

男性缺陷型精神分裂症氧化应激水平与认知功能的相关性

余逗逗 唐小伟 耿德勤 沙维伟

221004 徐州医科大学第一临床学院(余逗逗); 221002 徐州医科大学附属医院神经内科(耿德勤); 225003 江苏省扬州五台山医院精神科(唐小伟、沙维伟)

通信作者:耿德勤, Email: gengdeqin@126.com

DOI: 10.3969/j.issn.1009-6574.2021.02.002

【摘要】 目的 探讨男性缺陷型精神分裂症(DS)患者的血清超氧化物歧化酶(SOD)、过氧化氢酶(CAT)、总抗氧化能力(TAOC)的水平和神经认知功能及两者的相关分析。方法 采取横断面研究方法,入组年龄、教育程度相匹配的DS、非缺陷型精神分裂症(NDS)和健康对照(HC)各48例,使用ELISA法检测三组的SOD、CAT及TAOC水平,采用数字划消、范畴流利、空间广度(SST)、连线测验(TMT)、Stroop测验、定步调听觉连续加法测验(PASAT)评估神经认知功能。分析血清SOD、CAT、TAOC水平与神经认知功能的相关性。结果 DS组、NDS组及HC组间血清SOD $[(10.47 \pm 2.40)$ 、 (11.65 ± 2.37) 、 (13.43 ± 1.62) U/ml]、TAOC $[(0.95 \pm 0.14)$ 、 (1.05 ± 0.13) 、 (1.17 ± 0.11) mmol/L]、CAT $[(14.14 \pm 4.37)$ 、 (20.19 ± 6.89) 、 (23.55 ± 7.28) U/ml]的差异有统计学意义($F=22.775$ 、 35.648 、 19.860 , 均 $P < 0.001$), DS组与NDS组的SOD、TAOC、CAT水平均低于HC组, DS组最低。DS组、NDS组及HC组间数字划消(所需时间)、范畴(动作、总分)、空间(顺行、总分)、TMT-A、TMT-B、Stoop(单词、颜色、色词)、PASAT(正确、尝试)差异有统计学意义(均 $P < 0.001$), DS组、NDS组均低于HC组, DS组更甚。DS组与NDS组间的数字划消(漏划个数)、范畴(动物)及空间广度(逆行)水平低于对照组(均 $P < 0.001$),但两患者组之间差异无统计学意义。NDS组的数字划消(错误个数)与DS组、对照组差异均无统计学意义($P=0.256$, $P=0.109$), DS组与对照组之间差异有统计学意义($P < 0.05$ 或 0.01)。DS组CAT水平、SOD水平分别与数字划消(错误个数)呈负相关($r=-0.334$, $P=0.020$; $r=-0.377$, $P=0.008$)。NDS组SOD水平与范畴(动作)呈正相关($r=0.299$, $P=0.039$); NDS组TAOC水平与Stoop(色词)呈正相关($r=0.310$, $P=0.032$)。结论 DS存在明显的氧化应激失衡及神经认知功能受损。氧化应激可能是导致精神分裂症病理机制和认知障碍的潜在神经生物学因素。

【关键词】 精神分裂症; 氧化性应激; 认知功能

基金项目: 江苏省卫计委青年医学人才项目(QNRC2016314); 扬州市“十三五”科教强卫专项经费(重点人才 ZDRC201842); 扬州市社会发展项目(YZ2020104); 江苏省卫生健康委科研面上项目(M2020031)

Research on correlation between oxidative stress and cognitive function in male patients with deficit schizophrenia

Yu Doudou, Tang Xiaowei, Geng Deqin, Sha Weiwei
First Clinical Medical College, Xuzhou Medical University, Xuzhou 221004, China (Yu DD); Department of Neurology, the Affiliated Hospital of Xuzhou Medical University, Xuzhou 221002, China (Geng DQ); Department of Psychiatry, Wutaishan Hospital of Yangzhou in Jiangsu Province, Yangzhou 225003, China (Tang XW, Sha WW)

Corresponding author: Geng Deqin, Email: gengdeqin@126.com

【Abstract】 Objective To investigate the levels of serum superoxide dismutase (SOD), catalase assay kit (CAT) and total antioxidant capacity (TAOC), and neurocognitive function in male patients with deficit schizophrenia (DS), and their correlation analysis. **Methods** In this cross-sectional study, there were 48 DS patients, 48 NDS (non-deficit schizophrenia) patients and 48 healthy controls (HC) with matched issue age and education background. Enzyme linked immunosorbent assay (ELISA) was used to detect the levels of SOD, CAT and TAOC in the three groups. The neurocognitive function of all subjects was evaluated by digit erasure test, category fluency test, spatial span test (SST), connection test (TMT), Stroop test, and paced auditory serial

