

齐拉西酮对首发青少年精神分裂症患者脑神经功能和结构的影响

李辉(徐州市东方人民医院, 江苏 徐州 221004)

摘要: 目的 探讨齐拉西酮治疗首发青少年精神分裂症对患者神经元功能改善和脑灰质结构的影响。方法 选取徐州市东方人民医院 2017 年 4 月—2018 年 4 月精神科确诊为首发精神分裂症青少年患者 92 例作为研究对象, 依据随机原则分成 2 组, 对照组 46 例仅行心理治疗, 观察组 46 例口服齐拉西酮治疗, 连续治疗 6 个月, 对比 2 组患者治疗前后血清神经细胞因子、神经电生理参数以及脑灰质体积的变化。结果 治疗前 2 组患者脑源性神经生长因子(BDNF)、胶质源性神经生长因子(GDNF)等神经生长因子指标, P300、N2-P3 电生理参数差异无统计学意义。治疗 1 个月、2 个月时观察组 4 项指标改善优于对照组($P<0.05$); 6 个月后观察组患者右侧颞上回、右侧颞中回体积均略有增加, 与对照组比较差异有统计学意义($P<0.05$)。结论 齐拉西酮治疗首发青少年精神分裂症能够有效改善神经元功能, 调节神经电生理功能, 缓解其脑灰质结构障碍, 逐渐恢复患者的认知能力。

关键词: 青少年; 精神分裂症; 脑灰质结构; 认知功能

中图分类号: R969.4

文献标志码: B

文章编号: 1007-7693(2020)07-0868-05

DOI: 10.13748/j.cnki.issn1007-7693.2020.07.018

引用本文: 李辉. 齐拉西酮对首发青少年精神分裂症患者脑神经功能和结构的影响[J]. 中国现代应用药学, 2020, 37(7): 868-872.

Effect of Ziprasidone on Brain Neurological Function and Structure in First-episode Adolescent Schizophrenic Patients

LI Hui(Xuzhou Oriental People's Hospital, Xuzhou 221004, China)

ABSTRACT: OBJECTIVE To investigate the effect of ziprasidone on the improvement of neuronal function and gray matter structure in patients with first-episode schizophrenia. **METHODS** A total of 92 adolescents with schizophrenia diagnosed as the psychiatric department from April 2017 to April 2018 were enrolled in Xuzhou Oriental People's Hospital. The patients were divided into two groups according to the random principle. The control group was only treated with psychotherapy in 46 cases. Forty-six patients were treated with oral ziprasidone for 6 months. The changes of serum neurocytokines, neurophysiological parameters and gray matter volume were compared before and after treatment. **RESULTS** There were no significant differences in GDNF, BDNF and other neurotrophic factors, P300, N2-P3 electrophysiological parameters between the two groups before treatment. The improvement to 4 indicators in the observation groups at 1st month and 2nd months of treatment compared with the control group($P<0.05$). After 6 months, the volume of the right upper iliac crest and the right iliac crest was slightly increased from the observation group, and the difference was statistically significant($P<0.05$). **CONCLUSION** Ziprasidone treatment of first-episode schizophrenia can effectively improve neuronal function, regulate neurophysiological function, alleviate the structural disorder of gray matter, and gradually restore the cognitive ability of patients.

KEYWORDS: adolescent; schizophrenia; gray body structure; cognitive function

精神分裂症是一种病因尚未明确的重性精神疾病, 青少年时期精神世界较单纯, 容易受家庭矛盾、性格以及社会心理等原因影响而患病, 其主要的表现为情感障碍、思维破裂、精神活动和环境不协调等^[1]。齐拉西酮是非典型抗精神疾病药物, 能够对 5-羟色胺 2A 受体、多巴胺 D2 受体等产生拮抗作用, 以改善患者的精神症状和生活质量。作为新型治疗精神分裂症的一线药物, 近几年人们已经证实齐拉西酮能够改善青少年首发精神分裂症患者糖脂代谢、脑神经元功能和认知功

