

精神分裂症患者胰岛素抵抗及分泌水平对认知功能的影响

林晨 张荣珍 付卫红 陈科 于健瑾 高岚 倪海清 宋佳起 陈大春

【摘要】 **目的** 探讨胰岛素抵抗及分泌功能对于精神分裂症患者认知功能的影响,并进一步探讨胰岛素抵抗及分泌水平与临床症状之间的相关性。**方法** 共纳入193例精神分裂症患者(男113例,女80例),其中非胰岛素抵抗组68例,胰岛素抵抗组125例,胰岛细胞功能正常组78例,胰岛细胞功能降低组115例。采用重复性成套神经心理状态测验(RBANS)和Stroop色词测验(SCWT)评估患者的认知功能,采用阳性与阴性症状量表(PANSS)评估患者的精神病性症状。分别采用化学发光免疫分析法及全自动生化分析仪检测胰岛素及血糖水平。**结果** 胰岛素抵抗组较非胰岛素抵抗组的SCWT单字和单色卡片错误数减少,RBANS的数字广度及词汇再识分数增加,差异有统计学意义($P < 0.05$)。胰岛细胞功能降低组较胰岛细胞功能正常组SCWT的单字和单色卡片中的错误数增多,时间增长,差异有统计学意义($P < 0.05$)。胰岛细胞功能降低组较胰岛细胞功能正常组RBANS的图形临摹、线条定位、数字广度、编码测验、注意量表分、故事回忆均减少,差异有统计学意义($P < 0.05$)。胰岛素抵抗指数(HOMA-IR)与PANSS总分之间呈负相关($r = -0.139, P < 0.05$),未发现胰岛细胞功能与临床症状之间存在相关性。**结论** 胰岛素抵抗组较非胰岛素抵抗组可能有较好的认知功能;胰岛细胞功能降低组较胰岛细胞功能正常组认知功能更差;胰岛素抵抗与精神病性症状严重程度之间存在负相关性。

【关键词】 精神分裂症; 胰岛素抵抗; 胰岛细胞功能; 认知功能

doi: 10.3969/j.issn.1009-6574.2017.09.004

Effect of insulin resistance and secretion on cognitive function in patients with schizophrenia LIN Chen, ZHANG Rong-zhen, FU Wei-hong, et al. Beijing Huilongguan Hospital, Beijing 100096, China

【Abstract】 **Objective** To assess the effects of insulin resistance and secretion levels on the cognitive function in patients with schizophrenia, and to explore the correlation between the insulin resistance and secretion level and the clinical symptoms. **Methods** Totals of 193 inpatients with schizophrenia (113 males, 80 females) were enrolled, including 68 patients with insulin resistance and 125 patients without insulin resistance, while 78 patients with normal pancreas islet cell function and 115 patients with reduced pancreas islet cell function. The Repeatable Battery for the Assessment of Neuropsychological Status (RBANS) and the Stroop Colour Word Test (SCWT) were used to assess the patients' cognitive function. And the Positive and Negative Syndrome Scale (PANSS) was used to assess the patients' psychotic symptoms. The insulin and fasting blood-glucose levels were detected by chemiluminescence immunoassay and automatic biochemical analyzer. **Results** The insulin resistance group had fewer errors in the card 1 and 2 of SCWT and higher scores in digit span and list recognition of RBANS compared with non-insulin resistance group ($P < 0.05$). The normal pancreas islet cell function group had less errors and time in the card 1 and 2 of SCWT and higher scores in figure copy, line orientation, digit span, coding test, attention score, story recalled score compared with abnormal pancreas islet cell function group ($P < 0.05$). A negative correlation was found between the insulin resistance index and the PANSS scores ($r = -0.139, P < 0.05$). No correlation was found between the pancreas islet cell function and the clinical symptoms. **Conclusions** The insulin resistance group may have better cognitive function compared with the non-insulin resistance group. The normal pancreas islet cell function group has better cognitive function compared with the reduced pancreas islet cell function group. A negative correlation was found between the insulin resistance index and the PANSS scores.

