

· 针灸推拿 ·

本文引用:肖慧琼,李冬凤,梁小丽,张雪花,谢莉,周志强,刘学军,李新纯. 氯氮平联合穴位埋线法对精神分裂症顽固性幻听患者的代谢影响及临床疗效[J]. 湖南中医药大学学报,2020,40(8): 981-986.

氯氮平联合穴位埋线法对精神分裂症顽固性幻听患者的代谢影响及临床疗效

肖慧琼,李冬凤,梁小丽,张雪花,谢莉,周志强,刘学军*,李新纯*
(湖南中医药大学临床医学院,湖南长沙410007)

【摘要】目的 研究氯氮平联合穴位埋线对精神分裂症顽固性幻听患者的代谢影响,并探讨临床疗效。**方法** 符合纳入标准的30例健康人作为对照组;60例精神分裂症顽固性幻听患者随机分为氯氮平组(药物组)和穴位埋线联合氯氮平组(针药组),每组30例,患者均接受6周治疗。采用阳性与阴性症状量表(positive and negative syndrome scale, PANSS)、听幻觉量表(auditory hallucinations rating scale, AHRS)、临床疗效总评量表(clinical global impression, CGI)评定各组疗效,采用ELISA法检测各组血清中细胞因子的含量,并且通过UPLC-MS/MS技术检测血清中内源性代谢产物的变化。**结果** 治疗前,药物组与针药组患者PANSS、AHRS、CGI相关评分差异均无统计学意义($P>0.05$);治疗后,两组患者3种量表评分均较治疗前有所降低($P<0.05$),除了药物组的CGI病情严重程度一项治疗前后差异无统计学意义($P>0.05$),且治疗后针药组3种量表评分均较药物组降低($P<0.05$)。治疗前,药物组和针药组血清中IL-1 β 、IL-6、TNF- α 浓度较对照组升高,而IL-2、IL-8浓度较对照组降低,差异均有统计学意义($P<0.05$),药物组和针药组比较只有IL-1 β 的差异有统计学意义($P<0.05$);治疗后,针药组和药物组血清中IL-1 β 、IL-6、TNF- α 水平较治疗前降低,IL-2、IL-8水平较治疗前升高,且差异均有统计学意义($P<0.05$),而药物组与针药组相比只有IL-8差异有统计学意义($P<0.05$)。代谢组学分析表明,与对照组相比,药物组和针药组体内代谢物发生明显变化,发现有4个差异代谢物(柠檬酸、豆蔻酸、胱氨酸、丝氨酸),且两种方案治疗后4个差异代谢物均出现不同程度变化。**结论** 精神分裂症顽固性幻听患者体内存在着代谢异常,氯氮平联合穴位埋线疗法有助于维持人体内细胞因子的水平和调节物质代谢的平衡,临床疗效尚佳,可临床推广应用。

【关键词】 精神分裂症;顽固性幻听;氯氮平;穴位埋线;代谢组学

【中图分类号】R245.9

【文献标志码】B

【文章编号】doi:10.3969/j.issn.1674-070X.2020.08.013

Metabolic Effects and Clinical Efficacy of Clozapine Combined with Acupoint Catgut-Embedding in the Treatment of Schizophrenia Auditory Hallucination

XIAO Huiqiong, LI Dongfeng, LIANG Xiaoli, ZHANG Xuehua, XIE Li, ZHOU Zhiqiang, LIU Xuejun*, LI Xinchun*
(Clinical School, Hunan University of Chinese Medicine, Changsha, Hunan 410007, China)

【Abstract】Objective To observe the metabolic effect of clozapine combined with acupoint catgut-embedding on patients with intractable hallucinations of schizophrenia, and to explore the clinical efficacy. **Methods** In line with the inclusion criteria, 30 healthy people were enrolled as normal group (HC). 60 patients with intractable hallucinations of schizophrenia were randomly divided into a clozapine group (drug group) and acupoint catgut-embedding combined with clozapine group (acupoint-drug group), with 30 cases in each group. The patients were treated for 6 weeks. The scores of positive and negative syndrome scale (PANSS), auditory hallucinations rating scale (AHRS), clinical global impression (CGI) were determined, and contents of serum cytokines in each group were tested by ELISA. Through UPLC-MS/MS technology, the changes of endogenous metabolites in serum were analyzed. **Results** Before treatment, there were no significant difference in PANSS, AHRS and CGI scores between the drug group and acupuncture-drug group ($P>0.05$). After treatment, the scores of all three scales were reduced ($P<0.05$). Except for the severity of CGI in the drug group, there was no difference before and after treatment ($P>0.05$), and the scores of the three scales in the acupuncture-drug group were lower than those in the drug group after treatment ($P<0.05$).