能^[2-3], 但是对其脑灰质体积的影响尚无研究。而有资料显示^[4], 青少年首发精神分裂症患者脑灰质体积和认知功能呈正相关关系, 鉴于此, 本研究从脑灰质结构改善的机制、药物对神经细胞因子表达和神经电生理参数影响来分析齐拉西酮治疗首发青少年精神分裂症的临床价值。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选取徐州市东方人民医院 2017 年 4 月—2018 年 4 月收治的青少年首发精神分裂症患者 92 例作

作者简介: 李辉, 男, 主任医师 Tel: 18701037011 E-mail: rcxd003@126.com

为研究对象,按照数字随机原则分成2组,对照组患者46例,男性27例、女性19例,年龄15~27岁,平均(22.8±3.5)岁;病程3~10个月,平均(6.2±0.7)个月;体质量指数17.2~25.0 kg·m⁻²,平均(21.8±1.4) kg·m⁻²;受教育时间为8~14年,平均(10.5±1.2)年。观察组患者46例,男性25例、女性21例,年龄18~29岁,平均(23.3±2.9)岁;病程3~12个月,平均(6.4±0.5)个月;体质量指数17.7~25.3 kg·m⁻²,平均(22.0±1.3) kg·m⁻²;受教育时间6~15年,平均(11.2±1.4)年,2组患者基本资料差异无统计学意义。经医院伦理委员会审核批准。

1.2 纳入和排除标准

纳入标准:满足《中国精神障碍分类与诊断标准第3版》^[5](CCMD-3)中精神分裂症诊断标准,首发精神分裂症且未经治疗、病程≤2年,阳性及阴性症状量表(PANSS)评分>60分^[6],未使用其他抗精神药物治疗,对本次临床研究过程、可能风险知情且自愿参与的患者。排除标准:合并严重肝肾功能障碍者;妊娠期/哺乳期女性患者;对齐拉西酮重度过敏者;治疗依从性较差者。

1.3 方法

对照组患者仅行心理治疗。观察组口服齐拉西酮(江苏恩华药业股份有限公司,国药准字:H20061142;规格:20 mg)治疗,初始剂量为30 mg·d⁻¹,2周内增加至40~60 mg·d⁻¹。期间不使用情感稳定剂、抑郁剂等可能造成脑内生物物质代谢功能的药物,出现药物反应时则行单次对症处理。2组患者均连续治疗2个月。

1.4 观察指标

1.4.1 神经细胞因子水平变化 于治疗前、治疗1个月和2个月时使用酶联免疫吸附法测定2组患者血清中脑源性神经营养因子(BDNF)、胶质源性神经营养因子(GDNF)等水平变化。

1.4.2 神经电生理参数 于治疗前、治疗1个月和2个月时使用脑诱发电位仪测定2组患者神经电生理参数的变化。检测时将电位仪电极分别放

置前额区、中央区 and 顶区,眼动电极置于双眼上缘约2 cm位置。参数设置:电极阻抗<5 kΩ、灵敏度为5 μV,频率为每秒1次。刺激时间20 ms、强度85 dB,频率200 Hz。记录P300波、N2-P3波潜伏期、波幅。

1.4.3 脑灰质结构检测 所有患者于治疗前、治疗结束后使用核磁共振成像(MRI)和体素形态学图像分析(VBM)测定其脑灰质结构变化。①MRI扫描:患者仰卧仪器内,西门子3.0T磁共振成像系统,使用T1加权三维磁化预备快速采集梯度回波序列(T1WI-3D-MP RAGE),采集头颅3D结构像。TR/TE:2 530 ms/2.43 ms,FOV:256×256 cm²;翻转角7°,层厚1 mm,层距为0,层数192层,扫描时间480 s。②VBM分析^[7]:将标准化图像依据概率密度分割,获得脑灰质、脑白质、脑脊液;使用非线性变换DARTEL制作每个人平均脑灰质模板,再行平滑处理,后将图像资料给予体素行统计分析。

1.5 统计学方法

采用SPSS 20.0统计学软件处理本次实验数据,计数资料用%表示,组间数据用 χ^2 检验;计量资料用 $\bar{x} \pm s$ 表示,组间数据用 t 检验,以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 治疗前后血清神经细胞因子水平变化

