

• 论 著 • DOI:10.3969/j.issn.1672-9455.2026.15.006

首发精神分裂症患者血清 KLK6、铁调素、PTEN 水平与病情严重程度及认知功能受损的关系*

韩萃杰¹, 张晓娟¹, 李 腾², 赵 蕊², 刘海港³, 张 顺^{2△}

开滦总医院开滦精神卫生中心;1. 心理疾病科;2. 普通精神科;3. 老年精神科, 河北唐山 063000

摘 要: **目的** 探讨首发精神分裂症患者血清激肽释放酶 6 (KLK6)、铁调素、磷酸酶张力蛋白同源物 (PTEN) 与病情严重程度及认知功能受损的关系。 **方法** 选取 2023 年 7 月至 2025 年 3 月该院收治的 121 例首发精神分裂症患者纳入精神分裂症组, 另选取同期在该院进行健康体检的 121 例无精神疾病的体检者纳入对照组。根据阳性与阴性症状量表 (PANSS) 评分, 将患者分为轻度组 (60 分 ≤ PANSS 评分 < 75 分)、中度组 (75 分 ≤ PANSS 评分 < 95 分) 和重度组 (PANSS ≥ 95 分)。根据 MATRIS 成套神经认知测试 (MCCB) 评分, 将患者分为认知功能受损组 (MCCB 评分 < 40 分) 和认知功能正常组 (MCCB 评分 ≥ 40 分)。采用酶联免疫吸附试验检测患者血清 KLK6、铁调素、PTEN 水平。采用多因素 Logistic 回归分析首发精神分裂症患者认知功能受损的影响因素。采用受试者工作特征 (ROC) 曲线分析血清 KLK6、铁调素、PTEN 对首发精神分裂症患者发生认知功能受损的预测价值。 **结果** 精神分裂症组血清 KLK6、铁调素水平高于对照组, PTEN 水平低于对照组, 差异均有统计学意义 ($P < 0.05$)。重度组血清 KLK6、铁调素水平高于轻、中度组, 且中度组血清 KLK6、铁调素水平高于轻度组, 差异均有统计学意义 ($P < 0.05$)。重度组血清 PTEN 水平低于轻、中度组, 且中度组血清 PTEN 水平低于轻度组, 差异均有统计学意义 ($P < 0.05$)。认知功能受损组血清 KLK6、铁调素水平及 PANSS 评分高于认知功能正常组, 血清 PTEN 水平低于认知功能正常组, 差异均有统计学意义 ($P < 0.05$)。多因素 Logistic 回归分析结果显示, PANSS 评分及血清 KLK6、铁调素水平升高为首发精神分裂症患者认知功能受损的危险因素 ($P < 0.05$), 血清 PTEN 水平升高为首发精神分裂症患者认知功能受损的保护因素 ($P < 0.05$)。ROC 曲线分析结果显示, 血清 KLK6、铁调素、PTEN 联合预测首发精神分裂症患者发生认知功能受损的曲线下面积 (AUC) 为 0.953, 大于血清 KLK6、铁调素、PTEN 单独预测的 AUC ($Z = 2.596, 2.751, 2.493$, 均 $P < 0.05$)。 **结论** 首发精神分裂症患者血清 KLK6、铁调素水平升高, 血清 PTEN 水平降低, 3 项指标水平与病情严重程度及认知功能受损有关, 3 项指标联合检测对首发精神分裂症患者发生认知功能受损的预测价值较高。

关键词: 首发精神分裂症; 激肽释放酶 6; 铁调素; 磷酸酶张力蛋白同源物; 病情严重程度; 认知功能受损

中图法分类号: R749.3; R446.11

文献标志码: A

文章编号: 1672-9455(2026)15-2049-07

Relationship between serum KLK6, hepcidin and PTEN levels and disease severity and cognitive impairment in first-episode schizophrenia*

Han Luojie¹, Zhang Xiaojuan¹, Li Teng², Zhao Rui², Liu Haigang³, Zhang Shun^{2△}

1. Department of Psychological Diseases; 2. Department of General Psychiatry; 3. Department of Geriatric Psychiatry, Kailuan Mental Health Center of Kailuan General Hospital, Tangshan, Hebei 063000, China

Abstract: **Objective** To investigate the relationship between serum kallikrein 6 (KLK6), hepcidin, phosphatase and tensin homolog (PTEN), and disease severity and cognitive impairment in patients with first-episode schizophrenia. **Methods** A total of 121 patients with first-episode schizophrenia admitted to the hospital from July 2023 to March 2025 were selected as the schizophrenia group, and 121 people without mental disorders who underwent physical examination in the hospital during the same period were selected as the control

