

## 首发和慢性精神分裂症患者神经认知功能的性别差异

李惠 李春波 王洪艳 徐丽华 张天宏 王继军

200030 上海交通大学医学院附属精神卫生中心

通信作者: 王继军, Email: jijunwang27@163.com

DOI: 10.3969/j.issn.1009-6574.2019.04.008

**【摘要】目的** 探讨首发未服药精神分裂症(FES)和慢性精神分裂症(CSz)患者的神经认知功能的性别差异。**方法** 收集符合ICD-10的FES患者53例和CSz患者104例,同期募集健康对照(HC)52名。3组均采用MATRICS共识认知成套测验(MCCB)中文版评估神经认知功能。**结果** (1)MCCB测验得分性别差异比较结果显示,组别和性别的交互作用无统计学意义( $F=0.80, P=0.67$ );组别的主效应显著, MCCB 6项分测验及神经认知总分差异均有统计学意义;性别的主效应在视觉学习记忆分测验差异有统计学意义( $F=5.12, P=0.03$ )。CSz组视觉学习记忆女性优于男性( $t=2.44, P=0.02$ ), FES组和HC组性别差异无统计学意义。(2)与HC组比较,除词语学习和记忆外, FES和CSz组MCCB总分和各分测验评分比较差异均有统计学意义。FES与CSz组比较, FES组在神经认知维度总分优于CSz组( $t=2.36, P=0.05$ )。**结论** 首发和慢性精神分裂症患者的认知功能均受损,且男性慢性患者视觉学习记忆损害较女性更为严重。

**【关键词】** 精神分裂症; 性别; 认知功能

**基金项目:**上海交通大学医学院-中国科学院神经科学研究所脑疾病临床研究中心项目(2017NKX003)

### Sex differences in cognitive impairments in first-episode and chronically schizophrenic patients

Li Hui, Li Chunbo, Wang Hongyan, Xu Lihua, Zhang Tianhong, Wang Jijun

Shanghai Mental Health Center, Shanghai Jiao Tong University School of Medicine, Shanghai 200030, China

Corresponding author: Wang Jijun, Email: jijunwang27@163.com

**【Abstract】 Objectives** To investigate the sex differences in neurocognitive function in patients with first-episode schizophrenia (FES) and chronic schizophrenia (CSz). **Methods** A total of 53 patients with FES and 104 patients with CSz were enrolled, and 52 healthy controls (HC) were recruited at the same time. The three groups were evaluated for neurocognitive function using the Chinese version of the MATRICS Consensus Cognitive Battery (MCCB). **Results** (1) The comparison of sex differences in MCCB test scores showed that the interaction between groups and sexes was not statistically significant ( $F=0.80, P=0.67$ ); the main effects of the group were significant, and the scores of 6 MCCB subtests and the total neurocognitive scores were all significantly different; the main effect of gender was statistically significant in the visual learning memory test ( $F=5.12, P=0.03$ ). The females in the CSz group were better than the males in visual learning memory ( $t=2.44, P=0.02$ ); There was no significant difference between sexes in the FES and the HC group. (2) Compared with the HC group, the scores of the MCCB total scores and the scores of the subtests in the FES and CSz groups were all statistically different, except for vocabulary learning and memory. Compared with the CSz group, the total score of the neurocognitive dimension in the FES group was better ( $t=2.36, P=0.05$ ). **Conclusions** The cognitive function of both the first-episode and chronic schizophrenia patients is impaired and the visual learning and memory impairment in male chronic patients are more serious than in female patients.

**【Key words】** Schizophrenia; Sex; Cognitive function

**Fund program:** Project from Shanghai Jiao Tong University School of Medicine-Institute of Neuroscience Research Center for Brain Disorder(2017NKX003)

精神分裂症是常见的严重精神障碍,既往大量研究提示,精神分裂症患者在起病年龄、临床症状、病程、对治疗药物的反应和预后方面存在性别差异<sup>[1-2]</sup>。首发患者中男性起病年龄比女性早,女性较晚且呈

双峰分布,预后亦较好,在慢性患者中男性比例更高。认知功能损害被认为是第三类核心症状,也是临床治疗的难点<sup>[3]</sup>。既往有几项研究报告了在认知功能方面存在性别差异。但性别在首发和慢性精神

