

·临床研究·

本文引用: 李琪, 周志强, 杨栋, 梁小丽, 王强, 石璐, 杨萍, 刘学军. 基于代谢组学分析精神分裂症不同证型的生物学标志物[J]. 湖南中医药大学学报, 2023, 43(3): 538-549.

基于代谢组学分析精神分裂症不同证型的生物学标志物

李琪¹, 周志强², 杨栋², 梁小丽², 王强², 石璐², 杨萍^{2*}, 刘学军^{2*}

1. 衢州市第三医院, 浙江 衢州 324003; 2. 湖南省脑科医院, 湖南 长沙 410000

[摘要] **目的** 分析精神分裂症(schizophrenia, SZ)患者不同证型的代谢物差异性, 研究其不同中医证型潜在标志物, 为其辨证分型提供依据。**方法** 纳入2019年10月至2020年10月在湖南省脑科医院精神科住院的不同证型SZ患者53例, 分为痰气郁结组($n=24$)、阴虚火旺组($n=15$)、心脾两虚组($n=14$); 同时纳入20例健康者为对照组。使用阳性与阴性症状量表(positive and negative syndrome scale, PANSS)评定症状程度, 采用超高效液相色谱-高分辨质谱联用(ultra-high performance liquid chromatography-high resolution mass spectrometry, UPLC-MS)技术分析SZ痰气郁结、阴虚火旺、心脾两虚证患者血浆代谢产物差异, 进行多维统计分析, 筛选差异代谢物。**结果** 与对照组比较, SZ患者差异代谢物主要涉及氨基酸及脂类等代谢通路。与阴虚火旺组比较, 痰气郁结组3-羟基丁酸、天冬酰胺表达上调, 心脾两虚组别胆酸、胆酸表达下调($P<0.05$)。**结论** SZ患者氨基酸及脂类的代谢存在异常。3-羟基丁酸、天冬酰胺、胆酸、别胆酸表达水平可作为阴虚火旺证的诊断分型指标。

[关键词] 精神分裂症; 证型; 超高效液相色谱-高分辨质谱联用; 代谢组学; 差异代谢物

[中图分类号] R25

[文献标志码] A

[文章编号] doi:10.3969/j.issn.1674-070X.2023.03.024

Analysis of biomarkers of different pattern types of schizophrenia based on metabonomics

LI Qi¹, ZHOU Zhiqiang², YANG Dong², LIANG Xiaoli², WANG Qiang², SHI Lu², YANG Ping^{2*}, LIU Xuejun^{2*}

1. The Third Hospital of Quzhou, Quzhou, Zhejiang 324003, China; 2. Hunan Provincial Brain Hospital, Changsha, Hunan 410000, China

[Abstract] **Objective** To analyze metabolite differences of different pattern types in patients with schizophrenia (SZ) and to identify the potential markers of different TCM pattern types, and to provide scientific basis for pattern identification. **Methods** A total of 53 participants with schizophrenia hospitalized from October 2019 to October 2020 in Psychiatry Department of Hunan Provincial Brain Hospital were divided into phlegm-qi stagnation group ($n=24$), yin deficiency leading to fire hyperactivity group ($n=15$), and heart-spleen deficiency group ($n=14$). The control group included 20 healthy participants. The degree of symptoms was evaluated by positive and negative symptom scale (PANSS), and ultra-high performance liquid chromatography-high resolution mass spectrometry (UPLC-MS) was used to analyze the differences of plasma metabolites of the phlegm-qi stagnation group, yin deficiency leading to fire hyperactivity group, and heart-spleen deficiency group. Multidimensional statistical analysis was performed to screen differential metabolites. **Results** Compared with the control group, the differential metabolites of SZ patients mainly include the metabolic pathways involving amino acids and lipids. Compared with the yin deficiency and fire excess group, the expression of 3-hydroxybutyric acid and asparagine in the phlegm-qi stagnation group was up-regulated, and the expression of cholic acid and allocholic acid in the heart-spleen deficiency group was down-regulated ($P<0.05$). **Conclusion** The metabolism of

[收稿日期] 2022-12-05

[基金项目] 湖南省卫生健康委科研计划项目(20201050, D202319017874, 20200599); 湖南省自然科学基金科卫联合项目(2019JJ80025); 湖南省中医药科研计划项目(202032); 湖南省创新研发项目(2019875-25); 湖南省重点研发项目(2020SK2123)。

[第一作者] 李琪, 女, 硕士研究生, 研究方向: 中西医结合精神病学。

[通信作者] * 杨萍, 女, 博士研究生, 硕士研究生导师, 副主任医师, E-mail: cuteping12384@126.com; 刘学军, 女, 硕士, 硕士研究生导师, 主任医师, E-mail: 707151907@qq.com。

amino acids and lipids in SZ patients is abnormal. The expression levels of 3-hydroxybutyric acid, valyl-asparagine, cholic acid and allocholic acid can be used as the diagnostic classification index of yin deficiency leading to fire hyperactivity pattern.

[**Keywords**] schizophrenia; pattern type; ultra-high performance liquid chromatography-high resolution mass spectrometry; metabolomics; differential metabolites

精神分裂症(schizophrenia, SZ)是一种以幻觉、妄想等阳性症状,以情感淡漠等阴性症状及行为怪异紊乱为主要表现的精神障碍^[1]。有研究提示,SZ的终生患病率约为1%,且SZ患者的平均预期寿命比普通人群约短15年,终身自杀死亡风险为5%~10%^[2]。

SZ在中医学归属于“癫狂”范畴,中医学认为SZ发病主要因气机逆乱,神机失用所致,癫狂分为癫证及狂证,癫则以精神抑郁、表情淡漠、沉默痴呆、静而少动等阴性症状为主,狂则以躁动不安、喧扰不宁、毁物打骂、动而多怒等阳性症状为主要表现^[3]。SZ的中医辨证主要以接诊医师的个人判断为准,鲜有可量化的客观指标作为证候判定标准,不利于该领域中医药科研的发展和应。

代谢组学源自20世纪90年代,采用色谱-质谱联用技术、核磁共振等技术,对生物体内源性代谢物进行定性和定量分析,并筛选出具有特异性的生物标志物,具有全面、高效等优点,有利于对疾病进行快速及精准的诊断,并高度契合中医证型在整体观念层面的观点,广泛用于研究中医辨证分型的本质^[4-5]。有研究提示,SZ的差异代谢物主要涉及糖代谢、氨基酸代谢和脂代谢,其通路主要与丙氨酸、天冬氨酸、谷氨酸代谢及三羧酸循环相关^[6]。然而,关于中医证型的代谢组学研究以消化道疾病、心血管疾病及内分泌代谢疾病等较为常见,少有涉及精神类疾病^[7]。因此,本研究使用代谢组学技术对SZ不同证型代谢物差异进行分析,以期寻找SZ中医辨证分型的客观支持依据。

本研究采用多元变量统计分析法筛选出健康者与SZ不同证型患者的差异代谢物,并分析代谢通路变化规律,使用超高效液相色谱-高分辨质谱联用(ultra-high performance liquid chromatography-high resolution mass spectrometry, UPLC-MS)技术测定健康者及SZ不同证型患者血浆代谢组学数据^[8]。探讨SZ患者代谢机制,为临床SZ患者诊断及辨证分型提供科学依据,探索代谢组学在精神疾病的辨证分型中的作用。

1 资料与方法

1.1 研究对象

纳入2019年10月至2020年10月在湖南省脑科医院精神科住院的53例SZ患者,分为痰气郁结组($n=24$)、阴虚火旺组($n=15$)、心脾两虚组($n=14$);同时纳入湖南省脑科医院体检中心健康者20例为对照组。本研究已通过湖南省脑科医院伦理审批,伦理编号为K2018020,已将试验情况告知所有参与者及其家属并获得同意。

