

• 临床探讨 •

高含量支链氨基酸营养制剂对肝部分切除后患者康复过程营养状态变化的对照研究

周渝阳¹, 皮儒先^{2#}, 唐均成¹, 董晓灵^{1△}

(1. 重庆市江津区中心医院肝胆外科 402200; 2. 第三军医大学大坪医院

野战外科研究所肝胆外科, 重庆 400042)

摘要:目的 观察高含量支链氨基酸对接受肝部分切除术后患者早、中、后期营养状态改善的作用。方法 该实验采用前瞻、随机、单盲、对照实验设计, 筛选患者共 43 例, 随机分为 2 组, 实验组($n=21$)使用高含量支链氨基酸氨基酸制剂, 术后早期采用全静脉营养, 待肠道功能恢复后逐步改为高含量支链氨基酸肠内营养治疗, 后期每天口服定量高含量支链氨基酸作营养增补剂; 对照组($n=22$)使用普通氨基酸氨基酸, 营养方式、热卡、含氮量计算与实验组相同。同时也保证术后两组间的其余治疗相同。两组共使用营养制剂 60 d。在手术后第 7 天、第 14 天、第 21 天、第 30 天、第 60 天测量体质量、营养指标, 并对比分析两组指标的变化。结果 实验组和对照组的各项指标均呈现先下降后上升的趋势, 且两组指标变化趋势大体一致(自身对照), 但是实验组的结果总是优于对照组。其中清蛋白、总胆红素、凝血酶原时间、转铁蛋白在术后第 7 天两组间差异有显著统计学意义; 而体质量、前清蛋白、血红蛋白、淋巴细胞计数则在术后第 14 天差异才开始表现出显著统计学意义。体质量、白蛋白、前白蛋白、血红蛋白、转铁蛋白的组间统计学差异一直持续到术后第 30 天; 淋巴细胞计数的组间差异持续到术后第 21 天; 总胆红素、凝血酶原时间的组间差异持续到术后第 14 天。术后 60 天各项检测指标均显示实验组结果均优于对照组, 但差异已无显著的统计学意义。结论 高支链氨基酸在肝切除术后早、中期能显著地改善术后患者的营养状况和肝功能, 有利于患者康复。

关键词:高含量支链氨基酸; 营养; 肝部分切除术

DOI: 10. 3969/j. issn. 1672-9455. 2016. 16. 048 文献标志码: A 文章编号: 1672-9455(2016)16-2353-04

肝切除术是治疗原发性、继发性肝肿瘤及肝胆管结石的有效手段。肝脏切除术属于腹部外科的中大型手术, 而通常这类病患又合并肝功能不全, 肝脏切除对身体营养状态、肝脏功能状态是一个打击; 同时术后机体出现的高分解代谢可以严重扰乱糖、脂肪和蛋白质的代谢, 故术后容易出现蛋白质-能量营养不良, 这会增加手术后威胁生命的并发症出现的几率, 降低患者生命的质量, 营养不良的严重程度与患者的预后密切相关^[1-4]。围手术期营养支持越来越受到临床外科医师的重视, 由于支链氨基酸(亮氨酸、异亮氨酸、缬氨酸, BCAA)对于机体的特殊作用, 近年来发现使用其在治疗的方面有越来越多的益处。BCAA 具有促进蛋白质的合成和抑制蛋白质分解的作用, 理论上其临床应用有助于改善负氮平衡。而高含量支链氨基酸(BCAA-enriched)不仅在营养代谢方面有积极的作用, 而且在创伤后愈合、重要器官功能恢复、激素代谢与免疫功能调节、肿瘤防治等方面亦有一定的作用。目前国内外医学机构对 BCAA 促营养代谢方面的研究较多, 而我国对高含量支链氨基酸有助于纠正肝切除术后营养状态恢复的研究的文献也较多, 但研究时限多截止于手术后 1 周内, 对于手术后中、后期的患者康复过程营养指标变化却鲜有报道。鉴于此, 本研究延长了观察时限, 评估高含量支链氨基酸是否有助于肝切除患者术后中、后期营养状态的康复, 以期更全面地了解患者术后营养状态的变化。