【收稿日期】2019-11-13

【基金项目】湖南省科技创新平台与人才计划(2018SK7002);湖南省自然科学基金(2019JJ80096,2019JJ80028,2019JJ80025);湖南省中医药科研计划项目(201842,201939,201924);湖南省卫生健康委科研计划课题(C2019038)。

【作者简介】肖慧琼,女,副主任医师,主要从事精神分裂症中医药研究。

【通讯作者】* 刘学军,女,主任医师,E-mail:707151907@qq.com;李新纯,女,主任医师,E-mail:2996341032@qq.com。

Before treatment, the level of IL-1 β , IL-6, TNF- α were increased in the drug group and acupuncture-drug group than those in the control group, while the level of IL-2, IL-8 were decreased when compared with the control group. The differences were statistically significant ($P<0.05$). But only IL-1 β had statistically significant difference between the drug group and the acupuncture-drug group ($P<0.05$). After treatment, the level of IL-1 β , IL-6, TNF- α turned to decrease and the level of IL-2, IL-8 turned to increase both in the acupuncture-drug group and the drug group, and the difference was statistically significant ($P<0.05$). But only IL-1 β had statistically significant difference between the drug group and the acupuncture-drug group ($P<0.05$). Metabolomics analysis showed that compared with the control group, the metabolites in the drug group and the acupuncture-drug group changed significantly. Four differential metabolites (citric acid, myristic acid, cystine, serine) were found, and the four differential metabolites changed to varying degrees after treatment with the two regimens. **Conclusion** There are metabolic abnormalities in patients with intractable hallucinations of schizophrenia. Clozapine combined with acupoint catgut-embedding can help maintain the level of cytokines in the body and regulate the balance of substance metabolism. The clinical effect is good, and it can be applied and promoted clinically.

[**Keywords**] schizophrenia; intractable hallucinations; clozapine; acupoint catgut-embedding; metabolomics

精神分裂症是一种复杂的精神疾病,其发病机制和生物学进程至今不明。该病多发于青壮年,尤其集中于16~40岁人群,表现为思维、情感、感知异常^[1]以及紧张症表现和暴力行为。精神分裂症患者中有50%~70%常伴有幻听^[2],经抗精神病药物治疗后,仍然存在一定比例的顽固性幻听症状,给患者的生活带来极大不便。幻听是指在没有相应外部声源的情况下对声音的感官体验^[3],可导致患者出现焦虑、抑郁等不良情绪,严重者可能在幻听的支配下出现伤人、伤己的暴力冲动行为,严重影响了患者的情感、社会功能及社会安全^[4]。幻听的发生机制至今尚不清楚,但相关研究表明,过度焦虑及抑郁、独处、工作成就感降低等都会显著增加精神分裂症患者的幻听频率^[5]。如何对精神分裂症幻听患者进行有效的治疗,为患者、家庭、社会减轻负担,已经成为当今医学界重点研究的课题之一^[6]。氯氮平作为二苯氧氮平类药物,属于一种非典型抗精神病药物^[7]。同时,氯氮平也是临床治疗难治性精神分裂症常用药物,但治疗后临床症状未得到有效缓解的患者仍占总数的三分之一^[8],再加上近年来发现其单独治疗效果极为有限,于是联合针药就成为了临床用药的新思路。本研究利用中医学的穴位埋线法合并氯氮平治疗精神分裂症顽固性幻听,对比单独用药,观察用药后的临床疗效及血清中代谢化合物的变化情况,为精神分裂症顽固性幻听的临床治疗提供新思路。

1 资料与方法

1.1 实验对象

2018年6月至2019年6月在湖南省脑科医院收集符合DSM-IV精神分裂症的诊断标准^[9]的精神分裂症顽固性幻听住院患者60例,其中男32例,女28例,年龄(30.23 \pm 4.31)岁,病程(6.17 \pm 2.03)年。从中随机选取30例为药物组,采取单一药物治疗,其

