

精神分裂症患者认知功能和血清 GDNF 水平的相关分析

肖文焕 陈宽玉 乔云飞 马 利

(扬州五台山医院 精神科 江苏 扬州 225003)

【摘要】目的: 探讨精神分裂症(SZ)患者认知功能和血清胶质细胞源性神经营养因子(GDNF)水平的关系。方法: 选取80名未服药的SZ患者 根据其是否首发分为首发组(38例)和复发组(42例) ,同时选取同期来本院进行体检的健康人为对照组(40例)。使用 Stroop 测验、言语流畅性测验(VFT)、数字划消测验(DCT)、连线测试(TMT)评估3组认知功能,采用ELISA法测定血清GDNF浓度,并分析认知功能和GDNF的关系。结果: 正常组GDNF水平高于首发和复发组($F=15.368, P<0.01$) ,后两者之间差异无统计学意义。首发组和复发组认知功能(除DCT)低于正常组,复发组的Stroop-色/词总数、VFT-动作测验和TMT-B认知低于首发组($P<0.05$) ,并且这些测验和患者GDNF相关($P<0.05$)。结论: SZ患者认知功能广泛受损,而复发患者受损更明显。GDNF可能参与了SZ认知功能损害的病理生理机制。

【关键词】精神分裂症; 认知功能; 胶质细胞源性神经营养因子

【中图分类号】R 749.3 **【文献标志码】**A

【DOI】10.3969/j.issn.1002-0217.2018.05.014

Analysis on the cognitive dysfunction and serum glial cell derived neurotrophic factor level in patients with schizophrenia

XIAO Wenhuan ,CHEN Kuanyu ,QIAO Yunfei ,MA Li

Department of Psychiatry ,Wutaishan Hospital of Yangzhou City ,Yangzhou 225003 ,China

【Abstract】Objective: To investigate the correlation between cognitive dysfunction and serum glial cell derived neurotrophic factor(GDNF) level in patients with schizophrenia(SZ). **Methods:** Eighty drug-free SZ patients were included and divided by the episode into first-episode group($n=38$) and recurrence group($n=42$). Another 40 health subjects were recruited as controls. The cognitive function was evaluated using Stroop Test ,Verbal Fluency Test (VFT) ,Digital Cancellation Test(DCT) ,Trail Making Test(TMT) in three groups and GDNF level was measured by the enzyme-linked immunosorbent assay(ELISA). Then the relationship of GDNF level and cognitive dysfunction was analyzed. **Results:** The serum GDNF level was higher in control group than in the first-episode and recurrence groups($F=15.368, P<0.01$) ,yet the difference was insignificant between the first-episode and the recurrence group($P>0.05$). Patients in first-episode and recurrence groups were poorer in cognitive function(except DCT) ,and those were poorer in the recurrence group than in the first-episode group concerning Stroop-colour word test ,TMT-B and VFT-action test results($P<0.05$) ,and those tests were correlated with GDNF in SZ patients($P<0.05$). **Conclusion:** Cognitive function is widely damaged in SZ patients ,and the severity can be more serious in patients with relapsed SZ ,suggesting that GDNF may be involved in the pathophysiology of cognitive impairment.

【Key words】schizophrenia; cognitive function; glial cell derived neurotrophic factor

精神分裂症(Schizophrenia, SZ)是一种慢性衰退的精神障碍,其中75%~85%的患者有认知障碍^[1],并且目前还没有有效的治疗方法。越来越多的研究都试图确定SZ认知损伤的病理生理机制^[2]。最新的研究结果表明神经营养因子在SZ的发病中起着重要作用^[3]。神经胶质细胞源性神经

营养因子(glial cell derived neurotrophic factor, GDNF)是神经营养因子家族中的一员,营养支持胚胎中脑多巴胺、5羟色胺等神经元^[4]。GDNF及其相关基因参与神经退行性和精神疾病的病理机制^[5],但是目前国内外关于SZ患者认知功能和GDNF水平关系的研究较少,日本学者Niitsu等^[6]发现SZ患

基金项目:扬州五台山医院科研课题(YKT2016007)

收稿日期:2017-12-28

作者简介:肖文焕(1985-),女,主治医师,硕士,(电话)13665235815,(电子信箱)931610937@qq.com;

马利,女,副主任医师,(电子信箱)malimz@163.com,通信作者。

者血清 GDNF 浓度和注意缺陷有一定的相关性,但研究对象是长期服药的慢性患者。本研究的目的是检测未服药的 SZ 患者认知功能和血清 GDNF 水平,并检测两者的相互关系。

