临床研究 文章编号：0253-3626（2011）04-0476-03

精神分裂症患者血清 BDNF 的表达及相关研究

曾 妍，况 利，甘 窈，陈建梅，艾 明，王 我，苟芯源，王 俊，徐小明
（重庆医科大学附属第一医院心理卫生中心，重庆 400016）

【摘 要】目的：探讨精神分裂症患者血清脑源性神经营养因子（Brain derived neurotrophic factor，BDNF）的水平和特点。方法：收集精神分裂症患者 44 名和正常对照者 45 名，使用阳性和阴性症状量表（The positive and negative syndrome scale，PANSS）对患者疾病的严重程度进行评分，使用酶联免疫吸附法检测血清 BDNF 水平，用 SPSS18.0 软件对数据进行统计分析。结果：患者血清 BDNF 水平明显低于正常对照人群（$P<0.01$）；患者血清 BDNF 水平与其病程和疾病严重程度无明显相关。结论：BDNF 可能成为精神分裂症的生物学标志物之一。

【关键词】精神分裂症；血清；脑源性神经营养因子
【中国图书分类法分类号】R749.3 【文献标志码】A 【收稿日期】2011-01-03

Expression and significance of plasma BDNF in patients with schizophrenia

ZENG Yan, et al
(*Center of Mental Health, the First Affiliated Hospital, Chongqing Medical University*)

【Abstract】*Objective*: To investigate the characteristics of plasma brain-derived neurotrophic factor (BDNF) levels in patients with schizophrenia and the possibility of BDNF as the biological marker of schizophrenia. *Methods*: 44 patients with schizophrenia and 45 matched normal controls were enrolled. Assessment was performed with Positive and Negative Syndrome Scale (PANSS), and serum BDNF levels were detected by ELISA. All data were analyzed by SPSS18.0. *Results*: ①Serum BDNF levels in patients with schizophrenia were significantly decreased compared with those in normal controls ($P<0.01$); ②No significant correlation was found between serum BDNF levels in patients and their severities of schizophrenia. *Conclusion*: BNDF may be a candidate biological marker of schizophrenia.

【Key words】schizophrenia; serum; brain-derived neurotrophic factor

人脑源性神经营养因子（Brain derived neurotrophic factor，BDNF）在神经系统中的生物学效应及作用机制受到了广泛的关注。国外研究报道发现 BDNF 与精神分裂症有一定相关性，国内相关研究较少[1]。在精神疾病诊断缺乏客观指标的情况下，BDNF 是否有可能成为精神分裂症的一种生物学标志物，拟通过本项研究来探讨两者之间的关系。

1 对象和方法

1.1 对象

1.1.1 病例组 收集 2009 年 10 月至 2010 年 6 月在重庆医科大学附属第一医院心理卫生中心门诊就诊或住院部住院的精神分裂症患者共 44 例，连续入组。入组标准：18~70 周岁；性别不限；小学以上文化程度；有足够的视听水平完成研究所需的检查；同时符合美国精神病诊断标准第 4 版（Diagnostic and statistical manual of mental disorder four，DSM-Ⅳ）和中国精神疾病分类及诊断标准第 3 版（Chinese classifation and diagnostic criteria of mental disorder-3，CCMD-3）中精神分裂症的诊断标准；阳性和阴性症状量表总分评分≥60 分；通过一般体格检查、神经系统检查和精神检查；初次发病或停服抗精神病药物 1 个月以上的复发患者；排除标准：现患有严重器质性疾病者、服用精神活性物质者、大量吸烟或饮酒者以及孕妇和哺乳期妇女。自愿参加本项研究并签署知情同意书。

1.1.2 正常对照组 共 45 例。本院职工、本校学生、进修医师及部分在我院体检中心体检的健康人群。入组标准：无任何符合 DSM-Ⅳ或 CCMD-3 诊断标准中的精神疾病；18~70 周岁；性别不限；小学以上文化程度；有足够的视听水平完成研究所需的检查；排除现患有严重器质性疾病者、服用精神活性物质者、大量吸烟或饮酒者以及孕妇和哺乳期妇女。自愿参加本项研究并签署知情同意书。