中男18例,女12例,年龄(29.03 \pm 3.66)岁,病程(6.20 \pm 2.12)年;其余30例为针药组,采取药物和埋穴联合治疗,其中男14例,女16例,年龄(31.43 \pm 4.51)岁,病程(6.03 \pm 1.97)年。性别、年龄和病程分析发现,组内两两相比差异均无统计学意义($P>0.05$),具有可比性。另收集同时期在本院进行健康体检受试者30例为对照组,其中男15例,女15例,年龄(31.57 \pm 3.91)岁。所有研究对象体格检查及实验室检查(心电图、脑电图、血常规、血生化)均正常,排除妊娠及哺乳、药物过敏、酒精类药物依赖患者。所有入组患者获得法定监护人的书面知情同意。

表1 两组患者的一般资料情况

组别	<i>n</i>	性别(男/女,例)	年龄/($\bar{x}\pm s$,岁)	病程/($\bar{x}\pm s$,年)
药物组	30	18/12	29.03 \pm 3.66	6.20 \pm 2.12
针药组	30	14/16	31.43 \pm 4.51	6.03 \pm 1.97
<i>F</i> / χ^2 值		0.086	0.704	0.050
<i>P</i> 值		0.958	0.170	0.950

1.2 治疗方法

1.2.1 对照组 该组不予任何处理。

1.2.2 药物组 该组患者固定于每天早餐后、中餐后及晚餐后0.5 h口服氯氮平片剂(25 mg,湖南洞庭,H43020571)50~100 mg,药物治疗连续6周。

1.2.3 针药组 该组患者在药物组用药的基础上采用穴位埋线法。取穴为听宫、听会穴,将羊肠线剪至0.5 cm长,高压消毒后备用。将一条羊肠线(0[#],金环,YY1116-2002)插入9号针头中,用针灸针(7[#],智象,20160062)作为芯插入针中。患者采取坐立姿势,对患者听宫、听会穴位周围常规消毒,张口取穴,医生右手持针在距穴位中心1 cm处进针,左手推针芯,穿过穴位中心约1 cm处出针将羊肠线埋入两个穴位中,将肠线两端紧贴皮肤剪短,退

出针。每周埋 1 次,其中 1、3、5 周为听宫穴,2、4、6 周听会穴,6 周为 1 个疗程。

1.3 观察指标

1.3.1 问卷法 采用阳性与阴性症状量表(positive and negative syndrome scale, PANSS)^[10],听幻觉量表(auditory hallucinations rating scale, AHRS)^[11]、临床疗效总评量表(clinical global impression, CGI)^[12]分别评估患者精神分裂症严重程度、幻听的严重程度和药物疗效,药物组与针药组治疗前及治疗后各评定 1 次。(1)PANSS 属于他评量表,主要适用于成年精神分裂症患者,包括阳性症状量表 7 个条目,阴性症状量表 7 个条目,以及一般精神病理量表 16 个条目,总共 30 条,量表中的所有项目均按照 1~7 分评分,总分为 30 项总分之和,分值越高,表示患者精神症状越严重。(2)CGI 是用来评定临床疗效的量表,常用于精神科各类疾病的临床治疗及科学研究中,由 3 个分量表组成,分别为病情严重程度、疗效总评以及疗效指数:①病情严重程度分为 7 个等级,1=基本无病,2=极轻,3=轻度,4=中度,5=明显,6=重度,7=极重,反应病情严重程度;②疗效总评由临床医生对患者的疾病与基线状态相比改善或加重的程度进行评定,也分为 7 个等级,1=显著进步,2=进步,3=稍进步,4=无变化,5=稍恶化,6=恶化,7=严重恶化;③疗效指数是疗效分与副作用分的比值。本研究选用 CGI 中的病情严重程度和疗效总评分量表作为研究工具。(3)AHRS 评分分为 10 级,0 级为无症状,10 级症状表现为最严重,主要内容包括声音响度、频率、内容及患者痛苦程度 4 个部分。

1.3.2 血清细胞因子浓度检测 对照组及患者治疗前后,禁食 12 h,于清晨 7 时左右安静状态下使用真空采血管采集 5 mL 静脉血,室温下 3 000 rpm 离心 10 min,取上清液血清分装于 EP 管中,-80 ℃保存,待分析。采用 ELISA 法检测血清中 IL-1 β 、IL-2、IL-6、IL-8、TNF- α 等细胞因子的表达水平,每份血清都进行双份检验,每份做 3 次重复,最后取其平均数据。

