

- 果评估[J]. 中国输血杂志, 2019, 32(5): 485-488.
- [6] 程卫芳, 周学勇, 崔伟娅, 等. 单核酸 HBV DNA/联检反应性献血者归队可行性分析[J]. 中国输血杂志, 2019, 32(12): 1250-1253.
- [7] 杨转笑, 肖慧芬, 肖忠, 等. 深圳地区 HBV 核酸检测反应性献血者两种归队模式风险评估研究[J]. 中国卫生质量管理, 2020, 27(3): 111-113.
- [8] 邓雪莲, 陈辉, 王新梅, 等. HBsAg 联合 HBV DNA 检测用于 HBsAg 反应性献血者归队评估的可行性[J]. 中国输血杂志, 2016, 29(1): 3-8.
- [9] 蒋呢真, 王金花, 陈晓莉. 单独抗-HBs 阳性献血者 HBV DNA 阳性原因分析[J]. 中国输血杂志, 2019, 32(4): 370-373.
- [10] 王利君, 王永成, 何思春, 等. HBsAg 阴性, HBsAb, HBeAg、HBcAb 阳性乙型肝炎患者血清学分析[J]. 中国社区医师, 2015, 31(27): 129.

• 短篇论著 •

首发精神分裂症患者血清 NCAM、tau 蛋白、磷酸化 tau 蛋白水平与神经功能指标及认知功能的关系^{*}

穆博羽¹, 罗巍², 范辛刚¹

鞍山市精神卫生中心: 1. 精神二科; 2. 检验科, 辽宁鞍山 114047

摘要: 目的 探讨首发精神分裂症患者血清神经细胞黏附分子(NCAM)、tau 蛋白、磷酸化 tau 蛋白水平与神经功能指标及认知功能的关系。方法 选择 2017 年 10 月至 2019 年 12 月该院精神科收治的 62 例首发精神分裂症患者(精神分裂组)和 51 例健康志愿者(对照组)作为研究对象。检测血清 NCAM、tau 蛋白、磷酸化 tau 蛋白、脑源性神经营养因子(BDNF)、S100B 蛋白(S100B)、神经元特异性烯醇化酶(NSE)水平, 采用精神分裂症认知功能成套测验(MCCB)中文版、Stroop 单词测验评定两组认知功能。比较两组上述指标差异, 分析精神分裂组患者血清 NCAM、tau 蛋白、磷酸化 tau 蛋白水平与 BDNF、S100B、NSE、MCCB 相关评分、Stroop 单词测验评分之间相关性。结果 精神分裂组血清 NCAM、BDNF 水平, MCCB(连线测验、符号编码、语义流畅性、语言记忆、视觉记忆)评分, Stroop 单词测验评分均低于对照组($P < 0.05$), S100B、NSE、磷酸化 tau 蛋白水平平均高于对照组($P < 0.05$), tau 蛋白水平与对照组比较, 差异无统计学意义($P > 0.05$)。相关性分析结果显示, 精神分裂组血清 NCAM 水平与 BDNF, MCCB(连线测验、符号编码、语义流畅性、语言记忆、视觉记忆)评分及 Stroop 单词测验评分均呈正相关($P < 0.05$), 与 S100B、NSE 均呈负相关($P < 0.05$); 磷酸化 tau 蛋白与 BDNF, MCCB(连线测验、符号编码、语义流畅性、语言记忆、视觉记忆)评分及 Stroop 单词测验评分均呈负相关($P < 0.05$), 与 S100B、NSE 均呈正相关($P < 0.05$)。结论 首发精神分裂症患者血清 NCAM 水平降低, 磷酸化 tau 蛋白水平升高, 血清 NCAM、磷酸化 tau 蛋白水平与神经功能受损、认知功能障碍密切相关, 可为首发精神分裂症患者的临床病情评估提供参考。