【Key words】 Schizophrenia; Insulin resistance; Pancreas islet beta cell function; Cognitive function

基金项目:北京市自然科学基金资助项目(7162086)

作者单位:100096 北京大学回龙观临床医学院(林晨、张荣珍、付卫红、陈科、于健瑾、高岚、宋佳起、陈大春); 北京大学医学部(宋佳起);广州市脑科医院(倪海清)

通讯作者:陈大春 Email:cdc1963@sina.com

随着人们生活水平的提高,糖尿病患病率呈逐年增加趋势,而有研究表明,精神分裂症患者中2型糖尿病的发病率为10%~15%,比普通人群高2~3倍^[1]。精神分裂症患者除容易合并糖尿病之外,多项研究表明精神分裂症患者与健康对照组相比存在更多的胰岛素抵抗^[2-3],精神分裂症患者无论是否应用抗精神病药物都存在胰岛素抵抗^[4]。值得关注的是,人类和动物学的研究均表明,胰岛素信号的功能紊乱会导致广泛的认知受损。胰岛素抵抗和糖尿病已逐渐成为认知功能障碍和痴呆的危险因素^[5]。认知功能障碍作为精神分裂症的五大症状之一,严重影响患者的社会功能及预后^[6],因此研究导致精神分裂症患者出现认知功能障碍的相关机制显得尤为重要。而目前国内外关于胰岛素抵抗及分泌功能对精神分裂症患者的认知功能影响的相关研究较少。本研究使用HOMA稳态模型评估胰岛素抵抗及分泌水平,研究胰岛素抵抗及分泌功能对于精神分裂症患者认知功能的影响,并进一步探讨胰岛素抵抗及分泌水平与临床症状之间的相关性。

1 对象与方法

1.1 研究对象 为2015年6月~2016年12月北京回龙观医院的精神分裂症住院患者。

入组标准:(1)符合美国精神障碍诊断与统计手册第5版(Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorder, the Fifth Edition, DSM-V)关于精神分裂症的诊断标准;(2)年龄18~60岁,汉族;(3)无明显智能障碍,能配合完成认知功能检查。

排除标准:(1)明显的中枢神经系统疾病,如卒中、肿瘤、痴呆、帕金森病、癫痫等;(2)有严重的躯体疾病(除糖尿病外),如高血压病、心脏病等;(3)有药物或酒精依赖的;(4)妊娠或哺乳期妇女。

共纳入193例患者,其中男113例,女80例;年龄25~60岁,平均(50.37±7.55)岁;受教育年限5~20年,平均(10.89±2.52)年;病程6~516个月,平均(297.09±118.38)个月。胰岛素抵抗指数(HOMA-IR)=[空腹血糖(FPG, mmol/L)×空腹胰岛素水平(FINS, mIU/L)]/22.5,胰岛β细胞功能(HOMA-β)=20×FINS/(FPG-3.5)(%)。HOMA-IR正常值为1, HOMA-β正常值为100%^[7-8]。尽管主要用于研究领域, HOMA-IR被证实能较好地评估个体的胰岛素抵抗水平,其结果与胰岛素抵抗的标准测试如胰岛素钳夹有很好的关联性^[9]。

分组:将HOMA-IR值小于1分为非胰岛素抵抗组, HOMA-IR值大于1分为胰岛素抵抗组,非胰岛素抵抗组68例(男44例,女24例),平均年龄(51.13±6.89)岁,平均受教育年限(10.66±2.03)年,平均总病程(309.74±119.90)个月。胰岛素抵抗组125例(男69例,女56例),平均年龄(49.96±7.88)岁,平均受教育年

限(11.01±2.75)年,平均总病程(290.21±117.45)个月。

将HOMA-β值大于100%分为胰岛细胞功能正常组, HOMA-β值小于100%分为胰岛细胞功能降低组。胰岛细胞功能正常组78例(男47例,女31例),平均年龄(48.36±8.39)岁,平均受教育年限(10.96±2.66)年,平均总病程(277.64±117.20)月。胰岛细胞功能降低组115例(男65例,女50例),平均年龄(51.68±6.62)岁,受教育年限(10.83±2.44)年,平均总病程(309.11±117.69)个月。

非胰岛素抵抗组和胰岛素抵抗组两组的性别比例($\chi^2=1.640, P=0.200$),年龄($F=2.173, P=0.304$),受教育年限($F=1.730, P=0.363$)差异均无统计学意义。胰岛细胞功能正常组和胰岛细胞功能降低组两组的性别比例($\chi^2=0.200, P=0.655$),年龄($F=2.167, P=0.284$),受教育年限($F=0.008, P=0.731$)差异均无统计学意义,具有可比性。

本研究经本院伦理委员会批准。所有研究对象均签署知情同意书。

1.2 方法

1.2.1 一般资料 详细收集患者的一般资料,包括体重、身高、体质指数(BMI),腰围、臀围等。

1.2.2 精神症状评定 采用阳性与阴性症状量表(Positive and Negative Syndrome Scale, PANSS),计算PANSS总分,以及反映阳性症状、阴性症状、激越/激活性、焦虑/抑郁、瓦解性和退缩的6个症状维度因子分。