1.4 UPLC-MS/MS 技术分析血清中的代谢产物

1.4.1 色谱条件 于-80 ℃冰箱中取出上述冻存的

血浆样品,在 4 ℃条件下解冻。取 100 μ L 血清样品中加入 400 μ L 预冷甲醇/乙腈(1:1,v/v)溶液,涡漩混合 30 s,-20 ℃放置 15 min 后,4 ℃下 13 000 r/min 离心 10 min。离心后取上清液 400 μ L,真空干燥,加入 100 μ L 乙腈水溶液(乙腈:水=1:1,v/v)复溶,涡漩 30 s,4 ℃下 13 000 rpm 离心 10 min,取上清液 5 μ L 备用。ACQUITY UPLCTMBEH_C18 柱(100 mm \times 2.1 mm,1.7 μ m),流速 0.25 mL/min,柱温 40 ℃,样品室温度 4 ℃,进样量 5 μ L,流动相 A:10 mmol/L 醋酸铵水溶液(pH 4.0),流动相 B:乙腈,梯度洗脱:0~2 min,0%~10% B;2~11 min,10%~95% B。

1.4.2 质谱条件 ESI 离子源,正负离子同时检测,代谢谱分析采用全扫描方式,扫描范围 100~1 000 amu,毛细管电压 3.0 kV(ESI⁺),2.9 kV(ESI⁻);锥孔电压 35 V(ESI⁺),25 V(ESI⁻),源温度 120 ℃,去溶剂温度 350 ℃,去溶剂气流速 400 L/h,锥孔反吹气流速 50 L/h。

1.5 数据分析处理

采用 SPSS 17.0 统计学软件进行数据分析,计量资料以“ $\bar{x}\pm s$ ”表示,两组间比较采用两独立样本 *t* 检验,多组间比较采用单因素方差分析,均以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。用 XCMS 软件对代谢物离子峰进行样本检测数据提取,使用 LOESS 方法对数据进行标准化。采用帕累托缩放(Peratoscaling)方法进行归一化,然后应用 Metabo Analyst 3.0 软件进行主成份分析法(PCA),偏最小二乘回归分析(PLS-DA)。根据 VIP 值和 *P* 值统计,筛选潜在生物标志物。

2 结果

2.1 临床疗效比较

药物组与针药组患者治疗前 PANSS、AHRS、CGI 相关评分比较,差异无统计学意义($P>0.05$)。治疗后 PANSS、AHRS、CGI 相关评分针药组较药物组降低,差异均有统计学意义($P<0.05$)。组内比较发现,除了药物组在治疗后 CGI 病情严重程度一项与治疗前差异无统计学意义($P>0.05$),两组 PANSS、AHRS 和针药组的 CGI 病情严重程度差异都具有统计学意义($P<0.05$)。结果见表 2。

表 2 药物组和针药组治疗前后 PANSS、AHRS、CGI 评分比较($\bar{x}\pm s$,分)

组别	<i>n</i>	PANSS		AHRS		CGI 病情严重程度		CGI 疗效总评分	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
药物组	30	69.93 \pm 3.84	62.90 \pm 2.64*	27.50 \pm 2.96	24.30 \pm 2.38*	5.37 \pm 0.87	4.83 \pm 1.00	-	3.10 \pm 0.91
针药组	30	68.30 \pm 2.56	58.13 \pm 3.16*	28.83 \pm 2.95	19.30 \pm 2.42*	5.13 \pm 0.88	4.27 \pm 1.06*	-	2.50 \pm 0.81
<i>t</i> 值		1.873	6.254	-1.525	11.659	1.045	2.207		3.393
<i>P</i> 值		0.071	<0.001	0.140	<0.001	0.305	0.035		0.002

注:与治疗前比较,* $P<0.05$

表3 3组治疗前后血清中细胞因子水平比较($\bar{x}\pm s$)

组别	n	IL-1 β /(ng·mL ⁻¹)		IL-2/(ng·mL ⁻¹)		IL-6/(pg·mL ⁻¹)		IL-8/(pg·mL ⁻¹)		TNF- α /(ng·mL ⁻¹)	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
对照组	30	0.83±0.02	0.83±0.01	0.26±0.06	0.24±0.07	0.19±0.03	0.18±0.03	86.03±3.01	85.87±2.92	1.17±0.04	1.17±0.04
药物组	30	4.17±0.01*	1.14±0.01* [△]	0.13±0.06*	0.25±0.05 [△]	0.34±0.04*	0.21±0.04 [△]	67.53±3.79*	83.29±2.96* [△]	1.41±0.04*	1.18±0.03 [△]
针药组	30	4.20±0.02* [#]	1.13±0.01* [△]	0.14±0.07*	0.24±0.07 [△]	0.34±0.04*	0.21±0.04 [△]	68.87±2.16*	86.60±2.87* [△]	1.42±0.03*	1.17±0.04 [△]
F值		600056.7	7490.52	54.045	6.920	214.332	13.256	516.868	0.181	586.248	1.630
P值		<0.001	<0.001	<0.001	0.060	<0.001	0.660	<0.001	<0.001	<0.001	0.140

