

DOI: 10.3969/j.issn.1005-8982.2019.23.014

文章编号: 1005-8982(2019)23-0070-05

男性精神分裂症患者睾酮水平及与 认知功能的相关性研究*

周蓉¹, 孙剑², 汪卫华¹, 纪菊英¹, 刘羽¹, 隋云川¹, 张露元¹

(1. 江苏大学医学院, 江苏 常州 212013; 2. 中国人民解放军102医院,
江苏 常州 213003)

摘要:目的 探讨男性精神分裂症患者与健康男性血清睾酮水平表达差异及其与患者认知功能的相关性。**方法** 选取中国人民解放军102医院男性首发精神分裂症患者64例为研究组,同期健康体检男性57例为对照组。检测两组研究对象的血清睾酮水平,评估认知功能,对检测结果进行相关性分析。**结果** 研究组血清睾酮水平与对照组比较,差异无统计学意义($P>0.05$)。研究组认知功能测试中,数字划销时间、连线A测试结果高于对照组($P<0.05$),范畴流畅、空间广度、木块图、连续定步调听觉正确数、连续定步调听觉尝试数低于对照组($P<0.05$)。Pearson相关性分析显示,健康男性睾酮水平与数字划销时间、连线A、空间广度、木块图、连续定步调听觉正确数、连续定步调听觉尝试数无相关($P>0.05$),男性精神分裂症患者睾酮水平与数字划销时间、连线A呈正相关($P<0.05$),与空间广度、木块图、连续定步调听觉正确数、连续定步调听觉尝试数呈负相关($P<0.05$),与范畴流畅无相关($P>0.05$)。**结论** 首发男性精神分裂症患者血清睾酮水平与健康男性无差异。男性精神分裂症患者血清睾酮水平与空间记忆、注意功能呈负相关,可通过调节患者睾酮水平的方法改善其认知功能。

关键词: 精神分裂症; 睾酮; 认知; 相关性

中图分类号: R749.3

文献标识码: A

Expression of testosterone in male schizophrenics and its correlation with cognitive function*

Rong Zhou¹, Jian Sun², Wei-hua Wang¹, Ju-ying Ji¹, Yu Liu¹, Yun-chuan Sui¹, Lu-yuan Zhang¹

(1. Medical College of Jiangsu University, Changzhou, Jiangsu 212013, China;

2. 102 Hospital of PLA, Changzhou, Jiangsu 213003, China)

Abstract: Objective To explore the difference in serum testosterone level between male schizophrenics and healthy male groups, and the correlation between serum testosterone expression and cognitive function. **Methods** A total of 64 cases of male first-episode schizophrenic patients treated in our hospital from December, 2017 to January 2016 were selected as the study group, and 57 healthy male healthy groups were used as the control group at the same time. Serum testosterone levels were measured in two groups. The cognitive function was measured, and the results of testosterone and cognitive function were compared with parallel correlation analysis. **Results** The serum testosterone level of the study group was (15.92 ± 4.08) nmol/L, and the serum testosterone level of the control group was (15.42 ± 3.12) nmol/L, and the difference was not statistically significant ($P > 0.05$). In the cognitive function test of the study group, the results of digital delimiting time and connection A test were significantly higher than those

收稿日期: 2019-05-09

* 基金项目: 全军医药卫生基金(No: 12XLZ108)

[通信作者] 孙剑, E-mail: sj102@126.com

of the control group ($P < 0.05$), and the number of category fluency, space width, block diagram, continuous steady step tone hearing and constant pace hearing trial number were significantly lower than those of the control group, and the differences were statistically significant ($P < 0.05$). Pearson correlation analysis showed that the testosterone level of healthy men was positively correlated with digital delimitation time and connection A ($P < 0.05$), but not with spatial breadth, block diagram, continuous step auditory correct number and continuous step auditory trial number ($P > 0.05$). The testosterone level of male schizophrenics was positively correlated with digital delimitation time and connection A ($P < 0.05$), but negative with spatial breadth, block diagram, continuous step auditory correct number and continuous step auditory trial number ($P < 0.05$), and not with category fluency ($P > 0.05$). **Conclusions** There is no difference in serum testosterone between the first male schizophrenics and the healthy male group ($P > 0.05$). The level of serum testosterone in male schizophrenics is negatively correlated with spatial working memory and attention function ($P < 0.05$). The cognitive function can be improved by adjusting the testosterone level of patients.

