

精神分裂症患者一级亲属的认知功能研究

张治坤, 秦 鹏*, 谭立文, 谢光荣

(中南大学湘雅二医院精神卫生研究所, 湖南 长沙 410011)

中图分类号: R395.4

文标标识码: A

文章编号: 1005-3611(2003)03-0235-02

The Cognitive Function in the First-degree Relatives of Schizophrenic Patients

ZHANG Zhi-kun, QIN Peng, TAN Li-wen

The Second Xiangya Hospital of Central South University, Changsha 410011, China

【Abstract】 This article summarized the cognitive function in the first-degree relatives of schizophrenic patients including sustained attention, intelligence, working memory, and executive functions, and so on.

【Key word】 Schizophrenia; the First-degree relatives; Cognitive function

“分裂质”(schizotaxia)这个术语最早由美国精神病学家 Meehl 在 1962 年提出来描述精神分裂症的遗传易患性, 现代学者将分裂质重新概括为以阴性症状、神经心理学缺陷和社会心理障碍为特征的综合症状^[1], 它多出现在精神分裂症患者不共病的一级亲属中。早期发现和治疗分裂质个体对预防或推迟精神分裂症的发生有一定作用^[2]。

有证据表明精神分裂症患者在认知功能的许多方面有损害。认知缺陷是否能够作为预测罹患精神分裂症的指标, 必须满足下述三个条件①这种认知损害的程度和百分比在精神分裂症患者中要远高于正常人群; ②这种认知损害应当在症状突出时和症状缓解后都持续存在; ③这种认知损害应当不成比例地出现于精神分裂症患者的一级亲属中。前两点已经过大量实践证实, 而发现精神分裂症患者一级亲属是否存在认知功能缺陷, 成为国外许多学者感兴趣的新课题, 国内尚未见相关报导。本文拟对这方面的相关研究作一综述。

1 持续注意(sustained attention)

常用的持续操作测验(Continuous Performance Test, CPT)可发现持续注意损害, 它是精神分裂症的一个潜在的易感标记。许多临床期和药物治疗期的精神分裂症患者在 CPT 操作时都较正常个体差, 患者的一级亲属也有持续注意缺陷。Laurent^[4]发现精神分裂症患者及其一级亲属在标准模式条件下的 CPT~IP(相同配对版本)敏感指数 d' 较对照者明显降低, 亲属的 d' 值介于患者与对照者之间。Chen^[5]等比较了 60 名精神分裂症患者的 148 名一级

亲属和 20 名正常对照者的 42 名一级亲属, 将 CPT 敏感指数 d' 以社区大样本的年龄、性别、教育水平等数据进行调整标化后, 发现精神分裂症患者亲属的 CPT 操作差于对照者亲属。若以 -3.0 调整 Z 分将患者分为受损组和非受损组, 其亲属也可作类似分组, 似乎提示 CPT 成绩差的患者及其亲属比那些 CPT 成绩好者携带了更多的遗传负载, 从而支持了 CPT 作为精神分裂症的一个遗传易感标记。他们还提出持续注意缺陷与精神分裂症的阴性症状和思维障碍相关, 而精神分裂症患者的不共病亲属的持续注意缺陷与特殊的分裂型因子相关。

虽然多种版本 CPT 都发现精神分裂症一级亲属存在持续注意缺陷, 但其中机制尚未明了。而且他们持续操作的敏感性不会在漫长的试验中越来越低, 只是表现出整体敏感性(警觉性)的降低。Jones^[6]研究还发现精神分裂症患者的选择注意力(空间负性启动测验)也降低, 但未见到预期精神分裂症患者一级亲属成绩介于患者和对照者之间的结果, 他们考虑可能是受样本选择偏倚和患者临床异质性的影响, 需要进行更广泛随机的试验。

2 先期视觉加工(early visual processing)

