

共病2型糖尿病精神分裂症患者同型半胱氨酸水平与阴性症状及认知功能的相关性

张杰¹,文璐¹,廖延龙¹,戴鹏¹,侯玉坤¹,张晓斌²,潘信明¹

1.南京市江宁区第二人民医院精神科,江苏南京 211100;

2.苏州市广济医院科教科,江苏苏州 215000

【摘要】目的 探讨共病2型糖尿病(T2DM)精神分裂症患者血清同型半胱氨酸(Hcy)水平与阴性症状及认知功能的相关性。**方法** 对2015年1月至2019年12月期间在南京市江宁区第二人民医院精神科住院的152例精神分裂症患者进行研究,根据是否共病T2DM分为共病组68例与无共病组84例,并招募68例健康人作为对照组。三组受试者空腹抽取静脉血测血清Hcy,采用阳性与阴性症状量表(PANSS)对精神分裂症患者的病情严重程度进行测定,蒙特利尔认知评估中文版(MoCA)进行认知功能评估。采用Pearson相关分析共病T2DM患者Hcy与PANSS各因子分、认知功能评分的相关性。**结果** 三组受试者的年龄、吸烟史、BMI比较差异均无统计学意义($P>0.05$);共病组患者的Hcy浓度为 $(16.68\pm9.01)\mu\text{mol/L}$ 、无共病组 $(13.50\pm4.03)\mu\text{mol/L}$,明显高于健康对照组的 $(12.01\pm4.84)\mu\text{mol/L}$,差异有显著统计学意义($P<0.01$);共病组与无共病组患者的PANSS总分比较差异无统计学意义($P<0.05$);共病组患者的MoCA评分为 (15.98 ± 3.10) 分,明显低于无共病组的 (19.77 ± 3.09) 分,差异有统计学意义($P<0.05$)。经Pearson相关分析结果显示,共病组患者的血清Hcy水平与PANSS阴性症状因子分呈正相关($r=0.312, P<0.05$),与MoCA评分呈负相关($r=-0.558, P<0.01$)。**结论** 共病T2DM的精神分裂症患者血清Hcy水平高于无共病者,共病组Hcy水平与精神分裂症患者阴性症状严重程度呈现正相关,与认知功能呈负相关。

【关键词】 精神分裂症;2型糖尿病;同型半胱氨酸;疾病严重程度;阳性和阴性症状量表;相关性

【中图分类号】 R587.2 **【文献标识码】** A **【文章编号】** 1003—6350(2020)24—3148—04

Correlation of homocysteine levels with negative symptoms and cognitive function in people with schizophrenia complicating type 2 diabetes mellitus. ZHANG Jie¹, WEN Lu¹, LIAO Yan-long¹, DAI Peng¹, HOU Yu-kun¹, ZHANG Xiao-bin², PAN Xin-ming¹. 1. Department of Psychiatry, the Second People's Hospital of Jiangning District of Nanjing, Nanjing 211100, Jiangsu, CHINA; 2. Department of Science and Education, Suzhou Guangji Hospital, Suzhou 215000, Jiangsu, CHINA

[Abstract] **Objective** To investigate the correlation of serum homocysteine (Hcy) levels with negative symptoms and cognitive function in patients with schizophrenia complicating type 2 diabetes mellitus (T2DM). **Methods** A study was conducted on 152 schizophrenia patients who were hospitalized in Department of Psychiatry, the Second People's Hospital of Jiangning District of Nanjing between January 2015 and December 2019. The patients were divided into co-morbid group ($n=68$) and non-co-morbid group ($n=84$) according to whether or not they had co-morbid T2DM, and 68 healthy subjects were recruited as a control group. The severity of schizophrenia was measured by the Positive and Negative Symptom Scale (PANSS), and the cognitive function was assessed by the Montreal Cognitive Assessment Chinese Edition (MoCA). Pearson's correlation analysis was used to analyze the correlation between Hcy and each factor score of PANSS and cognitive function score in co-morbid group. **Results** The differences in age, smoking history, and

基金项目:2018年江苏省南京市卫生科技发展专项资金项目(编号:YKK18276)

通讯作者:潘信明,E-mail:xinming.pan@163.com

迟发性脑水肿的相关性研究[J].中国现代医学杂志,2017,27(10):94-97.

