

精神分裂症患者血清同型半胱氨酸水平的相关性分析

杨 忠¹, 严心淳², 许建君¹, 潘 惠¹

(1.常熟市第三人民医院精神科, 江苏 常熟 215501;

2.常熟市医学检验所, 江苏 常熟 215501)

【摘要】 目的 探讨精神分裂症与同型半胱氨酸的相关性以及同型半胱氨酸水平与精神分裂症精神病
理症状及治疗药物类型的关系。**方法** 检测 133 例精神分裂症患者和 67 例健康体检者血清同型半胱氨酸水
平,并对结果进行对比分析。**结果** 精神分裂症患者中高同型半胱氨酸血症的发生率为 37.6%,且男性患者
发生率高于女性患者($P<0.01$)。同型半胱氨酸水平在总体或根据性别分组比较,患者组均高于对照组,且差
异有统计学意义($P<0.01$)。患者同型半胱氨酸水平的性别、症状特点及用药情况的主效应差异有统计学意义
($P<0.01$)。**结论** 精神分裂症患者中存在有明显的同型半胱氨酸代谢异常,高同型半胱氨酸血症和精神分裂症
的阴性症状存在有明显的相关性,同时非典型抗精神病药物治疗可能有利于改善精神分裂症患者同型半胱氨酸
代谢的异常。

【关键词】 精神分裂症;同型半胱氨酸;精神病理症状;非典型抗精神病药物

【中图分类号】 R749.3 **【文献标识码】** A **【文章编号】** 1003-6350(2013)03-0337-03

Correlation analysis on serum levels of homocysteine and Schizophrenia. YANG Zhong¹, YAN Xin-chun², XU Jian-jun¹, PAN Hui¹. 1. Department of Psychiatry, The Third People's Hospital of Changshu, Changshu 215501, Jiangsu, CHINA; 2. Changshu Medicine Examination Institute, Changshu 215501, Jiangsu, CHINA

【Abstract】 Objective To observe the relationship between homocysteine (Hcy) level and schizophrenia, and the correlation between Hcy level and the patients' symptom profiles and types of antipsychotic medication. **Methods** The Hcy levels were detected in 133 patients with chronic schizophrenia (the study group) and 67 healthy individuals (control group). **Results** In the study group, the incidence of hyperhomocysteinemia was 37.6%, which was significantly in males than females ($P<0.01$). The Hcy levels was significantly higher in the study group than the control group overall or in males or females ($P<0.01$). The levels of Hcy also showed statistically significant difference in age, symptoms profiles and types of antipsychotic medication ($P<0.01$). **Conclusion** Disorders of serum ho-

通讯作者:杨 忠. E-mail:yz@cs3y.com

有明显保护作用,可提高患者的生存质量,延迟患者出现糖尿病的时间,且 2 型糖尿病作为独立的肿瘤高危因子延缓其出现认为对肿瘤患者有益。

参考文献

[1] 王瑞芝. 肿瘤放射治疗学[M]. 北京: 人民卫生出版社, 2005: 4-6.
 [2] Stovring H, Andersen M, Beck-Nielsen H, et al. Rising prevalence of diabetes; evidence from a danish pharmacy-epidemiological database [J]. Lancet, 2003, 262: 537-538.
 [3] 黄 宁, 迟翠芳, 葛林阜. 恶性肿瘤化疗继发糖尿病 89 例胰岛素水平分析[J]. 放射免疫学杂志, 1997, 10(2): 111.
 [4] Calle EE, Rodriguez C, Walker-Thurmond K, et al. Overweight, obesity, and mor tality from cancer in a prospectively studied cohort of U.S. adults [J]. N Engl J Med, 2003, 348: 1625-1638.
 [5] Meyerhardt JA, Catalano PJ, Haller DG, et al. Impact of diabetes mellitus on outcomes in patients with colonn cancer [J]. J Clin Oncol, 2003, 21: 433-440.
 [6] Hu FB, Manson JE, Liu S, et al. Prospective study of adult Onset di-