1.2.3 认知功能评定

1.2.3.1 重复成套神经心理状态测验(Repeatable Battery for the Assessment of Neuropsychological Status, RBANS)^[10] 该测验含12个测试条目,概括成5组神经心理状态(即5个因子):即刻记忆(词汇学习、故事复述)、视觉广度(图形临摹、线条定位)、言语功能(图画命名、语义流畅性测验)、注意(数字广度、编码测验)和延迟记忆(词汇回忆、词汇再识、故事回忆、图形回忆)。得分越高,则认知功能越好。

1.2.3.2 Stroop色词测验(Stroop Color and Word Test, SCWT) 该测验主要测查知觉转换能力、选择性注意和抑制习惯性反应模式的能力,对执行功能中的心理控制和反应的可塑性较敏感,主要反映左额叶功能。共3张卡片,卡片1为随机排列的红色的红黄蓝绿汉字,共30个;卡片2为随机排列的红黄蓝绿4种颜色的圆点,共30个;卡片3为随机排列用红绿蓝黄4种颜色印刷的4个汉字,字色不一致,共30个。要求受试者以最快的速度逐列朗读题板上的单词、颜色或色一词,分别记录其卡片1中单字的错误数和时间、卡片2中单字的错误数和时间、卡片3中双字的错误数、时间以及卡片3中双色的错误数和时间。研究

实施前对所有量表进行一致性培训,组内相关系数 (Intraclass Correlation Coefficient, ICC) ≥ 0.8 。

1.2.4 抽血样本 所有研究对象于晨 6 点空腹采肘静脉血 5 ml, -40°C 保存,全自动生化分析仪测定 FPG 与 FINS,由此评价胰岛素抵抗水平 (HOMA-IR) 及胰岛 β 细胞功能 (HOMA- β)。

1.3 统计学方法 所有资料用 Epidata 3.0 建立数据库,采用 SPSS 20.0 软件对数据进行统计学分析,计量资料采用独立样本 t 检验进行组间比较认知功能,若不符合正态分布则采取非参数检验。采用 Pearson 或 Spearman 相关分析患者胰岛素抵抗水平与认知功能、临床特征的关系。检验水准 α 为 0.05,双侧检验。

2 结果

2.1 胰岛素抵抗组与非胰岛素抵抗组之间认知功能的比较 见表 1, 2。对胰岛素抵抗组与非胰岛素抵抗组进行 SCWT 及 RBANS 各指标比较,发现胰岛素抵抗组较非胰岛素抵抗组的卡片 1 和 2 中错误数减少,数字广度及词汇再识分数增加 ($P < 0.05$)。

2.2 胰岛细胞功能正常组与胰岛细胞功能降低组之间认知功能的比较 见表 3, 4。对胰岛细胞功能正常组与胰岛细胞功能降低组进行 SCWT 及 RBANS 各指标比较,发现胰岛细胞功能降低组较胰岛细胞功能正常组 SCWT 的卡片 1 和卡片 2 中的错误数增多,时间增长,差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。胰岛细胞功能降低组较胰岛细胞功能正常组 RBANS 的图形临摹、线条定位、数字广度、编码测验、注意量表分、故事回忆分均减少,差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。

2.3 胰岛素抵抗、胰岛 β 细胞功能与临床症状的相关性 见表 5。将胰岛素抵抗、胰岛 β 细胞功能与临床症状进行相关性比较,发现 HOMA-IR 与 PANSS 总分之间呈负相关 ($r = -0.13$, $P < 0.05$),未发现胰岛细胞功能与临床症状之间的相关性。

3 讨论

本研究发现胰岛素抵抗组较非胰岛素抵抗组可能有较好的认知功能,这与原先的假说并不一致。许多研究表明,胰岛素抵抗与认知障碍相关,是认知障碍和痴呆的危险因素,中枢胰岛素信号的功能紊乱会导致广泛的认知受损^[5, 11]。然而,本研究却表明,精神分裂症患者胰岛素抵抗组有更好的认知功能。本研究采用 HOMA 稳态模型评估 HOMA-IR,因此表明,血糖和胰岛素水平的升高或许是认知功能的保护因素。尽管许多临床研究表明,精神分裂症合并血糖水平升高患者认知功能较差^[12-13],但还有研究表明,精神分裂症患者的血糖高者具有更好的认知功能,表现在词汇记忆及言语流畅性方面^[14]。CATIE 研究也提示精神分裂症合并糖尿病患者在言语记忆及工作记忆方面表现更好,尽管该研究仍然

