

# 男性慢性精神分裂症患者氧化应激标志物与烟酸反应敏感度的相关性研究

江飞 杨海东 杨群 杨小玉 季磊 张晓斌

215000 苏州大学苏州医学院(江飞、杨群、张晓斌); 222003 南京医科大学康达学院附属连云港市第四人民医院精神科(杨海东); 226000 南通市精神卫生中心 南通市第四人民医院精神科(江飞、杨群、杨小玉、季磊); 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.1009-6574.2024.12.006

**【摘要】目的** 探讨男性慢性精神分裂症患者氧化应激标志物与烟酸反应敏感度的相关性。**方法** 本研究为横断面研究。选取2020年1—10月在连云港地区精神专科医院集团住院的男性慢性精神分裂症患者80例作为患者组,同期在连云港市招募年龄、性别、体重指数(BMI)等相匹配40名健康人群作为对照组。收集两组一般资料和临床资料,采用阳性与阴性症状量表(PANSS)对患者组进行精神症状评估。对患者组和对照组进行烟酸皮肤反应测试,以烟酸溶液浓度在0.01 mol/L、10 min、不完全皮肤红斑的烟酸反应分数为标准将患者组分为烟酸低反应组( $n=47$ )与烟酸高反应组( $n=33$ )。测定血浆和血清中与氧化应激和抗氧化能力相关的生物标志物。采用Pearson相关分析和二项Logistic回归分析进行数据分析。**结果** 患者组与对照组的年龄、受教育年限、BMI、吸烟情况及血清一氧化氮(NO)、维生素C水平比较,差异均无统计学意义(均 $P > 0.05$ );患者组皮肤烟酸反应评分、总一氧化氮合酶(TNOS)、原生型一氧化氮合酶(cNOS)、诱导型一氧化氮合酶(iNOS)、血清总抗氧化能力(TAC)、维生素E水平均低于对照组,差异均有统计学意义(均 $P < 0.01$ )。患者TNOS、cNOS、iNOS、TAC、维生素E与PANSS总分及各子量表得分之间无相关性(均 $P > 0.05$ )。烟酸反应低反应组、高反应组和对照组在年龄、受教育年限、BMI、吸烟情况、血清NO及维生素C水平方面比较,差异均无统计学意义(均 $P > 0.05$ );三组间TNOS、cNOS、iNOS、TAC、维生素E水平比较,差异均有统计学意义(均 $P < 0.01$ );低反应组和高反应组在氯丙嗪等效剂量、病程和起病年龄方面比较,差异均无统计学意义(均 $P > 0.05$ )。Bonferroni结果显示,低反应组( $P < 0.001$ )、高反应组( $P=0.002$ )TNOS均低于对照组,差异均有统计学意义。低反应组与对照组之间iNOS比较,差异有统计学意义( $P < 0.001$ )。低反应组、高反应组cNOS均低于对照组,差异有统计学意义( $P < 0.001$ )。低反应组与高反应组( $P < 0.001$ ),低反应组与对照组( $P=0.041$ ),高反应组与对照组( $P=0.003$ )TAC比较差异均有统计学意义。Logistic回归分析结果显示,在控制了年龄、教育、BMI、吸烟、病程、发病年龄和氯丙嗪等效剂量后,TAC是慢性男性精神分裂症患者皮肤烟酸反应的风险因素( $OR=1.023$ , 95%CI: 1.012 ~ 1.034,  $P < 0.001$ )。**结论** 男性慢性精神分裂症患者氧化应激及烟酸皮肤反应存在异常,提示氧化应激和烟酸皮肤反应可能在精神分裂症病理生理机制中起到一定作用。

**【关键词】** 慢性精神分裂症; 男性; 氧化应激; 烟酸皮肤反应

**Association between oxidative stress markers and niacin sensitivity in male patients with chronic schizophrenia** Jiang Fei, Yang Haidong, Yang Qun, Yang Xiaoyu, Ji Lei, Zhang Xiaobin  
Suzhou Medical College of Soochow University, Suzhou 215000, China (Jiang F, Yang Q, Zhang XB);  
Psychiatry Department, the Fourth People's Hospital of Lianyungang, Kangda College of Nanjing Medical University, Lianyungang 222003, China (Yang HD); Psychiatry Department, Nantong Mental Health Center, Nantong Fourth People's Hospital, Nantong 226000, China (Jiang F, Yang Q, Yang XY, Ji L); Psychiatry Department, Suzhou Guangji Hospital, Soochow University, Suzhou 215137, China (Zhang XB)  
Corresponding author: Zhang Xiaobin, Email: zhangxiaobim@163.com

**【Abstract】 Objective** To explore the association between oxidative stress markers and niacin sensitivity in male patients with chronic schizophrenia. **Methods** A cross-sectional study was conducted.