注:与对照组比较,* $P<0.05$;与药物组比,[#] $P<0.05$;与治疗前比较,[△] $P<0.05$

2.2 治疗前后血清中多种细胞因子水平比较

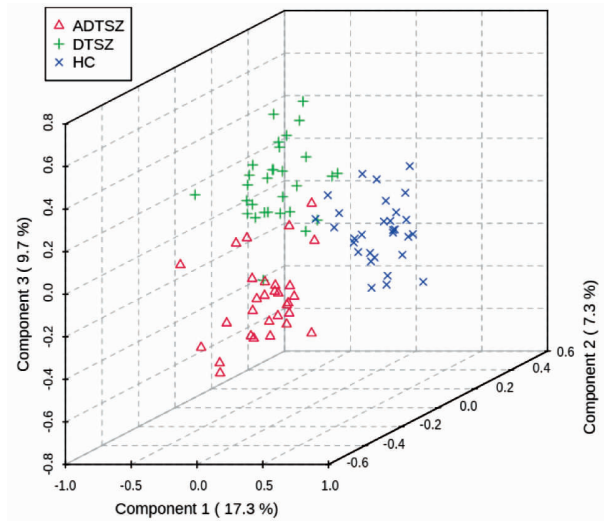
治疗前,药物组和针药组血清中 IL-1 β 、IL-6、TNF- α 浓度较对照组升高,而 IL-2、IL-8 浓度较对照组降低,差异均有统计学意义($P<0.05$),药物组和针药组比较 IL-1 β 差异具有统计学意义($P<0.05$)。治疗后,针药组和药物组血清中 IL-1 β 、IL-6、TNF- α 水平较治疗前降低,IL-2、IL-8 水平较治疗前升高,且所有细胞因子差异均具有统计学意义($P<0.05$),而药物组与针药组相比只有 IL-8 差异具有统计学意义($P<0.05$)。结果见表3。

2.3 代谢化合物主成份分析

对所有样本的总离子色谱图进行可视化检测后,提取所有峰信号强、重复性及稳定性好的数据进行降维处理,初步采用 PCA 方法对对照组、药物组和针药组进行分析。经 UPLC-MS/MS 分析,共检测到 89 个色谱峰,依据各色谱峰的分子离子峰及主要碎片峰的解析,通过数据库搜索、文献对照,获得了 30 个代谢化合物。结果表明,每组样本数据能基本聚在一起,但精神分裂症幻听患者经药物和针药治疗后与对照组相比体内物质代谢已经发生变化,图中表现为空间位置较远,其中 PC1(17.3%),PC2(7.3%),PC3(9.7%)的贡献率相加为(34.3%),说明该模型不稳定,需进行其他多元判别分析。见图1。

2.4 潜在生物标志物筛选

为了进一步探究精神分裂症顽固性幻听患者血清中的潜在生物标志物,对3组血清样本数据进行 PLS-DA 分析,代表模型预测率 $Q^2=0.851$,具有较好的预测能力。图2a表明,对照组、药物组、针药组沿第一主成分方向基本分离,表明3组血清代谢物存在明显差异,从空间位置看来针药组的代谢物差异变化轮廓更接近于对照组。由VIP值(图2b),筛选VIP>1且进行单因素ANOVA方差检验($P<0.05$)(表4)后确定4种差异代谢产物,分别是柠檬酸、胱氨酸、豆蔻酸、色氨酸,作为氯氮平联合穴位埋线治疗精神分裂症顽固性幻听的潜在生物标志物。



注:“ Δ ”针药组(ADTSZ);“+”药物组(DTSZ);“ \times ”对照组(HC);

图1 3组样本主成份分析(PCA)得分

3 讨论

精神分裂症是临床精神科常见病、多发病,对患者的感情、思维、行为及知觉等多方面产生严重影响^[13],幻听是常见症状之一,虽经过抗精神病药物治疗,但仍有25%~30%患者的幻听症状未消失,最终成为顽固性幻听^[14]。氯氮平是临床治疗难治性精神分裂症常用药物^[15],作用于中枢神经的多种神经介质,而表现出多相效应,在临床上有着广泛的应用。因此选择口服氯氮平 and 穴位埋线法结合氯氮平两种方法治疗,通过观察 PANSS、AHRS、CGI 评分量表发现两种方法治疗后分值均有所降低且后者得分更低更接近于健康对照人群水平,说明联合用药的方法疗效要比单一用药更佳。