认为精神分裂症合并糖尿病患者总体来说具有较差的认知功能^[15]。精神分裂症合并高血糖者在记忆及言语方面表现更好,这与本研究结果一致。中枢胰岛素在促进神经胶质细胞和特殊的神经环路包括海马回路的糖摄取中起重要作用^[16],人类及动物学研究均表明,经鼻腔内给予胰岛素能改善认知水平^[17-18]。有学者发现,外周胰岛素水平对于早期痴呆患者来说是有利因素,胰岛素水平越高者具有更好的认知功能以及更少的脑萎缩^[19]。本研究采用的 HOMA-IR 中的胰岛素亦是外周胰岛素,或许能解释本研究出现的结果。

本研究还发现胰岛细胞功能降低的精神分裂症患者较胰岛细胞功能正常组存在更差的认知功能,表现在视觉广度、注意和延迟记忆方面。目前国内外在精神分裂症患者中相关研究较少。国内研究表明,胰岛 β 细胞功能下降与阿尔茨海默病 (AD) 的发病具有相关性,通过改善糖尿病患者胰岛素抵抗及胰岛 β 细胞功能可延缓 AD 患者病情进展^[20],由此可以看出,胰岛 β 细胞功能与认知功能之间存在某种联系。胰岛 β 细胞是胰岛细胞的一种,能分泌胰岛素。胰岛 β 细胞功能受损,胰岛素分泌绝对或相对不足,从而引发糖尿病。胰岛素分泌的增加可以弥补胰岛素抵抗;然而,当胰岛 β 细胞作用下降或者 β 细胞质量降低时,最终会导致糖耐量受损及 2 型糖尿病的发生^[21]。 β 细胞质量或功能的下降可能会导致细胞凋亡增加和(或)细胞增生减少^[22]。精神分裂症患者及其家属 2 型糖尿病的发病率高于普通人群 (18%~30% 比 1.2%~6.3%),表明糖尿病和这些精神疾病之间可能存在的某种病理学上的联系^[23-24]。尽管许多研究表明,抗精神病药物治疗本身会引发患者的体重增加以及 2 型糖尿病的发生^[25],然而那些非肥胖的精神分裂症患者 (正常 BMI、腰围、腰臀比) 亦被发现存在胰岛素分泌的失调^[26]。而胰岛素主要由胰岛 β 细胞分泌,因此推测胰岛细胞功能对精神分裂症患者的认知功能可能有一定影响。

DISC1 作为精神分裂症的易感基因,最初在一个大苏格兰家庭中被发现与精神分裂症及其他精神障碍相关^[27],之后在其他国家陆续被发现,包括一个美国家庭^[28-29]。基因连锁研究已证实 DISC1 与精神疾病包括精神分裂症、双相障碍和重度抑郁发作相关^[30]。有关生物化学研究表明,DISC1 作为多功能蛋白质中心对于神经发育是必需的,因为它能调节神经祖细胞的增殖和迁移以及健康成人的认知功能^[31]。然而研究发现,DISC1 在成年小鼠及人类的胰腺和成人 β 细胞中广泛表达,DISC1 通过调节糖原合酶激酶-3 β (GSK-3 β) 参与控制胰腺 β 细胞增殖及胰岛素分泌^[27]。美国学者发现 DISC1 在正常 β

表1 胰岛素抵抗组与非胰岛素抵抗组患者SCWT的比较 [$M(P_{25}, P_{75}), (\bar{x} \pm s)$]

组别	例数	STR1(个)	STR2(s)	STR3(个)	STR4(s)	STR5(个)	STR6(s)	STR7(个)	STR8(s)
非胰岛素抵抗组	68	0(0, 1.0)	21.78 ± 7.72	0(0, 2.0)	30.06 ± 14.55	1.5(0, 3.0)	31.49 ± 14.71	3.0(1.0, 8.0)	61.06 ± 34.94
胰岛素抵抗组	125	0(0, 0)	19.52 ± 7.91	0(0, 1.0)	27.14 ± 10.72	1.0(0, 2.0)	30.78 ± 14.88	3.0(1.0, 5.5)	55.94 ± 21.67
<i>t/Z</i> 值		2.04	1.93	2.26	1.45	0.29	0.31	0.91	1.09
<i>P</i> 值		0.04	0.05	0.02	0.14	0.77	0.75	0.36	0.27

注: aSTR1 卡片1中单字错误数, STR2 卡片1中单字时间, STR3 卡片2中单字错误数, STR4 卡片2中单字时间, STR5 卡片3中双字错误数, STR6 卡片3中双字时间, STR7 卡片3中双色错误数, STR8 卡片3中双色时间

表2 胰岛素抵抗组与非胰岛素抵抗组RBANS的比较 (分, $\bar{x} \pm s$)

