

• 临床探讨 • DOI:10.3969/j.issn.1672-9455.2018.18.031

血清 Hcy 和 NSE 水平与首发精神分裂症患者认知功能的相关性分析*

蓝永乐¹, 李介华¹, 温雪仪², 王育红², 邓爱萍², 梁大立¹, 叶志兰²

(广东省清远市人民医院/广州医科大学附属第六医院:1. 检验中心; 2. 精神卫生中心 511518)

摘要:目的 探讨首发精神分裂症患者的血清同型半胱氨酸(Hcy)和神经元特异性烯醇化酶(NSE)水平与认知功能的相关性。方法 选择 2013 年 3 月至 2016 年 3 月该院精神卫生中心首次发病、未服药的 100 例精神分裂症患者为 A 组,并选取来该院体检中心体检的健康志愿者 80 例作为 B 组。A 组患者采用药物和行为治疗 12 周后,采用词汇流畅、数字广度、视觉再生、相似性、木块图和威斯康星卡片分类测验(WCST)等 6 项神经心理测试评定 100 例首发精神分裂症患者在治疗前和治疗后第 8、12 周的认知功能。同时采用酶循环法测定其血清 Hcy 水平和化学发光法检测血清 NSE 水平。采用阳性与阴性症状量表(PANSS)评定临床症状和简易精神状态检查表(MMSE)评定疗效。结果 治疗前,A 组患者血清 Hcy 和 NSE 水平高于 B 组,两组患者血清 Hcy 和 NSE 水平比较,差异有统计学意义($P < 0.05$);A 组患者的 WCST 错误数高于 B 组外,6 项神经心理认知功能指标均低于 B 组($P < 0.05$);A 组患者中血清 Hcy 水平和 WCST 的正确数和完成分类数呈负相关($r = -0.382, -0.393, P < 0.05$),与 WCST 的错误总数和持续错误数呈正相关($r = 0.286, 0.383, P < 0.05$)。血清 NSE 与数字广度、视觉再生的评分呈负相关($r = -0.283, -0.295, P < 0.05$)。治疗后,第 8 周末和第 12 周末 A 组患者 PANSS 总分均显著降低($P < 0.05$);认知功能除 WCST 随机错误数外,其他指标与治疗前比较,差异有统计学意义($P < 0.05$),总体的认知功能水平低于 B 组($P < 0.05$);治疗 8、12 周后,A 组患者血清 Hcy 和 NSE 水平无显著性变化,A 组患者中血清 Hcy 和 WCST 的正确数和完成分类数呈负相关($r_8 = -0.396, -0.385, P < 0.05; r_{12} = -0.413, -0.372, P < 0.05$),与 WCST 的错误总数和持续错误数呈正相关($r_8 = 0.311, 0.392, P < 0.05; r_{12} = 0.334, 0.411, P < 0.05$)。数字广度、视觉再生的评分与血清 NSE 水平相关性仍不变,呈负相关($r_8 = -0.294, -0.314, P < 0.05; r_{12} = -0.311, -0.322, P < 0.05$)。结论 首发精神分裂症患者血清 Hcy 和 NSE 水平高,高水平的 Hcy 和 NSE 对神经有损伤作用,与认知功能障碍损伤具有相关性。

关键词:首发精神分裂症; 同型半胱氨酸; 神经元特异性烯醇化酶; 认知功能**中图法分类号:**R446.11**文献标志码:**A**文章编号:**1672-9455(2018)18-2791-04

精神分裂症是一种尚未明确病因的精神疾病,患者在思维、行为和情感等多方面存在障碍,并将精神活动与环境不协调作为特征。一般患者仍具有清晰的意识和尚好的智力,但有部分患者会出现认知功能损伤。据有关报道,儿童精神分裂症患者深受认知功能障碍影响^[1]。据文献报道,同型半胱氨酸(Hcy)具有神经毒性可促进神经细胞凋亡作用^[2]。精神分裂症患者的血清 Hcy 水平可能与认知功能障碍有关,但首发的精神分裂症患者的血清 Hcy 与认知功能的关系,人们对此的看法各有异同^[3]。近年来据研究资料报道,精神分裂症患者的脑部受到器质性损伤,神经元特异性烯醇化酶(NSE)对精神分裂症发病的影响也引起学者的重视,该物质是存在于神经组织和神经内分泌组织中一种细胞内蛋白质^[4]。国内对首发精神分裂症患者血清中的 Hcy 和 NSE 水平与精神分裂症发病及认知功能的相关性研究报道尚较少。本研