细胞因子可能会通过参与神经炎症、神经发育障碍、神经递质的变化影响精神分裂症的发生发展^[16]。尤其是一些促炎细胞因子(TNF- α 、IL-1 β 和IL-6)在精神分裂症患者情感、情绪、感知和社会变化相关的神经系统功能调节过程中发挥关键作用^[17]。如高浓度的IL-1 β 进入中枢神经系统,通过刺激IL-6、TNF- α 间接参与精神类疾病病理的发生,并且与精

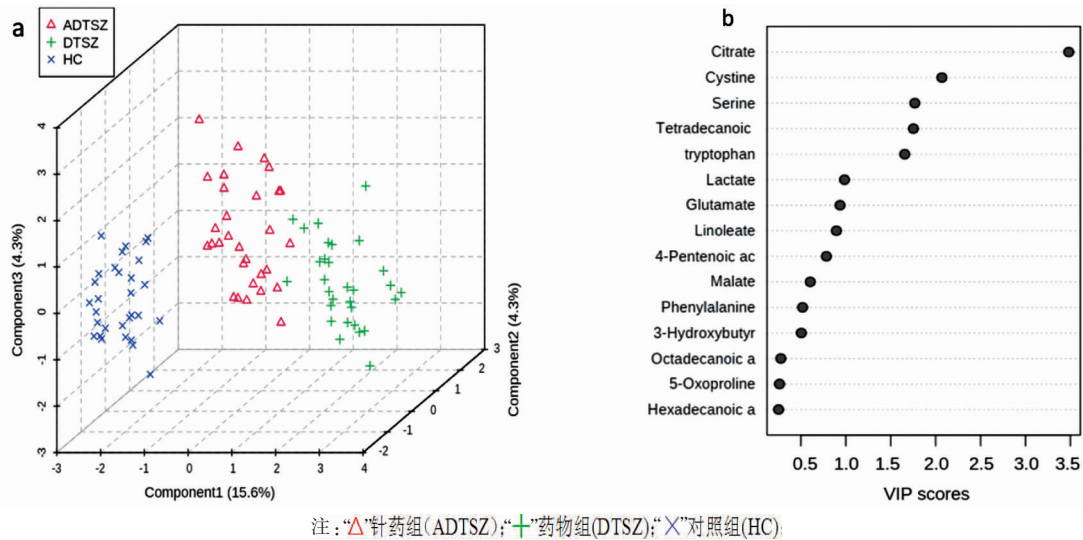


图 2 3 组样本主成份分析(PLS-DA)得分图和 VIP 图

表 4 3 组样本间差异代谢物

代谢物	VIP	F 值	P 值
柠檬酸	3.4815	423.000	1.511E-45
胱氨酸	2.0702	327.530	3.199E-41
豆蔻酸	1.7522	54.886	1.201E-12
色氨酸	1.6561	76.408	2.560E-17

神分裂症的起源相关^[18]。对精神分裂症患者和正常对照组的脑组织进行荧光定量 PCR、Western blot 及免疫组化实验,证明 IL-8 也可能参与了精神分裂的病理生理变化^[19]。本研究检测了 IL-1β、IL-2、IL-6、IL-8、TNF-α 的含量,对照组与药物组、针药组在治疗前差异具有统计学意义,治疗后 IL-1β、IL-2、IL-6、IL-8 呈现恢复趋势,从而证明以上细胞因子可能参与了精神分裂症顽固性幻听发生的过程。

在临床上,精神分裂症患者代谢综合征的发生率显著高于普通人群,提示精神分裂症可能是一种全身系统性疾病^[20]。推测该病可能与患者体内各种代谢途径相关,如脂肪酸代谢^[21]、糖代谢^[22]、氨基酸代谢途径^[23]、类固醇代谢途径^[24-25]。

柠檬酸是三羧酸循环的中间代谢产物,其浓度的变化提示了精神分裂症幻听病人的三羧酸循环存在一定问题,这关系到人体正常的糖类代谢,间接说明患者体内糖代谢处于相对较高的状态,提示大脑的能量需求在提高,或者正常的血糖跨膜运输受阻^[26]。在联合针药的情况下,患者体内柠檬酸浓度出现下降,说明该方法能够缓解不平衡的糖代谢,减轻病人症状。氨基酸代谢物方面,胱氨酸是合成谷胱甘肽的重要原料之一,在大脑皮层,谷胱甘肽还可以被释放到胞外空间^[27],因此可能参与调节神经活动,或行