组别	例数	词汇学习	故事复述	即刻记忆分	图形临摹	线条定位	视觉广度分
非胰岛素抵抗组	68	18.71 ± 7.08	9.25 ± 5.47	65.51 ± 21.77	15.24 ± 4.84	13.66 ± 5.27	83.96 ± 20.87
胰岛素抵抗组	125	20.08 ± 6.56	9.42 ± 5.06	67.61 ± 18.18	16.23 ± 3.65	14.24 ± 3.81	85.26 ± 18.81
<i>t</i> 值		-1.35	-0.21	-0.71	-1.48	-0.79	-0.44
<i>P</i> 值		0.17	0.83	0.47	0.14	0.42	0.65

组别	例数	图画命名	语义流畅	言语功能分	数字广度	编码测验	注意功能分
非胰岛素抵抗组	68	9.29 ± 1.19	14.15 ± 4.56	82.19 ± 11.78	11.47 ± 3.56	25.93 ± 14.30	83.21 ± 20.33
胰岛素抵抗组	125	9.42 ± 1.06	15.02 ± 5.11	84.92 ± 11.95	12.66 ± 3.13	26.78 ± 11.19	87.34 ± 15.35
<i>t</i> 值		-0.72	-1.17	-1.52	-2.40	-0.46	-1.46
<i>P</i> 值		0.46	0.24	0.13	0.01	0.64	0.14

组别	例数	词汇回忆	词汇再识	故事回忆	图形回忆	延时记忆分	总分
非胰岛素抵抗组	68	3.63 ± 2.84	16.74 ± 3.63	4.50 ± 3.58	9.29 ± 5.34	73.21 ± 23.21	388.07 ± 82.14
胰岛素抵抗组	125	3.66 ± 2.43	17.75 ± 2.54	4.92 ± 3.47	11.02 ± 7.52	77.65 ± 19.63	402.70 ± 61.13
<i>t</i> 值		-0.08	-2.04	-0.79	-1.67	-1.33	-1.28
<i>P</i> 值		0.93	0.04	0.42	0.09	0.18	0.20

表3 胰岛细胞功能正常组与胰岛细胞功能降低组SCWT的比较 [$M(P_{25}, P_{75}), (\bar{x} \pm s)$]

组别	例数	STR1(个)	STR2(s)	STR3(个)	STR4(s)	STR5(个)	STR6(s)	STR7(个)	STR8(s)
胰岛细胞功能正常组	78	0(0, 0)	18.49 ± 5.49	0(0, 1.00)	25.72 ± 9.12	1.00(0, 2.00)	29.22 ± 13.30	3.00(0.75, 5.25)	53.95 ± 23.01
胰岛细胞功能降低组	115	0(0, 1.00)	21.61 ± 9.01	0(0, 2.00)	29.90 ± 13.81	1.00(0, 3.00)	32.28 ± 15.71	3.00(1.00, 7.25)	60.34 ± 29.52
<i>t/Z</i> 值		-2.22	-2.97	-2.03	-2.52	-1.22	-1.40	-0.68	-1.60
<i>P</i> 值		0.02	<0.01	0.04	0.01	0.22	0.16	0.49	0.11

注: aSTR1 卡片1中单字错误数, STR2 卡片1中单字时间, STR3 卡片2中单字错误数, STR4 卡片2中单字时间, STR5 卡片3中双字错误数, STR6 卡片3中双字时间, STR7 卡片3中双色错误数, STR8 卡片3中双色时间

表4 胰岛细胞功能正常组与胰岛细胞功能降低组RBANS的比较 (分, $\bar{x} \pm s$)

组别	例数	词汇学习	故事复述	即刻记忆分	图形临摹	线条定位	视觉广度分
胰岛细胞功能正常组	78	20.38 ± 7.14	10.12 ± 5.24	69.06 ± 20.52	16.76 ± 2.67	14.90 ± 3.71	87.12 ± 18.88
胰岛细胞功能降低组	115	19.07 ± 6.50	8.89 ± 5.13	65.49 ± 18.75	15.27 ± 4.81	13.41 ± 4.70	83.09 ± 19.88
<i>t</i> 值		1.32	1.61	1.24	2.73	2.43	1.40
<i>P</i> 值		0.18	0.10	0.21	<0.01	0.01	0.16

组别	例数	图画命名	语义流畅	言语功能分	数字广度	编码测验	注意功能分
胰岛细胞功能正常组	78	9.51 ± 0.84	15.32 ± 4.76	85.63 ± 11.13	13.13 ± 3.07	29.14 ± 12.57	89.67 ± 15.8
胰岛细胞功能降低组	115	9.28 ± 1.25	14.30 ± 5.04	82.82 ± 12.42	11.68 ± 3.38	24.73 ± 11.95	83.48 ± 17.9
<i>t</i> 值		1.52	1.41	1.60	3.03	2.45	2.46
<i>P</i> 值		0.12	0.16	0.11	<0.01	0.01	0.01