1 资料和方法

1.1 一般资料 患者组选自扬州五台山医院 2014 年 12 月~2015 年 12 月住院的 SZ 患者。符合 DSM-V 精神分裂症诊断标准,所有患者至少两周内未服用任何精神类药物。排除标准:精神发育迟滞;严重脑部、躯体及其他精神神经疾病;药物或酒精依赖;有损坏认知功能的疾病。入组患者小学及以上文化,无色盲,无明显的冲动毁物行为,能独立完成神经认知量表评定,并且在入院 1 周内完成所有量表的测评。

对照组来自我院体检人群,无精神疾病史及家族史;无严重脑部、躯体疾病;无药物或酒精依赖史。所有受试者试验前均被告知研究详情,征得患者和其法定监护人的知情同意并签署同意书。本研究获得当地伦理委员会的批准。

1.2 方法

1.2.1 量表评估 由一位经过培训的经验丰富的精神病学专家对所有参与者执行 5 个不同的量表,神经认知测试在同一环境完成(适当的照明,安静,隔离不必要的刺激),而检测时间限制为上午 9~11 时。工具包括①Stroop 测验:测量转变知觉定势的能力,对不断变化环境的适应能力以及习惯性行为模式抑制的评估;②言语流畅性测验(verbal fluency test,VFT):测验除包括长时记忆的提取过程,还反映选择性注意和工作记忆;③数字划消测验(digital cancellation test,DCT):要求受试者尽可能准、快地

把每一行中与第 1 个数字相同的数字划去,测试分散注意、信息处理能力和运动能力;④连线测试(trail making test,TMT):评估注意力、思维灵活性、视觉跟踪和运动能力,测试有两部分,A 部分仅包括数字,而 B 部分由字母和数字组合;⑤阳性和阴性症状量表(positive and negative symptom scale,PAN-SS)评估 SZ 患者精神症状的严重程度。

1.2.2 血清 GDNF 测定 上午 6:30~8:00 抽取空腹静脉血 5 mL 到非抗凝剂真空管,使用离心机 3500 r/min 离心 5 min,分离出血清置于-80℃冰箱低温保存。按照说明书使用酶联免疫吸附法(Pro-mega, Madison, WI, USA)一批检测所有参与者的血清 GDNF 浓度。所有样本均检测 3 次并计算出平均值。批内和批间变异系数分别<4%和 5%。

1.2.3 统计方法 对首发组、复发组和(或)对照组计数资料的比较采用 χ^2 检验,计量资料的比较采用 *t* 检验、方差分析。血清 GDNF 水平和认知功能的关系采用 Pearson 相关分析, $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 3 组一般资料的比较 共有 80 例 SZ 患者入组且顺利完成抽血检测,有 65 例患者(31 例首发和 34 例复发患者)和 40 例正常人完成了全部认知量表测试,15 例患者由于各种原因未完成所有量表评定(取消同意调查 5 人,不配合 7 人,违反协议 3 人),首发和复发患者脱落率差异无统计学意义($P>0.05$)。3 组的性别比例、受教育年限、吸烟、BMI 差异均无统计学意义($P>0.05$),但年龄差异有统计学意义($P<0.01$),首发组和复发组的病程差异有统计学意义($P=0.001$),见表 1。

表 1 3 组一般资料的比较

项目	首发组(<i>n</i> =38)	复发组(<i>n</i> =42)	对照组(<i>n</i> =40)	<i>F</i> / <i>t</i> / χ^2	<i>P</i>
性别(男/女)	18/20	24/18	19/21	1.029 ^c	>0.05
年龄/岁	25.8±7.0	37.7±11.1	34.9±13.0	13.373 ^b	<0.01
受教育年限(≥9/<9)	18/20	20/22	22/18	0.601 ^c	>0.05
吸烟/非吸烟	16/22	20/22	18/22	0.245 ^c	>0.05
BMI/(kg/m ²)	23.6±4.3	25.2±3.8	24.0±4.1	1.811 ^b	>0.05
发病年龄/年	24.6±8.9	27.4±8.9	/	1.387 ^a	>0.05
病程/年	4.4±2.2	10.3±10.1	/	3.663 ^a	<0.05
精神疾病家族史(有/无)	7/31	10/32	/	0.346 ^c	>0.05
PANSS 阳性分	25.3±6.4	24.0±5.8	/	0.948 ^a	>0.05
PANSS 阴性分	18.9±6.5	19.0±4.9	/	0.121 ^a	>0.05
一般精神病理分	29.5±5.4	31.6±5.4	/	1.791 ^a	>0.05
总分	73.6±8.6	74.7±6.7	/	0.605 ^a	>0.05

