

首发精神分裂症及其健康同胞神经心理功能的比较

胡茂荣, 王娟, 李乐华, 陈晋东, 吴仁容, 赵靖平
(中南大学湘雅二医院精神卫生研究所, 湖南 长沙 410011)

【摘要】 目的: 探讨首发精神分裂症患者及其健康同胞神经心理功能差异。方法: 采用范畴流利测验、连线测验(TMT)、数字符号编码测验和 Stroop 测验对在 92 例首发精神分裂症患者、56 例健康同胞及 62 例健康对照者进行测试。结果: 首发精神分裂症患者及其健康同胞所有神经心理测验成绩均差于健康对照组($P<0.05$)。与健康同胞组比较, 首发精神分裂症患者组除范畴流利测验外, 其他神经心理测验成绩差异均有统计学意义($P<0.05$)。结论: 首发精神分裂症患者及其健康同胞存在认知损害, 语义流畅性功能可能是精神分裂症的潜在内表型。

【关键词】 首发精神分裂症; 同胞; 神经心理功能; 内表型

中图分类号: R395.4 文献标识码: A 文章编号: 1005-3611(2011)04-0483-03

Comparison of Neuropsychological Function of First-episode Schizophrenia Patients and Their Healthy Siblings

HU Mao-rong, WANG Juan, LI Le-hua, CHEN Jin-dong, et al

Mental Health Institute, Second Xiangya Hospital, Central South University, Changsha 410011, China

【Abstract】 Objective: To explore difference of neuropsychological function among first-episode schizophrenia patients, their healthy siblings and healthy controls. **Methods:** 92 first-episode schizophrenia patients, 56 their healthy siblings and 62 healthy controls were assessed with Category Fluency Test, Trail Making Test (TMT), Symbol Coding Test, and Stroop Test. **Results:** Compared with controls, first-episode schizophrenia patients and their healthy siblings showed poorer performance on all measures of neuropsychological tests. Patients performed worse than siblings in other any measures except for Category Fluency Test. **Conclusion:** First-episode schizophrenia patients and their healthy siblings have neuropsychological deficits. Semantic verbal fluency may be tests for the potential endophenotype of schizophrenia.

【Key words】 First-episode schizophrenia; Siblings; Neuropsychological function; Endophenotype

近年来, 精神分裂症的神经心理功能越来越受到国内外研究者的关注, 有研究表明认知缺陷存在精神分裂症患者^[1]及一级亲属中^[2], 故提出认知缺陷是精神分裂症的核心症状, 而阴性症状是通过对现实世界的认知而影响预后结局的, 认知缺陷应该成为精神分裂症的诊断标准之一^[3]。由于精神分裂症是一个复杂的、与遗传相关性疾病, 而认知缺陷是精神分裂症的候选内表型之一, 可以通过认知缺陷寻找与精神分裂症有关的生物学标记或易感基因^[4]。以往研究对象同质性较弱, 患者组中含有病程和用药时间长短不一的精神分裂症患者, 而一级亲属有父母也有同胞, 目前在精神分裂症患者和一级亲属间存在的认知缺陷还没有达成一致意见。为此本研究尽可能减少对精神分裂症认知功能有影响的因素, 选择病程短的、首发精神分裂症患者及其健康同胞和正常人群作为研究对象, 同时用多种神经心理测验工具, 比较三者之间神经心理功能的差异。

【基金项目】 “十一五”国家科技支撑计划课题基金资助项目(2007BA117B04); 湖南省研究生科研创新项目(CX2010B077)
通讯作者: 赵靖平

1 对象与方法

1.1 对象

患者组: 来自 2008 年 10 月至 2010 年 4 月中南大学湘雅二医院精神科门诊患者。纳入标准: 由两名副高职称以上的精神专科医师明确诊断为符合 CCMD-3 精神分裂症的诊断标准, 首次发作、无精神疾病家族史、病程在两年以内, 未用过抗精神病药物的患者; 汉族, 性别不限, 年龄在 16-40 岁, 教育年限不低于 6 年; 无脑器质性疾病或其他严重的或尚未控制稳定的躯体疾病; 当前(近 3 个月内)无酒精和药物滥用或既往依赖史; 无听力问题(正常交谈情况下不能听清或理解检查者的言语); 征得患者和/或法定监护人或直系亲属的知情同意, 并签署知情同意书。共入组 92 例, 男 60 例, 女 32 例, 平均年龄 21.80 ± 3.95 岁, 平均受教育年限 10.97 ± 1.74 年。

