

I 型、II 型精神分裂症患者脑源性神经营养因子水平临床分析*

袁 杰, 瞿正万[△], 蔡正宜, 杨建飞, 张 洁, 金 莹(上海市浦东新区精神卫生中心, 上海 200124)

【摘要】 目的 分析 I 型、II 型精神分裂症患者间血清脑源性神经营养因子 (BDNF) 水平与阳性和阴性精神症状可能的关系, 为临床诊治提供一定依据。方法 抽取初诊的住院或门诊符合 ICD-10 精神分裂症诊断标准患者共计 103 例, 其中 I 型组 63 例, II 型组 40 例, 健康对照组 40 例。入组后使用阳性和阴性症状量表 (PANSS) 判别精神症状程度, 抽取晨血, 测定血清 BDNF 浓度。结果 精神分裂症患者血清 BDNF 水平为 $(21.38 \pm 4.57) \mu\text{g/L}$, 低于健康对照组的 $(23.68 \pm 6.14) \mu\text{g/L}$, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$); I 型组 BDNF 水平为 $(22.50 \pm 4.41) \mu\text{g/L}$, 明显高于 II 型组的 $(19.61 \pm 4.31) \mu\text{g/L}$, 差异有统计学意义 ($P < 0.01$), II 型组 BDNF 水平明显低于健康对照组, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。病程越长、复发次数越多, 血清 BDNF 水平越低 ($P < 0.05$)。结论 BDNF 可能参与了精神分裂症的发生、发展过程, II 型患者精神神经生化病因基础可能不同, 可作为判断预后的临床观测指标。

【关键词】 脑源性神经营养因子; 精神分裂症 I 型; 精神分裂症 II 型

DOI: 10.3969/j.issn.1672-9455.2015.02.014 文献标志码: A 文章编号: 1672-9455(2015)02-0174-03

Clinical analysis of serum levels of brain derived neurotrophic factor in type I, II schizophrenia patients* YUAN Jie, QU Zheng-wan[△], CAI Zheng-yi, YANG Jian-fei, ZHANG Jie, JIN Ying (Mental Health Center of Pudong New Area, Shanghai 200124, China)

【Abstract】 **Objective** To analyze the probable relationship between the serum brain derived neurotrophic factor (BDNF) levels and the positive and negative psychotic symptoms in the type I and type II schizophrenia patients in order to provide a certain basis for clinical diagnosis and treatment. **Methods** 103 newly diagnosed outpatients or inpatients according with the ICD-10 diagnostic criteria for schizophrenia were extracted, including 63 cases in the type I group and 40 cases in the type II group. Other 40 healthy individuals were selected as the healthy control group. After joining the group, the positive and negative symptoms scale (PANSS) was used to identify the degree of mental symptoms and the morning blood was collected for detecting serum concentration of BDNF. **Results** Serum BDNF level in the schizophrenia patients was $(21.38 \pm 4.57) \mu\text{g/L}$, which was lower than $(23.68 \pm 6.14) \mu\text{g/L}$ in the healthy control group, the difference had statistical significance ($P < 0.05$); the BDNF level in the type I group was $(22.50 \pm 4.41) \mu\text{g/L}$, which was significantly higher than $(19.61 \pm 4.31) \mu\text{g/L}$ in the type II group with statistical difference ($P < 0.01$); which in the type II group was significantly lower than $(23.68 \pm 6.14) \mu\text{g/L}$ in the normal group with statistical difference ($P < 0.05$); the longer the disease duration, the more frequent of recurrence and the lower the level of plasma BDNF ($P < 0.05$). **Conclusion** BDNF may participate in the occurrence and development process of schizophrenia. The mental neural biochemical etiology base of type II schizophrenia patients may be different, which can be used as the clinical observation index for distinguishing the prognosis.