abetes mellitus (type 2) and risk of colorectal cancer in women [J]. J Nad Cancer Inst, 1999, 91: 542-547.
 [7] Renehan AG, Zwahlen M, Minder C, et al. Insulin-like growth factor (IGF)-I, IGF binding protein-3, and cancer risk: systematic review and meta-regression analysis [J]. Lancet, 2004, 363:1346-1353.
 [8] 叶任高. 内科学[M]. 6 版. 北京: 人民卫生出版社, 2004: 809-812.
 [9] 中国糖尿病防治指南编写组. 中国糖尿病防治指南[M]. 北京: 北京大学医学出版社, 2006: 3.
 [10] 鲍 健, 郝吉庆, 彭万仁. 癌症合并糖尿病患者应用糖皮质激素安全性的前瞻性随机对照研究[J]. 肿瘤防治杂志, 2005, 12(13): 1003-1006.
 [11] Cancer Therapy Evaluation Program. Common terminology criteria for adverse events [S]. version 3.0 NCI, 2003.
 [12] 孙 燕. 内科肿瘤[M]. 北京: 人民卫生出版社, 2003: 423 .
 [13] 史轶繁. 协和内分泌和代谢学[M]. 北京: 科学出版社, 1999: 1252.
 [14] 张俊吉, 沈 铿, 郎景和. 化疗药物对卵巢恶性肿瘤患者血糖代谢的影响[J]. 中华妇产科杂志, 2002, 37(38): 481-483.

(收稿日期:2012-06-01)

homocysteine is common in patients with schizophrenia. Hyperhomocysteinemia shows a significant correlation with the negative symptoms of schizophrenia. Atypical antipsychotic medications are helpful for ameliorating metabolic disorders of serum homocysteine.

【Key words】 Schizophrenia; Homocysteine; Symptom profiles; Atypical antipsychotic medications

目前认为同型半胱氨酸(Homocysteine, Hcy)作为神经毒性物质可能通过影响中枢神经发育,参与了精神分裂症的致病^[1]。研究也发现在首发的精神分裂症患者中Hcy水平高于正常人群^[2],我们对住院慢性精神分裂症患者Hcy水平进行检查,现将结果报道如下:

1 资料与方法

1.1 一般资料

1.1.1 患者组 为2011年7~9月在我院住院治疗的患者,符合《中国精神障碍分类与诊断标准第3版(CCMD-3)》精神分裂症诊断标准,病程>2年,住院并使用抗精神药物系统治疗时间>6个月;阳性和阴性症状量表(Positive and negative syndrom scale, PANSS)总分>60分。排除标准:无高蛋白饮食等特殊饮食史;无烟酒嗜好;无精神发育迟滞,无癫痫、脑炎、心脑血管疾病等神经系统疾病史,无糖尿病等内分泌代谢障碍病史;家属或患者知情同意。共133例患者,其中男性74例,女性59例,年龄19~60岁,平均(42.3±11.7)岁;病程24~560个月,平均(261.2±177.4)个月;住院时间180~2 270 d,平均(1 252.4±771.6) d。

1.1.2 健康对照组 根据患者组排除标准选择同期在常熟市医学检验所体检的健康人群,共67例。男性32例,女性35例;年龄22~60岁,平均(43.5±10.5)岁。对照组在性别及年龄方面与患者组比较差异无统计学意义($P>0.05$)

1.2 抗精神病药物使用情况 我们将抗精神病药物分为两大类:经典抗精神病药物(氯丙嗪、奋乃静、泰尔登、氟哌啶醇)和非典型抗精神病药物(氯氮平、利培酮、奥氮平、喹硫平、阿立哌唑、齐拉西酮)^[3]。患者用药共有四种情况:①单一使用非典型抗精神病药物61例(氯氮平30例,利培酮18例,奥氮平4例,喹硫平4例,阿立哌唑4例,齐拉西酮1例);②单一使用经典抗精神病药物29例(氯丙嗪21例,奋乃静5例,氟哌啶醇2例,泰尔登1例);③联合使用一种以上非典型抗精神病药物24例;④联合使用一种以上经典抗精神病药物19例。根据患者的用药情况分为非典型抗精神病药物组(①、③)共85例和经典抗精神病药物组(②、④)共48例。