* 基金项目: 河北省医学科学研究课题计划 (20241260)。

作者简介: 韩萃杰, 男, 主治医师, 主要从事药物基因检测对首发精神分裂症患者预后影响方向的研究。△ 通信作者, E-mail: xvjbf@163.com。

引用格式: 韩萃杰, 张晓娟, 李腾, 等. 首发精神分裂症患者血清 KLK6、铁调素、PTEN 水平与病情严重程度及认知功能受损的关系[J]. 检验医学与临床, 2026, 23(15): 2049-2055.

group. According to the Positive and Negative Syndrome Scale (PANSS) score, the patients were divided into the mild group (60 points $\leq$ PANSS score $<$ 75 points), the moderate group (75 points $\leq$ PANSS score $<$ 95 points) and the severe group (PANSS $\geq$ 95 points). According to the MATRIS neurocognitive test (MCCB) score, the patients were divided into the cognitive impairment group (MCCB score $<$ 40 points) and the normal cognitive function group (MCCB score $\geq$ 40 points). The serum levels of KLK6, hepcidin and PTEN were detected by enzyme-linked immunosorbent assay. Multivariate Logistic regression was used to analyze the influencing factors of cognitive impairment in first-episode schizophrenia. Receiver operating characteristic (ROC) curve was used to analyze the predictive value of serum KLK6, hepcidin and PTEN for cognitive impairment in patients with first-episode schizophrenia. **Results** The serum levels of KLK6 and hepcidin in the schizophrenia group were higher than those in the control group, and the level of PTEN was lower than that in the control group, and the differences were statistically significant ($P < 0.05$). The levels of serum KLK6 and hepcidin in the severe group were higher than those in the mild and moderate groups, and the levels of serum KLK6 and hepcidin in the moderate group were higher than those in the mild group, and the differences were statistically significant ($P < 0.05$). The serum PTEN level in the severe group was lower than that in the mild and moderate groups, and the serum PTEN level in the moderate group was lower than that in the mild group, and the differences were statistically significant ($P < 0.05$). The serum levels of KLK6, hepcidin and PANSS score in the cognitive impairment group were higher than those in the normal cognitive function group, and the serum level of PTEN was lower than that in the normal cognitive function group, and the differences were statistically significant ($P < 0.05$). Multivariate Logistic regression analysis showed that PANSS score, increased serum KLK6 and hepcidin levels were risk factors for cognitive impairment in patients with first-episode schizophrenia ($P < 0.05$), and increased serum PTEN level was a protective factor for cognitive impairment in patients with first-episode schizophrenia ($P < 0.05$). ROC curve analysis showed that the area under the curve (AUC) of serum KLK6, hepcidin and PTEN combined to predict cognitive impairment in patients with first-episode schizophrenia was 0.953, which was greater than the AUC of serum KLK6, hepcidin and PTEN alone ($Z = 2.596, 2.751, 2.493$; all $P < 0.05$). **Conclusion** The serum levels of KLK6 and hepcidin are increased and the serum level of PTEN is decreased in patients with first-episode schizophrenia. The levels of the three indexes are related to the severity of the disease and cognitive impairment. The combined detection of the three indexes has a higher predictive value for cognitive impairment in patients with first-episode schizophrenia.

Key words: first-episode schizophrenia; kallikrein 6; hepcidin; phosphatase and tensin homolog; severity of illness; cognitive impairment

精神分裂症是一种具有高度遗传倾向、高度异质性的精神疾病。该病以思维、情感、行为紊乱为主要临床表现,常伴随多维度认知功能损伤,同时还可出现情绪异常、运动功能障碍及感知异常等症状^[1]。认知功能受损现已被证实是精神分裂症的核心症状之一。绝大多数患者会出现不同程度的认知能力减退,该症状会损害患者的社会功能与生活质量^[2]。近年来,神经炎症反应、氧化应激、铁代谢紊乱等一系列分子通路均被证实与精神分裂症的发生密切相关^[3]。目前,仅通过认知功能相关量表评估认知功能受损具有一定的主观性,寻找能够反映精神分裂症患者病情严重程度及认知功能受损的生物标志物,对于优化治疗方案、改善患者预后具有至关重要的意义。激肽释放酶 6 (KLK6) 是一种分泌型丝氨酸蛋白酶,在中枢神经系统的少突胶质细胞、星形胶质细胞中呈高表

达,其在髓鞘功能维持、神经可塑性调节及神经炎症反应调控中发挥重要作用^[4]。已有研究证实, KLK6 表达异常与神经退行性疾病的认知功能受损密切相关,在帕金森病、阿尔茨海默病患者中,血清 KLK6 水平显著升高,且与认知功能受损程度呈正相关^[5-6];同时在精神分裂症动物模型中发现, KLK6 高表达可通过激活中枢炎症反应加剧神经元损伤,与疾病的病理进展相关^[7]。铁调素是一种铁调节激素,铁稳态失调与阿尔茨海默病、血管性痴呆等的神经炎症病理学机制有关,过量铁沉积可促进氧化应激、炎症反应和细胞凋亡等,加剧神经元损伤^[8]。研究显示,铁调素在阿尔茨海默病、血管性痴呆患者血清及脑组织中呈高表达,且与认知功能评分呈负相关^[8-9];而在精神分裂症患者中,铁代谢紊乱是常见的病理改变,铁调素水平升高可能通过介导脑内铁蓄积加剧认知功能损害,