所有受试者均为湖南人,均以谷类为主食,进食中等量水果、蔬菜及少量肉类,食用植物油。近两周否认有药物使用史,否认烟、酒使用史。取样前72 h避免剧烈运动,避免熬夜等不规则的作息节律。取样前24 h,禁果汁饮品、含有奶酪的食物、含咖啡因的食物或饮料。

1.2 诊断标准

(1)西医诊断标准参照《疾病和有关健康问题的国际统计分类》第10次修订本中关于SZ的诊断标准^[9];(2)中医诊断参照《中医病症诊断与疗效标准》中癫病的诊断标准^[10],中医辨证分型为痰气郁结证、阴虚火旺证、心脾两虚证。

1.3 纳入标准

(1)符合西医诊断标准及中医诊断标准;(2)年龄18~60岁;(3)能配合完成所有量表;(4)获得法定监护人的书面知情同意。

1.4 排除标准

(1)伴脑器质性疾病或伴有精神发育迟滞及其他严重躯体疾病者;(2)社会功能严重衰退或因精神病性症状不能合作者;(3)伴有高脂血症、糖尿病、甲状腺疾病及其他内分泌疾病者;(4)正在进行心理治疗者。

1.5 主要试剂及仪器

甲醇、乙腈(德国CNW科技公司,批号:67-56-1、75-05-8);乙酸铵(美国Sigma Aldrich试剂公司,批号:631-61-8);氨水(赛默飞世尔科技有限公司,批

号:1336-21-6)。

超高效液相色谱仪、高分辨质谱、离心机(赛默飞世尔科技有限公司,型号:Vanquish、Q Exactive HFX、Heraeus Fresco17);超声仪(深圳市雷德邦电子有限公司,型号:PS-60AL)。

1.6 指标检测

1.6.1 行为学观察 使用阳性与阴性症状量表(positive and negative syndrome scale, PANSS)评估SZ患者精神症状的严重程度,包括阳性量表7项、阴性量表7项、一般症状量表16项,按1~7级评分,总分为210分,分数越高代表症状越重^[11]。

1.6.2 样品采集及处理 进行中医辨证分型后第2天早晨6:00收集患者空腹静脉血,对照组入组后采集空腹静脉血进行代谢组学检测。具体步骤:EDTA采血管取受试者肘静脉血5 mL,立即离心(4 ℃、3500 r/min,离心半径8.6 cm)15 min。移取样品至EP管中,于-80 ℃保存。样品制备:样品解冻后移取100 μL至EP管中,加入甲醇-乙腈(1:1)400 μL,混匀30 s,予超声冰水浴持续10 min,完成后于-40 ℃静置1 h。检测品制备:将制备好的样品取出解冻,4 ℃、12 000 r/min离心15 min(离心半径8.6 cm)后取上清液上机检测,同时等量吸取所有样品上清液混合成质控(quality control, QC)样品上机检测^[12]。

1.6.3 样品检测 通过Waters ACQUITY UPLCBEH Amide(2.1 mm×100 mm,1.7 μm)液相色谱柱对目标化合物进行色谱分离。液相色谱A相为水相,含25 mmol/L乙酸铵和25 mmol/L氨水,B相为乙腈。样品盘温度4 ℃,进样体积2 μL,样本流速0.5 mL/min。

用质谱仪在控制软件的控制下进行一级、二级质谱数据的采集^[13]。详细参数如下:鞘气为30 Arb;辅助气为25 Arb;离子传输管温度为350 ℃;全扫分辨率为60 000;二级分辨率为7500;NCE模式下碰撞能为10、30、60 eV;电离电压为3.6 kV(正极)或-3.2 kV(负极)。

1.7 数据处理及统计学分析

使用自主编写的R程序包(内核为XCMS)进行峰识别、峰提取、峰对齐和积分等处理,数据处理后,进行中心化格式化处理和自动建模分析,包括无监

督主成分分析(PCA)、有监督正交偏最小二乘法判别分析(OPLS-DA)、单维统计分析,然后与BiotreeDB(V2.1)自建二级质谱数据库匹配进行物质注释,Cutoff值设为0.3^[12,14]。

采用SPSS 21.0统计学软件进行数据分析。计量资料以“ $\bar{x}\pm s$ ”表示,满足正态性及方差齐性者采用单因素方差分析及多重比较,不满足正态性者,采用多样本秩和检验;计数资料采用卡方检验。以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 各组一般情况及PANSS量表评分比较

与对照组相比,SZ各组年龄、病程及PANSS评分差异均无统计学意义($P>0.05$)。详见表1。

表1 各组一般情况及PANSS量表评分比较($\bar{x}\pm s$)

组别	n	年龄/岁	病程/月	PANSS评分/分
对照组	20	33.75±2.09	-	-
痰气郁结组	24	30.04±1.35	68.72±15.05	96.84±1.11
阴虚火旺组	15	29.53±2.01	64.00±16.20	96.27±1.23
心脾两虚组	14	29.14±2.49	82.57±24.32	93.64±0.10

2.2 各组血清样本总离子图比较

结果提示仪器保留时间重现性较好,从离子流图可以看出不同组别之间的差异,但具体差异仍需进一步分析。详见图1—2。

2.3 质量监测

在样品检测中实时对QC样品进行检测,以评价分析系统的稳定性,确保数据的质量。结果提示,QC样本紧密聚集,表明分析方法稳定,具有良好的可重复性。详见图3。

2.4 多元变量统计分析

各组血浆样品经LC-MS分析得到数据,采用PCA分析各组血浆的代谢谱图,获得散点分布图,对照组与痰气郁结组、阴虚火旺组、心脾两虚组样本之间表现出一定的分离趋势。详见图4。

基于PCA模型及PLS模型分析,因结果可能会受到相关变量影响,导致其有差异的变量会分散至其他主成分之上,故使用OPLS-DA方法行进一步分析。结果提示OPLS-DA模型对受试者代谢物差异的预测能力较好。从OPLS-DA得分图横坐标可看出组间的差异。详见图5。

