

## · 精神分裂症专题 ·

## 慢性精神分裂症男性患者血浆一氧化氮及其合成酶活性的

## 临床研究

杨曼 杨海东 闫琳雅 刘栋梁 时金艳 张晓斌

225009 扬州大学医学院(杨曼、杨海东、张晓斌); 222003 南京医科大学康达学院附属连云港第四人民医院精神科(杨曼、杨海东、闫琳雅、刘栋梁、时金艳); 215137 苏州大学附属广济医院精神科(张晓斌)

通信作者: 张晓斌, Email: zhangxiaobim@163.com

DOI: 10.3969/j.issn.1009-6574.2022.01.005

**【摘要】** 目的 探讨慢性精神分裂症男性患者血浆一氧化氮(NO)浓度及其合成酶活性与患者认知功能和临床症状之间关系。方法 于2020年1—10月在连云港地区精神专科医院(连云港市第四人民医院、赣榆区康复医院、东海县精神病医院、灌云县精神病医院)选取96例慢性精神分裂症男性患者作为患者组,同期在连云港市招募年龄18~60岁的88例健康男性作为对照组,进行血浆NO浓度和原生型一氧化氮合酶(cNOS)、诱导型一氧化氮合酶(iNOS)活性检测,采用重复性成套神经心理状态评定量表(RBANS)对所有研究对象测量认知功能,采用阳性与阴性症状评定量表(PANSS)对患者组进行精神症状评估。结果 患者组的NO水平高于对照组[(53.1±16.7)μmol/L比(48.0±16.8)μmol/L],差异有统计学意义( $P=0.017$ );患者组的cNOS活性低于对照组[(1.3±0.5)U/ml比(1.6±0.5)U/ml],差异有统计学意义( $P<0.001$ )。两组的iNOS活性比较,差异无统计学意义[(1.7±0.5)U/ml比(1.6±0.7)U/ml,  $P=0.160$ ]。患者组的RBANS总分及5个分量表评分显著低于对照组(均 $P<0.01$ )。在患者组中,NO浓度与体重指数(BMI)( $r=0.353$ ,  $P<0.001$ )、病程( $r=0.257$ ,  $P=0.012$ )、PANSS阳性症状分( $r=0.331$ ,  $P=0.001$ )、PANSS一般病理分( $r=0.204$ ,  $P=0.047$ )呈正相关,而与发病年龄( $r=-0.320$ ,  $P=0.001$ )、RBANS中的言语功能评分( $r=-0.281$ ,  $P=0.005$ )呈负相关。患者组的cNOS和iNOS活性与临床特征、PANSS评分及RBANS评分无明显相关性(均 $P>0.05$ )。患者组的低NO浓度组[(39.6±10.6)μmol/L]较高NO浓度组[(66.2±9.5)μmol/L]在言语功能[(76.1±11.3)分比(68.5±14.3)分]方面差异有统计学意义( $P<0.05$ )。结论 慢性精神分裂症男性患者认知功能明显受损,血浆NO及其合成酶活性存在异常,且血浆NO与患者的临床特征存在关联性,提示氧化应激机制在精神分裂症病理生理机制中可能起到一定作用。

**【关键词】** 精神分裂症; 男性; 一氧化氮; 一氧化氮合酶; 认知功能

**基金项目:** 江苏省卫健委面上项目(H2018041), 苏州市临床重点病种诊疗技术专项(LCZX201919)

**Clinical study of plasma nitric oxide and its synthetase activity in male patients with chronic schizophrenia** Yang Man, Yang Haidong, Yan Linya, Liu Dongliang, Shi Jinyan, Zhang Xiaobin

School of Medicine, Yangzhou University, Yangzhou 225009, China (Yang M, Yang HD, Zhang XB); Department of Psychiatry, the Fourth People's Hospital of Lianyungang Affiliated to Kangda College of Nanjing Medical University, Lianyungang 222003, China (Yang M, Yang HD, Yan LY, Liu DL, Shi JY); Department of Psychiatry, Guangji Hospital Affiliated to Soochow University, Suzhou 215137, China (Zhang XB)  
Corresponding author: Zhang Xiaobin, Email: zhangxiaobim@163.com

**【Abstract】 Objective** To investigate the relationship between plasma nitric oxide (NO) concentration, nitric oxide synthase (NOS) activity and cognitive function and clinical symptoms in male patients with chronic schizophrenia. **Methods** A total of 96 male patients with chronic schizophrenic were selected as the patients group in Lianyungang psychiatric hospitals (The Fourth People's Hospital of Lianyungang, Rehabilitation Hospital of Ganyun District, Psychiatric Hospital of Donghai, Psychiatric Hospital of Guanyun) from January to October 2020. Another 88 healthy male aged from 18 to 60 were recruited from January to October 2020.

