

doi: 10.13241/j.cnki.pmb.2020.12.013

精神分裂症患者血清蛋白因子水平与 PANSS 评分的相关性及其临床意义*

赵子洲¹ 莫 焯² 郑银佳² 孔雪燕² 刘忠纯^{1Δ}

(1 武汉大学人民医院精神卫生中心 武汉 湖北 430060; 2 广州医科大学附属第五医院心理科 广东 广州 510000)

摘要目的:观察精神分裂症患者血清蛋白因子与 PANSS 评分的相关性,探讨血清蛋白因子作为生物标志物评估精神分裂症的可能性。**方法:**选择 2015 年 5 月-2018 年 7 月期间我院收治的 68 例精神分裂症患者为观察组,根据疗效分为显著组(n=22)、有效组(n=35)、无效组(n=11),同期选择健康体检志愿者 68 例作为对照组。测定各组神经胶质纤维酸性蛋白(GFAP)、脑源性神经营养因子(BDNF)、神经生长因子(NGF)及钙结合蛋白(S100β)等血清蛋白因子水平,并分析观察组治疗后血清蛋白因子水平与阳性与阴性症状量表(PANSS)评分的相关性。**结果:**观察组治疗前血清 BDNF 及 NGF 水平显著低于对照组,而血清 S100β 与 GFAP 水平高于对照组($P<0.05$)。不同疗效组治疗前后 BDNF、S100β、GFAP 水平比较差异有统计学意义($P<0.05$),其中显著组的各指标水平最高;不同疗效组治疗前后 S100β 水平比较差异无统计学意义($P>0.05$);与治疗前相比,治疗后不同疗效组 BDNF、NGF 均降低($P<0.05$)。Pearson 相关性分析显示,治疗后,血清 BDNF 水平与 PANSS 评分呈正相关,GFAP 水平与 PANSS 评分呈负相关($P<0.05$),血清 NGF、S100β 水平与 PANSS 评分无相关性($P>0.05$)。**结论:**精神分裂症患者在患病早期即存在神经营养不良及神经损伤,血清蛋白因子 GFAP、BDNF 或可作为辅助评价精神分裂症患者的潜在生物标志物。

关键词:精神分裂症;蛋白因子;阳性与阴性症状量表评分;生物标志物;相关性

中图分类号:R749.3 **文献标识码:**A **文章编号:**1673-6273(2020)12-2267-04

The Correlation between Serum Protein Factor Levels and PANSS Scores in Patients with Schizophrenia and Its Clinical Significance*

ZHAO Zi-zhou¹, MO Xuan², ZHENG Yin-jia², KONG Xue-yar², LIU Zhong-chun^{1Δ}

(1 Mental Health Center, People's Hospital of Wuhan University, Wuhan, Hubei, 430060, China;

2 Department of Psychology, The Fifth Affiliated Hospital of Guangzhou Medical University, Guangzhou, Guangdong, 510000, China)

ABSTRACT Objective: To observe the correlation between serum protein factor and PANSS scores in patients with schizophrenia, and to explore the possibility of serum protein factor as a biomarker for evaluating schizophrenia. **Methods:** 68 schizophrenic patients admitted to our hospital from May 2015 to July 2018 were selected as observation group, according to the curative effect, the patients were divided into significant group (n=22), effective group (n=35) and invalid group (n=11). At the same time, 68 healthy volunteers were selected as control group. Serum levels of glial fibrillary acidic protein (GFAP), brain-derived neurotrophic factor (BDNF), nerve growth factor (NGF) and S100 calcium binding protein β (S100β) were measured before and after treatment, and the correlation between serum protein factor levels and positive and negative symptom scale (PANSS) scores in observation group after treatment were analyzed. **Results:** Before treatment, the levels of serum BDNF and NGF in the observation group were significantly lower than those in the control group, while the levels of serum S100β and GFAP in the observation group were higher than those in the control group ($P<0.05$). There were significant differences in the levels of BDNF, S100β and GFAP before and after treatment in different therapeutic groups ($P<0.05$), among them, the significant group had the highest level of each index. There was no significant difference in the level of S100β between different therapeutic groups before and after treatment ($P>0.05$). Compared with before treatment, the levels of BDNF and NGF in different therapeutic groups decreased after treatment ($P<0.05$). Pearson correlation analysis showed that after treatment, serum BDNF levels were positively correlated with PANSS scores, while GFAP levels were negatively correlated with PANSS scores ($P<0.05$), the levels of serum NGF and S100β were not correlated with PANSS scores ($P>0.05$). **Conclusion:** Neurological malnutrition and nerve injury occur in the early stage of schizophrenia. Serum protein factors such as GFAP and BDNF may be used as potential biomarkers for evaluating schizophrenia patients.