究就血清 Hcy 和 NSE 水平对首发精神分裂症患者认知功能的相关性进行探讨分析,现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选择 2013 年 3 月至 2016 年 3 月本院精神卫生中心首次发病、未服药的 100 例精神分裂症患者为 A 组,并选取来本院体检中心体检的健康志愿者 80 例作为 B 组。纳入标准:患者符合《中国精神障碍分类与诊断标准(CCMD-3)》^[5]中精神分裂症的诊断标准,且阳性与阴性症状量表(PANSS)总分在 60 分以上;患者入院时未曾服用过药物或者入院时已停药 2 周以上;能正常饮食,无高蛋白饮食等饮食史;文化程度均在初中以上;无脑炎、癫痫等已知的脑器质性病史及内分泌代谢障碍等严重系统性疾病;能独立完成测试内容;B 组是健康人群。参与本研究的患者均征得本人和家属的同意并签署知情同意书。A 组患者 100 例,其中男 65 例,女 35 例,年龄

* 基金项目:广东省清远市科技局立项项目(2014B011)。

(38.26±3.52)岁;B组志愿者80例,其中男50例,女30例,年龄(37.83±3.32)岁。两组患者性别、年龄、文化水平等比较,差异无统计学意义($P>0.05$),具有可比性。

1.2 方法

1.2.1 治疗方法 对患者采用单一非典型抗精神病药物和行为治疗,为期12周。治疗前和患者家属沟通协商,由家属选定非典型抗精神病药物(氯氮平、奥氮平、利培酮、喹硫平等)中的1种给患者服用,并在治疗期间根据病情可以加用苯二氮卓类药物,治疗期间患者按统一食谱进食。

1.2.2 临床疗效评定 采用阳性与阴性症状量表(PANSS)、简易精神状态检查表(MMSE)对患者治疗前、治疗8、12周后各进行1次测评。PANSS总分的减分率在75%以上的为显效;在25%以上的为有效;小于25%的为无效。

1.2.3 认知功能评定 患者在治疗前和治疗8、12周后采用6种神经心理测验各进行1次评定;B组只进行1次评定。(1)词汇流畅度测验:在1min内尽可能多的说出动植物和家具的名称,统计总数,评测患者语言流利程度;(2)数字广度测验:要求患者在听到数字后,按照顺序背出,并逆顺序背出,评测患者短时间内的记忆力和注意力;(3)视觉再生测验:来自韦氏成人记忆量表中国修订版,给患者观看几个图案后要求其还原图案,评测患者短时间内的记忆力、空间结构和手指运动能力;(4)相似性测验:量表来自韦氏成人力量表中国修订版,给患者两个事物或名词,要求找出其共同性,评测患者抽象思维和概括能力;(5)木块图测验:该量表来自韦氏成人量表,给患者红白两色且形状相同的积木,要求患者按图案拼砌积木,评测患者空间知觉和视觉运动协调能力;(6)威斯康星卡片分类测验(WCST):患者通过改良微机版WCST对4张刺激卡片和48张卡片进行分类,屏幕显示卡片分类的正确与否,记录屏幕显示的正确数、错误总数、持续性错误数、随机错误数及完成分类数,评估患者灵活性和执行能力。

1.2.4 血清Hcy和NSE水平的测定 B组患者在空腹时取静脉血2mL;A组患者在治疗前、治疗8周末、治疗12周末各取患者空腹时血液2mL;将获得血样进行高速离心,分离血清,采用酶循环法测定血清Hcy水平和化学发光法检测血清NSE水平;仪器分别是雅培生化免疫一体机(C16000)、美康生物配套试剂和质控;罗氏E170电发光仪配套试剂及伯乐质控。

1.3 统计学处理 采用SPSS18.0统计学软件进行分析,计量资料用 $\bar{x}\pm s$ 表示,组间比较采用 t 检验;计

数资料用百分比表示,组间比较采用 χ^2 检验,以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 临床症状变化 A组患者接受治疗8、12周后PANSS总分显著下降且与治疗前PANSS总分相比较,差异有统计学意义($P<0.05$);治疗12周后PANSS总分与治疗8周后相比,差异有统计学意义($P<0.05$),见表1。