治疗前2组患者血清中GDNF、BDNF指标差异无统计学意义。与治疗前比较,治疗后2组患者血清中2项指标水平均显著升高($P < 0.05$)。治疗1个月、2个月时组间数据差异有统计学意义($P < 0.05$),见表1。

2.2 治疗前后神经电生理参数对比

治疗前2组患者P300波和N2-P3波潜伏期和波幅差异无统计学意义。与治疗前比较,治疗1个月、2个月时观察组患者P300、N2-P3波潜伏期缩短、波幅增大($P < 0.05$),组间对比观察组患者P300、N2-P3波潜伏期、波幅均显著优于对照组($P < 0.05$),见表2。

表1 治疗前后2组患者血清神经细胞因子水平变化($\bar{x} \pm s$, $n=46$)

Tab. 1 Changes of serum neurocytokine levels in patients of the two groups before and after treatment($\bar{x} \pm s$, $n=46$)

组别	GDNF/pg·mL ⁻¹			BDNF/ng·mL ⁻¹		
	治疗前	治疗1个月	治疗2个月	治疗前	治疗1个月	治疗2个月
对照组	410.6±52.6	411.4±56.8	409.6±60.3	8.18±0.92	8.20±1.12	8.23±1.04
观察组	408.3±55.7	497.2±55.0 ¹⁾²⁾	554.8±63.4 ¹⁾²⁾	8.22±0.85	11.0±1.25 ¹⁾²⁾	14.2±1.72 ¹⁾²⁾

注:与治疗前比,¹⁾ $P < 0.05$;与对照组比,²⁾ $P < 0.05$ 。

Note: Compared with before treatment, ¹⁾ $P < 0.05$; compared with the control group, ²⁾ $P < 0.05$.

表 2 2 组患者治疗前后神经电生理参数对比($\bar{x} \pm s$, $n=46$)

Tab. 2 Comparison of neurophysiological parameters in patients between the two groups before and after treatment($\bar{x} \pm s$, $n=46$)

组别	时间	P300 波		N2-P3 波	
		潜伏期/ms	波幅/mV	潜伏期/ms	波幅/mV
对照组	治疗前	375.2±40.8	5.35±0.58	92.4±8.54	6.90±0.89
	1 个月	374.4±39.5	5.41±0.93	91.7±9.05	6.86±0.78
	2 个月	372.7±42.2	5.39±0.83	91.4±8.91	6.99±0.90
观察组	治疗前	372.6±45.5	5.33±0.63	91.8±10.2	6.88±0.93
	1 个月	330.4±41.0 ¹⁾²⁾	8.04±1.10 ¹⁾²⁾	82.8±9.26 ¹⁾²⁾	7.88±0.85 ¹⁾²⁾
	2 个月	308.2±37.4 ¹⁾²⁾	8.44±0.96 ¹⁾²⁾	79.3±8.52 ¹⁾²⁾	8.34±0.96 ¹⁾²⁾

注: 与治疗前比, ¹⁾ $P<0.05$; 与对照组比, ²⁾ $P<0.05$ 。

Note: Compared with before treatment, ¹⁾ $P<0.05$; compared with the control group, ²⁾ $P<0.05$ 。

2.3 脑灰质结构影像学参数差值

治疗前 2 组患者的脑结构异常部位主要集中在左侧顶叶中央后回、边缘叶海马旁回、右侧小脑后叶蚓椎体、右侧颞上回、右侧颞中回等部位, 见图 1。2 组患者脑灰质结构测量 MNI 坐标、体素值和 $t_{\max}$ 值差异无统计学意义, 治疗 6 个月后, 脑灰质体积差异见表 3。