Key words: Schizophrenia; Protein factor; Positive and negative symptom scale scores; Biomarkers; Correlation

Chinese Library Classification(CLC): R749.3 **Document code:** A

Article ID: 1673-6273(2020)12-2267-04

* 基金项目:广东省医学科研基金资助项目(B20171269)

作者简介:赵子洲(1985-),男,本科,主治医师,研究方向:精神医学,E-mail:18027307617@126.com

Δ 通讯作者:刘忠纯(1973-),男,博士,主任医师,研究方向:抑郁症,E-mail:zcliu@whu.edu.cn

(收稿日期:2019-11-06 接受日期:2019-11-29)

前言

精神分裂症是一种重型精神疾病,发病机制复杂,病情变化及预后难以评估和预测^[1,2]。目前,精神分裂症的诊治及预后的评估依然是以精神科医生的主观评价为主,尚缺乏客观的实验室依据^[3,4]。因此,研究一套针对精神分裂症的诊疗、疾病状态及预后评估的客观实验室指标具有非常重要的意义。有研究报道^[5],精神分裂症患者血清中有关免疫、神经损伤的多种蛋白因子表达异常。以往的研究发现,从精神分裂症患者血清中筛选蛋白因子作为精神分裂症的诊断标志是可行的^[6,7]。因此,本研究通过检测精神分裂症患者血清蛋白因子水平变化,探讨血清蛋白因子作为生物标志物评估精神分裂症的可能性。

1 资料与方法

1.1 研究对象

选择 2015 年 5 月 -2018 年 7 月期间我院收治的精神分裂症患者 68 例作为观察组,研究经医学伦理委员会批准。患者纳入标准:(1)符合精神分裂症的诊断标准^[8];(2)阳性与阴性症状量表 (Positive and negative symptoms scale, PANSS) 总分 ≥ 60 分;(3)取得患者及其家属知情同意。排除标准:(1)癫痫、精神发育迟滞、免疫系统紊乱、内分泌代谢障碍、脑炎等疾病者;(2)近期服用抗精神病药、药物滥用史、精神活性物质滥用史者;(3)心、肝、肾、血功能异常者。观察组男 37 例,女 31 例,平均年龄 (29.16 ± 4.12) 岁,平均体质量指数 (20.66 ± 2.63) kg/m²,病程 1-32 个月,平均 (14.64 ± 5.23) 个月。同期选择健康体检志愿者 68 例作为对照组,男 39 例,女 29 例,平均年龄 (28.89 ± 3.71) 岁,平均体质量指数 (20.82 ± 3.27) kg/m²。经统计分析,两组在性别、年龄、体质量指数上,差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。

1.2 治疗方法

观察组患者给予 2-5 mg/d 利培酮,治疗周期为 3 个月,在治疗的过程中,可以与艾司唑仑、苯海索同时用药,但不能与神经营养药、抑郁药同用。

1.3 观察指标

在治疗前和治疗后,取患者清晨的空腹静脉血,采用酶联免疫吸附法测定神经胶质纤维酸性蛋白 (Glial fibrous acidic protein, GFAP)、脑源性神经营养因子 (Brain-derived neurotrophic factor, BDNF)、神经生长因子 (Nerve growth factor, NGF)、钙结合蛋白 (S100 calcium binding protein β , S100 β)。对照组在入组时测定上述指标。

