

- 研究 [J]. 中华流行病学杂志, 2011, 32(5): 477-480
- 12 Liu M, He Z, Zhang C, *et al.* Transmission of genital human papillomavirus infection in couples: a population-based cohort study in rural China [J]. *Sci Rep*, 2015, 5(2015): 10986
- 13 Wei F, Kai Y, Xin W, *et al.* Human papillomavirus prevalence and associated factors in women and men in south China: a population-based study [J]. *Emerging Microbe Infect*, 2016, 5(11): e119
- 14 Liu F, Hang D, Deng Q, *et al.* Concurrence of oral and genital human papillomavirus infection in healthy men: a population-based cross-sectional study in rural China [J]. *Sci Rep*, 2015, 5(15): 637
- 15 Liu F, Deng Q, Zhang C, *et al.* Human papillomavirus DNA positivity and seropositivity in rural Chinese men and women: a population-based cross-sectional study [J]. *Sci Rep*, 2016, 6(26): 343
- 16 Hebnæs JB, Munk C, Nøhr B, *et al.* Human papillomavirus infection among 2460 men in Denmark: prevalence in relation to age using 2 human papillomavirus DNA testing methods [J]. 2015, 42(8): 463-467
- 17 Deshmukh AA, Tanner RJ, Luetke MC, *et al.* Prevalence and risk of penile HPV infection: evidence from the national health and nutrition examination survey 2013-14 [J]. *Clin Infect Dis*, 2017, 64(10): 1360-1366
- 18 Giuliano AR, Lazcano-Ponce E, Villa LL, *et al.* The human papillomavirus infection in men study: human papillomavirus prevalence and type distribution among men residing in Brazil, Mexico, and the United States [J]. *Cancer Epidemiol, Biomarkers Preve*, 2008, 17(8): 2036
- 19 Torres M, González C, Romero JD, *et al.* Anal human papillomavirus genotype distribution in HIV-infected men who have sex with men by geographical origin, age, and cytological status in a Spanish cohort [J]. *J Clin Microbiol*, 2013, 51(11): 3512-3520
- 20 Nyitray AG, Iannacone MR. The epidemiology of human papillomaviruses [J]. *Curre Problems Dermatol*, 2014, 45(45): 75
- 21 Stanley M. HPV vaccination in boys and men [J]. *Human Vaccines Immunotherapeut*, 2014, 10(7): 2109
- 22 Rodríguez AC, Schiffman M, Herrero R, *et al.* Rapid clearance of human papillomavirus and implications for clinical focus on persistent infections [J]. *J Nat Cancer Institute*, 2008, 100(7): 513-517
- 23 Yin L, Yao J, Chang K, *et al.* HPV Population profiling in healthy men by next-generation deep sequencing coupled with HPV-QUEST [J]. *Viruses*, 2016, 8(2): 28
- 24 Masterson L, O'Mahony J, Lechner M. Expanding the benefits of HPV vaccination to boys and men [J]. *Lancet*, 2017, 388(10063): 2992
- 25 Schmeier KM, Sturgis EM. Expanding the benefits of HPV vaccination to boys and men [J]. *Lancet*, 2016, 387(10030): 1798-1799

(收稿日期:2017-09-04)

(修回日期:2017-10-06)

男性精神分裂症患者血清皮质醇、硫酸脱氢表雄酮水平与精神症状的相关性

彭 锐 李 艳

摘 要 **目的** 研究男性精神分裂症患者血清皮质醇和硫酸脱氢表雄酮水平(DHEA-S)与精神症状的相关性。**方法** 研究共纳入男性精神分裂症患者120例与年龄匹配的健康自愿者110例,对患者的临床基本信息(包括发病年龄、病史、阳性和阴性症状评分及非典型抗精神药物使用情况)进行收集;对患者治疗前后血清中皮质醇、DHEA-S水平进行检测,并计算了两者的比值;分析皮质醇、DHEA-S水平及比值与精神症状的相关性;与健康自愿者对应指标进行对比分析。**结果** 治疗前患者血清中皮质醇、DHEA-S水平及比值显著高于正常对照组($P < 0.01$);治疗后患者血清中皮质醇、DHEA-S水平显著低于治疗前,差异有统计学意义($P < 0.01$),治疗前后比值差异无统计学意义($P > 0.05$);相关性分析发现血清中皮质醇、DHEA-S水平及比值与阴性症状评分呈正相关。**结论** 皮质醇和DHEA-S水平紊乱可能是导致精神分裂症发病的原因,其水平可以作为疾病诊断和治疗有效性监测的生物学标志物。

关键词 皮质醇 硫酸脱氢表雄酮 精神分裂症 精神症状

中图分类号 R74 **文献标识码** A **DOI** 10.11969/j.issn.1673-548X.2018.06.025

Association among Serum Cortisol, Dehydroepiandrosterone-sulfate Levels and Psychiatric Symptoms in Men with Chronic Schizophrenia.