1.3 患者的症状特点 使用阳性与阴性症状量

表(PANSS)的复合量表分(阳性量表分减去阴性量表分)为阳性值(即>0)的患者分类为“阳性亚型”,为阴性值(即<0)的患者分类为“阴性亚型”。

1.4 实验室检查 精神分裂症患者入组后次日晨6时采空腹肘静脉血,送常熟市医学检验所行Hcy水平检查,正常对照组血样也送常熟市医学检验所检查Hcy水平,使用西门子Advi 2400生化分析仪,试剂为北京九强生物技术股份有限公司生产的金斯尔“同型半胱氨酸检测试剂盒(循环酶法)”,正常值为5~22 μmol/L。

1.5 统计学方法 所得数据输入电脑,采用SPSS13.0统计软件包进行统计学处理。采用 χ^2 检验比较患者组不同性别间高Hcy血症的发生率的差异;采用 t 检验来比较患者和正常对照组之间Hcy水平的差异;以性别(男性、女性)、症状特点(阳性亚型、阴性亚型)和使用药物(经典抗精神病药物组、非典型抗精神病药物组)为自变量,Hcy值为因变量,调用UNI-ANOVA过程分析患者的性别、症状特点和使用药物对Hcy水平影响的主效应。

2 结果

2.1 高Hcy血症发生率 133例患者中血清Hcy高于正常范围的有50例,高Hcy血症的发生率为37.6%。其中男性患者高Hcy血症发生率为55.4%(41/74),女性患者高Hcy血症发生率为15.3%(9/59)。男女患者间高Hcy血症发生率比较差异有统计学意义($\chi^2=22.6, P<0.01$)。

2.2 患者组和健康对照组Hcy值的比较 不论是患者组还是对照组,均发现男性Hcy值要高于女性,差异具有统计学意义($t_{患者组}=4.97, P<0.01; t_{对照组}=3.42, P<0.01$)。同时发现,Hcy水平在总体或根据性别分组比较,患者组均高于对照组,且差异有统计学意义,见表1。

表1 患者组和健康对照组Hcy值的比较($\bar{x}\pm s$)

性别	患者组		对照组		t 值	P 值
	例数	Hcy(μmol/L)	例数	Hcy(μmol/L)		
总数	133	22.0±10.7	67	10.7±3.4	8.29	0.00
男性	74	25.8±11.8	32	12.1±3.3	6.47	0.00
女性	59	17.2±7.1	35	9.4±3.1	6.07	0.00

2.3 Hcy与患者性别、症状特征、用药情况之间的关系 使用单因变量多因素方差分析发现,患者

Hcy水平的性别、症状特点及用药情况的主效应差异有统计学意义,见表2。

表2 Hcy与患者性别、症状特征和用药情况的比较($\bar{x}\pm s$)

项目	例数	Hcy($\mu\text{mol/L}$)	F值	P值
性别			12.75	0.001
男	74	25.8 \pm 11.8		
女	59	17.2 \pm 7.1		
症状特点			9.35	0.003
阳性亚型	77	18.8 \pm 9.7		
阴性亚型	56	26.4 \pm 10.9		
使用药物			7.17	0.008
非典型	85	19.0 \pm 8.7		
经典	48	27.3 \pm 12.2		

3 讨论

精神分裂症是一种患病率高、容易复发和致残的慢性精神疾病,由于其发生机制仍然未明确,给如何有效预防和治疗精神分裂症造成了困扰。目前,Hcy代谢失衡是有关精神分裂症生物学研究的一个新视点,有专家认为一方面Hcy作为神经毒性物质可能通过影响中枢神经发育,参与了精神分裂症的致病;另一方面,Hcy代谢过程为DNA甲基化提供了甲基基团,其代谢异常可能造成DNA甲基化异常,DNA甲基化异常从表观遗传学的角度来看会影响精神分裂症的发病风险^[4]。本研究发现,精神分裂症患者有较高的高Hcy血症的发生率,同时患者组的血清Hcy水平显著高于正常对照组,和国内外的研究结果一致^[5-6],这提示在精神分裂症患者中确实存在有明显的Hcy代谢失衡。本研究发现无论是正常对照组还是患者组,男女间的Hcy水平均存在差异,这和史健^[7](2011年)的研究结果不一致,但是国内外有相应的研究却支持Hcy水平在男女之间存在差异^[8-10],这可能与性激素有关,绝经前女性血清雌激素水平高于男性,雌激素可参与调节Hcy代谢,增加甜菜碱Hcy转甲基酶活性,促进Hcy代谢而降低其血浆浓度^[11]。

