

首发精神分裂症患者血清同型半胱氨酸、叶酸水平与 P300 及精神症状的关系

王定祥, 王祖森, 张晶蓓, 宋传福, 康海燕, 杨涛, 王小泉*

安徽省芜湖市第四人民医院 安徽芜湖

【摘要】目的 探讨首发精神分裂症患者 (FES) 血清同型半胱氨酸 (Homocysteine, Hcy)、叶酸水平与事件相关电位 P300 及精神症状之间的关系。**方法** 分别采用酶法和电化学发光法测试 91 例 FES 患者及 95 例正常对照者的血清同型半胱氨酸和叶酸水平, 对所有受试者进行了事件相关电位 P300 检测; 并对结果进行比较和分析。**结果** FES 组血清 Hcy 水平明显高于正常对照组 ($P < 0.01$), 血清叶酸水平显著低于对照组 ($P < 0.05$); 和对照组相比, FES 组 P300 中 P3 波幅明显降低 ($P < 0.01$), 潜伏期明显延长 ($P < 0.01$)。相关分析显示, 血清 Hcy 水平与 PANSS 各分量表及总分均无相关 ($P > 0.05$); 血清 Hcy 水平与血清叶酸水平相关无统计学意义 ($P > 0.05$); 血清叶酸水平与 P3 波幅及潜伏期相关均无统计学意义 ($P > 0.05$); 血清叶酸水平与 PANSS 量表各项评分无相关 ($P > 0.05$); PANSS 阳性、阴性症状量表评分与 P3 波幅及潜伏期相关均无统计学意义 ($P > 0.05$), 一般病理分与波幅成负相关 ($P < 0.05$)。**结论** FES 患者血清 Hcy、叶酸水平异常, 与认知功能的损害无直接关联; FES 患者精神症状严重程度与认知功能受损有关。

【关键词】 精神分裂症; 同型半胱氨酸; 叶酸; P300; 精神症状

【基金项目】 安徽省神经精神疾病与心理健康协同创新中心 2016 年开放性课题 (NDMHCI-16-08); 芜湖市第四人民医院院内课题 (kjxm2020-02)

【收稿日期】 2022 年 11 月 13 日 **【出刊日期】** 2023 年 1 月 28 日 **【DOI】** 10.12208/j.ijcr.20230015

Serum Homocysteine and folate level and their relationship with P300 and psychotic symptoms in first-episode schizophrenia patients

Dingxiang Wang, Zusen Wang, Jingbei Zhang, Chuanfu Song, Haiyan Kang, Tao Yang, Xiaoquan Wang*

The 4th People's Hospital of Wuhu City, Wuhu, China

【Abstract】 Objective: To research the levels of serum homocysteine (Hcy) and folate and their relationship with P300 and psychotic symptoms in first-episode schizophrenia (FES) patients. **Methods:** The levels of serum Hcy and folate in 91 FES patients and 95 normal controls were tested by Enzymatic Method and electrochemical luminescence method respectively. All subjects completed auditory evoked event-related potential P300 test. Furthermore, they completed mental symptoms assessments by Positive and Negative Syndrome Scale (PANSS) assessments. The results were compared and analyzed. **Results:** The serum level of Hcy in schizophrenia group was significantly higher than in control group ($P < 0.01$). And the serum level of folate in schizophrenia group was lower than in control group ($P < 0.05$). Compared with control group, the auditory evoked event-related potentials P300 latency period was significantly prolonged, and the amplitude was significantly decreased (all $P < 0.01$). Pearson's correlation analysis indicated that the serum Hcy level was not related to the serum folate level and the score of PANSS and the latencies and amplitudes of P300 in FES patients ($P > 0.05$), and the score of the general psychopathological scale was negatively relevant to the amplitude of P300 in FES patients ($P < 0.05$). **Conclusion:** The level of serum Hcy elevated while serum level of folate decreased in FES, and the serum Hcy and folate had not direct correlation with cognition. Both have some

*通讯作者: 王小泉

relevance with the severity of mental symptom and cognitive dysfunction.