1.4 疗效判定

以 PANSS 评分减分率评价疗效,减分率大于或等于 75%,为痊愈;减分率在 50%-74% 范围内,为显著进步;减分率在 25%-49% 范围内,为进步;减分率小于 25%,为无效^[9]。

1.5 统计学方法

数据统计分析使用 SPSS 20.0 软件进行,计量资料以 $(\bar{x} \pm s)$ 表示,实施 t 检验,多组间对比采用单因素方差分析,计数资料以率表示,实施 χ^2 检验,采用 Pearson 相关性分析对指标间的相关性进行分析,检验水准 $\alpha = 0.05$ 。

2 结果

2.1 不同疗效组精神分裂症患者基本情况对比

按照疗效判定,观察组患者又分为显著组(痊愈 + 显著进步)22 例、有效组(进步)35 例、无效组(无效)11 例,经统计分析,三亚组间的性别、年龄、未治期、体质量指数差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。见表 1。

表 1 不同疗效组精神分裂症患者基本情况对比

Table 1 Comparison of basic conditions of schizophrenic patients in different therapeutic groups

Indexes	Significant group(n=22)	Effective group(n=35)	Invalid group(n=11)	χ^2/F	P
Gender (Male/Female)	12/10	19/16	6/5	0.167	0.745
Average age (years old)	28.86 \pm 3.93	29.93 \pm 3.61	27.32 \pm 4.92	2.463	0.132
Untreated stage(months)	10.68 \pm 9.14	10.95 \pm 10.35	11.25 \pm 9.78	2.732	0.117
Body mass index(kg/m ²)	20.73 \pm 2.20	20.46 \pm 2.00	21.17 \pm 2.90	2.189	0.265

2.2 观察组治疗前的血清蛋白因子与对照组体检时对比

观察组治疗前的 BDNF、NGF 水平低于对照组, S100 β 、

GFAP 水平高于对照组 ($P < 0.05$)。见表 2。

表 2 观察组与对照组血清蛋白因子对比 $(\bar{x} \pm s)$

Table 2 Comparison of serum protein factors between observation group and control group $(\bar{x} \pm s)$

Groups	n	BDNF(pg/mL)	NGF(pg/mL)	S100 β (pg/mL)	GFAP(pg/mL)
Observation group	68	24553.44 \pm 342.56	34.69 \pm 6.36	72.82 \pm 11.58	1541.96 \pm 141.65
Control group	68	41577.63 \pm 653.28	51.94 \pm 7.49	41.76 \pm 5.73	1267.45 \pm 105.78
t		190.318	15.073	19.824	4.931
P		0.000	0.000	0.000	0.000

2.3 不同疗效组治疗前后血清蛋白因子变化对比

不同疗效组治疗前、治疗后 BDNF、S100 β 、GFAP 水平比较差异有统计学意义 ($P < 0.05$),其中显著组的各指标水平最高;

不同疗效组治疗前后 S100 β 水平比较差异无统计学意义 ($P > 0.05$); 与治疗前相比, 治疗后不同疗效组 BDNF、NGF 均降低 ($P < 0.05$)。见表 3。

2.4 观察组治疗后血清蛋白因子水平与 PANSS 评分相关性分析

Pearson 相关性分析显示, 治疗后, 血清 BDNF 水平与 PANSS 评分呈正相关 ($r=0.335, P=0.112$), GFAP 水平与

PANSS 评分呈负相关 ($r=-0.507, P=0.012$), 血清 NGF、S100 β

水平与 PANSS 评分无相关性($r=0.562, 0.367; P=0.781, 0.177$)。

表 3 不同疗效组治疗前后血清蛋白因子变化对比($\bar{x}\pm s$)Table 3 Comparison of serum protein factors before and after treatment in different therapeutic groups($\bar{x}\pm s$)