in Lianyungang as the control group. The plasma nitric oxide (NO) concentration and the activities of primary nitric oxide synthase (cNOS) and inducible nitric oxide synthase (iNOS) were detected. The cognitive function of all the research objects was measured by the Repeatable Battery for the Assessment of Neuropsychological Status (RBANS). The Positive and Negative Syndrome Scale (PANSS) was used to evaluate the mental symptoms of the patients. **Results** The level of NO in the patient group was higher than that in the normal group [ $(53.1 \pm 16.7) \mu\text{mol/L}$  vs  $(48.0 \pm 16.8) \mu\text{mol/L}$ ], and the difference was statistically significant ( $P=0.017$ ). The activity of cNOS in the patient group was lower than that in the normal group [ $(1.3 \pm 0.5) \text{U/ml}$  vs  $(1.6 \pm 0.5) \text{U/ml}$ ], with statistical significance ( $P < 0.001$ ). There was no significant difference in the activity of iNOS between the two groups [ $(1.7 \pm 0.5) \text{U/ml}$  vs  $(1.6 \pm 0.7) \text{U/ml}$ ,  $P=0.160$ ]. The total score of RBANS and five subscales in the patient group were significantly lower than those in the control group (all  $P < 0.01$ ). In the patient group, NO concentration was positively correlated with body mass index (BMI) ( $r=0.353$ ,  $P < 0.001$ ), course of disease ( $r=0.257$ ,  $P=0.012$ ), PANSS positive symptom score ( $r=0.331$ ,  $P=0.001$ ), PANSS general pathological score ( $r=0.204$ ,  $P=0.047$ ), and negatively correlated with age of onset ( $r=-0.320$ ,  $P=0.001$ ), the score of speech function of RBANS ( $r=-0.281$ ,  $P=0.005$ ). There was no significant correlation between the activity of cNOS and iNOS and clinical features, PANSS score and RBANS score in the patient group (all  $P > 0.05$ ). There was significant difference in speech function [ $(76.1 \pm 11.3)$  vs  $(68.5 \pm 14.3)$ ,  $P < 0.05$ ] between low NO concentration group [ $(39.6 \pm 10.6) \mu\text{mol/L}$ ] and high NO concentration group [ $(66.2 \pm 9.5) \mu\text{mol/L}$ ]. **Conclusions** The cognitive function of chronic male schizophrenia is significantly impaired. The activities of plasma NO and its synthase are abnormal, and there is a correlation between plasma NO and the clinical characteristics of patients, suggesting that the mechanism of oxidative stress may play a role in the pathophysiological mechanism of schizophrenia.

**【Key words】** Schizophrenia; Male; Nitric oxide; Nitric oxide synthase; Cognitive function

**Fund programs:** General Project of Jiangsu Provincial Health Commission (H2018041); Special Project for Diagnosis and Treatment Technology of Clinical Key Diseases in Suzhou (LCZX201919)

精神分裂症是一种严重的精神疾病,具有复杂的病理生理学机制,其三大主症包括阳性症状、阴性症状以及认知缺陷,其中认知能力缺陷作为精神分裂症的一个核心特征往往持续存在,并导致治疗结果不佳、日常生活残疾以及社会功能降低<sup>[1-2]</sup>。越来越多的证据表明,精神分裂症患者存在免疫炎症与氧化应激通路的异常激活<sup>[3]</sup>,而且有研究发现在精神分裂症患者的体内存在产生过多或与机体不相适应的一氧化氮(NO)浓度<sup>[4]</sup>。

NO是一种气态神经递质,经常被作为氧化应激指标,与氧化应激和产生活性氧(ROS)的能力有关<sup>[5]</sup>。一氧化氮合酶(NOS)包括原生型(cNOS)和诱导型(iNOS),cNOS可以合成NO,并共同参与神经元的发育和突触形成等过程<sup>[6]</sup>,iNOS会导致NO过量产生,过量的NO可能会引起中枢系统的神经元变性<sup>[7]</sup>。有研究发现,精神分裂症患者体内的NO浓度和NOS活性存在异常<sup>[4,8-9]</sup>。精神分裂症患者的认知缺损和疾病的严重程度可能与NO介导的氧化应激有关<sup>[4,10]</sup>。

本研究探索慢性精神分裂症患者是否存在认知功能损害,并检测慢性精神分裂症男性患者的血浆NO水平和NOS(cNOS、iNOS)活性,同时探讨NO水平和NOS活力与患者的临床症状和认知功能之间的关联性。考虑到性别在精神分裂症患者和对照组在认知领域和氧化应激参数方面存在差异<sup>[11]</sup>,因此本研究仅包括男性受试者。