注:a 为 *t* 检验;b 为 *F* 检验;c 为 χ^2 检验。

2.2 3组认知功能的比较 首发组、复发组认知功能分数(除DCT-漏划个数和错划个数外)均低于对照组($P < 0.05$),但由于入组时3组的年龄并不匹配,故以年龄为协变量进行协方差分析后,3组差异仍有统计学意义($P < 0.05$)。复发组的 Stroop-色/词

总数、VFT-动作测验和 TMT-B 认知表现差于首发组($P < 0.05$),由于患者组的病程不匹配,以病程为协变量进行方差分析,进一步比较2组的认知功能,有差异的认知测验仍有统计学意义($P < 0.05$),见表2。

表2 3组认知功能的比较

项目	首发组	复发组	对照组	F	P
Stroop 色词测验					
单词总数	85.1±8.1 ^a	85.1±11.6 ^a	101.3±8.0	39.461	<0.01
颜色总数	57.2±9.1 ^a	56.7±9.2 ^a	70.9±6.9	36.307	<0.01
色/词总数	36.2±8.8 ^{ab}	32.5±6.4 ^a	45.5±8.5	29.081	<0.01
范畴流畅测验					
动物命名	10.6±2.8 ^a	12.2±4.0 ^a	14.7±3.9	12.856	<0.01
动作测验	8.7±2.5 ^{ab}	7.1±2.4 ^a	10.7±2.2	22.837	<0.01
连线测验					
连线测验-A	83.0±7.2 ^a	81.1±8.7 ^a	46.0±8.0	271.647	<0.01
连线测验-B	182.9±20.4 ^{ab}	198.5±30.0 ^a	117.0±10.7	155.417	<0.01
数字划消测验					
完成时间	210.23±25.51 ^a	206.93±26.65 ^a	184.56±23.18	12.160	<0.01
漏划个数	0.76±0.91	0.45±0.77	0.45±0.78	1.867	>0.05
错划个数	0.45±0.65	0.71±0.92	0.48±0.75	1.430	>0.05

注:经LSD两两比较,与对照组比较 a $P < 0.05$;与复发组比较 b $P < 0.05$ 。

2.3 3组血清 GDNF 的比较 首发组、复发组和对照组的 GDNF 水平差异有统计学意义($F = 12.170, P < 0.001$);经LSD两两比较显示,首发组(372.2 ± 120.1) ng/L 和复发组(406.5 ± 139.9) ng/L 均低于对照组(568.2 ± 269.7) ng/L,但首发组和复发组之间差异无统计学意义($P > 0.05$)。

2.4 认知功能与血清 GDNF 浓度和阴性症状的相关性 正常组和患者组(首者组和复发组)认知功能各量表与精神症状和血清 GDNF 相关分析,结果显示 Stroop-色词、颜色分别与 PANSS 阴性、一般精神病理分别呈负相关($r = -0.193, P = 0.030; r = -0.263, P = 0.018$),血清 GDNF 浓度和 Stroop-色词测验、TMT-B、VFT-动作测验均有相关性($r = 0.259, P = 0.021; r = -0.309, P = 0.005; r = 0.278, P = 0.013$),正常组相关性均无统计学意义。

3 讨论

我们研究发现 SZ 患者的执行功能、注意力、记忆功能、语言流畅等认知功能广泛受损,这和国内外研究结果相一致^[7],有趣的是我们还发现复发患者认知功能下降更为明显,推测患者病情反复发作导致神经元萎缩和神经元细胞的损失,尤其是在海马

和额叶皮层等部位,而这些区域又与学习、记忆、冲动控制等功能相关,因此复发患者的认知功能损害更明显。这提示在未来的治疗方案中预防复发值得我们更为重视。

我们的研究结果显示患者的认知功能与阴性症状呈负相关,暗示阴性症状越重患者的认知损害越明显。我们还发现拥有较高血清 GDNF 水平的患者拥有更好的 Stroop-色词测验、VFT-动作测验分数,并且完成 TMT-B 测验所需时间更少,提示血清 GDNF 水平越高,患者认知表现能力越好,我们可以得出这样的结论:GDNF 可能是 SZ 患者认知功能的保护性因素。Niitsu 等^[6]研究发现血清 GDNF 和正常人的工作记忆有关联并且和 SZ 患者注意缺陷呈正相关,这和我们的研究结果部分一致,我们没有发现 GDNF 和正常组的认知功能有任何联系,出现这些分歧的原因可能是由于受到样本种族不同、测量认知工具不同等影响。未来需进一步扩大样本量分析 GDNF 水平和神经认知功能的关系来预测和治疗 SZ 的神经认知缺陷。