组别	例数	词汇回忆	词汇再识	故事回忆	图形回忆	延时记忆分	总量表分
胰岛细胞功能正常组	78	3.72 ± 2.69	17.78 ± 2.38	5.59 ± 3.60	10.79 ± 4.88	77.21 ± 20.64	408.55 ± 63.69
胰岛细胞功能降低组	115	3.63 ± 2.52	17.13 ± 3.36	4.24 ± 3.35	10.18 ± 7.98	75.46 ± 21.36	390.33 ± 72.62
<i>t</i> 值		0.22	1.56	2.66	0.60	0.56	1.79
<i>P</i> 值		0.82	0.11	<0.01	0.54	0.57	0.07

表 5 胰岛素抵抗、胰岛 β 细胞功能与临床症状的相关性(r 值)

项目	SUMPANSL	SUMPANLG	SUMPANLN	SUMPANLP
HOMA-IR	-0.13*	-0.11	-0.11	-0.08
HOMA-β	-0.07	-0.06	-0.11	-0.02

注: * $P < 0.05$; SUMPANSL PANSS 总分; SUMPANLG 一般精神病理学量表总分; SUMPANLN 阴性量表总分; SUMPANLP 阳性量表总分

细胞生理学中扮演意想不到的角色, 并发现 DISC1 失调在 2 型糖尿病性认知受损中的重要作用^[32]。本研究发现精神分裂症患者胰腺 β 细胞功能与认知功能之间存在一定联系, 胰腺 β 细胞功能较低的患者存在更差的认知功能, 而如前所述, DISC1 失调可能在此起关键性作用。

本研究存在一些不足, 首先本研究将 HOMA-IR=1 作为胰岛素抵抗的分界线, 导致胰岛素抵抗组的病例数多于非胰岛素抵抗组。目前基于 HOMA 模型对于胰岛素抵抗的分组尚存在分歧。有研究将 HOMA-IR=2.69 作为切割点^[33], 而有的研究将 HOMA-IR=5 作为胰岛素抵抗的切割点^[34-35]。在以后的研究中, 应扩大样本量, 采用不同的分组标准探讨胰岛素抵抗对于精神分裂症患者认知功能的影响。第二, HOMA-β 功能指数会高估 β 细胞功能, 容易将胰岛素抵抗误判为 β 细胞分泌亢进, 另外只有在糖负荷时 β 细胞功能衰竭才能充分显露, 空腹状态下只能部分反映 β 细胞功能^[36]。单独用一个指标可能不能完全反映 β 细胞功能, 应将多个反映不同时相胰岛素分泌指标联合应用才更为合理。此外, 本研究纳入的研究对象包括未服药及服药的患者, 不同的抗精神病药物对于整体认知和某些特定的认知领域存在不同的远期影响。故在以后的研究中因尽可能选用首发未服药患者, 以减少药物对于认知功能的影响。

精神分裂症患者胰岛细胞功能与认知功能关系密切, 积极改善患者胰岛细胞功能, 将有益于控制认知功能障碍的发生及进展。胰岛素抵抗可能有利于精神分裂症患者认知功能的改善, 还需加大样本量及改善分组方式进一步验证。大量研究表明, 胰岛素抵抗与认知功能存在一定联系, 未来可与内分泌科联合研究, 采用更先进、更科学的方法评估胰岛素抵抗及分泌水平, 进一步探讨其对精神分裂症患者认知功能的影响, 改善患者的生活质量及预后。

参 考 文 献

[1] Mitchell AJ, Vancampfort D, Sweers K, et al. Prevalence of metabolic syndrome and metabolic abnormalities in schizophrenia and related disorders—a systematic review and meta-analysis[J]. Schizophr Bull, 2013, 39(2): 306-318.
 [2] Pillinger T, Beck K, Gobjila C, et al. Impaired Glucose Homeostasis in First-Episode Schizophrenia: A Systematic Review and Meta-analysis[J]. JAMA Psychiatry, 2017, 74(3):

