

论著·临床研究 doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2018.13.011

缓解期的精神分裂症患者及其一级非患病亲属的认知功能比较分析*

冯映映, 胡晓华[△], 田艳, 江云, 王宗琴, 高作惠, 包玲

(华中科技大学同济医学院附属武汉精神卫生中心, 武汉 430022)

[摘要] **目的** 了解缓解期精神分裂症患者及一级非患病亲属的认知功能, 找寻认知功能中具有内表型特征的项目。**方法** 对 86 名缓解期精神分裂症患者(患者组), 86 名患者的一级非患病亲属(亲属组)及 86 名健康人(对照组)使用精神分裂症认知功能成套测验工具进行认知功能测验。**结果** 患者组和亲属组的连线测验、符号编码、霍普金斯词语学习测验、迷宫、流畅性、情绪智商和持续操作性得分低于对照组($P < 0.05$)。患者组霍普金斯词语学习测验、迷宫、情绪智商和持续操作性得分低于亲属组($P < 0.05$)。**结论** 缓解期患者和其一级非患病亲属的认知功能存在选择性缺陷, 其中词语学习、注意/警觉、推理和问题解决及社会认知可能是精神分裂症潜在的内表型。

[关键词] 精神分裂症; 认知; 一级非患病亲属; 缓解期; 内表型

[中图分类号] R749.3 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1671-8348(2018)13-1740-03

Cognitive function of remitted schizophrenia patients and their first-degree non-psychotic relatives*

FENG Yingying, HU Xiaohua[△], TIAN Yan, JIANG Yun, WANG Zongqing, GAO Zuohui, BAO Ling

(Wuhan Mental Health Center, Tongji Medical College, Huazhong University of Science and Technology, Wuhan, Hubei 430022, China)

[Abstract] **Objective** To explore difference of neuropsychological tests between the remitted schizophrenia patients and the first-degree non-psychotic relatives of schizophrenia patients, and to explore the possible endophenotypes in cognitive function. **Methods** The MATRICSTM consensus cognitive battery was administered to 86 remittent schizophrenia patients (the patient group), 86 first-degree non-psychotic relatives of schizophrenia patients (the relative group), and 86 healthy people (the control group). **Results** Compared with the control group, the patients group and the relative group showed poor performance on trail making test, brief assessment of cognition, hopkins verbal learning, mazes, category fluency, emotional intelligence test and continuous performance test ($P < 0.05$). There were significantly lower performances in the patient group than the relative groups on hopkins verbal learning, mazes, emotional intelligence test and continuous performance test ($P < 0.05$). **Conclusion** The remitted schizophrenia patients and their first-degree non-psychotic relatives have selective deficits in cognition function, among them, verbal leaning, attention/vigilance, reasoning and problem solving and social cognition may be potential endophenotypes for schizophrenia.

[Key words] schizophrenia; cognition; first-degree non-psychotic relative; remission; endophenotype

近年来关于精神分裂症认知功能的研究发现患者的认知缺陷持续存在, 对其社会功能的复原造成长期影响^[1]。内表型, 是介于基因和表现型之间的内在表现型^[2], 关于精神分裂症的多项研究提示认知功能可能是精神分裂症的内表型之一。尤其是对患者一级非患病亲属的认知功能研究提示患者亲属的认知功能低于正常水平但比发病期的患者好^[3], 更是支持了内表型的可遗传、状态独立等特征。但既往研究多以首发未用药的精神分裂症患者为研究对象^[4-5]。本研究拟对缓解期的精神分裂症患者及其一级非患病亲属进行认知功能评估, 找寻其中具有内表型特征的

项目, 现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取 2013 年 5 月至 2016 年 5 月本院门诊就诊的 86 例患者。纳入标准: (1) 既往符合《国际疾病与相关健康问题统计分类》(ICD-10) F20 精神分裂症诊断标准; (2) 目前处于缓解期, 即简明精神病评定量表(18 项, BPRS) 总分小于或等于 35 分; (3) 近 6 个月内无精神病性症状; (4) 锥体外系副反应量表(RSESE) 评分为 0 分; (5) 年龄 18~59 岁; (6) 受教育年限大于或等于 9 年。排除标准: (1) 有脑器质性障碍及脑部外伤史者; (2) 患有严重躯体疾病; (3)