Keywords: schizophrenia; testosterone; cognition; correlation of data

精神分裂症是一种严重的精神疾病, 发病率约为 1%。精神分裂症患者在治疗反应、起病年龄、症状表现等方面存在性别差异, 这表明在精神分裂症病情变化中性激素发挥重要作用^[1]。研究显示, 绝大部分男性精神分裂症患者多在青春期首发, 说明男性精神分裂症患者的发病与其睾酮水平的变化密切相关^[2]。临床研究发现, 成年男性精神分裂症患者的睾酮水平较健康男性下降, 也有研究者提出不同意见, 发现其并无差异^[3]。认知功能缺陷是精神分裂症核心症状, 睾酮与认知之间关系复杂, 随着年龄的递增, 男性睾酮水平逐步递减。研究发现, 在青年和老年健康男性群体中, 其反应力、注意力、空间能力得分与睾酮水平呈负相关, 说明睾酮可能对认知功能带来一定的影响^[4]。本研究通过检测首发男性精神分裂症患者与健康男性的血清睾酮水平及认知功能, 探讨睾酮水平与认知功能之间的相关性。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选取 2016 年 1 月—2017 年 12 月中国人民解放军 102 医院收治的首发精神分裂症患者。纳入标准: ①符合 DSM-V 精神障碍诊断手册制定的精神分裂症诊断标准; ②男性; ③阳性与阴性精神症状量表 (positive and negative syndrome scale, PANSS) 评分 > 60 分; ④首次发病; ⑤自愿参与本研究, 并签订知情同意书。排除标准: ①伴有严重躯体疾病或自身免疫性疾病者; ②精神活性物质滥用史或酒精依赖者; ③临床病历资料缺失者; ④受教育程度较低, 无法理解相关量表内容者。根据上述标准, 本研究共纳入首发精神分裂症男性患者 64 例为研究组。年龄 18 ~ 35 岁, 平

均 (25.13 ± 6.52) 岁; 受教育年限 6 ~ 18 年, 平均 (10.28 ± 6.32) 年。另选取同期体检健康男性 57 例为对照组。年龄 22 ~ 35 岁, 平均 (27.15 ± 5.53) 岁; 受教育年限 5 ~ 18 年, 平均 (10.24 ± 6.31) 年。两组一般资料比较, 差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。研究经本院医学伦理委员会审批通过。

1.2 方法

1.2.1 血清睾酮水平检测 于入组后次日清晨取空腹静脉血, 取样后立即分离血清, 并将其放置在 -80°C 低温冰箱内保存。运用化学分光光度计 (美国贝克曼库尔特公司, ACCESS2) 及其配套试剂盒检测血样中的血清睾酮水平, 各项操作均严格按照说明书要求进行。血清总睾酮正常值为 $9.45 \sim 37.45 \text{ nmol/L}$ 。

1.2.2 认知功能测评 ①执行功能: 采用木块拼图来测定; ②记忆功能: 采用定步调连续加法任务测试; ③注意的连续性和集中度: 采用数字划销测验; ④语言流畅: 采用范畴流畅测验。

1.2.3 用药方法 氨磺必利 (山东齐鲁制药有限公司, 国药准字 H20113231, 0.2 g), 2 次/d , 0.4 g/次 。连续为患者提供 4 周的用药干预。

1.3 统计学方法

数据分析采用 SPSS 17.0 统计软件。计量资料以均数 \pm 标准差 ($\bar{x} \pm s$) 表示, 以 Kolmogorov-Smirnov 法检验定量的正态分布组间差异, 比较采用 t 检验, 相关性分析采用 Pearson 法, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组血清总睾酮水平比较

研究组血清总睾酮水平 (15.92 ± 4.08) nmol/L 与

对照组 (15.42 ± 3.12) nmol/L 比较, 差异无统计学意义 ($t=0.750, P=0.490$)。

2.2 两组认知功能及 PANSS 评分比较

两组数字划销时间、范畴流畅、空间广度、连线 A、木块图、连续定步调听觉正确数、连续定步调听觉尝试数及 PANSS 评分比较, 差异有统计学意义 ($P<0.05$)。见表 1。

