

doi: 10.7499/j.issn.1008-8830.2015.04.018

论著 · 临床研究

儿童青少年期起病精神分裂症患者的 临床特征与认知功能的关系

曹阳 康传媛 万帅 都萌萌 丁凯景 李雪蓉

(昆明医科大学第一附属医院精神科, 云南 昆明 650032)

[摘要] **目的** 探讨儿童青少年期起病精神分裂症患者认知功能的影响因素。**方法** 对符合国际疾病分类第十版精神分裂症诊断标准的 78 名儿童青少年期起病的精神分裂症患者的临床资料进行回顾性分析。采用韦氏儿童智力测验、倒背数字、威斯康星卡片分类测验(WCST)以及 P300 等评估认知功能,使用阳性与阴性症状量表(PANSS)评定临床症状。**结果** 患者的受教育年限越长, P300Fz 点 P3 潜伏期越短;患者发病年龄越早, P300Fz 点 P3 波潜伏期越长;患者母亲受教育年限越长, 患者的 IQ 总分、言语 IQ 分、操作 IQ 分、WCST 概念化水平百分数以及倒背分数越高;父亲受教育年限越长, 患者的 WCST 概念化水平百分数和 WCST 完成分类数越高; PANSS 阴性症状分量表得分高者 IQ 总分低、言语 IQ 分低、操作 IQ 分低、WCST 概念化水平低、WCST 完成分类数少以及倒背分数低, PANSS 抑郁分高者倒背分数低, PANSS 总分高者 WCST 完成分类数少以及倒背分数低;疾病稳定时间长者倒背分数高。**结论** 阴性症状严重程度及父母受教育程度是儿童青少年期起病精神分裂症患者认知功能的主要影响因素。**[中国当代儿科杂志, 2015, 17(4): 379-383]**

[关键词] 精神分裂症; 认知功能; 临床特征; 儿童青少年

Relationship between clinical features and cognitive function in patients with childhood and adolescence-onset schizophrenia

CAO Yang, KANG Chuan-Yuan, WAN Shuai, DU Meng-Meng, DING Kai-Jing, LI Xue-Rong. Department of Psychiatry, First Affiliated Hospital of Kunming Medical University, Kunming 650032, China (Kang C-Y, Email: kangbao98@163.com)

Abstract: Objective To explore the factors influencing cognitive functions in patients with childhood and adolescence-onset schizophrenia. **Methods** The clinical data of 78 patients with childhood and adolescence-onset schizophrenia who met with the criteria of ICD-10 for schizophrenia were retrospectively reviewed. The cognitive functions were evaluated by the Chinese Wechsler Intelligence Scale for Children (C-WISC), the Wisconsin Card Sorting Test (WCST), digit span backward and P300. The clinical symptoms were evaluated by the Positive and Negative Syndrome Scale (PANSS). **Results** The patients with a lower education level or earlier onset of age had a longer P3 latency at the P300Fz area. The patients with a higher parental education level had higher scores of full intelligence quotient (FIQ), verbal intelligence quotient (VIQ), performance intelligence quotient (PIQ), conceptual level and completed categories of WCST and backward numeric order reciting. The patients with higher PANSS negative subscale scores had lower scores of FIQ, VIQ, PIQ, completed categories and conceptual level of WCST and backward numeric order reciting. The patients with a longer stabilization time had higher backward numeric order reciting scores. **Conclusions** The severity of negative symptoms of the patients and the educational level of their parents are major factors influencing cognitive functions in patients with childhood and adolescence-onset schizophrenia.

[Chin J Contemp Pediatr, 2015, 17(4): 379-383]

Key words: Schizophrenia; Cognitive function; Clinical feature; Child and adolescent

[收稿日期] 2014-11-13; **[接受日期]** 2015-01-20

[基金项目] 国家自然科学基金(编号: 81460218); 云南省高层次卫生技术人才培养专项经费(编号: D-201238); 2012 云南省卫生科技计划项目(2012ws0008)。