1 资料与方法

1.1 一般资料 本研究选取 2012 年 1 月至 2014 年 12 月, 因原发性肝胆管结石住院手术患者。由于肝部分切除后残肝大小对机体能量代谢有巨大影响, 导致的实验结果不可比, 为排除这一混杂因素, 增强本研究的目的性和可比性, 保证处理因素单纯化, 故手术采用标准术式, 并进一步细化入选标准: (1) 筛选出近期无胆管炎发作, 肝内结石局限于左肝外叶造成该部

位肝实质萎缩, 且肝门部胆管无狭窄、肝外胆道通畅的患者, 仅行左肝外叶切除、胆囊切除、胆道探查、T 管引流术即可满足治疗需要; (2) 排除患有慢性病毒性肝炎的患者。退出研究标准: (1) 患者依从性不佳, 主要是针对开始进食后未遵医嘱口服实验剂量的 BCAA, 或者是患者出院后未回院复查观测指标; (2) 手术后出现肺部感染等并发症需转科治疗或者再次手术等严重影响实验观察的情况出现。根据以上条件, 筛选出适合的研究对象共 50 例, 男女不限, 随机分为实验组、对照组, 每组各 25 例。手术后两组均常规采用相同的止血、抗炎、抑酸、保肝、维持水电解质及酸碱平衡治疗原则, 并于手术当天及术后第一天输注清蛋白注射液, 总量共 20 g, 两组均未输注红细胞。营养治疗按照试验安排有差异地实施。在治疗过程中, 对照组有 2 例手术后未遵医嘱回院复查导致数据缺失, 1 例因肺部感染引起 ARDS 转重症监护科治疗; 实验组有 2 例未按照术后营养方案执行(其中 1 例因输注高含量支链氨基酸心悸、恶心、呕吐等不适, 经过调整输入速度及对症处理后仍不能好转, 考虑不能耐受高含量支链氨基酸营养制剂, 故终止实验), 1 例因术后腹腔出血再次手术腹腔探查止血, 1 例术后转回当地医院治疗。故实得对照组 22 例(男/女 13/9), 实验组 21 例(男/女 13/8)。

1.2 营养方案 两组患者均于术后第一天检测评估内环境稳定后, 开始实施经中心静脉 3 升袋高价营养治疗, 按照能量 25 kcal/kg · d, 以热氮比 150 kcal : 1 g 方式给予氨基酸。实验组营养液采用高含量支链氨基酸, 3AA(西南药业)与 10% 普通氨基酸(18AA, 西南药业)按 1 : 2 配置, 支链氨基酸占 34.7%, 每 500 mL 营养液含 BCAA 12.3 g, 氮含量 5.61 g; 对照组营养液采用 10% 普通氨基酸(18AA, 西南药业), 支链氨基酸占 18.4%, 每 500 mL 营养液含 BCAA 7.8 g, 氮含量 7.0 g(见表 1)。待肠道功能恢复后, 逐步过渡到肠外营养。此时(术后第

6 天)改全静脉营养为肠内营养,能量以 30 kcal/kg·d 计算。实验组营养剂同样采用富含支链氨基酸的氨基酸型肠内营养剂(本院营养科提供),由 55%支链氨基酸复合粉剂配制;对照组采用一般肠内营养制剂(本院营养科提供)。该营养方案使用 5 d 停止(术后第 10 天)。之后患者进食膳食,但两组患者均继续使用原肠外营养配方作为营养增补剂,每天 500 mL,分早晚两次服用,其余部分能量,每顿膳食补充,持续到术后第 60 天。

1.3 观察内容及时间节点选择 所有患者均在术前检测体质量(body weight, BW)、清蛋白(albumin, Alb)、前清蛋白(Pre-Albumin, PA)、血红蛋白(hemoglobin, Hb)、淋巴细胞计数(lymphocyte, Ly)、总胆红素(total bilirubin, TB)、凝血酶原时间(prothrombin time, PT)、转铁蛋白(transferrin, TF)等指标,并记手术时间及手术中出血量。选取术后第 7 天、第 14 天(出院)、第 21 天(回院复查、拔 T 管)、第 30 天(回院复查、开具利胆药)和术后第 60 天(回院复查、开具利胆药)为观察时相点,复查上述指标。以上检测均合并于患者治疗复查安排的基础上进行,不额外增加患者痛苦及负担。由于接受手术两月后患者依从性减低,很难遵医嘱再次回院复查,故本研究终止时间确定以术后 60 d 为止点。