[15]方兴,江颖,欧俐羽,等.脑梗死患者同型半胱氨酸与血脂相关性及其诊断价值[J].实用医学杂志,2017,33(22):3819-3821.

[16]陈冯梅,庄前玲,郭志荣,等.HbA1c增高、糖耐量异常与老年糖尿病发病的相关性[J].中国老年学杂志,2018,38(6):1295-1297.

[17]李珂,贾建军,王振福,等.血脂水平对大面积脑梗死患者出血性转化的影响[J].中华高血压杂志,2017,25(5):500.

[18]檀国祥,丁婷,叶小栓,等.不同类型缺血性脑血管病血浆同型半胱

氨酸水平与神经功能缺损程度的关系[J].中国老年学杂志,2017,37(11):2698-2700.

[19]汤孝优,伍绍铮,廖勇,等.老年2型糖尿病周围神经病变患者25羟维生素D₃、同型半胱氨酸和C反应蛋白水平变化及危险因素[J].中国老年学杂志,2018,38(11):2602-2604.

[20]侯晨辉,刘雯.老年急性缺血性脑卒中患者神经功能缺损程度与炎症因子、Hcy、NT-proBNP 和 D-二聚体的相关性[J].中国老年学杂志,2018,38(19):4631-4633.

(收稿日期:2020-05-21)

BMI among the three groups were not statistically significant ($P>0.05$); the Hcy concentration of patients was (16.68 ± 9.01) $\mu\text{mol/L}$ in the co-morbid group and (13.50 ± 4.03) $\mu\text{mol/L}$ in non-co-morbid group, significantly higher than (12.01 ± 4.84) $\mu\text{mol/L}$ of healthy controls ($P<0.01$); the difference between the total PANSS score of patients in the co-morbid group and those in the non-co-morbid group was not statistically significant ($P>0.05$); the MoCA score of patients in the co-morbid group was (15.98 ± 3.10) points, which was significantly lower than (19.77 ± 3.09) points of the non-co-morbid group. Serum Hcy levels in the co-morbid group were positively correlated with the PANSS negative symptom factor score ($r=0.312, P<0.05$) and negatively correlated with the MoCA score ($r=-0.558, P<0.01$). **Conclusion** Serum Hcy levels were higher in schizophrenic patients with co-morbid T2DM than in those without co-morbid T2DM, and Hcy levels in the co-morbid group were positively correlated with the severity of negative symptoms in schizophrenic patients and negatively correlated with cognitive function.

[Key words] Schizophrenia; Type 2 diabetes mellitus; Homocysteine; Severity of illness; PANSS; Correlation

精神分裂症是一组目前病因仍不明的重性精神疾病,呈现慢性迁延性、易复发、患者需长期治疗的特征。疾病的迁延发展会导致患者阴性症状逐渐加重,具有情感退缩及认知功能受损等多维度的表现,社会功能受损,无法正常工作,给家庭和社会带来极大的负担。既往有研究表明同型半胱氨酸(homocysteine, Hcy)以及其高水平浓度造成的DNA甲基化异常可能参与了精神分裂症的发病,并导致患者的认知功能损害加重^[1],进而加重了精神分裂症患者的阴性症状,使患者社会功能更加受损,导致患者整体的预后不良^[2-3]。2型糖尿病(T2DM)患者在疾病初期多存在胰岛素抵抗,胰岛素抵抗可影响Hcy的分解代谢^[4],使Hcy浓度升高。T2DM患者血浆Hcy水平增高可促使动脉粥样硬化进程加快,增加糖尿病大血管病变发生风险^[5-6]。而精神分裂症患者共病T2DM的发病率达15%~18%,其T2DM的发生率比普通人群高2~4倍^[7],共病T2DM的精神分裂症患者容易出现心脑血管疾病,高水平Hcy又使心脑血管风险增高,是冠心病的危险因素^[8],加重精神分裂症患者心脑血管意外发生的风险^[9]。因此研究精神分裂症共病T2DM患者的血浆Hcy的水平,以及其对精神症状和认知功能的影响是目前临床中待解决的问题之一。目前国内外对精神分裂症患者Hcy水平以及T2DM患者Hcy水平的研究较多,但尚缺乏共病T2DM精神分裂症患者Hcy水平以及精神症状的相关性研究。本研究旨在探讨共病T2DM精神分裂症患者同无共病T2DM精神分裂症患者Hcy水平的差异,以及Hcy水平与精神分裂症患者临床症状之间的相关性,以期为临床诊疗提供一定的参考依据。