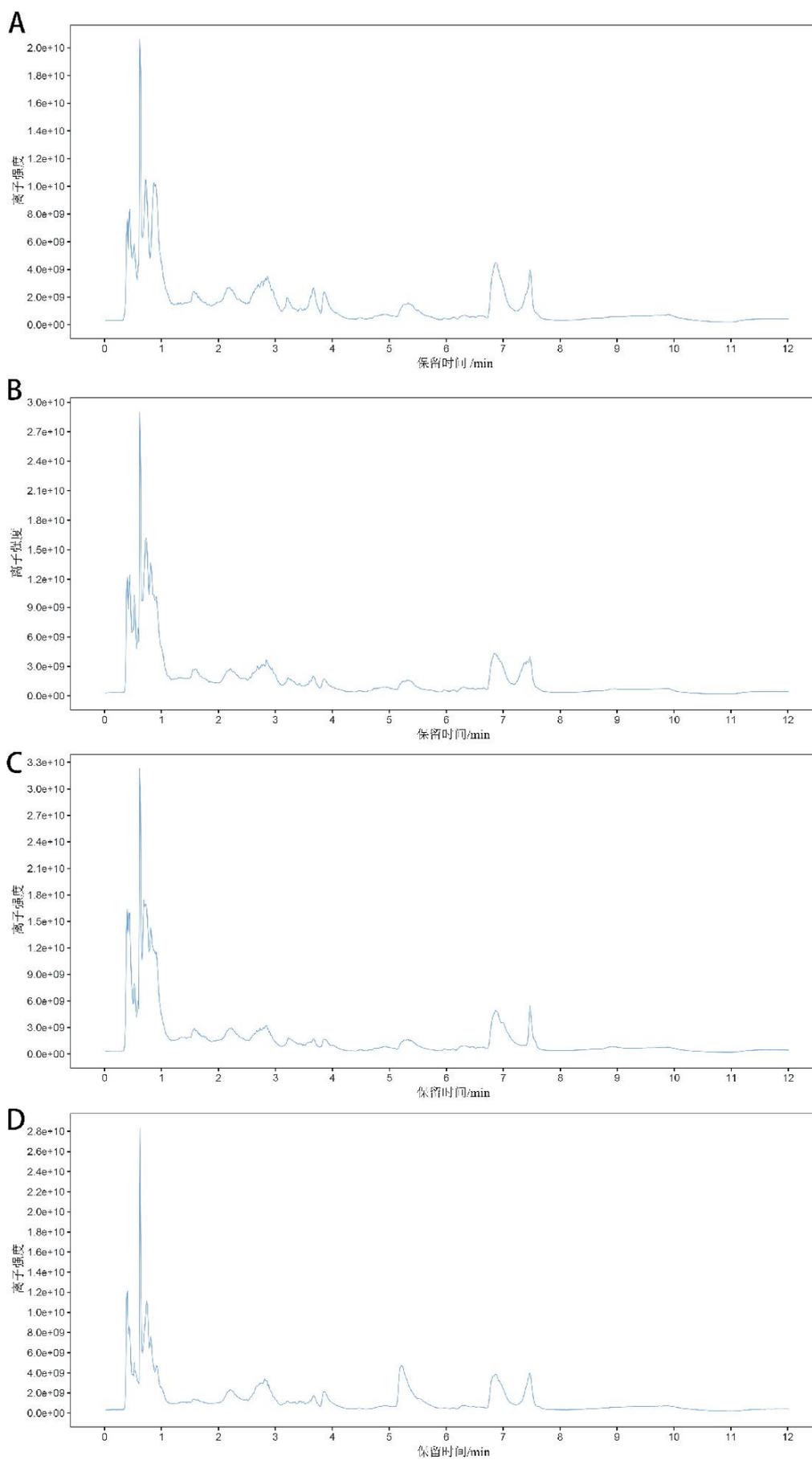


图1 负离子模式下总离子流图

注:A.痰气郁结组;B.阴虚火旺组;C.心脾两虚组;D.对照组。

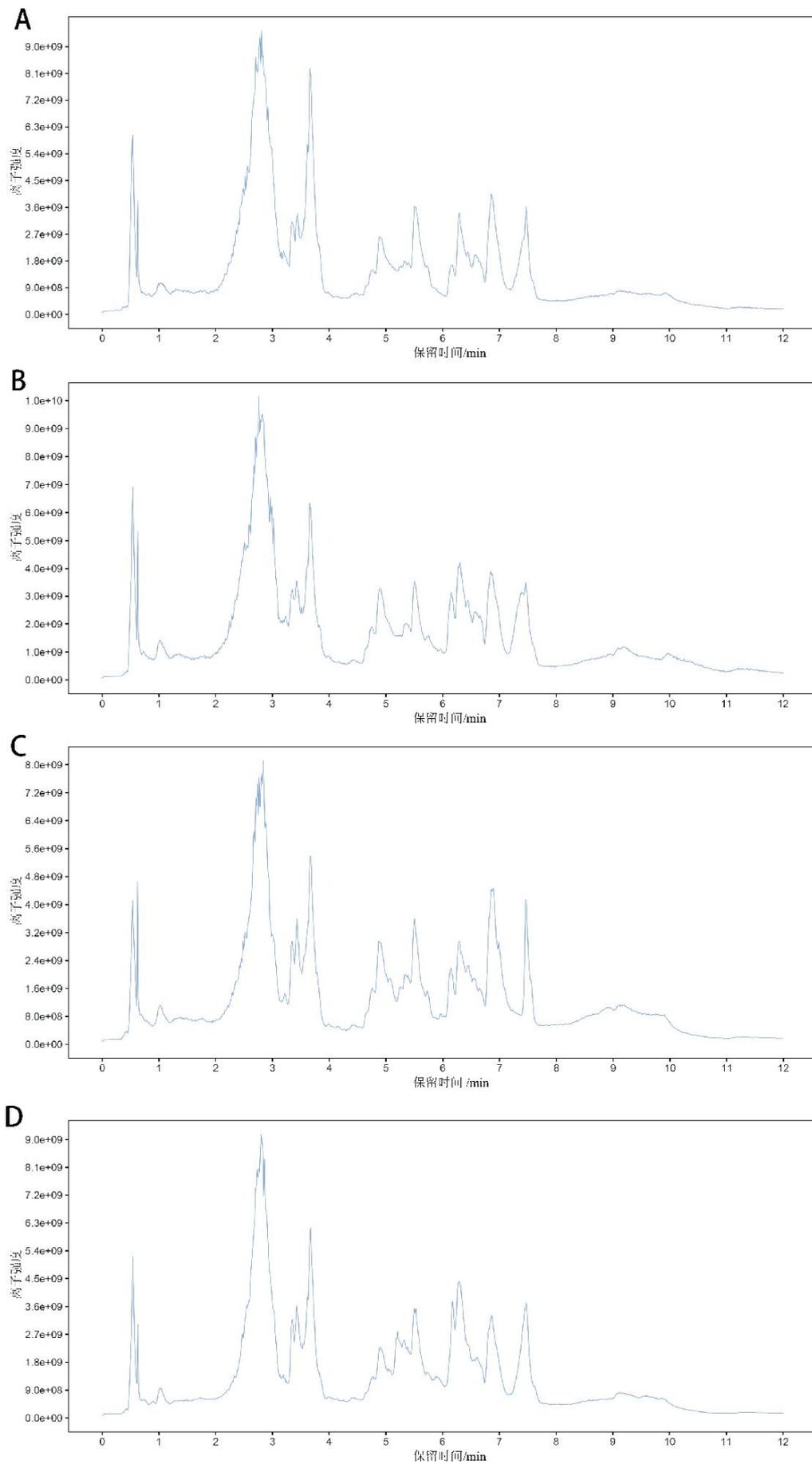


图2 正离子模式下总离子流图

注:A.痰气郁结组;B.阴虚火旺组;C.心脾两虚组;D.对照组。

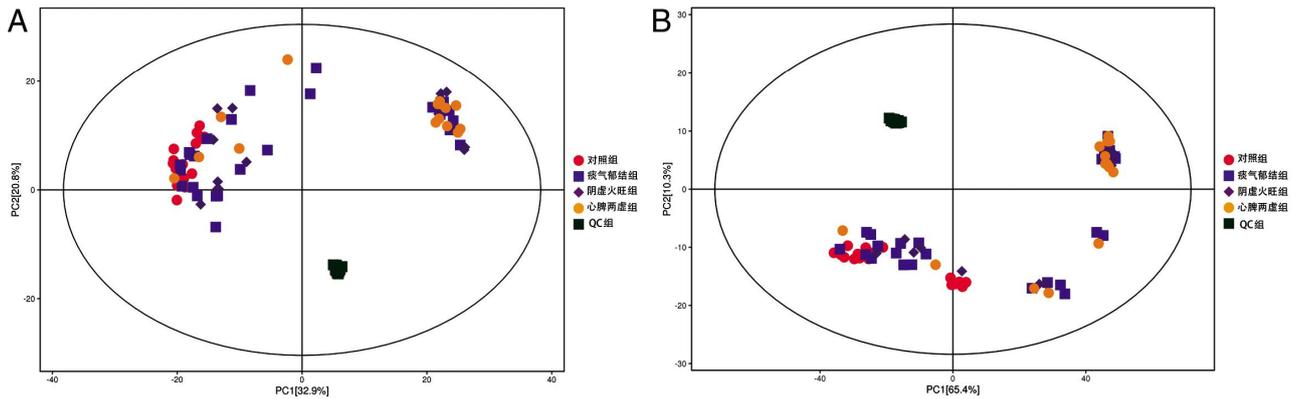


图3 QC样品二维PCA得分图

注:A.负离子模式下PCA得分图;B.正离子模式下PCA得分图。绿色代表QC样品。

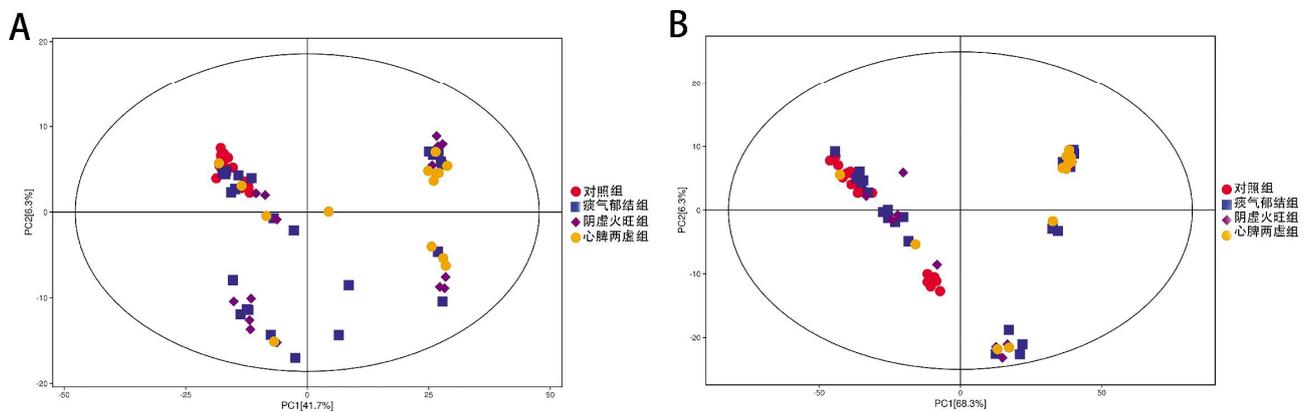


图4 各组血浆样品PCA平面得分图

注:A.负离子模式下PCA得分图;B.正离子模式下PCA得分图。

通过7折交叉验证得到 R^2Y (模型对分类变量Y的可解释性)、 R^2X (模型对分类变量X的可解释性)和 Q^2 (模型的可预测性),用置换检验方法可随机改变分类变量Y的排列顺序,多次(200次)建立对应的OPLS-DA模型以获取随机模型的 R^2 和 Q^2 值。此方法在避免检验模型的过拟合以及评价模型的统计显著性上有重要作用^[8,15]。对照组与SZ各组对比模型图及其 R^2 值和 Q^2 值表明该模型不存在过拟合,可靠性良好。详见图6、表2。