1.4 统计学处理 采用 IBM SPSS statistics 19.0 软件建库录入数据,并进行统计学分析。定量数据采用 $\bar{x} \pm s$ 表示,先对数

据进行方差齐性检验,计量资料的两组间均数比较采用 *t* 检验(方差不齐采用非参数秩和检验),计数资料采用 χ^2 检验进行分析,计算 *P* 值,检验水准 $\alpha=0.05$, $P<0.05$ 为差异有显著统计学意义, $P<0.01$ 为差异有非常显著的统计学意义。

2 结 果

2.1 患者情况 表 2 所列进入研究的共 43 例患者的术前、术中的临床参数。比较对照组及实验组之间性别、年龄及其各项营养指标等差异无统计学意义($P>0.05$),两组患者间的手术时间及手术出血量差异无统计学意义($P>0.05$),说明两组间具有可比性。上述所有患者在术前肝功能评估均为 Child-Pugh A 级,除常规保肝、补充维生素 K1 外,均未在术前进行特殊的临床治疗。手术方式均为相同的左肝外叶切除、胆囊切除、胆道探查、T 管引流术。术中可见左肝外叶萎缩,与周围组织有不同程度粘连,而肝脏其余部分的表面也可见不同程度的纤维沉着。手术后营养均按照试验标准执行,其余治疗两组间保持一致的原则。本研究的研究对象均无死亡。参与临床实验观察的对照组、实验组共 43 例,均得到良好康复,切口一期愈合,入院前的腹痛、发热或者黄疸等症状消失,食欲、饮水量及精神状态均恢复正常。在治疗过程中,曾有 3 例患者因输入 BCAA 出现心悸、恶心,其中 2 例经调整输液速度并对症处理后症状好转,可继续使用,1 例经对症处理仍不能耐受而退出实验,其余患者未发现心悸、腹胀、恶心、呕吐等不良反应。

表 1 本实验中氨基酸的参数比较

营养成分	静脉		口服	
	高含量支链氨基酸配方(mL)	普通氨基酸营养制剂(500 mL)	高含量支链氨基酸配方(mL)	普通肠内营养制剂(500 mL)
BCAA 含量(g)	12.3	7.8	13.2	3.74
BCAA 比例(%)	34.7	18.4	50.6	16.3
氮含量(g)	5.61	7.0	2.9	3.15

表 2 两组患者术前一般资料

分组	<i>n</i>	性别 (M/F)	年龄 (岁)	BIM (kg)	Alb (g/L)	PA (g/L)	Hb (g/L)	Ly (×10 ⁹)	TB (μmol/L)	PT (s)	TF (g/L)	出血量 (mL)	手术时间 (min)
对照组	22	13/9	56.55±8.95	52.98±4.05	39.54±1.95	264.10±36.99	131.00±10.09	2.18±0.59	46.11±19.13	13.10±1.16	1.98±0.33	184.55±52.55	152.73±24.53
实验组	21	13/8	56.81±7.53	53.19±3.62	38.79±1.83	271.80±41.79	131.90±10.96	1.98±0.54	48.15±15.49	13.80±1.70	1.96±0.43	175.71±48.46	150.00±59.48
<i>t/χ²/Z</i>		0.036*	−0.104	−0.182	1.289	−0.640	−0.282	1.164	−0.383	−1.374	0.173	0.572	0.198
<i>P</i>		0.850*	0.917	0.857	0.205	0.526	0.779	0.251	0.704	0.169#	0.864	0.570	0.844