## 一、对象与方法

1. 研究对象:本研究为横断面调查研究,于2020年1—10月在连云港地区精神专科医院(连云港市第四人民医院、赣榆区康复医院、东海县精神病医院、灌云县精神病医院)选取96例长期住院的精神分裂症男性患者作为患者组。入组标准:(1)符合《美国精神障碍诊断与统计手册》第5版(DSM-5)<sup>[11]</sup>中精神分裂症的诊断标准;(2)年龄20~60岁,汉族;(3)符合精神分裂症诊断病史时间至少5年;(4)在进入研究之前,已接受稳定剂量的口服抗精神病药物至少12个月。排除标准:(1)符合DSM-5中精神发育迟滞的诊断标准;(2)患有严重的及可能干扰研究的躯体疾病,如严重肝肾功能异常、系统性红斑狼疮等免疫系统疾病,甲状腺功能亢进或减退等内分泌疾病,维生素缺乏与过多等营养性疾病;(3)近10 d服用过非甾体类抗炎药物。健康对照组入组标准:同期在连云港市招募年龄18~60岁的88例健康男性,其中年龄、身高、体重等与患者组相匹配。排除标准:(1)有精神疾病既往史、家族史;(2)物质滥用史、脑外伤史、神经系统疾病史及慢性躯体疾病史。所有被试者或其监护人均对本研究知情同意并签署了知情同意书。本研究获得连云港市第四人民医院伦理委员会审核批准(项目伦理编号:2019LSYYKLL-P06)。

2.方法:(1)样本量估算。根据主要研究目的,在入组前使用G\*Power3.1计算样本量(<http://www.softpedia.com/get/Science-CAD/G-Power.shtml>)。根据“两个独立平均数(两组)之间的平均差”测试,选择高等效应量Cohen  $d=0.8$ ,  $\alpha=0.05$ , 检验效能  $P=0.95$ , 计算样本量,  $n_1=42$ ,  $n_2=42$ , 总样本量=84。(2)一般临床资料收集。收集入组者一般临床资料,包括年龄、身高、体重、体重指数(BMI)、吸烟情况、文化程度,同时收集患者组的发病年龄、病程、服用药物情况,将患者所服用的抗精神病药物进行氯丙嗪当量转换,采用阳性与阴性症状评定量表(PANSS)对患者组的临床症状进行评估。(3)血浆NO浓度和NOS(cNOS、iNOS)活性测定。于上午7:00—9:00之间收集入组者的空腹抗凝静脉血,以3 000 r/min离心15 min收集血浆样品。将样品储存在-80℃冰箱,标本收齐后统一检测。NO浓度及cNOS、iNOS活性检测由南京建成生物工程公司协助完成,其中NO浓度单位为  $\mu\text{mol/L}$ , cNOS和iNOS活性单位为U/ml。(4)认知功能评估。采用重复性成套神经心理状态评定量表(RBANS)<sup>[12]</sup>测量入组者的认知功能,包括即时记忆、视觉空间/构造语言、注意和延迟记忆组成。RBANS分数越高,认知功能越好。

3.统计学方法:采用SPSS 22.0统计软件包进行数据分析,首先使用夏皮罗-威尔克检验法(Shapiro-Wilktest)检查数据集的正态性,经检验所有统计资料符合正态分布。计数资料组间比较采用  $\chi^2$  检验;计量资料以均数  $\pm$  标准差( $\bar{x} \pm s$ )表示,组间比较采用独立样本  $t$  检验。对于患者组及对照组RBANS量表总分以及各分量表分数比较采用多因素方差分析排除混杂因素,并进行Bonferroni校正(初始  $P$  值乘以6)。根据Akyol Omer等<sup>[13]</sup>的研究,按照患者组NO平均浓度将患者组分为低NO浓度组 [ $(39.6 \pm 10.6) \mu\text{mol/L}$ , 47例]、高NO浓度组 [ $(66.2 \pm 9.5) \mu\text{mol/L}$ , 49例],高低NO浓度组的认知功能比较采用独立样本  $t$  检验,NO浓度及cNOS、iNOS活性与临床特征、PANSS症状评分、RBANS

量表评分之间的相关性采用Pearson相关分析。以  $P < 0.05$ (双尾)为差异有统计学意义。

## 二、结果

1.患者组与对照组人口学资料比较:患者组与对照组的年龄、文化程度、体重、身高、BMI以及是否吸烟比较,差异均无统计学意义(均  $P > 0.05$ )。见表1。