【Key words】 brain derived neurotrophic factor; type I schizophrenia; type II schizophrenia

脑源性神经营养因子 (BDNF) 是神经营养家族中的主要成员之一, 在神经元的生长、存活、分化及神经递质的释放、突触可塑性等方面发挥作用, 与精神分裂症之间的关系越来越引起大家关注。有研究显示, 精神分裂症患者的 BDNF 水平低于正常^[1], 其 I 型、II 型患者的 BDNF 水平可能存在一些差异^[2-5]。本研究通过对精神分裂症 I 型、II 型患者的血清 BDNF 水平研究, 观测不同分型之间的临床特征。

1 资料与方法

1.1 一般资料 抽取 2012 年 1~6 月来院初诊的住院或门诊

的患者, 均符合《国际疾病分类第 10 版 (ICD-10), 精神与行为障碍分类》精神分裂症诊断标准, 共 103 例。其中男 52 例, 女 51 例, 年龄 18~56 岁, 平均 (32.45 ± 10.07) 岁。排除标准: (1) 严重器质性疾病, 包括脑器质性疾病, 严重肝、肾、心血管疾病、代谢性疾病、内分泌疾病等; (2) 严重的认知障碍及严重视觉、听觉障碍; (3) 不能接受心理学测试的; (4) 目前正在使用 2 种以上抗精神病药物, 或者正在使用抗抑郁剂; (5) 有酗酒、滥用精神活性物质的。入组后由精神科医师使用阳性和阴性症状量表 (PANSS) 评定精神症状严重程度。

* 基金项目: 上海市浦东新区卫生系统优秀青年医学人才培养计划 (PWRq2011-26)。

作者简介: 袁杰, 女, 主治医师, 本科学历, 研究方向是临床精神医学。 [△] 通讯作者, E-mail: quzhwan@sohu.com。

1.2 病例分组 根据 1980 英国学者 Crow 提出精神分裂症生物异质性观点^[6],将患者进行分型: I 型以阳性精神症状为主(简称 I 型组),PANSS 阳性分大于 18 分,阴性分小于 12 分,共 63 例; II 型以阴性精神症状为主(简称 II 型组),PANSS 阴性分大于 18 分,阳性分小于 12 分,共 40 例。同时选取年龄、性别和排除标准相匹配的健康人作对照组(健康对照组),共 40 例。其中 I 型组中男 30 例,女 33 例;年龄 18~56 岁,平均(32.07±9.89)岁。II 型组中男 22 例,女 18 例;年龄 19~56 岁,平均(32.72±10.24)岁。健康对照组中男 15 例,女 25 例;年龄 19~58 岁,平均(33.30±11.06)岁。

1.3 血清标本采集 入组时,早上 6:00~9:00 抽取空腹静脉血,予抗凝,离心,分离出血清,置于-70℃条件储存备用。采用酶联免疫吸附试验测定,建立 BDNF 校正曲线并进行浓度分析。

1.4 统计学处理 应用 SPSS18.0 统计学软件,建立数据库,将调查资料录入保存,由未参加调查的专业人员进行统计分析。计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,组间比较采用 *t* 检验或 *F* 检验,因素间关系研究用相关分析(*r*)。以 *P*<0.05 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 PANSS 得分 I 型组阳性分、一般精神病理分及攻击危险性分均明显高于 II 型组(*P*<0.05),阴性分明显低于 II 型组(*P*<0.01)。见表 1。

2.2 血清 BDNF 水平 精神分裂症患者血清 BDNF 水平为(21.38±4.57)μg/L,低于健康对照组的(23.68±6.14)μg/L,差异有统计学意义(*P*<0.05)。三组 BDNF 水平有明显差异(*P*<0.05),进一步两两比较发现, I 型组(22.50±4.41)μg/L 明显高于 II 型组的(19.61±4.31)μg/L(*t*=3.264,*P*<0.01); II 型组明显低于健康对照组,差异有统计学意义(*P*=0.01); I 型组与健康对照组差异无统计学意义(*P*>0.05)。

2.3 相关因素分析 患者 BDNF 水平与性别、年龄、吸烟史、饮酒史、高血压史、糖尿病史及精神病家族史无明显相关性(*P*>0.05),但与精神病程和复发次数呈显著相关性(*P*<0.01)。病程越长, BDNF 水平越低(*r*=-0.309,*P*<0.01);复发次数越多, BDNF 水平越低(*r*=-0.211,*P*<0.05)。见表 2。

表 1 精神分裂症 I、II 型患者 PANSS 得分比较($\bar{x} \pm s$)

组别	<i>n</i>	阳性分	阴性分	一般精神病理	攻击危险性
I 型组	63	20.40±5.67	11.90±4.38	34.46±7.47	6.49±2.58
II 型组	40	12.18±5.01	19.75±4.38	30.75±6.59	5.18±3.00
<i>t</i>		7.463	-8.893	2.570	2.373
<i>P</i>		0.000	0.000	0.012	0.020