表1 治疗前后患者临床症状的比较

项目	治疗前	治疗后	
		第8周末	第12周末
PANSS总分	80.23±9.56	65.63±10.93*	50.83±9.63#
t		20.42	10.16
P		<0.001	<0.001

注:与治疗前比较,* $P<0.05$;与治疗第8周末比较,# $P<0.05$

2.2 治疗第8、12周末后疗效情况 A组患者接受治疗8、12周治疗后有效率分别为63.0%、85.0%,两个时间段患者疗效差异有统计学意义($P<0.01$),见表2。

表2 患者治疗第8、12周末后疗效(n=100)

时间	显效(n)	有效(n)	无效(n)	有效率(%)
第8周末	27	36	37	63.0
第12周末	35	40	15	85.0
χ^2				12.58
P				<0.01

2.3 A组治疗前后血清Hcy和NSE水平与B组比较 A组患者治疗前血清Hcy和NSE水平与B组相比,差异有统计学意义($P<0.05$);治疗8、12后,A组患者两个时间点血清Hcy和NSE水平差异无统计学意义($P>0.05$);治疗8周后血清Hcy和NSE水平与治疗前相比,差异无统计学意义($P>0.05$);治疗12周后血清Hcy和NSE水平与治疗前相比,差异有统计学意义($P<0.05$),见表3。

2.4 A组治疗前与治疗8、12周后认知功能与B组比较 A组患者治疗前各认知功能评测分数除WCST错误总数、随机错误数和持续错误数外均低于B组,差异有统计学意义($P<0.05$);治疗8、12周后A组患者的各项认知功能除了WCST随机错误数有所升高外,其他均有所改善,与治疗前比较差异有统计学意义($P<0.05$),但仍低于B组,见表4。

2.5 治疗前后患者PANSS总分与血清Hcy和NSE水平的相关性分析 治疗前、治疗8周末、治疗12周末血清NSE浓度与同时期评定的PANSS总分呈正相关($r=0.630、0.583、0.544, P<0.05$)。治疗前与

治疗 8 周末、12 周末后血清 NSE 水平的变化与 PANSS 减分率呈正相关 ($r = 0.553, 0.505, P <$

0.05)。治疗前后血清 Hcy 水平和 PANSS 总分呈正相关 ($r = 0.356, 0.416, 0.536, P < 0.05$)。

表 3 治疗前后患者血清 Hcy 和 NSE 水平与 B 组比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	n	Hcy ($\mu\text{mol/L}$)			NSE ($\mu\text{g/L}$)		
		治疗前	第 8 周末	第 12 周末	治疗前	第 8 周末	第 12 周末
A 组	100	25.3 ± 18.9	20.8 ± 9.5	12.1 ± 5.5*	21.6 ± 12.2	13.6 ± 8.4	6.1 ± 2.6*
B 组	80	11.3 ± 3.9	11.3 ± 3.9	11.3 ± 3.9	5.7 ± 1.8	5.7 ± 1.8	5.7 ± 1.8
t		5.92	5.98	5.74	5.74	14.54	14.03
P		<0.05	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05

注:与治疗前比较,* $P < 0.05$

表 4 A 组治疗前和治疗 8、12 周后认知功能改变与 B 组比较 ($\bar{x} \pm s$, 分)

组别	n	词汇流畅度	数字广度	视觉再生	相似性	木块图
A 组	100					
治疗前		32.13 ± 5.12 [△]	8.67 ± 2.56 [△]	9.03 ± 2.83 [△]	9.62 ± 2.53 [△]	9.84 ± 2.33 [△]
治疗后						
第 8 周末		35.82 ± 6.94 ^{△*}	10.63 ± 2.36 ^{△*}	10.16 ± 2.06 ^{△*}	10.82 ± 2.16 ^{△*}	10.63 ± 1.85 ^{△*}
第 12 周末		39.62 ± 7.36 ^{△*#}	12.27 ± 3.32 ^{△*#}	11.06 ± 2.14 ^{△*#}	12.08 ± 2.11 ^{△*#}	11.36 ± 1.92 ^{△*#}
B 组	80	46.35 ± 8.02	14.62 ± 4.33	12.62 ± 2.03	13.36 ± 2.32	12.63 ± 2.16