表1 患者组与对照组人口学资料比较( $\bar{x} \pm s$ )

项目	患者组 ( $n=96$ )	对照组 ( $n=88$ )	$t/\chi^2$ 值	$P$ 值
年龄(岁, $\bar{x} \pm s$ )	40.4 $\pm$ 9.6	40.6 $\pm$ 9.6	-0.148	0.883
文化程度(年, $\bar{x} \pm s$ )	9.3 $\pm$ 3.2	9.6 $\pm$ 3.3	-0.492	0.623
体重(kg, $\bar{x} \pm s$ )	72.2 $\pm$ 11.4	75.1 $\pm$ 9.3	-1.855	0.065
身高(m, $\bar{x} \pm s$ )	1.7 $\pm$ 0.5	1.7 $\pm$ 0.5	-0.113	0.910
BMI( $\text{kg/m}^2$ , $\bar{x} \pm s$ )	24.4 $\pm$ 3.8	25.4 $\pm$ 2.9	-1.868	0.066
是否吸烟(例)				
是	49	36	1.897	0.168
否	47	52		
病程(月, $\bar{x} \pm s$ )	160.5 $\pm$ 93.6	-	-	-
发病年龄(岁, $\bar{x} \pm s$ )	26.7 $\pm$ 8.8	-	-	-
氯丙嗪当量( $\text{mg/d}$ , $\bar{x} \pm s$ )	688.7 $\pm$ 313.2	-	-	-
阳性症状评分(分, $\bar{x} \pm s$ )	10.9 $\pm$ 4.2	-	-	-
阴性症状评分(分, $\bar{x} \pm s$ )	18.2 $\pm$ 7.0	-	-	-
一般症状评分(分, $\bar{x} \pm s$ )	21.4 $\pm$ 6.1	-	-	-
PANSS总分(分, $\bar{x} \pm s$ )	58.4 $\pm$ 14.2	-	-	-

注: BMI 体重指数; PANSS 阳性与阴性症状评定量表; - 无数据

2.患者组与对照组认知功能比较:患者组的RBANS总分以及各分量表评分如即刻记忆、视觉广度、言语功能、注意力和延迟记忆均显著低于对照组,差异有统计学意义(均  $P < 0.01$ )。将年龄、文化程度、BMI和吸烟作为协变量进行多因素方差分析,结果显示,两组间的RBANS总分和分量表评分差异有统计学意义(均  $P < 0.01$ )。见表2。

3.患者组与对照组血浆NO浓度和cNOS、iNOS活性比较:为控制混杂因素对血浆NO浓度和cNOS、iNOS活性的影响,将年龄、吸烟、BMI和文化程度作为协变量进行多因素方差分析,结果显示,患者

表2 患者组与对照组RBANS总分及各分量表评分(分,  $\bar{x} \pm s$ )

组别	例数	即刻记忆	视觉广度	言语功能	注意	延时记忆	总分
患者组	96	50.0 $\pm$ 16.4	81.3 $\pm$ 14.3	72.2 $\pm$ 13.4	68.7 $\pm$ 15.2	53.0 $\pm$ 15.8	57.8 $\pm$ 11.0
对照组	88	83.5 $\pm$ 17.3	89.8 $\pm$ 14.5	97.4 $\pm$ 11.0	107.9 $\pm$ 14.6	85.4 $\pm$ 16.8	88.6 $\pm$ 12.9
$F$ 值 <sup>a</sup>		173.27	90.64	193.84	161.08	171.74	316.99
$P$ 值 <sup>a</sup>		<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001

注:<sup>a</sup>经过年龄、吸烟、体重指数、文化程度校正后的  $F$  值、 $P$  值; RBANS 重复性成套神经心理状态评定量表

组的NO水平显著高于对照组;与对照组比较,患者组的cNOS活力明显降低,差异有统计学意义( $P < 0.05$ )。两组间的iNOS活力比较,差异无统计学意义( $P > 0.05$ )。见表3。

表3 患者组与对照组血浆NO、iNOS、cNOS浓度的比较( $\bar{x} \pm s$ )

组别	例数	NO( $\mu\text{mol/L}$ )	iNOS(U/ml)	cNOS(U/ml)
患者组	96	53.1 ± 16.7	1.7 ± 0.5	1.3 ± 0.5
对照组	88	48.0 ± 16.8	1.6 ± 0.7	1.6 ± 0.5
F值 <sup>a</sup>		4.656	1.992	26.575
P值 <sup>a</sup>		0.017	0.160	< 0.001

注: NO 一氧化氮; iNOS 诱导型一氧化氮合酶; cNOS 原生型一氧化氮合酶; <sup>a</sup>经过年龄、吸烟、体重指数、文化程度校正后的F值、P值