表 2 精神分裂症患者血清 BDNF 水平有关因素比较分析($\bar{x} \pm s, \mu\text{g/L}$)

项目	I 型组		II 型组		阳性组		<i>F</i>	<i>P</i>	
	<i>n</i>	BDNF(μg/L)	<i>n</i>	BDNF(μg/L)	<i>n</i>	BDNF(μg/L)			
性别	男	30	22.89±3.54	22	19.41±4.81	52	21.55±4.74	0.008	0.928
	女	33	22.14±5.10	18	19.86±3.71	51	22.43±5.46		
年龄(岁)	<20	2	21.70±2.12	5	20.34±2.79	7	20.72±2.53	1.626	0.174
	20~29	31	22.31±4.02	10	18.72±3.00	41	21.43±4.07		
	30~39	17	23.96±5.21	13	20.25±4.39	30	22.35±5.14		
	40~49	11	21.54±4.56	8	20.83±6.25	19	21.23±5.18		
	50~59	2	19.00±1.84	4	16.43±3.58	6	17.28±3.18		
病程(月)	≤12	38	22.91±3.60	16	22.14±4.49	54	22.68±3.86	4.12	0.004
	<36	9	24.94±7.97	7	17.67±3.20	16	21.76±7.19		
	<60	4	21.83±3.13	2	19.70±4.10	6	21.12±3.23		
	<120	8	20.21±1.23	12	17.93±3.75	20	18.84±3.17		
	>120	4	18.33±1.46	3	17.37±2.21	7	17.91±1.72		
复发次数	0	42	22.73±3.54	23	20.31±4.71	65	21.87±4.12	4.68	0.033
	1	16	22.84±6.42	12	19.38±3.71	28	21.35±5.62		
	2	2	18.90±1.70	3	17.53±1.81	5	18.08±1.71		
	3	3	19.80±3.62	2	16.15±5.30	5	18.34±4.04		

3 讨论

精神分裂症是一组病因和发病机制尚未阐明的精神疾病,目前研究多处在假说阶段。BDNF 研究结果仍有争论。有研究表明,患者 BDNF 水平随着疾病严重程度的增加而降低^[7],

与性别、年龄、病程等的关系不尽一致^[8-9]。

本研究发现,精神分裂症 BDNF 水平明显低于健康人群,与以往有关研究结果一致^[1-3],提示患者脑神经元生长、分化及相关递质释放等方面存在明显的功能不足。推测,精神分裂症

后神经递质功能活动明显削弱,可能是疾病后的继发性结果。近年来的研究表明,BDNF 与海马皮质神经元、胆碱酯能神经元、黑质多巴胺能神经元及 5-羟色胺能神经元的可塑性密切相关^[4],这些神经元在疾病的发生、发展中起重要作用。因此推测,随着疾病发展,BDNF 功能也随之下降。脑影像学研究发现,患者海马区脑组织体积缩小^[5],海马区及前额叶皮质区中 BDNF 水平低于健康人群。因此提示 BDNF 水平的降低或许是疾病发展及预后的一个重要指标,值得重视。

本研究发现,患者血清 BDNF 水平与病程及复发次数间呈显著负相关。随着病程延长,复发次数增加,BDNF 水平呈现逐渐下降趋势,提示 BDNF 水平的变化与病程发展及疾病趋向慢性化有一定内在关系,BDNF 水平降低预示着症状迁移,治疗难度增加。进一步调查发现,BDNF 水平与阴性症状程度呈明显负相关^[10],阴性症状越重,BDNF 水平越低。II 型患者血清 BDNF 水平明显低于 I 型患者,前者以阴性症状为主,表明阴性症状与 BDNF 间可能存在某种内在联系,或是疾病的结果,或是患病后神经生化功能受到损害,BDNF 代谢发生异常。II 型患者一般缓慢起病,进行性发展,精神衰退快,预后多不佳。因此,将阴性症状与 BDNF 代谢作为一种相关的临床观察指标^[11],有助于判别精神分裂症分型和预后。如果发现 BDNF 水平缓慢下降,提示应及时有效干预,尽可能减缓精神衰退的发展。

参考文献

[1] 许烨京,叶尘宇,沈瑜君,等.血清脑源性神经营养因子与精神分裂症症状及认知功能的关系[J].中国神经精神疾病杂志,2011,37(7):425-427.
 [2] Grillo RW, Ottoni GL, Lake R, et al. Reduced serum BDNF levels in Schizophrenic patients on clozapine or typical antipsychotics [J]. J Psychiatr Res, 2007, 41(1/2):31-35.
 [3] Rizos EN, Rontos I, Laskos E, et al. Investigation of ser-

um BDNF levels in drug-naïve patients with schizophrenic [J]. Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry, 2008, 32(5):1308-1311.