[作者简介] 曹阳, 男, 硕士研究生。

[通信作者] 康传媛, 女, 教授。

儿童青少年起病的精神分裂症是指起病于儿童及青少年期(18~19岁之前)的一种严重的精神疾病,患病率较低,但是症状相对严重。目前,普遍认为精神分裂症是神经发育障碍,细微的认知障碍在儿童期就开始出现^[1-2]。除了阳性和阴性症状,认知功能障碍已经被认为是精神分裂症的另一个核心症状^[3-4]。儿童青少年期起病的精神分裂症患者较成年期起病的患者有更显著的认知损害^[5]。因此有必要进一步了解儿童青少年起病的精神分裂症患者认知功能的影响因素,以便更好地进行个体化治疗。

1 资料与方法

1.1 研究对象

研究对象来自于2011年11月至2012年12月在我院精神科门诊和住院部就诊、首次发病在19岁之前的、符合国际疾病分类第十版(ICD-10)标准中精神分裂症诊断的患者^[6]。

入选标准:男女不限;受教育年限 ≥ 5 年,能理解和阅读汉语;已接受药物治疗2周以上,剂量达到最低治疗剂量,症状明显改善或稳定;没有明显攻击行为、不合作或者明显的坐立不安,能够完成认知测查,测查员主观评定患者合作程度好;获得患者与监护人同意,并签署知情同意书。以上患者均由两名以上副高职称的精神科医生根据病史共同确定临床诊断。

符合入选标准的患者共78例,其中男性51例,女性27例,年龄11~26岁,平均年龄 18.0 ± 3.3 岁;受教育年限5~15年,平均 10.1 ± 2.6 年;起病年龄8~19岁(平均 16.2 ± 2.4 岁);认知测查时阳性与阴性症状量表(Positive and Negative Syndrome Scale, PANSS)得分36~70分(平均 62 ± 7 分);IQ总分69~106分(平均 87 ± 9 分)。

1.2 研究方法

对符合入选标准,且奥氮平片、利培酮片、阿立哌唑片等新型抗精神药物服药时间大于8h的患者进行韦氏儿童智力测验(C-WISC)、威斯康星卡片分类测验(WCST)以及P300等认知功能测验,并获取潜在影响患者认知功能的临床资料,包括患者的性别、年龄、教育年限等一般情况。同时,由临床医师对患者父母进行询问,结合临

床观察,填写自编调查表,收集潜在影响患者认知功能的有关资料。

(1)自编调查问卷表:调查表内容包括患者姓名、性别、年龄、受教育年限、起病年龄、病程(以月为单位)、疾病稳定时间(指本次发作的稳定时间,以周为单位,达到疾病稳定的标准: PANSS总分小于60分)、治疗情况以及父母的年龄、文化水平、职业及父母关系等。

(2)精神症状的评估:采用PANSS量表评估。该量表共有30项,包括阳性量表7项、阴性量表7项和一般精神病量表16项等3个分量表。

(3)认知功能的评定:①采用中国韦氏儿童智力量表(Chinese Wechsler Intelligence Scale for Children, C-WISC)^[7],分别计算言语IQ、操作IQ(包括填图、排图、积木、拼图和编码)得分及IQ总分。IQ总分反映受试者总体智力水平,言语IQ反映词语理解、表达能力和学习经验等,操作IQ反映手眼协调、操作能力和解决问题的能力等。②采用威斯康星卡片分类测验(Wisconsin Card Sorting Test, WCST)^[8],WCST完成分类数提示分类、概括和认知转移的能力,概念化水平百分比说明概念形成的洞察力。③采用美国Nicolet Bravo脑诱发电位仪进行P300电位测定,使用听觉刺激的靶与非靶刺激组成纯音“oddball”诱发模式诱发^[9]。测量指标为波幅和潜伏期,根据时间窗口最大值测量各指标。N1、P2表示对刺激的选择和注意;N2反映重复性听刺激变化引起的感觉认知;P3为集中注意力辨别靶或非靶刺激时完成对刺激的评估;P300波幅反映大脑信息加工时有效资源动员的程度^[10]。④顺背数字和倒背数字检测。顺背主要测量即刻记忆或短时记忆和注意力,倒背还测量工作记忆的言语存贮和加工,要对数字进行存贮(以原来顺序保留在记忆中)和加工(在记忆中对数字序列进行颠倒)。