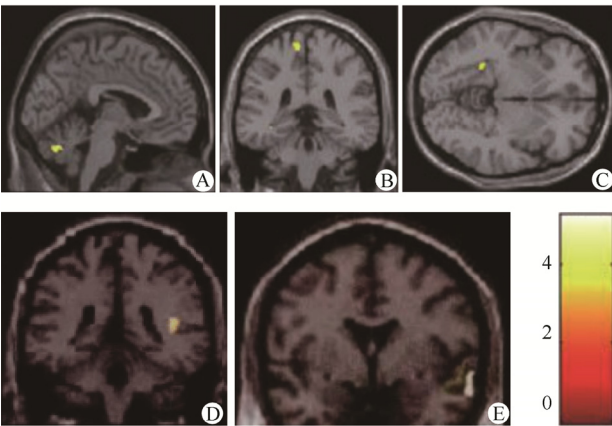


图 1 青少年精神分裂症脑灰质体积下降区域

A-左侧顶叶中央后回; B-边缘叶海马旁回; C-右侧小脑后叶蚓椎体; D-右侧颞上回; E-右侧颞中回。

Fig. 1 Decline area of gray matter volume in adolescent schizophrenia

A-left posterior parietal center posterior gyrus; B-marginal lobe hippocampus; C-right cerebellar posterior lobe vertebral body; D-right superior temporal gyrus; E-right middle temporal gyrus.

2.4 治疗前后 2 组患者右侧颞上回、右侧颞中回体积变化

治疗前组间右侧颞上回、右侧颞中回体积无显著差异, 治疗 6 个月后观察组明显大于对照组 ($P<0.05$), 见表 4。

表 3 治疗 6 个月后 2 组患者脑灰质体积差值

Tab. 3 Difference in gray matter volume in patients between the two groups after 6 months of treatment

脑区	L/R	MNI 坐标			体素值	$t_{\max}$ 值
		X	Y	Z		
顶叶中央后回	L	-32	-31.5	42	85	-4.05
边缘叶海马旁回	R	-8.0	40.6	72.0	102	-2.24
小脑后叶蚓椎体	R	-13.6	27	8	285	-3.24
颞上回	R	-64.5	0	-7.1	1 020	-4.20
颞中回	R	-52.3	-60.2	-6.0	215	-4.32

注: L-left; R-right; MNI-蒙特利尔神经研究所; X/Y/Z-3 个坐标轴数据; 体素值-体积元素值, 即通过 MNI 坐标测量的体积下降区域计算的具体数值大小; $t_{\max}$ 值-MRI 灌注成像达峰时间。

Note: L-left; R-right; MNI-Montréal Institute of Neurology; X/Y/Z-3 coordinate axis data; voxel value-volume element value, which is calculated by the volume reduction region measured by MNI coordinates value size; $t_{\max}$ value-MRI perfusion imaging peak time.

表 4 2 组患者治疗前后右侧颞上回、右侧颞中回体积变化($\bar{x} \pm s$, $n=46$)

Tab. 4 Changes in volume of right iliac crest and right iliac crest in patients of the two groups before and after treatment ($\bar{x} \pm s$, $n=46$)

组别	右侧颞上回体积		右侧颞中回体积	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
对照组	0.604±0.255	0.602±0.271	0.579±0.311	0.570±0.285
观察组	0.612±0.241	0.712±0.247 ¹⁾²⁾	0.582±0.292	0.696±0.307 ¹⁾²⁾

注: 与治疗前比, ¹⁾ $P<0.05$; 与对照组比, ²⁾ $P<0.05$ 。

Note: Compared with before treatment, ¹⁾ $P<0.05$; compared with the control group, ²⁾ $P<0.05$ 。

3 讨论

精神分裂症是精神科发病率较高且有致残威胁的重性精神障碍, 有资料显示精神分裂症终生患病率约为 1%, 占有精神科门诊患者 50%以上^[8]。青壮年是精神分裂症发病的主要阶段, 该症不仅威胁患者自身健康、家庭和谐, 还会给社会带来