addition test (PASAT). The correlation between serum SOD, CAT, TAOC and neurocognitive function was analyzed. **Results** The differences in serum SOD [(10.47 ± 2.40), (11.65 ± 2.37), (13.43 ± 1.62) U/ml], TAOC [(0.95 ± 0.14), (1.05 ± 0.13), (1.17 ± 0.11) mmol/L], CAT [(14.14 ± 4.37), (20.19 ± 6.89), (23.55 ± 7.28) U/ml] among the three groups were statistically significant ($F=22.775, 35.648, 19.860$; all $P < 0.001$). The levels of SOD, TAOC, and CAT in DS group and NDS group were lower than those in HC group, and the DS group is the lowest. There were statistically significant differences (all $P < 0.001$) among DS group, NDS group and HC group in number elimination (time required), category (action, total score), space (anterograde, total score), TMT-A, TMT-B, Stoop (word, color, color word), and PASAT (correct, try). DS group and NDS group were lower than HC group, especially the DS group. The levels of digital deletion (number of omitted scratches), category (animal) and spatial breadth (retrograde) between DS group and NDS group were lower than those of HC group, but the differences between the two patient groups were not statistically significant (all $P < 0.001$). There was no statistically significant difference between NDS group, DS group, and HC group ($P=0.256; P=0.109$), while there was a statistically significant difference between DS group and HC group ($P < 0.05$ or 0.01). The levels of CAT and SOD in DS group were negatively correlated with the number of errors ($r=-0.334, P=0.020; r=-0.377, P=0.008$). SOD level was positively correlated with category (action) ($r=0.299, P=0.039$) in NDS group; TAOC level was positively correlated with Stoop (color word) ($r=0.310, P=0.032$) in NDS group. **Conclusions** There are oxidative stress imbalance and neurocognitive impairment in deficit schizophrenic patients. Oxidative stress may be a potential neurobiological factor leading to the pathological mechanism and neurocognitive impairment of schizophrenia.

【Key words】 Schizophrenia; Oxidative stress; Cognitive function

Fund programs: Jiangsu Provincial Commission of Health and Family Planning Young Medical Talents Project (QNRC2016314); Yangzhou "13th Five-Year" Special Fund for Science and Education to Strengthen Health (Key talent ZDRC201842); Yangzhou Social Development Project (YZ2020104); General Scientific Research Project of Jiangsu Commission of Health (M2020031)

精神分裂症是一种常见的重型精神障碍,全球患病率约为1%^[1],多起病于青壮年,病程多迁延,主要症状为阳性症状(如幻觉、妄想、言语行为紊乱等)、阴性症状(被动懒散、情感淡漠等)及认知功能损害等。认知功能障碍作为精神分裂症的核心症状^[2],是影响患者预后的关键因素之一,严重影响患者生活质量,给其家庭和社会造成沉重负担。因此,明确精神分裂症认知障碍的潜在神经生物学因素至关重要。近年来,越来越多的研究者致力于探索氧化应激与精神分裂症的关系。氧化应激是由生成活性氧的系统与清除活性氧的系统之间出现失衡而产生的^[3]。许多研究表明,氧化应激通过损害神经元引起认知损害,被认为是认知功能障碍的一种潜在神经生物学因素,是精神分裂症病理生理学的可能机制之一^[4-5]。

而目前关于精神分裂症患者血清氧化应激指标的研究结果并不一致,这可能与疾病高异质性有关。缺陷型精神分裂症(deficit schizophrenia, DS)^[6]是以原发性、持久性的阴性症状为主要表现的精神分裂症亚型,是一组同质性较高的亚型,能够有效降低精神分裂症的高异质性。本研究通过检测DS、非缺陷型精神分裂症(non-deficit schizophrenia, NDS)及健康对照(healthy controls, HC)组的血清超氧化物歧化酶(superoxide dismutase, SOD)、过氧化氢酶(catalase assay kit, CAT)、总抗氧化能力(total antioxidant capacity, TAOC)水平以及3组的神经认

知功能状况,探讨DS的氧化应激指标和神经认知功能的关系,深入探究精神分裂症认知功能障碍的可能机制,为精神分裂症的治疗及预后评估提供依据。

对象与方法

一、研究对象

选择2019年1—12月在江苏省扬州五台山医院住院的男性慢性右利手精神分裂症患者96例。入选标准:(1)符合《美国精神障碍诊断与统计手册》第4版(DSM-IV)^[7]的诊断;(2)近1年病情稳定,未调整过抗精神病药物;(3)未进行过改良电休克治疗。排除标准:(1)符合DSM-IV诊断标准的分裂情感性障碍、心境障碍、精神发育迟缓、阿尔茨海默病或其他认知障碍、精神活性物质所致的精神障碍;(2)重大躯体疾病、色弱或色盲、听力障碍及文盲;(3)近1个月服用过抗氧化剂。

采用缺陷型精神分裂症诊断量表中文版(the Schedule for the Deficit Syndrome, SDS)^[8]将患者分为DS组和NDS组。DS诊断标准为:(1)症状学标准:包含6种阴性症状:情感受限、情感范围减低、言语贫乏、兴趣阻抑、目的性感受差、社会动机减退;(2)上述症状是原发性或特发性的,并非继发于抑郁、焦虑、药物不良反应、精神病性症状或精神发育迟滞等因素;(3)符合DSM-IV的精神分裂症诊断标准。SDS量表对6种阴性症状分别在严重程度、原发性、稳定性3个维度进行评定,严重程度按5级

评分,原发性及稳定性按“是/否”评价。具有 ≥ 2 项原发性阴性症状且严重程度 ≥ 2 分,在临床稳定期也持续存在,并持续 ≥ 1 年即定义为DS,否则为NDS。最终入组DS患者48例,NDS患者48例。采用简明精神病评定量表(BPRS)^[9]、阳性症状量表(SAPS)^[10]和阴性症状量表(SANS)^[11]评估患者的临床症状。