精神分裂症同胞组的纳入标准是首发精神分裂症患者同父同母健康同胞。不符合 CCMD-3 中精神分裂症或分裂样精神病等精神疾病的诊断标准, 其它条件同首发精神分裂症患者组标准。共纳入 56 例, 男 37 例, 女 19 例, 平均年龄 21.68 ± 4.09 岁, 平均

受教育年限 10.89±1.68 年。

健康对照组纳入标准是一级亲属中无精神疾病或遗传性神经系统疾病的健康人群。其它入组条件同同胞组。共纳入 62 例,男 42 例,女 20 例,平均年龄 21.74±3.68 岁,平均受教育年限 10.95±1.46 年。

三组年龄、受教育年限和性别无显著差异。

1.2 研究工具

本研究采用的神经心理测量工具包括① Stroop 测验:该测试主要包含三部分,第一部分(单词阅读测试),呈现受试者一张黑白印制的描述颜色的单词(“红”、“绿”、“蓝”),要求受试者在 45 秒内尽可能多地读出这些单词,得分为计算受试者在 45 秒内读出的正确单词个数;第二部分(颜色命名测试),呈现受试者一张印有三种颜色(红、绿、蓝)的“ ”的刺激材料,要求受试者在 45 秒内尽可能多地命名这些印在刺激材料上的颜色,得分为计算受试者在 45 秒内读出的“ ”正确颜色个数;第三部分(色词干扰测试),要求受试者读出一些描述颜色字的印刷颜色,但是该颜色的名称被印成与其不相应的颜色,得分为计算受试者在 45 秒内读出单词的正确颜色个数,

而不是单词本身。②连线测验 (Trail Making Test, TMT):该试验包含连线测验 A 和颜色连线 B 两部分。连线测验 A 要求被试者按升序尽可能快地连接随机分布在一张纸上散在的 25 个阿拉伯数字圆圈;颜色连线 B 中每一个数字都有红黄颜色背景各一个,要求奇数连红色背景数字而偶数则连黄色背景数字。评价指标为完成任务时间,单位为秒。③符号编码测验:测试中受试者使用一个视觉参照尽可能又快又准确地将符号和数字进行匹配,要求受试者在 2 分钟内尽可能快地填入与数字相对应的符号,得分为正确符号数。④范畴流利测验:要求受试者在 1 分钟内尽量多地不重复说出动物或动作的名称,并记录正确数。

2 结 果

首发精神分裂症患者组和健康同胞组所有神经心理测验成绩均差于与健康对照组,均有统计学意义($P<0.05$);与健康同胞组比较,首发精神分裂症患者组除范畴流利测验无统计学意义($P>0.05$),其他神经心理测验成绩均有统计学意义($P<0.05$)。

附表 首发精神分裂症患者及其健康同胞和正常对照者神经心理测验成绩的比较

评测项目	患者组 (n=92)	同胞组 (n=56)	对照组 (n=62)	统计值 F/Z	两两比较 ($P<0.05$)
Stroop 单词测验	76.85±22.10	96.30±16.27	118.06±19.57	79.483	①、②、③
Stroop 颜色测验	47.61±16.49	66.05±12.29	77.61±18.78	66.418	①、②、③
Stroop 色词测验	30.21±10.77	42.18±8.58	48.24±10.27	64.662	①、②、③
TM T-A	46.80±18.75	36.62±10.90	29.41±6.99	52.535	①、②、③
TM T-B	116.65±48.75	84.04±23.10	64.89±15.51	76.492	①、②、③
符号编码测验	58.26±17.60	75.32±10.35	97.82±15.58	122.177	①、②、③
范畴流利测验	18.40±12.12	18.86±5.19	26.34±4.48	70.591	②、③