注: * 为卡方检验 *P* 值; # 为非参数检验 *P* 值。

2.2 营养及部分肝脏功能指标的观察 见图 8(见《国际检验医学杂志》网站主页“论文附件”)。图 1~8 分别表示各个营养指标及部分肝功能指标的变化趋势,并且将两组在相同时相点的测量指标逐一进行比较,发现了显著的统计学差异。分别自身比较两组内的各项指标,除对照组 PT 外,其余指标均呈现先下降后上升的过程,术后第 60 天的检测结果均优于术前。组间比较各项指标,发现两组间的指标变化趋势大体一致,但实验组的结果总是优于对照组。其中 Alb、TB、PT、TF 在术后第 7 天两组间开始表现出显著的统计学差异($P<0.05$);而 BW、PA、Hb、Ly 则在术后第 14 天才开始表现出显著的统计学差异。BW、Alb、PA、Hb、TF 的组间统计学差异一直持续到术后第 30 天;Ly 的组间差异持续到术后第 21 天;TB、PT 的组间差异持续到术后第 14 天(见表 3)。术后 60 d 各项检测指标均显示实验组结果虽仍优于对照组,但已差异无显著的统计

学意义。

3 讨 论

1976 年,有文献首次报道应用 BCAA 营养液的治疗作用。传统上,BCAA 在肝脏疾病中的应用是令人感兴趣的领域,而将其应用于肝胆外科领域已有多数年。肝部分切除手术由于创伤大,手术时间长,失血量相对其他手术多,手术后禁食时间长,且在临床上有相当一部分患者术前即合并肝功能不全,且可能还必须在营养状态不甚理想时接受肝脏手术,为保证手术后机体的代谢和营养,减少术后严重并发症的发生,故应该早期、足量营养支持治疗。手术患者的分解代谢状态包括负氮平衡,血浆氨基酸浓度改变,急性蛋白质营养不良,免疫功能低下和多器官功能障碍。手术创伤应激时,骨骼肌蛋白质的分解是导致机体负氮平衡的主要原因,骨骼肌等组织蛋白质分解释放的氨基酸成为此时其他组织所需氨基酸的主要来源。

BCAA 可以阻止肌肉蛋白质丢失,减少内脏蛋白降解,纠正负氮平衡,促进蛋白质合成和调控血浆氨基酸水平^[5]。肌肉于葡萄糖中孵育试验表明,BCAA 有调节细胞膜其他氨基酸通过的特性^[6]。BCAA 不仅仅充当蛋白质合成的基质,而且可以调节合成蛋白质的几种组分的含量,同时可以协助保存肌肉容量^[7]。Bianchi 等^[5]作的一项大型的前瞻性、随机、单盲实验显示了经过 BCAA 治疗,患者的营养参数、长期生存预测指标平稳或者改善,Child-Pugh 评分下降,说明 BCAA 对术后营养状态的有益的效应,也缩短了康复时间。他指出:BCAA 是其对机体氮代谢的调控可以帮助促进氮平衡。在不同的病理生理条件下,特别是以蛋白质丢失和高分解代谢的条件下,机体更可能从对氨基酸的管控中获益。需要注意的是同时他也认为膳食中 BCAA 增补剂可使体内自由氨基酸池的氮量增加,但是并不有效地促进蛋白质合成。Fukushima 等^[8]对比了白天和夜间对患者使用 BCAA 的治疗作用,发现了长期在夜间使用 BCAA 可以使血浆白蛋白明显增加,可增加机体氮存留,增加蛋白质合成。而 Hidaka 等^[9]也做了类似研究,他们则发现夜间使用 BCAA 可有效降低慢性肝病患者腿部肌肉挛缩的发生率。顾军等^[10]通过对大宗病例的实验研究,显示创伤后应用较高浓度的 BCAA(36%)可能减轻肌肉蛋白质的分解从而改善创伤后机体氮平衡。

BCAA 是人体内主要的供能氨基酸,可作为能量底物在肝外氧化供能而不增加肝脏的负担,还可作为糖异生的底物,为机体提供大量的能量。在手术、创伤等应激后,机体炎性介质和应激激素分泌增加,胰高血糖素升高及胰岛素拮抗,导致糖异生加强和糖利用能力下降,同时脂肪分解也加强。此时在应激时机体对糖利用发生障碍的情况下补充 BACC,能在周围组织中代谢供能,有节氮效应。BCAA 中的亮氨酸有较强的刺激胰岛素分泌的作用,而 BCAA 在肌肉中代谢产生大量的谷氨酰胺可诱导产生胰高血糖素,这对于患者术后早期能量代谢及防止出现低血糖具有重大的意义。而到后期进食阶段,低碳水化合物、高 BACC 饮食可以在空腹阶段稳定血糖,减少餐后胰岛素释放,阻止低血糖和次生的糖异生反应。