1 资料与方法

1.1 病例选取

1.1.1 纳入标准 (1)符合《美国精神障碍诊断与统计手册》第4版(DSM-IV)定式临床接谈工具患者版(SCID-P)^[3]评定精神分裂症患者;(2)年龄50~65岁男性;(3)汉族,右利手;(4)患者病情控制稳定,服用有效抗精神病药物剂量,近两周精神科用药无改变;(5)合

并T2DM患者,其T2DM诊断符合《中国2型糖尿病防治指南(2017年版)》^[10]中的相关诊断标准;(6)所有入选人员的饮食习惯均为荤素杂食。

1.1.2 排除标准 (1)患有其他严重的器质性疾病,如恶性肿瘤、中枢神经系统器质性病变、冠状动脉粥样硬化、急性心肌梗死、急性感染性疾病、严重肝肾功能损伤、高尿酸血症、高血压;(2)伴有DSM-IV轴I、II的其他精神疾病,如心境障碍、物质依赖相关的障碍、精神发育迟滞、痴呆等;(3)病情控制欠佳,药物剂量未达到有效抗精神病治疗效果的;(4)近1个月内接受过无抽搐电休克治疗、经颅磁刺激治疗或者使用长效抗精神病药者;(5)慢性感染性疾病,如结核病、艾滋病及肝炎等;(6)服用抗氧化剂、维生素制剂或神经营养类药物;(7)体型明显异常,体质量过大者。

1.2 一般资料 选取2015年1月至2019年12月在南京市江宁区第二人民医院精神科住院治疗且符合以上纳入和排除标准的精神分裂症患者152例。其中共病组68例,无共病组84例。选取居住地与患者组相同或相近的健康志愿者68例作为对照组,要求无精神障碍,两系三代无精神疾病家族史;汉族,男性,右利手;50~65岁;饮食习惯为荤素杂食。排除标准:严重躯体疾病;近半年服用抗氧化剂、维生素制剂或神经营养类药物;体型明显异常,体质量过大者。本研究经南京市江宁区第二人民医院伦理委员会同意(批件号:2018-jeky05-01),所有受试者均签署知情同意书。

1.3 方法

1.3.1 资料收集 从患者病历中收集一般资料(年龄、病程、病情情况、吸烟史、BMI)等资料;制定一般资料收集表,收集健康对照的一般资料(年龄、吸烟史、BMI),并采集血液用来检测Hcy。

1.3.2 临床评估 (1)临床量表评分:由一名受过专业培训的精神科主治医师于抽血当天对受试者进行临床量表评分。阳性和阴性症状量表(Positive and Negative Syndrome Scale, PANSS):广泛用于评定精神分裂症患者症状的严重程度;共30个条目,包含5个