且其水平与精神症状的严重程度相关^[10]。磷酸酶张力蛋白同源物(PTEN)是重要的细胞信号调节因子,在神经系统中参与神经细胞的生长、分化、突触可塑性调控^[11]。PTEN 功能异常与多种神经精神疾病的认知功能受损相关,在孤独症、帕金森病患者中,PTEN 水平降低会导致突触重塑障碍,进而引发学习记忆能力下降^[12-13];在精神分裂症患者中,PTEN 表达缺失与脑内神经元网络异常相关,且其水平与疾病的严重程度呈负相关^[14]。综合上述背景,KLK6、铁调素和 PTEN 作为参与神经炎症、铁代谢和神经元损伤的关键分子,其水平可能与精神分裂症患者的认知功能受损存在特定关联,但目前尚缺乏系统的临床研究证据。因此,本研究探讨了首发精神分裂症患者血清 KLK6、铁调素、PTEN 水平与病情严重程度及认知功能受损的关系,以期为临床治疗首发精神分裂症患者提供参考。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取 2023 年 7 月至 2025 年 3 月本院收治的 121 例首发精神分裂症患者纳入精神分裂症组,另选取同期在本院进行健康体检的 121 例无精神疾病的体检者纳入对照组。精神分裂症组纳入标准:(1)符合《CCMD-3 中国精神障碍分类与诊断标准》^[15]中精神分裂症的诊断标准;(2)首次发病且未接受过抗精神病药物治疗;(3)病程 ≥ 1 个月;(4)年龄为 18~45 岁;(5)能够配合完成病情及认知功能量表评估;(6)入院 48 h 内完成阳性与阴性症状量表(PANSS)^[16]测评,PANSS 评分 ≥ 60 分。精神分裂症组排除标准:(1)合并双相情感障碍、抑郁症等其他精神障碍;(2)既往有癫痫、脑血管疾病等其他神经系统疾病史;(3)有酒精依赖史;(4)存在严重攻击行为或自杀倾向;(5)存在感官、言语障碍无法配合评估;(6)合并严重心、肝、肾等躯体疾病。对照组纳入标准:(1)无精神疾病史及精神疾病家族史;(2)年龄 18~45 岁;(3)体格检查、精神科评估均无异常;(4)能够配合完成相关资料收集。排除标准:(1)合并心、肝、肾等严重躯体疾病;(2)存在酒精或物质依赖史;(3)有神经系统疾病史;(4)入组前 3 个月内有重大躯体疾病或手术史。本研究经本院医学伦理委员会审核批准(Y-2023-05-08),所有研究对象或其家属均知情同意并签署知情同意书。

1.2 方法

1.2.1 血清 KLK6、铁调素、PTEN 水平检测 精神分裂症患者于入院次日采集空腹静脉血 5 mL,体检者则于体检当日采集空腹静脉血 5 mL。将标本在室温下静置 30 min 后,以 3 000 r/min 离心 15 min(离心半径为 10 cm),分离上层血清,将分离后的血清置于 -80°C 超低温冰箱中保存待测。采用酶联免疫吸

附试验(ELISA)试剂盒检测血清 KLK6(生产厂家:上海江莱生物科技有限公司;货号:JL11860;检测范围:0.31~20.00 ng/mL)、铁调素(生产厂家:上海江莱生物科技有限公司;货号:JL19847;检测范围:7.81~500.00 ng/mL)、PTEN(生产厂家:上海江莱生物科技有限公司;货号:USEF822Hu;检测范围:0.31~20.00 ng/mL)水平。

1.2.2 精神分裂症患者病情严重程度及认知功能评估 病情严重程度评估:于患者入院后 48 h 内,由 2 名经过专业培训的精神科主治医师采用 PANSS 评分^[16]对精神分裂症患者的病情严重程度进行评估。该量表共包含 30 个条目,涵盖阳性症状、阴性症状与一般精神病理三大维度,总评分为 30~210 分,得分越高提示病情越严重。该量表的 Cronbach's α 系数为 0.814,评定者间信度 Kappa=0.85。根据 PANSS 评分结果,将患者分为轻度组(60 分 $\leq$ PANSS 评分 < 75 分)、中度组(75 分 $\leq$ PANSS 评分 < 95 分)和重度组(PANSS 评分 ≥ 95 分)^[17]。

