

## 论著·临床研究

## 血清 VEGF、IGF-1、NRG1 水平对首发精神分裂症患者的影响

刘胜超, 侯 瑞

(郑州市第八人民医院精神科, 河南 郑州 450000)

**[摘要]** **目的** 探讨血管内皮生长因子(VEGF)、胰岛素样生长因子 1(IGF1)、神经调节蛋白 1(NRG1)与首发精神分裂症患者 MATRICS 公认认知成套测验(MCCB)及阳性与阴性症状量表(PANSS)评分的相关性。**方法** 回顾性选取 2021 年 9 月至 2023 年 1 月该院收治的 71 例首发精神分裂症患者为研究组,并选取同期进行体检的 71 例健康志愿者为对照组。同时,根据 PANSS 评分结果将研究组分为高分亚组( $\geq 70$ 分,33 例)和低分亚组( $< 70$ 分,38 例);根据 MCCB 评分结果将研究组分为认知功能障碍组(29 例)和认知功能正常组(42 例)。比较各组血清 VEGF、IGF1、NRG1 水平,并分析其与 MCCB、PANSS 评分的相关性。**结果** 研究组血清 VEGF、IGF1、NRG1 水平低于对照组,差异有统计学意义( $P < 0.05$ )。认知功能障碍亚组血清 VEGF、IGF1、NRG1 水平低于认知功能正常亚组,差异有统计学意义( $P < 0.05$ )。低分亚组血清 VEGF、IGF1、NRG1 水平高于高分亚组,差异有统计学意义( $P < 0.05$ )。血清 VEGF、IGF1、NRG1 水平分别与 MCCB、PANSS 评分呈正相关( $P < 0.05$ )。**结论** 精神分裂症患者血清 VEGF、IGF1、NRG1 水平较健康人群低,其与精神症状、认知功能密切相关。

**[关键词]** 血管内皮生长因子; 胰岛素样生长因子 1; 神经调节蛋白 1; 首发精神分裂症

**DOI:** 10.3969/j.issn.1009-5519.2024.15.013 **中图法分类号:** R749.3

**文章编号:** 1009-5519(2024)15-2579-03

**文献标识码:** A

**Effect of serum VEGF, IGF-1 and NRG1 levels on first-episode schizophrenia patients**

LIU Shengchao, HOU Rui

(Department of Psychiatry, Zhengzhou Eighth People's Hospital, Zhengzhou, Henan 450000, China)

**[Abstract]** **Objective** To explore the effects of vascular endothelial growth factor(VEGF), insulin-like growth factor 1(IGF-1) and neuromodulatory protein 1(NRG1) on first-episode schizophrenia patients. **Methods** A total of 71 patients with first-episode schizophrenia admitted to the hospital from September 2021 to January 2023 were retrospectively selected as the study group, and 71 healthy volunteers who underwent physical examination during the same period were selected as the control group. At the same time, according to the results of positive and negative symptom scale(PANSS) score results, the study group was divided into the high score subgroup( $\geq 70$  points, 33 cases) and the low score subgroup( $< 70$  points, 38 cases). The study group was divided into cognitive dysfunction group(29 cases) and normal cognitive function group(42 cases) according to the results of MATRICS recognized cognitive battery(MCCB). The levels of serum VEGF, IGF1, and NRG1 in each group were compared, and their correlation with MCCB and PANSS scores was analyzed. **Results** The levels of serum VEGF, IGF1, and NRG1 in the study group were lower than those in the control group, and the differences were statistically significant ( $P < 0.05$ ). The levels of serum VEGF, IGF1, and NRG1 in the cognitive dysfunction subgroup were lower than those in the normal cognitive function subgroup, and the differences were statistically significant ( $P < 0.05$ ). The levels of serum VEGF, IGF1, and NRG1 in the low score subgroup were higher than those in the high score subgroup, and the differences were statistically significant ( $P < 0.05$ ). The levels of serum VEGF, IGF1, and NRG1 were positively correlated with MCCB and PANSS scores ( $P < 0.05$ ). **Conclusion** The levels of serum VEGF, IGF1 and NRG1 in patients with schizophrenia are lower than those in healthy people, which are closely related to mental symptoms and cognitive function.

