

• 临床研究 •

首发精神分裂症患者治疗前后血清 Hcy、BDNF 水平与认知功能的关系分析

陈杰 单建敏 王锡武 汪庆 陈策 林崇光

[摘要] 目的 分析首发精神分裂症患者治疗前后血清同型半胱氨酸(Hcy)、脑源性神经营养因子(BDNF)水平与认知功能的关系。方法 选取首发精神分裂症患者120例(精神分裂症组)及同期健康志愿者50例(对照组),测定血清Hcy、BDNF水平,以精神分裂症认知功能测试共识版(MCCB)评估认知功能,比较精神分裂症患者与对照组血清Hcy、BDNF水平与认知功能差异,并比较精神分裂症患者治疗前后血清Hcy、BDNF水平与认知功能变化,分析Hcy、BDNF水平与认知功能的关系。结果 治疗前,精神分裂症组血清Hcy水平高于对照组($t=-19.22, P<0.05$),BDNF低于对照组($t=20.20, P<0.05$);精神分裂症组连线测试、符号编码、言语学习、空间广度、迷宫、视觉空间记忆、语义流畅性、情绪管理、持续操作得分均低于对照组(t 分别=4.25、6.86、8.97、13.54、11.96、2.49、9.88、2.92、29.01, P 均 <0.05);精神分裂症组治疗第8周Hcy、BDNF无明显变化(t 分别=1.48、1.59, P 均 >0.05),治疗第12周Hcy水平低于治疗前及治疗第8周(t 分别=65.10、64.56, P 均 <0.05),BDNF高于治疗前及治疗第8周(t 分别=45.07、43.20, P 均 <0.05);精神分裂症组治疗第8周、第12周MCCB中各项得分均低于治疗前(t 分别=10.04、10.94、13.88、27.72、22.49、20.13、26.56、9.79、14.30、25.37、32.60、40.91、54.47、44.21、49.12、38.66、17.94、32.13, P 均 <0.05);首发精神分裂症患者Hcy与MCCB中连线测试、符号编码、言语学习、空间广度、情绪管理、持续操作呈负相关(r 分别=-0.68、-0.49、-0.54、-0.71、-0.68、-0.80, P 均 <0.05),BDNF与连线测试、言语学习、空间广度、情绪管理呈正相关(r 分别=0.47、0.50、0.61、0.57, P 均 <0.05)。结论 首发精神分裂症患者血清Hcy水平与其认知功能在治疗前后发生变化,且Hcy、BDNF水平与连线测试、符号编码、言语学习、空间广度、情绪管理、持续操作等认知功能损害有一定相关性。

[关键词] 首发精神分裂症; 同型半胱氨酸; 脑源性神经营养因子; 认知功能; 关系

Relationship between serum Hcy and BDNF levels and cognitive function in patients with first-episode schizophrenia before and after treatment CHEN Jie, SHAN Jianmin, WANG Xiwu, et al. Department of General Psychiatry, Wenzhou Seventh People's Hospital, Wenzhou 325000, China.

[Abstract] **Objective** To analyze the relationship between serum homocysteine (Hcy) and brain-derived neurotrophic factor (BDNF) levels and cognitive function in patients with first-episode schizophrenia before and after treatment. **Methods** A total of 120 patients with first-episode schizophrenia (schizophrenia group) and 50 healthy volunteers (control group) were included in this study. Serum Hcy and BDNF levels were measured. The MATRICS consensus cognitive battery (MCCB) was used to evaluate cognitive function. The changes of serum Hcy and BDNF levels, and cognitive function in the schizophrenia group were analyzed. The relationship between Hcy and BDNF levels and cognition function was analyzed. **Results** Before treatment, the schizophrenia group had higher serum Hcy level and lower BDNF level than the control group ($t=-19.22, 20.20, P<0.05$). Compared with the control group, the schizophrenia group had lower scores of trail making test, symbol coding, language learning, spatial extent, maze, visual spatial memory, semantic fluency, emotional management and continuous operation ($t=4.25, 6.86, 8.97, 13.54, 11.96, 2.49, 9.88, 2.92, 29.01, P<0.05$).