使着神经递质的功能^[28],这些途径都有可能参与精神分裂症幻听的发生。本研究发现,经药物和针药合用两种方法治疗后精神分裂症顽固性幻听患者血清中胱氨酸的浓度有所回升。这一现象也提示了胱氨酸可以作为精神分裂症顽固性幻听的代谢标志物。另外,脂肪酸代谢异常也会导致精神分裂症发生认知障碍^[29],本研究中发现中豆蔻酸浓度经药物和针药治疗后,浓度逐渐升高,该物质主要参与人体脂类代谢,因此证实脂类代谢异常也与精神分裂症顽固性幻听症状相关。色氨酸代谢途径包含 5-羟色胺(5-HT)的生成和降解,5-HT 是精神分裂症核心的假说。Yao 等^[30]研究发现,与正常人群相比,精神分裂症患者体内乙酰 5-HT/色氨酸的比值出现上升,而乙酰 5-HT 是由 5-HT 转化而来的。本研究发现精神分裂症幻听者经药物和针药治疗后,色氨酸浓度仍然处在较高水平,还没有回归正常的趋势,所以该物质是否能在后续治疗中应用还有待进一步研究。通过单一用药和氯氮平联合穴位埋线的共同作用后,这些代谢产物在患者体内都出现了不同程度的变化,说明这两种治疗方法对病患都起到了一定作用。不足的是本研究筛选到的差异代谢物较少,需要后续进一步扩大实验样本加以验证。

综上所述,本研究通过 UPLC-MS/MS 代谢组学技术并结合多元统计分析方法在单一用药和联合用药的精神分裂症顽固性幻听患者体内寻找到 4 个潜在生物标志物,并结合酶联免疫反应和量表评分对单一用药和联合针药的疗效进行评估,发现针药联用方法疗效更好,以期后续对于该疾病的研究提供新的思路和临床治疗手段。