肢体残疾或视听障碍者。所有入组患者服用药物包括:奥氮平(21 例)、利培酮(34 例)、喹硫平(12 例)、阿立哌唑(9 例)、齐拉西酮(10 例),平均剂量相当于氯丙嗪(104.41±68.84)mg/d。患者组 BPRS 得分 20~33 分,平均(25.23±5.53)分。

亲属组来自入组患者的一级亲属。纳入标准:(1)每例精神分裂症患者仅纳入 1 例一级亲属,优先考虑同性别的兄弟姐妹,如没有再考虑不同性别的兄弟姐妹,最后考虑亲生父母或子女;(2)不符合 ICD-10 诊断标准中精神分裂症或其他精神障碍诊断标准;(3)年龄 18~59 岁;(4)受教育年限大于或等于 9 年。排除标准同患者组。共纳入 86 例亲属。其中患者父母 4 例、患者子女 5 例、患者的兄弟姐妹 77 例。

对照组来自武汉市两个社区招募的志愿者。纳入标准:(1)无任何精神疾病史及严重躯体疾病;(2)无精神疾病家族史;(3)年龄 18~59 岁;(4)受教育年限大于或等于 9 年。排除标准同患者组及亲属组,共纳入 86 例对照。

本研究经医院伦理委员会批准,所有入组患者、亲属及健康对照均签署知情同意书。

1.2 方法 对患者组进行 BPRS 和 RSESE 的评估。对 3 组研究对象进行认知功能评估,使用工具为精神分裂症认知功能成套测验(MCCB)中文版:其信度效度良好^[6],包含 9 项测试,分别是:(1)连线测验(TMT):它在 MCCB 中是反映信息处理速度的 1 个指标。(2)精神分裂症简易认知评估-符号编码(BACS):是用来测量信息处理速度的视觉运动。(3)

霍普金斯词语学习测验-修订版(HVLT-RTM):用于测量词语学习。(4)韦氏记忆量表-第 3 版:空间广度(WMS-III):用于测量非词语工作记忆。(5)神经心理评估成套测验-迷宫(NAB):主要用来评估推理和问题解决。(6)简易视觉空间记忆测验-修订版(BVMT-RTM):评估视觉学习和记忆。(7)范畴流畅-动物命名(Fluency):该范畴测验被作为 1 个词语性信息处理速度的指标,用以补充 2 个视觉运动信息处理速度的测验。(8)Mayer-Salovey-Caruso 情绪智商测验:情绪管理(MSCEITTM):用于测量社会认知。(9)持续操作性测验-相同配对(CPT-IP):用以测量维持、集中注意或警觉。将各个测试结果按照性别、年龄与受教育程度经校正获得 T 分。本研究中 BPRS 和 RSESE 的评估由 2 名精神科主治医师进行,其一致性评估 Kappa 分别为 0.81 和 0.89。MCCB 的评估为 2 名经过专业培训的心理测量人员完成,2 名心理测量人员一致性评估 Kappa 值为 0.87。一致性均达到满意程度。

1.3 统计学处理 采用 SPSS17.0 软件,计量资料用 $\bar{x} \pm s$ 表示,符合正态分布且方差齐性的比较采用方差分析(ANOVA)和 LDS-*t* 检验;不符合方差齐性的比较采用非参数检验;计数资料用率表示,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 基本资料 3 组研究对象在性别及受教育程度方面比较差异无统计学意义($P > 0.05$),3 组研究对象年龄比较,差异有统计学意义($P < 0.05$),见表 1。

表 1 3 组研究对象基本资料比较

| 项目 | 患者组 | 亲属组 | 对照组 | F/χ^2 | P |
|----------------------------|------------|-------------|------------|------------|-------|
| 年龄($\bar{x} \pm s$,岁) | 30.79±8.17 | 33.92±10.07 | 30.01±7.46 | 4.925 | 0.008 |
| 受教育程度($\bar{x} \pm s$,年) | 12.55±2.60 | 12.28±2.56 | 12.72±2.56 | 0.641 | 0.527 |
| 男/女(n/n) | 45/41 | 40/46 | 45/41 | 0.775 | 0.679 |
| 平均病程($\bar{x} \pm s$,年) | 4.73±2.68 | | | | |

