

• 论著 •

利培酮联合丁螺环酮治疗首发精神分裂症患者疗效及对血清 BDNF、S100 β 、IL-6 水平和认知功能的影响*

蒲新 王应 凡唐 陈光财 王插宇

(广元市精神卫生中心精四科, 四川 广元 628017)

【摘要】 目的 探究利培酮联合丁螺环酮治疗首发精神分裂症阴性症状患者的疗效及对血清 BDNF、S100 β 、IL-6 水平和认知功能的影响。**方法** 随机选取我院 2017 年 4 月~2019 年 12 月 147 精神分裂症患者为研究对象,按照随机化分组法分为联合组($n=73$)和对照组($n=74$)。对照组给予利培酮治疗,联合组在对照组基础上加以丁螺环酮治疗。比较治疗 1 个月、2 个月后,两组患者疗效、症状改善状况、认知功能和社会功能、脑源性神经营养因子(BDNF)、S100 β 蛋白(S100 β)、白介素-6(IL-6)、肿瘤坏死因子(TNF- α)水平及不良反应情况。**结果** 两组患者疗效比较差异具有统计学意义($P<0.05$);两组患者阳性和阴性症状量表(PANSS)评分、MCCB 评分、PSP 评分的组间、时间点、组间 $\times$ 时间点比较差异具有统计学意义($P<0.05$);与治疗前比较,两组患者治疗 1 个月、2 个月后,PANSS 各指标评分均依次递减,MCCB 及 PSP 评分均依次递增,组内不同时间点比较差异均有统计学意义(均 $P<0.05$);组间治疗后对比差异均有统计学意义($P<0.05$);血清 BDNF、S100 β 、IL-6、TNF- α 水平的组间、时间点、组间 $\times$ 时间点比较差异具有统计学意义($P<0.05$);与治疗前相比,治疗 1 个月、2 个月后,两组患者血清 BDNF 水平均依次递增,S100 β 、IL-6、TNF- α 水平均依次递减,组内不同时间点比较差异均有统计学意义($P<0.05$);组间治疗后对比差异均具有统计学意义($P<0.05$);治疗期间两组患者药物不良反应发生率差异无具有统计学意义($P>0.05$)。**结论** 利培酮联合丁螺环酮可有效提高对首发精神分裂症患者阴性症状的疗效,改善患者症状,提高认知能力,降低机体炎症水平,不良反应少。

【关键词】 首发精神分裂症;认知功能;脑源性神经营养因子;S100 β 蛋白;白介素-6

【中图分类号】 R749.3 **【文献标志码】** A **DOI:**10. 3969/j. issn. 1672-3511. 2022. 04. 023

Efficacy of risperidone combined with buspirone in the treatment of patients with first-episode schizophrenia and its influence on levels of serum BDNF, S100 β and IL-6 and cognitive function

PU Xin, WANG Ying, FAN Tang, CHEN Guangcai, WANG Chayu

(The Fourth Department of Psychiatry, Guangyuan Mental Health Center, Guangyuan 628017, Sichuan, China)

【Abstract】 Objective To explore the efficacy of risperidone combined with buspirone in the treatment of first-episode schizophrenia with negative symptoms and its influence on levels of serum BDNF, S100 β and IL-6 and cognitive function. **Methods** Totally 147 patients with schizophrenia in our hospital were randomly selected as the research subjects. According to the randomized grouping method, the patients were divided into combined group ($n=73$) and control group ($n=74$). Control group was treated with risperidone, and combined group was given buspirone on the basis of control group. After 1 month and 2 months of treatment, the efficacy, symptom improvement, cognitive function and social function, levels of serum biochemical indexes [brain-derived neurotrophic factor (BDNF), S100 β protein (S100 β), interleukin-6 (IL-6), tumor necrosis factor (TNF- α)] and adverse reactions were compared between the two groups. **Results** The effective rate of clinical treatment was 93.94% in observation group and 78.79% in control group, and there was a significant difference in efficacy between the two groups ($P<0.05$). The differences in scores of Positive and Negative Symptom Scale (PANSS), MCCB score and PSP score between groups, time points and between groups $\times$

基金项目:四川省卫生和计划生育委员会科研课题(16PJ152)

引用本文:蒲新,王应,凡唐,等.利培酮联合丁螺环酮治疗首发精神分裂症患者疗效及对血清 BDNF、S100 β 、IL-6 水平和认知功能的影响[J].