From January to October 2020, 80 male patients with chronic schizophrenia admitted to the Psychiatric Hospital of Lianyungang were selected as patient group, and 40 healthy individuals matched in age, gender, body mass index (BMI) and so on were recruited as control group in Lianyungang during the same period. Two groups of general and clinical data were collected, and Positive and Negative Syndrome Scale (PANSS) was used to evaluate psychiatric symptoms of patient group. The niacin skin reaction test was implemented in patients and control group, and the patients were divided into niacin low reaction group ( $n=47$ ) and niacin high reaction group ( $n=33$ ) based on the niacin reaction score of the niacin solution concentration of 0.01 mol/L, 10 minutes, and incomplete skin erythema. Biomarkers related to oxidative stress and antioxidant capacity were measured in plasma and serum. Pearson correlation and binomial Logistic regression were used for data analysis. **Results** There were no statistically significant differences in age, education level, BMI, smoking, and serum nitric oxide (NO) and vitamin C between patient group and control group (all  $P > 0.05$ ). Skin niacin response scores, total nitric oxide synthase (TNOS), constitutive nitric oxide synthase (cNOS), inducible nitric oxide synthase (iNOS), total antioxidant capacity (TAC), and vitamin E of patient group were lower than that of control group, and the differences were statistically significant (all  $P < 0.01$ ). There was no association between TNOS, cNOS, iNOS, TAC, vitamin E and the total score and sub-scale scores of PANSS, and the differences were not statistically significant (all  $P > 0.05$ ). There was no statistically significant difference in age, education level, BMI, smoking, serum NO and vitamin C between niacin low reaction group, niacin high reaction group, and control group (all  $P > 0.05$ ). The differences in TNOS, cNOS, iNOS, TAC, and vitamin E among the three groups were statistically significant (all  $P < 0.01$ ). There was no statistically significant difference between niacin low reaction group and niacin high reaction group in terms of chlorpromazine equivalent dose, disease duration, and onset age (all  $P > 0.05$ ). Bonferroni results showed that TNOS of niacin low reaction group ( $P < 0.001$ ) and niacin high reaction group ( $P=0.002$ ) were lower than that of control group. The difference in iNOS between niacin low reaction group and control group was statistically significant ( $P < 0.001$ ). cNOS activity of niacin low reaction group and niacin high reaction group were lower than that of control group ( $P < 0.001$ ). There were statistically significant differences in TAC between niacin low reaction group and niacin high reaction group ( $P < 0.001$ ), niacin low reaction group and control group ( $P=0.041$ ), and niacin high reaction group and control group ( $P=0.003$ ). Logistic regression analysis showed that after controlling for age, education level, BMI, smoking, disease duration, onset age, and chlorpromazine equivalent dose, TAC was a risk factor for skin niacin reaction in male patients with chronic schizophrenia, and the differences were statistically significant [ $OR=1.023$ , 95% $CI$ : 1.012–1.034,  $P < 0.001$ ]. **Conclusions** Male patients with chronic schizophrenia exhibit abnormal oxidative stress and niacin skin reaction, suggesting that oxidative stress and niacin skin reaction may play a role in the pathological and physiological mechanisms of schizophrenia.

**【 Key words 】** Chronic schizophrenia; Male; Oxidative stress; Niacin skin reaction

精神分裂症是一种严重的精神障碍,其特征是高度致残性、显著的异质性、发病隐匿性、病程迁延和慢性病倾向<sup>[1]</sup>。越来越多的证据表明,精神分裂症患者存在氧化应激通路的异常激活<sup>[2]</sup>,且烟酸皮肤反应的异常表现可能在基因层面<sup>[3]</sup>存在着缺陷或改变。既往研究表明,与健康对照组相比,精神分裂症患者对烟酸反应的敏感性较低<sup>[4]</sup>,其潜在机制与炎症反应异常<sup>[5]</sup>、氧化应激异常改变、脂肪酸代谢机制破坏有关<sup>[6]</sup>,这3种机制相互影响、相互关联。氧化应激是氧化活性物质导致氧化还原不平衡的状态,而氧化还原平衡由抗氧化酶和非抗氧化酶(维生素C、维生素E等)共同维持<sup>[7]</sup>。一氧化氮(NO)作为气态神经递质,与氧化应激和活性氧的产生有关。有研究发现,烟酸皮肤反应与炎症细胞因子、氧化应激、花生四烯酸、磷脂酶、烟酸-环氧化酶-前列腺素通路蛋白表达水平异常有关<sup>[8]</sup>,也与小胶质细胞的激活和神经元死亡有关<sup>[5,9]</sup>。但其中具体的机制仍不清楚,有研究认为,氧化应激、炎

症反应之间的“恶性循环”共同参与了精神分裂症的病理生理机制,导致病程迁延、预后不佳。有研究表明,长期住院治疗的精神分裂症患者中,男性多于女性,而且男性患者起病更早,临床症状更严重<sup>[10]</sup>。同时,精神分裂症患者在氧化应激参数等方面存在性别差异<sup>[11]</sup>。因此,本研究检测男性慢性精神分裂症患者NO,参与合成NO的总一氧化氮合酶(total nitric oxide synthase, TNOS)、原生型一氧化氮合酶(constitutive nitric oxide synthase, cNOS)、诱导型一氧化氮合酶(inducible nitric oxide synthase, iNOS)以及参与氧化应激系统的血清总抗氧化能力(total antioxidant capacity, TAC)、维生素E、维生素C与烟酸反应敏感度,并进一步探究上述生物学指标与烟酸皮肤反应及与精神病理症状之间的关系。

#### 一、对象与方法

1.研究对象:本研究为横断面研究。选取2020年1—10月在连云港地区精神专科医院集团(连云港市第四人民医院、赣榆区康复医院、东海县精神

病院、灌云县精神病医院)住院的男性慢性精神分裂症患者80例作为患者组。纳入标准:(1)符合DSM-5中精神分裂症的诊断标准<sup>[12]</sup>;(2)年龄20~60岁,汉族;(3)诊断精神分裂症至少5年,且病情稳定;(4)稳定剂量的抗精神病药物治疗至少1年。排除标准:(1)患有严重的躯体疾病;(2)近10 d服用过非甾体类抗炎药物。同期招募本地区在年龄、性别、体重指数(body mass index, BMI)、吸烟情况、受教育情况等与患者组相匹配的健康人群40名为健康对照组。排除既往有精神疾病及精神疾病家族史、物质滥用史、神经系统疾病史者。所有受试者或其监护人均对本研究知情同意并签署知情同意书。本研究获得连云港市第四人民医院伦理委员会审核批准(伦理审批号:2019LSYYXLL-P06)。