2.5 单变量统计分析

采用学生t检验 $P < 0.05$ 的标准,同时满足OPLS-DA模型中第一主成分的变量投影重要度(VIP)大于1的条件,选出不同组别间差异代谢物(即同时满足 $VIP > 1, P < 0.05$)^[13]。以各组间样本代谢物浓度的差异倍数(fold change, FC)来评价SZ患者痰气郁结组、阴虚火旺组、心脾两虚组与对照组间代谢物变化的显著性。 $FC > 1$ 说明代谢物显著上调(火山图红色圈),反之,则提示代谢物显著下调(火山图蓝色圈)。

详见图7。

通过分析提示所得到的差异代谢物在不同组间存在相似或相反的表达特征,并对所得到的差异代谢物进行聚类分析,分别得到对照组与SZ不同组别的热图(见图8)。结果表明,对照组与痰气郁结组、阴虚火旺组、心脾两虚组分两类聚集,代谢物筛选合理。

2.6 差异代谢物筛选

以 $VIP > 2, P < 0.001, FC > 2$ 或 < 0.2 为筛选条件,与对照组比较,SZ患者血浆中共筛选出8个差异代谢物(正离子模式6个,负离子模式2个)。苯乙酰甘氨酸、N-乙酰基-D-丝氨酸、甘油-L-脯氨酸、N-亚硝基-L-脯氨酸、L-阿拉伯糖醇、甘氨酸-L-丙氨酸代谢物均上调,牛磺酸下调。详见表3。

