

# 精神分裂症患者血清白蛋白、尿酸、胆红素和谷酰转肽酶水平的研究

温盛霖 程敏锋 王厚亮 岳计辉 王宏 钟志勇 郑俩荣

**【摘要】 目的** 探讨精神分裂症患者是否存在抗氧化能力降低及氧化应激损伤。**方法** 对精神分裂症住院患者208例,用BPRS评定疾病的严重程度,PANSS量表评估精神症状,成人韦氏智力量表评定智商;检测血清白蛋白、尿酸、胆红素和谷酰转肽酶的血浆水平。另选84名正常人作对照。**结果** (1)患者组白蛋白、胆红素和谷酰转肽酶 $[(44.07 \pm 3.78) \text{g/L}, (11.57 \pm 6.84) \mu\text{mol/L}, (20.26 \pm 10.87) \text{U/L}]$ 水平显著低于对照组( $P < 0.05$ );但尿酸水平与对照组无显著性差异 $[(338.89 \pm 105.95) \mu\text{mol/L}, P > 0.05]$ 。(2)女性患者的血浆尿酸、胆红素和谷酰转肽酶 $[(293.80 \pm 92.63) \mu\text{mol/L}, (10.01 \pm 4.85) \mu\text{mol/L}, (17.68 \pm 8.36) \text{U/L}]$ 水平均显著低于男性患者( $P < 0.05$ )。女性患者白蛋白、胆红素和谷酰转肽酶水平 $[(42.92 \pm 4.17) \text{g/L}, (10.01 \pm 4.85) \mu\text{mol/L}, (17.68 \pm 8.36) \text{U/L}]$ 显著低于女性对照组( $P < 0.05$ ),尿酸水平 $[(293.80 \pm 92.63) \mu\text{mol/L}]$ 显著高于女性对照组( $P < 0.05$ )。(3)相关分析显示,白蛋白与阴性症状呈负相关( $r = -0.267, P = 0.023$ ),与BPRS总分呈成负相关( $r = -0.243, P = 0.043$ ),谷酰转肽酶与言语智商呈正相关( $r = 0.388, P = 0.001$ ),与操作智商也呈正相关( $r = 0.348, P = 0.004$ )。**结论** 精神分裂症女性患者存在抗氧化能力降低和氧化应激损伤,氧化损伤和谷氨酸功能的降低可能通过影响认知功能参与精神分裂症的发病。

**【关键词】** 精神分裂症; 抗氧化剂; 氧化性应激; 自由基

**A study on serum levels of albumins, uric acid, bilirubin and  $\gamma$ -glutamyl transpeptidase in schizophrenia patients** WEN Sheng-lin, CHENG Min-feng, WANG Hou-liang, YUE Ji-hui, WANG Hong, ZHONG Zhi-yong, ZHENG Liang-rong. Department of Psychology, Third Affiliated Hospital, Sun Yat-sen University, Guangzhou 510630, China

Corresponding author: WEN Sheng-lin, Email: wenshl@mail.sysu.edu.cn

**【Abstract】 Objective** To investigate the abnormalities of free radical metabolism and oxidative stress in schizophrenic patients. **Methods** 208 inpatients with schizophrenia were evaluated using the Positive and Negative Syndrome Scale (PANSS), the Brief Psychiatric Rating Scale (BPRS) and Wechsler Adult Intelligence Scale (WAIS-RC). Serum levels of albumins, uric acid, bilirubin and  $\gamma$ -glutamyl transpeptidase were detected in both 208 schizophrenic patients and 84 normal controls. **Results** Serum levels of albumins, bilirubin and  $\gamma$ -glutamyl transpeptidase  $[(44.07 \pm 3.78) \text{g/L}, (11.57 \pm 6.84) \mu\text{mol/L}, (20.26 \pm 10.87) \text{U/L}]$  were markedly lower in patient group compared with normal controls ( $P < 0.05$ ). Serum uric acid levels was not significantly different between the patients with schizophrenia and normal controls  $[(338.89 \pm 105.95) \mu\text{mol/L}, (319.60 \pm 98.82) \mu\text{mol/L}, P > 0.05]$ . Serum levels of uric acid, bilirubin and  $\gamma$ -glutamyl transpeptidase were significantly lower in female patients than those in male patients  $[(293.80 \pm 92.63) \mu\text{mol/L}, (10.01 \pm 4.85) \mu\text{mol/L}, (17.68 \pm 8.36) \text{U/L}, P < 0.05]$ . Serum levels of albumins, bilirubin and  $\gamma$ -glutamyl transpeptidase were significantly lower in female patients  $[(42.92 \pm 4.17) \text{g/L}, (10.01 \pm 4.85) \mu\text{mol/L}, (17.68 \pm 8.36) \text{U/L}]$  than those in female control ( $P < 0.05$ ), but serum uric acid levels  $[(293.80 \pm 92.63) \mu\text{mol/L}]$  was significantly higher than those in female control. The negative symptom subscore and total score of BPRS were negatively correlated with serum levels of albumins ( $r = -0.267, P = 0.023, r = -0.243, P = 0.043$ ). The VIQ and PIQ were positively correlated with serum of levels of  $\gamma$ -glutamyl transpeptidase ( $r = 0.388, P = 0.001; r = 0.348, P = 0.004$ ). **Conclusions** Female patients with schizophrenia have abnormal free radical metabolism and oxidative stress. The lower glutamic acid and oxidative stress