There was no significant change of Hcy or BDNF in the schizophrenia group at the 8th week of treatment ($t=1.48, 1.59, P>0.05$), but the Hcy level was lower and BDNF level was higher at the 12th week of

DOI: 10.13558/j.cnki.issn1672-3686.2023.006.009

作者单位: 325000 浙江温州, 温州市第七人民医院综合精神科

treatment than before treatment and the 8th week of treatment ($t=65.10, 64.56, 45.07, 43.20, P<0.05$). The MCCB scores of schizophrenia group at the 8th and 12th weeks of treatment were lower than those before treatment ($t=10.04, 10.94, 13.88, 27.72, 22.49, 20.13, 26.56, 9.79, 14.30; 25.37, 32.60, 40.91, 54.47, 44.21, 49.12, 38.66, 17.94, 32.13, P<0.05$). Hcy in patients with schizophrenia was negatively correlated with trail making test, symbol coding, language learning, spatial extent, emotional management and continuous operation in the MCCB ($r=-0.68, -0.49, -0.54, -0.71, -0.68, -0.80, P<0.05$). BDNF was positively correlated with trail making test, language learning, spatial extent and emotional management ($r=0.47, 0.50, 0.61, 0.57, P<0.05$). **Conclusion** Serum Hcy levels and cognitive function in patients with first-episode schizophrenia have changed after treatment. Hcy and BDNF levels are correlated with trail making test, symbol coding, language learning, spatial extent, emotional management and continuous operation.

[Key words] first-episode schizophrenia; homocysteine; brain-derived neurotrophic factor; cognitive function; relationship

隐匿性认知功能障碍为精神分裂症的核心症状,分析其机制有重要意义^[1-3]。同型半胱氨酸(homocysteine, Hcy)可结合体内巯基化合物酶分子等炎症因子分泌,使神经元细胞损伤、凋亡^[4],脑源性神经营养因子(brain-derived neurotrophic factor, BDNF)可修复并营养受损神经元,和认知功能有关^[5]。本次研究分析了首发精神分裂症患者治疗前后血清Hcy、BDNF变化,及其与认知功能的关系,现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取2019年7月至2021年6月温州市第七人民医院收治的首发精神分裂症患者120例纳入精神分裂症组,其中男性64例、女性56例;年龄21~64岁,平均(43.58 ± 4.47)岁;病程1~7年,平均(4.36 ± 0.48)年。纳入标准为:①均为首次发病,阳性与阴性症状量表(positive and negative syndrome scale, PANSS)评分达到60分;②既往无相关药物治疗史或停药超过14 d,处于正常饮食状态,独立完成测试内容;③患者监护人知情同意。排除标准为:①高蛋白饮食史;②存在脑炎、癫痫等已知的脑器质性疾病史或内分泌代谢障碍;③慢性精神分裂症或其他精神系统性疾病;④合并严重心、肝、肺、肾等功能障碍。另选择健康志愿者50例纳入对照组,纳入标准为:①性别、年龄与精神分裂症组匹配;②积极配合本次研究及完成相关量表评估、指标测定。排除标准为:①合并脑器质性疾病或不愿配合参与本次研究;②合并严重心、肝、肺、肾功能障碍。其中男性29例、女性21例;年龄20~65岁,平均(43.46 ± 4.49)岁。两组的一般资料比较,差异均无统计学意义(P 均 >0.05)。本次研究

通过该院伦理委员会审批。

1.2 方法

1.2.1 血清Hcy、BDNF水平测定 收集所有入组对象空腹静脉血3 ml(精神分裂症组于治疗前3 d及治疗第8周、治疗第12周采集样本,对照组于入院当天采集样本),以3 000 r/min速率离心10 min,分离血清,冻存于-20℃待测。采用免疫散射比浊法测定Hcy数据,采用酶联免疫吸附试验法测定血清BDNF水平,试剂盒由南京建成生物科技研究所提供。

1.2.2 认知功能评估 采用精神分裂症认知功能测试共识版(MATRICES consensus cognitive battery, MCCB)^[6]测量认知情况,包括情绪管理、连线测试、语义流畅性、符号编码、视觉空间记忆、迷宫、言语学习、持续操作以及空间广度共9项,分值越高表示其认知功能越好。由统一经专业培训的经验丰富的2名精神病专科医师依据MCCB手册中指导语于安静的环境下测试所有入选对象,所有问卷均为有效问卷。