4.NO和cNOS、iNOS活力与临床特征、认知功能相关性分析:在患者组中,NO水平与BMI( $P < 0.001$ )、病程( $P=0.012$ )、PANSS阳性症状分( $P=0.001$ )、PANSS一般病理分( $P=0.047$ )呈正相关,而与发病年龄( $P=0.001$ )、RBANS分量表中的言语功能( $P=0.005$ )呈负相关。cNOS和iNOS与患者的临床特征、PANSS评分及RBANS评分无明显相关性(均 $P > 0.05$ )。在对照组中,未发现NO浓度及cNOS、iNOS活力与临床一般资料及RBANS评分之间存在相关性(均 $P > 0.05$ )。见表4。

5.患者组NO浓度高低与认知功能比较:结果显示,在言语功能方面,低NO浓度组的评分结果低于高NO浓度组,差异有统计学意义( $P < 0.05$ )。见表5。

讨论 本研究结果显示,在认知功能比较方面,患者组的RBANS总分以及各分量表如即刻记忆、视觉广度、言语功能、注意力和延迟记忆的评分都显著较低,说明精神分裂症患者的认知功能各维度均明显受损,这与以往大多数评估精神分裂症患者认知功能的研究一致<sup>[10, 14]</sup>。精神分裂症患者即使在疾病的稳定期可能也会存在多方面较恒定的认知功能缺损,尤其是在词语学习和信息处理速度方面<sup>[15]</sup>。

表4 NO和iNOS、cNOS活力与临床特征、认知功能相关性分析( $r$ 值)

项目	NO	iNOS	cNOS
年龄	-0.021	0.013	0.093
文化程度	0.053	0.076	-0.148
BMI	0.353 <sup>a</sup>	0.120	0.077
病程	0.257 <sup>b</sup>	-0.038	0.162
发病年龄	-0.320 <sup>a</sup>	0.049	-0.015
氯丙嗪当量	-0.121	-0.117	0.098
PANSS阳性症状分	0.331 <sup>a</sup>	0.138	0.177
PANSS阴性症状分	0.017	-0.002	0.008
PANSS一般病理分	0.204 <sup>b</sup>	0.116	0.181
PANSS总分	0.054	0.086	0.132
RBANS即刻记忆	0.004	0.176	0.085
RBANS视觉广度	-0.002	-0.053	0.122
RBANS言语功能	-0.242 <sup>b</sup>	0.002	-0.093
RBANS注意	-0.011	-0.004	0.076
RBANS延时记忆	0.167	0.148	0.157
RBANS总分	0.004	0.130	0.131

注: <sup>a</sup> $P < 0.01$ , <sup>b</sup> $P < 0.05$ ; NO 一氧化氮; iNOS 诱导型一氧化氮合酶; cNOS 原生型一氧化氮合酶; BMI 体重指数; PANSS 阳性与阴性症状评定量表; RBANS 重复性成套神经心理状态评定量表

认知损害是精神分裂症患者不良生活结局的有力预测因素<sup>[2]</sup>。许多研究探讨了影响精神分裂症认知功能的生物学和社会心理因素,精神分裂症患者体内的氧化应激与抗氧化应激之间的不平衡状态可能是导致认知功能损害的重要因素之一<sup>[16-17]</sup>。

对慢性长期服药的精神分裂症患者血浆氧化应激指标进行检测发现NO水平增高,与其他临床研究所发现的精神分裂症患者体内NO水平升高结果相一致<sup>[18-19]</sup>。Minutolo等<sup>[4]</sup>的研究报道,精神分裂症患者的NO水平升高,且与阳性症状和行为异常症状呈正相关,本研究也同样发现患者血浆NO水平与患者的PANSS阳性症状评分和一般病理评分具有明显的正相关性。当内源性和外源性的NO过量时,可能像谷氨酸一样会引起机体启动神经毒性级联反应,导致神经毒性的发生<sup>[20]</sup>。慢性精神分裂症患者如果体内长时间存在NO过高的状态,可能会导致患者中枢神经系统的神经毒性损害,从而使

表5 低NO浓度组与高NO浓度组认知功能评分比较(分,  $\bar{x} \pm s$ )

组别	例数	即刻记忆	视觉广度	言语功能	注意	延时记忆	总分
低NO浓度组	47	49.3 ± 13.4	68.1 ± 15.6	76.1 ± 11.3	80.7 ± 14.5	50.6 ± 13.6	57.4 ± 10.0
高NO浓度组	49	50.8 ± 19.0	69.3 ± 14.9	68.5 ± 14.3	81.9 ± 14.2	56.2 ± 17.1	58.2 ± 11.9
t值		-0.457	-0.386	2.896	-0.394	-1.771	-0.337
P值		0.648	0.700	0.005	0.694	0.080	0.737