组别	n	WCST 正确数	WCST 错误总数	WCST 持续错误数	WCST 随机错误数	WCST 完成分类数
A 组	100					
治疗前		16.35 ± 6.93 [△]	31.62 ± 6.82 [△]	20.62 ± 5.23 [△]	12.33 ± 5.14 [△]	1.34 ± 1.03 [△]
治疗后						
第 8 周末		19.73 ± 7.02 ^{△*}	29.62 ± 6.36 ^{△*}	17.34 ± 5.22 ^{△*}	13.45 ± 4.62 [△]	2.67 ± 1.52 ^{△*}
第 12 周末		23.66 ± 6.82 ^{△*#}	26.53 ± 5.82 ^{△*#}	14.67 ± 4.63 ^{△*#}	14.62 ± 5.32 ^{△*}	3.56 ± 1.32 ^{△*#}
B 组	80	28.62 ± 7.21	21.06 ± 6.53	12.36 ± 3.55	9.26 ± 5.25	4.26 ± 1.23

注:与 B 组比较,[△] $P < 0.05$;与治疗前比较,* $P < 0.05$;与第 8 周末比较,# $P < 0.05$

2.6 治疗前、治疗 8 周末和 12 周末患者的认知功能与血清 Hcy 和 NSE 水平的相关性分析 治疗前 A 组患者 WCST 中正确数和完成分类数与血清 Hcy 水平呈负相关 ($r = -0.382, -0.393, P < 0.05$), WCST 中持续错误数、错误总数与血清 Hcy 水平呈正相关 ($r = 0.286, 0.383, P < 0.05$), 其余认知功能各项的评分与血清 Hcy 水平无相关性 ($P > 0.05$)。血清 NSE 与数字广度、视觉再生的评分呈负相关 ($r = -0.283, -0.295, P < 0.05$), 其余认知功能评分与血清 NSE 水平无相关性 ($P > 0.05$)。

治疗后, A 组患者 WCST 中正确数和完成分类数与血清 Hcy 水平仍呈负相关 ($r = -0.396, -0.385, -0.413, -0.372, P < 0.05$), WCST 中持续错误数、错误总数与血清 Hcy 水平呈正相关 ($r = 0.311, 0.392, 0.334, 0.411, P < 0.05$), 其余认知功能各项的评分与血清 Hcy 水平无相关性。数字广度、视觉再生的评分与血清 NSE 水平呈负相关 ($r_s = -0.294, -0.314,$

$-0.311, -0.322, P < 0.05$), 其余认知功能各项评分与血清 NSE 水平无相关性 ($P > 0.05$)。

3 讨论

精神分裂症是一种临床上病因尚未明确的常见精神疾病, 其临床表现症状千奇百怪, 同时精神分裂症患者常有思维、感知、情感和行为等多方面障碍, 且其精神活动不协调。由于精神分裂症具有患病率高、高复发率、病情迁延和高自残率等特点。近年来, 其自残率和发病率呈逐年增长的趋势, 对患者的生活质量和生命安全造成严重的影响^[6]。因此, 探索一种快捷、准确评估精神分裂症患者认知功能的临床生化指标有着迫切的需要。

Hcy 作为一种甲硫氨酸去甲基后形成的含巯基氨基酸, 是甲硫氨酸循环的中间代谢产物, 甲硫氨酸循环中形成的甲基为体内多种物质甲基化提供甲基。有研究报道, 精神分裂症发病的重要危险因素可能与 Hcy 代谢异常有关^[7]。Hcy 具有神经毒性可能参与

神经分裂症的致病过程,同时 Hcy 代谢异常可能导致 DNA 甲基化异常,进而加大了精神分裂症的发病风险。同时国内外研究,发现首发、年轻的精神分裂症患者其血清 Hcy 水平存在异常升高,提示 Hcy 可能与精神分裂症有关。本研究结果表明,A 组患者血清 Hcy 水平高于 B 组,与文献报道结果相一致^[8]。经过 12 周的非典型抗精神病治疗,患者的临床症状有所好转但 Hcy 水平未降到正常范围内,且具有较高稳定性,证实 Hcy 与精神分裂症有关系。有研究报道,血清 Hcy 对额叶 5-羟色胺、多巴胺的生物合成有影响,进而影响额叶功能,前额叶功能低下可影响认知功能,导致认知功能降低。进一步证实血清 Hcy 与认知功能有联系^[8]。本研究结果表明,Hcy 与 WCST 中的正确数和完成分类数存在负相关关系,同时与 WCST 中持续错误数、错误总数存在正相关性,治疗前后两者相关性未曾发生变化。因此,血清 Hcy 水平可以作为精神分裂症的一个临床生物指标。已有的对 Hcy 生物学特性研究表明,Hcy 代谢异常可能导致细胞氧化应激的发生及增加凋亡基因 Bax 的表达与抑制抗凋亡基因 Bel-2 的表达,调节 Bcl-2 mRNA/Bax mRNA 比值等机制触发神经元的凋亡^[9]。此外,Hcy 还可以促进动脉粥样硬化,导致脑白质疏松、脑萎缩等,从而对认知功能造成影响。