1.3 统计学方法 采用SPSS 23.0软件对所获得的数据进行统计学处理。计数资料采用例数(%)形式表示,组间比较采用 χ^2 检验;计量资料采用均数 $\pm$ 标准差($\bar{x}\pm s$)形式表示,组间比较采用独立样本 t 检验,组内不同时间点比较采用重复测量数据的方差分析及LSD- t 检验,相关性分析采用Pearson相关。设 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 治疗前两组Hcy、BDNF水平及认知功能比较见表1

由表1可见,治疗前,精神分裂症组血清Hcy水平高于对照组($t=-19.22, P<0.05$),BDNF低于对照

组($t=20.20, P<0.05$)。精神分裂症组连线测试、符号编码、言语学习、空间广度、迷宫、视觉空间记忆、语义流畅性、情绪管理、持续操作得分均低于对照组(t 分别=4.25、6.86、8.97、13.54、11.96、2.49、9.88、2.92、29.01, P 均 <0.05)。

表1 治疗前两组 Hcy、BDNF 水平及认知功能比较

指标	精神分裂症组	对照组
Hcy/ $\mu\text{mol/L}$	23.98 $\pm$ 2.47*	16.59 $\pm$ 1.75
BDNF/ $\mu\text{g/L}$	5.16 $\pm$ 0.54*	7.23 $\pm$ 0.75
MCCB/分		
连线测试	71.84 $\pm$ 7.25*	77.16 $\pm$ 7.86
符号编码	44.59 $\pm$ 4.62*	50.12 $\pm$ 5.17
言语学习	24.57 $\pm$ 2.59*	28.63 $\pm$ 2.91
空间广度	17.52 $\pm$ 1.79*	22.01 $\pm$ 2.35
迷宫	15.74 $\pm$ 1.63*	19.23 $\pm$ 1.96
视觉空间记忆	22.93 $\pm$ 2.36*	23.97 $\pm$ 2.75
语义流畅性	17.29 $\pm$ 1.78*	20.46 $\pm$ 2.18
情绪管理	77.31 $\pm$ 7.85*	81.23 $\pm$ 8.26
持续操作	2.33 $\pm$ 0.26*	3.85 $\pm$ 0.41

注:*,与对照组比较, $P<0.05$ 。

2.2 精神分裂症组患者治疗前后血清 Hcy、BDNF 变化见表2

表2 精神分裂症组患者治疗前后血清 Hcy、BDNF 变化

指标	治疗前	治疗第8周	治疗第12周
Hcy/ $\mu\text{mol/L}$	23.98 $\pm$ 2.47	23.65 $\pm$ 2.39	12.54 $\pm$ 1.38*#
BDNF/ $\mu\text{g/L}$	5.16 $\pm$ 0.54	5.24 $\pm$ 0.56	8.02 $\pm$ 0.85*#

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

由表2可见,精神分裂症组患者治疗前后 Hcy、BDNF 比较,差异有统计学意义(F 分别=43.15、709.57, P 均 <0.05)。与治疗前比较,精神分裂症组治疗第8周 Hcy、BDNF 无明显变化(t 分别=1.48、1.59, P 均 >0.05),治疗第12周, Hcy 水平低于治疗前及治疗第8周(t 分别=65.10、64.56, $P<0.05$), BDNF 高于治疗前及治疗第8周(t 分别=45.07、43.20, P 均 <0.05)。

2.3 精神分裂症组治疗前后 MCCB 各项评分比较见表3

由表3可见,精神分裂症组患者治疗前后 MCCB 各项得分比较,差异均有统计学意义(F 分别=43.15、56.74、12.39、10.78、25.46、35.67、51.74、26.99、40.17, P 均 <0.05)。治疗第8周、第12周 MCCB 各项得分均低于治疗前,差异均有统计学意

义(t 分别=10.04、10.94、13.88、27.72、22.49、20.13、26.56、9.79、14.30; 25.37、32.60、40.91、54.47、44.21、49.12、38.66、17.94、32.13, P 均 <0.05),治疗第12周 MCCB 各项得分明显低于第8周,差异均有统计学意义(t 分别=15.43、21.56、25.34、27.26、21.55、29.40、11.94、8.04、17.73, P 均 <0.05)。