我们的研究表明 SZ 患者 GDNF 血清水平较健康对照组降低,推测可能是因为疾病对神经元及胶质细胞的毒害作用,减少 GDNF 蛋白质的合成。我

们认为血清 GDNF 浓度可以反映 SZ 发病的病理生理状态,它适合作为 SZ 的生物标志物。目前国外关于 SZ 和血清 GDNF 水平的研究较少,其中 Tunca 等^[8]研究认为患者 GDNF 蛋白分泌减少,但是日本团队认为患者 GDNF 浓度和健康人没有显著差异^[6],出现这些分歧的原因可能与受试者种族、样本来源、临床痊愈等有关。但是两项研究对象均为慢性 SZ 患者,故不能排除抗精神病药物对 GDNF 的影响,我们的研究对象是至少两周未服药的患者,并且比较了首发和复发患者 GDNF 的水平,这是我们的创新之处。

总之,我们的研究结果显示 SZ 患者认知功能广泛受损,血清 GDNF 水平减少,并且两者有一定的相关性。这项研究有很多局限性:①样本量相对较小。②目前为止还不清楚 SZ 患者血清 GDNF 和脑脊液之间是否存在相关性。健康人血清和脑脊液 GDNF 浓度有明显的正相关^[9],但动物研究表明外周 GDNF 不能通过血脑屏障进入大脑^[10]。有研究报道 SZ 患者氧化应激水平升高^[11],而 GDNF 能降低氧化物质^[12],因此我们推测外周 GDNF 可能通过其抗氧化特性改善患者的认知功能。③认知功能评估范围相对比较狭窄。在未来研究中进一步探讨是否有效的抗精神病药物治疗与血清 GDNF 水平增加有关,并使用典型的神经心理测试全面评估认知功能,探索 SZ 认知功能损害可能的神经生物学机制。

【参考文献】

- [1] KEEFE RS ,FENTON WS. How should DSM-V criteria for schizophrenia include cognitive impairment [J]? Schizophr Bull ,2007 , 33(4) : 912-920.
- [2] BERGH S ,HJORTHJ C ,SORENSEN HJ ,et al. Predictors and longitudinal course of cognitive functioning in schizophrenia spectrum disorders ,10years after baseline: The OPUS study [J]. Schizophr Res 2016 ,175(1-3) : 57-63.
- [3] MARTINEZ-CENGOTITABENGOA M ,MACDOWELL KS ,ALBERICH S ,et al. BDNF and NGF signalling in early phases of psychosis: relationship with inflammation and response to antipsychotics after 1 year [J]. Schizophr Bull 2016 ,42(1) : 142-151.
- [4] MEKA DP ,MULLER-RISCHART AK ,NIDADAVOLU P ,et al. Parkin cooperates with GDNF/RET signaling to prevent dopaminergic neuron degeneration [J]. J Clin Invest 2015 ,125(5) : 1873-1885.
- [5] 肖文焕 李金 张晓斌 等. 胶质源性神经营养因子和精神分裂症相关性的研究进展 [J]. 国际精神病学杂志 ,2015 ,42(2) : 113-116.
- [6] NIITSU T ,SHIRAYAMA Y ,MATSUZAWA D ,et al. Association between serum levels of glial cell-line derived neurotrophic factor and attention deficits in schizophrenia [J]. Neurosci Lett 2014 , 575: 37-41.
- [7] WU JQ ,CHEN DA C ,TAN YL ,et al. Cognitive impairments in first-episode drug-naïve and chronic medicated schizophrenia: MATRICS consensus cognitive battery in a Chinese Han population [J]. Psychiatry Res 2016 ,238: 196-202.
- [8] TUNCA Z ,KIVIRCIK AKDEDE B ,OZERDEM A ,et al. Diverse glial cell line-derived neurotrophic factor(GDNF) support between mania and schizophrenia: a comparative study in four major psychiatric disorders [J]. Eur Psychiatry 2015 ,30(2) : 198-204.
- [9] STRATEN G ,ESCHWEILER GW ,MAETZLER W ,et al. Glial cell-line derived neurotrophic factor(GDNF) concentrations in cerebrospinal fluid and serum of patients with early Alzheimer's disease and normal controls [J]. J Alzheimers Dis 2009 ,18(2) : 331-337.
- [10] KASTIN AJ ,AKERSTROM V ,PAN W. Glial cell line-derived neurotrophic factor does not enter normal mouse brain [J]. Neurosci Lett 2003 ,340(3) : 239-241.
- [11] CUNHA GR ,ASEVEDO E ,MANSUR RB ,et al. Inflammation neurotrophism and oxidative stress and childhood psychopathology in a large community sample [J]. Acta Psychiatr Scand 2016 ,133(2) : 122-132.
- [12] SMITH MP ,CASS WA. GDNF reduces oxidative stress in a 6-hydroxydopamine model of Parkinson's disease [J]. Neurosci Lett , 2007 ,412(3) : 259-263.