注:①患者组与同胞组比较;②患者组与对照组比较;③同胞组与对照组比较

3 讨 论

本研究结果显示首发精神分裂症及其健康同胞的神经心理测验成绩均差于正常对照,提示精神分裂症及其健康同胞均存在认知功能缺陷,这和国内外研究结果一致^[6-8]。同时本研究结果还显示除范畴流利测验外,精神分裂症患者的神经心理测验均差于其健康同胞,这说明健康同胞组的神经认知功能位于患者组和对照组成绩之间,CNTRICS 研究^[9]也认为精神分裂症、一级亲属或高危人群和正常人群的认知缺陷成衰减趋势。

国外有研究^[10]采用潜变量分析,将执行功能划分出三个子成分:抑制、转换和刷新,并认为它们是比较计划、问题解决等更基础的执行功能成分。前额叶皮层的破坏是执行功能损害的基础,执行指导的

转换是由额叶和前扣带回调节的,且这种执行功能障碍有着很强的顽固性,迁延不愈,对患者的心理社会功能产生很大影响^[11]。Stroop 测验是研究执行功能的典范之一,该任务主要反映个体的选择性注意,尤其是抑制控制功能^[12],TMT 也是常见的认知执行功能测验,反映的是快速视觉搜索、视觉空间排序和认知定势转换功能 (TMT-B),属于脑的高级认知功能^[13]。本研究结果显示首发精神分裂症患者及其健康同胞和正常对照组的 Stroop 测验和 TMT 神经心理测验成绩成衰减趋势,这说明患者和同胞的抑制控制功能和定势转换能力均受到损害,也进一步支持精神分裂症患者和一级亲属均存在神经认知缺陷。Bercker 等^[14]研究结果显示精神分裂症患者及其健康亲属的 Stroop 测验得分明显低于对照组。

加工速度是最早被确认为精神分裂症的认知缺陷之一,并能一定程度上预测其它领域的认知状况,因此对精神分裂症患者的加工速度进行评估非常重要^[15]。范畴流利测验、数符号编码测验和 TMT-A 是 MATRICS 推荐的用来评测加工速度相关的神经认知功能测验^[16]。荟萃分析^[17]认为数符号编码测验是评价加工速度最重要的测验之一,在精神分裂症患者呈中度表现。范畴流利测验主要测试长时记忆的提取过程,同时具有选择性注意及工作记忆成分的参与,是检验语义流畅性功能最常用的方法,此测验主要与额叶(以左额叶为主)的功能有关。本研究结果显示患者及其健康同胞在范畴流畅性测验均差于对照组且两组间差异没有统计学意义,这提示语义流畅性功能的认知缺陷可能是易患精神分裂症的危险因素之一,也进一步说明认知缺陷在精神分裂症疾病上存在家族共分离性,且有相对状态独立性,可能是精神分裂症的潜在内表型之一^[4,18]。认知缺陷存在发病前、发病时和发病后,是精神分裂症的内表型—具有潜在的遗传倾向,认为言语流畅性功能是精神分裂症内表型的一个较好指标^[19]。最近对土耳其和日本病人的研究结果显示,语义流畅性功能可能是精神分裂症的核心症状,且与母语种类和受教育背景无关^[20]。对精神分裂症回顾性研究认为儿童精神分裂症在发病之前就出现认知功能损害,如言语发育较正常人群晚^[21]。有研究^[22]认为 TCF4 基因与我国汉族精神分裂症有关。