may be involved in the pathology of schizophrenia by means of effect of cognitive function .

**【Key words】** Schizophrenia; Antioxidants; Oxidative stress; Free radical

精神分裂症是一种常见的病因未完全阐明的精神疾病,目前只有50%~60%的患者可以达到临床缓解,具有一定的社会功能。临床学与精神药理学、神经科学、神经影像学、遗传学结合,使人们推测精神分裂症的病因和病理改变主要有:神经发育异常;神经递质传递异常;神经退行性变。目前的药物治疗主要对神经递质传递异常,所采用的药物为抗精神病药物。无论是传统药物,还是新一代的抗精神病药物都不能逆转与生俱来的神经发育异常,也不能阻断神经退行性变,仍然改变不了患者的社会功能损伤和最终走向衰退的结局。越来越多的证据表明,大脑氧化应激造成自由基损伤在精神分裂症的发病机制中起着重要作用。白蛋白、尿酸在人类血浆中浓度很高,和抗坏血酸一起,占到血浆总抗氧化能力的85%以上<sup>[1-2]</sup>。研究表明谷酰转氨酶、白蛋白、胆红素、尿酸血浆水平,与氧化应激程度或躯体总抗氧化能力有密切相关,可作为氧化应激标记<sup>[3-4]</sup>。因此,我们检测住院精神分裂症患者白蛋白、尿酸、胆红素、谷酰转氨酶的血浆水平,并与年龄、种族和生活方式相匹配的正常人进行病例对照。另外,我们还研究了精神分裂症患者的上述血浆水平与性别、病程、家族史、疾病的严重程度、阴性症状、阳性症状、言语智商和操作智商的关系。通过上述研究验证氧化应激损伤在精神分裂症发病的作用,为使用抗氧化剂缓解神经退行性变治疗提供依据。

## 对象与方法

### 一、研究对象

来自中山大学附属第三医院精神科2010年6月至2011年5月住院的籍贯为广东珠江三角洲汉族精神分裂症患者。入组标准:(1)符合中国精神障碍诊断标准与分类第三版(CCMD-3)精神分裂症诊断;(2)年龄16~40岁,平均(28.63±9.86)岁;(3)患者入院前未用过抗精神病药;(4)阳性和阴性症状量表(positive and negative syndrome scale, PANSS)总分>60分(1~7分制);(5)入组前未使用过自由基清除剂如维生素C、维生素E。排除标准:(1)中枢神经系统疾病和各种躯体疾病,尤其肝脏疾病;(2)妊娠或哺乳期的女性和听觉、视觉障碍者;(3)有严重过敏史;(4)酒精依赖及其他精神活性物质使用。共208例患者,男105例,女103例,年龄18~37岁,平均(28.63±9.86)岁;受教育年限6~22年,平均(11.89±3.45)年;病程30~420 d,平均(56.9±48.6) d;有精神病阳性家族史58例。

正常对照组来自到我院体检籍贯为广东珠江三角洲汉族健康居民,排除:(1)中枢神经系统疾病及各种躯体疾病;(2)精神病阳性家族史;(3)酒精依赖及其他精神活性物质使用。共84名,男43名,女41名,年龄18~41岁,平均(27.58±8.93)岁,受教育年限6~22年,平均(11.98±4.06)年。患者组和对照组之间年龄、性别比例、受教育年限的差异无统计学意义( $P > 0.05$ ),饮食习惯均为荤素杂食。研究对象或家属对本研究签署知情同意书。

### 二、方法

1. 临床资料收集:详细记录研究对象一般资料,包括患者的人口学资料、精神病史、遗传史。使用BPRS评定疾病的严重程度, PANSS量表评估精神症状,成人韦氏智力量表评定智商。研究开始前对研究人员进行量表一致性培训,使组内相关系数(Intraclass Correlation Coefficient, ICC)分别为0.87、0.89和0.92。