**[Key words]** Vascular endothelial growth factor; Insulin-like growth factor 1; Neuroregulatory protein 1; First-episode schizophrenia

精神分裂症是临床常见的慢性精神障碍性疾病,以认知功能障碍(记忆力、学习、注意力、执行功能障碍)、阴性症状(社交退缩、思维贫乏、情感平淡)、阳性症状(言行紊乱、妄想、幻觉)为主要表现<sup>[1]</sup>。神经发育假说认为,精神分裂症与神经发育障碍有关。由于精神分裂症患者发育早期出现的某些神经病理变化,会导致个体心理整合功能异常,进而促使患者于青春期后出现精神病性症状<sup>[2]</sup>。然而,目前对于精神分裂症发生的病因病机所知甚少,仍是临床研究的一大难题。有研究显示,病情恶化程度会影响精神分裂症患者预后转归情况,若病情未得到控制,随患者认知障碍程度加深,会出现少量患者损伤自身躯体等情况<sup>[3]</sup>。相关数据显示,精神分裂症患者寿命约低普通人 15 岁,统计近 10 余年精神分裂症患者死亡人数发现,其死亡率呈明显上升趋势<sup>[4-5]</sup>。相关研究表明,血管内皮生长因子(VEGF)可促进血管生长,与神经再生密切相关<sup>[6]</sup>;胰岛素样生长因子 1(IGF1)是调节神经细胞生长、发育、繁殖的重要介质<sup>[7]</sup>;神经调节蛋白 1(NRG1)是一种调控细胞增殖的多功能因子<sup>[8]</sup>。本研究探讨了血清 VEGF、IGF1、NRG1 水平变化与首发精神分裂症患者 MATRICS 公认认知成套测验(MCCB)<sup>[9]</sup>评分及精神症状的相关性。

## 1 资料与方法

**1.1 一般资料** 回顾性选取 2021 年 9 月至 2023 年 1 月本院收治的 71 例首发精神分裂症患者为研究组,并选取同期进行体检的 71 例健康志愿者为对照组。纳入标准:(1)符合《精神分裂症患者代谢综合征管理的中国专家共识》<sup>[10]</sup>中关于精神分裂症的诊断标准;(2)首次发病;(3)学历为初中及以上文化水平。排除标准:(1)妊娠期或哺乳期;(2)恶性肿瘤;(3)自身免疫性疾病及造血系统疾病;(4)脑炎、癫痫及脑神经发育不良等疾病;(5)药物或精神活性物质滥用史;(6)存在严重抑郁或狂躁症状;(7)新型冠状病毒感染。研究组中男 37 例,女 34 例;年龄 16~37 岁,平均(26.78±4.92)岁。对照组中男 39 例,女 32 例;年龄 18~33 岁,平均(26.35±3.22)岁。同时,根据阳性与阴性症状量表(PANSS)<sup>[11]</sup>评分结果将研究组分为高分亚组(≥70 分,33 例)和低分亚组(<70 分,38 例);根据 MCCB 评分结果将研究组分为认知功能障碍组(29 例)和认知功能正常组(42 例)。研究组和对照组一般资料比较,差异无统计学意义( $P>0.05$ )。本研究获医院医学伦理委员会审批(审批号:20231102-01)。

**1.2 方法** 研究组口服喹硫平片,治疗初期 0.4 g/d,连续口服 3 d,后根据患者恢复情况酌情加减,治疗 3 个月。若出现药物不良反应,可更换药物。采集患者入院时清晨肘部静脉血 4 mL,600A 型离心机 3 500 r/min 离心 15 min,分离血清,放置于-80 °C 冰

箱冷冻保存。采用酶联免疫吸附法测定血清 VEGF、IGF1、NRG1 水平。

采用 PANSS 评估患者病情,其评分内容包括一般精神病理(16 项)、阴性症状(7 项)、阳性症状(7 项)及附加症状(3 项),共 30 项。分数越高,表示患者精神症状越严重。采用 MCCB 评分评估患者的认知功能,评估内容包括语言记忆、视觉记忆、工作记忆、推理解决能力、处理速度及注意警觉 6 个方面。分数越低,则表明患者认知功能越差。比较各组血清 VEGF、IGF1、NRG1 水平,并分析其与 MCCB、PANSS 评分的相关性。