分裂症患者的神经认知功能比较,尤其是来自中国的数据较少<sup>[4-5]</sup>。首发未服药患者可以排除抗精神病药物对认知功能的影响,而且服药、病程等因素的影响<sup>[6]</sup>,首发未服药患者可能存在与慢性病程患者不同的性别差异分布。基于此,本研究将采用同时入组首次发病未服药组和慢性病程两组患者,比较首发未服药和慢性精神分裂症的认知功能的性别差异,以期为精神分裂症的认知功能研究和新的干预措施的研发提供参考。

### 一、对象与方法

1. 研究对象:所有精神分裂症患者均来自上海市精神卫生中心,其中首发未服药精神分裂症(first-episode drug-naive schizophrenia, FES)组为2017年3月至2018年10月就诊于我院门诊的首诊患者,慢性精神分裂症(chronic schizophrenia, CSz)组为我院住院患者。入组标准:(1)符合国际诊断标准分类第10版(ICD-10)精神分裂症诊断标准;(2)首发精神分裂症的定义采用Murphy等的标准;稳定期住院精神分裂症患者,病程 $\geq 3$ 年;(3)年龄15~55岁,男女不限;(4)初中以上文化水平,有足够的文字和图画阅读能力。排除标准:(1)具有明显的神经系统疾患,或脑外伤所致意识丧失1h以上的确切病史;(2)严重躯体疾病;(3)自杀或暴力行为高风险;(4)精神发育迟滞;(5)有严重物质依赖和酒精依赖;(6)6个月内接受过电抽搐或磁刺激治疗等对认知功能有影响的物理治疗者。精神分裂症患者由本中心门诊医生初步诊断后,再由两名高年资医师根据ICD-10诊断标准复核诊断,结合入组标准确定是否纳入研究。另外同期通过广告招募健康对照(HC)组,年龄15~55岁,男女不限,经过临床医生访谈,排除神经精神疾病史、脑外伤史、严重躯体疾病史、物质依赖和酒精依赖史。FES组纳入53例,CSz组纳入104例,HC组纳入52例。本研究方案经由我院伦理委员会批准,所有受试者或监护人均签署知情同意书。

2. 神经认知功能测试实施:MATRICS共识认知成套测验(MATRICS Consensus Cognitive Battery, MCCB)是美国国立精神卫生研究所编制了专门针对精神分裂症患者认知缺陷评价的标准化工具。本研究MCCB认知功能评估由1名经过培训的操作人员施测,完成需时50~65 min。MCCB认知包括7个认知维度<sup>[7-8]</sup>:(1)处理速度(speed of processing, SOP),包括连线测验、符号编码测验及语义流畅性测验;(2)注意警觉(attention/vigilance, A/V),即持续操作测验;(3)工作记忆(working memory, WM),包括数字

序列测验及空间广度测验;(4)词语学习记忆(verbal learning and memory),即词语学习测验;(5)视觉学习记忆(visual learning and memory),即空间记忆测验;(6)推理与问题解决能力(reasoning and problem solving),即迷宫测验;(7)社会认知(social cognition),即情绪管理测验。其中第1~6项为神经认知。各项根据中国常模转换成标准T分<sup>[9]</sup>。因为对精神分裂症患者社会认知功能的评定目前存在较大争议<sup>[10]</sup>,本课题组既往研究发现该维度的文化适应性差,且在精神分裂症患者中应用可能存在天花板效应,本研究未予纳入<sup>[11]</sup>。

3. 统计学方法:采用SPSS 17.0软件进行统计分析。人口学资料和临床特征部分,计数资料比较采用 $\chi^2$ 检验,计量资料比较采用单因素方差分析或独立样本 $t$ 检验;MCCB测验结果比较,将年龄、受教育年限作为协变量,组别和性别为自变量,进行多元协方差(multivariate analyses of covariance, MANCOVA)分析,当两因素存在交互作用时,再逐一分析各因素单独效应;当不存在交互作用时,说明两因素作用效果相互独立,逐一分析组别和性别的主效应。多组间两两比较采用Bonferroni法校正。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

### 二、结果

1. 3组人群一般资料和临床症状的比较:见表1。3组的性别组成和受教育年限方面差异均无统计学意义。在年龄方面,3组间差异有统计学意义( $P < 0.01$ ),进一步两两比较,FES组和HC组差异无统计学意义( $P=0.10$ ),CSz组与HC组差异有统计学意义( $P=0.01$ )。FES和CSz组在PANSS总分差异有统计学意义( $t=3.53, P < 0.01$ )。CSz组男性PANSS总分高于女性( $t=2.43, P=0.02$ ),在年龄、受教育水平和氯丙嗪等效剂量男女性别差异无统计学意义。