Times	Indexes	Significant group (n=22)	Effective group (n=35)	Invalid group(n=11)	F	P
Before treatment	BDNF(pg/mL)	26695.14 \pm 394.15	26061.27 \pm 371.63	15472.39 \pm 272.79	61.829	0.000
	NGF(pg/mL)	35.34 \pm 7.06	34.33 \pm 3.96	34.56 \pm 4.63	0.254	0.776
	S100 β (pg/mL)	79.75 \pm 13.67	70.09 \pm 10.26	67.65 \pm 9.74	6.196	0.003
	GFAP(pg/mL)	1964.25 \pm 108.19	1518.36 \pm 87.36	772.47 \pm 54.51	35.177	0.000
After treatment	BDNF(pg/mL)	24528.24 \pm 327.56*	19789.71 \pm 264.39*	15873.26 \pm 253.18*	46.958	0.000
	NGF(pg/mL)	25.85 \pm 8.72*	25.81 \pm 5.16*	23.36 \pm 2.97*	0.703	0.499
	S100 β (pg/mL)	81.42 \pm 14.53	76.94 \pm 12.05	60.25 \pm 9.27	10.801	0.000
	GFAP(pg/mL)	1951.28 \pm 97.16	1523.69 \pm 91.23	779.58 \pm 51.69	45.617	0.000

Note: Compared with before treatment, * $P<0.05$.

3 讨论

精神分裂症作为一种重型精神疾病, 涉及多种因素、多个层面, 发病机制尚不完全清楚, 其不良预后给社会和家庭带来了沉重的负担^[10-12]。临床上对精神分裂症的诊疗及预后的评估依然以医生的主观评价为主, 同时配合信、效度得到验证的简明精神病评定量表, 如 PANSS 评分等, 但尚缺乏客观的实验室检查为依据^[13-15]。量表的评定还存在主观性较强的不足以及仅适于评定中、重度精神病性症状的局限性, 评定时间的选择及评定次数缺乏定式, 回顾性解释较困难等一系列问题^[16-18]。因此, 探讨对精神分裂症的诊疗、疾病状态及预后评估的客观评估的指标意义。

本研究以精神分裂症患者为研究对象, 采取病例对照研究方法, 排除性别、年龄、体重指数、药物及长期治疗等混杂因素的干扰。BDNF、NGF 为代表神经营养方面的血清蛋白因子^[19-21], 而 S100 β 、GFAP 代表神经损伤方面^[22, 23], 通过对观察组和对照组中 BDNF、NGF、S100 β 及 GFAP 水平的检测分析, 探讨这四种蛋白因子在精神分裂症患者疗效及预后的评估中的价值。研究结果显示, 观察组血清 BDNF、NGF 低于对照组, 这与之前的研究发现精神分裂症患者存在神经元缺损、神经营养障碍及认知功能缺陷结果一致^[24]。精神分裂症患者中 NGF 水平较低可能提示神经发育的异常, 而慢性患者表现出高水平 NGF 可能预示着良好的治疗效果, NGF 可能是精神分裂症诊断和预后评估良好的生物标记指标^[25-27]。经过利培酮治疗 3 个月, 血清 BDNF、NGF 下降, 这提示精神分裂症患者在疾病早期可能就有神经营养障碍及认知功能缺陷, 即使经过短期的利培酮抗精神病药物治疗, 其神经营养状况并未得到改善。此外, 精神分裂症患者血清 S100 β 及 GFAP 高于对照组, 提示精神分裂症患者在患病早期便存在明显的神经系统损伤, 经过利培酮治疗 3 个月后, 观察组的 S100 β 、GFAP 较治疗前无明显变化, 该研究结果提示, 治疗无效的精神分裂症患者可能与中枢神经