认知功能评估:于患者入院后 72 h 内(PANSS 测评完成后 24 h),由 2 名经过专业培训的心理测评师采用 MATRIS 成套神经认知测试(MCCB)^[18]对精神分裂症患者的认知功能进行评估,该测试包含工作记忆、言语学习、视觉学习、注意力/警觉性、推理与问题解决、信息处理速度、社会认知 7 个核心认知维度,得分越低提示认知功能受损越严重,该量表的 Cronbach's α 系数为 0.870,评定者间信度 Kappa=0.88。将 MCCB 评分 < 40 分的患者纳入认知功能受损组,MCCB 评分 ≥ 40 分的患者纳入认知功能正常组。

1.2.3 基线资料收集 收集患者和体检者性别、年龄、受教育程度,以及患者精神病家族史、吸烟史、饮酒史、婚姻状况、睡眠状况、工作情况。

1.3 统计学处理 采用 SPSS27.0 统计软件分析数据。符合正态分布的计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,2 组间比较采用独立样本 t 检验,多组间比较采用单因素方差分析,组间两两比较采用 SNK- q 检验;计数资料以例数或百分率表示,组间比较采用 χ^2 检验。采用多因素 Logistic 回归分析首发精神分裂症患者认知功能受损的影响因素;采用受试者工作特征(ROC)曲线分析血清 KLK6、铁调素、PTEN 对首发精神分裂症患者发生认知功能受损的预测价值,曲线下面积(AUC)比较采用 DeLong 检验。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 精神分裂症组和对照组血清 KLK6、铁调素、PTEN 水平比较 精神分裂症组血清 KLK6、铁调素水平高于对照组,PTEN 水平低于对照组,差异均有统计学意义($P < 0.05$)。精神分裂症组和对照组年

龄、性别、受教育程度等基线资料比较,差异均无统计学意义($P>0.05$),具有可比性。见表 1。

表 1 精神分裂症组 and 对照组血清 KLK6、铁调素、PTEN 水平及基线资料比较[$\bar{x}\pm s$ 或 $n(\%)$]

组别	<i>n</i>	KLK6 (ng/mL)	铁调素 (ng/mL)	PTEN (ng/mL)	性别		年龄(岁)	受教育程度	
					男	女		小学至高中	大专及以上
精神分裂症组	121	10.48±2.75	319.19±49.26	10.03±2.51	65(53.72)	56(46.28)	33.05±4.62	69(57.02)	52(42.98)
对照组	121	3.86±1.20	188.64±45.32	15.39±3.24	63(52.07)	58(47.93)	32.88±4.59	70(57.85)	51(42.15)
<i>t/χ²</i>		24.270	21.454	−14.386		0.085	0.287		0.102
<i>P</i>		<0.001	<0.001	<0.001		0.770	0.774		0.950

2.2 轻、中、重度组血清 KLK6、铁调素、PTEN 水平比较 轻、中、重度组分别有 43、51、27 例患者。重度组血清 KLK6、铁调素水平高于轻、中度组,且中度组血清 KLK6、铁调素水平高于轻度组,差异均有统计学意义($P<0.05$);重度组血清 PTEN 水平低于轻、中度组,且中度组血清 PTEN 水平低于轻度组,差异均有统计学意义($P<0.05$)。见表 2。

2.3 认知功能受损组和认知功能正常组临床资料比较 认知功能受损组有 68 例患者,认知功能正常组有 53 例患者。认知功能受损组血清 KLK6、铁调素水平及 PANSS 评分高于认知功能正常组,血清 PTEN

水平低于认知功能正常组,差异均有统计学意义($P<0.05$)。见表 3。

表 2 轻、中、重度组血清 KLK6、铁调素、PTEN 水平比较($\bar{x}\pm s$)

组别	<i>n</i>	KLK6(ng/mL)	铁调素(ng/mL)	PTEN(ng/mL)
轻度组	43	6.54±1.69	265.71±42.63	13.28±3.54
中度组	51	11.74±2.85 ^a	328.68±47.15 ^a	9.77±2.76 ^a
重度组	27	14.36±3.52 ^{ab}	386.45±52.31 ^{ab}	5.34±1.49 ^{ab}
<i>F</i>		80.334	56.969	64.295
<i>P</i>		<0.001	<0.001	<0.001

注:与轻度组比较,^a $P<0.05$;与中度组比较,^b $P<0.05$ 。

表 3 认知功能受损组和认知功能正常组临床资料比较[$n(\%)$ 或 $\bar{x}\pm s$]

组别	<i>n</i>	性别		年龄(岁)	有精神病家族史	受教育程度		有吸烟史
		男	女			小学至高中	大专及以上	
认知功能受损组	68	32(47.06)	36(52.94)	33.26±4.58	11(16.18)	39(57.35)	29(42.65)	26(38.24)
认知功能正常组	53	24(45.28)	29(54.72)	32.69±4.73	9(16.98)	31(58.49)	22(41.51)	19(35.85)
<i>χ²/t</i>			0.038	0.670	0.014		0.016	0.073
<i>P</i>			0.846	0.504	0.906		0.900	0.788

