

DOI: 10.3969/j.issn.1005-8982.2018.23.024
文章编号: 1005-8982 (2018) 23-0109-04

小檗碱对精神分裂症患者认知功能 及相关因子的影响

赵勇

(浙江省杭州市第七人民医院 精神科, 浙江 杭州 310013)

摘要: 目的 探讨小檗碱对精神分裂症患者认知功能、神经营养和神经炎性损伤的影响。**方法** 选择 2014 年 1 月-2016 年 12 月该院精神分裂症患者 140 例, 根据随机数表字法分为小檗碱组 (小檗碱 + 奥氮平治疗) 和对照组 (安慰剂 + 奥氮平治疗), 每组 70 例。采用精神分裂症认知功能成套测验中文版检测精神分裂症患者的认知功能, 酶联免疫吸附法测定血清神经营养因子-3 (NT-3)、脑源性神经营养因子 (BDNF), 以及血清白细胞介素-6 (IL-6)、肿瘤坏死因子- α (TNF- α)、白细胞介素-1 β (IL-1 β)、C 反应蛋白 (CRP) 水平。**结果** 治疗前, 小檗碱组与对照组 HVLT-R 总分、WMS-III 总分、BVMT-R 总分、TMT 评分、SC 评分, 以及血清 NT-3、BDNF、IL-6、TNF- α 、IL-1 β 、CRP 水平比较, 差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。治疗后, 小檗碱组 HVLT-R 总分、WMS-III 总分、BVMT-R 总分、SC 评分高于对照组 ($P < 0.05$), TMT 评分低于对照组 ($P < 0.05$); 小檗碱组血清 NT-3 和 BDNF 水平高于对照组 ($P < 0.05$), 血清 IL-6、TNF- α 、IL-1 β 、CRP 水平低于对照组 ($P < 0.05$)。**结论** 小檗碱可改善精神分裂症患者认知功能, 具有神经保护作用, 可降低神经炎性反应。

关键词: 小檗碱; 精神分裂症; 认知功能; 神经炎性反应

中图分类号: R749.3

文献标识码: A

Effect of Berberine on cognition and related factors of schizophrenia

Yong Zhao

(Department of Psychiatry, Hangzhou Seventh People's Hospital, Hangzhou, Zhejiang 310013, China)

Abstract: Objective To investigate the effect of Berberine on cognitive function, neurotrophin and neuroinflammatory injury in schizophrenia patients. **Methods** A total of 140 cases of schizophrenia patients were selected in Hangzhou Seventh People's Hospital from January 2014 to December 2016, and were randomly divided into a Berberine group (Berberine+Olanzapine treatment) and a control group (placebo+Olanzapine treatment), with 70 cases in each group. The Chinese version of schizophrenia cognitive function test was used to test the cognitive function of the patients. Enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA) was used to determine the serum levels of neurotrophic factor 3 (NT-3), brain-derived neurotrophic factor (BDNF), interleukin 6 (IL-6), tumor necrosis factor α (TNF- α), interleukin-1 β (IL-1 β), and C-reactive protein (CRP). **Results** Before treatment, there were no significant difference in the total score of HVLT-R, WMS-III, BVMT-R, TMT or SC, or the serum level of NT-3, BDNF, IL-6, TNF- α , IL-1 β or CRP ($P > 0.05$). After treatment, the total scores of HVLT-R, WMS-III, BVMT-R and SC in the Berberine group were higher than those in the control group ($P < 0.05$), the TMT score was lower than that in the control group ($P < 0.05$); the serum levels of NT-3 and BDNF in the Berberine group were higher than those in

the control group ($P < 0.05$); the serum levels of IL-6, TNF- α , IL-1 β and CRP in the Berberine group were lower than those in the control group ($P < 0.05$). **Conclusions** Berberine can improve cognitive function of schizophrenia patients and reduce the neuroinflammatory response, and has neuroprotective effect.