1.3 统计学分析

所有数据经Epidata 3.0软件双录入,经核对无误后转成SPSS 17.0数据进行计量资料描述,以均值 $\pm$ 标准差($\bar{x} \pm s$)表示;计数资料以构成比(%)表示,组间比较行 χ^2 检验。采用二元logistic回归分析认知功能的影响因素。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

以各个认知指标为因变量,以可能影响认知功能的因素为自变量,包括性别、年龄、受教育年限、PANSS 总分、PANSS 阳性和阴性症状分量表得分(分别简称为 PANSS 阳性分和 PANSS 阴性分)、PANSS 中的抑郁分(PANSS 量表中抑郁一项的分数)、一般病理分、疾病稳定时间、总病程、发病年龄等,进行二元 logistic 回归分析。各因变量赋值见表 1。

表 1 Logistic 回归分析各因变量赋值说明

因素	因变量名	赋值说明
IQ 总分	Y_1	1=IQ 总分 ≤ 86 , 2=IQ 总分 >86
言语 IQ	Y_2	1= 言语 IQ ≤ 89 , 2= 言语 IQ >89
操作 IQ	Y_3	1= 操作 IQ ≤ 86 , 2= 操作 IQ 总分 >86
WCST 概念化水平	Y_4	1= 概念化水平 ≤ 56 , 2= 概念化水平 >56
WCST 完成分类数	Y_5	1= 完成分类数 <6 , 2= 完成分类数 $=6$
P300Fz		
N1 潜伏期 (ms)	Y_6	1=N1 潜伏期 ≤ 100 , 2=N1 潜伏期 >100
P2 潜伏期 (ms)	Y_7	1=P2 潜伏期 ≤ 168 , 2=P2 潜伏期 >168
N2 潜伏期 (ms)	Y_8	1=N2 潜伏期 ≤ 254 , 2=N2 潜伏期 >254
P3 潜伏期 (ms)	Y_9	1=P3 潜伏期 ≤ 347 , 2=P3 潜伏期 >347
P3 波幅 (μV)	Y_{10}	1=P3 波幅 ≤ 3 , 2=P3 波幅 >3
顺背分数	Y_{11}	1= 顺背分数 ≤ 5 , 2= 顺背分数 >5
倒背分数	Y_{12}	1= 倒背分数 ≤ 3 , 2= 倒背分数 >3

注:各因变量其赋值范围是根据入选的 78 例患者各项测试分数的中位数而定的。

2.1 IQ 总分的影响因素

以 IQ 总分作为因变量,结果显示: PANSS 阴性分高者 IQ 总分低,母亲受教育年限长者 IQ 总分高 ($P<0.05$),见表 2。

表 2 IQ 总分影响因素的 logistic 回归分析

因素	b	S_b	Wald	P	OR	95%CI
PANSS 阴性分	-0.147	0.060	6.00	0.015	0.864	0.767~0.972
母亲受教育年限	0.175	0.071	6.08	0.013	1.192	1.037~1.369

2.2 言语 IQ 的影响因素

以言语 IQ 分作为因变量,结果显示: PANSS 阴性分高者言语 IQ 分低,母亲受教育年限长者言语 IQ 分高 ($P<0.05$),见表 3。

表 3 言语 IQ 影响因素的 logistic 回归分析

因素	b	S_b	Wald	P	OR	95%CI
PANSS 阴性分	-0.154	0.066	5.44	0.020	0.857	0.753~0.976
母亲受教育年限	0.274	0.082	11.17	0.001	1.315	1.121~1.544

2.3 操作 IQ 的影响因素

以操作 IQ 分作为因变量,结果显示: PANSS 阴性分高者操作 IQ 分低,母亲受教育年限长者操作 IQ 分高 ($P<0.05$),见表 4。

表 4 操作 IQ 影响因素的 logistic 回归分析

因素	b	S_b	Wald	P	OR	95%CI
PANSS 阴性分	-0.133	0.059	5.88	0.024	0.876	0.780~0.983
母亲受教育年限	0.158	0.070	5.09	0.024	1.172	1.021~1.344

2.4 WCST 概念化水平百分数的影响因素

以概念化水平百分数作为因变量,结果显示: PANSS 阴性分高者概念化水平低,父亲受教育年限长者概念化水平高,母亲受教育年限长者概念化水平高 ($P<0.05$),见表 5。