2. 3组MCCB测验得分性别差异比较:见表2。将年龄、受教育年限作为协变量,组别和性别为自变量,MCCB测验6项分测验及神经认知总分为因变量进行多元协方差分析,结果发现,组别和性别的交互作用无统计学意义( $F=0.80, P=0.67$ )。组别的主效应显著,MCCB的6项分测验及神经认知总分差异均有统计学意义。性别的主效应在视觉学习记忆分测验差异有统计学意义( $F=5.12, P=0.03$ )。进一步两两比较,采用Bonferroni法校正,发现与HC组比较,FES组和CSz组除词语学习和记忆外差异均有统计学意义。FES与CSz组比较,FES组在神经认知维度总分优于CSz组,在其他维度方面差

异无统计学意义。分别对 FES 组、CSz 组和 HC 组的男性和女性 MCCB 视觉学习记忆得分进行比较,结果显示,CSz 组在视觉学习记忆维度女性优于男性 ( $t=2.44, P=0.02$ ); 在 FES 和 HC 组,男性与女性得分差异均无统计学意义。

**讨论** 本研究采用横断面研究,应用 MCCB 直接比较了首发未服药和慢性精神分裂症患者的神经认知功能的性别差异,主要有两个发现:(1)首发未服药患者和健康人群的神经认知功能未见性别差异,慢性精神分裂症组男性患者视觉学习记忆较女性差;(2)首发和慢性精神分裂症患者认知功能均受损,但词语学习记忆功能仍相对保留,且与首发未服药患者相比,慢性患者的神经认知功能更差。

本研究仅在慢性组发现性别差异,表现为男性慢性患者视觉学习记忆较女性差。Zhang 等<sup>[12]</sup>研究结果与本研究一致,该研究使用可重复的成套神经心理状态测量(RBANS)评定首发和慢性精神分裂症患者的认知功能,也仅在慢性精神分裂症患者观察到性别神经认知功能差异。在视觉学习记忆方面,首发患者视觉记忆方面研究结果较一致,如 Ayesa-Arriola 等<sup>[13]</sup>发现男性在视空间记忆方面优于女性,Bozikas 等<sup>[14]</sup>研究也提示晚发型首发精神分裂症女性的视空间加工存在损害。但是慢性患者视觉加工记忆尚存在争议,Hoff 等<sup>[15]</sup>的研究发现男性在视觉

记忆方面较女性差,与本研究结果一致,然而 Kao 等<sup>[16]</sup>和 Zanelli 等<sup>[17]</sup>的研究未发现性别差异,几项研究也报告了男性视觉记忆认知能力优于女性<sup>[13-14]</sup>,其原因可能与慢性患者不同起病年龄、病程长短、服用不同种类抗精神病药物及不同社会支持等有关。女性慢性患者表现出与男性不同的特点,间接支持“雌激素保护”假说,相较于男性,女性患者倾向于有轻的病程和好的结局,基础研究显示雌激素对前额叶皮质及海马功能有益,而上述两个脑区与精神分裂症患者的认知功能关系密切<sup>[18-20]</sup>。

本研究慢性精神分裂症比首发患者表现出更明显的神经认知功能损害,与 Wu 等<sup>[21]</sup>的研究结果一致,该研究也发现相较于首发患者,慢性患者表现出更严重的认知功能损害。神经影像等基础研究也发现,慢性患者脑室扩大和前额叶体积萎缩较首发更明显。因此,慢性患者认知功能的进一步恶化,可能与长期慢性病程有关,但是,这需要在今后的纵向随访中进行进一步验证。

精神分裂症的性别相关特征,可能对理解生物、心理和社会过程非常重要。本研究为横断面研究,对于慢性精神分裂症患者的认知功能损害,无法明确是服用药物影响、疾病进展还是生活环境影响的结果,今后需要进一步对已经入组的首发未服药患者进行纵向随访,以确认不同性别精神分裂症患者

表 1 3 组人群一般情况和临床症状比较( $\bar{x} \pm s$ )