表3 精神分裂症组治疗前后 MCCB 各项评分比较/分

MCCB	治疗前	治疗第8周	治疗第12周
连线测试	71.84 $\pm$ 7.25	65.48 $\pm$ 6.62*	56.74 $\pm$ 5.79*#
符号编码	44.59 $\pm$ 4.62	40.17 $\pm$ 4.23*	32.67 $\pm$ 3.39*#
言语学习	24.57 $\pm$ 2.59	21.35 $\pm$ 2.49*	16.41 $\pm$ 1.78*#
空间广度	17.52 $\pm$ 1.79	13.42 $\pm$ 1.45*	10.16 $\pm$ 1.17*#
迷宫	15.74 $\pm$ 1.63	12.66 $\pm$ 1.37*	10.23 $\pm$ 1.10*#
视觉空间记忆	22.93 $\pm$ 2.36	18.95 $\pm$ 1.97*	14.32 $\pm$ 1.48*#
语义流畅性	17.29 $\pm$ 1.78	13.41 $\pm$ 1.42*	11.96 $\pm$ 1.24*#
情绪管理	77.31 $\pm$ 7.85	70.54 $\pm$ 7.29*	65.41 $\pm$ 6.68*#
持续操作	2.33 $\pm$ 0.26	2.01 $\pm$ 0.23*	1.67 $\pm$ 0.19*#

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

2.4 精神分裂症患者血清 Hcy、BDNF 与 MCCB 评分关系见表4

表4 精神分裂症患者血清 Hcy、BDNF 与 MCCB 评分相关性

MCCB	Hcy 水平		BDNF 水平	
	r	P	r	P
连线测试	-0.68	<0.05	0.47	<0.05
符号编码	-0.49	<0.05	0.21	>0.05
言语学习	-0.54	<0.05	0.50	<0.05
空间广度	-0.71	<0.05	0.61	<0.05
迷宫	-0.21	>0.05	0.10	>0.05
视觉空间记忆	-0.26	>0.05	0.19	>0.05
语义流畅性	-0.18	>0.05	0.23	>0.05
情绪管理	-0.68	<0.05	0.57	<0.05
持续操作	-0.80	<0.05	0.18	>0.05

由表4可见,精神分裂症患者 Hcy 与连线测试、符号编码、言语学习、空间广度、情绪管理及持续操作呈负相关, BDNF 与连线测试、言语学习、空间广度、情绪管理呈正相关($P<0.05$)。

3 讨论

精神分裂症临床致残率与复发率非常高,有数据显示,该病终身患病率达到1%^[7],其核心症状表现为认知功能障碍。目前该病药物疗效十分局限,存在复发风险,导致患者病情迁延不愈,分析神经

生物学机制有重要意义^[8]。Hcy是蛋氨酸代谢中间产物,在血清中主要以和血清蛋白结合形式存在,可自我氧化而引起血管内皮细胞损伤,导致大脑认知功能受损^[9]。研究发现,伴Hcy升高的精神分裂症患者糖脂代谢变化程度更大,在短期治疗过程中患者血浆Hcy水平与体重指数、糖脂代谢异常相关^[10]。BDNF为中枢神经系统营养因子之一,对于神经传递、学习、记忆、认知能力及可塑性至关重要。

本次研究发现,治疗前精神分裂症组血清Hcy水平较正常人群异常升高,BDNF降低。Hcy可作为临床诊断精神分裂症患者认知功能障碍的重要指标,可对内皮细胞造成损害,加快血小板聚集,使机体血液高凝,增加微血栓形成率,造成脑梗死及精神分裂症等临床表现^[11],活化状态Hcy也可结合体内载脂蛋白,伴随巨噬细胞吞噬作用,能够促进动脉粥样硬化,提高精神分裂症风险。BDNF可促进胆碱能神经元、多巴胺能神经元功能及存活,也包括神经传递,在认知功能受损者中BDNF呈低表达^[12]。