Keywords: Berberine; schizophrenia; cognitive function; neuroinflammatory response

精神分裂症涉及情感、思维、认知等方面的改变, 对患者的社会生活造成严重影响^[1]。精神分裂症患者血清神经营养因子-3 (neurotrophic factor-3, NT-3)、脑源性神经营养因子 (brain-derived neurotrophic factor, BDNF) 和血清神经炎症损伤因子白细胞介素-6 (Interleukin-6, IL-6)、肿瘤坏死因子- α (tumor necrosis factor- α , TNF- α)、白细胞介素-1 β (Interleukin-1 β , IL-1 β)、C 反应蛋白 (C-reactive protein, CRP) 水平异常^[2-7]。小檗碱为一种生物碱, 对中枢神经系统疾病、代谢性疾病及精神分裂症有较好的辅助治疗作用^[8-9], 但其作用机制不十分清楚。本文探讨小檗碱对精神分裂症患者认知功能的影响及可能的机制。

1 资料与方法

1.1 临床资料

选择 2014 年 1 月-2016 年 12 月在浙江省杭州市第七人民医院诊断为精神分裂症的患者 140 例, 根据随机数字表法分为小檗碱组和对照组, 每组 70 例。

1.1.1 纳入标准 年龄 18 ~ 60 岁, 使用奥氮平治疗, 剂量稳定, 对奥氮平耐受较好, 无明显副作用, 病程 <15 年, 资料完整。本研究经本院伦理委员会审批, 所有患者或家属签署知情同意书。

1.1.2 排除标准 其他类型精神疾病, 妊娠或哺乳期女性, 患严重躯体疾病, 近 1 个月内接受无抽搐电休克治疗、经颅磁刺激治疗、使用长效抗精神病药者, 难治性精神分裂症, 治疗期间换用其他精神病药。

1.2 方法

1.2.1 实验分组 两组患者维持原有奥氮平治疗剂量不变, 小檗碱组在服用奥氮平的基础上口服盐酸小檗碱 (江西赣药全新制药有限公司, 规格 0.1 g, 300 mg/次, 3 次/d); 对照组在该基础上口服盐酸小檗碱模拟剂 (300 mg/次, 3 次/d), 两组均治疗 12 周, 治疗过程中禁止使用镇静催眠类药物、心境稳定剂。对两组患者治疗前 (入组时) 和治疗后 (治疗 12 周后) 各指标进行测定。

1.2.2 精神分裂症认知功能测验 采用精神分裂症认知功能成套测验中文版检测精神分裂症患者的认知功能, 包括学习记忆相关的霍普金斯词汇学习测

验-修订版 (Hopkins vocabulary learning test-revised edition, HTLV-R)、WMS-III 空间广度测验 (spatial breadth test, WMS-III)、简易视觉空间记忆测验-修订版 (simple visual space memory test-revised edition, BVMT-R)、信息处理速度相关的测试连线测验 (connection test, TMT) 及符号编码 (symbol encoding, SC)。HTLV-R 总分 0 ~ 36 分, 测试患者的词语记忆能力, 分值越高词语记忆能力越好; WMS-III 总分 0 ~ 16 分, 测试患者工作记忆和处理信息的速度, 分值越高相关认知功能越好; BVMT-R 总分 0 ~ 12 分, 测试患者的视觉记忆能力, 分值越高视觉记忆能力越好; TMT 测试患者视觉扫描和追踪能力, 实验完成时间越快视觉扫描和追踪能力越好, 完成时间按秒计算; SC 总分 0 ~ 110 分, 测试患者信息处理速度, 分值越高表明患者信息处理速度越快。

1.2.3 血清 NT-3、BDNF、IL-6、TNF- α 、IL-1 β 、CRP 水平测定 采用 ELISA 法测定血清 NT-3、BDNF、IL-6、TNF- α 、IL-1 β 、CRP 水平, 试剂盒购自美国 Sigma 公司。

1.3 统计学方法

数据分析采用 SPSS 20.0 统计软件, 计量资料以均数 \pm 标准差 ($\bar{x} \pm s$) 表示, 比较用 t 检验; 计数资料以率 (%) 表示, 比较用 χ^2 检验, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 一般资料

两组患者年龄、性别、体重指数及病程比较, 经 t 检验, 差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。见表 1。

表 1 两组患者一般资料比较 ($n = 70$)