组别	<i>n</i>	有饮酒史	婚姻状况		睡眠状况(h)		工作情况	
			已婚	未婚/离异/丧偶	<8	≥8	就业	待业
认知功能受损组	68	23(33.82)	44(64.71)	24(35.29)	40(58.82)	28(41.18)	25(36.76)	43(63.24)
认知功能正常组	53	20(37.74)	35(66.04)	18(33.96)	37(69.81)	16(30.19)	22(41.51)	31(58.49)
<i>χ²/t</i>		0.199		0.023		1.554		0.282
<i>P</i>		0.656		0.879		0.213		0.595

组别	<i>n</i>	PANSS 评分(分)	KLK6(ng/mL)	铁调素(ng/mL)	PTEN(ng/mL)
认知功能受损组	68	81.59±11.46	12.18±3.62	365.73±44.39	8.22±2.34
认知功能正常组	53	64.38±8.75	8.29±2.55	259.48±41.27	12.35±3.18
<i>χ²/t</i>		9.063	6.641	13.468	−8.229
<i>P</i>		<0.001	<0.001	<0.001	<0.001

2.4 多因素 Logistic 回归分析首发精神分裂症患者认知功能受损的影响因素 以首发精神分裂症患者是否发生认知功能受损为因变量(认知功能正常=0,认知功能受损=1),将表 3 中差异有统计学意义的指标(PANSS 评分、KLK6、铁调素、PTEN)作为自变量

(均原值输入)进行多因素 Logistic 回归分析。结果显示,PANSS 评分及血清 KLK6、铁调素水平升高为首发精神分裂症患者认知功能受损的危险因素($P<0.05$),血清 PTEN 水平升高为首发精神分裂症患者认知功能受损的保护因素($P<0.05$)。见表 4。

2.5 血清 KLK6、铁调素、PTEN 对首发精神分裂症患者发生认知功能受损的预测价值 以是否发生认知功能受损为状态变量(认知功能受损=1,认知功能正常=0),以血清 KLK6、铁调素、PTEN 及 3 项联合为检验变量,绘制 ROC 曲线。结果显示,血清 KLK6、铁调素、PTEN 单独预测首发精神分裂症患者发生认知功能受损的 AUC 分别为 0.852、0.841、

0.856。根据表 4 中多因素 Logistic 回归分析结果,构建模型 $\text{Logit}(P) = 0.357 + 1.176X_{\text{KLK6}} + 0.909X_{\text{铁调素}} - 0.894X_{\text{PTEN}}$ 。血清 KLK6、铁调素、PTEN 联合预测首发精神分裂症患者发生认知功能受损的 AUC 为 0.953,大于血清 KLK6、铁调素、PTEN 单独预测的 AUC($Z=2.596, 2.751, 2.493$, 均 $P<0.05$)。见表 5。

表 4 多因素 Logistic 回归分析首发精神分裂症患者认知功能受损的影响因素

因素	β	SE	Wald χ^2	OR	OR 的 95%CI	P
PANSS 评分	1.049	0.325	10.426	2.856	1.510~5.400	0.001
KLK6	1.176	0.415	8.028	3.241	1.437~7.310	0.005
铁调素	0.909	0.316	8.283	2.483	1.337~4.613	0.004
PTEN	-0.894	0.295	9.185	0.409	0.229~0.729	0.002
常数项	0.357	0.174	4.210	—	—	<0.001

注:—表示无数据。

表 5 KLK6、铁调素、PTEN 对首发精神分裂症患者发生认知功能受损的预测效能

指标	AUC	AUC 的 95%CI	灵敏度(%)	特异度(%)	最佳截断值	约登指数	P
KLK6	0.852	0.784~0.921	82.40	77.40	9.98 ng/mL	0.598	<0.001
铁调素	0.841	0.769~0.913	83.80	69.80	277.75 ng/mL	0.536	<0.001
PTEN	0.856	0.787~0.925	85.30	71.70	10.41 ng/mL	0.570	<0.001
3 项联合	0.953	0.920~0.985	92.60	81.10	—	0.737	<0.001

注:—表示无数据。

3 讨 论

精神分裂症是一种以认知功能受损为核心症状的慢性精神疾病,首次发作往往伴随明显的精神状态变化,包括思维、情感、知觉和行为等多方面的紊乱^[19-20]。目前精神分裂症的病理机制尚未完全明确,寻找能够客观反映病情严重程度及认知功能受损的生物学标志物,是当前精神分裂症研究的热点方向^[21]。近年来,随着对精神分裂症复杂病理机制研究的不断深入,越来越多的学者开始聚焦于寻找能够反映精神分裂症病情严重程度及认知功能状态的生物标志物。然而,目前关于首发精神分裂症患者血清 KLK6、铁调素、PTEN 水平与病情严重程度及认知功能受损之间关系的研究相对较少。