2.方法:(1)收集一般人口学资料和临床资料。采用自制一般人口学统计表收集患者组和对照组姓名、性别、年龄、吸烟情况、受教育年限,测量身高、体重,并计算BMI。患者组同时收集首次发病年龄、病程、治疗用药情况,所有药物剂量换算为氯丙嗪等效剂量。(2)临床症状严重程度。使用PANSS评估患者组临床症状严重程度。PANSS广泛用于测量成人精神分裂症患者的精神症状的严重程度,包括阳性症状(P)、阴性症状(N)、一般精神病理学症状(G)3个独立子量表,共30个项目,每个项目得分根据精神症状的严重程度逐渐增加,评分为1~7分,总分30~210分。PANSS总量表和子量表得分越高表明精神症状越严重<sup>[13-14]</sup>。(3)血液学指标。包括NO、TNOS、cNOS、iNOS、TAC、维生素E、维生素C。采用抗凝管采集入组患者清晨空腹静脉血,以3 000 r/min离心15 min,由南京建成生物工程公司协助完成。(4)测量皮肤烟酸敏感度。将直径0.9 cm的滤纸片分别浸入4种不同浓度(0.000 1、0.001、0.01、0.1 mol/L)的烟酸溶液中,然后依照浓度由低到高顺序,将这些滤纸片贴于参与者的前臂直至肘部,每片保留时间为1 min。移除后,在第5、10、15、20分钟分别对应的时间点观察并记录皮肤出现的红晕反应,同时进行拍照留存。评分标准:皮肤没有反应记为0分,呈现部分皮肤红斑记为1分,表现为红斑完全覆盖滤纸片面积则记为2分,如果红斑超过滤纸片的覆盖面积则记为3分<sup>[15]</sup>。不同浓度和不同时间下获得的烟酸评分相加为总分。烟酸反应强弱标准:以烟酸溶液浓度在0.01 mol/L、10 min、不完全皮肤红斑的烟酸反应分数为标准,其中烟酸低反应组为0或1分,烟酸高反应组为2或3分<sup>[16]</sup>。

3.统计学方法:采用SPSS 19.0统计软件进行数据处理。采用Shapiro-Wilk方法进行正态分布检验,符合正态分布的计量资料采用均数 $\pm$ 标准差( $\bar{x} \pm s$ )表示,两组间比较采用独立样本 $t$ 检验,多组间比较采用方差分析,并进行事后两两比较,Bonferroni校正用于调整多重比较。非正态分布的计量资料采用中位数和四分位数 $[M(P_{25}, P_{75})]$ 表示,两组间比较使用Mann-Whitney  $U$ 检验。计数资料用频数、百分数(%)表示,组间比较采用 $\chi^2$ 检验。采用Pearson相关分析评估TNOS、iNOS、cNOS、TAC、维生素E、维生素C与PANSS总分及各子量表得分之间的相关性。采用二项Logistic回归分析探讨患者皮肤烟酸反应影响因素。双侧检验,以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

## 二、结果

1.两组一般人口学资料和临床资料比较:患者组与对照组的年龄、受教育年限、BMI、吸烟情况及血清NO、维生素C水平比较,差异均无统计学意义(均 $P > 0.05$ );两组皮肤烟酸反应评分、TNOS、iNOS、cNOS、TAC、维生素E水平比较,差异均有统计学意义(均 $P < 0.01$ )。见表1。

2.男性慢性精神分裂症患者TNOS、cNOS、iNOS、TAC、维生素E水平与临床症状严重程度相关性分析:结果显示,患者TNOS、cNOS、iNOS、TAC、维生素E与PANSS总分及各子量表分之间无相关性(均 $P > 0.05$ ),见表2。

3.患者组中烟酸高反应组、低反应组和对照组的一般人口学资料和临床资料比较:患者组分为低反应组47例和高反应组33例。结果显示,低反应组、高反应组和对照组在年龄、受教育年限、BMI、吸烟情况、NO及维生素C水平方面比较,差异均无统计学意义(均 $P > 0.05$ );三组间TNOS、cNOS、iNOS、TAC、维生素E水平比较,差异均有统计学意义(均 $P < 0.01$ );低反应组和高反应组在氯丙嗪等效剂量、病程和起病年龄方面比较,差异均无统计学意义(均 $P > 0.05$ )。进一步行组间比较,Bonferroni结果显示,低反应组、高反应组与对照组血清NO和维生素C水平比较,差异均无统计学意义(均 $P > 0.05$ );低反应组(均 $P < 0.001$ )、高反应组( $P=0.002$ )TNOS与对照组比较,差异均有统计学意义;低反应组与高反应组比较差异无统计学意义( $P=0.230$ )。低反应组与对照组之间iNOS比较差异有统计学意义( $P < 0.001$ ),低反应组与高反应组( $P=0.059$ )、高反应组与对照组( $P=0.264$ )之间

表1 男性慢性精神分裂症患者组和对照组一般人口学资料和临床资料比较

项目	患者组(n=80)	对照组(n=40)	t/χ <sup>2</sup> /Z值	P值
年龄(岁, $\bar{x} \pm s$ )	40.63 ± 9.80	39.0 ± 7.89	0.905	0.364
受教育年限(年, $\bar{x} \pm s$ )	8.95 ± 3.16	9.68 ± 2.20	-1.301	0.196
BMI(kg/m <sup>2</sup> , $\bar{x} \pm s$ )	24.51 ± 3.66	25.51 ± 2.66	-1.531	0.128
吸烟[例(%)]	42(52.5)	15(37.5)	2.046	0.121
病程(年, $\bar{x} \pm s$ )	13.75 ± 8.01	-	-	-
起病年龄(岁, $\bar{x} \pm s$ )	26.86 ± 8.68	-	-	-
氯丙嗪等效剂量(mg/d, $\bar{x} \pm s$ )	687.14 ± 312.24	-	-	-
PANSS-P(分, $\bar{x} \pm s$ )	11.03 ± 4.55	-	-	-
PANSS-N(分, $\bar{x} \pm s$ )	17.83 ± 7.18	-	-	-
PANSS-G(分, $\bar{x} \pm s$ )	29.24 ± 6.37	-	-	-
PANSS 总分(分, $\bar{x} \pm s$ )	58.09 ± 14.90	-	-	-
皮肤烟酸反应评分[0.01 mmol/L, 10 min; 分, $M(P_{25}, P_{75})$ ]	1(1, 2)	2(2, 3)	-6.554	<0.001
NO(μmol/L, $\bar{x} \pm s$ )	56.49 ± 14.40	61.62 ± 20.71	-1.581	0.116
TNOS(U/ml, $\bar{x} \pm s$ )	2.99 ± 0.81	3.90 ± 0.93	-5.485	<0.001
iNOS(U/ml, $\bar{x} \pm s$ )	1.64 ± 0.54	2.03 ± 0.56	-3.649	<0.001
cNOS(U/ml, $\bar{x} \pm s$ )	1.35 ± 0.40	1.87 ± 0.50	-6.195	<0.001
TAC(μmol/L, $\bar{x} \pm s$ )	682.62 ± 125.39	803.14 ± 114.16	-5.110	<0.001
维生素E(μg/mL, $\bar{x} \pm s$ )	9.28 ± 3.76	13.28 ± 5.42	-4.716	<0.001
维生素C(μg/ml, $\bar{x} \pm s$ )	19.90 ± 7.48	19.80 ± 6.81	0.074	0.941