2. 血浆非酶类抗氧化剂测定:(1)标本制备:所有被试者均于上午约9时抽取空腹肘静脉血5 ml于干燥管中,注入离心管,3000 r/min离心10 min,取上清(血清)。(2)检测过程:血清总胆红素含量测定采用氧化法(OM),剂量单位为 $\mu\text{mol/L}$ 。血清白蛋白含量测定用溴甲酚绿(BCG)法测定,剂量单位为g/L。血清尿酸含量用PURO-PAP法测定,剂量单位为 $\mu\text{mol/L}$ 。血清谷酰转氨酶含量测定用重氮反应比色法,剂量单位为U/L。所用仪器为日立7170全自动生化分析仪。

### 三、统计学分析

所有资料用Excel 2010输入,采用SPSS 17.0进行分析。数据以均数±标准差( $\bar{x} \pm s$ )来表示,采用 $t$ 检验处理组间差异,相关处理采用Pearson相关分析;检验水准 $\alpha = 0.05$ ,双侧检验。

## 结 果

1. 患者组和对照组白蛋白、尿酸、胆红素和谷酰转氨酶的血浆水平的比较(表1):患者组白蛋白、胆红素和谷酰转氨酶水平低于对照组,但尿酸水平与对照组无显著性差异。男性患者胆红素水平显著低于男性对照组,其余无显著差异;女性患者白蛋白、胆红素和谷酰转氨酶水平显著低于对照组,尿酸显著高于对照组。

2. 患者组白蛋白、尿酸、胆红素、谷酰转氨酶的血浆水平与临床特征的关系(表2):女性患者的尿酸、胆红素和谷酰转氨酶血浆水平均显著低于男性患者( $P < 0.05$ )。家族史、合并躯体疾病、病程和氯氮平治疗与

**表 1** 患者组和对照组不同组别间白蛋白、尿酸、胆红素和谷酰转氨酶血浆水平的比较( $\bar{x} \pm s$ )

组别	例数	白蛋白(g/L)	尿酸( $\mu\text{mol/L}$ )	胆红素( $\mu\text{mol/L}$ )	谷酰转氨酶(U/L)
患者组	208	44.07 $\pm$ 3.78 <sup>a</sup>	338.89 $\pm$ 105.95	11.57 $\pm$ 6.84 <sup>a</sup>	20.26 $\pm$ 10.87 <sup>a</sup>
男性	105	45.06 $\pm$ 3.09	382.12 $\pm$ 99.55	13.12 $\pm$ 7.47 <sup>b</sup>	25.35 $\pm$ 10.05
女性	103	42.92 $\pm$ 4.17 <sup>b</sup>	293.80 $\pm$ 92.63 <sup>b</sup>	10.01 $\pm$ 4.85 <sup>b</sup>	17.68 $\pm$ 8.36 <sup>b</sup>
对照组	84	45.04 $\pm$ 3.50	319.60 $\pm$ 98.82	12.32 $\pm$ 5.27	21.13 $\pm$ 10.03
男性	36	45.62 $\pm$ 3.26	383.31 $\pm$ 56.73	16.44 $\pm$ 5.33	24.71 $\pm$ 10.75
女性	48	45.96 $\pm$ 3.58	254.32 $\pm$ 78.29	12.73 $\pm$ 4.73	18.54 $\pm$ 8.85