表 2 3 组研究对象认知功能测验结果

| 项目 | 患者组 | 亲属组 | 对照组 | P |
|----------------------|---------------------------|--------------------------|-------------|-------|
| TMT | 40.42±8.04 ^a | 41.15±9.70 ^a | 50.88±8.27 | 0.000 |
| BACS | 55.19±11.57 ^a | 58.22±9.52 ^a | 62.92±12.32 | 0.000 |
| HVLT-R TM | 37.53±10.80 ^{ab} | 41.24±8.66 ^a | 52.14±12.74 | 0.000 |
| WMS-III | 61.45±11.19 | 62.22±12.75 | 64.43±11.89 | 0.240 |
| NAB | 37.05±8.72 ^{ab} | 42.97±10.84 ^a | 48.07±7.91 | 0.000 |
| BVMT-R TM | 42.76±9.82 | 42.85±7.68 | 44.56±4.79 | 0.227 |
| Fluency | 51.24±7.36 ^a | 51.45±8.17 ^a | 58.12±8.56 | 0.000 |
| MSCEIT TM | 40.94±11.28 ^{ab} | 45.14±10.51 ^a | 50.36±7.99 | 0.000 |
| CPT-IP | 37.40±9.52 ^{ab} | 40.78±9.74 ^a | 45.17±6.68 | 0.000 |

^a: $P < 0.05$,与对照组比较;^b: $P < 0.05$,与亲属组比较

2.2 3 组研究对象认知功能测验结果 患者组和亲属组分别与对照组比较,除 WMS III 和 BVMT-R™ 之外,其余各项认知功能检测比较,差异均有统计学意义($P < 0.05$)。患者组与亲属组比较,患者组 HVLT-R™、NAB、MSCEIT™、CPT-IP 得分低于亲属组($P < 0.05$),两组 TMT、BACS、WMS-III、BVMT-R™ 与 Fluency 比较,差异无统计学意义($P > 0.05$),见表 2。

3 讨 论

有研究认为精神分裂症的认知功能缺陷符合其作为内表型的特征^[7],而作为内表型需要符合 5 项标准^[8]:(1)与疾病相关;(2)遗传性;(3)状态独立,具有时间上的稳定性;(4)家族相关性,在患者的亲属中常见;(5)共分离,在患者患病的亲属中更常见。既往胡茂荣等^[9]研究发现急性期精神分裂症患者的 TMT、BACS 及 Fluency 测试结果均比其一级亲属差。本研究与其结果不一致,由此推测患者信息处理速度缺陷会随着症状的缓解而改善,达到与其亲属相当,但低于正常水平。提示这一缺陷存在状态独立性,但不存在共分离性。ALBACETE 等^[10]研究发现患者的情商总分最差,亲属次之,但两者均比正常对照差。他的另一项研究发现患者亲属的推理能力低于正常水平^[11]。本研究与其结果一致,提示这两项认知缺陷既有状态独立性,又有共分离性,符合内表型特征。既往研究发现急性期精神分裂症患者的工作记忆和简易视觉空间记忆测验均低于正常水平^[9]。本研究与其结果不一致,考虑原因可能是工作记忆和视觉空间记忆受精神症状影响较大。CHANG 等^[12]研究发现精神症状缓解的患者的非语言记忆比未缓解的患者好。另一项研究也发现完全缓解的精神分裂症患者的的工作记忆与正常对照水平不相上下^[13]。本研究与这两项研究结果一致,提示工作记忆和空间记忆可能不具遗传性和状态独立性。

既往研究显示,年龄对认知功能的影响通常在间隔 5 岁左右,而本研究中 3 组研究对象年龄差在 3 岁左右,故而判断年龄差异对于结果影响不大^[14]。此外,鉴于以往对抗精神病药物的研究发现,非典型精神病药物对于患者的认知具有保护作用^[15],故而认为本研究中药物可能对结果影响较小。

本研究缓解期的精神分裂症患者仍存在信息处理速度、社会认知及推理、问题解决能力和词语学习能力的认知缺陷,可针对这些认知缺陷进行康复训练^[16]。另外,本研究发现患者的认知及推理、问题解决能力及词语学习能力缺陷可能为精神分裂症潜在的内表型,在今后的研究中可以帮助寻找疾病的易感基因。