注: NO 一氧化氮

患者残留有过多的精神症状,对抗精神病药物治疗反应的应答性下降。一项Meta分析认为,病程越长的精神分裂症患者其体内的NO水平往往越高<sup>[21]</sup>,本研究也同样发现患者血浆NO水平与病程呈正相关,而与发病年龄呈负相关,说明在精神分裂症的长期疾病过程中,患者体内可能存在逐渐加重的氧化应激状态;同时发现患者的NO水平与BMI呈正相关。An等<sup>[22]</sup>的研究发现,慢性精神分裂症患者的BMI与反映氧化应激指标之一的丙二醛(MDA)呈正相关,提示氧化应激可能在抗精神病药引起的体重增加中起重要作用。

本研究结果显示,两组患者的血浆cNOS活性显著降低。在精神分裂症患者脑脊液和大脑组织以及动物实验中均已经发现cNOS活性降低<sup>[23-24]</sup>。Yang等<sup>[25]</sup>在精神分裂症患者血浆中发现,NOS的内源性抑制剂增加,提示精神分裂症患者体内的NOS活性受到抑制,推测可能是因为患者体内存在较高浓度的NO水平,通过负反馈机制抑制了NOS的活性。也有研究得出相反的结果,南德崎等<sup>[9]</sup>的研究发现,在精神分裂症患者的血浆中NO水平明显降低,而cNOS活性升高。这种不一致性可能与入组人群特征、患者病程长短、抗精神病药物应用、首发与慢性期等相关<sup>[26]</sup>,因此要了解NO及其合成酶在精神分裂症患者体内的水平状态还需要在大样本和纵向随访中进一步研究。虽然未发现患者血浆iNOS活性与对照组之间有差异,但在动物研究中,精神分裂症模型小鼠脑中小胶质细胞活化和iNOS免疫染色增加,且应用iNOS拮抗剂或氯氮平可逆转小胶质细胞活化和iNOS增加<sup>[27-28]</sup>。iNOS在精神分裂症的病理机制中的作用以及对精神分裂症患者的临床症状和认知功能的影响还需要进一步探讨。

在NO水平与患者的认知功能相关性分析中,发现NO水平越高的患者在认知功能中的言语功能方面表现越差。同样,高NO浓度组患者的言语功能评分也显著低于低NO浓度组患者。国内有研究发现,精神分裂症患者的NO水平与认知功能呈负相关,无抽搐电休克治疗可以降低患者体内的NO水平<sup>[19]</sup>。动物研究发现,NO水平升高时可以过度激活小鼠体内的NMDA受体,从而损害小鼠的学习和记忆功能<sup>[23]</sup>。本研究未发现iNOS和cNOS活性与患者的认知功能之间有关联性,尽管在动物研究中发现抑制cNOS活性可以影响学习和(或)记忆功能<sup>[29-30]</sup>及降低iNOS活力,提高小鼠的工作记忆和再认记忆<sup>[27,31]</sup>。因为收集脑脊液标本的困难性,

故本研究所检测指标都来自外周血液,外周对NO、iNOS和cNOS活性有干扰的混杂因素较多,这些对本研究的结果可能会有一定影响。

本研究仍有以下不足,采用横断面设计研究,无法判断这些结果潜在机制的因果过程;样本量较小,在今后的研究中需扩大样本量进行全面分析;未能同时纳入首发未服药精神分裂症患者进行比较,故疾病病程及抗精神病药物对氧化应激指数及认知功能的影响还需进一步探索;未纳入女性精神分裂症患者,故研究结果不能代表整个患者人群,未来纳入女性精神分裂症患者进一步研究。

综上所述,尽管精神分裂症和NO代谢之间的关系仍然存在争议,本研究结果还是揭示了NO及NOS与精神分裂症患者的疾病严重程度以及认知功能损害之间可能存在一定的关联性。氧化应激机制可能在精神分裂症的发病机制和患者的临床转归中有一定作用,这为将来通过改善患者体内过高的氧化应激状态,从而影响患者的临床疗效和预后提供一定的理论依据。