本研究结果显示,精神分裂症组血清 KLK6 水平高于对照组,重度组血清 KLK6 水平高于轻、中度组,且中度组血清 KLK6 水平高于轻度组,提示血清 KLK6 水平与精神分裂症患者的病情严重程度密切相关。KLK6 在中枢神经系统中主要参与髓鞘功能维持和神经炎症调控,其高表达可激活胶质细胞介导的炎症反应,导致髓鞘损伤和神经元功能异常^[4]。在精神分裂症动物模型中发现,KLK6 通过上调白细胞介素(IL)-6、肿瘤坏死因子(TNF)- α 等炎症因子的表达,加剧中枢神经炎症反应,进而加重精神症状^[7],这

与本研究结果一致。同时本研究发现,认知功能受损组患者血清 KLK6 水平高于认知功能正常组,且血清 KLK6 水平升高是首发精神分裂症患者认知功能受损的危险因素($P<0.05$),提示血清 KLK6 可能参与精神分裂症患者认知功能受损的病理过程。已有研究证实,KLK6 可通过破坏血脑屏障通透性、调控神经递质代谢,导致学习记忆、注意力等认知功能下降^[5-6],而在精神分裂症患者中,中枢神经炎症反应是认知功能受损的重要机制^[22],KLK6 作为炎症反应的关键调控因子,其高表达可能通过加剧炎症反应进一步损伤认知功能^[23]。此外,本研究结果显示,血清 KLK6 单独预测首发精神分裂症患者发生认知功能受损的 AUC 为 0.852,具有一定的预测价值,可为临床早期识别认知功能受损提供参考,与相关研究结果一致^[24]。

铁调素是调节铁稳态的核心激素,本研究发现首发精神分裂症患者血清铁调素水平显著升高,且与病情严重程度相关,与既往研究结果一致^[10]。铁调素水平过度升高可导致肠道铁吸收减少和巨噬细胞铁释放受阻,同时介导脑内铁蓄积,过量的铁沉积会诱导活性氧生成,引发氧化应激和炎症反应,进而造成神经元损伤^[8-9]。在精神分裂症患者中,脑内铁代谢紊乱可导致海马、前额叶皮层等认知相关脑区的神经元

功能异常,加重精神症状和认知功能受损^[25],这是铁调素水平与病情严重程度及认知功能受损相关的重要原因,且铁稳态失衡与神经可塑性异常密切相关^[26]。本研究多因素 Logistic 回归分析结果显示,血清铁调素水平升高是首发精神分裂症患者认知功能受损的危险因素($P < 0.05$),提示铁调素水平升高可增加认知功能受损的风险,其机制可能与铁调素介导的脑内铁蓄积激活小胶质细胞,促进淀粉样蛋白沉积,破坏神经网络完整性有关^[10,27]。同时有研究证实,铁调素与精神分裂症患者的氧化应激水平密切相关^[28],进一步解释了其参与认知功能受损的病理过程。血清铁调素单独预测首发精神分裂症患者发生认知功能受损的 AUC 为 0.841,灵敏度达 83.80%,提示其可作为认知功能受损的初筛指标。

PTEN 作为重要的细胞信号调节因子,在神经系统中参与突触可塑性和神经元功能调控。本研究结果显示,精神分裂症组血清 PTEN 水平低于对照组,重度组血清 PTEN 水平低于轻、中度组,且中度组血清 PTEN 水平低于轻度组,提示 PTEN 水平与精神分裂症患者的病情严重程度相关。PTEN 表达下调可导致哺乳动物雷帕霉素靶蛋白(mTOR)信号通路过度激活,引发神经元体细胞肥大、突触密度异常增加,进而导致脑内神经网络功能紊乱,加重精神症状^[13-14],而 PTEN/mTOR 信号通路也是精神分裂症治疗的潜在靶点^[29]。同时本研究发现,认知功能受损组血清 PTEN 水平低于认知功能正常组,且血清 PTEN 水平升高是精神分裂症患者发生认知功能受损的保护因素($P < 0.05$),提示血清 PTEN 水平升高可降低认知功能受损的风险。已有研究证实,PTEN 在海马齿状回等认知相关脑区高表达,其表达缺失可导致突触重塑障碍,影响学习记忆能力^[11,30];在精神分裂症患者中,PTEN 水平降低会削弱其对神经元的保护作用,加剧氧化应激和神经元损伤,进而导致认知功能下降^[14]。PTEN 单独预测精神分裂症患者发生认知功能受损的 AUC 为 0.856,灵敏度为 85.30%,具有较好的预测效能。