关键词: 精神分裂症; 神经细胞黏附分子; tau 蛋白; 磷酸化 tau 蛋白; 精神症状; 神经功能; 认知功能

DOI: 10.3969/j.issn.1673-4130.2022.02.025

文章编号: 1673-4130(2022)02-0250-04

精神分裂症是由病因不明造成的以妄想、幻觉、认知障碍、情感障碍等多维度症候和体征为主的慢性重性精神疾病, 给患者家庭及社会带来沉重的负

- [11] 顾生旺, 江海洋, 周曙, 等. 146 例乙型肝炎患者 HBsAg 转阴的临床分析[J]. 肝脏, 2016, 21(6): 468-470.
- [12] YILMAZ S, UNLU A, CETINKAYA R A, et al. A strategical re-thinking on National Blood Donor Pool: anti-HBc positivity related re-entry mechanisms[J]. Transfus Apher Sci, 2016, 54(2): 271-275.
- [13] TARIA R, SATAKE M, MOMOSE S, et al. Residual risk of transfusion-transmitted hepatitis B virus (HBV) infection caused by blood components derived from donors with occult HBV infection in Japan [J]. Transfusion, 2013, 53(7): 1394-1404.
- [14] 程卫芳, 周学勇, 崔伟娅, 等. 单项 HBV 核酸反应性献血者两次追踪结果分析[J]. 临床输血与检验, 2020, 22(5): 514-517.

(收稿日期: 2021-04-22 修回日期: 2021-08-28)

中图法分类号: R446.11

文献标志码: A

担^[1]。精神分裂症异质性高, 发病机制尚不清楚, 目前该病普遍被认为是环境、遗传相互作用导致的不同程度神经功能受损, 现有研究发现, 首发精神分裂症

* 基金项目: 辽宁省自然科学基金指导计划(20170323)。

本文引用格式: 穆博羽, 罗巍, 范辛刚. 首发精神分裂症患者血清 NCAM、tau 蛋白、磷酸化 tau 蛋白水平与神经功能指标及认知功能的关系[J]. 国际检验医学杂志, 2022, 43(2): 250-253.

时患者已经出现一定认知功能损害^[2]。了解与精神分裂症患者神经功能和认知功能相关的生物学标志物有助于了解病情,指导临床治疗。已知神经元和神经轴突损伤、海马体突触可塑性变化等与认知功能损伤有关,神经细胞黏附分子(NCAM)是一种跨膜糖蛋白,是调节细胞-细胞和细胞-基质相互作用的分子,参与细胞黏附、神经迁移、神经突生长、突触可塑性和脑发育等生理过程^[3]。tau 蛋白、磷酸化 tau 蛋白反映神经原纤维病理和神经退行性病变程度,与神经元、皮质轴突病变、神经退行性病变有关^[4-5],由此推测 NCAM、tau 蛋白、磷酸化 tau 蛋白可能与精神分裂症有关,但目前其在精神分裂症的报道十分少见。鉴于此,本研究检测了 62 例首发精神分裂症患者血清 NCAM、tau 蛋白、磷酸化 tau 蛋白水平,分析其与神经功能及认知功能的相关性,旨在为临床治疗提供参考。现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选择 2017 年 10 月至 2019 年 12 月本院精神科收治的 62 例首发精神分裂症患者(精神分裂组),男 35 例,女 27 例;年龄 23~42 岁,平均(32.05±4.26)岁;受教育程度:小学及以下 6 例,初中或中专 12 例,高中及以上 44 例。纳入标准:(1)符合《美国精神障碍诊断与统计手册》第 5 版(DSM-IV)中精神分裂症的诊断标准^[6];(2)阳性和阴性症状量表(PANSS)总分≥60 分^[7];(3)配合完成了相关血清学检测和其他测验;(4)入组前 1 个月内未服用抗精神病药物或接受其他抗精神病治疗。排除标准:(1)脑梗死、脑出血、动脉瘤等中枢神经系统疾病;(2)痴呆、帕金森等影响认知功能疾病;(3)既往颅脑外伤;(4)神经系统发育障碍、智力低下。另选择 51 例门诊部体检健康的志愿者为对照组,男 29 例,女 22 例;年龄 25~46 岁,平均(32.85±4.35)岁;受教育程度:小学及以下 4 例,初中或中专 12 例,高中及以上 35 例。两组性别、年龄、受教育程度比较差异均无统计学意义($P>0.05$)。本研究获得本院伦理会批准,批准号为 L20170805019,所有受试者均知情同意并签署知情同意书。