2.7 差异代谢物的代谢通路分析

被筛选出的差异代谢物在PubChem、KEGG等相关数据库进行映射,在成功匹配差异代谢物信息后,搜索对应物种Homo sapiens(human)通路数据

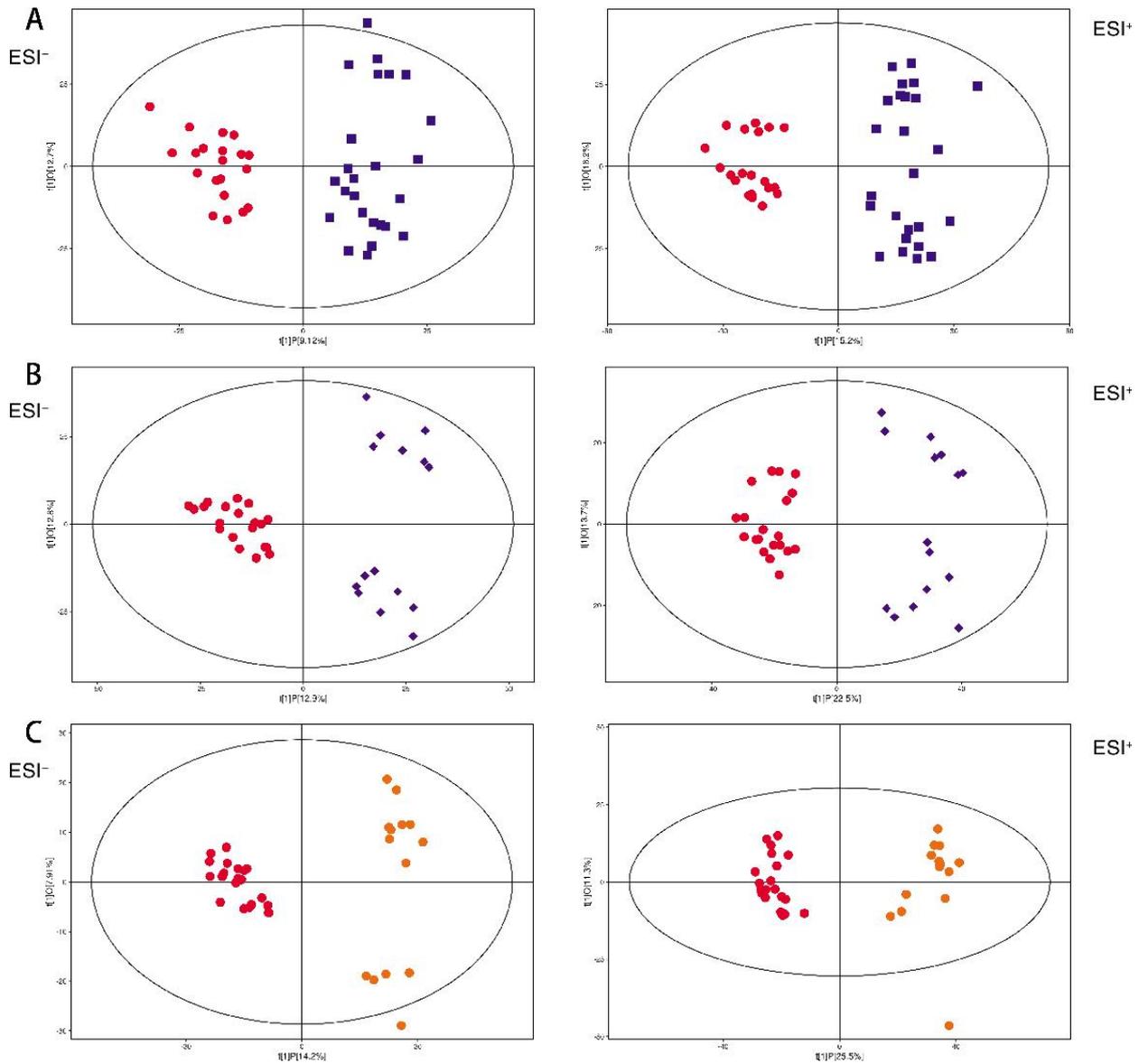


图 5 各组血浆样品 OPLS-DA 平面得分图

注:A.对照组与痰气郁结组;B.对照组与阴虚火旺组;C.对照组与心脾两虚组。红色代表对照组,蓝色代表痰气郁结组,紫色代表阴虚火旺组,黄色代表心脾两虚。

表 2 不同组别对比 OPLS-DA 模型 R^2X 、 R^2Y 与 Q^2 值

对比组	R^2X 值	R^2Y 值	Q^2 值	模式
痰气郁结组-对照组	0.287	0.926	0.801	ESI ⁺
阴虚火旺组-对照组	0.302	0.925	0.732	ESI ⁺
心脾两虚组-对照组	0.313	0.964	0.782	ESI ⁺
痰气郁结组-对照组	0.218	0.902	0.716	ESI ⁻
阴虚火旺组-对照组	0.257	0.904	0.663	ESI ⁻
心脾两虚组-对照组	0.221	0.958	0.675	ESI ⁻

库,进一步分析其代谢通路。通过对对照组与 SZ 患者差异代谢物通路的富集、拓扑分析,继而对差异代谢物的通路行进一步挑选,选出与差异代谢物具有相关性的代谢通路。

以 $P < 0.05$ 且 impact 值 > 0.1 为条件,筛选出 6

条与对照组及 SZ 患者之间差异代谢物相关性较高的代谢通路。负离子模式主要有苯丙氨酸代谢、D-谷氨酰胺和 D-谷氨酸代谢、牛磺酸和次牛磺酸代谢以及丙氨酸、天冬氨酸和谷氨酸代谢通路,正离子模式下主要有精氨酸和脯氨酸代谢及亚油酸代谢通路。详见图 9。

2.8 组间差异代谢物筛选结果

以 $P < 0.05$ 为筛选条件,将痰气郁结组与阴虚火旺组对比,正离子模式下有 12 个差异代谢物,负离子模式下有 16 个差异代谢物;将痰气郁结组与心脾两虚组对比,正离子模式下有 21 个差异代谢物,负离子模式下有 17 个差异代谢物;将阴虚火旺组与心

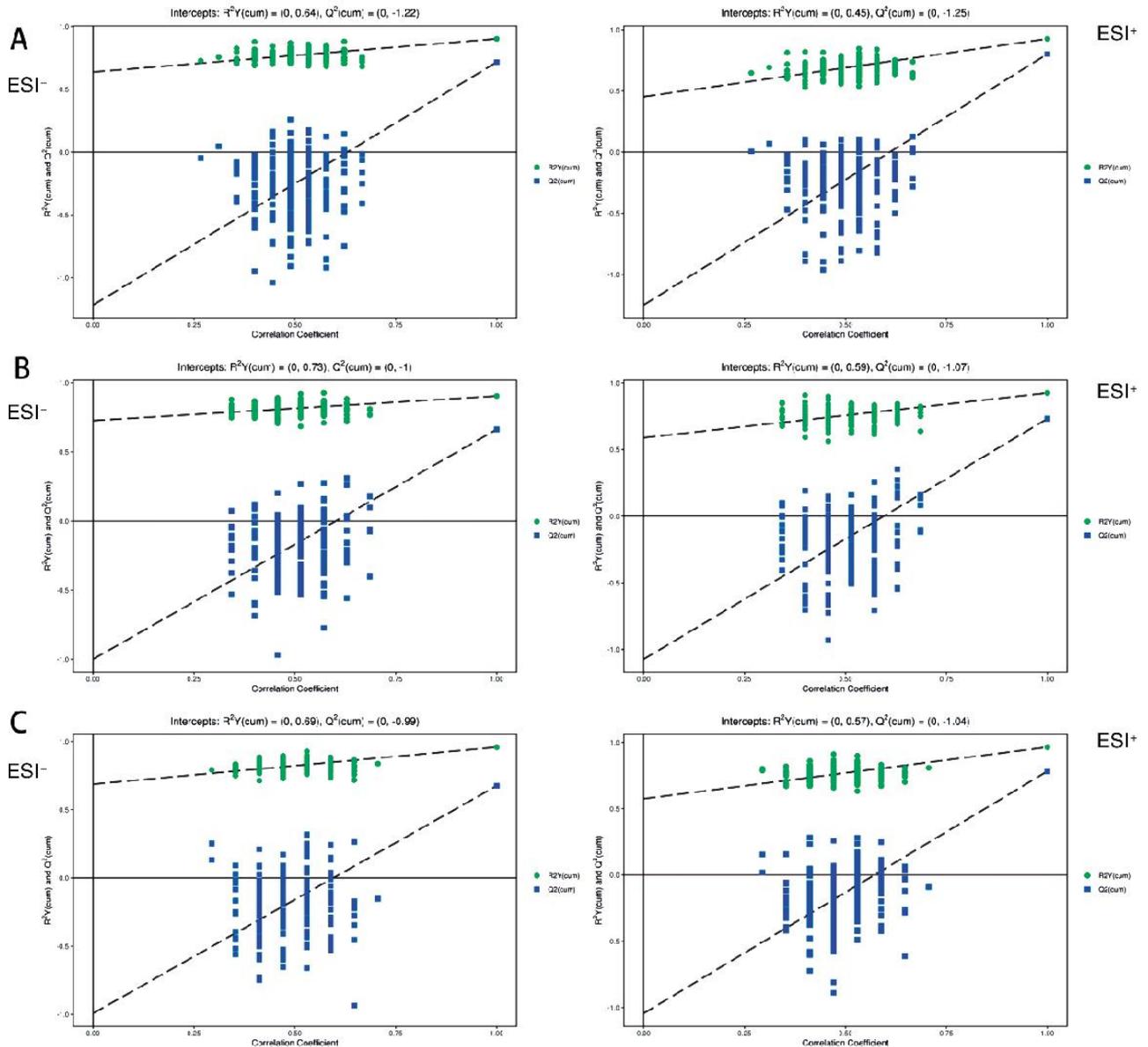


图6 不同证型SZ患者血浆样品OPLS-DA排列图

注:A.对照组与痰气郁结组;B.对照组与阴虚火旺组;C.对照组与心脾两虚组。绿色代表 R^2Y 值,蓝色代表 Q^2 值。

脾两虚组对比,正离子模式下有12个差异代谢物,负离子模式下有7个差异代谢物。3组之间的差异代谢物主要富集在烟酸和烟酰胺代谢、牛磺酸和次牛磺酸代谢、甘油磷脂代谢、半乳糖代谢、脂肪酸和初级胆汁酸生物合成、半胱氨酸和蛋氨酸代谢及缬氨酸、亮氨酸和异亮氨酸生物合成通路上。详见图10。

以 $P < 0.05$ 、 $VIP > 2$ 、 $FC > 2$ 或 < 0.2 为条件,对上述差异代谢物进一步筛选,结果提示与阴虚火旺组比较,痰气郁结组负离子模式下3-羟基丁酸上调,正离子模式下天冬酰胺上调;心脾两虚组负离子模式下别胆酸下调,正离子模式下胆酸下调。

3 讨论

SZ中医辨证分型主要依靠临床经验进行四诊合参,尚缺乏具有客观依据的中医分型标准,但中药在精神疾病的治疗上独具优势和特色。经专家讨论,癫证最常见的证型为阴虚火旺证、心脾两虚证、痰气郁结证^[15],故本研究通过代谢组学的方法,分析健康者与SZ阴虚火旺证、心脾两虚证、痰气郁结证患者差异代谢物,以期为SZ诊断及分型提供客观的依据。