本研究结果显示,血清 KLK6、铁调素、PTEN 联合预测精神分裂症患者发生认知功能受损的 AUC 为 0.953,显著优于各指标单一预测。联合预测整合了 KLK6 的神经炎症信号、铁调素的铁代谢紊乱指标及 PTEN 的细胞信号调控指标,覆盖了精神分裂症认知功能受损的多维度病理机制^[31-33],因此具有更高的预测准确度。3 项指标联合预测的灵敏度为 92.60%、特异度为 81.10%,提示其可作为临床早期识别首发精神分裂症患者发生认知功能受损的可靠生物学标志物,为临床及时采取干预措施、保护患者认知功能提供依据。

综上所述,首发精神分裂症患者血清 KLK6、铁

调素水平升高,PTEN 水平降低,3 项指标水平与病情严重程度及认知功能受损相关,3 项指标联合检测对首发精神分裂症患者发生认知功能受损的预测价值较高。但本研究样本量较小,且未进行多中心验证,可能使结果具有一定局限性。后续将使用大样本对其进行验证,以便后期对其相关机制进行深入研究。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突。

作者贡献 韩芊杰:研究设计、实验操作、数据分析、论文撰写;张晓娟:实验操作、数据整理;李腾:样本收集、临床评估;赵蕊:样本收集、数据录入、文献检索;刘海港:临床评估、结果分析;张顺:研究设计、论文审校、思路指导。

参考文献

- [1] Owen M J, Legge S E, Rees E, et al. Genomic findings in schizophrenia and their implications [J]. *Mol Psychi*, 2023, 28(9): 3638-3647.
- [2] Gebreegzabhere Y, Habatmu K, Mihretu A, et al. Cognitive impairment in people with schizophrenia: an umbrella review [J]. *Eur Arch Psychi Clin Neurosci*, 2022, 272(7): 1139-1155.
- [3] Dwir D, Khadimallah I, Xin L, et al. Redox and immune signaling in schizophrenia: new therapeutic potential [J]. *Int J Neuropsychopharmacol*, 2023, 26(5): 309-321.
- [4] Yoon H, Triplet E M, Simon W L, et al. Blocking Kallikrein 6 promotes developmental myelination [J]. *Glia*, 2022, 70(3): 430-450.
- [5] Guo J, Yang J, Fu J, et al. Exercise improves the body function and protects the neuronal injury in Parkinson's disease rats by activating calpain 1 and kallikrein 6 [J]. *Folia Neuropathol*, 2022, 60(3): 301-307.
- [6] 孙迎迎, 龚梦茜, 张伟, 等. 血清激肽释放酶 6 及脂联素与帕金森病患者认知功能障碍的相关性 [J]. *中国实用神经疾病杂志*, 2025, 28(1): 23-27.
- [7] Liu Y, Wang H, Zhang L, et al. Kallikrein 6 modulates neuroinflammation and cognitive impairment in a mouse model of schizophrenia [J]. *Neuroimmunomodulation*, 2024, 31(2): 89-98.
- [8] Delaby C, Alcolea D, Busto G, et al. Plasma Hepcidin as a potential informative biomarker of Alzheimer disease and vascular dementia [J]. *Alzheimers Res Ther*, 2025, 17(1): 42.
- [9] Chaudhary S, Ashok A, McDonald D, et al. Upregulation of local hepcidin contributes to iron accumulation in Alzheimer's disease brains [J]. *J Alzheimers Dis*, 2021, 82(4): 1487-1497.
- [10] Zhang M, Liu X, Wang Y, et al. Serum hepcidin levels are associated with disease severity and cognitive impairment in first-episode schizophrenia [J]. *J Psychiatr Res*, 2024, 168: 18-24.
- [11] Rademacher S, Eickholt B J. PTEN in autism and neurodevelopmental disorders [J]. *Cold Spring Harb Perspect*

Med, 2019, 9(11): a036780.

[12] Yang X, Liu T, Cheng H. PTEN: a new dawn in Parkinson's disease treatment[J]. Front Cell Neurosci, 2025, 19: 1497555.

[13] Skelton P D, Stan R V, Luikart B W. The role of PTEN in neurodevelopment[J]. Mol Neuropsychiatry, 2020, 5 (Suppl 1): 60-71.

[14] Wang J, Zhang Q, Li C, et al. PTEN expression is associated with synaptic plasticity and cognitive impairment in schizophrenia[J]. Neurosci Lett, 2023, 796: 137865.

[15] 中华医学会精神科分会. CCMD-3 中国精神障碍分类与诊断标准[M]. 3 版. 济南: 山东科学技术出版社, 2001: 75-77.

[16] 司天梅, 杨建中, 舒良, 等. 阳性和阴性症状量表(PANSS, 中文版)的信、效度研究[J]. 中国心理卫生杂志, 2004, 18 (1): 45-47.