261-269.
 [3] Chen S, Broqueres-You D, Yang G, et al. Relationship between insulin resistance, dyslipidaemia and positive symptom in Chinese antipsychotic-naïve first-episode patients with schizophrenia[J]. Psychiatry Res, 2013, 210(3): 825-829.
 [4] Dasgupta A, Singh OP, Rout JK, et al. Insulin resistance and metabolic profile in antipsychotic naïve schizophrenia patients [J]. Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry, 2010, 34(7): 1 202-1 207.
 [5] Gudala K, Bansal D, Schifano F, et al. Diabetes mellitus and risk of dementia: A meta-analysis of prospective observational studies [J]. J Diabetes Investig, 2013, 4(6): 640-650.
 [6] Young JW, Powell SB, Risbrough V, et al. Using the MATRICS to guide development of a preclinical cognitive test battery for research in schizophrenia[J]. Pharmacol Ther, 2009, 122(2): 150-202.
 [7] Kubota N, Terauchi Y, Yamauchi T, et al. Disruption of adiponectin causes insulin resistance and neointimal formation[J]. J Biol Chem, 2002, 277(29): 25 863-25 866.
 [8] 张家庆. 新的 HOMA-IR—从空腹血糖、空腹胰岛素测胰岛素抵抗[J]. 中华糖尿病杂志, 2005, 13(4): 245-246.
 [9] Wallace TM, Levy JC, Matthews DR. Use and abuse of HOMA modeling[J]. Diabetes Care, 2004, 27(6): 1 487-1 495.
 [10] 张保华, 谭云龙, 张五芳, 等. 重复性成套神经心理状态测验的信度、效度分析[J]. 中国心理卫生杂志, 2008, 22(12): 865-869.
 [11] Koekkoek PS, Kappelle LJ, van den Berg E, et al. Cognitive function in patients with diabetes mellitus: guidance for daily care [J]. Lancet Neurol, 2015, 14(3): 329-340.
 [12] 国效峰, 张展筹, 朱薇薇, 等. 伴与不伴糖尿病的精神分裂症认知功能的比较[J]. 中南大学学报(医学版), 2011, 36(8): 724-727.
 [13] Han M, Huang XF, Chen DC, et al. Diabetes and cognitive deficits in chronic schizophrenia: a case-control study[J]. PLoS One, 2013, 8(6): e66 299.
 [14] Goughari AS, Mazhari S, Pourrahimi AM, et al. Associations between components of metabolic syndrome and cognition in patients with schizophrenia[J]. J Psychiatr Pract, 2015, 21(3): 190-197.
 [15] Takayanagi Y, Cascella NG, Sawa A, et al. Diabetes is associated with lower global cognitive function in schizophrenia [J]. Schizophr Res, 2012, 142(1/3): 183-187.
 [16] van der Heide LP, Ramakers GM, Smidt MP. Insulin signaling in the central nervous system: learning to survive[J]. Prog Neurobiol, 2006, 79(4): 205-221.
 [17] Anderson KL, Frazier HN, Maimaiti S, et al. Impact of Single or Repeated Dose Intranasal Zinc-free Insulin in Young and Aged F344 Rats on Cognition, Signaling, and Brain Metabolism[J]. J Gerontol A Biol Sci Med Sci, 2017, 72(2): 189-197.
 [18] Claxton A, Baker LD, Hanson A, et al. Long-acting intranasal insulin detemir improves cognition for adults with mild cognitive impairment or early-stage Alzheimer’s disease dementia[J]. J Alzheimers Dis, 2015, 44(3): 897-906.
 [19] Burns JM, Honea RA, Vidoni ED, et al. Insulin is differentially related to cognitive decline and atrophy in Alzheimer’s disease and aging[J]. Biochim Biophys Acta, 2012, 1 822(3): 333-339.
 [20] 刘羲圣. 探讨阿尔茨海默病与胰岛素抵抗及胰岛 β 细胞功能的相关性[J]. 医药前沿, 2014(20): 37-38.
 [21] Henquin JC, Cerasi E, Efendic S, et al. Pancreatic beta-cell