因子(阳性症状、阴性症状、兴奋敌对、焦虑抑郁、认知因子),从不同维度测评精神分裂症的症状评分;评分越高,症状越重^[11]。(2)认知功能:使用蒙特利尔认知评估中文版(MoCA)评估患者的认知功能。(3) Hcy 浓度:精神分裂症患者均选择在上午 6:00~7:00 取空腹非抗凝肘静脉血 4 mL, 室温下静置 1 h, 以 3 000 r/min 离心 10 min 后取血清。Hcy 浓度采用酶法(enzymatic assay),试剂由上海荣盛生物药业有限公司生产,剂量单位为 $\mu\text{mol/L}$,正常值范围:Hcy 为 0~15 $\mu\text{mol/L}$,Hcy>15 $\mu\text{mol/L}$ 为 HHcy^[12]。对照组血清也采用同样方法检测。所有样本由同一技师在 Mindray BS-220 全自动生化分析仪上完成检测。

1.4 统计学方法 应用 SPSS20.0 软件进行数据统计分析。计量资料符合正态分布,以均数±标准差($\bar{x}\pm s$)表示,三组间计量资料比较采用方差分析,两两比较采用 LSD 检验;三组间是否吸烟比较采用 χ^2 检验;共病组与无共病组 PANSS 总分、阳性症状评分、阴性症状评分、兴奋敌对评分、抑郁焦虑评分、认知损害评分、MoCA 评分比较采用独立样本 t 检验。采用 Pearson 相关分析共病组患者 Hcy 与年龄、PANSS 各因子分、MoCA 总分的相关性。检验水准 α 为 0.05, 双侧

检验。以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 三组受试者的人口学资料和病情资料比较 三组受试者在年龄、受教育年限、吸烟史、BMI 方面比较差异均无统计学意义($P>0.05$);三组受试者 Hcy 浓度差异有统计学意义($F=11.94, P<0.01$),见表 1。

2.2 共病组与无共病组患者的临床资料比较 共病组与无共病组患者的病程及疾病严重程度 PANSS 总分比较差异均无统计学意义($P>0.05$);共病组患者的 Hcy 水平明显高于无共病组,阳性症状因子分、阴性症状因子分、抑郁焦虑因子分明显高于无共病组,而 MoCA 认知功能评分明显低于无共病组,差异均有显著统计学意义($P<0.01$);但共病组与无共病组患者的兴奋敌对因子评分和认知因子评分比较差异均无统计学意义($P>0.05$),见表 2。

2.3 共病组 Hcy 水平指标与 MoCA 评分、PANSS 评分及各因子评分的相关性 共病组患者的 Hcy 水平与阴性症状相关呈正相关($r=0.312, P<0.05$),与 MoCA 评分呈负相关($r=-0.558, P<0.001$);与 PANSS 总分、阳性因子分、认知因子评分、焦虑抑郁因子分无明显相关($P>0.05$),见表 3。

表 1 三组受试者的人口学资料和病情资料比较

组别	例数	年龄(岁, $\bar{x}\pm s$)	受教育年限(年, $\bar{x}\pm s$)	吸烟史(有/无, 例)	BMI ($\bar{x}\pm s$)	Hcy ($\mu\text{mol/L}, \bar{x}\pm s$)
共病组	68	56.85±6.05	9.16±2.22	53/15	24.12±2.20	16.68±9.01 ^{ab}
无共病组	84	56.20±4.99	9.12±3.21	66/18	23.73±2.80	13.50±4.03 ^a
对照组	68	55.66±3.54	8.59±2.61	54/14	24.48±2.23	12.01±4.84
F/χ^2 值		0.979	0.945	0.044	1.737	11.94
P 值		0.377	0.390	0.978	0.178	0.001

注:与对照组比较,^a $P<0.05$;与无共病组比较,^b $P<0.05$ 。

表 2 共病组与无共病组患者的临床资料比较($\bar{x}\pm s$)