后向掩蔽(Backing Masking)是对早期视觉信息加工过程的评定, 视觉后向掩蔽测验的优劣取决于两个特定视觉通路的相互作用: 短暂视觉通路(巨细胞通路)和持续视觉通路(小细胞通路)。试验发现, 精神分裂症患者表现出目标定位的视觉后向掩蔽任务受损, 而在确认目标上无缺陷, 与他们的短暂视觉(巨细胞)通路受损有关, 提示皮质下短暂通路异常并不能解释精神分裂症的某些视觉信息加工过程障碍, 而可能有皮质对环境信号快速转变的反应

* 湖南省常德市康复医院

能力缺陷^[7]。Ken^[8]对 25 名健康的精神分裂症患者同胞研究也有类似发现,同胞的目标定位任务比对照者和双相障碍患者同胞受损更明显,说明这一障碍具有遗传倾向。

3 工作记忆(working memory)

Park^[9]设计了眼球运动延迟反应实验(Delayed Reaction Tasks, DRTs)来检测空间工作记忆:受试者注视屏幕,首先一个目标闪现 200ms,延迟期目标消失,并出现一个干扰单词来阻断重复,然后要求受试者根据记忆将眼球固定在目标原先的位置上,测定其反应时间和准确率。他们发现精神分裂症患者一级亲属上述两个参数均明显差于正常对照者。在视觉—操作延迟反应任务,即以手控鼠标来定位目标的测验中,精神分裂症患者一级亲属的准确率也低于对照者。对语言工作记忆的研究有 Conklin 等^[10]来自数字广度的证据,他们发现精神分裂症一级亲属在倒背数字广度任务有明显缺陷,而且不能单纯用教育水平低、精神症状引起的注意力分散或药物影响等原因来解释。Faraone 等^[11]在一项对 54 名精神分裂症患者一级亲属和 72 名对照者完成间隔 4 年的随访研究后指出,两组间的记忆、执行功能和听觉注意有显著差别,亲属的工作记忆缺陷在随访中保持稳定,支持这些缺陷是由家族易感性导致的稳定特征。

4 执行功能(executive function)

Egan 等^[3]研究包括 147 名精神分裂症患者,193 名患者同胞,与同胞在年龄、性别、教育水平、IQ 和广泛成就测验(WRAT)成绩都匹配的 47 名正常对照者。去除了这些混淆因素的影响后,他们发现同胞组的威斯康星卡片分类测验(WCST)持续错误明显多于对照者,并估计 WCST 的同胞相对危险性(受影响的同胞/受影响的对照者)有增加的趋势。相对危险性是评估家族性、遗传结构、遗传学效应的一种手段^[12],这提示 WCST 异常具有可遗传性。一个对不共患精神分裂症的同卵双生子研究^[13]也支持这一观点:19 名有精神分裂症同胞的无症状双生子中有 9 人的 WCST 得分在缺陷范围内,这种 47% 的共显率提示认知表现型,尤其 WCST 操作有较高的外显率。但也有研究未能发现一级亲属中有 WCST 缺陷^[14]。Laurent 等^[15]报导虽然一级亲属在 WCST 成绩与对照者无差别,但当通过查普曼量表(Chapman's Scale)评估分裂型特征时,发现分裂型的阴性症状

分高的亲属亚组的 WCST 成绩较阴性症状分低的亚组差,分裂型的阳性症状分高或低的亚组 WCST 成绩则无差别,提示 WCST 可能与分裂型的阴性症状有关。

5 言语能力(verbal function)

多项研究报导精神分裂症患者的一级亲属有词语流畅测验缺陷。Gilvarry 等^[16]让精神分裂症患者及其一级亲属和情感障碍患者及其一级亲属完成词语流畅测验(TVFT)和联邦成人阅读测验(NART),发现精神分裂症患者的 TVFT 成绩差于其一级亲属和情感障碍患者,经 NART 调整后无显著差别,有/无围产期并发症的精神分裂症患者的 TVFT 都降低,提示词语流畅性作为总体 IQ 低分模式的一部分,是一种家族遗传缺陷。另一项研究^[17]发现精神分裂症患者一级亲属的 TVFT 和 NART 成绩明显较情感障碍患者亲属差,以国际人格障碍测验(IPDE)发现有分裂型特征的亲属比无此特征的亲属在 TVFT 中说出的词汇更少,也许言语缺陷与特定的谱系障碍有一定联系。

