

# 首发精神分裂症患者外周血氧化应激水平与认知功能的相关性研究

熊 旻<sup>1</sup>, 唐 毅<sup>2</sup>, 杨 喆<sup>3</sup>

(1. 大兴区心康医院三科, 北京 102600;

2. 广东省人民医院/广东省医学科学院综合一科(精), 广东 广州 510080;

3. 大兴区心康医院心理科, 北京 102600)

**摘要:**目的 研究首发精神分裂症患者外周血氧化应激及认知功能水平变化情况。方法 选取 2018 年 3 月~2019 年 3 月在我院治疗的 46 例首发精神分裂症患者作为观察组,并选取同期在我院体检的 30 例健康人群作为对照组,检测两组外周血总超氧化物歧化酶(T-SOD)活性、丙二醛(MDA)水平、一氧化氮(NO)水平、谷胱甘肽过氧化物酶(GSH-Px)活性、过氧化氢酶(CAT)活性、总抗氧化能力(T-AOC)能力、认知功能障碍评分、精神分裂症评分,观察组采用奥氮平治疗 8 周,比较观察组与治疗前及对照组 T-SOD、MDA、NO、GSH-Px、CAT、T-AOC 水平,分析外周血氧化应激指标与认知功能障碍的相关性。结果 治疗前,观察组 T-SOD、GSH-Px、MDA 低于对照组,CAT、NO 高于对照组,差异有统计学意义( $P<0.05$ );两组 T-AOC 比较,差异无统计学意义( $P>0.05$ );治疗后,观察组 T-AOC、T-SOD、MDA、NO、GSH-Px、CAT 与治疗前比较,差异无统计学意义( $P>0.05$ );观察组认知功能障碍评分低于对照组,差异有统计学意义( $P<0.05$ );治疗后观察组认知功能障碍评分高于治疗前,差异有统计学意义( $P<0.05$ );Logistic 回归分析显示,外周血 NO 表达水平与语言能力评分呈负相关( $r=-0.188$ ),T-AOC 与注意力评分呈正相关( $r=0.231$ ),与 T-SOD、MDA、GSH-Px、CAT 各氧化应激指标变化无相关性,差异无统计学意义( $P>0.05$ )。结论 首发精神分裂症患者存在外周血氧化应激指标表达水平和认知功能异常,奥氮平可一定程度改善患者认知障碍,但对氧化应激标记物无影响。同时外周血氧化应激标记物表达水平与患者认知功能障碍评分无相关性,NO 表达水平上调和 T-AOC 能力升高可能是精神分裂症发病机制之一。

**关键词:**精神分裂症;氧化应激反应;认知功能

中图分类号:R749.3

文献标识码:A

DOI:10.3969/j.issn.1006-1959.2020.19.027

文章编号:1006-1959(2020)19-0094-03

## Study on the Correlation Between Peripheral Blood Oxidative Stress Level and Cognitive Function in Patients with First Episode Schizophrenia

XIONG Min<sup>1</sup>, TANG Yi<sup>2</sup>, YANG Zhe<sup>3</sup>

(1. the Third Department of Xinkang Hospital, Daxing District, Beijing 102600, China;

2. Guangdong Provincial People's Hospital/Guangdong Academy of Medical Sciences, Comprehensive Department(Fine), Guangzhou 510080, Guangdong, China;

3. Department of Psychology, Xinkang Hospital, Daxing District, Beijing 102600, China)

**Abstract:** Objective To study the changes of peripheral blood oxidative stress and cognitive function in patients with first-episode schizophrenia. Methods A total of 46 patients with first-onset schizophrenia treated in our hospital from March 2018 to March 2019 were selected as the observation group, and 30 healthy people who received physical examinations in our hospital during the same period were selected as the control group. Oxide dismutase (T-SOD) activity, malondialdehyde (MDA) level, nitric oxide (NO) level, glutathione peroxidase (GSH-Px) activity, catalase (CAT) activity, total antioxidant capacity (T-AOC) capacity, cognitive dysfunction score, schizophrenia score, the observation group was treated with olanzapine for 8 weeks, the observation group was compared with the pre-treatment and control group T-SOD, MDA, NO, GSH-Px, CAT, T-AOC levels, and analyze the correlation between peripheral blood oxidative stress indicators and cognitive dysfunction. Results Before treatment, the observation group's T-SOD, GSH-Px, and MDA were lower than those of the control group, and CAT and NO were higher than those of the control group, the difference was statistically significant ( $P<0.05$ ); the two groups had no statistically significant difference in T-AOC ( $P>0.05$ ); After treatment, there was no significant difference between T-AOC, T-SOD, MDA, NO, GSH-Px, CAT in the observation group and before treatment ( $P>0.05$ ); cognitive dysfunction in the observation group score was lower than that of the control group, the difference was statistically significant ( $P<0.05$ ); the cognitive dysfunction score of the observation group after treatment was higher than that before the treatment, the difference was statistically significant ( $P<0.05$ ); Logistic regression analysis showed that peripheral blood NO expression level is negatively correlated with language ability score ( $r=-0.188$ ), T-AOC is positively correlated with attention score ( $r=0.231$ ), there was no correlation with changes in oxidative stress indicators of T-SOD, MDA, GSH-Px, and CAT, the difference was not statistically significant ( $P>0.05$ ). Conclusion Patients with first-episode schizophrenia had abnormal expression levels of peripheral blood oxidative stress indicators and cognitive function. Olanzapine could improve patients' cognitive impairment to a certain extent, but had no effect on oxidative emergency markers. At the same time, the expression level of oxidative stress markers in peripheral blood had no correlation with the cognitive dysfunction score of patients. Up-regulation of NO expression level and increased T-AOC capacity might be one of the pathogenesis of schizophrenia.