- mass or beta-cell function? That is the question! [J]. *Diabetes Obes Metab*, 2008, 10 Suppl 4: 1-4.
- [22] Weir GC, Bonner-Weir S. Islet β cell mass in diabetes and how it relates to function, birth, and death [J]. *Ann N Y Acad Sci*, 2013, 1 281: 92-105.
- [23] Mukherjee S, Schnur DB, Reddy R. Family history of type 2 diabetes in schizophrenic patients [J]. *Lancet*, 1989, 1(8 636): 495.
- [24] Current estimates from the National Health Interview Survey, 1993 [J]. *Vital Health Stat*, 1994, 10(190): 1-221.
- [25] De Hert M, van Winkel R, Van Eyck D, et al. Prevalence of diabetes, metabolic syndrome and metabolic abnormalities in schizophrenia over the course of the illness: a cross-sectional study [J]. *Clin Pract Epidemiol Ment Health*, 2006, 2: 14.
- [26] Wang J, Liu EY, Freudenreich O, et al. Phenotypic characteristics in metabolically obese but normal weight non-diabetic patients with schizophrenia [J]. *Schizophr Res*, 2010, 124(1/3): 49-53.
- [27] Millar JK, Wilson-Annan JC, Anderson S, et al. Disruption of two novel genes by a translocation co-segregating with schizophrenia [J]. *Hum Mol Genet*, 2000, 9(9): 1 415-1 423.
- [28] Sachs NA, Sawa A, Holmes SE, et al. A frameshift mutation in Disrupted in Schizophrenia 1 in an American family with schizophrenia and schizoaffective disorder [J]. *Mol Psychiatry*, 2005, 10(8): 758-764.
- [29] Chubb JE, Bradshaw NJ, Soares DC, et al. The DISC locus in psychiatric illness [J]. *Mol Psychiatry*, 2008, 13(1): 36-64.
- [30] Hennah W, Thomson P, McQuillin A, et al. DISC1 association, heterogeneity and interplay in schizophrenia and bipolar disorder [J]. *Mol Psychiatry*, 2009, 14(9): 865-873.
- [31] Ishizuka K, Kamiya A, Oh EC, et al. DISC1-dependent switch from progenitor proliferation to migration in the developing cortex [J]. *Nature*, 2011, 473(7 345): 92-96.
- [32] Jurczyk A, Nowosielska A, Przewozniak N, et al. Beyond the brain: disrupted in schizophrenia 1 regulates pancreatic β -cell function via glycogen synthase kinase-3 β [J]. *FASEB J*, 2016, 30(2): 983-993.
- [33] 邢小燕, 杨文英, 杨兆军. 胰岛素抵抗指数在不同糖耐量人群中诊断代谢综合征的作用 [J]. *中华糖尿病杂志*, 2004, 12(3): 182-186.
- [34] 郝国贞, 郝清卿, 范卫泽, 等. 胰岛素抵抗对急性心肌梗死患者 PCI 术后心肌组织灌注及心室功能的影响 [J]. *中国糖尿病杂志*, 2007, 15(4): 210-212.
- [35] Matthews DR, Hosker JP, Rudenski AS, et al. Homeostasis model assessment: insulin resistance and beta-cell function from fasting plasma glucose and insulin concentrations in man [J]. *Diabetologia*, 1985, 28(7): 412-419.
- [36] 李光伟. 胰岛 β 细胞功能评估 [J]. *国外医学(内分泌学分册)*, 2001, 22(5): 225-227.

(收稿日期: 2017-07-12)

· 读者 · 作者 · 编者 ·

本刊文稿中缩略语的书写要求

在本刊发表的学术论文中, 已被公知公认的缩略语在摘要和正文中可以不加注释直接使用(表1); 不常用的和尚未被公知公认的缩略语以及原词过长、在文中多次出现者, 若为中文可于文中第1次出现时写明全称, 在圆括号内写出缩略语, 如: 流行性脑脊髓膜炎(流脑); 若为外文可于文中第1次出现时写出中文全称, 在圆括号内写出外文全称及其缩略语, 如: 阿尔茨海默病(Alzheimer Disease, AD)。若该缩略语已经公知, 也可不注出其英文全称。不超过4个汉字的名词不宜使用缩略语, 以免影响论文的可读性。西文缩略语不得拆开转行。

表1 神经疾病与精神卫生杂志常用缩略语

缩略语	中文全称	缩略语	中文全称	缩略语	中文全称
CNS	中枢神经系统	CSF	脑脊液	GABA	γ -氨基丁酸
IL	白细胞介素	AD	老年痴呆症(阿尔茨海默病)	PD	帕金森病
MRI	磁共振成像	CT	电子计算机体层扫描	DSA	数字减影血管造影
PCR	聚合酶链式反应	EEG	脑电图	MR	磁共振
HE	苏木素-伊红	BDNF	脑源性神经营养因子	PET	单光子发射计算机断层扫描
SOD	超氧化物歧化酶	ELISA	酶联免疫吸附剂测定	CRP	C反应蛋白
MMSE	简易精神状态检查	NIHSS	美国国立卫生研究院卒中评分	TIA	短暂性脑缺血发作
TNF	肿瘤坏死因子	WHO	世界卫生组织	HAMD	汉密尔顿抑郁量表
HAMA	汉密尔顿焦虑量表	PANSS	阳性与阴性症状量表	rTMS	重复经颅磁刺激
5-HT	5-羟色胺	SSRIs	选择性5-羟色胺再摄取抑制剂	MoCA	蒙特利尔认知评估量表
PTSD	创伤后应激障碍	ICD-10	国际疾病分类第十版	DSM	美国精神障碍诊断与统计手册
CCMD-3	中国精神障碍分类与诊断标准第3版				