参考文献

- [1] 李大奇,吕臻,况利,等. MECT 联合 rTMS 治疗对偏执型精神分裂症患者认知功能的影响[J]. 重庆医学, 2016, 45(26): 3631-3633.
- [2] LENZENWEGER M F. Thinking clearly about the endophenotype-intermediate phenotype-biomarker distinctions in developmental psychopathology research[J]. Dev Psychopathol, 2013, 25(4): 1347-1357.
- [3] MONTAG C, NEUHAUS K, LEHMANN A, et al. Subtle deficits of cognitive theory of mind in unaffected first-degree relatives of schizophrenia patients[J]. Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci, 2012, 262(3): 217-226.
- [4] 韩雪,杨磊,程章,等. 首次发作精神分裂症患者及独立样本未患病一级亲属的神经认知功能:横断面研究[J]. 北京大学学报(医学版), 2010, 42(6): 681-686.
- [5] 陈大春,杨可冰,李艳丽,等. 首发未用药精神分裂症认知功能及生活技能与临床特征的关系[J]. 中国神经精神疾病杂志, 2015, 41(1): 26-31.
- [6] WU J Q, CHEN D C, TAN Y L, et al. Cognitive impairments in first-episode drug-naive and chronic medicated schizophrenia: MATRICS consensus cognitive battery in a Chinese Han population[J]. Psychiatry Res, 2016, 238(2): 196-202.
- [7] AYDIN E, ULGEN M C, TABO A, et al. Executive function and genetic loading in nonpsychotic relatives of schizophrenia patients[J]. Psychiatry Res, 2017, 248(12): 105-110.
- [8] LOOI J C, SANTILLO A F. Time and relative dimensions in syndromology: towards endophenotypes in neurology, psychiatry and in-between[J]. Psychiatry, 2017, 64(1): 1-3.
- [9] 胡茂荣,陈晋东,李乐华,等. 精神分裂症首次发病患者及其健康同胞认知功能的比较研究[J]. 中华精神科杂志, 2011, 44(4): 208-211.
- [10] ALBACETE A, BOSQUE C, CUSTAL N, et al. Emotional intelligence in non-psychotic first-degree relatives of people with schizophrenia[J]. Schizophr Res, 2016, 175(1): 103-108.
- [11] ALBACETE A, CONTRERAS F, BOSQUE C, et al. Counterfactual Reasoning in Non-psychotic First-Degree Relatives of People with Schizophrenia[J]. Front Psychol, 2016, 7: 665.
- [12] CHANG W C, HUI C L, WONG G H, et al. Symptomatic remission and cognitive impairment in first-episode schizophrenia: a prospective 3-year follow-up study[J]. J Clin Psychiatry, 2013, 74(11): E1046-1053.
- [13] BRAW Y, BENOZIO A, LEVKOVITZ Y. Executive functioning during full and partial remission (positive and negative symptomatic remission) of schizophrenia[J]. Schizophr Res, 2012, 142(1): 122-128.

岛 β 细胞通过胎盘受到刺激导致功能紊乱,从而分泌过多胰岛素使得脐血胰岛素水平升高,高水平胰岛素可使对胰岛素敏感的组织器官,如脂肪、肌肉、心脏等体积明显增加,研究表明胰岛素与胰岛素样生长因子是刺激胎儿生长的主要激素。C 肽是胰岛素原转变为胰岛素过程中的裂解产物,因其稳定性好临床常用于衡量胰岛 β 细胞的功能^[8]。糖化血红蛋白与血糖浓度呈正相关,可反映血糖控制水平,并与胎儿畸形发生密切相关^[9]。母体循环中的胰岛素、C 肽及糖化血红蛋白均不能通过胎盘屏障,由胎儿的自身组织合成并参与胎儿的代谢,是胎儿生长发育的重要调节因子。

因此,脂联素、胰岛素、C 肽、糖化血红蛋白及血糖水平与胎儿宫内发育密切相关,对其进行测定有助于对 GDM 胎儿的生长发育情况的判断。同时也有研究表明 GDM 严重危害母婴健康,可增加子代发生新生儿低血糖、巨大胎儿、胎儿生长受限和新生儿呼吸窘迫综合征的风险^[10],临床妊娠期间可采用医学营养治疗、运动疗法、胰岛素和口服降糖药物治疗 GDM^[11]。