**Key words:** Schizophrenia; Oxidative stress response; Cognitive function

精神分裂症(schizophrenia)是临床复杂而严重的精神障碍疾病,在精神疾病中患病率最高,且病因

作者简介:熊旻(1977.5-),男,四川蓬安县人,本科,主治医师,主要从事精神疾病的诊治研究

尚未明确。研究显示,氧化应激能通过介导神经细胞损害而影响神经的发育,加速精神分裂症的发展,并影响组织器官的功能<sup>[1]</sup>。同时临床证实,精神分裂症患者存在普遍的以及严重的认知功能损害,主要包

括注意力、记忆力、执行功能以及分析和解决问题的能力,其认知功能损害机制尚未明确,但引起大脑微结构微变化的因素都是认知功能障碍下降的可能原因之一,例如神经系统氧化应激<sup>[2]</sup>。研究精神分裂症患者外周血氧化应激与认知功能的相关性,对患者恢复认知功能具有重要的意义。但目前对精神分裂症患者认知功能损伤和氧化应激标记物关系的研究存在较大争议。为此,本研究选择 2018 年 3 月~2019 年 3 月在我院治疗的 46 例首发精神分裂症患者临床资料,分析外周血氧化应激、认知功能障碍与精神分裂症的潜在关系,以期为临床治疗精神分裂症提供一定的参考依据,现报道如下。

## 1 资料与方法

**1.1 一般资料** 选取 2018 年 3 月~2019 年 3 月在大兴区心康医院治疗的 46 例首发精神分裂症患者为观察组,纳入标准:均符合精神分裂症临床诊断标准<sup>[3]</sup>;均为首次发作,且病程不超过 2 年;既往未用过任何抗精神病药物及抗氧化药物。排除标准:合并严重心胆肝肾等躯体疾病、神经系统疾病;妊娠、哺乳期患者。另外选取同期 30 例健康体检者作为对照组。观察组中男性 24 例,女性 22 例;年龄 23~48 岁,平均年龄(31.01±4.56)岁。对照组中男性 16 例,女性 14 例;年龄 22~50 岁,平均年龄(29.18±5.23)岁。两组年龄、性别比较,差异无统计学意义( $P>0.05$ ),具有可比性。本研究经过医院伦理委员会批准,所有研究对象均自愿参加本研究,并签署知情同意书。

**1.2 方法** 观察组采用奥氮平(江苏豪森药业集团有限公司,国药准字 H20052688,规格:5 mg/片)治疗,初始剂量 5 mg/d,1 周内增加至 20 mg/d,连续治疗 8 周。氧化应激指标测定:均取晨起空腹肘静脉血 5 ml,置于抗凝管,离心分离血浆标本,置于零下 70℃ 缓解保存。

**1.3 观察指标** 比较两组治疗前后 T-SOD、MDA、NO、GSH-Px、CAT、T-AOC、认知功能障碍评分,分析患者认知功能障碍与外周血氧化应激水平的相关性。认知功能障碍评分<sup>[4]</sup>:采用中文版精神分裂症认知功能测试评定,包括符号编码(每秒处理速度)、注意力(持续性操作测验-相对配对)、工作能力采用韦氏记忆量表)、语言能力(霍普金词汇学习)、视觉学习(简易视觉空间记忆测试<sup>[5]</sup>)、推理和解决问题(迷官测试)6 项认知领域。中度认知障碍:评分为 14~20 分;重度认知障碍:评分为 13 分及以下。