**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** 构思与设计为张晓斌、杨曼,资料收集与分析为闫琳雅、刘栋梁、时金艳,文献调研、整理为杨海东,论文撰写为杨曼,论文修订为张晓斌

## 参 考 文 献

- [1] Mccutcheon R, Reis Marques T, Howes OJJP. Schizophrenia-an overview[J]. JAMA Psychiatry, 2020, 77(2): 201-210. DOI: 10.1001/jamapsychiatry.2019.3360.
- [2] Asevedo E, Gadelha A, Noto C, et al. Impact of peripheral levels of chemokines, BDNF and oxidative markers on cognition in individuals with schizophrenia[J]. J Psychiatr Res, 2013, 47(10): 1376-1382. DOI: 10.1016/j.jpsychires.2013.05.032.
- [3] Uptegrove R, Khandaker GM. Cytokines, oxidative stress and cellular markers of inflammation in schizophrenia[J]. Curr Top Behav Neurosci, 2020, 44: 49-66. DOI: 10.1007/7854\_2018\_88.
- [4] Minutolo G, Petralia A, Dipasquale S, et al. Nitric oxide in patients with schizophrenia: the relationship with the severity of illness and the antipsychotic treatment[J]. Expert Opin Pharmacother, 2012, 13(14): 1989-1997. DOI: 10.1517/14656566.2012.713346.
- [5] Bernstein HG, Bogerts B, Keilhoff G. The many faces of nitric oxide in schizophrenia. A review[J]. Schizophr Res, 2005, 78(1): 69-86. DOI: 10.1016/j.schres.2005.05.019.
- [6] Nasyrova RF, Ivashchenko DV, Ivanov MV, et al. Role of nitric oxide and related molecules in schizophrenia pathogenesis: biochemical, genetic and clinical aspects[J]. Front Physiol, 2015, 6: 139. DOI: 10.3389/fphys.2015.00139.
- [7] Esshili A, Manitz MP, Freund N, et al. Induction of inducible nitric oxide synthase expression in activated microglia and astrocytes following pre- and postnatal immune challenge in an