1.2 方法

1.2.1 人口学资料及临床资料采集 所有入组对象由我院 2 名主治级别以上医师共同诊断，对诊断不确定者不予纳入。由专职研究员负责采集基本人口学资料和临床资料。

作者介绍：曾 妍（1983-），女，硕士，
研究方向：精神病与精神卫生学。
通信作者：况 利，女，教授，Email：kuangli0308@163.com。
基金项目：重庆市卫生局科研资助项目（编号：07-2-049）。

1.2.2 量表评定 在采血当日，使用阳性与阴性症状量表[2]（The positive and negative syndrome scale，PANSS）对疾病的严重程度进行评定，总分越高表示疾病严重程度越重。因正常对照组的人口学资料不涉及病程，且无进行 PANSS 评定的必要，故正常对照组未收集此部分资料。为保持量表评定结果的内部一致性，所有量表由同一名医师完成，该医师完成调查所需培训。

1.2.3 标本采集 为排除药物对检测指标的影响，所有研究对象在开始首次服药前采血。抽取肘前静脉血 10 ml，置于未抗凝的塑料试管中，室温下静置 2 h 后，3 000 r/min 离心 10 min，取血清放置于 -80℃冰箱中备用。标本测定前避免反复冻融。

1.2.4 标本检测 使用人 BDNF 定量检测试剂盒（96 孔板）（R&D Systerms GmbH，德国公司），采用酶联免疫吸附法进行测定，试剂盒检测范围在 0.375~12 μg/L，按照操作说明书进行操作，ELX-800 型酶标仪（美国宝特公司）测定血清 BDNF。

1.2.5 统计方法 所有数据录入计算机，用社会科学用统计软件包 SPSS 18.0 进行统计，两变量间比较采用 t 检验，两变量间相关性使用直线相关分析。

2 结 果

2.1 病例组与正常对照组的人口学资料及比较

病例组平均年龄为（38.80 ± 17.42）岁，其中男性 25 例，平均年龄为（40.54 ± 18.55）岁，女性 19 例，平均年龄为（37.47 ± 16.96）岁。病例组平均病程（2.71 ± 2.42）年。正常对照组平均年龄为（42.15 ± 11.62）岁，其中男性 21 例，平均年龄为（40.95 ± 13.42）岁，女性 24 例，平均年龄为（39.07 ± 12.76）岁。不同性别的患者间年龄及病程的比较，差异无统计学意义（$P>0.05$）；病例组、正常对照组 2 组同性别间和整体之间的比较，年龄差异均无统计学意义（$P>0.05$）。

2.2 精神分裂症组患者 PANSS 总分、分项目得分及相关比较

PANSS 量表总分平均分值为（84.40 ± 12.24）分，男性患者平均得分（82.08 ± 12.20）分，女性患者平均得分（86.18 ± 12.34）分。阳性症状平均分值为（25.93 ± 5.6）分，阴性症状平均分值为（21.38 ± 4.7）分，精神病理平均分值为（36.89 ± 8.2）分。男性和女性患者各因子分之间差异无统计学意义（$P>0.05$）。见表 1。

2.3 病例组与正常对照组之间的血清 BDNF 水平分析

病例组的血清 BDNF 平均水平为（10.13 ± 4.37）μg/L，对照组的血清 BDNF 平均水平为（20.44 ± 4.16）μg/L，2 组间整体比较结果有明显差异，差异有统计学意义（$P<0.01$）；2 组样本同性别间比较，结果也显示有明显差异（$P<0.01$）。见表2。

2.4 病例组血清 BDNF 与首次发病或复发、患者病程、疾病严重程度的相关性分析

首次发病者的血清 BDNF 质量浓度为（11.00 ± 3.90）μg/L，复发者的血清 BDNF 质量浓度为（9.98 ± 3.76）μg/L，两者之间血清 BDNF 比较，差异无统计学意义（t=0.382，$P>0.05$）；以 PANSS 量表总分代表疾病严重程度进行数据分析，结果显示，患者的血清 BDNF 与其病程、疾病的严重程度无明显相关性（$P>0.05$）。见表 3。