BCAA 也是肝脏再生的有力促进剂。对动物和人的研究显示出肝切除后肝再生依赖几种在血液循环中的因子,其中包括肝细胞生长因子(hepatocyte growth factor, HGF),它是促肝细胞有丝分裂的有效物质。Tomiya 等^[11]将肝星形细胞克隆分别放置于不同浓度的亮氨酸、异亮氨酸和缬氨酸中培养,测定其分泌到培养基中的 HGF 浓度变化。研究表明亮氨酸是肝星形细胞分泌 HGF 的强有力地刺激物,且与其浓度相关,而在实验中异亮氨酸和缬氨酸对培养基中 HGF 的浓度没有明显影响。Garcia-de-Lorenzo 指出支链氨基酸浓度在 22-60%,除了 BCAA 含量之外,BCAA 的 3 种氨基酸比例,亮氨酸含量更为重要,一般来讲,亮、异亮、缬氨酸比值(毫摩尔比)应为 1:0.5:0.56^[12]。这两个作者相互印证了 BCAA 中的亮氨酸似乎具有更重要的作用。贾乾斌等^[13]行大鼠肝切除实验发现,肝切除后应用 BCAA-PN 治疗,肝脏再生反应明显增强,肝脏脂肪变性及水样变性明显减轻,并认为肝切除后输入高浓度的 BCAA,在肌肉分解释放丙氨酸,被肝脏摄取以合成葡萄糖,从而改善残肝的能量供应,减少体脂重新分布及蛋白质消耗。由于肝脏能量代谢得到改善,Na⁺、K⁺、ATPase 活性恢复,此为肝细胞水肿减轻可能的一个机制。刘宏鸣等^[14]指出肝切除术后增加 BCAA 的供给量,除了可达到节氮的目的,同时还可减少肝脂肪变性。Shu 等^[15]通过对接受肝脏手

术的患者采用 BCAA 治疗的 Meta 分析,认为 BCAA 能在肝脏手术后改善肝脏功能,降低围手术期并发症的风险,缩短住院时间和减轻经济负担。多个研究均提示肝切除术后使用支链氨基酸均有效地改善术后患者肝功能状态,故用 BCAA 强化的营养支持可以更好地改善肝功能不全患者行肝切除手术的治疗效果。

从本研究的实验结果可以看出,术后患者无论从体质量、清蛋白、前清蛋白、血红蛋白、淋巴细胞计数及转铁蛋白等指标的结果,实验组均优于对照组,显效时间在手术后 1~3 周,提示高含量支链氨基酸在肝脏术后早、中期维持正氮平衡,抑制分解代谢,促进合成代谢,促进氮的滞留,改善患者营养状态等方面作用突出。另外,患者总胆红素、凝血酶原时间实验组在术后半月内也均优于对照组,则说明了 BCAA 在肝脏切除术后对患者肝脏功能的改善有明显的作用。研究发现,在术后使用高含量 BCAA,可以有效降低肝脏部分切除术后患者的肝功能损害程度,可以缩短患者肝功能损害持续的时间,改善患者营养状态,加快患者康复过程,具有较高的临床运用价值。