- animal model of schizophrenia[J]. *Eur Neuropsychopharmacol*, 2020, 35: 100-110. DOI: 10.1016/j.euroneuro.2020.04.002.
- [ 8 ] Chien YL, Hwu HG, Hwang TJ, et al. Clinical implications of oxidative stress in schizophrenia: acute relapse and chronic stable phase[J]. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*, 2020, 99: 109868. DOI: 10.1016/j.euroneuro.2020.04.002.
- [ 9 ] 南德崎, 杜亮, 杨四学, 等. 精神分裂症患者治疗前后血清 NO/NOS、TNF- $\alpha$  检测的临床意义[J]. *放射免疫学杂志*, 2007, 20(6): 506-508. DOI: 10.3969/j.issn.1008-9810.2007.06.015.
- Nan DQ, Du L, Yang SX, et al. Clinical significance of measurement of serum NO/NOS and TNF- $\alpha$  levels after treatment in patients with schizophrenia[J]. *Journal of Radioimmunology*, 2007, 20(6): 506-508.
- [ 10 ] 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]. *Natl Med J Chin*, 2019, 99(1): 9-13.
- [ 11 ] 美国精神医学学会. 精神障碍诊断与统计手册(第5版)(DSM-V) [M]. 张道龙, 译. 5版. 北京: 北京大学出版社, 2016.767.
- [ 12 ] Cheng Y, Wu W, Wang J, et al. Reliability and validity of the Repeatable Battery for the Assessment of Neuropsychological Status in community-dwelling elderly[J]. *Arch Med Sci*, 2011, 7(5): 850-857. DOI: 10.5114/aoms.2011.25561.
- [ 13 ] Akyol O, Herken H, Uz E, et al. The indices of endogenous oxidative and antioxidative processes in plasma from schizophrenic patients. The possible role of oxidant/antioxidant imbalance[J]. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*, 2002, 26(5): 995-1005. DOI: 10.1016/s0278-5846(02)00220-8.
- [ 14 ] 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.
- [ 15 ] Dorofeikova M, Neznanov N, Petrova N. Cognitive deficit in patients with paranoid schizophrenia: its clinical and laboratory correlates[J]. *Psychiatry Res*, 2018, 262: 542-548. DOI: 10.1016/j.psychres.2017.09.041.
- [ 16 ] Martinez-Cengotitabengoa M, Mac-Dowell KS, Leza JC, et al. Cognitive impairment is related to oxidative stress and chemokine levels in first psychotic episodes[J]. *Schizophr Res*, 2012, 137(1/3): 66-72. DOI: 10.1016/j.schres.2012.03.004.
- [ 17 ] Zhang XY, Chen DC, Xiu MH, et al. Cognitive function, plasma MnSOD activity, and MnSOD Ala-9Val polymorphism in patients with schizophrenia and normal controls[J]. *Schizophr Bull*, 2014, 40(3): 592-601. DOI: 10.1093/schbul/sbt045.
- [ 18 ] Tao Q, Miao Y, Li H, et al. Insulin resistance and oxidative stress: in relation to cognitive function and psychopathology in drug-naive, first-Episode drug-free schizophrenia[J]. *Front Psychiatry*, 2020, 11: 537280. DOI: 10.3389/fpsy.2020.537280.
- [ 19 ] 张炳奎, 李艳, 杨雪梅, 等. 无抽搐电休克治疗对精神分裂症患者认知功能及其氧化自由基清除剂的影响[J]. *临床与病理杂志*, 2020, 40(2): 398-402. DOI: 10.3978/j.issn.2095-6959.2020.02.023.
- Zhang BK, Li Y, Yang XM, et al. Effect of modified electroconvulsive therapy on the cognitive function and oxygen free radicals in schizophrenic patients[J]. *J Clin Pathol Res*, 2020, 40(2): 398-402.
- [ 20 ] 左代英. NMDA受体拮抗剂诱导的精神分裂症动物模型的谷氨酸能机制与氧化应激的相关性研究[D]. 沈阳: 沈阳药科大学, 2006.
- [ 21 ] Maia-De-Oliveira JP, Trzesniak C, Oliveira IR, et al. Nitric oxide plasma/serum levels in patients with schizophrenia: a systematic review and meta-analysis[J]. *Braz J Psychiatry*, 2012, 34 Suppl 2: S149-S155. DOI: 10.1016/j.rbp.2012.07.001.
- [ 22 ] An H, Du X, Huang X, et al. Obesity, altered oxidative stress, and clinical correlates in chronic schizophrenia patients[J]. *Transl Psychiatry*, 2018, 8(1): 258. DOI: 10.1038/s41398-018-0303-7.
- [ 23 ] Walton JC, Selvakumar B, Weil ZM, et al. Neuronal nitric oxide synthase and NADPH oxidase interact to affect cognitive, affective, and social behaviors in mice[J]. *Behav Brain Res*, 2013, 256: 320-327. DOI: 10.1016/j.bbr.2013.08.003.
- [ 24 ] Xing G, Chavko M, Zhang L X, et al. Decreased calcium-dependent constitutive nitric oxide synthase (cNOS) activity in prefrontal cortex in schizophrenia and depression[J]. *Schizophr Res*, 2002, 58(1): 21-30. DOI: 10.1016/s0920-9964(01)00388-7.
- [ 25 ] Yang YJ, Xiong JW, Zhao Y, et al. Increased plasma asymmetric dimethylarginine is associated with cognitive deficits in patients with schizophrenia[J]. *Psychiatry Res*, 2016, 246: 480-484. DOI: 10.1016/j.psychres.2016.10.015.
- [ 26 ] Zhang XY, Chen DC, Xiu MH, et al. Clinical symptoms and cognitive impairment associated with male schizophrenia relate to plasma manganese superoxide dismutase activity: a case-control study[J]. *J Psychiatr Res*, 2013, 47(8): 1049-1053. DOI: 10.1016/j.jpsychires.2013.03.014.
- [ 27 ] Ribeiro B, Do Carmo M, Freire R, et al. Evidences for a progressive microglial activation and increase in iNOS expression in rats submitted to a neurodevelopmental model of schizophrenia: reversal by clozapine[J]. *Schizophr Res*, 2013, 151(1/3): 12-19. DOI: 10.1016/j.schres.2013.10.040.
- [ 28 ] Zheng L, Ding J, Wang J, et al. Effects and mechanism of action of inducible nitric oxide synthase on apoptosis in a rat model of cerebral ischemia-reperfusion injury[J]. *Anat Rec (Hoboken)*, 2016, 299(2): 246-255. DOI: 10.1002/ar.23295.
- [ 29 ] Koylu EO, Kanit L, Taskiran D, et al. Effects of nitric oxide synthase inhibition on spatial discrimination learning and central DA2 and mACh receptors[J]. *Pharmacol Biochem Behav*, 2005, 81(1): 32-40. DOI: 10.1016/j.pbb.2005.02.008.
- [ 30 ] Rickard NS, Gibbs ME, Ng KT. Inhibition of the endothelial isoform of nitric oxide synthase impairs long-term memory formation in the chick[J]. *Learn Mem*, 1999, 6(5): 458-466. DOI: 10.1101/lm.6.5.458.
- [ 31 ] Lafioniatis A, Orfanidou MA, Papadopoulou ES, et al. Effects of the inducible nitric oxide synthase inhibitor aminoguanidine in two different rat models of schizophrenia[J]. *Behav Brain Res*, 2016, 309: 14-21. DOI: 10.1016/j.bbr.2016.04.043.

(收稿日期: 2021-08-24)

(本文编辑: 赵金鑫)