**1.3 统计学处理** 采用 SPSS22.0 软件进行统计学处理。计量资料以  $\bar{x}\pm s$  表示,组间比较采用两独立样本  $t$  检验;计数资料以率或百分比表示,组间比较用  $\chi^2$  检验。相关性采用 Pearson 相关分析。 $P<0.05$  为差异有统计学意义。

## 2 结果

**2.1 研究组、对照组血清 VEGF、IGF1、NRG1 水平比较** 研究组血清 VEGF、IGF1、NRG1 水平低于对照组,差异有统计学意义( $P<0.05$ )。见表 1。

表 1 研究组、对照组血清 VEGF、IGF1、NRG1 水平比较( $\bar{x}\pm s$ )

组别	<i>n</i>	VEGF(pg/mL)	IGF1(ng/mL)	NRG1(ng/mL)
研究组	71	219.88±29.73	92.78±19.30	2.89±0.36
对照组	71	332.64±27.88	183.27±16.09	3.72±0.42
<i>t</i>	—	23.312	30.345	12.643
<i>P</i>	—	<0.001	<0.001	<0.001

注:—表示无此项。

**2.2 不同认知功能亚组血清 VEGF、IGF1、NRG1 水平比较** 认知功能障碍亚组血清 VEGF、IGF1、NRG1 水平低于认知功能正常亚组,差异有统计学意义( $P<0.05$ )。见表 2。

表 2 不同认知功能亚组血清 VEGF、IGF1、NRG1 水平比较( $\bar{x}\pm s$ )

组别	<i>n</i>	VEGF (pg/mL)	IGF1 (ng/mL)	NRG1 (ng/mL)
认知功能障碍亚组	29	182.33±27.60	65.72±12.67	2.39±0.49
认知功能正常亚组	42	245.81±29.39	111.46±15.33	3.24±0.53
<i>t</i>	—	9.168	13.239	6.847
<i>P</i>	—	<0.001	<0.001	<0.001

注:—表示无此项。

**2.3 不同精神症状亚组血清 VEGF、IGF1、NRG1 水平比较** 低分亚组血清 VEGF、IGF1、NRG1 水平高于高分亚组,差异有统计学意义( $P<0.05$ )。见表 3。

**2.4 相关性分析** 血清 VEGF、IGF1、NRG1 水平分别与 MCCB、PANSS 评分呈正相关( $P<0.05$ )。见表 4。

表 3 不同精神症状亚组血清 VEGF、IGF1、NRG1 水平比较 ( $\bar{x} \pm s$ )

组别	n	VEGF(pg/mL)	IGF1(ng/mL)	NRG1(ng/mL)
低分亚组	38	265.11±38.19	120.54±18.40	3.16±0.53
高分亚组	33	167.80±45.12	60.81±20.27	2.58±0.48
t	—	9.843	13.013	4.804
P	—	<0.001	<0.001	<0.001

注：—表示无此项。

表 4 相关性分析

项目	VEGF		IGF1		NRG1	
	r	P	r	P	r	P
MCCB 评分	0.637	<0.001	0.629	<0.001	0.655	<0.001
PANSS 评分	0.680	<0.001	0.542	<0.001	0.601	<0.001

### 3 讨 论

精神分裂症是一种慢性复杂性精神系统疾病,其发病机制尚未完全阐明,但相关研究表明,神经系统、免疫系统与内分泌系统,通过细胞因子、神经递质、激素相互作用,进而维持内环境的稳定性<sup>[12]</sup>。有研究显示,精神类疾病患者中近 50% 为精神分裂症,其人数仍呈上升趋势,且随着疾病发展会进一步导致认知功能障碍、预后不良事件<sup>[13]</sup>。