DS组及NDS组患者的服药情况:DS组中服用典型抗精神病药物30例,如氯丙嗪、奋乃静、舒必利等;服用非典型抗精神病药物35例,如氯氮平、利培酮、喹硫平等;联合用药25例;平均每天服药的氯丙嗪相当量为450.00(300.00, 700.00)mg。NDS组中服用典型抗精神病药物23例,如氯丙嗪、氟哌啶醇等;服用非典型抗精神病药物41例,如氯氮平、喹硫平、奥氮平等;联合用药28例;平均每天服药的氯丙嗪相当量为500.00(350.00, 693.75)mg。

招募同期的当地男性右利手体检健康者48名作为健康对照组,均无符合DSM-IV诊断标准的精神疾病或精神障碍家族史。排除标准:同患者。

本研究经江苏省扬州五台山医院伦理委员会批准,所有受试者在进入研究之前均签署了知情同意书。

二、方法

1. 认知功能评定:(1)数字划消测验:包括计算所用时间、漏划个数及错划个数3项,用以评估被试者的注意功能,得分越低,说明注意功能越好。(2)范畴流利测验:包含动物命名、动作命名及总分,被试者在1 min内说出的动物或动作的名称越多,表示词语流利性越好。(3)韦氏成人智力量表中的空间广度测验(SST):包括顺行、逆行及总分,分数越高,表明被试者的工作记忆能力越好。(4)连线测验(TMT):包含A、B两部分,被试者完成任务的所用时间越少,代表相应认知功能越好。(5)字色混淆测验 Stroop):指标为单词、颜色及色词干扰三部分,被试者每次读出的正确数越多,表示执行功能越好。(6)定步调听觉连续加法测验(PASAT):指标包括尝试数和正确数,用以评定被试者的注意警觉状况,数目越大,表示注意警觉功能越好。上述认知功能评定量表在中国的应用有很好的信度和效度^[12]。以上所有量表均由受过专业培训的精神科医师进行评定。

2. 血清氧化应激指标检测:采集受试者清晨空腹静脉血5 ml, 3 000 r/min离心10 min,分离血清后置于-80 °C冰箱保存。SOD、CAT、TAOC试剂盒均购于碧云天生物技术公司,采用酶联免疫吸附法(ELISA)检测,操作步骤严格按照产品说明书进行。

3. 统计学方法:采用SPSS 20.0进行统计分析。近似服从正态分布的定量资料用均数 \pm 标准差($\bar{x} \pm s$)表示,偏态分布的用 $M(P_{25}, P_{75})$ 表示。3组间年龄、血清(SOD、CAT、TAOC)水平以及神经认知功能中的空间广度(总分)、Stoop(单词、颜色)、PASAT(正确)的比较采用单因素方差分析(本文中所有CAT值均指经过自然对数转换后的值),两两比较采用Bonferroni法;3组间教育年限、其余的神经认知功能以及DS组与NDS组的病程、发病年龄、氯丙嗪当量、BPRS、SAPS和SANS比较均采用非参数检验。使用Spearman相关分析所有被试者的SOD、CAT、TAOC与神经认知功能的相关性。显著性水平 α 设为0.05,采用双尾 P 值。

结 果

1. 社会人口资料及临床特征:见表1。DS组、NDS组和健康对照组的年龄和受教育年限差异无统计学意义(均 $P > 0.05$)。DS组与NDS组的病程、发病年龄、氯丙嗪当量、SAPS量表评分差异无统计学意义(均 $P > 0.05$),BPRS量表评分及SANS量表评分差异有统计学意义(均 $P < 0.001$)。

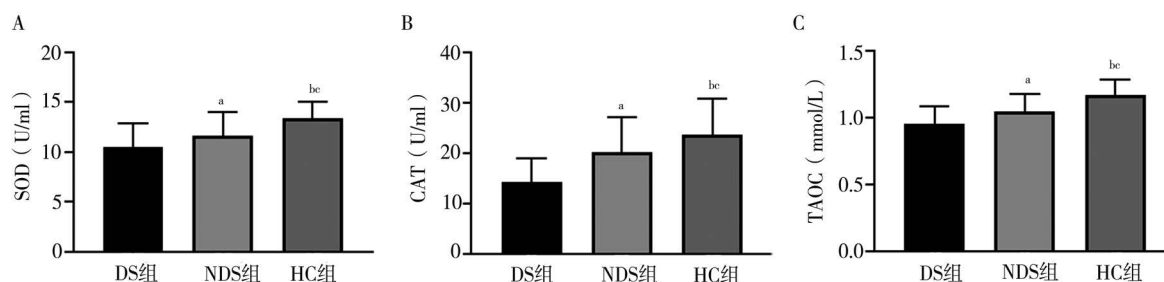
2. 各组间血清SOD、TAOC、CAT水平的比较:见图1。DS组、NDS组和健康对照组的血清SOD($F=22.775, P < 0.001$)、TAOC($F=35.648, P < 0.001$)、CAT($F=19.86, P < 0.001$)水平比较差异有统计学意义。DS组SOD[(10.47 \pm 2.40)U/ml]与NDS组[(11.65 \pm 2.37)U/ml]水平均比对照组[(13.43 \pm 1.62)U/ml]低,差异有统计学意义(均 $P < 0.01$),DS组SOD水平又低于NDS组($P=0.025$)。DS组TAOC[(0.95 \pm 0.14)mmol/L]与NDS组[(1.05 \pm 0.13)mmol/L]水平均低于对照组[(1.17 \pm 0.11)mmol/L],差异有统计学意义(均 $P < 0.01$);DS组又低于NDS组($P=0.001$)。DS组CAT[(14.14 \pm 4.73)U/ml]与NDS组[(20.19 \pm 6.89)U/ml]均比对照组[(23.55 \pm 7.28)U/ml]低,差异有统计学意义($P < 0.01, P=0.033$),DS组低于NDS组($P < 0.01$)。