表 5 WCST 概念化水平百分数的影响因素的 logistic 回归分析

因素	b	S_b	Wald	P	OR	95%CI
PANSS 阴性分	-0.137	0.059	5.39	0.020	0.872	0.777~0.979
父亲受教育年限	0.197	0.073	7.28	0.007	1.218	1.055~1.405
母亲受教育年限	0.186	0.071	6.86	0.009	1.204	1.047~1.384

2.5 WCST 完成分类数的影响因素

以 WCST 完成分类数作为因变量,结果显示: PANSS 阴性分高者完成分类数少, PANSS 总分高者完成分类数少,父亲受教育年限长者完成分类数多 ($P<0.05$),见表 6。

2.6 P300Fz 点潜伏期 P3 的影响因素

以 P300Fz 点 P3 波潜伏期作为因变量,结果显示: 患者受教育年限少者 P3 波潜伏期长,发病年龄早者 P3 波潜伏期长 ($P<0.05$),见表 7。

表 6 WCST 完成分类数影响因素的 logistic 回归分析

因素	<i>b</i>	<i>S_b</i>	Wald	<i>P</i>	OR	95%CI
PANSS 阴性分	-0.162	0.063	6.61	0.010	0.851	0.752~0.962
PANSS 总分	-0.099	0.045	4.84	0.027	0.906	0.830~0.989
父亲受教育年限	0.195	0.078	6.26	0.013	1.215	1.043~1.417

表 7 P300Fz 点潜伏期 P3 影响因素的 logistic 回归分析

因素	<i>b</i>	<i>S_b</i>	Wald	<i>P</i>	OR	95%CI
受教育年限	-0.277	0.117	5.61	0.018	0.758	0.603~0.953
发病年龄	-0.262	0.114	5.28	0.021	0.770	0.616~0.962

2.7 倒背分数的影响因素

以倒背分数作为因变量,结果显示: PANSS 阴性分高者倒背分数低, PANSS 抑郁分高者倒背分数低, PANSS 总分高者倒背分数低, 母亲受教育年限长者倒背分数高, 疾病稳定时间长者倒背分数高 ($P<0.05$), 见表 8。

表 8 倒背分数影响因素的 logistic 回归分析

因素	<i>b</i>	<i>S_b</i>	Wald	<i>P</i>	OR	95%CI
PANSS 阴性分	-0.191	0.065	8.64	0.003	0.826	0.727~0.938
PANSS 抑郁分	-0.855	0.343	6.21	0.013	0.425	0.217~0.833
母亲受教育年限	0.188	0.081	5.39	0.020	1.207	1.030~1.414
疾病稳定时间	0.035	0.018	3.78	0.048	1.036	1.000~1.073
PANSS 总分	-0.091	0.041	4.93	0.025	0.913	0.843~0.989

3 讨论

本研究显示, 患者父母文化程度水平均影响患者患病后的认知功能, 患者母亲受教育年限越长, 患者的 IQ 总分、言语 IQ 分、操作 IQ 分、WCST 概念化水平百分数以及倒背分数越高; 其父亲受教育年限越长, 患者的 WCST 概念化水平百分数和 WCST 完成分类数越高。父母文化程度高, 家庭社会生活内容丰富, 知识性与娱乐性强, 可能亲子之间有更多的交流, 有助于患儿认知发展。此外, 高文化程度的父母有更好的经济条件为患者系统诊治, 有助于患儿精神症状和认知功能的恢复, 提高患儿的社会功能, 帮助他们早日回归学校和社会。此外, 一般来说文化程度高的个体智商高, 而国外研究发现父母与子女间的神经发育异常^[11]和 IQ 水平有遗传上的相似性, 家属 IQ