2.3 研究组用药前后睾酮水平、认知功能及 PANSS 评分比较

对研究组进行药物干预后, 患者的睾酮水平差异无统计学意义 ($P>0.05$), 无较大变化; 研究组治疗后数字划销时间、范畴流畅、空间广度、连线 A、木块图、连续定步调听觉正确数、连续定步调听觉尝试数及 PANSS 评分与治疗前、对照组比较, 差异有统计

学意义 ($P<0.05$)。见表 2。

2.4 对照组睾酮水平与认知功能、PANSS 评分的相关性分析

经 Pearson 相关性分析可得, 对照组睾酮水平与数字划销时间、范畴流畅、空间广度、连线 A、木块图、连续定步调听觉正确数、连续定步调听觉尝试数及 PANSS 评分无相关 ($P>0.05$)。见表 3。

2.5 研究组睾酮水平与认知功能、PANSS 评分的相关性分析

经 Pearson 相关性分析可得, 研究组患者睾酮水平与数字划销时间、连线 A、PANSS 评分呈正相关 ($P<0.05$), 与空间广度、木块图、连续定步调听觉正确数、连续定步调听觉尝试数呈负相关 ($P<0.05$), 与范畴流畅无相关 ($P>0.05$)。见表 4。

表 1 两组认知功能、症状评分测评结果比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	n	认知功能							PANSS 评分
		数字划销时间 /min	范畴流畅 /分	空间广度 /分	连线 A /min	木块图 /分	连续定步调听觉正确数 /分	连续定步调听觉尝试数 /分	
研究组	64	289.82 ± 85.22	17.45 ± 7.34	12.36 ± 4.21	104.31 ± 68.23	18.62 ± 8.41	21.63 ± 10.52	25.83 ± 10.54	72.35 ± 1.57
对照组	57	95.36 ± 10.25	56.31 ± 5.28	51.25 ± 3.62	52.36 ± 22.54	35.68 ± 5.74	35.17 ± 6.82	36.36 ± 4.87	21.51 ± 0.63
t 值		17.110	33.065	54.151	5.486	12.873	8.287	6.912	228.56
P 值		0.000	0.000	0.000	0.002	0.000	0.001	0.002	0.000

表 2 两组睾酮水平、认知功能及 PANSS 评分比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	n	血清总睾酮 / (nmol/L)	数字划销时间 /min	范畴流畅 /分	空间广度 /分	连线 A/min
对照组	57	15.42 ± 3.12	95.36 ± 10.25	56.31 ± 5.28	51.25 ± 3.62	52.36 ± 22.54
研究组	64					
治疗前		15.92 ± 4.08	289.82 ± 85.22 ^①	17.45 ± 7.34 ^①	12.36 ± 4.21 ^①	104.31 ± 68.23 ^①
治疗后		15.81 ± 4.17	182.31 ± 65.81 ^{①②}	29.62 ± 4.28 ^{①②}	30.41 ± 3.52 ^{①②}	95.36 ± 4.21 ^{①②}

组别	木块图 /分	连续定步调听觉正确数 /分	连续定步调听觉尝试数 /分	PANSS 评分
对照组	35.68 ± 5.74	35.17 ± 6.82	36.36 ± 4.87	21.51 ± 0.63
研究组				
治疗前	18.62 ± 8.41 ^①	21.63 ± 10.52 ^①	25.83 ± 10.54 ^①	72.35 ± 1.57
治疗后	28.63 ± 3.57 ^{①②}	30.41 ± 5.92 ^{①②}	31.52 ± 5.82 ^{①②}	68.31 ± 1.41 ^{①②}

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

表 3 对照组睾酮水平与认知功能及 PANSS 评分的相关性分析

相关系数	数字划销时间	范畴流畅	空间广度	连线 A	木块图	连续定步调听觉正确数	连续定步调听觉尝试数	PANSS 量表
r 值	0.581	-0.141	-0.751	0.571	-0.577	-0.628	-0.784	0.692
P 值	0.517	0.332	1.587	0.418	0.522	0.754	1.602	0.621

表 4 研究组睾酮水平与认知功能、PANSS 评分的相关性分析

相关系数	数字划销时间	范畴流畅	空间广度	连线 A	木块图	连续定步调听觉正确数	连续定步调听觉尝试数	PANSS 评分
r 值	0.260	-0.035	-0.241	0.054	-0.131	-0.168	-0.071	0.235
P 值	0.012	0.314	0.032	0.017	0.025	0.015	0.024	0.017