[4] Angelucci F, Brene S, Mathe AA. BDNF in schizophrenia, depression and corresponding animal models[J]. Molecular Psychiatry, 2005, 10(4):345-352.
 [5] Szeszko PR, Lipsky R, Mentschel C, et al. Brain-derived neurotrophic factor val66met polymorphism and volume of the hippocampal formation[J]. Mol Psychiatry, 2005, 10(7):631-636.
 [6] Crow TJ. Molecular pathology of schizophrenia: more than one disease process[J]. Bri Med J, 1980, 280:66-68.
 [7] 李永刚,谭云龙,周东丰,等.长期治疗的慢性精神分裂症患者血清脑源性神经营养因子水平的研究[J].中国神经精神疾病杂志,2007,33(8):482-483.
 [8] 陈大春,修梅红,王宇,等.精神分裂症首次发病患者脑源性神经营养因子与临床特征及认知功能关系对照研究[J].中华精神科杂志,2009,11(42):255.
 [9] 曾妍,况利,甘竒,等.精神分裂症患者血清 BDNF 的表达和相关研究[J].重庆医科大学学报,2011,36(4):476-478.
 [10] 张卫华,谭云龙,周沫,等.精神分裂症患者脑源性神经营养因子水平及其与临床症状的关系[J].中华精神科杂志,2007,11(40):197-200.
 [11] Reis HJ, Nicolato R. Increased serum levels of brain-derived neurotrophic factor in chronic institutionalized patients with schizophrenic [J]. Neurosci Lett, 2008, 439(2):157-159.

(收稿日期:2014-05-06 修回日期:2014-08-19)

(上接第 173 页)

尿管结石可首选体外冲击波碎石。对直径小于 1.0 cm 的肾结石、输尿管结石,不论任何部位、近期有无肾绞痛症状,只要病程时间不超过半年,体外冲击波碎石均可作为首选。但如合并肾功能不全者初次治疗效果不佳,为尽快解除梗阻挽救肾功能,可改用输尿管镜或其他急诊处理。

此外,采用超声定位实时监测可提高定位的准确性,减少盲目冲击对邻近组织的损伤,缩短碎石时间、术后利尿时间、术后使用抗生素时间、术后住院时间,提高排石效果,值得推广。

参考文献

[1] 那颜群,郭振华.实用泌尿外科学[M].北京:人民卫生出版社,2009:243-247.
 [2] Hassan SM, Butt MO, Luck NH, et al. Successful removal of intrahepatic bile duct stones by using a combination of extracorporeal shock wave lithotripsy and direct peroral cholangioscopy[J]. Gastrointest Endosc, 2014. [Epub ahead of print].
 [3] 李德义,李维学,杜天强,等. B 超定位体外冲击波治疗输

尿管结石[J].临床超声医学杂志,2006,8(5):183.

[4] Brown RD, De S, Sarkissian C, et al. Best practices in shock wave lithotripsy: a comparison of regional practice patterns[J]. Urology, 2014, 83(5):1060-1064.
 [5] Mokhless IA, Abdeldaeim HM. Retrograde intrarenal surgery monotherapy versus shock wave lithotripsy for stones 10 to 20 mm in preschool children: a prospective, randomized study [J]. J Urol, 2014, 191(5 Suppl):1496-500.
 [6] 吴阶平.吴阶平泌尿外科学[M].济南:山东科学技术出版社,2004:806-818.
 [7] 朱文静,徐继国,胡晓华,等.中药联合体外冲击波碎石治疗输尿管结石疗效的 Meta 分析[J].辽宁中医杂志,2014,41(5):837-840.
 [8] 刘凤军,李明辉,李海峰,等.输尿管镜下钬激光碎石术治疗体外冲击波碎石失败后输尿管结石[J].中国煤炭工业医学杂志,2014,17(4):589-590.

(收稿日期:2014-06-08 修回日期:2014-10-27)