**1.4 统计学方法** 数据分析使用 SPSS 24.0 统计软件包,计量资料采用( $\bar{x}\pm s$ )表示,两组间比较采用  $t$  检验,计数资料采用相对数表示,两组间比较采用  $\chi^2$  检验。采用多元 Logistic 回归模型分析认知功能障碍与外周血氧化应激指标的相关性, $P<0.05$  为差异有统计学意义。

## 2 结果

**2.1 治疗前后两组外周血氧化应激指标比较** 治疗前,观察组 T-SOD、GSH-Px、MDA 低于对照组, CAT、NO 高于对照组,差异有统计学意义( $P<0.05$ );两组 T-AOC 比较,差异无统计学意义( $P>0.05$ )。治疗后,观察组 T-AOC、T-SOD、MDA、NO、GSH-Px、CAT 与治疗前比较,差异无统计学意义( $P>0.05$ ),见表 1。

**2.2 治疗前后两组认知功能障碍评分比较** 治疗前,观察组认知功能障碍评分低于对照组,差异有统计学意义( $P<0.05$ );治疗后,观察组认知功能障碍评分高于治疗前,差异有统计学意义( $P<0.05$ ),见表 2。

**2.3 观察组认知功能障碍与外周血氧化应激水平的相关性** Logistic 回归分析显示,外周血 NO 表达水平与语言能力评分呈负相关( $r=-0.188$ ),T-AOC 与注意力评分呈正相关( $r=0.231$ ),与 T-SOD、MDA、GSH-Px、CAT 各氧化应激指标变化无相关性,见表 3。

表 1 治疗前后两组外周血氧化应激指标比较( $\bar{x}\pm s$ )

组别	n	T-SOD(U/mgprot)	GSH-Px(U/ml)	CAT(U/ml)	NO( $\mu$ mol/L)	MDA(nmol/L)	T-AOC(U/ml)
对照组	30	21.43±9.21	90.21±19.20	6.89±3.27	21.01±2.25	3.76±0.82	14.03±10.40
观察组	46						
治疗前		17.10±6.51*	60.89±15.32*	9.21±5.43*	45.66±8.39*	3.30±0.90*	12.84±5.32
治疗后		18.01±5.62 <sup>△</sup>	61.93±18.36	9.54±1.18 <sup>△</sup>	42.98±13.50 <sup>△</sup>	3.19±0.72 <sup>△</sup>	14.03±4.69 <sup>△</sup>

注:与对照组比较,\* $P<0.05$ ;与治疗前比较,<sup>△</sup> $P>0.05$

表 2 治疗前后两组认知功能障碍评分比较( $\bar{x}\pm s$ ,分)

组别	n	符号编码	注意力	工作能力	语言能力	视觉学习	推理和解决问题
对照组	30	59.90±10.89	2.70±0.50	16.10±2.56	22.90±5.00	25.89±6.41	14.43±4.78
观察组	46						
治疗前		38.04±15.20*	1.50±0.76*	13.80±3.45*	17.01±6.50*	21.40±9.23*	10.78±4.67*
治疗后		44.18±11.23 <sup>△</sup>	1.60±0.58 <sup>△</sup>	15.20±3.18 <sup>△</sup>	18.67±6.23 <sup>△</sup>	22.89±8.56 <sup>△</sup>	11.40±4.78 <sup>△</sup>

注:与对照组比较,\* $P<0.05$ ;与治疗前比较,<sup>△</sup> $P<0.05$

表 3 观察组认知功能障碍与外周血氧化应激水平的相关性(r)

项目	T-AOC		T-SOD		MDA		NO		GSH-Px		CAT	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
符号编码	0.349	0.148	0.063	0.330	0.224	-0.178	0.016	0.287	0.210	0.012	0.315	0.101
注意力	-0.006	0.231*	0.164	0.016	0.203	0.097	-0.379	0.202	0.283	0.104	-0.032	0.096
工作能力	0.063	0.104	-0.130	0.160	-0.023	-0.071	-0.167	0.291	-0.432	0.034	-0.243	-0.103
语言能力	-0.216	-0.277	0.054	0.186	-0.071	-0.080	-0.231	-0.188*	-0.081	-0.094	-0.302	-0.325
视觉学习	-0.108	-0.223	0.018	0.386	0.237	-0.211	-0.307	-0.078	-0.203	-0.300	0.183	-0.057
推理和解决问题	0.013	0.119	0.100	0.152	0.167	-0.122	0.067	0.238	0.045	0.120	-0.098	0.058