3 讨论

精神分裂症是一组病因未明的重性精神疾病, 多为亚急性或缓慢起病, 临床症状各异, 涉及到思维、感知觉、行为、情感等多方面精神活动不协调与障碍。患者通常意识清楚, 智能也往往正常, 但绝大部分患者在疾病发生、发展中表现出早期的认知功能受损。病程通常迁延、反复、恶化或者不断加重, 甚至部分患者最终发展为精神残疾或衰退, 也有患者通过早期干预后基本痊愈或者保持痊愈状态^[5]。本研究显示, 研究组数字划销时间、连线 A 评分高于对照组, 范畴流畅、空间广度、木块图、连续定步调听觉正确数、连续定步调听觉尝试数评分低于对照组, 表明精神分裂症患者的认知功能较健康群体有所变化, 与 DEPYPERE 等^[6]研究成果一致。

睾酮主要由女性卵巢或者男性睾丸分泌而来, 肾上腺素也会有少量的睾酮分泌。血清睾酮是一种非常重要的雄性激素, 其在促进男性生殖器官发育、帮助男性维持第二性征, 以及性功能上具有重要作用^[7]。随着年龄的增加, 血清睾酮水平会轻微下降。无论是女性精神分裂症患者, 还是男性精神分裂症患者, 其性激素的改变与其精神症状的变化均有关联。有研究显示, 女性精神分裂症患者在产后、月经周期黄体期等低雌激素水平时, 其病情复发率高于其他阶段。当其处在怀孕等高雌激素状态时, 精神症状却有所改善。男性精神分裂症患者睾酮水平与阴性症状呈负相关, 通过补充外源性睾酮, 其阴性症状明显改善^[8]。本研究中, 研究组血清睾酮水平与对照组比较, 差异无统计学意义, 这与大多研究结果不同, 说明睾酮水平与精神症状的关联还存在另外未知的影响因素。

睾酮与认知功能之间关系复杂, 男性在正常发育过程中, 其睾酮水平通常会经历一个逐渐下降的过程。相关研究显示, 即便是进入老年阶段, 大脑仍然存在神经系统的再生和重构功能^[9]。随着年龄的增加, 认知功能下降是一个必然的结果。黄俊等^[10]发现, 较差的智力水平与血清睾酮水平较高有显著关系。叶红亚^[11]认为睾酮水平与集中、反应注意的认知领域得分呈负

相关, 并且认为这是唯一的阳性发现, 并且通过给予外源性睾酮补充能够促使其空间认知得以改善。而针对首发男性精神分裂症睾酮与认知功能关系的研究成果相对较少, 并且结果有差异。余生林等^[12]研究发现, 首发男性精神分裂症患者的睾酮水平与认知领域呈负相关, 尤其是语词记忆方面。但 SISELC-SPREM 等^[13]表示, 并未发现首发男性精神分裂症患者的睾酮水平与认知功能存在相关性。根据本研究结果来看, 研究组患者与对照组的认知功能、PANSS 评分存在差异, 通过对研究组患者进行用药干预后, 患者的认知功能、PANSS 评分下降, 但仍高于对照组。这就表明患者的认知功能随着其病情的改变有明显的变化。通过分析来看, 对照组睾酮水平与认知功能、PANSS 评分无相关, 即表明健康男性的睾酮水平并不会对其认知功能带来影响。研究组患者睾酮水平与数字划销时间、连线 A、PANSS 评分呈正相关, 与空间广度、木块图、连续定步调听觉正确数、连续定步调听觉尝试数呈负相关, 与范畴流畅无相关。这表明精神分裂症患者的睾酮水平与其认知功能有相关性, 尤其是空间记忆、注意功能与之呈负相关, 随着睾酮水平的递增而下降, 这是认知功能中非常重要的日常生活功能。ZHOU 等^[14]提出, 精神分裂症最主要的症状是认知受损, 尤其是注意缺陷和记忆力缺陷, 认为这是导致早发性痴呆的最主要因素。WESSELS 等^[15]认为, 记忆力和学习能力主要存在于关键脑区, 而睾酮在达到适当水平时, 可激发神经细胞活性, 控制神经细胞死亡, 促使受损神经细胞得以改善, 为此, 推测可能存在一个最佳的睾酮水平能够促使精神分裂症者的认知功能得到改善。