作者单位:430060 武汉大学人民医院检验医学中心

通讯作者:李艳,电子信箱:yanlitf120@163.com;彭锐,电子信箱:pengruiwec@163.com

Peng Rui, Li Yan. Department of Clinical Laboratory, Renmin Hospital of Wuhan University, Hubei 430060, China

Abstract Objective The purpose of this study was to examine possible associations of serum levels of cortisol and dehydroepiandrosterone - sulfate (DHEA - S) with psychiatric symptoms in men with chronic schizophrenia. **Methods** This study involved 120 men with schizophrenia and 110 age - matched healthy controls, and the information of patients were collected on demographic characteristics, age at disease onset, disease duration, positive and negative syndrome scale (PANSS) scores, and history of atypical antipsychotic treatment. **Results** Serum levels of cortisol and DHEA - S were calculated, as well as the ratios of the two levels. Possible correlations were explored between these levels and psychiatric symptoms before and after antipsychotic treatment. Serum levels of cortisol and DHEA - S levels as well as the ratios of cortisol to DHEA - S levels were more higher in patients than in controls ($P < 0.01$). Among patients, serum levels of cortisol and DHEA - S were significantly lower after treatment than before ($P < 0.01$), although the ratios of cortisol to DHEA - S levels remained similar. Serum levels of cortisol, DHEA - S and the ratios of the two levels were positively correlated with the negative symptoms score on the PANSS. **Conclusion** The pathophysiology of schizophrenia may involve in the spread levels of cortisol and DHEA - S. These levels may serve as biomarkers for diagnosing schizophrenia and monitoring treatment efficacy.

Key words Cortisol; DHEA - S; Schizophrenia; Psychiatric symptoms

精神分裂症影响着全球 0.7% ~ 1.0% 人口的身体健康,并且伴随着较多、复杂的神经精神疾病^[1]。精神分裂症的临床症状包括幻觉、思维紊乱及认知缺陷;环境和遗传因素均会导致该病的发生^[2]。由于精神分裂症的发病机制目前研究比较滞后,导致在其诊断和治疗方面面临着重大挑战。代谢组学研究发现在患者的体液及脑组织中出现的异常代谢产物,主要涉及到能量代谢、氧化应激及神经递质代谢(主要是多巴胺和谷氨酸水平的升高)^[3]。除此之外,研究报道下丘脑 - 垂体 - 肾上腺(HPA)轴功能的紊乱会引发精神分裂症,并且精神分裂症患者脑组织中酶和神经递质功能的异常与 HPA 轴功能和结构缺陷相关^[4,5],同时,HPA 轴功能异常会导致血清中皮质醇水平的升高。另外一个生化指标硫酸脱氢表雄酮也可能与精神分裂症的发病机制相关,因为它可以和脑组织中 N - 甲基 - D - 天冬氨酸(NMDA)和 γ - 氨基丁酸(GABA)受体相互作用^[6]。因此,本文研究了男性精神分裂症患者血清皮质醇和硫酸脱氢表雄酮水平与精神症状的相关性,以期它们可以作为精神分裂症诊断和治疗有效性监测的生物学标志物。

对象与方法

1. 研究对象:研究共纳入来自武汉大学人民医院精神科及临床心理科的男性慢性精神分裂症患者 120 例,从体检中心筛选了 110 例年龄匹配的男性健康自愿者。所有参与者均签署了知情同意书,此次研究得到了武汉大学人民医院伦理委员会的批准。患者纳入标准为:采用阳性与阴性症状量表(PANSS)评分,其中阳性和阴性总分 ≥ 60 ;年龄 18 ~ 65 岁;首发精神分裂症患者或者至少 1 个月未服用抗精神疾病药物的患者;无躯体疾病或代谢性疾病。患者排除标