本研究从正离子和负离子模式下系统全面地分析健康者和SZ患者差异代谢物,筛选出8个差异代谢物,并对差异代谢物通路进行进一步分析。健

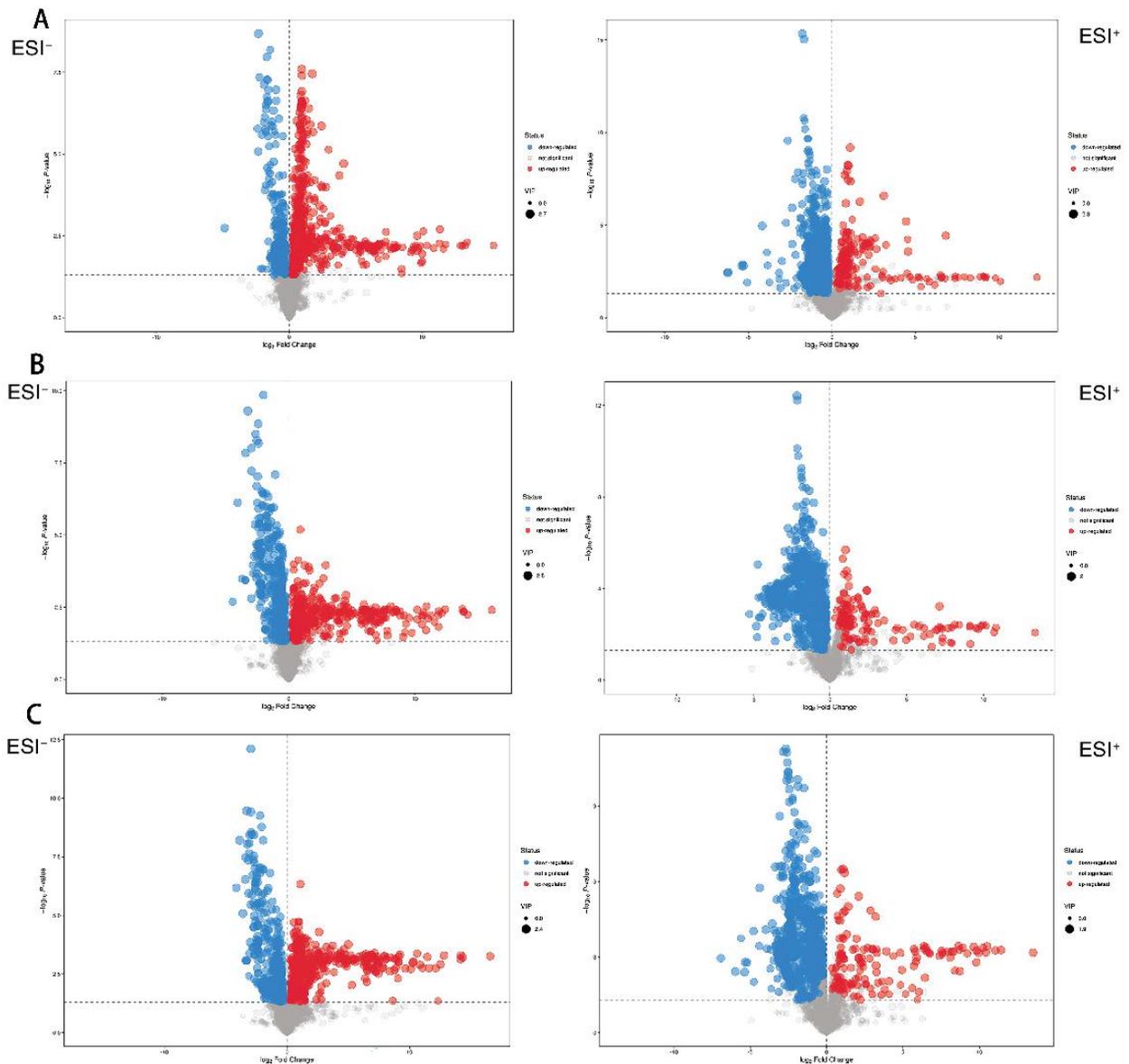


图7 对照组与SZ患者差异代谢物筛选火山图

注:A.对照组与痰气郁结组;B.对照组与阴虚火旺组;C.对照组与心脾两虚组。

康者与SZ患者差异代谢物主要涉及各类氨基酸代谢、亚油酸代谢以及牛磺酸和次牛磺酸代谢通路。有研究表明,各类氨基酸在SZ发展的大多数途径(如线粒体功能障碍、炎症、脂质氧化、氧化应激和凋亡)中作为底物和中间产物起着重要作用^[16],SZ患者体内天冬酰胺、谷氨酰胺、脯氨酸、鸟氨酸、天冬氨酸、谷氨酸、牛磺酸等代谢有显著改变^[17]。SZ的发生与脂质代谢紊乱相关,研究提示磷脂等可通过影响乙酰胆碱对SZ患者的认知功能障碍、阳性症状及阴性症状的发生产生影响^[18-19]。亚油酸是一种不饱和脂肪酸,在体内代谢可产生长链脂肪酸。研究证实,SZ患者血浆中的活性长链脂肪酸通过参与脂类代谢影响SZ的病理过程^[20]。

通过对不同证型SZ患者代谢物比较发现,与阴虚火旺组相比,心脾两虚组患者胆酸、别胆酸下调($P<0.05$)。胆酸、别胆酸、甘胆酸参与胆汁的生成,是体内多种脂质的转运和吸收不可或缺的物质,研究提示,滋阴清热法可调节甘胆酸治疗阴虚火旺证^[21]。此结果也验证了SZ患者脂类代谢异常及阴虚火旺证患者胆酸类物质的代谢异常。与阴虚火旺组比较,痰气郁结组患者天冬酰胺、3-羟基丁酸表达上调($P<0.05$),而将痰气郁结组与心脾两虚组比较,二者代谢物则无显著差异。天冬酰胺与天冬氨酸相关,是一种非必需氨基酸,是动物体内氮代谢的参与者。而天冬氨酸作为脑内兴奋性神经递质,与大脑的识