组别	例数	病程(年)	Hcy ($\mu\text{mol/L}$)	MoCA (分)	PANSS (分)	阳性症状(分)	阴性症状(分)	兴奋敌对(分)	抑郁焦虑(分)	认知因子(分)
共病组	68	17.22±7.91	16.68±9.01	15.98±3.10	79.07±11.08	8.72±2.46	29.76±6.82	6.65±2.34	19.84±4.58	14.10±4.22
无共病组	84	19.12±7.10	12.50±4.03	19.77±3.09	58.65±12.50	7.8±2.14	23.05±4.48	7.90±2.64	11.76±2.91	12.61±3.44
t 值		-1.557	3.808	-6.587	10.53	2.014	7.30	-3.072	13.24	2.41
P 值		0.122	0.001	0.001	0.355	0.001	0.001	0.294	0.001	0.084

表 3 共病组患者的 Hcy 水平与 MoCA、PANSS 量表的相关性

项目	PANSS 总分		MoCA 评分		阳性症状评分		阴性症状评分		兴奋敌对		抑郁焦虑		认知因子	
	r 值	P 值	r 值	P 值	r 值	P 值	r 值	P 值	r 值	P 值	r 值	P 值	r 值	P 值
Hcy	0.125	0.310	-0.558	0.001	0.018	0.887	0.312	0.041	-0.050	0.684	0.097	0.432	0.106	0.391

3 讨论

精神分裂症是一种重症精神疾病,与遗传因素及环境和社会因素等密切相关。既往多项研究结果显示:血清 Hcy 升高与精神分裂症的发生有关,血浆 Hcy 水平每升高 5 $\mu\text{mol/L}$,患精神分裂症的风险提高 70%^[13],血清 Hcy 水平异常升高^[14~15],是精神分裂症的危险因素之一^[16]。本研究通过分析共病 T2DM 的精神分裂症患者的疾病严重程度、认知功能与血清 Hcy 水

平指标的关系,发现精神分裂症患者存在 Hcy 的升高,这也与既往多项研究显示精神分裂症患者 Hcy 水平明显升高^[14~15, 17]的结果一致,验证了 Hcy 水平升高可能是精神分裂症潜在的生物学标记物。

同时本研究发现共病 T2DM 的精神分裂症患者血清 Hcy 水平高于无共病组,这可能与 T2DM 患者长期高血糖状态容易出现 HHcy 血症有关^[18]。共病 T2DM 精神分裂症患者的 Hcy 水平与认知功能下降呈

正相关,血清Hcy浓度越高,蒙特利尔认知评估中文版(MoCA)评分越低,认知功能受损越严重,表明精神分裂症患者认知功能受损程度和Hcy浓度呈正相关,预示着共病T2DM精神分裂症患者的预后更差。T2DM患者血浆Hcy水平增高促使动脉粥样硬化进程加快,增加大血管病变发生风险^[5,8-9],导致共病T2DM的精神分裂症患者出现心脑血管意外的概率增加,提示需要更加关注共病T2DM的精神分裂症患者Hcy水平。

既往研究认为,精神分裂症血清Hcy浓度的升高与患者临床症状及其认知功能的损害程度呈正相关^[19]。本研究发现,共病T2DM精神分裂症患者的Hcy水平与阴性症状、认知损害评分呈正相关,表明精神分裂症患者的Hcy的代谢紊乱,加重了患者的认知损害,与精神分裂症患者阴性症状的加重密切相关。而共病组较无共病组的阴性症状更加严重,表明共病T2DM加重了患者阴性症状和认知功能的损害,预示着预后更差,对患者血糖的监测以及及早发现并治疗患者T2DM可能对精神分裂症患者的长期预后更加有利,同时也应避免使用对糖脂代谢有较大影响的抗精神病药。而加强对共病糖尿病的精神分裂症患者的血糖控制,能够减少精神分裂症患者的认知功能障碍和阴性症状的严重程度。

本研究选取病情稳定期为研究节点,尽量考虑控制可能的混杂因素,但该研究为横断面研究,未考虑患者服药情况及药物浓度的影响,同时缺乏追踪随访。下一步计划扩大样本量,建立追踪随访机制,综合分析血清生化指标,并进行相关性分析,以期探讨精神分裂症共病糖尿病患者同型半胱氨酸浓度对患者长期疾病状态的影响。