注: BMI 体重指数; PANSS-P 阳性与阴性症状量表阳性症状子量表; PANSS-N 阳性与阴性症状量表阴性症状子量表; PANSS-G 阳性与阴性症状量表中一般精神病理学症状子量表; NO 一氧化氮; TNOS 总一氧化氮合酶; iNOS 诱导型一氧化氮合酶; cNOS 原生型一氧化氮合酶; TAC 总抗氧化能力

表2 80例男性慢性精神分裂症患者TNOS、iNOS、cNOS、TAC、维生素E水平与临床症状严重程度相关性分析(r值)

项目	PANSS-P	PANSS-N	PANSS-G	PANSS 总分
TNOS	0.182	0.055	0.188	0.162
iNOS	0.145	0.033	0.155	0.126
cNOS	0.176	0.069	0.175	0.162
TAC	0.064	0.042	-0.039	0.023
维生素E	-0.067	-0.088	-0.134	-0.120

注: 均 $P > 0.05$ ; TNOS 总一氧化氮合酶; iNOS 诱导型一氧化氮合酶; cNOS 原生型一氧化氮合酶; TAC 总抗氧化能力; PANSS-P 阳性与阴性症状量表中阳性症状子量表; PANSS-N 阳性与阴性症状量表中阴性症状子量表; PANSS-G 阳性与阴性症状量表中一般精神病理学症状子量表

差异均无统计学意义。cNOS活力低反应组与高反应组之间差异无统计学意义( $P > 0.05$ ), 低反应组、高反应组均与对照组比较差异有统计学意义( $P < 0.001$ )。TAC低反应组与高反应组( $P < 0.001$ ), 低反应组与对照组( $P = 0.041$ ), 高反应组与对照组( $P = 0.003$ )比较差异均有统计学意义。见表3。

4. 男性慢性精神分裂症患者皮肤烟酸反应风险因素分析: 以皮肤烟酸反应(采用二分类变量赋值, 低反应组赋值1, 高反应组赋值0)为因变量, 以TAC为自变量进行Logistic回归分析, 同时将年龄、教育、BMI、吸烟、病程、发病年龄、氯丙嗪等效剂量、NO、

TNOS、iNOS、cNOS、维生素E、维生素C纳入分析, 结果显示, TAC是男性慢性精神分裂症患者皮肤烟酸反应的风险因素( $\beta = 0.023$ ,  $SE = 0.005$ , Wald  $\chi^2 = 17.366$ ,  $P < 0.001$ ,  $OR = 1.023$ ,  $95\%CI: 1.012 \sim 1.034$ )。

讨论 本研究通过对男性慢性精神分裂症患者的氧化应激相关生物标志物进行分析结果发现, 与健康人群比较, 男性慢性精神分裂症患者的血浆TNOS、cNOS、iNOS活性、血清维生素E含量及TAC均明显降低, 表明男性慢性精神分裂症患者氧化应激系统功能减弱。进一步分析显示, TNOS、iNOS、cNOS、TAC、维生素E水平与皮肤烟酸反应具有一定相关性, 提示这些生物标志物可能参与了调控烟酸皮肤反应的机制。尤其是TAC水平被发现是区分皮肤烟酸反应高低反应组的风险因素, 提示TAC可能在精神分裂症患者的生理反应中发挥重要作用。

本研究结果显示, 患者组TNOS、iNOS、cNOS活性均低于对照组, 差异均有统计学意义(均 $P < 0.01$ ), 说明与健康人群比较, 男性慢性精神分裂症患者血浆TNOS、cNOS、iNOS活性显著降低, 这一结果与相关研究结果一致。有学者发现, 在精神分裂症患者的脑脊液、死后大脑尸检<sup>[17]</sup>以及动物实验中<sup>[18]</sup>, 均发现存在NOS降低。Wratten等<sup>[19]</sup>及Tang等<sup>[20]</sup>应用遗传学研究发现NOS相关基因单核苷酸多态性