3. 各组认知功能检测结果比较:见表2。3组间的各项认知功能评分结果的差异有统计学意义($P < 0.01$)。DS组的数字划消(所需时间)、范畴(动作、总分)、空间广度(顺行、总分)、TMT-A、TMT-B、Stoop(单词、颜色、色词)、PASAT(正确、尝试)水平明显差于NDS组($P < 0.05$ 或 0.01),NDS组又明显差于对照组($P < 0.05$ 或 0.01);DS组数字划消(漏划个数)、范畴(动物命名)、空间广度(逆行)与NDS组比较差异无统计学意义($P=0.304, P=0.062, P=0.113$),与对照组比较差异均有统计学意义($P < 0.05$ 或 0.01);NDS组的数字划消(错误个数)与DS组、HC组比较差异均无统计学意义($P=0.256, P=0.109$),DS组与HC组

表1 三组人口学、临床资料的比较($\bar{x} \pm s$)

项目	DS组(n=48)	NDS组(n=48)	HC组(n=48)	F/H ₀ /Z值	P值
年龄(岁, $\bar{x} \pm s$)	58.27 ± 8.22	55.31 ± 8.08	55.60 ± 6.75	2.059	0.131
受教育年限[年, M(P ₂₅ , P ₇₅)]	8.00(6.00, 11.00)	8.00(7.00, 11.00)	8.00(8.00, 11.00)	1.181	0.554
病程[年, M(P ₂₅ , P ₇₅)]	36.00(28.25, 42.00)	34.00(28.00, 38.00)	-	-1.709	0.087
发病年龄[岁, M(P ₂₅ , P ₇₅)]	22.00(21.00, 25.00)	22.00(21.00, 25.00)	-	-0.750	0.453
氯丙嗪相当量[mg/d, M(P ₂₅ , P ₇₅)]	450.00(300.00, 700.00)	500.00(350.00, 693.75)	-	-1.035	0.300
BPRS[分, M(P ₂₅ , P ₇₅)]	31.00(29.25, 34.00)	29.00(26.00, 32.00)	-	-6.619	<0.001
SAPS[分, M(P ₂₅ , P ₇₅)]	9.50(7.00, 12.75)	9.00(7.00, 13.00)	-	-0.044	0.965
SANS[分, M(P ₂₅ , P ₇₅)]	55.50(50.25, 61.50)	47.00(31.25, 56.00)	-	-7.991	<0.001

注: DS 缺陷型精神分裂症; NDS 非缺陷型精神分裂症; HC 健康对照; BPRS 简明精神病评定量表; SAPS 阳性症状量表; SANS 阴性症状量表; - 无数据



注: DS 缺陷型精神分裂症; NDS 非缺陷型精神分裂症; HC 健康对照; SOD 超氧化物歧化酶; CAT 过氧化氢酶; TAOC 总抗氧化能力; 图A 三组血清SOD水平比较, 与DS组比较^a*P*=0.025, ^b*P*<0.01, 与NDS组比较^c*P*<0.01; 图B 三组血清CAT水平比较, 与DS组比较^a*P*=0.001, ^b*P*<0.01, 与NDS组比较^c*P*<0.01; 图C 三组血清TAOC水平比较, 与DS组比较^a*P*<0.01, ^b*P*<0.01, 与NDS组比较^c*P*=0.033

图1 三组间氧化指标的比较

之间差异有统计学意义(*P* < 0.05 或 0.01)。

4. 血清氧化应激水平与神经认知功能的相关性分析: 见图2。DS组血清CAT水平、SOD水平与数字划消(错误个数)呈均呈负相关(*r* = -0.334, *P* = 0.020; *r* = -0.377, *P* = 0.008); NDS组血清SOD水平与范畴(动作命名)呈正相关(*r* = 0.299, *P* = 0.039), 血清TAOC水平与Stoop(色词干扰)也呈正相关(*r* = 0.310, *P* = 0.032)。

讨论

自1911年Eugen Bleuler提出精神分裂症的概念至今, 经过一百多年的基础医学和临床医学的研究, 精神分裂症的发展取得了巨大的进步, 但是发病机制仍不明确, 存在多种假说。近年来, 有关氧化应激与精神分裂症关系的研究越来越受到关注, 氧化应激可能参与了精神分裂症的病理生理过程^[13-16], 其还可能与神经认知功能存在关联^[17-18], 目前对精神分裂症患者SOD、CAT以及TAOC水平的研究结果不一致^[3], 可能与疾病的高异质性有关。为解决这一问题, 本研究选择了DS作为研究对象, 探讨DS患者血清SOD、CAT以及TAOC水平以及和神经认知功能变化之间的相关性。DS以持久的原发性阴性症状为主要特征, 有利于减少精神分裂症研究的高异