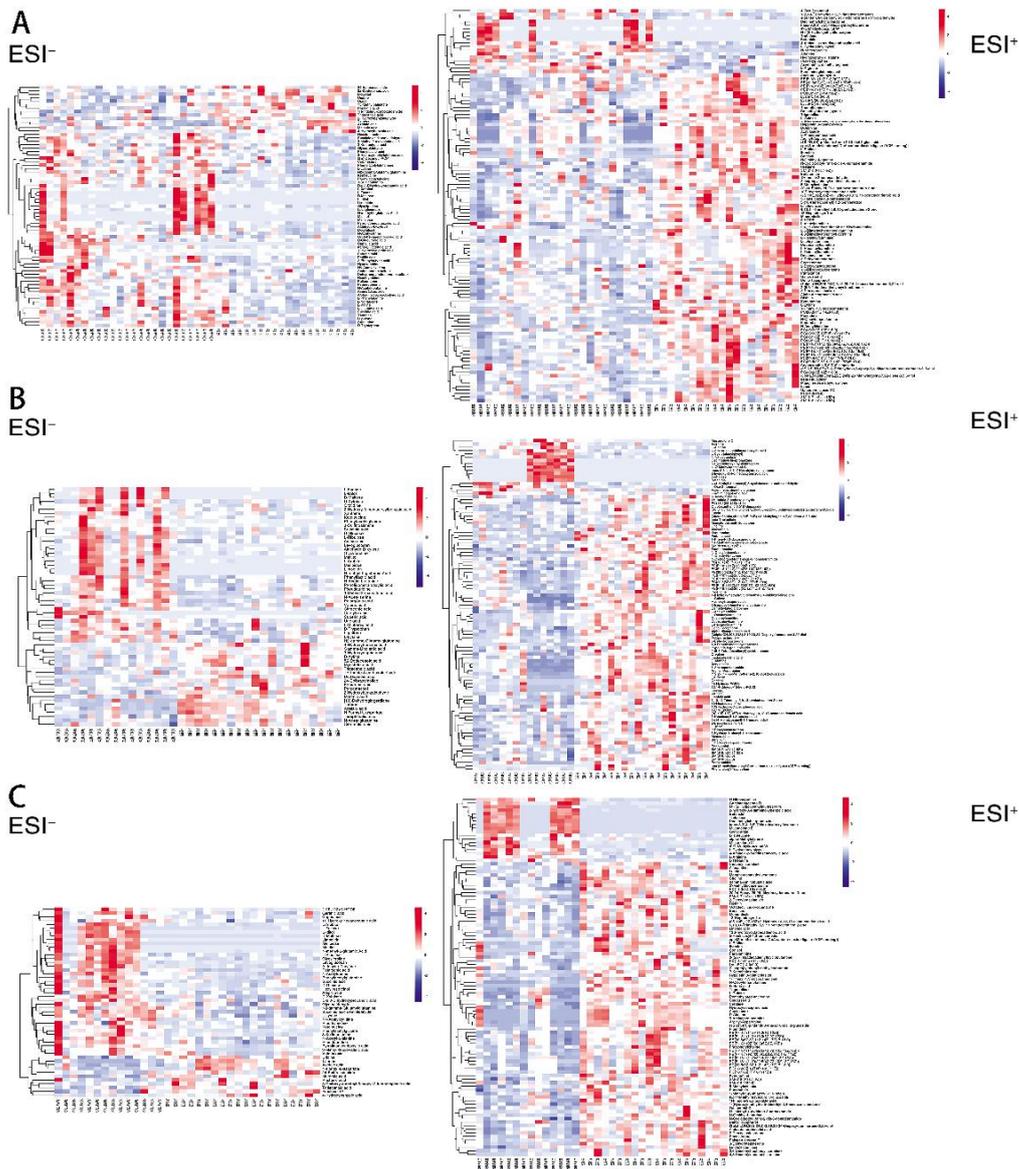


图8 对照组与SZ患者血浆代谢物热图

注:A.对照组与痰气郁结组;B.对照组与阴虚火旺组;C.对照组与心脾两虚组。

表3 正负离子模式下对照组与SZ痰气郁结组的代谢差异

组别	离子模式	差异代谢物	分子式	<i>m/z</i>	<i>P</i> 值	<i>VIP</i> 值	<i>FC</i> 值	变化趋势
痰气郁结组	ESI ⁻	苯基乙酰甘氨酸	C ₁₀ H ₁₁ NO ₃	192.066 0	<0.001	2.094 7	3.519 2	↑
	ESI ⁺	甘氨酸-L-丙氨酸	C ₅ H ₈ N ₂ O ₂	129.065 8	<0.001	2.098 3	2.581 6	↑
		N-亚硝基-L-脯氨酸	C ₅ H ₈ N ₂ O ₃	145.060 6	<0.001	2.288 0	2.305 7	↑
阴虚火旺组	ESI ⁻	牛磺酸	C ₂ H ₇ NO ₃ S	124.006 3	<0.001	2.009 7	0.161 6	↓
		N-乙酰基-D-丝氨酸	C ₅ H ₉ NO ₄	146.044 9	<0.001	2.120 8	2.361 5	↑
心脾两虚组	ESI ⁻	甘油-L-脯氨酸	C ₇ H ₁₂ N ₂ O ₃	171.076 7	<0.001	2.043 5	2.109 5	↑
		D-麦芽糖	C ₁₂ H ₂₂ O ₁₁	341.109 0	<0.001	2.003 3	302.131 8	↑
		L-阿拉伯糖醇	C ₅ H ₁₂ O ₅	151.060 2	<0.001	2.079 6	6.159 6	↑
	ESI ⁺	N-亚硝基-L-脯氨酸	C ₅ H ₈ N ₂ O ₃	145.060 6	<0.001	2.036 1	2.647 4	↑