表3 男性慢性精神分裂症患者组中烟酸低反应组、高反应组和对照组一般人口学资料和临床资料比较

项目	低反应组(n=47)	高反应组(n=33)	对照组(n=40)	F/χ <sup>2</sup> 值	P值
年龄(岁, $\bar{x} \pm s$ )	41.66 ± 11.20	39.15 ± 7.29	39.0 ± 7.89	1.137	0.340
受教育年限(年, $\bar{x} \pm s$ )	8.68 ± 3.12	9.33 ± 3.22	9.68 ± 2.20	1.345	0.264
BMI(kg/m <sup>2</sup> , $\bar{x} \pm s$ )	24.00 ± 3.80	25.24 ± 3.37	25.51 ± 2.67	2.521	0.085
吸烟[例(%)]	25(53.2)	17(51.5)	15(37.5)	2.428	0.297
氯丙嗪等效剂量(mg/d, $\bar{x} \pm s$ )	674.83 ± 309.00	704.67 ± 320.80	-	0.175	0.677
病程(年, $\bar{x} \pm s$ )	14.45 ± 8.43	12.76 ± 7.39	-	0.861	0.356
起病年龄(岁, $\bar{x} \pm s$ )	27.19 ± 9.47	26.39 ± 7.53	-	0.162	0.688
PANSS P(分, $\bar{x} \pm s$ )	10.91 ± 4.58	11.18 ± 4.57	-	0.066	0.798
PANSS N(分, $\bar{x} \pm s$ )	17.81 ± 7.11	17.85 ± 7.28	-	0.001	0.981
PANSS G(分, $\bar{x} \pm s$ )	29.15 ± 6.52	29.36 ± 6.25	-	0.022	0.883
PANSS 总分(分, $\bar{x} \pm s$ )	57.87 ± 14.90	58.39 ± 15.13	-	0.023	0.879
NO(μmol/L, $\bar{x} \pm s$ )	55.73 ± 14.67	57.58 ± 14.15	61.62 ± 20.71	1.360	0.261
TNOS(U/ml, $\bar{x} \pm s$ )	2.85 ± 0.76 <sup>f</sup>	3.20 ± 0.86 <sup>g</sup>	3.90 ± 0.93	16.916	<0.001
iNOS(U/ml, $\bar{x} \pm s$ )	1.52 ± 0.53 <sup>h</sup>	1.81 ± 0.51 <sup>hi</sup>	2.03 ± 0.56	9.718	<0.001
cNOS(U/ml, $\bar{x} \pm s$ )	1.33 ± 0.37 <sup>h</sup>	1.39 ± 0.44 <sup>hk</sup>	1.87 ± 0.50	19.231	<0.001
TAC(μmol/L, $\bar{x} \pm s$ )	746.89 ± 115.83 <sup>j</sup>	591.09 ± 69.43 <sup>jk</sup>	803.14 ± 114.16	39.216	<0.001
维生素E(μg/mL, $\bar{x} \pm s$ )	8.92 ± 4.09	9.79 ± 3.23 <sup>n</sup>	13.28 ± 5.42	11.474	<0.001
维生素C(μg/mL, $\bar{x} \pm s$ )	18.87 ± 7.35	21.37 ± 7.53	19.80 ± 6.81	1.157	0.318

注: 与低反应组比较, <sup>a</sup>P=0.230, <sup>b</sup>P=0.059, <sup>c</sup>P>0.05, <sup>d</sup>P<0.001, <sup>e</sup>P>0.05; 与对照组比较, <sup>f</sup>P<0.001, <sup>g</sup>P=0.002, <sup>h</sup>P<0.001, <sup>i</sup>P=0.264, <sup>j</sup>P=0.041, <sup>k</sup>P=0.003; PANSS-P 阳性与阴性症状量表阳性症状子量表; PANSS-N 阳性与阴性症状量表阴性症状子量表; PANSS-G 阳性与阴性症状量表中一般精神病理学症状子量表; NO 一氧化氮; TNOS 总一氧化氮合酶; iNOS 诱导型一氧化氮合酶; cNOS 原生型一氧化氮合酶; TAC 总抗氧化能力

与精神分裂症发病密切相关。Yang等<sup>[21]</sup>发现精神分裂症患者NOS的内源性抑制剂(不对称二甲基精氨酸)增加,提示精神分裂症患者NOS活力受到抑制。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>[17-18]</sup>。在一项慢性精神分裂症患者氧化应激指标的相关研究中发现血浆cNOS活性也显著降低<sup>[22]</sup>。研究表明精神分裂症患者血清iNOS水平明显低于对照组,提示精神分裂症患者可能存在iNOS异常表达水平<sup>[23]</sup>。初步研究显示,慢性药物治疗的精神分裂症患者存在氧化还原反应失衡<sup>[24]</sup>;另有研究发现外周血中TNOS浓度的升高往往伴随着脑内TNOS浓度的增加,但并非呈严格的线性关系。在某些病理状态下,如炎症性疾病,外周血中iNOS浓度显著上升,同时脑内iNOS浓度也有相应的升高趋势。然而,对于cNOS,外周血与脑内的浓度关联性相对较弱,可能受到多种因素的调节。进一步的机制研究表明,细胞因子和神经递质的释放可能在协调外周和脑内的NOS浓度方面发挥重要作用<sup>[25]</sup>。以上研究结果表明氧化应激参与了精神分裂症的病理生理机制。NOS是NO的主要合成酶,其活性的降低可能对神经递质、神经保护和神经炎症等多个过程产生影响。cNOS主要在神经细胞中表达,参与正常的神经信号传导,

而iNOS则主要在免疫细胞中表达,与炎症反应密切相关<sup>[26]</sup>。一方面,NOS受抑制后,体内的抗氧化防御系统减弱,进一步加剧氧化应激;另一方面,NOS活性的改变还可能涉及免疫调节系统和慢性炎症,而慢性炎症被认为是精神分裂症的一个重要病理特征<sup>[27]</sup>。但是,虽然NO活性的降低可能预示着NO的生成减少,但本研究中没有发现NO水平的异常,这可能与补偿机制、NO利用效率或清除速率等有关。有研究指出,非NOS依赖的途径可能介入了NO的产生,在精神分裂症患者中,NO可以通过硝酸盐还原等途径被激活,使得NO保持正常,需要进一步研究<sup>[28]</sup>。

本研究结果显示,患者组TAC、维生素E水平均低于对照组,差异均有统计学意义(均P<0.01),说明与健康人群比较,男性慢性精神分裂症患者血清中TAC和维生素E水平降低,这与相关研究结果<sup>[29-33]</sup>一致。有研究表明慢性精神分裂症患者的总抗氧化防御能力可能受损,使他们更容易受到自由基损伤,加剧病情<sup>[29-30]</sup>。Xie等<sup>[31]</sup>研究发现,精神分裂症患者的血浆TAC水平显著降低,并与某些领域的认知障碍有关。一项5年的随访研究报告显示,维生素E水平在精神分裂症急性期升高,而在慢性精神分裂症患者中降低<sup>[32]</sup>。最近的一项研究同样表明在慢性精神分裂症患者中血清TAC及维