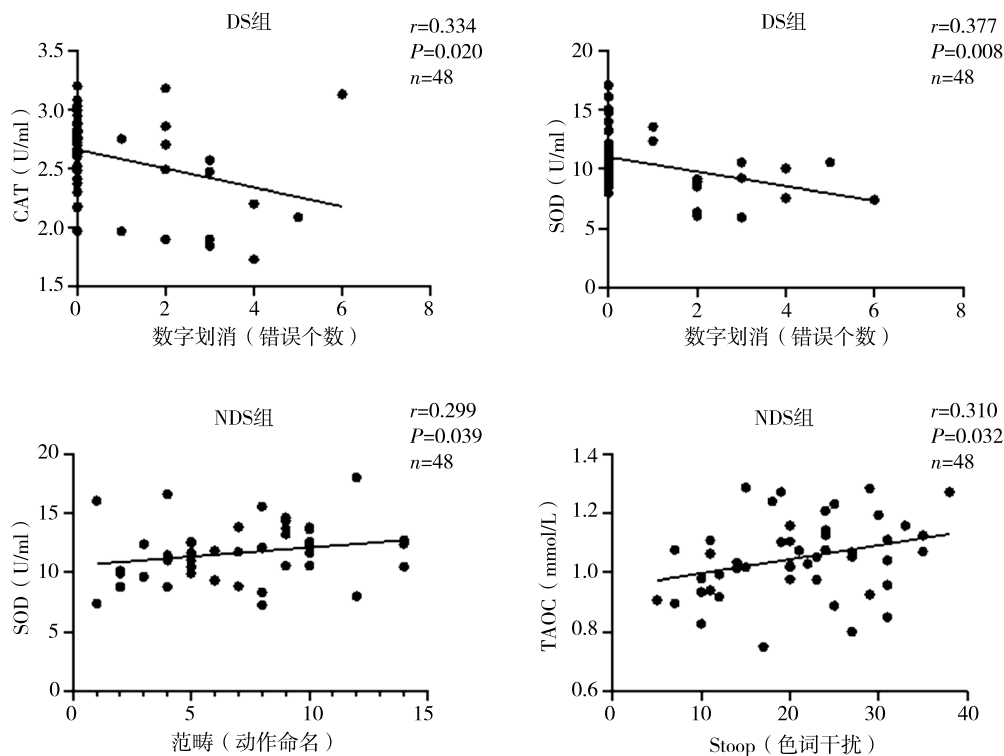
质性。先前的研究显示抗氧化防御系统存在性别差异, 男性似乎比女性更容易受到氧化应激的影响^[19], 这可能与雌激素有关^[20], 另外男女在认知功能上也存在性别差异^[21], 为排除性别差异对本研究的影响, 本研究所有的研究对象都选择了男性。

本研究发现, 精神分裂症组的3种氧化指标: CAT、SOD、TAOC水平均低于健康对照组, 而DS组又均低于NDS组。这与Yuan等^[22]及Raffa等^[23]的研究一致, 他们的报道显示, 与健康对照组比较, 精神分裂症患者SOD水平明显下降。而Wei等^[24]发现精神分裂症患者的血浆SOD水平均高于对照组, 与本研究结果相反。Bai等^[25]研究发现首次发作的未服药精神分裂症患者和健康对照者之间血清SOD没有显著差异, 而经抗精神病药物治疗后的慢性精神分裂症与首次发作的未服药患者比较, SOD活性显著降低。Jordan等^[26]发现首发未服药精神分裂症患者的血清SOD水平高于对照组, 在治疗6周后, 精神分裂症和对照组的血清SOD没有显著差异。这些不一致的原因可能与SOD的测定方法、样本类型(血清或血浆)、疾病严重程度等方面的不同有关。另外, 一些非典型抗精神病药物显示出抗氧化特性, 可以改善精神分裂症的SOD和CAT活性的下降^[27]。

表2 三组间认知功能的比较

项目	DS组(n=48)	NDS组(n=48)	HC组(n=48)	F/H _c 值	P值
数字划消					
所需时间 [s, M(P ₂₅ , P ₇₅)]	264.42(202.56, 3356.32)	199.50(169.11, 289.17)	171.00(141.25, 227.25)	29.623	< 0.001
漏划个数 [个, M(P ₂₅ , P ₇₅)]	1.00(0, 4.00)	1.00(0, 2.00)	0(0, 1.00)	25.291	< 0.001
错误个数 [个, M(P ₂₅ , P ₇₅)]	0(0, 4.00)	0(0, 0)	0(0, 0)	14.591	0.001
范畴					
动物命名 [个, M(P ₂₅ , P ₇₅)]	9.00(7.00, 11.0)	12.00(6.00, 15.00)	16.00(14.00, 19.00)	53.209	< 0.001
动作命名 [个, M(P ₂₅ , P ₇₅)]	4.00(3.00, 6.00)	7.00(4.25, 9.75)	10.00(8.25, 12.75)	52.468	< 0.001
总分 [分, M(P ₂₅ , P ₇₅)]	13.00(10.00, 17.75)	19.00(12.25, 23.00)	26.50(24.00, 31.00)	62.298	< 0.001
空间广度					
顺行 [分, M(P ₂₅ , P ₇₅)]	6.00(5.00, 8.00)	8.00(7.00, 9.00)	9.00(8.00, 10.00)	36.032	< 0.001
逆行 [分, M(P ₂₅ , P ₇₅)]	4.00(3.00, 6.0)	5.50(4.00, 6.75)	8.00(6.00, 10.00)	37.061	< 0.001
总分(分, $\bar{x} \pm s$)	10.98 ± 4.12	13.44 ± 3.59	16.88 ± 3.53	29.797	< 0.001
TMT [s, M(P₂₅, P₇₅)]					
TMT-A	115.13(80.22, 200.00)	86.21(62.27, 109.00)	60.50(49.01, 83.75)	33.603	< 0.001
TMT-B	301.05(189.96, 401.58)	219.49(170.21, 268.25)	154.50(127.75, 215.75)	28.754	< 0.001
Stoop					
单词(个, $\bar{x} \pm s$)	42.77 ± 18.64	53.79 ± 20.66	69.15 ± 14.83	25.424	< 0.001
颜色(个, $\bar{x} \pm s$)	25.33 ± 11.75	35.46 ± 13.07	45.02 ± 11.34	31.916	< 0.001
色词干扰 [个, M(P ₂₅ , P ₇₅)]	15.00(9.25, 22.00)	20.50(14.00, 27.00)	27.00(23.00, 31.00)	36.601	< 0.001
PASAT					
正确数(个, $\bar{x} \pm s$)	15.67 ± 7.72	24.83 ± 10.40	34.00 ± 10.48	43.608	< 0.001
尝试数 [个, M(P ₂₅ , P ₇₅)]	19.00(12.00, 23.00)	27.50(22.00, 35.00)	39.00(26.50, 45.00)	53.128	< 0.001