西部医学,2022,34(4):585-589. DOI:10. 3969/j. issn. 1672-3511. 2022. 04. 023

time points were statistically significant ($P < 0.05$). Compared with before treatment, the scores of PANSS were significantly reduced in turn while the scores of MCCB and PSP showed a significant increase in sequence after 1 month and 2 months of treatment, and the differences within the group were statistically significant at different time points ($P < 0.05$). The comparisons between groups after treatment were statistically significant ($P < 0.05$). The differences in levels of serum BDNF, IL-6 and TNF- α between groups, time points and between groups $\times$ time points were statistically significant ($P < 0.05$). Compared with before treatment, the level of serum BDNF of the two groups was risen in sequence while the levels of S100 β , IL-6 and TNF- α were reduced in sequence after 1 month and 2 months of treatment, and there were statistically significant differences at different time points within the group ($P < 0.05$). The comparisons were statistically significant between the groups after treatment ($P < 0.05$). There were no significant differences in the incidence rates of adverse drug reactions between the two groups during treatment ($P > 0.05$). **Conclusion** Risperidone combined with buspirone for patients with first-episode schizophrenia with negative symptoms can effectively enhance the efficacy, improve the symptoms, increase the cognitive ability and reduce body inflammation level, with few adverse reactions.

【Key words】 First-episode schizophrenia; Cognitive function; Brain-derived neurotrophic factor; S100 β protein; Interleukin-6

精神分裂症是常见的精神障碍性疾病,发病率为 0.43%~0.69%,病因与遗传、环境等因素相关,患者多伴随不同程度情感、行为异常^[1]。阴性症状是精神分裂症的症状之一,多以情感淡漠、言语贫乏、情感反应迟钝或不协调等为主要临床表现。我国精神分裂症发病率呈逐年递增趋势,且患者老龄化日趋严重。有研究^[2]表明,精神分裂症存在不同程度的认知障碍,其发病与脑损伤及血清炎症相关。目前一线治疗中,典型抗精神病药包括苯二氮氮平类、苯酰胺类等,均可在一定程度上改善患者认知功能障碍,但疗效有限,且具有复发、药物依赖性风险,而非典型抗精神病药,如 5-羟色胺(5-HT)受体和多巴胺(DA)受体拮抗剂等具有疗效明显、适用范围广、不良反应少等优势^[3]。利培酮是非典型抗精神病药的典型代表药物,属于多巴胺受体拮抗剂,可竞争性拮抗脑内多巴胺神经递质,减少其与受体的结合,起到治疗神经异常的作用^[4]。丁螺环酮属氮杂螺环癸烷二酮类化合物,可有效治疗焦虑、抑郁等,同时其还发挥对 5-HT 受体的激动作用及 D2 受体的拮抗作用促进脑神经兴奋^[5]。基于此,本研究拟探讨利培酮和丁螺环酮联合应用对精神分裂症患者的治疗效果及对血清炎症和患者认知功能的影响,以期为疾病治疗提供参考。

1 资料与方法

1.1 一般资料 随机选取 2017 年 4 月~2019 年 12 月于我院治疗的 147 精神分裂症患者为研究对象。诊断标准^[5]:参照《国际疾病分类》第 10 版中精神分裂症相关诊断标准。纳入标准:①符合诊断标准确诊者。②首发且为阴性症状患者。③年龄 18~60 岁。④入组前 3 个月无任何药物治疗史。排除标准:①严重脏器功能障碍或免疫功能异常者。②合并其他脑部疾病,认知功能障碍者。③恶性肿瘤患者。④妊娠

或哺乳期妇女。

1.2 治疗方法 对照组:给予利培酮(西安杨森制药,国药准字:H20010309,规格:1 mg)治疗,起始用量为 1 mg/天,根据患者病情及其耐受性在 1~2 周内剂量逐渐调整到 4~6 mg,饭后服用,用药剂量调整需遵医嘱。联合组:在对照组的基础上加以丁螺环酮(北大医药,H19990302)治疗,用法用量:口服,开始一次 1 片,每日 2~3 次。第二周可加至一次 10 mg 或以上,每日 2~3 次,常用治疗剂量每日 20~40 mg,饭后服用。治疗过程中,患者每周需进行心电图、肝肾功能以及血常规检查,根据患者耐受情况及病情恢复状况调整用药,治疗期间失眠者可给予适当的助眠药物辅助治疗,连续使用不超过 2 周。

1.3 观察指标 ①疗效:根据简明精神量表(The Brief Psychiatric Rating Scale, BPRS)评估两组患者疗效。采用 4 级评定法,痊愈:BPRS 评分下降 75%以上;显效:BPRS 评分下降在 50%~75%;有效:BPRS 评分下降在 25%~50%;无效:BPRS 评分下降小于 25%。并根据总有效=痊愈+显效+有效,计算两组总有效率。②症状改善状况:采用阳性和阴性症状量表(Positive and Negative Syndrome Scale, PANSS)分别从阳性症状、阴性症状、一般精神病理 3 个维度评估患者的症状,分值越高表明患者精神分裂症状越严重。③认知功能和社会功能:分别采用精神分裂症认知功能成套测验共识版(Matrics Consensus Cognitive Battery, MCCB)和个人与社会表现量表(personal and social performance scale, PSP)评估患者治疗前后的认知功能和社会功能。MCCB 分别从处理速度、注意、工作记忆、语言等 7 个方面评估,分值越高表示患者认知功能越强。PSP 量表分别从社会活动、个人关系和社会关系、自我照料、扰乱和攻击