【Keywords】 Schizophrenia; Homocysteine; Folate; P300; Psychotic Symptoms

精神分裂症是一组多发且病程迁延的重性精神障碍，它的主要临床表现除了阳性症状、阴性症状外，还包括认知功能损害，造成患者的社会适应能力减退，最终导致精神残疾^[1]，使社会和家庭的经济和照料压力明显加重。目前关于精神分裂症发病的病因还未完全明确，有研究显示血清同型半胱氨酸（homocysteine, Hcy）和叶酸的代谢紊乱可能是精神分裂症发病的危险因素^[2]，同时高水平的 Hcy 还与精神分裂症患者认知功能障碍关联，事件相关电位 P300 是一种被广泛用于评估受试者认知领域的电生理指标^[3-4]。但是鉴于既往首发精神分裂症患者（first-episode schizophrenia, FES）的临床特点及认知障碍与 Hcy 及叶酸水平的研究报道不一。本研究检测了 FES 住院患者和健康对照者的血清 Hcy、叶酸水平，同时测定了 P300 认知指标，拟探讨 FES 的血清 Hcy、叶酸水平对精神症状及认知功能的影响，现报道如下。

1 对象与方法

1.1 对象

FES 组：选取 2018 年 8 月至 2020 年 7 月在本院住院的年龄在 18-45 岁的 FES 患者。入组标准：（1）符合国际精神障碍分类与诊断标准（第十版）（ICD-10）精神分裂症的诊断标准，且阳性与阴性症状量表（PANSS）总分 ≥ 60 分；（2）入院前未应用其他抗精神病药物治疗；排除标准：（1）拒食、暴食等异常饮食史；（2）神经系统疾病和严重的躯体疾病（3）脑器质性精神障碍和精神发育迟滞（4）酒精和药物依赖史。共 91 人，其中男 58 人，女 33 人；年龄 18-45 岁，平均年龄（ 30.65 ± 7.21 ）岁，平均受教育年限（ 9.24 ± 2.844 ）年。正常对照组：来自本院体检的健康人群及在校学生。入组标准：（1）年龄 18-45 岁，身体和心理健全，无精神病家族史。排除标准同 FES 组。共 95 人，其中男 56 人，女 39 人；年龄 18-45 岁，平均年龄（ 31.68 ± 5.36 ）岁，平均受教育年限（ 9.94 ± 1.95 ）年。二组对象在性别、年龄及教育年限差异无统计学意义（ $P > 0.05$ ），所有受试者均对本研究知情同意。

1.2 方法

（1）血标本的采集及 Hcy、叶酸水平的测定：入组后当日或次日取空腹时静脉血 5ml，常温下 $4000 \times g$ 离心 10min。血样收集后立即离心血清，在 -20°C 条件下冷冻保存，血清 Hcy 利用酶法测定，由美国贝克曼

DXC 800 全自动生化仪检测，使用的试剂是由北京九强生物技术股份有限公司提供。血清 Hcy 正常参考值为 $0-20 \mu\text{mol/L}$ 。利用美国雅培 i2000SR 全自动化学发光免疫分析仪检测受试者的血清叶酸水平，测试方法是化学发光法，严格参照操作步骤测试。血清叶酸临床参考值为 $0-20 \mu\text{mol/L}$ 。

（2）事件相关电位检测

使用美国 Cadwell sierra II 系列诱发电位仪对所有受试者实施听觉 P300 测试。参照国际标准 10/20 系统放置电极位置，顶中线区（Pz）放置记录电极，左耳垂（A1）放置参考电极，额部（FPz）放置接地电极，利用听觉 oddball 刺激序列，选择标准化靶/非靶刺激序列，受试者佩戴双侧入耳式的耳机，然后利用耳机接收声刺激诱发事件相关电位（ERPs），P300 电位是通过两套触发-刺激系统和两个独立的时间窗口测试出来的。非靶刺激频率为 1000 Hz，强度为 75dB，概率为 80%，规律出现；靶刺激频率为 2000Hz，强度为 90dB，概率 20%，随机穿插在非靶刺激中；分析指标为靶刺激 P300 潜伏期和波幅。

（3）统计学处理

所有数据均使用 SPSS17.0 软件进行分析。两组计量资料比较使用独立样本 t 检验，计数资料采用卡方检验，Pearson 作相关分析， $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 FES 组与对照组一般临床资料、血清 Hcy、血清叶酸及 P300 各指标的比较

2 组在年龄、性别及教育年限方面差异无统计学意义。FES 组 PANSS 阳性症状分（ 22.39 ± 3.88 ）分，阴性症状分（ 20.18 ± 4.21 ）分，一般精神病理分（ 38.38 ± 4.66 ）分，总分（ 80.30 ± 7.19 ）分。与对照组相比，FES 组血清 Hcy 水平明显升高，差异有显著性（ $P < 0.01$ ）。FES 组血清叶酸水平显著低于对照组（ $P < 0.05$ ）。FES 组 P3 波幅显著低于对照组，差异有统计学意义（ $P < 0.01$ ），FES 组 P3 潜伏期较对照组显著延长，差异有统计学意义（ $P < 0.01$ ）。见表 1。