注: DS 缺陷型精神分裂症; NDS 非缺陷型精神分裂症; HC 健康对照; TMT 连线测验; Stoop: 字色混淆测验; PASAT: 定步调听觉连续加法测验



注: DS 缺陷型精神分裂症; NDS 非缺陷型精神分裂症; SOD 超氧化物歧化酶; CAT 过氧化氢酶; TAOC 总抗氧化能力

图2 DS组和NDS组氧化指标与神经认知功能的相关性

CAT作为另一种氧化应激指标,可以催化过氧化氢产生水和氧气,有保护细胞免受氧化应激损害的重要作用。Raffa等^[23]试验显示,与对照组比较,精神分裂症患者的CAT水平明显降低,这与本研究一致。而Bai等^[25]研究发现,与对照组相比,精神分裂症患者血清CAT水平和对照组之间没有显著差异。Wei等^[24]发现患者和对照组的血浆CAT没有差异。TAOC是衡量机体总抗氧化能力的指标,Devanarayanan等^[28]发现,和对照组比较,精神分裂症的血清TAOC下降,这与本研究的研究结果一致。目前仅有一篇关于DS的TAOC研究报道发现,DS组血清TAOC水平明显低于NDS组和HC组,NDS和HC组TAOC水平相似^[29],这与本研究的研究结果部分一致。但Bai等^[25]发现与对照组比较,精神分裂症患者的血清TAOC和对照组之间没有显著差异。这些相互矛盾的结果可能与饮食中的抗氧化剂、吸烟、代谢改变(肥胖)、病程、种族差异等影响有关,另外基因多态性或内分泌应激轴激活的差异也会导致结果的不一致。本结果显示,DS作为精神分裂症的一种独特亚型,SOD、CAT、TAOC水平都是最低,抗氧化能力最差,氧化系统受损最严重。这些证据也提示氧化应激可能与慢性精神分裂症的病理生理学有关,有可能是精神分裂症的外周生物学标志。

近年来,认知缺陷作为精神分裂症的一个核心特征越来越受到人们的关注^[30]。慢性精神分裂症患者认知损害及持续存在的阴性症状可能是导致患者社会功能下降的主要因素。认知受损与阴性症状有关^[31-34]。本研究发现,DS组的范畴(动作、总分)、空间(顺行、总分)、TMT-A、TMT-B、Stoop(单词、颜色、色词)、PASAT(正确、尝试)明显差于NDS组,NDS组明显差于对照组;DS组与NDS组间的数字划消(所需时间、漏划个数、错误个数)、范畴(动物)及空间(逆行)的水平低于HC组,而DS组与NDS之间的差异无统计学意义。这与Kanchanatawan等^[35]的发现基本一致。提示精神分裂症的神经认知功能均低于健康对照组,而DS伴有更严重的认知损害,包括语义记忆、工作记忆、持续注意、执行功能等,也提示神经认知损害可能是DS患者的特质性改变,与原发阴性症状同时存在,难以通过临床治疗得以缓解。本研究还发现,DS组的CAT、SOD水平均与数字划消(错误个数)呈负相关,NDS组血清SOD水平与范畴(动作)、TAOC水平与Stoop(色词)均呈正相关。因此推测DS组的血清CAT、SOD与注意功能相关,NDS组的SOD与词语流利性相关,NDS组的TAOC水平与执行功能有关。既往研究中,Newton等^[5]进行的一项系统回顾报道指出,氧化应激的增加与认知能力的

降低,尤其是与执行功能相关的认知能力的下降有关。Zhang等^[36]发现,CAT活性与慢性精神分裂症患者的认知结果相关。氧化应激与神经认知功能的相互作用可能反映了精神分裂症认知损伤的病理机制,神经认知功能和精神分裂症患者的预后、回归社会密切相关。因此推断氧化应激可能参与了精神分裂症病理机制和神经认知障碍,并可能影响患者预后。

本研究的不足之处在于:首先,只检测了TAOC及抗氧化系统包括酶的抗氧化剂SOD及CAT,其他的氧化产物及非酶性抗氧化剂在DS病理生理学中的作用还不明确。其次,采用了横断面研究,缺乏氧化应激相关生物标志物随治疗变化及与神经认知功能受损之间的关系。另外,本研究选取的是慢性服药精神分裂症患者,不能排除抗精神病药物和长病程的影响。在今后的研究中,需要扩大样本量,入组首发未服药患者进一步研究。

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 试验设计为余逗逗、耿德勤、沙维伟,研究实施、资料收集为余逗逗、唐小伟,统计分析、论文撰写为余逗逗,论文修订为耿德勤、沙维伟