大多数学者认为精神分裂症的认知功能损害是精神分裂症的核心症状之一,认知功能损害影响患者的预后和康复,如果能有效改善精神分裂症患者的认知功能,可大大提高患者的远期社会与职业功能以及生活质量。张文跃等^[12]研究发现,精神分裂症的认知功能障碍可能与Hcy的代谢失衡有关,本研究发现,非典型抗精神病药物治疗的患者其Hcy水平要低于经典抗精神病药物组,提示非典型抗精神病药物较经典抗精神病药物更有利于改善精神分裂症Hcy的代谢失衡。目前认为经典的抗精神病药不能改善精神

分裂症的认知功能,并且长期使用经典的抗精神病药物还可加剧患者认知功能损害,而各种非典型抗精神病药物给精神分裂症患者带来了轻度至中度认知功能的改善,且改善的程度相当,但具体作用机制尚不明确^[3]。而本研究结果从Hcy代谢的角度提示非典型抗精神病药物对于精神分裂症患者认知功能障碍存在疗效。

一般认为精神分裂症的阴性症状是因为患者前额叶部位多巴胺(DA)水平下降有关。本研究发现精神分裂症患者中血清Hcy水平阴性亚型显著高于阳性亚型,这可能是高Hcy血症影响甲基化代谢的正常进行,导致去甲肾上腺素(NE)甲基化生成肾上腺素受阻,进而反馈抑制DA、NE的合成^[7],导致患者前额叶部位DA水平的降低,从而引起阴性症状。

综上所述,慢性精神分裂症患者中存在有明显的Hcy代谢异常,高Hcy血症和精神分裂症的阴性症状存在明显的相关性,同时非典型抗精神病药物治疗可能有利于纠正精神分裂症患者Hcy代谢的异常。

参考文献

- [1] 张文跃, 祁小飞. 同型半胱氨酸代谢失衡与精神分裂症[J]. 精神医学杂志, 2007, 20(3): 185-187.
- [2] 刘玲玲, 董振芳, 车至香. 精神分裂症患者血浆总同型半胱氨酸水平测定[J]. 检验医学, 2005, 20(5): 413, 416.
- [3] 杨绪娜, 朱峰, 李乐华. 非典型抗精神病药对精神分裂症认知功能影响的研究进展[J]. 国际精神病学杂志, 2010, 37(3): 167-171.
- [4] 张晨, 禹顺英, 谢斌. 同型半胱氨酸与精神分裂症的研究进展[J]. 上海精神医学, 2010, 22(3): 175-176.
- [5] 纪孝伟, 焦志安, 赵贵芳, 等. 精神分裂症患者血清同型半胱氨酸水平的研究[J]. 中国神经精神疾病杂志, 2005, 31(4): 302-303.
- [6] Akanji AO, Ohaeri JU, Al-Shammri SA, et al. Associations of blood homocysteine concentrations in Arab schizophrenic patients [J]. Clin Biochem, 2007, 40(13-14): 1026-1031.
- [7] 史健. 精神分裂症患者血清同型半胱氨酸测定的意义[J]. 医学理论与实践, 2011, 24(16): 1893-1895.
- [8] Levine J, Sela BA, Osher Y, et al. High homocysteine serum levels in young male schizophrenia and bipolar patients and in an animal model [J]. Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry, 2005, 29(7): 1181.
- [9] 杨梅玉, 廖联明. 福州地区同型半胱氨酸在健康人群中的分布特点[J]. 检验医学与临床, 2011, 8(14): 1696-1697.
- [10] 胡国艳, 刘学军. 精神分裂症与血清同型半胱氨酸水平关系的研究[J]. 现代医院, 2011, 11(6): 20-21.
- [11] 范红燕, 吴素慧. 同型半胱氨酸在绝经期妇女冠心病预防中的作用[J]. 山西医科大学学报, 2005, 36(2): 241-243.
- [12] 张文跃, 林宏, 赵合庆, 等. 首发精神分裂症的认知功能及其与血清同型半胱氨酸的关系[J]. 中国神经精神疾病杂志, 2007, 33(11): 652-655.

(收稿日期:2012-08-20)