2.2 FES 组血清 Hcy 水平、叶酸水平与 PANSS 各分量表及 P3 的波幅及潜伏期的相关性分析

血清 Hcy 水平与 P3 波幅及潜伏期相关均无统计学意义（ $r = -0.125$ ， $p = 0.237$ ； $r = -0.101$ ， $p = 0.340$ ）；血清 Hcy 水平与 PANSS 阳性症状分、阴性症状分及一般病

理分均无统计学意义 ($r=-0.051$, $p=0.634$; $r=-0.062$, $p=0.561$; $r=0.022$, $p=0.834$); 血清 Hcy 水平与血清叶酸水平相关无统计学意义 ($r=-0.053$, $p=0.615$); 血清叶酸水平与 P3 波幅及潜伏期相关均无统计学意义 ($r=-0.034$, $p=0.748$; $r=0.073$, $p=0.492$); 血清叶酸水平与 PANSS 阳性症状量表分、阴性症状量表分及一般病理分均无统计学意义 ($r=-0.054$, $p=0.611$; $r=0.045$,

$p=0.669$; $r=0.117$, $p=0.270$); PANSS 阳性、阴性症状量表评分与 P3 波幅及潜伏期相关均无统计学意义 ($r=0.30$, $p=0.775$; $r=0.024$, $p=0.820$; $r=0.015$, $p=0.890$; $r=0.153$, $p=0.148$), 一般病理分与波幅成负相关 ($r=-0.264$, $p=0.011$), 与潜伏期无明显相关 ($r=0.144$, $p=0.172$)。

表 1 FES 组和对照组一般临床资料和 Hcy 比较 ()

项目	FES 组 (n=91)	对照组 (n=95)	t or χ^2	P
年龄 (年)	30.65±7.21	31.68±5.36	-1.193	0.234
性别 (男/女)	58/33	56/39	0.449	0.503
受教育年限 (年)	9.24±2.84	9.94±1.95	-1.956	0.052
P3 潜伏期 (ms)	395.13±64.06	347.48±62.86	5.106	0.000
P3 波幅 (uv)	4.93±2.85	6.26±4.52	-2.384	0.018
Hcy (umol/L)	17.29±14.09	12.40±3.54	3.212	0.002
叶酸	5.74±2.85	6.16±1.31	-2.205	0.029

注: Hcy 为同型半胱氨酸, P3 为 P300 潜伏期, P3-N3 为 P300 波幅。

3 讨论

Hcy 是一种含硫氨基酸, 在甲硫氨酸循环过程中参与单碳甲基基团转移代谢, Hcy 再接受甲基后成为 S-腺苷甲硫氨酸, 后者在蛋白质、DNA 及神经递质的代谢中充当甲基供体^[5], 叶酸是转甲基代谢途径中重要的辅酶, 叶酸的缺乏可以使 Hcy 再生成甲硫氨酸障碍, 引起 Hcy 水平异常, 导致 DNA 的甲基化改变及神经递质代谢异常, 提高了精神分裂症和双相障碍等精神疾病的患病风险^[6]。

Tomioka Y 等^[7]对 482 例精神分裂症患者和 1350 例正常对照者测试了血清 Hcy 及叶酸水平, 结果显示分裂症患者的血清明显高于正常对照者, 血清叶酸水平低于正常对照者, 并且患者组同型半胱氨酸水平与叶酸水平呈负相关。国内朱祖欣等^[8]研究发现 FES 患者血清 Hcy 水平明显高于正常对照组, 患者血清 Hcy 水平与阴性症状呈正相关。陈旭梅等^[9]对 60 例 FES 患者的研究显示, 患者组血清 Hcy 水平明显高于正常对照组、血清叶酸水平低于对照组, 两者呈负相关, 另外, 患者组的叶酸水平与阴性症状呈负相关。

本研究显示, 未服药的 FES 患者血清 Hcy 水平高于对照组, 血清叶酸水平低于对照组, 本研究结果与国内外一些研究相似。提示 Hcy 代谢异常可能参与了精神分裂症的发生。但本研究并未发现 FES 患者的 Hcy