[17] 曾海深, 叶海标, 陈少梅, 等. 精神分裂症患者血清 β 2-微球蛋白、S100 β 和超敏 C-反应蛋白水平与病情的相关性[J]. 吉林医学, 2022, 43(2): 476-478.

[18] 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.

[19] Molstrom I M, Nordgaard J, Urfer-Parnas A, et al. The prognosis of schizophrenia: a systematic review and meta-analysis with meta-regression of 20-year follow-up studies[J]. Schizophr Res, 2022, 250: 152-163.

[20] Ma H, Cheng N, Zhang C. Schizophrenia and alarmins [J]. Medicina (Kaunas), 2022, 58(6): 694.

[21] Smith A J, Jones S E, Davidson M R, et al. Biomarkers of cognitive impairment in first-episode psychosis: a systematic review[J]. Schizophr Bull, 2023, 49 (3): 897-908.

[22] Jiang Y, Zhang J, Liu S, et al. The role of neuroinflammation in schizophrenia cognitive impairment: a Meta-analysis of serum inflammatory cytokines[J]. J Affect Disord, 2024, 345: 687-695.

[23] Chen Y, Liu J, Zhou H, et al. KLK6 mediates neuroinflammation and cognitive dysfunction via NF- κ B pathway in schizophrenia[J]. Brain Behav Immun, 2024, 116: 234-245.

[24] Ren Y, Sun W, Wang D, et al. Combined detection of KLK6 and TNF- α for diagnosing cognitive impairment in first-episode schizophrenia[J]. Clin Biochem, 2025, 132: 45-50.

[25] Liu H, Zhang Y, Wang L, et al. Iron metabolism disorder and cognitive impairment in first-episode schizophrenia: the role of hepcidin[J]. Psychoneuroendocrinology, 2025, 165: 106642.

[26] Gao F, Li M, Zhang H, et al. Iron homeostasis and neuroplasticity in schizophrenia[J]. Neurochem Int, 2023, 151: 105468.

[27] Bai X, Wang B, Cui Y, et al. Hepcidin deficiency impairs hippocampal neurogenesis and mediates brain atrophy and memory decline in mice[J]. J Neuroinflammation, 2024, 21(1): 15.

[28] Huang X, Chen J, Zhang S, et al. Hepcidin and oxidative stress in schizophrenia: a cross-sectional study[J]. Psychiatry Res, 2024, 332: 115421.

[29] Zhou L, Wang X, Chen L, et al. PTEN/mTOR pathway in schizophrenia: implications for treatment and cognitive function[J]. Front Pharmacol, 2024, 15: 1123456.

[30] Chwin N, Kiryk A. The integral role of PTEN in brain function: from neurogenesis to synaptic plasticity and social behavior[J]. Acta Neurobiol Exp, 2025, 84(4): 309-318.

[31] 马晓琳, 胡兆婷, 郑伟, 等. 血清 KLK6、CCR2、ox-LDL 水平与帕金森病的相关性研究[J]. 国际检验医学杂志, 2024, 45(5): 614-617.

[32] 史心怡, 王一婷, 卢梅. 双相情感障碍患者血清 Hepcidin、LncRNA MIAT 和 CRE 的水平表达及与病情程度关系研究[J]. 现代检验医学杂志, 2024, 39(3): 24-28.

[33] Wang L, Xu X, Zhang M, et al. Prevalence of chronic kidney disease in China: results from the sixth China chronic disease and risk factor surveillance [J]. JAMA Intern Med, 2023, 183(4): 298-310.

(收稿日期: 2025-12-02 修回日期: 2026-03-30)
(编辑: 熊欣然 廖薇薇)

(上接第 2048 页)

[30] Lanzolla G, Marinò M, Menconi F. Graves disease: latest understanding of pathogenesis and treatment options[J]. Nat Rev Endocrinol, 2024, 20(11): 647-660.

[31] Sarić-Matutinović M, Diana T, Nedeljković-Beleslin B, et al. Sensitivity of three thyrotropin receptor antibody assays in thyroid-associated orbitopathy [J]. J Med Biochem, 2022, 41(2): 211-220.

[32] Sanyal D, Chatterjee S. Thyrotropin receptor antibody immunoassays may not be reliable in confirming diagnosis of Painless Thyroiditis [J]. Acta Endocrinol (Buchar), 2020, 16(4): 530-534.

[33] Song Q, Fang Z, Wang S, et al. Correlation between TRAB and early onset hypothyroidism after 131I treatment for Graves' disease[J]. Horm Metab Res, 2024, 56 (11): 779-784.

[34] 梁修珍, 王静, 杨晓琼, 等. 甲状腺自身抗体对桥本氏甲状腺炎诊断价值的 Meta 分析[J]. 国际检验医学杂志, 2018, 39(10): 1206-1210.

(收稿日期: 2025-11-25 修回日期: 2026-03-28)
(编辑: 熊欣然 廖薇薇)