6 智力(Intelligence)

韦氏成人智力量表(WAIS)等测验显示精神分裂症患者在发病前就有 IQ 缺陷。虽然许多研究报导精神分裂症患者一级亲属的 IQ 与正常对照者间无显著差异,但也有学者发现精神分裂症患者及其一级亲属 WAIS 的 VIQ/PIQ 明显高于对照者,提示前两者的操作能力受损严重。

总之,借助各种认知测验,发现精神分裂症患者不共病一级亲属存在一定程度的认知功能缺陷,支持认知缺陷可作为精神分裂症的一个易感标志,为遗传学研究提供了有力佐证,也将使对精神分裂症的早期发现和干预成为可能。

参 考 文 献

- 1 Faraone SV, Green AI, Seidman LJ, et al. "Schizotaxia": clinical implications and new directions for research. *Schizophr Bull*, 2001, 27(1): 1—18
- 2 Tsuang MT, Stone WS, Tarbox SI, et al. An integration of schizophrenia with schizotypy: identification of schizotaxia and implications for research on treatment and prevention. *Schizophr Res*, 2002, 54(1—2): 169—175
- 3 Egan MF, Goldberg TE, Gscheidle T, et al. Relative risk for cognitive impairments in siblings of patients with schizophrenia. *Biol Psychiatry*, 2001, 50: 98—107

可显著降低 5-HT_{1A} 受体的功能,服用地塞米松则可引起与用量有关的 5-HT_{2A} 受体表达的增加^[9]。应升高皮质酮水平可降低海马以下区域中 5-HT_{1A} 受体结合水平^[10],而切除肾上腺则可增加海马的 5-HT_{1A} 受体密度^[11]。外源性的 ACTH 可提高新皮层皮质 5-HT_{2A} 受体的水平,肾上腺切除术可消除对 5-HT_{2A} 受体的影响。由此推测应激后脑内 5-HT_{1A} 和 5-HT_{2A} 受体 mRNA 的不同表达可能与下丘脑—垂体—肾上腺皮质 (HPA) 轴被激活有关。

综合本实验发现,慢性应激时海马、下丘脑和中脑 5-HT_{1A} 和 5-HT_{2A} 受体 mRNA 的表达发生变化,表明海马、下丘脑和中脑均参与了慢性应激的调节。但 5-HT_{1A} 和 5-HT_{2A} 受体 mRNA 的变化并不一致,提示 5-HT_{1A} 和 5-HT_{2A} 受体在应激反应中具有不同的功能,其作用机制有待进一步探讨。

(致谢 第四军医大学梁金求脑研究中心李云庆教授和武胜昔讲师、兰州军区神经外科研究所张有斌技师协助完成实验)