组别	年龄 / (岁, $\bar{x} \pm s$)	男 / 女 / 例	体重指数 / (kg/m^2 , $\bar{x} \pm s$)	病程 / (年, $\bar{x} \pm s$)
小檗碱组	38.23 \pm 9.68	37/33	25.48 \pm 2.84	5.97 \pm 1.86
对照组	37.54 \pm 9.42	34/36	25.37 \pm 2.76	6.24 \pm 1.72
χ^2/t 值	0.427	0.257	0.232	0.892
P 值	0.670	0.612	0.817	0.374

2.2 两组患者治疗前后认知功能比较

治疗前,小檗碱组与对照组 HVLT-R 总分、WMS-III 总分、BVMT-R 总分、TMT 时间、SC 评分比较,经 t 检验,差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。治疗后,小檗碱组与对照组 HVLT-R 总分、WMS-III

总分、BVMT-R 总分、TMT 时间、SC 评分比较,经 t 检验,差异有统计学意义 ($P < 0.05$),小檗碱组 HVLT-R 总分、WMS-III 总分、BVMT-R 总分、SC 评分高于对照组,TMT 时间短于对照组 ($P < 0.05$)。见表 2。

表 2 两组患者治疗前后认知功能比较 ($n=70, \bar{x} \pm s$)

组别	HVLT-R 总分/分		WMS-III 总分/分		BVMT-R 总分/分		TMT/s		SC 评分/分	
	治疗前	治疗后								
小檗碱组	19.45 ± 1.62	20.74 ± 1.67	14.67 ± 1.38	16.28 ± 1.45	20.14 ± 1.28	25.68 ± 1.62	45.72 ± 3.24	34.27 ± 3.64	35.16 ± 2.34	45.29 ± 2.74
对照组	19.28 ± 1.54	19.62 ± 1.84	14.83 ± 1.42	15.41 ± 1.37	20.23 ± 1.32	21.47 ± 1.56	45.58 ± 2.97	42.16 ± 3.57	35.29 ± 2.42	38.58 ± 2.63
t 值	0.636	3.771	0.676	3.649	0.410	15.662	0.266	12.947	0.323	14.782
P 值	0.526	0.000	0.501	0.000	0.682	0.000	0.791	0.000	0.747	0.000

2.3 两组患者治疗前后血清 NT-3、BDNF 水平比较

治疗前,小檗碱组与对照组血清 NT-3、BDNF 水平比较,经 t 检验,差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。治疗后,小檗碱组与对照组血清 NT-3、BDNF 水平比较,经 t 检验,差异有统计学意义 ($P < 0.05$),小檗碱组血清 NT-3、BDNF 水平高于对照组 ($P < 0.05$)。见表 3。

差异有统计学意义 ($P < 0.05$),小檗碱组血清 IL-6、TNF- α 、IL-1 β 、CRP 水平低于对照组 ($P < 0.05$)。见表 4。

表 3 两组患者治疗前后血清 NT-3、BDNF 水平比较

($n=70, \bar{x} \pm s$)

组别	NT-3/ (ng/L)		BDNF/ (ng/ml)	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
小檗碱组	114.27 ± 28.45	135.25 ± 31.02	20.45 ± 5.32	25.89 ± 5.37
对照组	114.62 ± 27.41	119.37 ± 30.24	20.64 ± 5.18	22.17 ± 5.61
t 值	0.074	3.067	0.214	4.008
P 值	0.941	0.003	0.831	0.000

2.4 两组患者治疗前后血清 IL-6、TNF- α 、IL-1 β 、CRP 水平比较

治疗前,小檗碱组与对照组血清 IL-6、TNF- α 、IL-1 β 、CRP 水平比较,经 t 检验,差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。治疗后,小檗碱组与对照组血清 IL-6、TNF- α 、IL-1 β 、CRP 水平比较,经 t 检验,

表 4 两组患者治疗前后血清 IL-6、TNF- α 、IL-1 β 、CRP 水平比较 ($n=70, \bar{x} \pm s$)