生素E水平显著降低<sup>[33]</sup>。TAC和维生素E作为体内重要的抗氧化物质,其水平的降低反映了抗氧化防御能力的下降<sup>[34]</sup>,之前的研究发现这一变化可能导致细胞对氧自由基和其他氧化剂的抵抗力下降<sup>[33]</sup>。值得注意的是,某些抗精神病药物可能与TAC和维生素E代谢有关,从而影响其水平。这些因素共同作用可能导致抗氧化防御系统的减弱并进一步加剧了精神分裂症患者的症状和疾病进程。

本研究结果显示,患者组烟酸反应低反应组、高反应组和对照组TNOS、cNOS、iNOS、TAC、维生素E水平比较,差异均有统计学意义(均 $P < 0.01$ ),说明男性慢性精神分裂症患者TNOS、iNOS、cNOS、TAC、维生素E水平与皮肤烟酸反应强弱有关。这与Al-Chalabi等<sup>[35]</sup>发现精神分裂症患者血清丙二醛浓度升高而TAC降低的结论一致。TAC代表体内所有的抗氧化防御,包括酶类和非酶类抗氧化剂。来自血液血浆的非酶抗氧化剂在对抗氧化应激中起着基本作用<sup>[36-37]</sup>。近些年,TAC与精神分裂症的关系也得到了越来越多的关注。有研究发现,精神分裂症患者体内的抗氧化物质如谷胱甘肽、超氧化物歧化酶等水平较健康人群降低,而脂质过氧化产物丙二醛等升高,提示氧化应激在精神分裂症的发病机制中可能扮演重要角色<sup>[33]</sup>。氧化应激可引起神经元损伤、突触可塑性改变、神经递质失衡等,最终导致精神分裂症的临床症状。维生素E属于传统的非酶类抗氧化剂<sup>[38]</sup>,它是一种断链抗氧化剂,通过中和自由基转化为生育酚自由基。它可以被抗坏血酸还原为 $\alpha$ -生育酚。研究发现生育酚是精神分裂症患者血清中最有效的脂结合链断裂抗氧化剂<sup>[39]</sup>。在慢性受试者中,由于慢性患者氧化应激水平的增加,其水平显著下降。有关烟酸反应的机制研究揭示,烟酸可激活皮肤巨噬细胞上的烟酸受体使细胞膜磷脂中的花生四烯酸释放,从而导致血管舒张,表现为肉眼可见的皮肤红晕反应<sup>[9,15]</sup>。而皮肤烟酸反应异常提示磷脂酶A2-花生四烯酸信号紊乱,更强的抗氧化能力能够对抗氧化应激的影响,进而影响烟酸反应的相关通路,从而在调节烟酸反应敏感度中起到一定的作用。皮肤烟酸反应强弱作为氧化应激状态的外在表现,特别是TNOS、cNOS、TAC的改变,提示了氧化-抗氧化-炎症系统平衡的紊乱可能是精神分裂症发病机理中的一个关键因素。

本研究Logistic回归分析结果显示,在控制了年龄、教育、BMI、吸烟、病程、发病年龄和氯丙嗪等效剂量后,TAC是男性慢性精神分裂症患者皮肤烟酸

反应的风险因素,说明TAC是男性精神分裂症患者皮肤烟酸反应低反应组和高反应组之间的一个重要风险因素。皮肤烟酸反应是一种内源性前列腺素D2的释放反应,可反映机体的炎症状态。既往研究表明,精神分裂症患者存在炎症反应异常,可能与疾病的发生发展有关。而抗氧化能力的降低,可导致氧化应激水平升高,进一步加重炎症反应。因此,TAC水平较低的精神分裂症患者,可能存在更严重的炎症状态,从而表现出较弱的皮肤烟酸反应。

本研究存在以下不足:(1)采用了横断面设计,同时样本量较小,无法判断这些结果潜在机制的因果过程,需要在未来的研究中进行扩展。(2)本研究不包括新诊断的尚未服药的精神分裂症患者或女性精神分裂症患者,限制了代表性。未来的研究应包括这些群体,并进一步探讨病程和抗精神病药物对氧化应激的影响。

综上所述,男性慢性精神分裂症患者皮肤烟酸反应的减弱可能与氧化应激假说有共同的生物学基础,抗氧化剂在烟酸反应中起着一定的作用,即抗氧化能力越强,烟酸反应敏感度越低。精神分裂症患者氧化应激增加会导致其抗氧化剂水平下降,并扰乱其代谢,从而削弱他们对抗日益增长的压力的能力。因此,建议在慢性精神分裂症患者治疗方案中补充抗氧化剂可能是有益的。

**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** 构思与设计为江飞、张晓斌,资料收集与分析为杨群、杨小玉、季磊,文献调研、整理为杨海东,论文撰写为江飞,论文修订为张晓斌

## 参 考 文 献

- [1] Jauhar S, Johnstone M, McKenna PJ. Schizophrenia[J]. Lancet, 2022, 399(10323): 473-486. DOI: 10.1016/S0140-6736(21)01730-X.
- [2] Ermakov EA, Dmitrieva EM, Parshukova DA, et al. Oxidative stress-related mechanisms in schizophrenia pathogenesis and new treatment perspectives[J]. Oxid Med Cell Longev, 2021, 2021: 8881770. DOI: 10.1155/2021/8881770.
- [3] Xu C, Yang X, Sun L, et al. An investigation of calcium-independent phospholipase A2 (iPLA2) and cytosolic phospholipase A2 (cPLA2) in schizophrenia[J]. Psychiatry Res, 2019, 273: 0. DOI: 10.1016/j.psychres.2019.01.095
- [4] Messamore E. The niacin response biomarker as a schizophrenia endophenotype: a status update[J]. Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids, 2018, 136: 95-97. DOI: 10.1016/j.plefa.2017.06.014.
- [5] Ansarey SH. Inflammation and JNK's role in niacin-gpr109a diminished flushed effect in microglial and neuronal cells with relevance to schizophrenia[J]. Front Psychiatry, 2021, 12: 771144. DOI: 10.3389/fpsy.2021.771144.