本研究结果显示,研究组血清 VEGF 水平低于对照组。这与目前有关精神分裂症患者 VEGF 水平的研究结果不完全一致。陈鹏等<sup>[14]</sup>研究认为,首发精神分裂症患者血清 VEGF 水平低于健康体检者。霍云翠等<sup>[15]</sup>研究认为,首发未服药精神疾病患者血清 VEGF 水平高于健康体检者。赵雅琴<sup>[16]</sup>对国内外学者研究观点进行对比分析后发现,VEGF 可能参与精神分裂症的发生发展,但无法确定 VEGF 变化会导致病情加重,还是病情加重会引起 VEGF 变化。本研究选用 PANSS、MCCB 评分分析不同精神症状、认知功能患者外周血 VEGF 水平,结果显示,血清 VEGF 水平与 MCCB、PANSS 评分密切相关。因此,推测病情加重会引起体内 VEGF 水平升高,其原因可能为出现精神分裂症状时,易聚集体内炎症因子,破坏血管表皮细胞,影响血液正常运输,使机体代偿性产生 VEGF,促进血管生长,但高水平 VEGF 会影响血脑屏障,导致前额叶灌溉不足,最终促使病情恶化。

IGF1 主要由肝脏细胞合成,具有抑制神经元细胞凋亡、营养神经、促进神经细胞增殖分化的作用。陈小玲等<sup>[17]</sup>研究发现,IGF1 与机体神经细胞、认知功能发育关系密切。本研究结果显示,不同病情的精神分裂症患者 IGF1 水平呈不同表达,提示 IGF1 与疾病关系密切。李娜等<sup>[7]</sup>研究显示,精神分裂症患者 IGF1 水平与精神症状密切相关,与本研究观点相似。本研究推测,低水平 IGF1 可影响患者神经细胞功能

与海马体发育,从而加重患者病情、损伤患者认知功能。NRG1 是促进细胞增殖分化的生长因子,具有促进神经元发育、修复神经元的重要作用。本研究结果显示,精神症状与认知功能较差患者血清 NRG1 水平低于精神症状与认知功能较好患者,表明低水平 NRG1 会影响脑神经性系统的发育。李婷等<sup>[18]</sup>观测 NRG1 水平与脑电波  $\gamma$  变化时发现,疾病严重程度可能与神经元电传导活跃程度有关,且神经生化、神经电生理的发病机制不是相互独立的,可能为一种抑制关系。黄晓江<sup>[19]</sup>研究发现, NRG1-BrbB4 信号转导系统参与精神分裂症的发生与发展,如果阻断 NRG1-ErbB4 信号的转导,会导致放射状胶质细胞体积缩小、神经元活性下降,最终导致皮质联络、神经元迁移异常,从而诱发精神异常。其原因可能为 NRG1-ErbB4 异常表达会引起少突胶质细胞发育障碍、神经元轴突异常髓鞘化,并且导致神经元网络中电信号传导紊乱,最终引发精神病性行为。因此,推测精神分裂症发病机制之一可能为低水平 NRG1。

综上所述,精神分裂症患者血清 VEGF、IGF1、NRG1 水平较健康人群低,其与精神症状、认知功能密切相关。

### 参考文献

- [1] JAUHAR S, JOHNSTONE M, MCKENNA P J. Schizophrenia[J]. Lancet, 2022, 399(10323): 473-486.
- [2] 欧阳梦媛,柳娜,张宁. 儿童青少年强迫症神经发育相关机制[J]. 中华行为医学与脑科学杂志, 2022, 31(10): 949-954.
- [3] 顾青,沈燕敏. 首发精神分裂症患者情绪识别缺陷与症状严重程度的相关性研究[J]. 山西医药杂志, 2021, 50(15): 2305-2307.
- [4] 赵雪,袁铠,禹顺英. 精神分裂症多药治疗现状[J]. 中国神经精神疾病杂志, 2022, 48(1): 55-59.
- [5] HUANG Y, WANG Y, WANG H, et al. Prevalence of mental disorders in China: A cross-sectional epidemiological study[J]. Lancet Psychiat, 2019, 6(3): 211-224.
- [6] 赵小亚,赵雅琴,赵义林,等. 精神分裂症不同阶段的血管内皮生长因子和炎症标记物水平比较[J]. 实用临床医药杂志, 2022, 26(12): 42-45.
- [7] 李娜,于振剑,张顺,等. 慢性精神分裂症患者胰岛素样生长因子-1、神经细胞黏附分子水平与临床症状的相关性及对认知障碍的诊断价值[J]. 实用临床医药杂志, 2022, 26(20): 62-65.
- [8] 王金东,周田田,陈晓芹,等. 首发精神分裂症血清神经调节蛋白-1、脑电图  $\gamma$  (下转第 2587 页)