行为 4 个方面评估,总分 100 分,分值越高表示患者社会功能越强。④血清相关因子水平:分别于治疗前后取患者空腹静脉血 2~3 mL,低温离心分离血清后采用酶联免疫吸附测定法测定血清 BDNF (Human BDNF ELISA Kit, abcam)、S100 β (Human S100B ELISA Kit, abcam)、IL-6 [人白介素 6 (IL-6) ELISA 试剂盒,上海恒远生物]、TNF- α (Human TNF-alpha ELISA Kit, 武汉三鹰)水平。所有检测数据均经过 3 次以上测定排除偏差较大数据后取平均值。⑤药物不良反应:统计治疗期间两组不良反应发生情况,并计算总发生率。

1.4 统计学分析 采用 SPSS 23.0 统计学软件对所得数据进行处理。年龄、病程、血清生化因子水平等计量资料以($\bar{x} \pm s$)表示,组内及组间数据比较采用单因素方差分析;性别、疗效、不良反应等计数资料用例

或百分数(%)表示,采用 χ^2 检验或秩和检验比较。 $P < 0.05$ 表示差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组患者一般资料比较 两组患者一般临床资料均衡可比($P > 0.05$),见表 1。

表 1 两组患者基本情况比较[$n, (\bar{x} \pm s)$]
Table 1 Comparison of basic data between the two groups

组别	n	性别		年龄(岁)	病程(年)
		男	女		
对照组	74	35	39	38.76 $\pm$ 4.32	6.18 $\pm$ 3.32
联合组	73	32	41	39.48 $\pm$ 5.21	6.57 $\pm$ 3.27
χ^2/t		0.18		0.91	0.72
P		0.67		0.36	0.47

2.2 两组患者疗效比较 治疗 2 个月后,两组患者疗效对比较差异有统计学意义($P < 0.05$),见表 2。

表 2 两组临床疗效比较[$n(\times 10^{-2})$]
Table 2 Comparison of clinical efficacy between the two groups

组别	n	痊愈	显效	有效	无效	总有效
对照组	74	22(29.73)	27(36.49)	15(20.27)	10(13.51)	64(86.49)
联合组	73	34(46.58)	21(28.77)	15(20.55)	3(4.11)	70(95.89)
Z/ χ^2			2.14			4.03
P			<0.05			<0.05

2.3 两组症状改善程度比较 PANSS 阳性症状评分、阴性症状评分、一般精神病评分及总分的组间、时间点、组间 $\times$ 时间点比较差异具有统计学意义($P < 0.05$);与治疗前比较,两组治疗 1 个月、2 个月后,

PANSS 各指标评分呈依次显著降低趋势,组内不同时间点比较差异均有统计学意义($P < 0.05$);组间治疗后对比,PANSS 各指标评分及总分差异均有统计学意义($P < 0.05$),见表 3。

表 3 两组治疗前后 PANSS 评分比较($\bar{x} \pm s$,分)
Table 3 Comparison of PANSS scores before and after treatment between the two groups

组 别	n	时 间	PANSS			
			阳性症状	阴性症状	一般精神病理	总分
对照组	74	治疗前	29.37±4.13	24.13±4.58	49.12±6.14	102.37±10.26
		治疗 1 个月后	22.32±4.03 ^②	20.19±4.21 ^②	39.36±5.12 ^②	81.63±5.59 ^②
		治疗 2 个月后	19.68±3.74 ^{②③}	16.58±3.51 ^{②③}	32.46±5.06 ^{②③}	67.83±4.27 ^{②③}
联合组	73	治疗前	28.85±4.13	23.63±4.58	50.02±7.29	101.79±11.13
		治疗 1 个月后	21.22±4.13 ^{①②}	17.28±4.52 ^{①②}	38.86±5.57 ^{①②}	76.12±6.13 ^{①②}
		治疗 2 个月后	15.56±3.39 ^{①②③}	13.71±2.63 ^{①②③}	28.71±4.49 ^{①②③}	56.16±5.03 ^{①②③}
$F_{\text{组间}}/P$			26.07,<0.0001	29.17,<0.0001	4.26,0.03	67.93,0.03
$F_{\text{时间点}}/P$			321.38,<0.0001	171.10,<0.0001	411.16,<0.0001	1046.70,<0.0001
$F_{\text{组间} \times \text{时间点}}/P$			8.87,<0.0001	4.23,0.02	6.48,<0.0001	19.95,<0.0001