- [ 6 ] Nadalin S, Jonovska S, Šendula Jengić V, et al. An association between niacin skin flush response and plasma triglyceride levels in patients with schizophrenia[ J ]. *Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids*, 2020, 155: 102084. DOI: 10.1016/j.plefa.2020.102084.
- [ 7 ] Lushchak VI. Free radicals, reactive oxygen species, oxidative stress and its classification[ J ]. *Chem Biol Interact*, 2014, 224: 164-175. DOI: 10.1016/j.cbi.2014.10.016.
- [ 8 ] Nadalin S, Giacometti J, Jonovska S, et al. The impact of PLA2G4A and PTGS2 gene polymorphisms, and red blood cell PUFAs deficit on niacin skin flush response in schizophrenia patients[ J ]. *Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids*, 2013, 88(2): 185-190. DOI: 10.1016/j.plefa.2012.11.005.
- [ 9 ] Messamore E, Hoffman WF, Yao JK. Niacin sensitivity and the arachidonic acid pathway in schizophrenia[ J ]. *Schizophr Res*, 2010, 122(1/3): 248-256. DOI: 10.1016/j.schres.2010.03.025.
- [ 10 ] Mu L, Liang J, Wang H, et al. Sex differences in association between clinical correlates and cognitive impairment in patients with chronic schizophrenia[ J ]. *J Psychiatr Res*, 2020, 131: 194-202. DOI: 10.1016/j.jpsychires.2020.09.003.
- [ 11 ] Wang DM, Chen DC, Wang L, et al. Sex differences in the association between symptoms and superoxide dismutase in patients with never-treated first-episode schizophrenia[ J ]. *World J Biol Psychiatry*, 2021, 22(5): 325-334. DOI: 10.1080/15622975.2020.1805510.
- [ 12 ] 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 ].北京:北京大学出版社, 2016: 767.
- [ 13 ] Alan S, Federico D. Meta-analysis of the positive and Negative Syndrome Scale (PANSS) factor structure[ J ]. *J Psychiatr Res J Psychiatr Res*, 2019, 115: 113-120. DOI: 10.1016/j.jpsychires.2019.05.008.
- [ 14 ] Kay SR, Fiszbein A, Opler LA. The positive and negative syndrome scale (PANSS) for schizophrenia[ J ]. *Schizophr Bull*, 1987, 13(2): 261-276. DOI: 10.1093/schbul/13.2.261.
- [ 15 ] Sun L, Yang X, Jiang J, et al. Identification of the niacin-blunted subgroup of schizophrenia patients from mood disorders and healthy individuals in Chinese Population[ J ]. *Schizophr Bull*, 2018, 44(4): 896-907. DOI: 10.1093/schbul/sbx150.
- [ 16 ] Wang DD, Hu XW, Jiang J, et al. Attenuated and delayed niacin skin flushing in schizophrenia and affective disorders: a potential clinical auxiliary diagnostic marker[ J ]. *Schizophr Res*, 2021, 230: 53-60. DOI: 10.1016/j.schres.2021.02.009.
- [ 17 ] Xing G, Chavko M, Zhang LX, et al. Decreased calcium-dependent constitutive nitric oxide synthase (eNOS) activity in prefrontal cortex in schizophrenia and depression[ J ]. *Schizophr Res*, 2002, 58(1): 21-30. DOI: 10.1016/s0920-9964(01)00388-7.
- [ 18 ] 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.
- [ 19 ] Wratten NS, Memoli H, Huang Y, et al. Identification of a schizophrenia-associated functional noncoding variant in NOS1AP[ J ]. *Am J Psychiatry*, 2009, 166(4): 434-441. DOI: 10.1176/appi.ajp.2008.08081266.
- [ 20 ] Tang W, Huang K, Tang R, et al. Evidence for association between the 5' flank of the NOS1 gene and schizophrenia in the Chinese population[ J ]. *Int J Neuropsychopharmacol*, 2008, 11(8): 1063-1071. DOI: 10.1017/S1461145708008924.
- [ 21 ] 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.
- [ 22 ] 杨曼,杨海东,闫琳雅,等.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[ J ].*神经疾病与精神卫生*, 2022, 22(1): 23-28. DOI: 10.3969/j.issn.1009-6574.2022.01.005. Yang M, Yang HD, Yan LY, et al. Clinical study of plasma nitric oxide and its synthetase activity in male patients with chronic schizophrenia[ J ]. *Journal of Neuroscience and Mental Health*, 2022, 22(1): 23-28.
- [ 23 ] Peng S, Liang C, Deng S, et al. Study on the clinical correlation between the expression of serum TNF- $\alpha$  and iNOS as well as cognitive impairment and disease burden in patients with schizophrenia[ J ]. *Pak J Med Sci*, 2022, 38(7): 1838-1843. DOI: 10.12669/pjms.38.7.5326.
- [ 24 ] Yang M, Li J, Yang H, et al. Cognitive impairment and psychopathology are related to plasma oxidative stress in long term hospitalized patients with chronic schizophrenia[ J ]. *Front Psychiatry*, 2022, 13: 896694. DOI: 10.3389/fpsy.2022.896694.
- [ 25 ] Salter M, Duffy C, Garthwaite J, et al. Ex vivo measurement of brain tissue nitrite and nitrate accurately reflects nitric oxide synthase activity in vivo[ J ]. *J Neurochem*, 1996, 66(4): 1683-1690. DOI: 10.1046/j.1471-4159.1996.66041683.x.
- [ 26 ] Nasyrova RF, Moskaleva PV, Vaiman EE, et al. Genetic Factors of Nitric Oxide's System in Psychoneurologic Disorders[ J ]. *Int J Mol Sci*, 2020, 21(5): 1604. DOI: 10.3390/ijms21051604.
- [ 27 ] Buosi P, Borghi FA, Lopes AM, et al. Oxidative stress biomarkers in treatment-responsive and treatment-resistant schizophrenia patients[ J ]. *Trends Psychiatry Psychother*, 2021, 43(4): 278-285. DOI: 10.47626/2237-6089-2020-0078.
- [ 28 ] Kapil V, Khambata RS, Jones DA, et al. The noncanonical pathway for in vivo nitric oxide generation: the nitrate-nitrite-nitric oxide pathway[ J ]. *Pharmacol Rev*, 2020, 72(3): 692-766. DOI: 10.1124/pr.120.019240.
- [ 29 ] Mishra A, Reeta KH, Sarangi SC, et al. Effect of add-on alpha lipoic acid on psychopathology in patients with treatment-resistant schizophrenia: a pilot randomized double-blind placebo-controlled trial[ J ]. *Psychopharmacology (Berl)*, 2022, 239(11): 3525-3535. DOI: 10.1007/s00213-022-06225-2.
- [ 30 ] Lin CH, Chen YM, Lane HY. Novel treatment for the most resistant schizophrenia: dual activation of NMDA receptor and antioxidant[ J ]. *Curr Drug Targets*, 2020, 21(6): 610-615. DOI: 10.2174/1389450120666191011163539.
- [ 31 ] 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.
- [ 32 ] Solberg DK, Refsum H, Andreassen OA, et al. A five-year follow-up study of antioxidants, oxidative stress and polyunsaturated fatty acids in schizophrenia[ J ]. *Acta Neuropsychiatr*, 2019, 31(4): 202-212. DOI: 10.1017/neu.2019.14.