NSE 可造成精神分裂症脑实质性损害。精神分裂症患者大脑神经元可能存在坏死或损伤,导致细胞膜功能与结构损伤及破坏血脑屏障,NSE 从神经元与神经内分泌细胞内释放到细胞间隙和脑脊液中,通过损伤的血脑屏障进去外周血循环,导致脑脊液和血液中 NSE 水平异常升高。本研究结果表明,A 组患者血清 NSE 水平高于 B 组,血清 NSE 与 PANSS 总分呈正相关,提示精神分裂症患者存在神经系统退行性病变、神经元损伤,这与季莉等^[10]研究结果一致。在治疗 12 周后,血清 NSE 的水平虽有所下降,但仍高于正常值,且 NSE 水平相对稳定,与 PANSS 总分仍呈正相关,同时血清 NSE 水平的变化量与 PANSS 减分率呈正相关,提示血清 NSE 水平能较好地反映精神分裂症的临床症状,在一定程度上可以用来评估治疗疗效,对寻找精神分裂症生物学标记物有重要作用,但能否对于精神分裂症预后的预测和临床使用需进一步研究确定。药物治疗能降低血清 NSE 水平,可能与药物阻滞多巴胺、5-羟色胺等神经递质与受体结合,抑制多巴胺功能亢进,减少对损伤神经元的危

害因素,有助于损伤神经元的自我修复。本研究结果还表明,首发精神分裂症患者的血清 NSE 水平仅和数字广度、视觉再生等有相关性,而这两种测验均与患者的记忆力有关系,因此,血清 NSE 水平与患者的记忆力呈负相关。

综上所述,首发精神分裂症血清 Hcy 与 NSE 水平可能是其认知功能损伤的重要生化指标,且高水平血清 Hcy 和 NSE 对认知功能有损伤。血清 Hcy 和 NSE 水平高低与认知功能存在相关性。

参考文献

- [1] 娄涛,郭素芹,衣志爽,等.精神分裂症患者颅脑结构异常与认知功能的关系[J].实用儿科临床杂志,2012,27(5):363-365.
- [2] 杜云红,穆俊林,郭素琴,等.不同类型抗精神病药物对精神分裂症患者血清同型半胱氨酸水平及认知功能的影响[J].实用儿科临床杂志,2012,27(24):1877-1879.
- [3] 杜云红.首发精神分裂症患者血清同型半胱氨酸水平与认知功能的关系[J].新疆医科大学学报,2014,37(6):744-746.
- [4] WATSON D R,ANDERSON J M,MCGINNITY T M,et al. A voxel based morphometry study investigating brain structural changes in first episode psychosis[J]. Behav Brain Res,2012,227(1):91-99.
- [5] 邓晓苑,谢友许,李嘉,等.首发精神分裂症听觉感觉门控异常的功能磁共振研究[J].临床和实验医学杂志,2013,12(5):347-349.
- [6] 周怀忠.帕利哌酮治疗首发精神分裂症临床疗效观察[J].实用医学杂志,2012,28(23):3986-3988.
- [7] 李桂民,朱相华,张媛,等.精神分裂症与抑郁症患者血清同型半胱氨酸的水平研究[J].国际检验医学杂志,2011,32(6):689-690.
- [8] 李波,黎雪松,龚道元,等.首发精神分裂症患者利培酮疗效与 COMT 基因多态性关联研究[J].实用医学杂志,2013,29(4):625-627.
- [9] 曹金秀,汪炳华,王韵,等.同型半胱氨酸诱导 PC12 细胞凋亡的研究[J].中国病理生理杂志,2006,22(3):511-514.
- [10] 季莉,袁宏伟,赵幸福,等.阿立派唑对精神分裂症认知功能及神经元特异性烯醇化酶水平的影响[J].中国健康心理学杂志,2013,21(2):167-169.

(收稿日期:2018-02-13 修回日期:2018-04-28)