参考文献

- [1] Lautz HU, Selberg O, Korber J, et al. Muller MJ protein-calorie malnutrition in liver cirrhosis[J]. Clin Invest, 1992, 70(4): 478-486.
- [2] Wu YA, Lu B, Liu J, et al. Consequence alimentary Reconstruction in nutritional status after total gastrectomy for gastric cancer[J]. World J Gastroenterol, 1999, 5(1): 34-37.
- [3] Fabbri A, Magrini N, Bianchi G, et al. Overview of randomized clinical trials of oral branched-chain amino acid treatment in chronic hepatic encephalopathy[J]. JPEN J Parenter Enteral Nutr, 1996, 20(2): 159-164.
- [4] Guglielmi FW, Panella C, Buda A, et al. Nutritional state and energy balance in cirrhotic patients with or without hypermetabolism[J]. Dig Live Dis, 2005, 37(6): 681-688.
- [5] Bianchi G, Marzocchi R, Agostini F, et al. Update on nutritional supplementation with branched-chain amino acids[J]. Curr Opin Clin Nutr Metab Care, 2005, 8(1): 83-87.
- [6] 周健, 林爱星. 氨基酸与肝性脑病[J]. 华北煤炭医学院学报, 2003, 5(1): 30-31.
- [7] Kimball SR, Jefferson LS. Regulation of protein synthesis by branched-chain amino acids[J]. Curr Opin Clin Nutr Metab Care, 2001, 4(1): 39-43.
- [8] Fukushima H, Miwa Y, Ida E, et al. Nocturnal branched-chain amino acid administration improves protein metabolism in patients with liver cirrhosis: comparison with daytime administration[J]. JPEN J Parenter Enteral Nutr, 2003, 27(3): 315-322.
- [9] Hidaka H, Nakazawa T, Kutsukake SA, et al. The efficacy of nocturnal administration of branched-chain amino acid granules to improve quality of Life in patients with cirrhosis[J]. J Gastroenterol, 2013, 48(2): 269-276.
- [10] 顾军, 李宁, 吴国豪, 等. 支链氨基酸对创伤后代代谢影响的研究[J]. 肠外与肠内营养, 2004, 11(2): 93-96.
- [11] Tomiya T, Inoue Y, Yanase M, et al. Leucine stimulates the secretion of hepatocyte growth factor by hepatic stel-

- late cells[J]. Biochem Biophys Res Commun, 2002, 297(5):1108-1111.
- [12] García-De-Lorenzo A, Ortiz-Leyba C, Planas M, et al. Parenteral administration of different amounts of branch-chain amino acids in septic patients: clinical and metabolic aspects[J]. Crit Care Med, 1997, 25(3):418-424.
- [13] 贾乾斌, 吴言涛, 严律南, 等. 支链氨基酸强化的胃肠外营养对大鼠肝脏再生的影响[J]. 中华医学杂志, 1996, 76(2):73-74.
- [14] 刘宏鸣, 唐春, 袁涛, 等. 高支链氨基酸减少肝部分切除患者术后肝功能损害的研究[J]. 山东医药, 2009, 49(1):56-57.
- [15] Shu X, Kang K, Zhong J, et al. Meta-analysis of branched chain amino acid-enriched nutrition to improve hepatic function in patients undergoing hepatic operation[J]. Zhonghua Gan Zang Bing Za Zhi, 2014, 22(1):43-47.

(收稿日期:2016-03-03 修回日期:2016-04-27)

• 临床探讨 •

运动疗法可改善精神分裂症患者症状及血 BDNF 水平

湛敦建¹, 叶庆红¹, 蒋群芳², 张崇林²

(1. 广西壮族自治区桂林市精神卫生中心检验科 541001; 2. 广西壮族自治区桂林市博爱医院 541000)

摘要:目的 检测精神分裂症(schizophrenia, SCZ)患者运动后血 BDNF 水平的变化,并结合症状评估,探讨运动疗法对于 SCZ 的疗效与机制。方法 将住院治疗的 SCZ 患者分为干预组(50 例)与对照组(46 例),对照组患者采用基础治疗(利培酮)。干预组患者在基础治疗基础上采用有氧运动干预(患跑步机上快步走或跑步,强度为心率达最大摄氧量 50%时的心率,每运动 20 min 后休息 10 min,每次运动总时长为 60 min,每周 3 次,共 20 周)。结果 干预后,干预组患者血 BDNF 水平明显高于对照组($P=0.00$);干预组患者症状 PANSS 评分明显优于对照组($P<0.05$);干预组患者认知能力(wisconsin card sorting test, WCST 评分)改善明显优于对照组($P=0.00$);干预组患者血脑源性神经营养因子(BDNF)水平与 WCST 评分中的完成分类数,正确回答数及概念化水平百分数评分均呈正相关($\gamma>0.5$),但与错误回答数及持续错误数呈负相关($\gamma<-0.5$)。结论 运动疗法提高 SCZ 患者血 BDNF 水平,改善 SCZ 患者症状,并通过提高其血 BDNF 水平从而改善其认知能力。