1.2 血清学指标检测 入组后 24~72 h 采集清晨空腹抽取静脉血 5 mL(对照组体检当日采集),注入无抗凝剂真空采血管。经离心(离心半径 15 cm,2 000 r/min 离心 10 min)分离血清后置于-70 °C DW-86L386 型超低温冰箱(青岛海尔医用低温科技有限公司)保存,24~48 h 内上机测定。采用酶联免疫吸附试验检测 NCAM、tau 蛋白、磷酸化 tau 蛋白、脑源性神经营养因子(BDNF)、S100B 蛋白(S100B)、神经元特异性烯醇化酶(NSE)水平,采用 Elx800 酶标仪(美国 BioTek 公司)进行检测,试剂盒购自上海江莱生物科技有限公司。

1.3 认知功能评估 认知功能:中文版精神分裂症

认知功能成套测验(MCCB)^[8]、Stroop 单词测验^[9]评定认知功能,MCCB 共有连线测验、符号编码、语义流畅性、言语记忆、视觉记忆 5 项测验。其中连线测验、符号编码、语义流畅性反映处理速度能力,言语记忆反映言语学习和记忆能力,视觉记忆反映视觉记忆能力,评分越高表明认知功能越高。Stroop 单词测验反映知觉转换、选择性注意和抑制习惯性反应能力,评分越高表明认知功能越高。

1.4 统计学处理 采用 SPSS 25.0 进行数据处理及统计分析,计量资料符合正态分布,以 $\bar{x}\pm s$ 表示,两组间比较采用独立样本 t 检验。计数资料以频数或百分率表示,两组间比较采用 χ^2 检验。采用 Pearson 或 Spearman 秩相关分析血清 NCAM、tau 蛋白、磷酸化 tau 蛋白水平与神经功能指标、认知功能评分的相关性,检验水准 $\alpha=0.05$ 。以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 两组血清 NCAM、tau 蛋白、磷酸化 tau 蛋白水平比较 精神分裂组血清 NCAM 水平低于对照组($P<0.05$),磷酸化 tau 蛋白水平高于对照组($P<0.05$),tau 蛋白与对照组比较差异无统计学意义($P>0.05$),见表 1。

表 1 两组血清 NCAM、tau 蛋白、磷酸化 tau 蛋白水平比较($\bar{x}\pm s$)

组别	<i>n</i>	NCAM (mg/L)	tau 蛋白 (ng/L)	磷酸化 tau 蛋白 (ng/L)
精神分裂组	62	0.91±0.13	151.16±24.46	132.56±16.59
对照组	51	1.26±0.25	145.35±23.65	78.45±9.53
<i>t</i>		9.568	1.284	20.648
<i>P</i>		<0.001	0.202	<0.001

2.2 两组血清 BDNF、S100B、NSE 水平比较 精神分裂组血清 BDNF 水平低于对照组($P<0.05$),S100B、NSE 水平均高于对照组($P<0.05$),见表 2。

表 2 两组血清 BDNF、S100B、NSE 水平比较($\bar{x}\pm s$, $\mu\text{g/L}$)

组别	<i>n</i>	BDNF	S100B	NSE
精神分裂组	62	6.59±2.16	0.19±0.06	12.35±3.15
对照组	51	12.35±3.47	0.08±0.03	8.46±2.46
<i>t</i>		10.781	11.918	7.195
<i>P</i>		<0.001	<0.001	<0.001

2.3 两组认知功能评分比较 精神分裂组 MCCB(连线测验、符号编码、语义流畅性、语言记忆、视觉记忆)评分及 Stroop 单词测验评分均低于对照组($P<0.05$),见表 3。

2.4 血清 NCAM、tau 蛋白、磷酸化 tau 蛋白水平与神经功能指标、认知功能评分相关性 精神分裂组血清 NCAM 水平与 BDNF 水平, MCCB(连线测验、符

号编码、语义流畅性、语言记忆、视觉记忆)评分, Stroop 单词测验评分均呈正相关($P < 0.05$), 与 S100B、NSE 均呈负相关($P < 0.05$)。精神分裂组血清磷酸化 tau 蛋白水平与 BDNF 水平, MCCB(连线测验、符号编码、语义流畅性、语言记忆、视觉记忆)评