参考文献

- [1] MATOS G, GUARNIERO F B, HALLAK J E, et al. Schizophrenia, the forgotten disorder: The scenario in Brazil[J]. *Revista Brasileira De Psiquiatria*, 2015, 37(4): 269–270.
- [2] 权文香, 乔宏, 赵志宇, 等. 低频重复经颅磁刺激治疗精神分裂症患者的顽固性幻听[J]. *中国心理卫生杂志*, 2012, 26(3): 204–208.
- [3] DOUCET G E, LUBER M J, BALCHANDANI P, et al. Abnormal auditory tonotopy in patients with schizophrenia[J]. *Nature Partner Journal Schizophrenia*, 2019, 5(1): 16.
- [4] 王星星, 施忠英. 精神分裂症患者幻听症状管理的研究进展[J]. *中华护理杂志*, 2018, 53(11): 1395–1398.
- [5] BIVIN J B, GANDHI S, JOHN J P. Patterns of auditory verbal hallucination among patients diagnosed with chronic schizophrenia[J]. *International Journal of Nursing Education*, 2014, 6(1): 117–121.
- [6] 颜建辉. 氯氮平合并齐拉西酮胶囊与单用氯氮平治疗精神分裂症的临床对照研究[J]. *中外医学研究*, 2011, 9(24): 56–57.
- [7] 郭军波. 氯氮平治疗精神分裂症引发代谢综合征的危险因素[J]. *医疗装备*, 2018, 31(5): 124–125.
- [8] 龚发金, 余斌, 卢和丽, 等. 低频重复经颅磁刺激治疗急性期精神分裂症幻听的疗效及安全性研究[J]. *现代预防医学*, 2012, 39(1): 176–179.
- [9] MARDER S R, CANNON T D. Schizophrenia[J]. *The New England Journal of Medicine*, 2019, 381(18): 1753–1761.
- [10] ANDERSON A E, MARDER S, REISE S P, et al. Bifactor modeling of the positive and negative syndrome scale: Generalized psychosis spans schizoaffective, bipolar, and schizophrenia diagnoses[J]. *Schizophrenia Bulletin*, 2018, 44(6): 1204–1216.
- [11] ZHANG Y L, LIANG W, YANG S C, et al. Repetitive transcranial magnetic stimulation for hallucination in schizophrenia spectrum disorders: A meta-analysis[J]. *Neural Regeneration Research*, 2013, 8(28): 2666–2676.
- [12] BAYTUNCA B, KALYONCU T, OZEL I, et al. Early onset schizophrenia associated with obsessive-compulsive disorder[J]. *Clinical Neuropharmacology*, 2017, 40(6): 243–245.
- [13] 乔颖, 李华芳. 基于 HPLC-MS 代谢组学技术的女性首发精神分裂症机制研究[J]. *中国实用神经疾病杂志*, 2015, 18(3): 1–3.
- [14] 陈立勇, 姚宏波, 李雪晶. CBT 治疗精神分裂症顽固性幻听疗效的对照研究[J]. *齐齐哈尔医学院学报*, 2015, 36(14): 2063–2065.
- [15] 丁金伯, 董爱丽. 氯氮平联合重复经颅磁刺激治疗难治性精神分裂症疗效及量表评分分析[J]. *中国药业*, 2017, 26(1): 54–56.
- [16] 冉柳毅, 姜红燕, 许秀峰. 精神分裂症患者细胞因子研究新进展[J]. *精神医学杂志*, 2015, 28(2): 156–158.
- [17] RAMÍREZ-JIRANO L J, VELASCO-RAMÍREZ S F, PÉREZ-CARRANZA G A, et al. Cytokines and nervous system: Relationship with schizophrenia[J]. *Revista Medica Del Instituto Mexicano Del Seguro Social*, 2019, 57(2): 107–112.
- [18] SÖDERLUND J, SCHRÖDER J, NORDIN C, et al. Activation of brain interleukin-1 β in schizophrenia[J]. *Molecular Psychiatry*, 2009, 14(12): 1069–1071.
- [19] XU L, QI X, ZHU C, et al. Activation of IL-8 and its participation in cancer in schizophrenia patients: New evidence for the autoimmune hypothesis of schizophrenia[J]. *Neuropsychiatric Disease and Treatment*, 2018, 14: 3393–3403.
- [20] 乔颖, 盛建华, 李华芳. 精神分裂症代谢组学研究进展[J]. *中国临床药理学杂志*, 2014, 23(3): 195–198.
- [21] HE Y, YU Z, GIEGLING I, et al. Schizophrenia shows a unique metabolomics signature in plasma[J]. *Translational Psychiatry*, 2012, 2: e149.
- [22] HOLMES E, TSANG T M, HUANG J T, et al. Metabolic profiling of CSF: Evidence that early intervention may impact on disease progression and outcome in schizophrenia[J]. *PLoS Medicine*, 2006, 3(8): e327.
- [23] YANG J, CHEN T, SUN L, et al. Potential metabolite markers of schizophrenia[J]. *Molecular Psychiatry*, 2013, 18(1): 67–78.
- [24] CONDRAY R, DOUGHERTY G G, KESHAVAN M S, et al. 3-Hydroxykynurenine and clinical symptoms in first-episode neuroleptic-naïve patients with schizophrenia[J]. *The International Journal of Neuropsychopharmacology*, 2011, 14(6): 756–767.
- [25] DAVISON J, O’GORMAN A, BRENNAN L, et al. A systematic review of metabolite biomarkers of schizophrenia[J]. *Schizophrenia Research*, 2018, 195: 32–50.
- [26] 杨景雷. 精神分裂症的体液代谢组学研究[D]. 上海: 上海交通大学, 2011.
- [27] ZÄNGERLE L, CUÉNOD M, WINTERHALTER K H, et al. Screening of thiol compounds: Depolarization-induced release of glutathione and cysteine from rat brain slices[J]. *Journal of Neurochemistry*, 1992, 59(1): 181–189.
- [28] JANÁKY R, OGITA K, PASQUALOTTO B A, et al. Glutathione and signal transduction in the mammalian CNS[J]. *Journal of Neurochemistry*, 1999, 73(3): 889–902.
- [29] CHUNG Y C, CUI Y, SUMIYOSHI T, et al. Associations of fatty acids with cognition, psychopathology, and brain-derived neurotrophic factor levels in patients with first-episode schizophrenia and related disorders treated with paliperidone extended release[J]. *Journal of Psychopharmacology (Oxford, England)*, 2017, 31(12): 1556–1563.
- [30] YAO J K, DOUGHERTY G G Jr, REDDY R D, et al. Altered interactions of tryptophan metabolites in first-episode neuroleptic-naïve patients with schizophrenia[J]. *Molecular Psychiatry*, 2010, 15(9): 938–953.

(本文编辑 匡静之)