注: ↑表示上调; ↓表示下调。

别、记忆、智能、情绪和警觉性有关^[22]。3-羟基丁酸是由肝脏代谢长链脂肪酸产生,作为酮体大量存在外周血中,与代谢性疾病有密切关系,与认知功能、记

忆力紊乱等症状有关^[23]。研究提示,肝郁以肌酸、乳酸、3-羟基丁酸、谷氨酸等物质改变为代谢组学特征,脾虚则以缬氨酸、亮氨酸、甘氨酸等氨基酸代谢

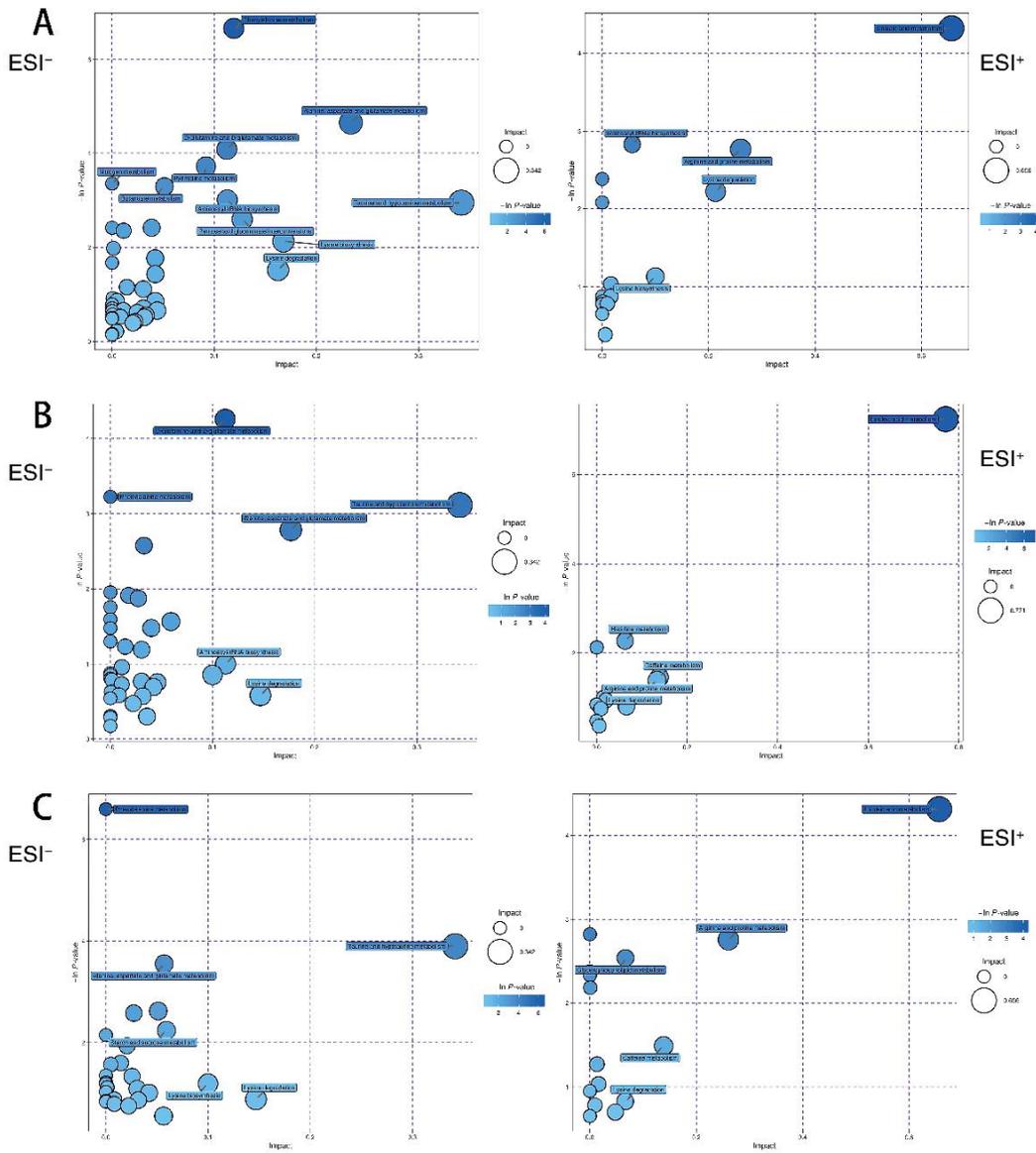


图 9 对照组与 SZ 差异代谢物的代谢通路分析

注:A.痰气郁结组;B.阴虚火旺组;C.心脾两虚组。

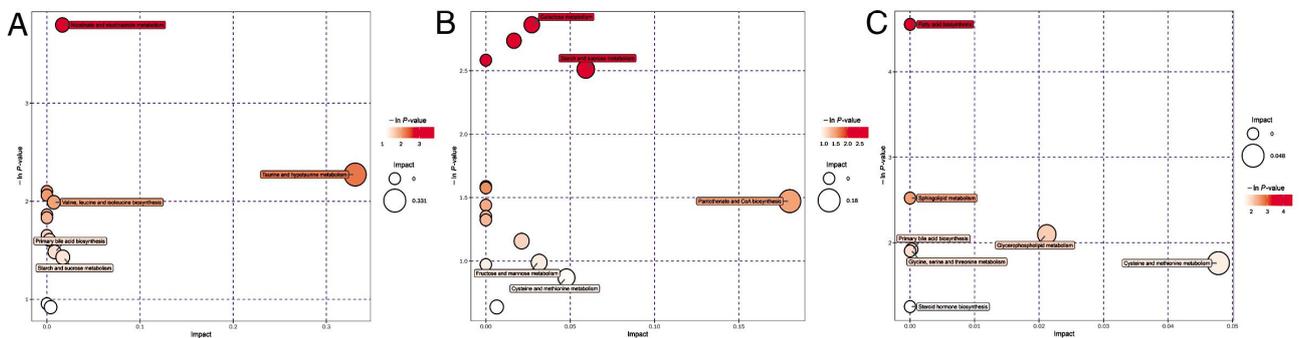


图 10 痰气郁结组、阴虚火旺组、心脾两虚组差异代谢物的代谢通路分析

注:A.痰气郁结组与阴虚火旺组比较;B.痰气郁结组与心脾两虚组比较;C.阴虚火旺组与心脾两虚组比较。

改变为主^[24]。而肝郁气滞,久郁伤脾,脾失健运则生痰,痰气相互郁结,故痰气郁结及心脾两虚证皆以脾虚为机制,或可解释为何二者代谢物无显著差异。

本研究将 SZ 的中医证型与代谢组学技术结

合,通过对比分析筛选出不同证型中具有普遍性及显著性差异的代谢物及其通路,为 SZ 诊断及辨证分型提供可能的客观依据。同时,本研究也存在一定的局限性,如目前试验各组样本量有限,下一步

需扩大样本量,对不同证型分组差异代谢物进行定量研究。

参考文献

- [1] WRIGHT M. Schizophrenia and schizophrenia spectrum disorders[J]. JAAPA: Official Journal of the American Academy of Physician Assistants, 2020, 33(6): 46-47.
- [2] MCCUTCHEON R A, REIS M TIAGO, HOWES O D. Schizophrenia-An overview[J]. JAMA Psychiatry, 2020, 77(2): 201-210.
- [3] 潘秀娟,尹晓莉,李康宁.癫狂梦醒汤加减联合阿立哌唑治疗精神分裂症肝郁痰结证的疗效以及对血脂代谢、超敏C反应蛋白的影响[J].中华中医药学刊,2021,39(12):175-178.
- [4] 冯苗苗.代谢组学在中医药治疗NAFLD中的应用[J].中西医结合肝病杂志,2022,32(11):1044-1048.
- [5] 李缘缘,高碧珍.基于组学技术探讨微观指标在中医证研究中的价值[J].中华中医药杂志,2022,37(10):5564-5567.
- [6] 刘娟,刘壮,王菲.精神分裂症患者的差异代谢物筛选方法研究及应用[J].中国卫生统计,2021,38(03):374-377.
- [7] 陶嘉磊,汪爱传,姜茗宸,等.中医证候代谢组学临床研究进展与困境[J].中华中医药杂志,2020,35(8):3799-3803.
- [8] 周亚男,杨栋,罗银利,等.重复经颅磁刺激对甲基苯丙胺依赖代谢的影响[J].精神医学杂志,2020,33(6):405-411.
- [9] GAEBEL W, KERST A, STRICKER J. Classification and diagnosis of schizophrenia or other primary psychotic disorders: Changes from ICD-10 to ICD-11 and implementation in clinical practice[J]. Psychiatria Danubina, 2020, 32(3-4): 320-324.
- [10] 李界兴,刘祥芹.癫狂梦醒汤对精神分裂症患者症状及血清胆碱酯酶的影响[J].现代中西医结合杂志,2021,30(12):1333-1336.
- [11] 肖慧琼,李冬凤,梁小丽,等.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.
- [12] 唐雅妮.张力平衡针法联合头针治疗痉挛型脑瘫患儿的疗效评价及对血清代谢组学的影响[D].长沙:湖南中医药大学,2021: 18-25.
- [13] 李亚楠.基于宏基因组学及代谢组学探究慢性HBV感染免疫耐受期特殊肠道菌群在NK细胞功能耗竭中的作用及机制[D].福州:福建医科大学,2021:30-51.
- [14] 尹春园,孙明谦,金龙,等.基于液相色谱-质谱联用技术的心肌缺血大鼠血清和心肌组织代谢组学[J].色谱,2020,38(2):206-211.
- [15] 柳春旺,张宏耕.精神分裂症中医常见证候类型标准第一轮专家问卷分析[J].内蒙古中医药,2009,28(14):51-52.
- [16] MEDNOVA I A, CHERNONOSOV A A, KASAKIN M F, et al. Amino acid and acylcarnitine levels in chronic patients with schizophrenia: A preliminary study[J]. Metabolites, 2021, 11(1): 34.
- [17] 张传波,李凤良,聂纪伟,等.首发精神分裂症患者血浆游离氨基酸水平及与糖脂代谢指标相关性分析[J].精神医学杂志,2019,32(4):281-284.
- [18] 徐秋凤,张家欢,方兴.脂代谢异常与血管性认知障碍相关性的研究进展[J].中国医学创新,2022,19(33):177-180.
- [19] 谢侃侃,李琼,史战明.精神分裂症中的毒蕈碱受体表达研究进展[J].神经疾病与精神卫生,2021,21(5):375-380.
- [20] 王莹莹.精神分裂症患者外周血脂肪酸组成及分解代谢酶的变化[D].新乡:新乡医学院,2021:6-34.
- [21] 吴平平,叶丽,邵雅婕,等.知柏地黄汤通过调节ARE信号通路激活细胞抗氧化反应治疗阴虚火旺证的机制研究[J].浙江中医药大学学报,2020,44(4):316-323.
- [22] 漆明.氨基酸类神经递质与智力及癫痫的关系[J].医学信息,2019,32(20):33-36.
- [23] 魏小巧.环境微生物代谢产物3-羟基丁酸甲酯对两种痴呆模型小鼠空间学习能力影响及其分子机制[D].昆明:昆明理工大学,2015:3-101.
- [24] 郭心甜,俞仲毅.应用核磁共振波谱研究中医药代谢组学的现状分析[J].上海中医药大学学报,2017,31(4):92-98.

(本文编辑 周旦)