水平与叶酸水平相关, 也未发现患者的 Hcy 水平或叶酸水平与阴性症状相关, 与 Tomioka Y、国内朱祖欣及陈旭梅等研究结果不一致。Petronijević 等^[10]研究也未发现精神分裂症患者的 Hcy 水平与其体内叶酸或甲钴胺的水平有关, 与我们的研究结果部分一致。有研究推测, 临床上可能确实存在一部分高 Hcy 水平的精神分裂症患者同时伴有血清叶酸水平低的遗传缺陷^[11], Chia 等^[12]发现, 给精神分裂症患者注射 Hcy 的前体蛋氨酸时, 患者的临床症状会加重, 给 Hcy 代谢中的关键酶亚甲基四氢叶酸还原酶 (MTHFR) 缺陷的精神分裂症患者服用叶酸后, 其血清 Hcy 水平正常化。因此有学者建议对叶酸敏感型的 Hcy 代谢紊乱的这一类精神分裂症患者, 补充叶酸可能是一种很好的治疗方法^[13]。这些不一致的原因未来的研究将进一步探讨。

精神分裂症患者认知功能损害体现在多个认知领域, 主要包括注意、工作记忆、语义理解等方面^[14]。P300 不受刺激的物理特性的影响, 能比较客观地反映受试者的注意、警觉及工作记忆等认知能力^[15]。de Wilde^[16]研究发现, 与精神分裂症患者未患病的一级亲属及正常对照组相比, FES 患者的 P300 波幅明显下降。国内王长虹等^[17]对 FES 的研究显示患者组 P3 波潜伏期比对照组延长, 波幅比对照组明显降低。本研究结果显示, 与对照组相比, FES 患者的 P300 潜伏期延长,

波幅降低,与以上研究结果一致,证实首 FES 患者认知功能受损。王长虹等^[17]还发现服用第二代抗精神病药物治疗 6 周后 P3 波波幅和潜伏期无明显改善,说明精神症状可能与认知功能缺损是相对独立的症状。但我们结果发现 FES 患者的一般精神病理分与 P300 波幅成负相关,陈汉波等^[18]对 FES 患者的研究发现,随着精神症状的好转,患者的 P300 潜伏期明显下降,与我们的研究结果类似,提示精神分裂症患者病情越重认知功能障碍越明显。

有研究显示,精神分裂症患者的血清 Hcy 的升高与认知功能损害有关^[3,9],动物研究证实高水平的 Hcy 诱导海马神经细胞的 DNA 损伤,促使细胞凋亡和兴奋性毒性的敏感性,导致记忆、注意力等认知功能受损^[19]。朱祖欣等^[8]对首发、年轻、未服药的精神分裂症患者的研究显示,患者组的血清 Hcy 水平与 P300 波幅呈负相关,与 P300 潜伏期呈正相关。Zhou S 等^[20]测试了 103 例精神分裂症患者和 122 例健康对照的血浆 Hcy 水平,并利用 MATRICS 公认认知成套测验 (MATRICS consensus cognitive battery, MCCB) 评估了认知功能,在控制了年龄、体重指数及教育年限后发现年轻的分裂症患者血浆 Hcy 水平与处理速度、工作记忆和视觉学习成绩与成负相关。提示 Hcy 水平越高患者认知功能损害越严重。本研究结果显示, FES 患者的血清 Hcy 水平与 P300 波幅及潜伏期无明显相关性,提示 FES 患者的血清 Hcy 水平与认知功能无直接关联。出现分歧的原因可能与样本量的大小、研究对象的选择以及认知功能的检测方法不一致有关。

总之,本研究初步表明 FES 患者存在血清 Hcy、叶酸水平异常及 P300 电位异常,且 P300 波幅与精神症状严重程度有关。但本研究是横断面的对比研究,研究结论有一定的局限性,需要在今后的研究中进一步验证精神分裂症患者的 Hcy、叶酸水平与认知功能及临床症状之间的关系。