准:拒绝签署知情同意书;存在干扰研究的疾病,如贫血、其他血液性疾病、精神分裂症同时伴发其他精神疾病、神经性疾病、心脑血管疾病等。采用阳性和阴性量表(PANSS)对患者的临床症状进行评估,并同时患者的病史、发病年龄、疾病的严重程度及早期的药物使用情况进行记录。入院后患者接受 6 周的非典型抗精神疾病的治疗,并且采用 PANSS 对精神分裂症患者的疾病状态进行评估。

2. 样品分析:早上 7:00 ~ 8:00 时之间抽取研究对象的血液,采用西门子全自动化学发光免疫分析仪(型号:ADVIA Centaur CP,德国)检测血清中皮质醇和 DHEA - S 水平,同时计算皮质醇/DHEA - S 比值。

3. 统计学方法:采用 SPSS 20.0 统计学软件进行统计分析,变量采用均数 $\pm$ 标准差($\bar{x} \pm s$)表示。采用卡方检验对社会人口学资料进行比较,采用双向方差分析统计了不同组间皮质醇和 DHEA - S 水平的差异。Pearson 相关性分析了皮质醇和 DHEA - S 水平与精神症状评分之间的关系,以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

结 果

1. 一般资料:精神分裂症患者的平均年龄为 35.69 ± 10.02 岁,健康对照组的平均年龄为 34.52 ± 9.37 岁。精神分裂症患者平均病史为 8.25 ± 4.26 年,平均发病年龄为 33.63 ± 14.74 岁,在服用抗精神疾病药物之前阳性症状评分为 23.6 ± 3.5 分、阴性症状评分为 25.6 ± 4.1 分、一般病理症状评分为 36.6 ± 5.4 分;经过 6 个月的非典型抗精神疾病药物治疗后,阳性症状评分为 18.6 ± 2.4 分、阴性症状评分为 23.6 ± 2.9 分、一般病理症状评分为 33.1 ± 5.1 分。除此之外,正常对照组与患者之间的年龄、教育程度

及婚姻状况差异均无统计学意义($P>0.05$,表1)。

2. 治疗前后血清中皮质醇和 DHEA - S 的水平: 患者治疗前后血清中皮质醇、DHEA - S 水平及比值均显著高于正常对照组,差异均有统计学意义($P<0.01$);经过6个月的非典型抗精神疾病药物治疗后,血清中皮质醇、DHEA - S 水平低于治疗前($P<0.01$),而皮质醇/DHEA - S 比值并没有发生明显变化($P>0.05$),详见表2。

3. 血清皮质醇和 DHEA - S 水平与临床症状的相关分析:精神分裂症患者血清中皮质醇和 DHEA - S 水平与阴性症状评分呈正相关,差异有统计学意义($P=0.000$),而与阳性症状评分和一般病理症状评分无相关性($P>0.05$);皮质醇和 DHEA - S 水平与患者病史之间没有相关性,而与年龄和发病年龄呈正

表征	健康对照组 ($n=110$)	精神分裂症患者 ($n=120$)	χ^2	P
年龄(岁)	34.52 ± 9.37	35.69 ± 10.02	0.462	0.54
受教育情况			3.524	0.36
未接受教育	0(0)	1(0.8)		
小学	16(14.6)	20(16.7)		
初中	32(29.1)	37(30.8)		
高中	38(34.5)	38(31.7)		
大学	24(21.8)	24(20.0)		
婚姻状况			1.236	0.41
结婚	49(44.5)	56(46.7)		
单身	29(26.4)	34(28.3)		
离婚	32(29.1)	30(25.0)		
病史(年)		8.25 ± 4.26		
发病年龄(岁)		33.63 ± 14.74		

项目	精神分裂症组($n=120$)		对照组($n=110$)	χ^2	P
	治疗前	治疗后			
皮质醇($\mu\text{g/dl}$)	17.58 ± 4.29 *	13.25 ± 3.04 * [#]	8.54 ± 2.32	17.238	0.000
DHEA - S ($\mu\text{g/dl}$)	224.36 ± 18.36 *	175.14 ± 16.49 * [#]	128.74 ± 13.57	12.543	0.007
皮质醇/DHEA - S	0.082 ± 0.004 *	0.074 ± 0.004 *	0.057 ± 0.002	9.340	0.032