本次研究发现,精神分裂症患者的MCCB中连线测验、符号编码、言语学习、空间广度等认知功能更低,表明首发精神分裂症患者的认知功能损伤较明显,其中符号编码、连线测试、持续操作等涉及到执行功能的损害更明显。

首发精神分裂症患者多数经有效治疗能够痊愈,然而依然部分会遗留一定精神症状。本次研究精神分裂症患者治疗第8周Hcy无明显变化,治疗第12周Hcy水平低于治疗前、治疗第8周,BDNF高于治疗前、治疗第8周,其中BDNF仍然没有恢复正常,考虑其和精神分裂症存在联系。Hcy可发挥神经毒性作用,促进精神分裂症产生,同时Hcy分泌异常可能影响到DNA甲基化过程,继而增加精神分裂症患者认知功能障碍发生风险。精神分裂症患者治疗第8周、第12周MCCB中各项得分均低于治疗前,且本次相关分析发现,Hcy水平越高,患者连线测试、符号编码、言语学习、空间广度、情绪管理、持续操作等功能越低,BDNF与连线测试、言语学习、空间广度、情绪管理呈正相关。对于首发精神分裂症患者而言,其血清Hcy水平异常升高,各种活性氧类物质也更多,这些物质大量聚集可引起细胞氧化应激,损伤生物膜,最终产生认知功能障碍。但本次研究未发现Hcy表达与语义流畅性、迷宫以及视觉空间记忆能力相关,分析原因可能是Hcy高表达不会对大脑皮层造成严重损伤。BDNF在海马

区与学习记忆有关的活动依赖性神经可塑性过程中发挥重要作用。因此可通过监测BDNF水平对精神分裂症患者的认知功能进行评估。

综上所述,血清Hcy、BDNF水平与首发精神分裂症患者认知功能有密切关系,可作为判断患者病情、治疗效果的指标。

参考文献

- 1 Batinic B.Cognitive models of positive and negative symptoms of schizophrenia and implications for treatment[J]. Psychiatr Danub,2019,31(2):181-184.
- 2 Krug A,Stein F,Kircher T.Cognitive disorders in schizophrenia[J].Nervenarzt,2020,91(1):2-9.
- 3 Marek S,Dosenbach NUF.The frontoparietal network: function, electrophysiology, and importance of individual precision mapping[J]. Dialogues Clin Neurosci, 2018, 20(2):133-140.
- 4 张程赫,王卫平,范卫星,等.精神分裂症患者认知功能、血清同型半胱氨酸水平及代谢综合征间的关系[J].临床精神医学杂志,2020,30(1):25-27.
- 5 黎顺成,徐雪怡,陈程,等.血清BDNF、NGF、MBP水平对青少年精神分裂症预后的评估价值[J].中南医学科学杂志,2022,50(4):528-531.
- 6 杨松,吴涵,张云淑,等.首发精神分裂症和双相障碍患者认知功能、血清同型半胱氨酸水平及rs821616基因多态性的研究[J].临床精神医学杂志,2020,30(2):73-76.
- 7 García RR,Aliste F,Soto G.Social cognition in schizophrenia: cognitive and neurobiological aspects[J].Rev Colomb Psiquiatr,2018,47(3):170-176.
- 8 Yolland COB,Phillipou A,Castle DJ,et al.Improvement of cognitive function in schizophrenia with N-acetylcysteine: A theoretical review[J].Nutr Neurosci, 2020, 23(2): 139-148.
- 9 潘伟盟,宁夔,顾欣,等.首发精神分裂症患者前注意加工功能与其血清同型半胱氨酸水平分析[J].中国健康心理学杂志,2018,26(11):1601-1604.
- 10 王树锋,张云淑,栗克清.精神分裂症患者短期治疗过程中同型半胱氨酸水平与糖脂代谢变化的关系[J].中国神经精神疾病杂志,2018,44(6):360-364.
- 11 石银燕,夏泳.团体心理治疗对首发精神分裂症患者认知功能、社会功能及疗效的影响[J].中华全科医学,2018,16(6):957-960.
- 12 王亚萍,张佩芬,袁秀霞,等.氧化应激在首发精神分裂症认知功能损害中的作用[J].中华医学杂志,2019,99(1):9-13.

(收稿日期 2022-08-02)

(本文编辑 葛芳君)