参考文献

- [1] GANGUL YP, ALAM SF. Role of homocysteine in the development of cardiovascular disease [J]. Nutr J, 2015, 14(1): 6.
- [2] PINKHAM AE, PENN DL, PERKINS DO, et al. Implications for the neural basis of social cognition for the study of schizophrenia [J]. Am J Psychiatry, 2003, 160(5): 815-824.
- [3] COUTURE SM, PENN DL, ROBERTS DL. The functional significance of social cognition in schizophrenia: a review [J]. Schizophr Bull, 2006, 32 Suppl 1(Suppl 1): S44-S63.
- [4] 李兴,朱亦堃,赵宝珍.糖尿病血清同型半胱氨酸测定的临床意义 [J].中华内分泌代谢杂志,2001,17(3): 169-170.
- [5] HU Y, XU Y, WANG G. Homocysteine levels are associated with endothelial function in newly diagnosed type 2 diabetes mellitus patients [J]. Metab Syndr Relat Disord, 2019, 17(6): 323-327.
- [6] KUSWARDHANI R, SUASTIKA K. Age and homocysteine were risk factor for peripheral arterial disease in elderly with type 2 diabetes mellitus [J]. Acta Med Indones, 2010, 42(2): 94-99.
- [7] 朱晓丹,匡洪宇.精神分裂症与糖尿病关系的研究进展[J].医学综述,2015,21(13): 2414-2416.
- [8] 吴锦丹,马建华,叶飞,等.高同型半胱氨酸血症与2型糖尿病冠心病[J].中华内分泌代谢杂志,2004,20(1): 36-38.
- [9] YAO Y, SHANG M S, GAO L J, et al. Elevated homocysteine increases the risk of left atrial/left atrial appendage thrombus in non-valvular atrial fibrillation with low CHA 2 DS 2-VASc score [J]. Europace, 2018, 20(7): 1093-1098.
- [10] 中华医学会糖尿病学分会.中国2型糖尿病防治指南(2017年版)[J].中华糖尿病杂志,2017,19(5): 261-268.
- [11] 何燕玲,张明园.阳性和阴性综合征量表PANSS及其应用[J].临床精神医学,1997,7(6): 353-355.
- [12] 中华医学杂志编辑委员会,北京医科大学心血管研究所.全国高同型半胱氨酸血症与疾病学术研讨会纪要[J].中华医学杂志,1999,69(6): 406.
- [13] MUNTJEWERFF JW, KAHN RS, BLOM H J, et al. Homocysteine, methylenetetrahydrofolate reductase and risk of schizophrenia: a meta-analysis [J]. Mol Psychiatry, 2006, 11(2): 143-149.
- [14] 范宁,谭云龙,李佳,等.首发未服药精神分裂症患者血清同型半胱氨酸水平与临床症状的关系[J].中国心理卫生杂志,2015,29(2): 105-108.
- [15] 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.
- [16] KINOSHITA M, NUMATA S, TAJIMA A, et al. Cumulative effect of the plasma total homocysteine-related genetic variants on schizophrenia risk [J]. Psychiatry Res, 2016, 246: 833-837.
- [17] KIM TH, MOON SW. Serum homocysteine and folate levels in Korean schizophrenic patients [J]. Psychiatry Investig, 2011, 8(2): 134-140.
- [18] FENG X, XU Y. Hyperhomocysteinemia as a metabolic risk factor for glucose intolerance among high-risk groups of Chinese adults [J]. Med Sci Monit, 2017, 23: 2775-2781.
- [19] FAN N, TAN Y, YANG F, et al. Effect of risperidone on serum homocysteine levels in first-episode, drug-naïve patients with schizophrenia [J]. Neurosci Lett, 2017, 650: 168-173.

(收稿日期:2020-06-09)