分, Stroop 单词测验评分均呈负相关($P < 0.05$), 与 S100B、NSE 均呈正相关($P < 0.05$)。精神分裂组 tau 蛋白水平与 BDNF, S100B, NSE 水平, MCCB(连线测验、符号编码、语义流畅性、语言记忆、视觉记忆)评分, Stroop 单词测验评分均无相关性($P > 0.05$)。见表 4。

表 3 两组精神症状、认知功能水平比较($\bar{x} \pm s$, 分)

组别	n	MCCB 连线测验	MCCB 符号编码	MCCB 语义流畅性	MCCB 语言记忆	MCCB 视觉记忆	Stroop 单词测验
精神分裂组	62	38.21 ± 2.06	39.66 ± 6.42	18.77 ± 2.13	9.05 ± 0.33	10.13 ± 0.53	42.06 ± 5.42
对照组	51	41.29 ± 3.08	62.32 ± 8.25	23.25 ± 2.72	11.65 ± 1.86	11.52 ± 1.85	72.33 ± 8.35
t		6.339	16.417	9.818	10.812	5.646	23.221
P		<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001

表 4 血清 NCAM、tau 蛋白、磷酸化 tau 蛋白水平与精神症状、神经功能指标、认知功能评分的相关性

指标	NCAM		tau 蛋白		磷酸化 tau 蛋白	
	r	P	r	P	r	P
BDNF	0.419	0.023	-0.165	0.201	-0.432	0.013
S100B	-0.495	0.005	0.135	0.395	0.405	0.029
NSE	-0.434	0.011	0.102	0.526	0.512	0.001
MCCB 连线测验	0.432	0.013	-0.154	0.271	-0.496	0.006
MCCB 符号编码	0.501	0.004	-0.128	0.325	-0.532	<0.001
MCCB 语义流畅性	0.496	0.006	-0.113	0.451	-0.478	0.009
MCCB 语言记忆	0.512	0.001	-0.147	0.321	-0.502	0.003
MCCB 视觉记忆	0.403	0.030	-0.129	0.321	-0.542	<0.001
Stroop 单词测验	0.521	<0.001	-0.158	0.265	-0.532	<0.001

3 讨 论

精神分裂症是一种高度异质性综合征, 可导致神经认知功能和社会认知功能损害。随着疾病进展, 多数患者可出现慢性、波动性、渐进性病程, 以及退行性临床结局, 加之自杀、缺乏医疗照顾和较高的共病风险, 明显缩短其生存时间^[10]。探讨与精神分裂症神经损伤、认知功能有关的分子机制有助于早期诊断和评估病情, 改进临床治疗方案, 改善预后。

NCAM 属于细胞黏附分子免疫球蛋白家族成员, 表达于中枢和外周神经系统, 发挥介导细胞和细胞之间、细胞与细胞外基质之间黏附作用, 参与正常神经轴突生长、神经细胞转移、神经纤维鞘形成、神经通路构建、突触可塑性、信号转导、学习、记忆等多种生理功能^[11]。NCAM 水平改变与记忆障碍、抑郁症、自闭症、认知障碍有关^[3]。本研究发现, 精神分裂组血清 NCAM 水平降低, 且低于对照组, ZHANG 等^[12]报道发现, NCAM 基因 rs2301228 位点与精神分裂症易感有关, 等位基因 A 明显下调 NCAM1 基因的转录。NCAM 对神经突触可塑性诱导和支持细胞存活至关重要, NCAM 表达缺失可能导致突触可塑性和学习能力受损。有研究发现, 给予 NCAM 能恢复被破坏的神经元可塑性, 改善 NCAM 缺陷小鼠神经可塑性紊乱的神经精神疾病^[3]。BDNF、S100B、NSE 是与神经损伤相关的内源性蛋白, 参与神经元增殖、分