表 1 不同性别患者的 PANSS 总分及各项因子分比较

	男	女	t	P
阳性症状	26.31 ± 4.9	25.02 ± 5.2	0.354	0.743
阴性症状	21.47 ± 4.8	20.96 ± 4.4	0.135	0.895
精神病理	34.29 ± 6.8	37.23 ± 7.9	-0.402	0.699
总 分	82.08 ± 12.20	82.84 ± 12.34	-0.292	0.772

表 2 病例组与正常对照组的血清 BDNF 质量浓度比较

分组	性别	n	BDNF（μg/L）	t
病例组		44	10.13 ± 4.37*	-11.896
	男	25	19.20 ± 5.38△	-7.728
	女	19	10.07 ± 3.56☆	-9.010
正常对照组		45	20.44 ± 4.16	
	男	21	20.01 ± 4.77	
	女	24	21.05 ± 3.16	

注：*$P<0.01$，病例组与正常对照组总体比较；△$P<0.01$，病例组男性患者与正常对照组男性间比较；☆$P<0.01$，病例组女性患者与正常对照组女性间比较

表 3 患者血清 BDNF 与病程、疾病严重程度的相关性分析

	结果	
	相关系数	P值
病 程	-0.032	0.434
疾病严重程度	0.272	0.147

注：$P>0.05$ 差异无统计学意义

3 讨 论

精神分裂症是一种重性精神疾病，患者在社会、心理、生物等多重因素作用下，可能会导致出现自杀行为，应对疾病诊断和治疗给予重视。目前精神分裂症等精神疾病的诊断方式主要依赖于患者的病史和临床医生的主观判断，缺乏客观的诊断指标，在一定程度上增加了疾病的误诊和漏诊，同时也使司法鉴定或伤残鉴定等工作面临极大困难。

关于人 BDNF 的研究已有数年时间，已知 BDNF 主要在大脑内广泛表达，主要与神经元的生长、增殖、分化以及损伤后修复等功能密切相关。BDNF 在周围神经系统、内分泌系统、原始卵泡、骨骼和软组织、血液等区域内也有表达。有研究显示，大鼠血清中 BDNF 不仅能透过血脑屏障[3]，且与脑组织中的 BDNF 变化呈正相关[4]。Murray RM[5]等提出精神分裂症的发病可能与发育期大脑皮质的发育不良或损伤相关。这种发育不良或损伤常起始于妊娠期的病毒感染、营养不良或应激缺氧等情况，而有研究证实上述因素均可使中枢系统的 BDNF 等神经营养因子的浓度受到影响。同时，Fisher M 等人发现精神分裂症患者血清 BDNF 浓度较正常人群低，且与患者的认知功能有关[6]。脑影像学的相关研究也发现，精神分裂症患者的海马区脑组织体积缩小[7]，且海马区及前额叶皮质

区中的 BDNF 水平低于正常人群[8,9]。BDNF 在精神分裂症患者中为明显下降[10~13]，这与本研究结果相一致，均提示 BDNF 水平表达的改变与精神分裂症有关。不过既往也有研究结果与本研究结论不同[14~17]，这些结果的不一致可能与研究的标本、发病年龄、病程长短或者抽样的种族等多方面因素相关。

有研究表明，患者血清 BDNF 的浓度随着疾病严重程度的增加而降低[18,19]，BDNF 基因的相关研究也支持该结论[20]。但在本研究中并未发现两者的相关性，患者的 PANSS 量表分值、病程长短、年龄及性别也未显示出与血清 BDNF 有关，初次发病者与复发患者之间也无明显差异，这个问题需要在后续实验中扩大样本量进一步研究。

目前在临床上要明确诊断精神分裂症有时是非常困难的，一些重度抑郁症、双相情感障碍患者都可能伴随有幻觉、妄想等精神症状。根据本研究的结论，血清 BDNF 可能成为诊断精神分裂症的生物学标志物之一。

参 考 文 献

[1] 张卫华，谭云龙，周 沫，等.精神分裂症患者脑源性神经营养因子水平及其与临床症状的关系[J].中华精神科杂志，2007，40(4)：197-200.