参 考 文 献

- Rosch PJ. Stress and memory loss: some speculations and solutions. *Stress Med*, 1997, 13: 1—6
 - Quervain DJ, Roozendaal B, McGaugh JL. Stress and glucocorticoids impair retrieval of long-term spatial memory. *Nature*, 1998, 394(6695): 787—790
 - Peroutka SJ. 5-HT receptor: past, present and future. *Trends Neurosci*, 1995, 18(2): 68—69
 - Meneses A, Hong E. Effect of fluoxetine on learning and memory involves multiple 5-HT systems. *Pharmacol Biochem Behav*, 1995, 52(2): 341—346
 - Bradley DY, Zhou J, Smagin GN, et al. Sleep deprivation by the "Flower Pot" technique and spatial reference memory. *Physiol Behav*, 1997, 61: 249—256
 - Lopez JF, Chalmers DT, Little KY, et al. Regulation of serotonin_{1A}, glucocorticoid, and mineralocorticoid receptor in rat and human hippocampus: implications for the neurobiology of depression. *Biol Psychiatry*, 1998, 43: 547—573
 - Nakamura K, Kurasawa M. Serotonergic mechanisms involved in the attentional and vigilance task performance of rats and the palliative action of amphetamine. *Naunyn Schmiedeberg Arch Pharmacol*, 2000, 361(5): 521—528
 - 张艳美. 慢性应激、大脑损害与抑郁症. 国外医学精神病学分册, 2001, 28(2): 105—109
 - Porter RJ, McAllister-Williams RH, Lunn BS, et al. 5-Hydroxytryptamine receptor function in humans is reduced by acute administration of hydrocortisone. *Psychopharmacology*, 1998, 142: 243—250
 - Mendelson SD, McEwen BS. Quantitative autoradiographic analyses of the time course and reversibility of corticosterone-induced decreases in binding at 5-HT_{1A} receptors in rat forebrain. *Neuroendocrinology*, 1992, 56: 881—888
 - McAllister-Williams RH, Man MS, Yong AH. Effects of adrenalectomy on 8-OH-DPAT induced hypothermia in mice. *Psychopharmacology*, 1999, 142: 73—77
- (收稿日期: 2002—10—10)
- (上接第 236 页)
- Laurent A, Saoud M, Bougerol T, et al. Attentional deficits in patients with schizophrenia and in their non-psychotic first-degree relatives. *Psychiatry Res*, 1999, 89(3): 147—159
 - Chen WJ, Liu SK, Chang CJ, et al. Sustained attention deficit and schizotypal personality features in nonpsychotic relatives of schizophrenic patients. *Am J Psychiatry*, 1998, 155(9): 1214—1220
 - Jones LA, Cardno AG, Sanders RD, et al. Sustained and selective attention as measures of genetic liability to schizophrenia. *Schizophr Res*, 2001, 48(2—3): 263—272
 - Keri S, Antal A, Szekeres G, et al. Visual information processing in patients with schizophrenia: evidence for the impairment of central mechanisms. *Neurosci Lett*, 2000, 293(1): 69—71
 - Keri S, Kelemen O, Benedek G, et al. Different trait markers for schizophrenia and bipolar disorder: a neurocognitive approach. *Psychol Med*, 2001, 31(5): 915—922
 - Park S, Holzman PS, Goldman-Rakic PS. Spatial working memory deficits in the relatives of schizophrenic patients. *Arch Gen Psychiatry*, 1995, 52: 821—829
 - Conklin HM, Curtis CE, Katsanis J, et al. Verbal working memory impairment in schizophrenia patients and their first-degree relatives: evidence from the digit span task. *Am J Psychiatry*, 2000, 157(2): 275—277
 - Faraone SV, Seidman LJ, Kremen WS, et al. Neuropsychological functioning among the nonpsychotic relatives of schizophrenic patients: a 4-year follow-up study. *J Abnorm Psychology*, 1999, 108(1): 176—181
 - Risch N, Merikangas K. The future of genetic studies of complex human diseases. *Science*, 2001, 273: 1516—1517
 - Goldberg TE, Torrey EF, Gold JM, et al. Genetic risk of neuropsychological impairment in schizophrenia: a study of monozygotic twins discordant and concordant for the disorder. *Schizophr Res*, 1995, 17: 77—84
 - Keefe RS, Silveman JM, Roitman SE, et al. Performance of nonpsychotic relatives of schizophrenic patients on cognitive tests. *Psychiatry Res*, 1994, 53: 1—12
 - Laurent A, Duly D, Murry P, et al. WCST performance and schizotypal features in the first-degree relatives of patients with schizophrenia. *Psychiatry Res*, 2001, 104(2): 133—144
 - Gilvarry CM, Russell A, Jones P, et al. Verbal fluency in patients with schizophrenia and affective psychoses and their first-degree relatives. *Psychol Med*, 2001, 31(4): 695—704
 - Gilvarry CM, Russell A, Hemsley D, et al. Neuropsychological performance and spectrum personality traits in the relatives of patients with schizophrenia and affective psychosis. *Psychiatry Res*, 2001, 102(2): 89—100
- (收稿日期: 2002—10—11)