与对照组比较,* $P<0.01$;与治疗前比较,[#] $P<0.01$

相关,差异有统计学意义($P<0.05$)。皮质醇/DHEA - S 比值与阴性症状评分呈正相关,差异有统计学意义

($P=0.000$),而与其他临床症状、发病年龄及病史无相关性,详见表3。

精神症状	皮质醇		DHEA - S		皮质醇/DHEA - S	
	r	P	r	P	r	P
阳性症状评分	0.135	0.074	0.046	0.458	0.085	0.234
阴性症状评分	0.285	0.000	0.314	0.000	0.252	0.000
一般病理症状评分	0.095	0.085	0.075	0.469	0.082	0.153
发病年龄	0.258	0.008	0.213	0.026	0.135	0.081
病史	0.159	0.057	0.133	0.073	0.085	0.125
年龄	0.246	0.024	0.203	0.014	0.109	0.092

讨 论

精神分裂症是一种发病机制复杂的精神疾病,伴随着多种临床表现,主要包括情感障碍、认知障碍及社会活动的降低等。研究报道在多种神经或精神疾病(特别是精神分裂症)患者血清中皮质醇和 DHEA - S 水平相对于正常对照组发生显著性的变化^[7]。然而,也有研究报道了不一致的结果,导致这种差异的原因可能包括实验方法、抽血时间、疾病发展阶段及使用抗精神疾病药物的不同等^[8]。于是,本研究纳

入相对同源的患者人群和可比较的对照组,不仅比较了患者与健康人群之间皮质醇和 DHEA - S 水平的差异,还比较了经过6周治疗前后皮质醇和 DHEA - S 水平的变化。结果发现治疗前后患者血清中皮质醇和 DHEA - S 水平均显著高于正常对照组,而治疗后明显降低了皮质醇和 DHEA - S 水平,但皮质醇/DHEA - S 比值未发生明显变化。因此,实验结果为皮质醇和 DHEA - S 作为诊断精神分裂症和监测治疗有效性方面提供了依据。进一步发现皮质醇水平

与阴性症状评分呈显著的正相关,表明皮质醇参与了精神分裂症的发病机制。

皮质醇水平在精神分裂症患者血清中分泌的升高与前期相关研究结果相同,而与 Cullen 等研究结果不同^[4,9,10]。除此之外,皮质醇与临床症状评分的相关性研究结果与早期有关研究一致^[11,12]。Pruessner 等^[5]综述了导致这些研究结果不一致的主要原因是纳入患者标准不够严格而限制了病症的可变性。本研究发现抗精神疾病药物的使用可以降低血清中皮质醇的水平,也有多个研究发现皮质醇水平与临床症状存在相关性,足可以说明皮质醇在精神分裂症的发病过程中扮演着重要角色。

实验结果发现精神分裂症患者血清中 DHEA-S 水平显著高于正常对照组,经抗精神疾病药物治疗显著降低,并且还发现 DHEA-S 水平与阴性症状评分呈明显的正相关。早期研究结果发现 DHEA-S 水平与患者的认知功能相关,与本研究实验结果相同。然而也有相关研究认为 DHEA-S 水平的降低或升高与精神分裂症患者的认知功能没有相关性^[13-16]。Beyazyüz 等^[17]研究发现患者经 DHEA 治疗后 DHEA-S 水平显著升高,并且 DHEA-S 水平升高与疾病的改善显著相关。最后,研究发现患者血清中皮质醇/DHEA-S 比值显著高于正常对照组,然而经 6 周抗精神疾病药物治疗后并未发生明显变化,表明该比值在本疾病的诊疗过程中并无参考价值。较多研究发现社会压力在多种精神疾病的发生、发展中伴着重要的作用,可以通过皮质醇和 DHEA-S 水平来表征精神疾病的状况^[18]。

综上所述,结果表明皮质醇和 DHEA-S 水平可以作为精神分裂症诊断及疗效检测的生物标志物,进一步的相关性研究结果说明皮质醇与 DHEA-S 水平的紊乱可能导致患者认知障碍。然而,后期还需进行大样本数据的统计分析来进一步论证本研究结果。