化、损伤修复等生理病理过程。本研究发现, NCAM、BDNF 水平在精神分裂症患者中均降低, S100B、NSE 水平均升高, 且血清 NCAM 水平与 BDNF 呈正相关, 与 S100B、NSE 呈负相关, 提示神经功能受损是精神分裂症发病的机制之一, NCAM 参与精神分裂症神经损伤过程。精神分裂症患者海马体体积明显缩小, 海马体主要参与情绪、学习记忆、行为等调节, 海马区域受损可导致认知功能障碍^[13]。NCAM 参与学习记忆过程, 与海马体突触可塑性有关, NCAM 正常表达是维持海马体形态和功能的必要条件, NCAM 表达异常可能影响海马体突触可塑性变化, 导致认知功能改变^[14]。相关性分析结果显示, NCAM 水平与 MCCB(连线测验、符号编码、语义流畅性、语言记忆、视觉记忆)评分及 Stroop 单词测验评分均呈负相关, 即 NCAM 水平越低, 认知功能受损越严重, 提示 NCAM 同样参与精神分裂症患者认知功能受损过程, NCAM 表达缺陷可能是首发精神分裂症患者认知功能缺陷的因素之一。

tau 蛋白是一种微管相关性蛋白, 位于神经元的轴突, 具有调控微管生长、转移等作用, 在维持微管正常功能中扮演关键角色。病理状况下, tau 蛋白部分磷基位点与磷酸结合形成磷酸化 tau 蛋白, 磷酸化 tau 蛋白使微管螺旋丝缠绕形成神经元纤维缠结。过量磷酸化 tau 蛋白影响 tau 蛋白与微管结合能力, 以

及其他微管结合蛋白与微管结合能力,导致神经元和皮质轴突病变,神经元退变^[15]。tau 蛋白、磷酸化 tau 蛋白与阿尔茨海默病^[16]、急性脑梗死^[17]、颅脑创伤^[18]等神经系统疾病均有关。本研究发现,精神分裂组 tau 蛋白水平与对照组无明显差异,但磷酸化 tau 蛋白在首发精神分裂症患者中水平升高,李华芳等^[19]研究结果显示,精神分裂症患者脑脊液中 tau 蛋白水平与其他神经系统疾病患者无差异,但明显低于痴呆患者,脑脊液中 tau 蛋白水平与精神分裂症患者认知功能损害并无直接关联。本研究也未发现首发精神分裂症患者血清 tau 蛋白水平与认知功能之间的关联,说明外周血 tau 蛋白可能并不能有效反映中枢神经系统损伤。而磷酸化 tau 蛋白直接参与神经纤维破坏,脑脊液中磷酸化 tau 蛋白可能通过血脑屏障进入外周血,导致血清磷酸化 tau 蛋白水平升高,因此,检测血清磷酸化 tau 蛋白水平更具临床意义。本研究相关性分析结果显示,精神分裂症患者磷酸化 tau 蛋白水平升高,且与 BDNF, S100B, NSE 水平, MCCB(连线测验、符号编码、语义流畅性、语言记忆、视觉记忆)评分,Stroop 单词测验评分均呈负相关,说明 tau 蛋白过度磷酸化与精神分裂症神经损伤和认知功能损伤有关,这与韩丽珠等^[20]发现轻度认知障碍患者脑脊液中磷酸化 tau 蛋白水平与简易精神状态评价量表评分呈负相关的结论相似。磷酸化 tau 蛋白与 BDNF、S100B、NSE 均具有一定相关性,可能是因为磷酸化 tau 蛋白过度表达诱导神经细胞凋亡,导致神经细胞损伤。tau 蛋白过度磷酸化是神经功能退变的关键,tau 蛋白过度磷酸化导致 tau 蛋白自我聚集成双螺旋纤维细丝,形成神经纤维缠结的主要成分,产生神经毒性,导致神经元、皮质轴病理改变,引起认知功能障碍^[15]。

综上所述,首发精神分裂症患者血清 NCAM 水平降低,磷酸化 tau 蛋白水平升高,NCAM 表达缺失、tau 蛋白过度磷酸化与精神分裂症发生、神经功能和认知功能受损密切相关,血清 tau 蛋白水平与首发精神分裂症无明显关联。NCAM、磷酸化 tau 蛋白可以作为首发精神分裂症患者神经功能受损、认知功能障碍的评估指标和潜在治疗靶点。