本研究结果表明观察组脐静脉血脂联素水平低于对照组,而脐静脉血胰岛素、C 肽及糖化血红蛋白水平均高于对照组,观察组新生儿生后 2 h 血糖水平低于对照组,差异有统计学意义($P < 0.05$)。说明观察组经临床干预后,可一定程度上改善围生期临床结局,但由于 GDM 胎儿宫内暴露于高糖环境下,可引起胎儿代谢指标中胰岛素、C 肽、糖化血红蛋白水平的升高及脂联素水平下降,胎儿代谢水平的改变可作用于胎儿的生长发育,引起一系列近远期并发症,这就提出了科学管理 GDM 胎儿代谢水平的要求。GDM 对围生儿的近期影响直观表现为对新生儿预后的影响,本研究表明观察组低体质量儿、巨大儿、新生儿窒息、新生儿低血糖、新生儿高胆红素血症、新生儿肺炎、死胎、新生儿畸形发生率均明显高于对照组,差异有统计学意义($P < 0.05$)。说明观察组经临床干预后,可一定程度上改善围产期临床结局,但由于 GDM 胎儿宫内暴露不良环境下,各种因素综合作用影响胎儿生长发育,导致胎儿预后不良率升高。早诊断、早治疗 GDM 可能增加更多医疗资源,但早期干预,对减少不良围产结局有重要意义。

本研究对 GDM 新生儿脐静脉血脂联素、胰岛素、C 肽及糖化血红蛋白的水平进行了检测,并分析 GDM 对新生儿预后的影响。在下一步的研究中,可对 GDM 新生儿代谢相关指标进行更为细致的动态随访,收集其 3、6 个月及 1 年后代谢指标的水平数据,通过动态数据的研究来进一步论证本研究观点,并可针对 GDM 严重程度与代谢相关指标及合并症的相关性进行更为详尽的数据分析,这不仅可为代谢相关指标在 GDM 新生儿预后结局所起作用提供数据支持,更可为临床诊治提供新的思路。

参考文献

- [1] 秦牧. 妊娠期糖尿病患者血清脂联素与胰岛素抵抗的相关性研究[J]. 中国医药导报, 2012, 9(29): 50-52.
- [2] 吴剑. 妊娠期糖尿病对子代的远期影响研究[J]. 世界最新医学信息文摘, 2016, 16(78): 85.
- [3] 谢幸, 苟文丽. 妇产科学[M]. 8 版. 北京: 人民卫生出版社, 2013: 75-79.
- [4] 雷傲利, 李勇平. 妊娠合并糖尿病的诊治与围产儿预后的关系[J]. 世界最新医学信息文摘, 2016, 16(74): 155-156.
- [5] 郝宝珊, 沈洁, 万亨, 等. 广州市天河区妊娠期糖尿病发病率回顾性调查[J]. 中国糖尿病杂志, 2014, 22(7): 620-621.
- [6] 耿波, 梁锋, 夏国新, 等. 降钙素原 C 反应蛋白心肌酶联合检测在新生儿高胆红素血症诊断中的价值[J]. 国际检验医学杂志, 2014, 35(18): 2441-2443.
- [7] 崔洁, 杨文东. 妊娠期高血压疾病患者血清脂联素及内脂素水平与胰岛素抵抗的相关性研究[J]. 实用心脑血管病杂志, 2013, 21(5): 38-40.
- [8] 马妍艳. 血清 C 肽与糖化血红蛋白联合检验诊断糖尿病的临床价值[J]. 中国医药科学, 2015, 5(12): 163-165.
- [9] 李坚, 李芳, 黄光明, 等. 早孕期孕妇糖化血红蛋白水平与胎儿畸形的关系[J]. 中国优生与遗传杂志, 2009, 17(3): 105-125.
- [10] 张丽红. 妊娠期糖尿病孕妇巨大儿血脂及血糖水平变化的研究[J]. 中国当代医药, 2016, 23(17): 53-56.
- [11] 中华医学会妇产科学分会产科学组, 中华医学会围产医学分会妊娠合并糖尿病协作组. 妊娠合并糖尿病诊治指南(2014)[J]. 中华妇产科杂志, 2014, 49(8): 561-569.

(收稿日期: 2017-10-12 修回日期: 2017-12-23)

(上接第 1742 页)

- [14] 谭淑平, 邹义壮, 崔界峰, 等. 正常人群精神分裂症认知功能成套测验共识版得分的年龄效应[J]. 中国心理卫生杂志, 2013, 27(10): 776-779.
- [15] 白艳乐, 江开达, 王立伟, 等. 非典型抗精神病药物与认知功能[J]. 上海精神医学, 2003, 15(3): 183-186.

- [16] 李达, 杨雀屏, 张国富. 工作相关社交技能训练对精神分裂症患者工作满意度的影响[J]. 实用医学杂志, 2013, 29(17): 2837-2839.

(收稿日期: 2017-10-17 修回日期: 2017-12-25)