注: \* $P < 0.05$ 

### 3 讨论

随着临床对精神分裂症生化指标的深入研究,大量的报道显示精神分裂症患者外周血氧化应激指标与正常人存在差异<sup>[6,7]</sup>。氧化应激会通过介导神经细胞损害影响神经的发育,可能出现中枢神经免疫异常、神经营养不足及神经细胞损害。所以,精神分裂症的发生、发展与氧化应激密切相关。

T-SOD 是体内抗氧化系统的主要抗氧化酶,T-SOD 负责转化  $O_2^-$  为  $H_2O_2$ ,而精神分裂症患者早期机体产生大量  $H_2O_2$  及其它过氧化物,超出一定范围,抗氧化能力不足,自由基会引起脂质过氧化对细胞和组织产生损伤,影响神经系统信号传导、递质摄入等过程,进一步导致疾病的发生<sup>[7]</sup>。本次研究结果显示,观察组治疗前 T-SOD、GSH-Px、MDA 低于对照组,CAT、NO 高于对照组 ( $P < 0.05$ ),T-AOC 与对照组基本一致 ( $P > 0.05$ ),提示首发精神分裂症患者氧化应激标记物 T-SOD、GSH-Px、MDA 水平高于正常人,CAT、NO 低于正常人,T-AOC 与正常人无明显差异,进一步体现首发精神分裂症患者存在抗氧化酶活性改变,与文献<sup>[8]</sup>研究结果一致。另外,观察组采用奥氮平治疗后,T-AOC、T-SOD、MDA、NO、GSH-Px、CAT 与治疗前比较,差异无统计学意义 ( $P > 0.05$ ),表明奥氮平治疗在一定程度上可改善氧化应激,但是作用不明显,可能与治疗时间、药物剂量有关。同时本次研究结果还显示,观察组治疗前认知功能障碍评分低于对照组,差异有统计学意义 ( $P < 0.05$ );治疗后观察组认知功能障碍评分高于治疗前,差异有统计学意义 ( $P < 0.05$ ),提示首发精神分裂症患者存在认知功能障碍,且通过奥氮平治疗后,在一定程度上认知功能有所恢复,并表明奥氮平治疗疗效有限。Logistic 回归分析显示,外周血 NO 表达水平与语言能力评分呈负相关,T-AOC 与注意力评分呈正相关,与 T-SOD、MDA、GSH-Px、CAT 各氧化应激指标变化无相关性,说明 T-AOC 的变化与符

号编码评分变化趋势为同向,部分氧化应激标记物可能与认知功能表现有一定关联,但大部分氧化应激指标与认知功能障碍无关联,与陈大春<sup>[9]</sup>等报道一致。

综上所述,首发精神分裂症患者存在氧化应激指标异常,氧化应激可以通过影响神经细胞的功能损害认知功能,但具有的相关性还需进一步深入研究。另外,临床治疗精神分裂症,可考虑从抗氧化和氧化系统调节方面入手。

### 参考文献:

- [1]米虹,贾竑晓,何瑞荣,等.奥氮平对精神分裂症患者认知功能和生活质量改善作用及疗效[J].中国健康心理学杂志,2014(10):1451-1453.
- [2]杨朝晖,索冠伟.最新国际疾病分类精神分裂症和其他原发性精神障碍精神症状评定进展[J].中国神经精神疾病杂志,2018,44(1):55-57.
- [3]Fatouros-Bergman H,Cervenka S,Flyckt L,et al.Meta-analysis of cognitive performance in drug-naive patients with schizophrenia[J].Schizophrenia Research,2014,158(1-3):156-162.
- [4]赵靖平,张璐璐.精神分裂症阴性症状早期识别与治疗的重要意义[J].中华精神科杂志,2015,48(1):1-3.
- [5]史晓蒙,徐西嘉.精神分裂症的药物治疗抵抗[J].临床精神医学杂志,2016,26(3):206-208.
- [6]王冬梅.儿童青少年精神分裂症药物治疗的临床研究进展[J].国际精神病学杂志,2014,39(3):192-194.
- [7]黄东,刘少文.氧化应激与精神分裂症的研究现状[J].国际精神病学杂志,2018,45(2):208-210.
- [8]董伟,顾卫霞,唐小伟,等.黄连素联合利培酮治疗对精神分裂症患者内分泌激素、氧化应激程度的影响[J].海南医学院学报,2017,23(13):1870-1873.
- [9]Zhang XY,Chen DC,Tan YL,et al.The interplay between BDNF and oxidative stress in chronic schizophrenia[J].Psychoneuroendocrinology,2015(51):201-208.

收稿日期:2020-01-10;修回日期:2020-01-17

编辑/王朵梅