参 考 文 献

- [1] Millan MJ, Andrieux A, Bartzokis G, et al. Altering the course of schizophrenia: progress and perspectives[J]. *Nat Rev Drug Discov*, 2016, 15(7): 485-515. DOI: 10.1038/nrd.2016.28.
- [2] Wobrock T, Ecker UK, Scherk H, et al. Cognitive impairment of executive function as a core symptom of schizophrenia[J]. *World J Biol Psychiatry*, 2009, 10(4 Pt 2): 442-451. DOI: 10.1080/15622970701849986.
- [3] Flatow J, Buckley P, Miller BJ. Meta-analysis of oxidative stress in schizophrenia[J]. *Biol Psychiatry*, 2013, 74(6): 400-409. DOI: 10.1016/j.biopsych.2013.03.018.
- [4] Huang TT, Leu D, Zou Y. Oxidative stress and redox regulation on hippocampal-dependent cognitive functions[J]. *Arch Biochem Biophys*, 2015, 576: 2-7. DOI: 10.1016/j.abb.2015.03.014.
- [5] Newton DF, Naiberg MR, Goldstein BI. Oxidative stress and cognition amongst adults without dementia or stroke: Implications for mechanistic and therapeutic research in psychiatric disorders[J]. *Psychiatry Res*, 2015, 227(2/3): 127-134. DOI: 10.1016/j.psychres.2015.03.038.
- [6] Kirkpatrick B, Mucci A, Galderisi S. Primary, Enduring Negative Symptoms: An Update on Research[J]. *Schizophr Bull*, 2017, 43(4): 730-736. DOI: 10.1093/schbul/sbx064.
- [7] American Psychiatric Association. Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders. 4th ed. Text Revision(DSM- IV -TR)[M]. Washington DC: American Psychiatric Publishing, 2000: 75.
- [8] Kirkpatrick B, Buchanan RW, McKenney PD, et al. The Schedule for the Deficit syndrome: an instrument for research in schizophrenia[J]. *Psychiatry Res*, 1989, 30(2): 119-123. DOI: 10.1016/0165-1781(89)90153-4.
- [9] 宋建成, 费立鹏, 张培琰, 等. 简明精神病评定量表中各分量表的评价[J]. *临床精神医学杂志*, 2001, 11(2): 86-88. DOI:

- 10.3969/j.issn.1005-3220.2001.02.009.
- Song JC, Fei LP, Zhang PY, et al. Evaluation on each subscale of BPRS [J]. *J Clin Psychol Med*, 2001, 11(2): 86-88.
- [10] Dollfus S, Petit M. Principal-component analyses of PANSS and SANS-SAPS in schizophrenia: their stability in an acute phase [J]. *Eur Psychiatry*, 1995, 10(2): 97-106. DOI: 10.1016/0924-9338(96)80320-8.
- [11] 姚晶, 崔界峰, 陈楠, 等. 简明阴性症状量表中文版的效度、信度检验 [J]. *中国心理卫生杂志*, 2014, 28(4): 302-307. DOI: 10.3969/j.issn.1000-6729.2014.04.013.
- Yao J, Cui JF, Chen N, et al. Reliability and validity of the Chinese version of Brief Negative Symptom Scale [J]. *Chinese Mental Health Journal*, 2014, 28(4): 302-307.
- [12] 邹义壮, 崔界峰, 王健, 等. 精神分裂症认知功能成套测验中文版临床信度及效度的研究 [J]. *中华精神科杂志*, 2009, 42(1): 29-33. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1006-7884.2009.01.009.
- Zhou YZ, Cui JF, Wang J, et al. Clinical reliability and validity of the Chinese version of Measurement and Treatment Research to Improve Cognition in Schizophrenia Consensus Cognitive Battery [J]. *Chin J Psychiatry*, 2009, 42(1): 29-33.
- [13] Zhang M, Zhao Z, He L, et al. A meta-analysis of oxidative stress markers in schizophrenia [J]. *Sci China Life Sci*, 2010, 53(1): 112-124. DOI: 10.1007/s11427-010-0013-8.
- [14] Coughlin JM, Hayes LN, Tanaka T, et al. Reduced superoxide dismutase-1 (SOD1) in cerebrospinal fluid of patients with early psychosis in association with clinical features [J]. *Schizophr Res*, 2017, 183: 64-69. DOI: 10.1016/j.schres.2016.10.040.
- [15] Koga M, Serritella AV, Sawa A, et al. Implications for reactive oxygen species in schizophrenia pathogenesis [J]. *Schizophr Res*, 2016, 176(1): 52-71. DOI: 10.1016/j.schres.2015.06.022.
- [16] Magalhães PV, Dean O, Andreatza AC, et al. Antioxidant treatments for schizophrenia [J]. *Cochrane Database Syst Rev*, 2016, 2: CD008919. DOI: 10.1002/14651858.CD008919.pub2.
- [17] 王亚萍, 张佩芬, 袁秀霞, 等. 氧化应激在首发精神分裂症认知功能损害中的作用 [J]. *中华医学杂志*, 2019, 99(1): 9-13. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0376-2491.2019.01.003.
- Wang YP, Zhang PF, Yuan XX, et al. Effects of oxidative stress on cognitive impairment in first episode schizophrenia [J]. *Nat Med J China*, 2019, 99(1): 9-13.
- [18] Xie T, Li Q, Luo X, et al. Plasma total antioxidant status and cognitive impairments in first-episode drug-naïve patients with schizophrenia [J]. *Cogn Neurodyn*, 2019, 13(4): 357-365. DOI: 10.1007/s11571-019-09530-3.
- [19] Kander MC, Cui Y, Liu Z. Gender difference in oxidative stress: a new look at the mechanisms for cardiovascular diseases [J]. *J Cell Mol Med*, 2017, 21(5): 1024-1032. DOI: 10.1111/jcmm.13038.
- [20] Fidarov AF, Vihma V, Bogautdinov RP, et al. Novel structural features increase the antioxidant effect of estrogen analogues on low density lipoprotein [J]. *J Steroid Biochem Mol Biol*, 2015, 154: 142-149. DOI: 10.1016/j.jsbmb.2015.08.001.
- [21] Wei CW, Chen YQ, Ma M, et al. Sex differences in the association of body mass index with symptoms and cognitive deficits in Chinese patients with chronic schizophrenia [J]. *Transl Psychiatry*, 2020, 10(1): 18. DOI: 10.1038/s41398-020-0717-x.
- [22] Yuan XX, Zhang PF, Wang YP, et al. Changes in metabolism and microbiota after 24-week risperidone treatment in drug naïve, normal weight patients with first episode schizophrenia [J]. *Schizophr Res*, 2018, 201: 299-306. DOI: 10.1016/j.schres.2018.05.017.
- [23] Raffa M, Mechri A, Othman LB, et al. Decreased glutathione levels and antioxidant enzyme activities in untreated and treated schizophrenic patients [J]. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*, 2009, 33(7): 1178-1183. DOI: 10.1016/j.pnpbp.2009.06.018.
- [24] Wei CW, Sun Y, Chen N, et al. Interaction of oxidative stress and BDNF on executive dysfunction in patients with chronic schizophrenia [J]. *Psychoneuroendocrinology*, 2020, 111: 104473. DOI: 10.1016/j.psyneuen.2019.104473.
- [25] Bai ZL, Li XS, Chen GY, et al. Serum Oxidative Stress Marker Levels in Unmedicated and Medicated Patients with Schizophrenia [J]. *J Mol Neurosci*, 2018, 66(3): 428-436. DOI: 10.1007/s12031-018-1165-4.
- [26] Jordan W, Dobrowolny H, Bahn S, et al. Oxidative stress in drug-naïve first episode patients with schizophrenia and major depression: effects of disease acuity and potential confounders [J]. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci*, 2016, 268(2): 129-143. DOI: 10.1007/s00406-016-0749-7.
- [27] Miljević ČD, Nikolić-Kokić A, Blagojević D, et al. Association between neurological soft signs and antioxidant enzyme activity in schizophrenic patients [J]. *Psychiatry Res*, 2018, 269: 746-752. DOI: 10.1016/j.psychres.2018.09.009.
- [28] Devanarayanan S, Nandeesha H, Kattimani S, et al. Relationship between matrix metalloproteinase-9 and oxidative stress in drug-free male schizophrenia: a case control study [J]. *Clin Chem Lab Med*, 2016, 54(3): 447-452. DOI: 10.1515/cclm-2015-0212.
- [29] Albayrak Y, Ünsal C, Beyazyüz M, et al. Reduced total antioxidant level and increased oxidative stress in patients with deficit schizophrenia: a preliminary study [J]. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*, 2013, 45: 144-149. DOI: 10.1016/j.pnpbp.2013.04.020.
- [30] Green MF, Harvey PD. Cognition in schizophrenia: Past, present, and future [J]. *Schizophr Res Cogn*, 2014, 1(1): e1-e9. DOI: 10.1016/j.scog.2014.02.001.
- [31] Rabinowitz J, Levine SZ, Garibaldi G, et al. Negative symptoms have greater impact on functioning than positive symptoms in schizophrenia: analysis of CATIE data [J]. *Schizophr Res*, 2012, 137(1/3): 147-150. DOI: 10.1016/j.schres.2012.01.015.
- [32] Fervaha G, Foussias G, Agid O, et al. Impact of primary negative symptoms on functional outcomes in schizophrenia [J]. *Eur Psychiatry*, 2014, 29(7): 449-455. DOI: 10.1016/j.eurpsy.2014.01.007.
- [33] Tominaga T, Tomotake M, Takeda T, et al. Relationship between social and cognitive functions in people with schizophrenia [J]. *Neuropsychiatr Dis Treat*, 2018, 14: 2215-2224. DOI: 10.2147/NDT.S171207.
- [34] Ueoka Y, Tomotake M, Tanaka T, et al. Quality of life and cognitive dysfunction in people with schizophrenia [J]. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*, 2011, 35(1): 53-59. DOI: 10.1016/j.pnpbp.2010.08.018.
- [35] Kanchanatawan B, Maes M. The Effects of Tryptophan Catabolites on Negative Symptoms and Deficit Schizophrenia are Partly Mediated by Executive Impairments: Results of Partial Least Squares Path Modeling [J]. *CNS Neurol Disord Drug Targets*, 2018, 17(6): 473-486. DOI: 10.2174/1871527317666180702160921.
- [36] Zhang XY, Chen DC, Tan YL, et al. The interplay between BDNF and oxidative stress in chronic schizophrenia [J]. *Psychoneuroendocrinology*, 2015, 51: 201-208. DOI: 10.1016/j.psyneuen.2014.09.029.

(收稿日期: 2020-10-22)

(本文编辑: 戚红丹)