参 考 文 献

- 1 Townsend LA, Malla AK, Norman RMG. Cognitive functioning in stabilized first-episode psychosis patients. *Psychiatry Research*, 2001, 104(2):119-131
- 2 Snitz BE, Macdonald AW, Carter CS. Cognitive deficits in unaffected first-degree relatives of schizophrenia patients: A meta-analytic review of putative endophenotypes. *Schizophrenia Bulletin*, 2006, 32(1):179-194
- 3 Keefe RSE, Fenton WS. How should DSM-V criteria for schizophrenia include cognitive impairment? *Schizophrenia Bulletin*, 2007, 33(4): 912-920
- 4 GottesmanII, Gould TD. The endophenotype concept in psychiatry: Etymology and strategic intentions. *American Journal of Psychiatry*, 2003, 160(4): 636-645
- 5 石川,于欣,吴尊友,等. 中国 HW+/AIDS 患者神经心理学初步研究. *中国心理卫生杂志*, 2005, 19(5):343-346
- 6 Thompson JL, Watson JR, Steinhauer SR, et al. Indicators of genetic liability to schizophrenia: A sibling study of neuropsychological performance. *Schizophrenia Bulletin*, 2005, 31(1): 85-96
- 7 Genderson MR, Dickinson D, Diaz-Asper CM, et al. Factor analysis of neurocognitive tests in a large sample of schizophrenic probands, their siblings, and healthy controls. *Schizophrenia Research*, 2007, 94(1-3): 231-239
- 8 梁英,韩水华,宋丽莉,等. 35 例精神分裂症患者神经心理学评估的对照研究. *中国心理卫生杂志*, 2008, 22(10): 713-716
- 9 Carter CS, Barch DM, Buchanan RW, et al. Identifying cognitive mechanisms targeted for treatment development in schizophrenia: An overview of the first meeting of the cognitive neuroscience treatment research to improve cognition in schizophrenia initiative. *Biological Psychiatry*, 2008, 64(1): 4-10
- 10 M A, PF N, JE M, et al. The unity and diversity of executive functions and their contributions to complex "frontal lobe" tasks: A latent variable analysis. *Cognitive Psychology*, 2000, 41: 49-100
- 11 杨红君,周世杰. 几个常用执行功能测验在抑郁症中的应用. *中国临床心理学杂志*, 2007, 15(4):430-434
- 12 Barch DM, Carter CS, Cohen JD. Factors influencing stroop performance in schizophrenia. *Neuropsychology*, 2004, 18(3): 477-484
- 13 陆骏超,郭起浩,洪震,等. 连线测验(中文修订版)在早期识别阿尔茨海默病中的作用. *中国临床心理学杂志*, 2006, 14(2):3
- 14 Becker TM, Kerns JG, MacDonald AW, et al. Prefrontal dysfunction in first-degree relatives of schizophrenia patients during a stroop task. *Neuropsychopharmacology*, 2008, 33(11): 2619-2625
- 15 Brebion G, Bressan RA, David AS, et al. Role of processing speed and premorbid IQ on visual recognition in patients with schizophrenia. *Journal of Clinical and Experimental Neuropsychology*, 2009, 31(3): 302-311
- 16 Nuechterlein KH, Green MF, Kern RS, et al. The MATRICS consensus cognitive battery, part I: Test selection, reliability, and validity. *American Journal of Psychiatry*, 2008, 165(2): 203-213
- 17 Dickinson D, Ramsey ME, Gold JM. Overlooking the obvious: A meta-analytic comparison of digit symbol coding tasks and other cognitive measures in schizophrenia. *Archives of General Psychiatry*, 2007, 64(5): 532-542
- 18 Ivleva EI, Morris DW, Moates AF, et al. Genetics and intermediate phenotypes of the schizophrenia—bipolar disorder boundary. *Neuroscience and Biobehavioral Reviews*, 2010, 34(6): 897-921
- 19 Phillips TJ, James ACD, Crow TJ, et al. Semantic fluency is impaired but phonemic and design fluency are preserved in early-onset schizophrenia. *Schizophrenia Research*, 2004, 70(2-3): 215-222

功能损害和情感行为异常出现最早且最为突出。VaD 患者血管性损害多是局灶性的, 完全不同于 AD 的均一表现。两组患者昼夜节律紊乱发生率无差别, 但 AD 患者多表现为睡眠时间较短, 常于凌晨起床, 无目的徘徊; VaD 患者多表现为睡眠过多或睡眠倒错。

本研究中 VaD 患者情感障碍发生率与严重程度高于 AD 患者, 与文献报道一致。Hargrave 等^[10]证实, VaD 中抑郁症状比 AD 更为常见且程度严重。Starkstein 等^[8]认为抑郁性症状是痴呆患者对自己出现认知功能损害所产生的一种悲观的情绪反应。卒中后抑郁是脑卒中后最常见的心理情感障碍^[11], 除抑郁之外, 部分患者还伴随焦虑和情绪不稳。目前, 卒中后抑郁的发病机制尚未清楚, 有学者研究发现抑郁情绪主要通过作用于下丘脑-垂体-肾上腺轴以及性腺轴影响机体内腺体功能^[12], 产生相应内分泌学改变。除神经递质外, 也有学者从神经解剖、神经功能缺损^[13]途径及年龄、性别、心理因素^[14]等方面进行研究。与 AD 患者的情绪症状有关的是患者的认知功能和生活功能, 认知及生活功能下降, 生活质量的下降, 导致患者出现情绪症状。AD 患者情感障碍与患者的病程呈负相关, 随着 AD 病程进展, 痴呆加重, 情感淡漠日趋明显, 情感反应日趋衰退。Lopez 等^[15]的研究也发现抑郁情绪随着 AD 病情的加重而减轻。