关键词:精神分裂症; 脑源性神经营养因子; BDNF; 运动

DOI:10.3969/j.issn.1672-9455.2016.16.049 文献标志码:A 文章编号:1672-9455(2016)16-2356-03

精神分裂症(schizophrenia, SCZ)是一种严重的精神疾病,其临床特征为患者往往具备阳性与阴性症状,且丧失一定程度的社交与劳动能力。虽然已在临床上存在有效治疗 SCZ 药物,但其副作用也较为明显。因此寻找非药物治疗方法很有必要。有研究表明,脑源性神经营养因子(brain-derived neurotrophic factor, BDNF)与 SCZ 有明确的相关性,患者血清 BDNF 浓度较健康人群低,且与患者的认知功能有关^[1-2]。而体育运动能提高 BDNF 水平^[3],改善认知能力^[4]。据此,本研究旨在检测 SCZ 患者运动后血 BDNF 水平的变化,并结合症状改善评估,探讨运动疗法对于 SCZ 的疗效与机制。

1 资料与方法

1.1 一般资料 本次研究对象来自 2013 年 1 月至 2014 年 12 月首次在该院住院治疗的精神分裂症患者,共 96 例。男 51 例,女 45 例,年龄 25~58 岁,平均(37.4±6.3)岁。纳入标准:按照《美国精神神经病诊断统计分册第 4 版(Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders-IV, DSM-IV)》,精神分裂症首次发作入院,从未用过抗精神药物治疗。排除标准:患有严重心肺疾病无法运动者;患有严重器质性精神病者;服用精神疾病药物者,癫痫病史者,以及依从性差者。所有患者治疗方案均得到患者及其家属知情同意,且获得医院医学伦理委员会批准。研究对象分为干预组(50 例)与对照组(46 例),两组患者在年龄,教育水平,平均住院时间,性别构成,精神分裂症症状方面差异无统计学意义($P>0.05$)。

1.2 干预方法 两组患者在住院期间均服用药物治疗(利培酮,1 mg/片),起始剂量为 1 mg/d,每周逐步增加剂量 1 mg/d,至最终剂量不超过 4 mg/d。干预组患者在基础治疗基础上采用有氧运动干预,患者在跑步机上快速行走或跑步,强度为

心率达最大摄氧量(maximal oxygen consumption, VO_{2max}) 50%时的心率,每运动 20 min 后休息 10 min,每次运动总时长为 60 min,每周 3 次,共 20 周。运动期间指定研究人员全程跟踪并监测患者有无异常症状和体征。在研究前及结束时,检测研究对象血 BDNF 水平,并评价认知功能与社会功能康复情况。

1.3 评价指标

1.3.1 血 BDNF 检测 于 6:30 am 抽取空腹静脉血 5 mL 室温下静置凝集 1 h 离心(2 500 r/min, 10 min),取血清分装于 EP 管,保存于 -20 °C 冰箱。采用 ELISA 法检测血清 BDNF 浓度(美国 Bio-RAD 公司,酶标仪型号 MODEL680,美国 Promega 公司提供试剂盒)。

1.3.2 症状评估 采用(positive and negative syndrome scale, PANSS)量表评价精神分裂症症状水平,该量表包括阳性与阴性量表等 16 项 30 个指标,采用 1~7 级评分。

1.3.3 认知功能评价 采用计算机版威斯康星卡片分类测验(Wisconsin card sorting test, WCST)评价患者认知功能。

1.4 统计学处理 使用统计学软件 SPSS18.0 对数据进行统计分析,计量资料用 $\bar{x} \pm s$ 表示,两样本均数比较使用 t 检验(方差齐)与 t' 检验(方差不齐),相关性分析采用 Pearson 分析。 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

两组患者血 BDNF 水平在干预前差异无统计学意义($P=0.83$);对照组患者血 BDNF 水平在干预前与干预后比较,差异无统计学意义($P=0.71$);干预组患者血 BDNF 水平在干预后明显高于干预前及对照组干预后水平,差异有统计学意义($P=0.00, P=0.00$),详见表 1。