组别	例数	年龄(岁)	受教育水平(年)	PANSS(分)	氯丙嗪等效剂量(mg)
FES 组					
男	21	25.52 ± 5.19	12.87 ± 2.63	94.42 ± 9.62	-
女	32	26.05 ± 7.61	12.77 ± 3.30	96.42 ± 10.88	-
CSz 组					
男	71	43.99 ± 8.28	11.32 ± 2.85	70.61 ± 15.72	481.74 ± 195.98
女	33	45.76 ± 7.34	11.39 ± 2.36	62.32 ± 15.50	428.22 ± 227.82
HC 组					
男	23	25.65 ± 5.47	12.91 ± 2.72	-	-
女	29	26.86 ± 6.75	13.10 ± 2.63	-	-
<i>F</i> / <i>t</i> 值		3.35 <sup>a</sup>	2.59	3.53 <sup>a</sup>	-

注: <sup>a</sup> $P < 0.05$ ; - 无数据

表 2 3 组人群 MCCB 6 项维度测验结果比较(分,  $\bar{x} \pm s$ )

组别	例数	处理速度	注意警觉	工作记忆	词语学习记忆	视觉学习记忆	推理/问题解决	神经认知总分
FES 组	53	48.34 ± 10.54 <sup>a</sup>	46.75 ± 10.60 <sup>a</sup>	42.19 ± 11.10 <sup>a</sup>	45.38 ± 10.29	50.36 ± 11.60 <sup>a</sup>	49.23 ± 11.03 <sup>a</sup>	46.49 ± 10.10 <sup>ab</sup>
CSz 组	104	35.28 ± 11.93 <sup>b</sup>	42.14 ± 10.02 <sup>a</sup>	39.69 ± 10.38 <sup>a</sup>	38.60 ± 12.38	39.05 ± 11.34 <sup>a</sup>	39.48 ± 8.25 <sup>a</sup>	33.56 ± 0.35 <sup>a</sup>
HC 组	52	58.94 ± 9.01	55.29 ± 8.79	48.96 ± 10.31	50.12 ± 7.92	57.71 ± 8.47	56.92 ± 9.33	55.92 ± 8.51
<i>F</i> 值		21.88	10.18	7.97	3.29	13.40	15.73	23.36
<i>P</i> 值		< 0.01	< 0.01	< 0.01	0.04	< 0.01	< 0.01	< 0.01