注:与对照组相比,<sup>a</sup> $P < 0.05$ ;与同性别对照组相比,<sup>b</sup> $P < 0.05$

**表 2** 患者组白蛋白、尿酸、胆红素和谷酰转氨酶血浆水平与临床特征的关系( $\bar{x} \pm s$ )

项目	例数	白蛋白(g/L)	尿酸( $\mu\text{mol/L}$ )	胆红素( $\mu\text{mol/L}$ )	谷酰转氨酶(U/L)
性别					
男	105	45.06 $\pm$ 3.09	382.12 $\pm$ 99.55 <sup>a</sup>	13.12 $\pm$ 7.47 <sup>a</sup>	24.71 $\pm$ 10.75 <sup>a</sup>
女	103	42.92 $\pm$ 4.17	293.80 $\pm$ 92.63	10.01 $\pm$ 4.85	18.54 $\pm$ 8.85
家族史					
阳性	58	45.77 $\pm$ 3.17	357.86 $\pm$ 120.65	11.65 $\pm$ 5.16	21.26 $\pm$ 9.83
阴性	150	44.68 $\pm$ 3.66	337.29 $\pm$ 104.06	11.93 $\pm$ 5.24	23.72 $\pm$ 10.49
躯体疾病					
合并躯体疾病	62	47.28 $\pm$ 3.47	345.23 $\pm$ 105.57	12.63 $\pm$ 6.11	21.05 $\pm$ 8.72
无躯体疾病	146	44.13 $\pm$ 3.20	327.86 $\pm$ 112.61	10.61 $\pm$ 4.74	23.93 $\pm$ 10.28
氯氮平治疗					
治疗前	85	45.65 $\pm$ 4.17	353.91 $\pm$ 117.50	11.41 $\pm$ 4.55	25.30 $\pm$ 10.61
治疗后	85	43.27 $\pm$ 3.77	343.35 $\pm$ 103.08	12.35 $\pm$ 4.98	24.61 $\pm$ 10.30
病程					
<90 d	132	44.67 $\pm$ 3.61	346.66 $\pm$ 109.15	12.11 $\pm$ 6.36	21.44 $\pm$ 10.35
$\geq$ 90 d	76	43.38 $\pm$ 4.02	323.77 $\pm$ 98.35	10.41 $\pm$ 5.66	22.24 $\pm$ 10.43

注:与女性相比,<sup>a</sup> $P < 0.05$

白蛋白、尿酸、胆红素和谷酰转氨酶无相关。

3. 患者组白蛋白、尿酸、胆红素和谷酰转氨酶血浆水平与临床症状相关性:患者组的 PANSS 阳性症状量表分(29.30  $\pm$  18.92)分,阴性症状量表分(41.41  $\pm$  26.34)分,一般精神病量表分(BPRS)(42.37  $\pm$  12.18)分,言语智商(73.79  $\pm$  25.33)分,操作智商(62.47  $\pm$  25.20)分,总智商(90.47  $\pm$  24.11)分。在患者组中将 PANSS 评分、BPRS 总分、言语智商和操作智商以及白蛋白、尿酸、胆红素、谷酰转氨酶的血浆水平指标引入 Pearson 相关分析,结果显示,白蛋白与阴性症状呈负相关( $r = -0.267, P = 0.023$ ),与 BPRS 总分也呈负相关( $r = -0.243, P = 0.043$ ),谷酰转氨酶与言语智商呈正相关( $r = 0.388, P = 0.001$ ),与操作智商也呈正相关( $r = 0.348, P = 0.004$ );余指标间未见明显相关( $P > 0.05$ )。

## 讨 论

自由基产生增多和(或)抗氧化系统功能降低都可以使自由基与细胞膜磷脂层多不饱和脂肪酸发生连锁氧化反应,生成脂质过氧化物。脂质过氧化物的存在使得细胞膜结构不稳定,改变膜的流动性和通透性,削弱信号传导,甚至导致细胞的凋亡,从而导致疾病发生。Li 等<sup>[5]</sup>发现精神分裂症患者存在自由基增多和抗氧化功能降低。为了减少种族、生活方式、饮食习惯等混杂因素的影响,本研究选择与精神分裂症患者年龄、种族和生活方式相匹配的对照组进行病例对照研究,结果发现患者组白蛋白和胆红素水平显著低于对照组,谷酰转氨酶显著高于对照组,但尿酸水平与对照组无显著性差异;进一步研究发现,女性患者的尿酸、胆红素和谷酰转氨酶血浆水平均显著低于男性患者;女性精神分裂症患者胆红素、白蛋白水平低于女性对照

组,尿酸和谷酰转氨酶高于女性对照组;男性患者和男性对照组上述指标则无明显差异。提示女性精神分裂症患者可能存在抗氧化功能的降低。这也间接支持女性精神分裂症的患病率高于男性的观点。患者组白蛋白、尿酸、胆红素、谷酰转氨酶的血浆水平与临床特征的相关性研究结果显示,家族史、合并躯体疾病、病程和氯氮平治疗与白蛋白、尿酸、胆红素和谷酰转氨酶无关。说明遗传因素、躯体状况、疾病的长短和氯氮平治疗与患者抗氧化能力无关。有研究表明非典型抗精神病药,如利培酮可提高精神分裂症患者的总抗氧化能力<sup>[6]</sup>,本研究没有支持氯氮平有这一作用。