参考文献

- [1] Cordaro M, Siracusa R, Fusco R, et al. Involvements of Hyperhomocysteinemia in Neurological Disorders[J]. *Metabolites*. 2021,11(1):37.
- [2] Tomioka Y, Kinoshita M, Umehara H, et al. Association between serum folate levels and schizophrenia based on sex[J]. *Psychiatry Clin Neurosci*,2020,74(9):466-471.
- [3] 邹晓君, 彭光海, 易峰. 精神分裂症患者血清同型半胱氨酸水平与 P300 的相关[J]. *中国健康心理学杂志*, 2014, 22(3):321-323.
- [4] Pedroso RV, Fraga FJ, Pavarini SCI, et al. A Systematic Review of Altered P300 Event-Related Potential in Apolipoprotein E4 (APOE4) Carriers[J]. *Clin EEG Neurosci*, 2021, 52(3):193-200.
- [5] Sharma A, Gerbarg P, Bottiglieri T, et al. S-Adenosylmethionine (SAME) for Neuropsychiatric Disorders: A Clinician-Oriented Review of Research[J]. *J Clin Psychiatry*, 2017,78(6):e656-e667.
- [6] Sakuma K, Matsunaga S, Nomura I, et al. Folic acid/methylfolate for the treatment of psychopathology in schizophrenia: a systematic review and meta-analysis[J]. *Psychopharmacology (Berl)*, 2018, 235(8):2303-2314.
- [7] Tomioka Y, Kinoshita M, Umehara H, et al. Association between serum folate levels and schizophrenia based on sex[J]. *Psychiatry Clin Neurosci*, 2020,74(9):466-471.
- [8] 朱祖欣, 熊鹏, 贾敏, 等. 首发精神分裂症患者的血清同型半胱氨酸水平及其与 P300 的关系[J]. *中国神经精神疾病杂志*, 2010, 36(6) :355-358.
- [9] 陈旭梅, 朱琪玥, 张伟, 等. 首发精神分裂症患者血清叶酸、同型半胱氨酸水平及其与认知功能的关系[J]. *中华医学杂志*, 2014, 94(13) :990-993.
- [10] Petronijević ND, Radonjić NV, Ivković MD, et al. Plasma homocysteine levels in young male patients in the exacerbation and remission phase of schizophrenia[J]. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*, 2008, 32(8): 1921-1926.
- [11] Huang Y, Wu K, Li H, et al. Homocysteine level, body mass index and clinical correlates in Chinese Han patients with schizophrenia. *Sci Rep*. 2020, 30;10(1):16119.
- [12] Kinoshita M, Numata S, Tajima A, et al. Plasma total homocysteine is associated with DNA methylation in patients with schizophrenia[J]. *Epigenetics*, 2013, 8(6):584-590.
- [13] Chia SC, Henry J, Mok YM, et al. Fatty acid and vitamin interventions in adults with schizophrenia: a systematic review of the current evidence[J]. *J Neural Transm (Vienna)*, 2015, 122(12):1721-1732.
- [14] 廖世鹏, 苏邹, 杨玉红, 等. 叶酸辅助利培酮治疗对精神分裂症患者血清脑源性神经营养因子、同型半胱氨酸及炎性细胞因子的影响[J]. *广西医学*, 2019, 1;41(1):43-47.

- [15] 彭兴, 高志华, 马辛, 等. 精神分裂症语义加工异常及认知功能缺陷[J]. 中国健康心理学杂志, 2020, 28(8):1121-1125.
- [16] Kim M, Lee TH, Kim JH, et al. Decomposing P300 into correlates of genetic risk and current symptoms in schizophrenia: An inter-trial variability analysis[J]. Schizophr Res, 2018, 192:232-239.
- [17] de Wilde OM, Bou r LJ, Din gmans PM, Koelman JH, Boérée T, Linszen DH. P300 deficits are present in young first-episode patients with schizophrenia and not in their healthy young siblings. Clin Neurophysiol[J]. 2008, 119(12): 2721-2726.
- [18] 王长虹, 李晏, 刘旭, 等. 奎硫平、利培酮对首发精神分裂症患者认知功能及 P300 的影响[J]. 中国心理卫生杂志, 2005, 19(5):333-336.
- [19] 陈汉波, 付飞. 利培酮及氯氮平对首发精神分裂症患者认知功能及 P300 的影响研究[J]. 中国继续医学教育, 2020,12(24):165-167.
- [20] Hamilton HK, D'Souza DC, Ford JM, et al. Interactive effects of an N-methyl-d-aspartate receptor antagonist and a nicotinic acetylcholine receptor agonist on mismatch negativity: Implications for schizophrenia[J]. Schizophr Res, 2018, 191:87-94.
- [21] Zhou S, Huang Y, Feng Y, et al. Association between plasma homocysteine levels and cognitive deficits in Han Chinese patients with schizophrenia across age groups[J]. Sci Rep.,2021, 11(1):19716.

版权声明: ©2023 作者与开放获取期刊研究中心 (OAJRC) 所有。本文章按照知识共享署名许可条款发表。

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



OPEN ACCESS