巨大负担^[9]。目前关于精神分裂症的发病机制有 3 个假说,如多巴胺通路功能障碍、大脑促炎状态和谷氨酸能神经传递异常假说,有学者证实脑部微炎症状态会导致脑灰质、白质结构发生改变^[10],这为精神分裂症的病因机制研究提供指导。近年来,随着 MRI、PET 等影像学技术的应用,让人们从脑灰质/白质、颞叶角质细胞等微观角度了解精神分裂症的机制成为可能。齐拉西酮是一种非典型抗精神病药物,其通过拮抗中枢神经系统中的 5-羟色胺 2A、多巴胺 D2 等受体的作用以改善患者的阴性、阳性症状。目前,齐拉西酮治疗精神分裂症的临床疗效已得到证实,但是其作用机制尚未完全明确,本研究从神经元细胞功能、神经电生理参数以及脑灰质结构变化等角度分析该药的作用机制。

本研究中观察组患者使用齐拉西酮治疗,对照组仅行心理治疗,治疗前 2 组患者神经元细胞因子和神经电生理参数指标的基数资料基本一致,而在治疗 1 个月时观察组 GDNF、BDNF 水平, P300 波、N2-P3 波潜伏期和波幅变化优于对照组,治疗 2 个月后 2 组患者 4 项指标差异更为明显,这与 Cao 等^[11]的研究结果相吻合,提示齐拉西酮能够激活神经元细胞,改善神经电波频率。精神分裂症发病及进展过程中神经生长因子及营养因子对多巴胺能神经元、5-羟色胺能神经元的保护能力逐渐下降^[12]。GDNF、BDNF 都是中枢神经的营养因子,精神分裂症患者体内的 GDNF、BDNF 水平较健康人明显下降^[13],因此 5-羟色胺能神经元、多巴胺能神经元失养损伤,神经递质效应紊乱产生精神症状。此外,多巴胺、5-羟色胺能神经元损伤会导致电生理波振幅降低、波潜伏期增长等一系列神经电生理特征改变。研究结果显示,观察组 GDNF、BDNF 水平明显升高,提示齐拉西酮可恢复神经生长、营养因子水平恢复脑神经元保护机制;P300 波和 N2-P3 波波幅的增加以及潜伏期的缩短也进一步证实神经元保护机制构建成功。

神经影像学研究的发展为剖析精神分裂症脑结构变化提供了新的途径,基于 MRI 的 VBM、感兴趣区法等都是目前研究精神疾病的主要手段。近几年,许多学者发现精神分裂症脑结构发生与年龄无关的病理性改变,部分猜测可能与使用抗精

神药物相关,大量的实验发现未服药青少年精神分裂症患者左顶叶中央后回、边缘叶海马旁回以及右小脑后叶蚓锥体都有明显的体积减小情况^[14-15]。抗精神药物对精神分裂症患者脑灰质体积的影响目前依然没有一致性的结论,有研究显示,奥氮平可促使精神分裂症患者尾状核灰质体积增加^[16]。

Fraguas 等^[17]的荟萃分析显示,青少年首发精神分裂症患者前额叶、颞叶灰质体积减少,从而导致认识功能受到损伤。本实验比较了 2 组患者治疗前后右侧颞上回、右侧颞中回体积变化,发现观察组患者颞叶灰质体积明显增加,说明齐拉西酮能够有效恢复精神分裂症患者脑灰质体积。但是实验中未对 2 组患者认知功能,尤其是记忆力(颞叶灰质对记忆力影响较大)的变化进行对比。齐拉西酮改善精神分裂症症状的作用机制可能有 2 方面:首先,阻断 5-羟色胺 2A 介导的神经传递,从而提高前额叶皮质中多巴胺水平以改善患者记忆力,同时抑制和延缓前额叶脑灰质萎缩;其次,通过阻断活性物质诱导的 DNA 断裂、加速海马 BDNF 等的营养因子的恢复,调节神经保护和神经退化基因,达到改善认知功能的目的。

综上所述,齐拉西酮治疗首发青少年精神分裂症能够通过调节神经营养因子水平重塑神经元保护机制,调节神经电生理功能,同时恢复萎缩的脑灰质结构,缓解患者的症状,改善认知功能。