胶质细胞的损失、脑脊液中的 S100 β 、GFAP 水平过低有关, 较高的 S100 β 、GFAP 水平可能参与神经元的保护和营养以及病变组织的再生或修复^[28, 29]。Pearson 相关性分析显示, 血清 BDNF 水平与 PANSS 评分呈正相关, GFAP 水平与 PANSS 评分呈负相关, 由此可以看出精神分裂早期, 存在神经营养障碍与神经损伤, 推测 BDNF 和 GFAP 可作为辅助评价精神分裂症患者的一个参考指标, 与相关研究结果一致^[30]。

综上所述, 精神分裂症患者 BDNF、NGF 水平低于健康者, 而 S100 β 、GFAP 水平高于健康者, BDNF、GFAP 或可作为辅助评价精神分裂症患者的参考指标, 对于评估精神分裂症患者的疗效可能有一定的价值。

参考文献(References)

- [1] Park SC, Lee KU, Choi J. Factor Structure of the Clinician-Rated Dimensions of Psychosis Symptom Severity in Patients with Schizophrenia[J]. Psychiatry Investig, 2016, 13(2): 253-254
- [2] Barkhatova AN. Prognostic importance of the psychopathological remission structure at the initial stage of schizophrenia [J]. Zh Nevrol Psikhiatr Im S S Korsakova, 2019, 119(3): 5-11
- [3] Keeley JW, Gaebel W. Symptom rating scales for schizophrenia and other primary psychotic disorders in ICD-11 [J]. Epidemiol Psychiatr Sci, 2018, 27(3): 219-224
- [4] 玄燕, 安会梅, 谭云龙. 蛋白质组学在精神分裂症研究中的发现 [J]. 神经疾病与精神卫生, 2017, 17(8): 575-578
- [5] Bernardo M, de Dios C, Pérez V, et al. Quality indicators in the treatment of patients with depression, bipolar disorder or schizophrenia. Consensus study[J]. Rev Psiquiatr Salud Ment, 2018, 11(2): 66-75
- [6] Skibinska M, Groszewska A, Kapelski P, et al. Val66Met functional polymorphism and serum protein level of brain-derived neurotrophic factor (BDNF) in acute episode of schizophrenia and depression[J]. Pharmacol Rep, 2018, 70(1): 55-59
- [7] Dimitrov DH, Lee S, Yantis J, et al. Elevated serum levels of high-sensitivity C-reactive proteins are associated with severe delusional symptoms in a subgroup of patients with schizophrenia[J].