[2] 何燕玲，张明园.阳性和阴性症状量表的中国常模和因子分析[J].中国临床心理学杂志，2000，8(2)：65-69.

[3] Pan W，Banks W A，Fasold M B，et al.Transport of brain-derived neurotrophic factor across the blood-brain barrier[J].Neuropharmacology，1998，37(12)：1553-1561.

[4] Karege F，Schwald M，Cisse M.Postnatal developmental profile of brain-derived neurotrophic factor in rat brain and platelets[J].Neurosci Lett，2002，328(3)：261-264.

[5] Stefen M D，Murray R M.Schizophrenia:developmented disturbance of brain and mind[J]?Acta Paediatr Suppl，1997，422:112-116.

[6] Vinogradov S，Fisher M，Holland C，et al.Is Serum brain-derived neurotrophic factor a biomarker for cognitive enhancement in schizophrenia[J].Biol psychiatry，2009，66(6)：549-553.

[7] Szeszko P R，Lipsky R，Mentschel C，et al.Brain-derived neurotrophic factor val66met polymorphism and volume of the hippocampal formation[J].Mol Psychiatry，2005，10(7)：631-636.

[8] Durany N，Michel T，Zöchling R，et al.Brain-derived neurotrophic factor and neurotrophin 3 in schizophrenic psychoses[J].Schizophr Res，2007，52(1-2)：79-86.

[9] Weickert C S，Hyde T M，Lipska B K，et al.Reduced brain-derived neurotrophic factor in prefrontal cortex of patients with schizophrenia[J].Mol Psychiatry，2003，8(6)：592-610.

[10] Grillo R W，Ottoni G L，Leke R，et al.Reduced serum BDNF levels in schizophrenic patients on clozapine or typical antipsychotics[J].J Psychiatr Res，2007，41(1-2)：31-35.

[11] Palomino A，Vallejo-Illarramendi A，González-Pinto A，et al.Decreased levels of plasma BDNF levels in first-episode schizophrenia and bipolar disorder patients[J].Schizophr Res，2006，86(1-3)：321-322.

[12] Pirildar S，Gonul AS，Taneli F，et al.Low serum levels of brain-derived neurotrophic factor in patients with schizophrenia do not elevate after antipsychotic treatment[J].Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry，2004，28(4)：709-713.

[13] Rizos E N，Rontos I，Laskos E，et al.Investigation of serum BDNF levels in drug-naive patients with schizophrenia[J].Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry，2008，32(5)：1308-1311.

[14] Shimizu E，Hashimoto K，Watanabe H，et al.Serum brain-derived neurotrophic factor (BDNF) levels in schizophrenia are indistinguishable from controls[J].Neurosci Lett，2003，351(2)：111-114.

[15] Huang T L，Lee C T.Associations between serum brain-derived neurotrophic factor levels and clinical phenotypes in schizophrenia patients[J].J Psychiatr Res，2006，40(7)：664-668.

[16] Gama C S，Andreazza A C，Kunz M，et al.Serum levels of brain-derived neurotrophic factor in patients with schizophrenia and bipolar disorder[J].Neurosci Lett，2007，420(1)：45-48.

[17] Reis H J，Nicolato R，Barbosa I G，et al.Increased serum levels of brain-derived neurotrophic factor in chronic institutionalized patients with schizophrenia[J].Neurosci Lett，2008，439(2)：157-159.

[18] Chen D C，Wang J.Decreased levels of serum brain-derived neurotrophic factor in drug-naive first-episode schizophrenia:relationship to clinical phenotypes[J].Psychopharmacology (Berl)，2009，207(3)：375-380.

[19] 李永刚，谭云龙，周东丰，等.长期治疗的慢性精神分裂症患者血清脑源性神经营养因子水平的研究[J].中国神经精神疾病杂志，2007，33(8)：482-483.

[20] 何小林，赵靖平，刘铁桥，等.脑源性神经营养因子基因 C270T 多态性与精神分裂症的关联研究[J].中国行为医学科学，2005，14(7)：623-624.

（责任编辑：关蕴良）