *Biol Psychiatry*, 2022, 92(6): 501-513. DOI: 10.1016/j.biopsych.2022.06.017.
- [27] Gregg C, Zhang J, Butler JE, et al. Sex-specific parent-of-origin allelic expression in the mouse brain[J]. *Science*, 2010, 329(5992): 682-685. DOI: 10.1126/science.1190831.
- [28] Possemato E, La Barbera L, Nobili A, et al. The role of dopamine in NLRP3 inflammasome inhibition: implications for neurodegenerative diseases[J]. *Ageing Res Rev*, 2023, 87: 101907. DOI: 10.1016/j.arr.2023.101907.
- [29] Viatchenko-Karpinski V, Kong L, Weng HR. Activation of microglial GPR109A alleviates thermal hyperalgesia in female lupus mice by suppressing IL-18 and glutamatergic synaptic activity[J]. *Glia*, 2022, 70(4): 634-649. DOI: 10.1002/glia.24130.
- [30] Torres S, Segalés P, García-Ruiz C, et al. Mitochondria and the NLRP3 inflammasome in alcoholic and nonalcoholic steatohepatitis[J]. *Cells*, 2022, 11(9): 1475. DOI: 10.3390/cells11091475.
- [31] Wedervang-Resell K, Friis S, Lønning V, et al. Increased interleukin 18 activity in adolescents with early-onset psychosis is associated with cortisol and depressive symptoms[J]. *Psychoneuroendocrinology*, 2020, 112: 104513. DOI: 10.1016/j.psyneuen.2019.104513.
- [32] Campeau A, Mills R H, Stevens T, et al. Multi-omics of human plasma reveals molecular features of dysregulated inflammation and accelerated aging in schizophrenia[J]. *Mol Psychiatry*, 2021, 27(2): 1217-1225. DOI: 10.1038/s41380-021-01339-z.
- [33] Müller N. Immunology of schizophrenia[J]. *Neuroimmunomodulation*, 2014, 21(2-3): 109-116. DOI: 10.1159/000356538.

(收稿日期: 2025-05-03)

(本文编辑: 王影)