组别	IL-6/ (pg/ml)		TNF- α / (pg/ml)		IL-1 β / (pg/ml)		CRP/ (mg/L)	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
小檗碱组	19.22 ± 1.05	14.68 ± 0.95	30.83 ± 1.74	26.82 ± 2.64	25.94 ± 1.87	19.05 ± 1.64	1.71 ± 0.92	0.72 ± 0.53
对照组	19.18 ± 1.12	17.24 ± 1.21	30.76 ± 1.69	28.10 ± 2.45	25.83 ± 1.69	23.22 ± 1.71	1.64 ± 0.83	1.32 ± 0.64
t 值	0.218	13.923	0.241	2.973	0.365	14.725	0.473	6.041
P 值	0.828	0.000	0.810	0.003	0.716	0.000	0.637	0.000

3 讨论

精神分裂症患者多因社会功能异常无法进行正常的工作和生活。精神分裂症患者常有自杀、自伤等暴力行为,成为社会和家庭的危险因素。随着对精神分裂症患者认知功能研究的深入,发现认知功能障碍可由精神分裂症症状或抗精神病药引起,并且在精神分裂症患者中普遍存在的。认知功能障碍在精神分裂

症的早期出现,伴随精神分裂症的发展始终,是精神分裂症的核心症状,包括言语记忆功能、工作记忆功能、社会认知功能、视觉学习和记忆功能、执行功能、信息处理速度、注意警觉等方面功能障碍,对患者的工作、生活造成严重影响^[10]。

精神分裂症患者的发病机制比较复杂。精神分裂症患者血清和脑脊液中的神经营养因子和神经炎性

免疫因子存在异常,在精神分裂症的发生、发展中具有重要作用。NT-3 在大脑发育过程中由非神经细胞分泌,是神经营养家族重要成员;成年后在神经系统前神经元细胞的增殖、分化时期分泌较旺盛。NT-3 的生理作用与抑制性神经元 γ 氨基丁酸的营养关系密切,神经营养不足可影响神经细胞的增殖和分化,损害神经的可塑性^[11]。BDNF 主要位于皮质和海马等中枢神经系统内部,在周围神经系统中也有分布。BDNF 对发育期的神经元生长、存活、分化具有调节作用。其成年后参与大脑神经元的损伤修复、突触传导、调节突触可塑性等,在维持中枢神经元正常功能方面具有重要作用,影响中枢神经系统中神经元的生长发育,可促进神经元的再生^[11]。免疫炎症反应在精神分裂症的发生、发展中也具有重要作用,IL-6 对小神经胶质细胞和星形细胞具有激活作用,可以促进其他细胞因子的生成^[12]。TNF- α 为中枢神经系统局部炎症反应时释放的炎症介质之一,适量的 TNF- α 对机体具有保护作用,高浓度的 TNF- α 可激活炎性白细胞并诱导炎性白细胞产生 IL-1、IL-6 等细胞因子^[13]。IL-1 β 可激活多种炎症和免疫细胞产生 IL-6、TNF- α 等细胞因子,在病理状态下,IL-1 β 水平升高^[14]。CRP 可增强白细胞的吞噬作用,参与集体免疫炎症反应,与精神类疾病的发生、发展关系密切,参与精神分裂症的发病过程^[15]。

传统中药黄连的主要成分为黄连素,即小檗碱,被广泛应用与胃肠道功能失调和腹泻的治疗。研究发现,小檗碱还具有降低胆固醇、抗炎、改善胰岛素抵抗等生物学功能^[16]。近年来研究发现,小檗碱对精神疾病也有较好的疗效^[17]。本研究结果发现,小檗碱可改善精神分裂症患者的认知功能,升高血清 NT-3 和 BDNF 水平,降低血清 IL-6、TNF- α 、IL-1 β 、CRP 水平,表明小檗碱对精神分裂症患者认知功能的改善具有重要作用。其可能机制为小檗碱通过升高血清 NT-3、BDNF 水平,发挥对患者的神经保护作用;通过降低血清 IL-6、TNF- α 、IL-1 β 、CRP 水平,抑制患者的炎症反应,从而抑制免疫炎症反应对神经的损伤,改善认知功能。

参 考 文 献:

- [1] MATOSIN N, GREEN M J, ANDREWS J L, et al. Possibility of a sex-specific role for a genetic variant in FRMPD4 in schizophrenia, but not cognitive function[J]. *Neuroreport*, 2016, 27(1): 33-38.
- [2] LI R, WU Y, JIANG D. NT-3 attenuates the growth of human neuron cells through the ERK pathway[J]. *Cytotechnology*, 2016, 68(4): 659-664.
- [3] ZHANG X Y, CHEN D C, TAN Y L, et al. BDNF polymorphisms are associated with schizophrenia onset and positive symptoms[J]. *Schizophr Res*, 2016, 170(1): 41-47.
- [4] SCHWIELER L, LARSSON M K, SKOGH E, et al. Increased levels of IL-6 in the cerebrospinal fluid of patients with chronic schizophrenia--significance for activation of the kynurenine pathway[J]. *J Psychiatry Neurosci*, 2015, 40(2): 126-133.
- [5] LV M H, TAN Y L, YAN S X, et al. Decreased serum TNF-alpha levels in chronic schizophrenia patients on long-term antipsychotics: correlation with psychopathology and cognition[J]. *Psychopharmacology (Berl)*, 2015, 32(1): 165-172.
- [6] FONSEKA T M, TIWARI A K, GONÇALVES V F, et al. The role of genetic variation across IL-1 β , IL-2, IL-6, and BDNF in antipsychotic-induced weight gain[J]. *World J Biol Psychiatry*, 2015, 16(1): 45-56.
- [7] WYSOKIŃSKI A, MARGULSKA A, STRZELECKI D, et al. Levels of C-reactive protein (CRP) in patients with schizophrenia, unipolar depression and bipolar disorder[J]. *Nord J Psychiatry*, 2015, 69(5): 346-353.
- [8] 朱超霞, 仓桢, 加孜热亚·再依拿提, 等. 盐酸小檗碱对高脂饮食诱导的非酒精性脂肪性肝病大鼠肠道菌群的影响 [J]. *上海交通大学学报 (医学版)*, 2015, 35(04): 483-488.
- [9] 李美娟, 李洁, 刘莹, 等. 盐酸小檗碱对精神分裂症患者糖脂代谢的影响 [J]. *中国慢性病预防与控制*, 2016, 24(4): 262-265.
- [10] MOUSTAFAA A A, GARAMI J K, MAHLBERG J, et al. Cognitive function in schizophrenia: conflicting findings and future directions[J]. *Rev Neurosci*, 2016, 27(4): 435-448.
- [11] WYSOKIŃSKI A. Serum levels of brain-derived neurotrophic factor (BDNF) and neurotrophin-3 (NT-3) in depressed patients with schizophrenia[J]. *Nord J Psychiatry*, 2016, 70(4): 267-271.
- [12] AN H M, TAN Y L, SHI J, et al. Altered IL-2, IL-6 and IL-8 serum levels in schizophrenia patients with tardive dyskinesia[J]. *Schizophr Res*, 2015, 162(1-3): 261-268.
- [13] FAN N, LUO Y, XU K, et al. Relationship of serum levels of TNF- α , IL-6 and IL-18 and schizophrenia-like symptoms in chronic ketamine abusers[J]. *Schizophr Res*, 2015, 169(1-3): 10-15.
- [14] HOPE S, HOSETH E, DIESET I, et al. Inflammatory markers are associated with general cognitive abilities in schizophrenia and bipolar disorder patients and healthy controls[J]. *Schizophr Res*, 2015, 165(2/3): 188-194.
- [15] JOSEPH J, DEPP C, MARTIN A S, et al. Associations of high sensitivity C-reactive protein levels in schizophrenia and comparison groups[J]. *Schizophr Res*, 2015, 168(1/2): 456-460.
- [16] 倪伟建, 丁海华, 唐丽琴, 等. 小檗碱对糖尿病肾病大鼠肾组织 VEGF 表达的影响 [J]. *中国药理学通报*, 2015, 31(6): 795-800.
- [17] 王凌, 王少明, 庄捷, 等. 黄连干预糖尿病并发抑郁症的有效部位筛选 [J]. *中国临床药理学与治疗学*, 2016, 21(3): 276-281.

(童颖丹 编辑)