- J Clin Psychiatry, 2016, 77(1): 131-132
- [8] 陈如梦, 王琰, 陈剑华, 等. ICD-11 精神与行为障碍(草案)关于精神分裂症和其他原发性精神障碍诊断标准的进展[J]. 中华精神科杂志, 2017, 50(5): 345-347
- [9] 魏贤玉, 朱霭. 首发精神分裂症治疗 4 周 BPRS 减分率与复发关系的探讨[J]. 中国实用神经疾病杂志, 2011, 14(21): 33-35
- [10] Tomasik J, Rahmoune H, Guest PC, et al. Neuroimmune biomarkers in schizophrenia[J]. Schizophr Res, 2016, 176(1): 3-13
- [11] Kokurcan A. Comparison of Clinical Characteristics Between the Patients with Schizophrenia on Clozapine Treatment with Those Taking Combination of Long-Acting Injectable and Oral Antipsychotics[J]. Noro Psikiyatr Ars, 2019, 56(3): 219-223
- [12] 贺佳, 孔东燕, 蔡芳苗, 等. 首次发病精神分裂症患者早期认知功能改变研究[J]. 现代生物医学进展, 2017, 17(22): 4277-4280, 4298
- [13] Szulc A, Dudek D, Samochowiec J, et al. Recommendations for the treatment of schizophrenia with negative symptoms. Standards of pharmacotherapy by the Polish Psychiatric Association (Polskie Towarzystwo Psychiatryczne), part 2 [J]. Psychiatr Pol, 2019, 53(3): 525-540
- [14] 董倩, 董莹莹, 贾敏, 等. 精神分裂症患者症状特征与认知功能的关系[J]. 西安交通大学学报(医学版), 2019, 40(4): 604-607
- [15] 史雯, 蒋国庆, 谭小林, 等. 精神分裂症住院患者抽象色偏好研究[J]. 中国药业, 2019, 28(15): 11-14
- [16] Liu J, He J, Cheng M, et al. Prevalence, Sociodemographic, and Clinical Correlates of Older Chinese Patients With Deficit Schizophrenia[J]. J Geriatr Psychiatry Neurol, 2019, 32(6): 298-303
- [17] Østergaard SD, Opler MGA, Correll CU. Bridging the Measurement Gap Between Research and Clinical Care in Schizophrenia: Positive and Negative Syndrome Scale-6 (PANSS-6) and Other Assessments Based on the Simplified Negative and Positive Symptoms Interview (SNAPSI)[J]. Innov Clin Neurosci, 2017, 14(11-12): 68-72
- [18] 史文新, 韩树红, 曾俊, 等. 齐拉西酮联合积极心理学理论教育对精神分裂症的疗效研究 [J]. 检验医学与临床, 2019, 16(15): 2236-2239
- [19] Skogstrand K, Hagen CM, Borbye-Lorenzen N, et al. Reduced neonatal brain-derived neurotrophic factor is associated with autism spectrum disorders[J]. Transl Psychiatry, 2019, 9(1): 252
- [20] Hendriati D, Effendi E, Amin MM, et al. Brain-Derived Neurotrophic Factor Serum Level and Severity Symptom of Batakese Male Patients with Schizophrenia in North Sumatera, Indonesia [J]. Open Access Maced J Med Sci, 2019, 7(12): 1957-1961
- [21] Martinez-Cengotitabengoa M, MacDowell KS, Alberich S, et al. BDNF and NGF Signalling in Early Phases of Psychosis: Relationship With Inflammation and Response to Antipsychotics After 1 Year[J]. Schizophr Bull, 2016, 42(1): 142-151
- [22] Di Carlo P, Punzi G, Ursini G. Brain-derived neurotrophic factor and schizophrenia[J]. Psychiatr Genet, 2019, 29(5): 200-210
- [23] 杨明杰. 精神分裂症患者血清蛋白因子水平的表达特点及其意义 [J]. 解放军预防医学杂志, 2018, 36(9): 1207-1210
- [24] 陈大春, 张向阳, 杨可冰, 等. 精神分裂症缺陷型首次发病患者神经认知及生活技能的分析[J]. 中华精神科杂志, 2015, 48(1): 23-26
- [25] Qin XY, Wu HT, Cao C, et al. A meta-analysis of peripheral blood nerve growth factor levels in patients with schizophrenia [J]. Mol Psychiatry, 2017, 22(9): 1306-1312
- [26] Bora E. Peripheral inflammatory and neurotrophic biomarkers of cognitive impairment in schizophrenia: a meta-analysis [J]. Psychol Med, 2019, 49(12): 1971-1979
- [27] Azizi E, Zavarani Hosseini A, Soudi S, et al. Alteration of Serum Levels of Cytokines in Schizophrenic Patients before and after Treatment with Risperidone[J]. Iran J Allergy Asthma Immunol, 2019, 18(3): 262-268
- [28] 杨巧云. 帕罗西汀联合奥氮平治疗对精神分裂症患者 S100B、S100 β 及 Repetin 的影响[J]. 实用临床医药杂志, 2018, 22(7): 31-34
- [29] Cheng Z, Yuan Y, Han X, et al. An open-label randomised comparison of aripiprazole, olanzapine and risperidone for the acute treatment of first-episode schizophrenia: Eight-week outcomes [J]. J Psychopharmacol, 2019, 33(10): 1227-1236
- [30] 王玉花, 胡强, 杨超, 等. BDNF 基因多态性与精神分裂症发病及临床症状的相关性[J]. 神经疾病与精神卫生, 2019, 19(1): 48-51