# 原发性三叉神经痛患者社会疏离感现状及影响因素研究

万雨 阮明慧 杨立强 芦岩

100053 北京,首都医科大学宣武医院疼痛科

通信作者:万雨,Email:feng860121@sohu.com

DOI: 10.3969/j.issn.1009-6574.2024.12.007

**【摘要】目的** 了解原发性三叉神经痛患者社会疏离感现状,并分析影响其社会疏离感的因素。**方法** 本研究为横断面研究。采用便利抽样法,选取2022年1月—2023年5月于首都医科大学宣武医院疼痛科就诊的原发性三叉神经痛患者为研究对象。采用一般资料问卷、一般疏离感量表(GAS)和慢性疾病病耻感量表(SSCI)进行问卷调查,分析原发性三叉神经痛患者的社会疏离感和病耻感得分情况,采用Pearson相关分析来分析社会疏离感与病耻感的相关性,采用多元线性回归分析其社会疏离感的影响因素。本研究共发放256份问卷,有效问卷为248份,问卷有效回收率为96.88%。**结果** 248例患者的GAS总分为(29.69±4.74)分,SSCI总分为(59.60±15.84)分。不同性别、主要照顾者、病程、疼痛程度患者的GAS总分比较,差异均有统计学意义(均 $P < 0.05$ );患者GAS总分与SSCI总分呈正相关( $r=0.372$ ,  $P < 0.001$ )。多元线性回归分析结果显示,主要照顾者(配偶:  $\beta=-1.425$ ,  $P=0.011$ ; 子女:  $\beta=-1.384$ ,  $P=0.026$ )、病程( $\beta=2.363$ ,  $P < 0.001$ )、疼痛程度( $\beta=2.437$ ,  $P < 0.001$ )、SSCI总分( $\beta=0.075$ ,  $P < 0.001$ )是原发性三叉神经痛患者社会疏离感的影响因素,共解释总变异的45.7%。**结论** 原发性三叉神经痛患者存在社会疏离感,主要照顾者为父母、病程、疼痛程度、病耻感对患者的社会疏离感有影响。

**【关键词】** 原发性三叉神经痛; 社会疏离感; 病耻感; 影响因素

**基金项目:** 北京市医院管理中心重点医学专业发展计划(ZYLX202134)

## Status quo and influencing factors of social alienation in patients with primary trigeminal neuralgia

Wan Yu, Ruan Minghui, Yang Liqiang, Lu Yan

Department of Pain, Xuanwu Hospital, Capital Medical University, Beijing 100053, China

Corresponding author: Wan Yu, Email: feng860121@sohu.com

**【Abstract】Objective** To explore the status quo of social alienation in patients with primary trigeminal neuralgia and analyze its influencing factors. **Methods** This study was a cross-sectional study. From January 2022 to May 2023, convenience sampling was used to select primary trigeminal neuralgia patients who visited

[33] Yang H, Sun W, Yang M, et al. Variations to plasma H(2)O(2) levels and TAC in chronical medicated and treatment-resistant male schizophrenia patients: correlations with psychopathology[J]. Schizophrenia (Heidelb), 2024, 10(1): 45. DOI: 10.1038/s41537-024-00468-y.

[34] Juchnowicz D, Dzikowski M, Rog J, et al. Pro/Antioxidant state as a potential biomarker of schizophrenia[J]. J Clin Med, 2021, 10(18): 4156. DOI: 10.3390/jcm10184156.

[35] Al-Chalabi BM, Thanoon IA, Ahmed FA. Potential effect of olanzapine on total antioxidant status and lipid peroxidation in schizophrenic patients[J]. Neuropsychobiology, 2009, 59(1): 8-11. DOI: 10.1159/000202823.

[36] Reddy R, Keshavan M, Yao JK. Reduced plasma antioxidants in first-episode patients with schizophrenia[J]. Schizophr Res,

2003, 62(3): 205-212. DOI: 10.1016/s0920-9964(02)00407-3.

[37] Reddy R, Reddy R. Antioxidant therapeutics for schizophrenia[J]. Antioxid Redox Signal, 2011, 15(7): 2047-2055. DOI: 10.1089/ars.2010.3571.

[38] Yao JK, Reddy R, van Kammen DP. Abnormal age-related changes of plasma antioxidant proteins in schizophrenia[J]. Psychiatry Res, 2000, 97(2/3): 137-151. DOI: 10.1016/s0165-1781(00)00230-4.

[39] Dadheech G, Mishra S, Gautam S, et al. Oxidative stress,  $\alpha$ -tocopherol, ascorbic acid and reduced glutathione status in schizophrenics[J]. Indian J Clin Biochem, 2006, 21(2): 34-38. DOI: 10.1007/BF02912908.

(收稿日期: 2024-05-21)

(本文编辑: 赵金鑫)