注: 与 HC 组比较, <sup>a</sup> $P < 0.05$ ; 与 CSz 组比较, <sup>b</sup> $P < 0.05$

神经认知缺陷特征的动态变化特征,为开发性别相关的个体化治疗提供证据参考。

**利益冲突** 文章所有作者共同认可文章无相关利益冲突

**作者贡献声明** 研究构思与设计为李春波,研究实施、资料收集为王洪艳、徐丽华,研究质量控制为张天宏,数据分析、论文撰写及修订为李惠,设计、审校为王继军

### 参 考 文 献

- [ 1 ] Mendrek A, Mancini-Marie A. Sex/gender differences in the brain and cognition in schizophrenia[J]. *Neurosci Biobehav Rev*, 2016, 67: 57-78. DOI: 10.1016/j.neubiorev.2015.10.013.
- [ 2 ] Meleshko TK, Kritskaya VP. An experimental psychological study of sex/gender differences in patients with schizophrenia[J]. *Zh Nevrol Psikhiatr Im S S Korsakova*, 2015, 115(11 Pt 2): 75-81. DOI: 10.17116/jnevro201511511275-81.
- [ 3 ] McCleery A, Ventura J, Kern RS, et al. Cognitive functioning in first-episode schizophrenia: MATRICS Consensus Cognitive Battery (MCCB) Profile of Impairment[J]. *Schizophr Res*, 2014, 157(1/3): 33-39. DOI: 10.1016/j.schres.2014.04.039.
- [ 4 ] Zhang B, Han M, Tan S, et al. Gender differences measured by the MATRICS consensus cognitive battery in chronic schizophrenia patients[J]. *Sci Rep*, 2017, 7(1): 1-8. DOI: 10.1038/s41598-017-12027-w.
- [ 5 ] Talonen S, Vaananen J, Kaltiala-Heino R. Gender differences in first onset schizophrenia spectrum psychoses[J]. *Nord J Psychiatry*, 2017, 71(2): 131-138. DOI: 10.1080/08039488.2016.1245783.
- [ 6 ] Ventura J, Subotnik KL, Gretchen-Doorly D, et al. Cognitive remediation can improve negative symptoms and social functioning in first-episode schizophrenia: A randomized controlled trial[J]. *Schizophr Res*, 2019, 203: 24-31. DOI: 10.1016/j.schres.2017.10.005.
- [ 7 ] Nuechterlein KH, Green MF, Kern RS, et al. The MATRICS Consensus Cognitive Battery, part 1: test selection, reliability, and validity[J]. *Am J Psychiatry*, 2008, 165(2): 203-213. DOI: 10.1176/appi.ajp.2007.07010042.
- [ 8 ] Kern RS, Nuechterlein KH, Green MF, et al. The MATRICS Consensus Cognitive Battery, part 2: co-norming and standardization[J]. *Am J Psychiatry*, 2008, 165(2): 214-220. DOI: 10.1176/appi.ajp.2007.07010043.
- [ 9 ] 崔界峰,王云辉,段京辉,等. MCCB中文版应用于中国精神分裂症患者认知功能评估的适用性[C].北京医学会精神病学分会学术会议,北京,2009.
- [ 10 ] Javed A, Charles A. The Importance of Social Cognition in Improving Functional Outcomes in Schizophrenia[J]. *Front Psychiatry*, 2018, 9: 157. DOI: 10.3389/fpsy.2018.00157.
- [ 11 ] 赵姗姗,张天宏,唐莺莹,等.精神病临床高危综合征与首发精神分裂症患者的神经认知功能比较研究[J].*神经疾病与精神卫生*,2014,14(2):130-133. DOI:10.3969/j.issn.1009-6574.2014.02.006.
- [ 12 ] Zhang XY, Chen DC, Xiu MH, et al. Gender differences in never-medicated first-episode schizophrenia and medicated chronic schizophrenia patients[J]. *Journal of Clinical Psychiatry*, 2012, 73(7): 1025. DOI: 10.4088/JCP.11m07422.
- [ 13 ] Ayesa-Arriola R, Rodriguez-Sanchez JM, Gomez-Ruiz E, et al. No sex differences in neuropsychological performance in first episode psychosis patients[J]. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*, 2014, 48: 149-154. DOI: 10.1016/j.pnpbp.2013.09.009.
- [ 14 ] Bozikas VP, Kosmidis MH, Peltekis A, et al. Sex differences in neuropsychological functioning among schizophrenia patients[J]. *Aust N Z J Psychiatry*, 2010, 44(4): 333-341. DOI: 10.3109/00048670903489833.
- [ 15 ] Hoff AL, Wieneke M, Faustman WO, et al. Sex differences in neuropsychological functioning of first-episode and chronically ill schizophrenic patients[J]. *Am J Psychiatry*, 1998, 155(10): 1437-1439. DOI: 10.1176/ajp.155.10.1437.
- [ 16 ] Kao YC, Liu YP, Lien YJ, et al. The influence of sex on cognitive insight and neurocognitive functioning in schizophrenia[J]. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*, 2013, 44: 193-200. DOI: 10.1016/j.pnpbp.2013.02.006.
- [ 17 ] Zanelli J, Morgan K, Dazzan P, et al. Gender differences in neuropsychological performance across psychotic disorders--a multi-centre population based case-control study[J]. *PLoS One*, 2013, 8(10): e77318. DOI: 10.1371/journal.pone.0077318.
- [ 18 ] de Boer J, Prikken M, Lei WU, et al. The effect of raloxifene augmentation in men and women with a schizophrenia spectrum disorder: a systematic review and meta-analysis[J]. *NPJ Schizophr*, 2018, 4(1): 1. DOI: 10.1038/s41537-017-0043-3.
- [ 19 ] Remington G, Seeman MV. Schizophrenia and the influence of male gender[J]. *Clin Pharmacol Ther*, 2015, 98(6): 578-581. DOI: 10.1002/cpt.201.
- [ 20 ] Weickert TW, Weinberg D, Lenroot R, et al. Adjunctive raloxifene treatment improves attention and memory in men and women with schizophrenia[J]. *Mol Psychiatry*, 2015, 20(6): 685-694. DOI: 10.1038/mp.2015.11.
- [ 21 ] Wu JQ, Chen DC, Tan YL, 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: 196-202. DOI: 10.1016/j.psychres.2016.02.042.

(收稿日期:2019-03-07)

(本文编辑:赵金鑫)