参 考 文 献

- 1 程灶火, 蔡德亮, 李达, 等. 老年人痴呆筛查问卷的编制和信效度研究. 中国临床心理学杂志, 2008, 16(2): 113-115
- 2 晏勇. 血管性痴呆的诊断和相关问题. 中华老年心血管病杂志, 2008, 10: 321-323
- 3 Black W, Almeida OP. A systematic review of the association between the behavioral and psychological symptoms of dementia and burden of care. *Int Psychogeriatr*, 2004, 16(3): 295

- 4 International Psychogeriatric Association. Research methodological issue in evaluating behavioral disorders of dementia. *Int Psychogeriatr*, 1996, 8(3): 215-218
- 5 Reisberg B, Auer SR, Monteiro IM. Behavioral pathology in Alzheimer's disease (BEHAVE-AD) rating scale. *Int Psychogeriatr*, 1996, 8(3): 301-308
- 6 American Psychiatric Association. Diagnostic and statistical manual of mental disorders. Washington DC: American Psychiatric Association, 1994. 706-708
- 7 Maga MS, Cummings JL, Piorello T, et al. The spectrum of behavioral changes in Alzheimer's disease. *Neurology*, 1996, 46: 130-135
- 8 Starkstein SE, Sabe L, Vazquez S, et al. Neuropsychological, psychiatric, and cerebral blood flow findings in vascular dementia and Alzheimer's disease. *Stroke*, 1996, 27: 408-414
- 9 Lu R, Zhang L, Wu RZ. Characteristic comparison of cognitive, behavioral and psychological symptoms between the patients with Alzheimer's disease and vascular dementia. *Chinese Journal of Rehabilitation*, 2004, 8(1): 190
- 10 Hargrave R, Geck LC, Reed B, et al. Affective behavioural disturbances in Alzheimer's disease and ischemic vascular disease. *J Neurosurg Psychiatry*, 2000, 68: 41-46
- 11 Gaete JM, Bogousslavsky J. Post-stroke depression. *Expert Rev Neurother*, 2008, 8: 75-92
- 12 熊光润, 王庆梅, 胡大军, 等. 老年女性脑卒中后抑郁患者下丘脑-垂体-性腺轴功能及催乳素的变化. *中国行为医学科学*, 2007, 16: 1080-1082
- 13 Singh A, Black SE, Herrmann N, et al. Functional and neuroanatomic correlation in poststroke depression: The sunnybrook stroke study. *Stroke*, 2000, 31: 637
- 14 Berg A, Palomaki H, Lehtihalmes M, et al. Poststroke depression: An 18-month follow-up. *Stroke*, 2003, 34: 138-143
- 15 Lopez OL, Becker JT, Sweet RA, et al. Psychiatric symptoms vary with the severity of dementia in probable Alzheimer's disease. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci*, 2003, 15(3): 346

(收稿日期: 2011-02-25)

(上接第 485 页)

- 20 Sumiyoshi C, Ertugrul A, Yagcioglu AEA, et al. Semantic memory deficits based on category fluency performance in schizophrenia: Similar impairment patterns of semantic organization across Turkish and Japanese patients. *Psychiatry Research*, 2009, 167(1-2): 47-57
- 21 Elvevag B, Fisher JE, Gurd JM, et al. Semantic clustering in

verbal fluency: Schizophrenic patients versus control participants. *Psychological Medicine*, 2002, 32(5): 909-917

- 22 Li T, Li Z, Chen P, et al. Common variants in major histocompatibility complex region and TCF4 gene are significantly associated with schizophrenia in Han Chinese. *Biological Psychiatry*, 2010, 68(7): 671-673

(收稿日期: 2011-02-11)