参考文献

- Saha S, Chant D, Welham J, *et al.* A systematic review of the prevalence of schizophrenia [J]. *PLoS Med*, 2005, 2(12):141-149
- Lakhan SE, Vieira K. Schizophrenia pathophysiology: are we any closer to a complete model [J]. *Ann Gen Psychiatry*, 2009, 8(6):12-23
- Paredes RM, Quinones M, Marballi K. Metabolomic profiling of schizophrenia patients at risk for metabolic syndrome [J]. *Neuropsychopharmacol*, 2014, 17(3):1139-1148
- Cullen AE, Day FL, Roberts RE, *et al.* Pituitary gland volume and psychosocial stress among children at elevated risk for schizophrenia [J]. *Psychol Med*, 2015, 45(5):3281-3292
- Pruessner M, Cullen AE, Aas M, *et al.* The neural diathesis-stress model of schizophrenia revisited: an update on recent findings considering illness stage and neurobiological and methodological complexities [J]. *Neurosci Biobehav Rev*, 2017, 73(11):191-218
- Giatti S, Romano S, Pesaresi M, *et al.* Neuroactive steroids and the peripheral nervous system: an update [J]. *Steroids*, 2015, 103(23):23-30
- Alden EC, Cobia DJ, Reilly JL, *et al.* Cluster analysis differentiates high and low community functioning in schizophrenia: subgroups differ on working memory but not other neurocognitive domains [J]. *Schizophr Res*, 2015, 168(13):273-278
- Zhang XY, Zhou DF, Cao LY, *et al.* Cortisol and cytokines in chronic and treatment-resistant patients with schizophrenia: association with psychopathology and response to antipsychotics [J]. *Neuropsychopharmacology*, 2005, 30(24):1532-1538
- Pandya CD, Crider A, Pillai A. Glucocorticoid regulates parkin expression in mouse frontal cortex: implications in schizophrenia [J]. *Curr Neuropharmacol*, 2014, 12(16):100-107
- Meltzer HY, Lee MA, Jayatilake K. The blunted plasma cortisol response to apomorphine and its relationship to treatment response in patients with schizophrenia [J]. *Neuropsychopharmacology*, 2001, 24(23):278-290
- Amidi A, Wu LM, Agerbaek M, *et al.* Cognitive impairment and potential biological and psychological correlates of neuropsychological performance in recently orchiectomized testicular cancer patients [J]. *Psychooncology*, 2015, 24(24):1174-1180
- Pruessner J, Zakreski E. The programming of the stress response network by early-life adversity [J]. *Psychoneuroendocrinology*, 2015, 61(6):11-23
- Onogi H, Nakagawasai O, Sato A, *et al.* P-Hydroxyamphetamine causes prepulse inhibition disruption in mice: contribution of serotonin neurotransmission [J]. *Behav Brain Res*, 2011, 224(11):159-165
- Stensrud MJ, Sogn CJ, Gundersen V. Immunogold characteristics of VGLUT3-positive GABAergic nerve terminals suggest corelease of glutamate [J]. *J Comp Neurol*, 2015, 523(9):2698-2713
- Holka - Pokorska JA, Radzio R, Jarema M, *et al.* The stabilizing effect of dehydroepiandrosterone on clinical parameters of metabolic syndrome in patients with schizophrenia treated with olanzapine - a randomized, double-blind trial [J]. *Psychiatr Pol*, 2015, 49(7):363-376
- Vuksan - Cusa B, Sagud M, Mihaljevic - Peleš A, *et al.* Metabolic syndrome and cortisol/DHEAS ratio in patients with bipolar disorder and schizophrenia [J]. *Psychiatr Danub*, 2014, 26(17):187-189
- Beyazyüz M, Albayrak Y, Beyazyüz E, *et al.* Increased serum dehydroepiandrosterone sulfate in the first episode but not in subsequent episodes in male patients with schizophrenia [J]. *Neuropsychiatr Dis Treat*, 2014, 29(4):687-693
- Holka - Pokorska JA, Radzio R, Jarema M, *et al.* The stabilizing effect of dehydroepiandrosterone on clinical parameters of metabolic syndrome in patients with schizophrenia treated with olanzapine - a randomized, double-blind trial [J]. *Psychiatr Pol*, 2015, 49(12):363-376

(收稿日期:2017-09-23)

(修回日期:2017-10-10)