参考文献

- [1] BALTER M. Schizophrenia's unyielding mysteries[J]. Sci Am, 2017, 316(5): 54-61.
- [2] 王亚萍, 张佩芬, 袁秀霞, 等. 氧化应激在首发精神分裂症认知功能损害中的作用[J]. 中华医学杂志, 2019, 99(1): 9-13.
- [3] AONURM-HELM A, JAAKO K, JÜRGENSEN M, et al. Pharmacological approach for targeting dysfunctional brain plasticity: focus on neural cell adhesion molecule (NCAM)[J]. Pharmacol Res, 2016, 113(Pt B): 731-738.
- [4] PÍRSCOVEANU D F V, PIRICI I, TUDORICĂ V, et al. Tau protein in neurodegenerative diseases-a review[J]. Rom J Morphol Embryol, 2017, 58(4): 1141-1150.
- [5] BAHLAKEH G, JAHANSHAHİ M, SAEIDI M. Human chorionic gonadotropin decreases the phosphorylated tau protein level in streptozotocin-Alzheimeric male rats' hippocampus[J]. Folia Neuropathol, 2018, 56(2): 141-150.
- [6] American Psychiatric Association. Diagnostic and statistical manual of mental disorders, 5th ed[J]. TRJ, 2014, 117(3): 275-277.
- [7] 司天梅, 杨建中, 舒良, 等. 阳性和阴性症状量表(PANSS)信效度研究[J]. 中国心理卫生杂志, 2014, 18(1): 45-47.
- [8] 崔界峰, 邹义壮, 王键, 等. 精神分裂症认知功能成套测验中文版临床信度及效度[J]. 中华精神科杂志, 2009, 42(1): 29-33.
- [9] 古智文, 黄雄, 张春平, 等. 男性缺陷型精神分裂症患者血清 Hcy、GDNF 水平与精神症状及认知功能的关系研究[J]. 精神医学杂志, 2020, 33(2): 112-116.
- [10] 黄晶晶, 邵阳, 谢斌, 等. 针对临床治疗的知情同意能力筛查量表编制及其在精神分裂症患者中的信效度研究[J]. 精神医学杂志, 2017, 30(2): 85-87.
- [11] GNANAPAVAN S, GIOVANNONI G. Neural cell adhesion molecules in brain plasticity and disease[J]. Mult Scler Relat Disord, 2013, 2(1): 13-20.
- [12] ZHANG W, XIAO M S, JI S, et al. Promoter variant rs2301228 on the neural cell adhesion molecule 1 gene confers risk of schizophrenia in Han Chinese[J]. Schizophr Res, 2014, 160(1/3): 88-96.
- [13] 陈姝, 刘新, 吴林林, 等. Hey, CAT 及 B6 在精神分裂症患者中的表达及其临床意义[J]. 现代生物医学进展, 2017, 17(35): 6878-6881.
- [14] CHU C, GAO Y, LAN X, et al. NCAM mimetic peptides: potential therapeutic target for neurological disorders[J]. Neurochem Res, 2018, 43(9): 1714-1722.
- [15] 吴虹辰, 胡俊. Tau 蛋白及其异常磷酸化在肌萎缩侧索硬化症中的研究进展[J]. 局解手术学杂志, 2019, 28(2): 156-159.
- [16] 朱展频, 朱虹. A_β 类和 Tau 蛋白类分子探针在阿尔茨海默病中的研究进展[J]. 中华核医学与分子影像杂志, 2018, 38(4): 291-294.
- [17] 章以杰, 郭丹丹, 夏连春. 强化降脂治疗对急性脑梗死患者血清 mTOR 和 Tau 蛋白水平的影响[J]. 中国现代应用药学, 2018, 35(6): 908-911.
- [18] 刘达远, 莫业和. 血清 Tau 蛋白水平对颅脑创伤患者病情及生存状况的评估作用[J]. 重庆医学, 2018, 47(10): 1392-1394.
- [19] 李华芳, 张明园, 王克勋, 等. 老年精神分裂症脑脊液中 tau 蛋白与认知功能[J]. 临床精神医学杂志, 1999, 9(5): 268-270.
- [20] 韩丽珠, 王文静, 褚忠海, 等. 轻度认知障碍患者脑脊液中 β-淀粉样蛋白 42 及磷酸化 Tau 蛋白的水平检测及意义[J]. 实用医学杂志, 2014, 30(19): 3079-3081.