综上所述, 首发男性精神分裂症患者血清睾酮水平与健康男性比较无明显变化, 但其与患者的认知功能水平变化存在关联, 尤其是认知功能中非常关键的空间记忆、注意功能, 表现为负相关, 故似乎可以通过干预睾酮水平实现对患者认知功能的调节。但因认知功能与睾酮水平的影响因素非常多, 而本研究并未对这些因素做过多考虑, 为此, 在下一步研究中将继续将其他相关因素列入考虑范围, 对结论进行完善。

参 考 文 献:

- [1] 宋丽华, 李素水, 孙志刚, 等. 精神分裂症认知障碍和功能预后关系的纵向研究进展 [J]. 国际精神病学杂志, 2015, 42(5): 47-51.
- [2] 纪家武, 郝楷荣, 谢懋平, 等. 利培酮和奥氮平对男性精神分裂症性激素和体质量的影响 [J]. 精神医学杂志, 2015, 28(5): 380-382.
- [3] MOFFAT S D, ZONDERMAN A B, METTER E J, et al. Longitudinal assessment of serum free testosterone concentration predicts memory performance and cognitive status in elderly men[J]. *Exp J Clin Endocrinol*, 2002, 87(11): 5001-5007.
- [4] 赵小亚, 唐小伟, 肖文焕, 等. 男性缺陷型与非缺陷型精神分裂症患者血清睾酮、催乳素和社会功能比较研究 [J]. 实用临床医药杂志, 2016, 20(23): 20-22.
- [5] SCHELTENS P, BLENNOW K, BRETELER M M, et al. Alzheimer's disease[J]. *Lancet*, 2016, 388(10043): 505-517.
- [6] DEPYPERE H, VIERIN A, WEYERS S, et al. Alzheimer's disease, apolipoprotein E and hormone replacement therapy[J]. *Maturitas*, 2016, 94: 98-105.
- [7] MOORE L, KYAW M, VERCAMMEN A, et al. Serum testosterone levels are related to cognitive function in men with schizophrenia[J]. *Psychoneuroendocrinology*, 2013, 38(9): 1717-1728.
- [8] UCHON M F, MOSER V A, PIKE C J. Interactions between inflammation, sex steroids and Alzheimer's disease risk factors[J]. *Front Neuroendocrinol*, 2016, 43: 60-82.
- [9] BURNHAM V L, THORNTON J E. Luteinizing hormone as a key player in the cognitive decline of Alzheimer's disease[J]. *Horm Behavior*, 2015, 76: 48-56.
- [10] 黄俊, 钟秋平, 陈晋东, 等. 性激素和精神分裂症性别差异及认知功能的相关性研究 [J]. 中国现代医生, 2015, 53(35): 77-80.
- [11] 叶红亚. 长期住院男性精神分裂患者与性激素的关系 [A]. 浙江省医学会检验医学分会, 浙江省医师协会检验医师分会. 2015 浙江省检验医学学术年会论文汇编 [C]. 浙江省医学会检验医学分会, 浙江省医师协会检验医师分会, 2015: 1.
- [12] 余生林, 郑英君, 任建娟, 等. 精神分裂症患者血清性激素水平及其与临床特征的相关性 [J]. 临床精神医学杂志, 2014, 24(1): 47-48.
- [13] SISELC-SPREM M, KRIZAJ A, JUKIC V, et al. Testosterone levels and clinical features of schizophrenia with emphasis on negative symptoms and aggression[J]. *Nord J Psychiatry*, 2015, 69(2): 102-109.
- [14] ZHOU L, FESTER L, HAGSHENAS S, et al. Oestradiol-induced synapse formation in the female hippocampus: roles of oestrogen receptor subtypes[J]. *J Neuroendocrinol*, 2014, 26(7): 439-447.
- [15] WESSELS J M, LEYLAND N A, AGARWAL S K, et al. Estrogen changes in uterine brain-derived neurotrophic factor and its receptors[J]. *Hum Reprod*, 2015, 30(4): 925-936.

(张西倩 编辑)