分低则患者也表现出低的 IQ^[12]。

此外, 患者的精神症状也和认知功能紧密相关。本研究发现: PANSS 阴性分高者 IQ 总分低、言语 IQ 分低、操作 IQ 分低、WCST 概念化水平低、WCST 完成分类数少以及倒背分数低, PANSS 抑郁分高者倒背分数低, PANSS 总分高者 WCST 完成分类数少以及倒背分数低。本研究结果和既往的诸多研究结果类似, Cullen 等^[13]对 52 名儿童青少年精神分裂症患者进行研究, 发现阴性症状分值高的一组比阴性症状分值低的一组表现的认知障碍更加严重; 有研究报道注意力、言语表达、视觉广度、即刻记忆和延时记忆与 PANSS 总分、病情严重程度呈显著的负相关, 即 PANSS 总分越高, 病情越严重, 则注意力及记忆力等认知功能越差^[14-15]。值得注意的是, 本研究中阴性症状对认知功能的影响最大, 现在已知精神分裂症阴性症状和认知功能均与额叶功能缺陷有关^[16-17], 且经过抗精神病药物治疗后, 一般来说阳性症状更容易出现改善, 而认知障碍仅有稍微改善, 这表明认知功能和阳性症状之间是相对独立的^[18]。本研究结果也进一步从临床角度支持了额叶功能障碍是阴性症状和认知功能共有生物学基础的观点, 阴性症状和认知功能密切关联。本研究也提示在临床治疗中应积极重视阴性症状的评估和治疗。

疾病稳定时间长者倒背分数高, 说明疾病发作后稳定期时间越长, 言语记忆功能恢复越好, 这一结果与临床印象吻合, 一般来说患者的记忆功能会随病情稳定而逐渐好转。有学者认为绝大多数患者的记忆损害是素质性的^[19], 这些素质性记忆损害指标又可能分为两类, 一类可完全体现素质性损害, 如视觉再生成绩, 与疾病病期关系不大; 另一类是素质性和状态性的记忆损害, 即先天缺陷加疾病发作的损害, 他们会受持续稳定期时间长短的影响, 如数字倒背广度。

患者的受教育年限越长, P300Fz 点 P3 潜伏期越短。一般来说受教育年限长者智商也更高, 国外有研究发现 P300 潜伏期与智商呈负相关^[20], 我国也有研究认为认知功能损害与性别、年龄、文化程度等显著相关^[21]。本研究还发现, 患者发病年龄越早, P300Fz 点 P3 潜伏期越短。Chang 等^[22]也发现随着精神分裂症患者病程的延长, 其 P300Fz 点 P3 波潜伏期延长。儿童大脑正处于生长

发育阶段,发病年龄越早,越容易导致神经精神发育异常和人格异常,大脑对外来信息的感受能力较差,对感觉刺激有关的信息辨别和工作记忆操作的认知过程受损,在P300测验中表现为潜伏期的延长。Bellino等^[23]曾经对96例不同发病年龄的精神分裂症患者进行研究,发现WCST的持续性错误数与发病年龄早成正比,认为早发的精神分裂症患者具有更为严重的认知功能损害。说明患者发病年龄越早,认知功能损害越重。

综上所述,本研究发现儿童青少年期起病精神分裂症患者的阴性症状严重程度以及父母亲文化程度与患者认知功能关联最大,但由于本研究样本量较小,混杂因素较多,今后还需扩大样本量,进一步探讨影响精神分裂症认知功能的其他因素,从而提高精神分裂症患者的认知功能提供理论依据,促进患者的社会功能康复,改善生活质量。