REFERENCES

- [1] LIN H. Clinical drug use in children and adolescent with first-episode schizophrenia [J]. J Pediatr Pharm(儿科药理学杂志), 2018, 13(2): 41-43.
- [2] 徐杨,王惠玲,兰燕. 齐拉西酮联合无抽搐电休克治疗难治性精神分裂症的临床效果观察[J]. 解放军预防医学杂志, 2017, 35(4): 383-385.
- [3] 马德,李丽. 齐拉西酮对首发精神分裂症患者糖脂代谢和血清泌乳素的影响[J]. 临床精神医学杂志, 2017, 27(1): 60.
- [4] WANG X, ZHANG Y, SUN M X, et al. The correlations between brain gray matter volume and cognitive function in first-episode adolescents with schizophrenia [J]. J Clin Psychiatry(临床精神医学杂志), 2016, 26(6): 365-367.
- [5] 戴云飞,肖泽萍. 中国精神障碍分类与诊断标准第 3 版与国际疾病分类第 10 版的比较[J]. 临床精神医学杂志, 2013, 23(6): 426-427.
- [6] 肖春玲,范宏振,崔界峰,等. 阳性和阴性症状量表的新 5 因子模型[J]. 中国心理卫生杂志, 2015, 29(4): 264-266.
- [7] LI R P, LU X B, WU F C, et al. Gray matter alterations in first episode schizophrenic patients and its correlation with auditory hallucinations [J]. J Clin Psychiatry(临床精神医学杂志),

- 2017, 27(3): 178-181.
- [8] NEIL A L, CARR V J. Global economic burden of schizophrenia: response to authors' reply [J]. Neuropsychiat Dis Treat, 2017, 15(13): 457-458.
- [9] HASAN A, FALKAI P, WOBROCK T, et al. World Federation of Societies of Biological Psychiatry(WFSBP) guidelines for biological treatment of schizophrenia-a short version for primary care [J]. Int J Psychiatry Clin Pract, 2017, 21(2): 82-90.
- [10] OHNUMA T, NISHIMON S, TAKEDA M, et al. Carbonyl stress and microinflammation-related molecules as potential biomarkers in schizophrenia [J]. Front Psychiatry, 2018, 11(9): 82. Doi: 10.3389/fpsyt.2018.00082.
- [11] CAO H B, CUI L M, HUANG Z Z, et al. Evaluation of serum indexes and electrophysiological characteristics after ziprasidone combined with modified electroconvulsive therapy for schizophrenian [J]. J Hainan Med Univ, 2017, 23(6): 847-850, 854.
- [12] SAARMA M, SARIOLA H. Other neurotrophic factors: glial cell line-derived neurotrophic factor(GDNF) [J]. Microsc Res Tech, 1999, 45(4/5): 292-302.
- [13] WALKER M J, XU X M. History of glial cell line-derived neurotrophic factor(GDNF) and its use for spinal cord injury repair [J]. Brain Sci, 2018, 8(6): 109. Doi: 10.3390/brainsci8060109.
- [14] ZHANG L, WANG X, ZHANG Y, et al. Cerebral grey matter changes of pre- and post-treatment in first-episode drug-naive adolescents schizophrenia [J]. Nation Med J Chin(中华医学杂志), 2018, 98(37): 2968-2972.
- [15] ZOU W J, LI R P, HUANG J W, et al. Voxel-based morphological analysis of brain gray matter volume changes and resting-state fractional amplitude of low-frequency analysis in young patients with first episode schizophrenia [J]. Chin J Med Imag Technol(中国医学影像技术), 2018, 34(12): 27-31.
- [16] YOSHIMURA Y, TAKEDA T, KISHI Y, et al. Optimal dosing of risperidone and olanzapine in the maintenance treatment for patients with schizophrenia and related psychotic disorders: A retrospective multicenter study [J]. J Clin Psychopharmacol, 2017, 37(3): 296-301.
- [17] FRAGUAS D, REIG S, DESCO M, et al. Oxidative cell damage is related to the enlargement of the lateral ventricles in children and adolescents with first episode schizophrenia [J]. Eur Psychiatry, 2008, 23(1): S115-S116.
- 收稿日期: 2019-04-04
(本文责编: 沈倩)