精神分裂症患者组白蛋白、尿酸、胆红素、谷酰转氨酶的血浆水平与临床症状相关性研究结果显示,白蛋白与阴性症状成负相关,与BPRS总分也成负相关。说明应激损伤越重,精神分裂症患者的阴性症状越多,病情也越重;Cadet等<sup>[7]</sup>和Li等<sup>[8]</sup>提出假说,精神分裂症自由基生成增多可能导致多巴胺神经元减少,患者逐渐出现阴性症状。本研究未发现上述血浆水平与阳性症状相关,但发现谷酰转氨酶与智商(无任是语言智商还是操作智商)有密切相关。这一方面与氧化应激损伤细胞有关,另一方面与精神分裂症的谷氨酸假说相符合。谷酰转氨酶在蛋白质生物合成过程中参与谷氨酸的肽键形成。中枢谷氨酸功能不足可能是精神分裂症的致病原因之一。由于谷氨酸可以兴奋和启动所有的中枢神经系统神经元,被认为是大脑的总开关。近来由剑桥大学学者<sup>[9]</sup>发表的一篇荟萃分析显示,精神分裂症的发病与发病前智商密切相关。发病前智商评分(无任是语言还是操作智商)每降低1分。精神分裂症的发病风险增加3.7%;且智商评分越低精神分裂症的发病越早。该研究还显示,高智商是精神分裂症的保护因子,可能因高智商增加了认知功能的储备。由此可推测,谷氨酸功能的降低,氧化应激损伤中枢神经细胞,造成认知功能下降,从而导致精神分裂症的发生。与Vincent等<sup>[10]</sup>、王菲等<sup>[11]</sup>的结果相似。

综上所述,本研究一些结果表明女性精神分裂症患者存在抗氧化能力的降低及氧化应激状态,并随着

疾病的加重/缓解,氧化应激状态也在变化。谷氨酸功能的降低和氧化应激可能通过影响认知功能参与精神分裂症的发病。但由于精神分裂症是异质性的疾病,即使是女性患者,也不是所有的抗氧化物质水平的降低,相关分析也只是个别的抗氧化物质与阴性症状有关,且不能肯定周围组织抗氧化能力异常可否反映中枢神经系统的抗氧化能力异常。因此,我们的结果尚有待多中心的研究和方法学上的改进来验证。

#### 参 考 文 献

- [1] Miller NJ, Rice-Evans C, Davies MJ, et al. A novel method for measuring antioxidant capacity and its application to monitoring the antioxidant status in premature neonates. *Clin Sci*, 1993, 84:407-412.
- [2] Maxwell SR, Dietrich T, Chapple IL. Prediction of serum total antioxidant activity from the concentration of individual serum antioxidants. *Clin Chim Acta*, 2006, 372:188-194.
- [3] Chapple IL, Milward MR, Dietrich T. The prevalence of inflammatory periodontitis is negatively associated with serum antioxidant concentrations. *J Nutr*, 2007, 137:657-664.
- [4] Lee DH, Lim JS, Song K, et al. Graded associations of blood lead and urinary cadmium concentrations with oxidative-stress-related markers in the U. S. population: results from the Third National Health and Nutrition Examination Survey. *Environ Health Perspect*, 2006, 114:350-354.
- [5] Li HC, Chen QZ, Ma Y, et al. Imbalanced free radicals and antioxidant defense systems in schizophrenia: A comparative study. *J Zhejiang Univ Sci B*, 2006, 7:981-986.
- [6] 陈大春, 修梅红, 王宁, 等. 利培酮对精神分裂症首次发病患者超氧化物歧化酶和丙二醛及S100B蛋白的影响. *中华精神科杂志*, 2010, 43:19-22.
- [7] Cadet JL, Kahler LA. Free radical mechanisms in schizophrenia and tardive dyskinesia. *Neurosci Biobehav Rev*, 1994, 18:457-467.
- [8] Li XF, Zheng YL, Xiu MH, et al. Reduced plasma total antioxidant status in first-episode drug-naive patients with schizophrenia. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*, 2011, 35:1064-1067.
- [9] Khandaker GM, Barnett JH, White IR, et al. A quantitative meta-analysis of population-based studies of premorbid intelligence and schizophrenia. *Schizophrenia Research*, 2011, 132:220-227.
- [10] Vincent C, Michael R, Michel C, et al. Low brain glutathione and ascorbic acid associated with dopamine uptake inhibition during rat's development induce long term cognitive deficit: relevance to schizophrenia. *Neurobiology of Disease*, 2004, 15:93-105.
- [11] 王菲, 金魁, 丁宝坤, 等. 精神分裂症患者认知功能损害与氧化应激关系的初步研究. *中华精神科杂志*, 2002;35:729.

(收稿日期:2012-06-05)

(本文编辑:戚红丹)