【参 考 文 献】

- [1] Maccabe JH. Population-based cohort studies on premorbid cognitive function in schizophrenia[J]. *Epidemiol Rev*, 2008, 30(2): 77-83.
- [2] Reichenberg A, Weiser M, Rapp MA, et al. Premorbid intra-individual variability in intellectual performance and risk for schizophrenia: a population-based study[J]. *Schizophr Res*, 2006, 85(1-3): 49-57.
- [3] Heinrichs RW, Zakzanis KK. Neurocognitive deficit in schizophrenia: a quantitative review of the evidence [J]. *Neuropsychology*, 1998, 12 (3): 426-445.
- [4] Tsuang MT, Stone WS, Faraone SV. Schizophrenia: a review of genetic studies[J]. *Harv Rev Psychiatry*, 1999, 7(4): 185-207.
- [5] White T, Ho BC, Ward J, et al. Neuropsychological performance in first-episode adolescents with schizophrenia: a comparison with first-episode adults and adolescent control subjects[J]. *Biol Psychiatry*, 2006, 60(5): 463-471.
- [6] 江开达. 精神病学 [M]. 第七版. 北京: 人民卫生出版社, 2013: 44-45.
- [7] 龚耀先, 蔡太生. 中国修订韦氏儿童智力量表手册 [M]. 长沙: 湖南地图出版社, 1993: 178-189.
- [8] 刘哲宁, 赵靖平, 谭伟象, 等. 以阴、阳性症状为主的康复期精神分裂症患者威斯康星卡片分类测验的比较研究 [J]. *中华精神科杂志*, 2006, 31(2): 100-103.
- [9] 彭焱, 李建明, 王健. 精神分裂症 P300 的临床研究进展 [J]. *中国健康心理学杂志*, 2009, 17(3): 363-365.
- [10] Chun J, Karam ZN, Marzinzik F, et al. Can P300 distinguish among schizophrenia, schizoaffective and bipolar I disorders? An ERP study of response inhibition[J]. *Schizophr Res*, 2013, 151(1-3): 175-184.
- [11] Goldberg X, Fatjó-Vilas M, Muñoz MJ, et al. Increased familiarity of intellectual deficits in early-onset schizophrenia spectrum disorders[J]. *World J Biol Psychiatry*, 2012, 13(7): 493-500.
- [12] Touloupoulou T, Goldberg TE, Mesa IR, et al. Impaired intellect and memory: a missing link between genetic risk and schizophrenia? [J]. *Arch Gen Psychiatry*, 2010, 67(9): 905-913.
- [13] Cullen K, Guimaraes A, Wozniak J, et al. Trajectories of social withdrawal and cognitive decline in the schizophrenia prodrome[J]. *Clin Schizophr Relat Psychoses*, 2011, 4(4): 229-238.
- [14] 杨可冰, 陈大春, 张向阳, 等. 利培酮治疗对首发精神分裂症认知功能的影响 [J]. *中国健康心理学杂志*, 2010, 18(8): 897-900.
- [15] Bralet MC, Navarre M, Eskenazi AM, et al. [Interest of a new instrument to assess cognition in schizophrenia: The Brief Assessment of Cognition in Schizophrenia (BACS)][J]. *Encephale*, 2008, 34(6): 557-562.
- [16] White T, Langen C, Schmidt M, et al. Comparative neuropsychiatry: White matter abnormalities in children and adolescents with schizophrenia, bipolar affective disorder, and obsessive-compulsive disorder[J]. *Eur Psychiatry*, 2015, 30(2): 205-213.
- [17] Seidman LJ, Giuliano AJ, Smith CW, et al. Neuropsychological functioning in adolescents and young adults at genetic risk for schizophrenia and affective psychoses: results from the Harvard and Hillside adolescent high risk studies [J]. *Schizophr Bull*, 2006, 32(3): 507-524.
- [18] Guo X, Li J, Wang J, et al. Hippocampal and orbital inferior frontal gray matter volume abnormalities and cognitive deficit in treatment-naïve, first-episode patients with schizophrenia[J]. *Schizophr Res*, 2014, 152(2-3): 339-343.
- [19] Ma X, Wang Q, Sham PC, et al. Neurocognitive deficits in first-episode schizophrenic patients and their first-degree relatives[J]. *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet*, 2007, 144B(4): 407-416.
- [20] Qiu YQ, Tang Y, Chan R, et al. P300 aberration in first-episode schizophrenia patients: a meta-analysis [J]. *PLoS One*, 2014, 9(6): e97794.
- [21] 李晓驯, 刘寰忠, 李泽爱, 等. 儿童精神分裂症认知功能研究 [J]. *临床精神医学杂志*, 2009, 19(2): 370-372.
- [22] Chang WH, Chen KC, Yang YK, et al. Association between auditory P300, psychopathology, and memory function in drug-naïve schizophrenia[J]. *Kaohsiung J Med Sci*, 2014, 30(3): 133-138.
- [23] Bellino S. Relationships of age at onset with clinical features and cognitive functions in a sample of schizophrenia patients [J]. *Clin Psychiatry*, 2004, 65(7): 908-914.

(本文编辑: 邓芳明)