注:与同时间点对照组比较,① $P < 0.05$;与同组治疗前比较,② $P < 0.05$;与同组治疗 1 个月比较,③ $P < 0.05$

2.4 两组患者认知及社会功能比较 MCCB 评分、PSP 评分的组间、时间点、组间 $\times$ 时间点比较差异具有统计学意义($P < 0.05$);与治疗前比较,治疗 1 个月、2 个月后,MCCB 及 PSP 评分呈依次显著增高趋势,组内不同时间点比较差异均有统计学意义($P < 0.05$);组间

治疗后对比差异均具有统计学意义($P < 0.05$),见表 4。

2.5 血清生化指标水平比较 血清 BDNF、S100 β 、IL-6、TNF- α 水平的组间、时间点、组间 $\times$ 时间点比较差异具有统计学意义($P < 0.05$);与治疗前相比,治疗 1 个月、2 个月后,两组血清 BDNF 水平呈依次显著增

表 4 两组治疗前后 MCCB、PSP 评分比较($\bar{x} \pm s$, 分)

Table 4 Comparison of scores of MCCB and PSP before and after treatment between the two groups

组别	n	MCCB 评分			PSP 评分		
		治疗前	治疗 1 个月后	治疗 2 个月后	治疗前	治疗 1 个月后	治疗 2 个月后
对照组	74	41.32±3.28	45.53±4.42 ^①	48.82±5.12 ^{①②}	42.21±5.57	51.52±4.78 ^{①②}	66.69±5.43 ^{①②}
联合组	73	40.79±4.16	47.73±4.51 ^①	52.53±4.69 ^{①②}	41.28±6.31	55.59±5.12 ^{①②}	73.42±5.87 ^{①②}
t		0.86	2.99	4.58	0.95	4.98	7.22
P		>0.05	<0.05	<0.05	>0.05	<0.05	<0.05
F _{组间} /P			17.92, <0.0001			38.97, <0.0001	
F _{时间点} /P			173.33, <0.0001			970.62, <0.0001	
F _{组间*时间点} /P			8.58, <0.0001			18.15, <0.0001	

注:与同组治疗前比较,①P<0.05;与同组治疗 1 个月比较,②P<0.05

高趋势,S100β、IL-6、TNF-α 水平呈依次显著降低趋势,组内不同时间点比较差异均有统计学意义(P<

0.05);组间治疗后对比均具有统计学意义(P<0.05),见表 5。

表 5 两组治疗前后血清 BDNF、S100β、IL-6、TNF-α 水平比较($\bar{x} \pm s$)

Table 5 Comparison of levels of serum BDNF, S100 β, IL-6 and TNF-α between the two groups before and after treatment

组别	n	时间	BDNF(ng/mL)	S100β(ng/L)	IL-6(ng/L)	TNF-α(ng/mL)
对照组	74	治疗前	11.31±2.16	217.26±22.16	41.49±5.29	37.24±4.14
		治疗 1 个月	14.69±3.06 ^②	182.14±18.26 ^②	34.18±5.49 ^②	33.93±4.08 ^②
		治疗 2 个月	16.59±3.47 ^{②③}	164.76±18.83 ^{②③}	32.29±3.16 ^{②③}	29.76±4.16 ^{②③}
联合组	73	治疗前	11.87±2.25	218.49±23.28	41.22±5.16	37.59±4.27
		治疗 1 个月	14.45±3.27 ^{①②}	170.54±16.25 ^{①②}	32.47±5.21 ^{①②}	30.63±4.16 ^{①②}
		治疗 2 个月	18.26±3.39 ^{①②③}	158.36±17.49 ^{①②③}	28.28±4.13 ^{①②③}	26.59±3.59 ^{①②③}
F _{组间} /P			5.33, 0.02	9.02, 0.001	19.04, <0.0001	27.66, <0.0001
F _{时间点} /P			137.54, <0.0001	328.12, <0.0001	208.04, <0.0001	189.91, <0.0001
F _{组间*时间点} /P			3.72, 0.03	4.01, 0.01	5.67, <0.0001	9.50, <0.0001

注:与同时间点对照组比较,①P<0.05;与同组治疗前比较,②P<0.05;与同组治疗 1 个月比较,③P<0.05

2.6 两组药物不良反应比较 治疗期间两组药物不良反应发生率比较差异无统计学意义(P>0.05),见表 6。

表 6 两组药物不良反应比较比较[n(×10⁻²)]

Table 6 Comparison of adverse drug reactions between the two groups

组别	n	头晕、头痛	口干便秘	恶心	失眠	总发生率
对照组	74	3(4.05)	1(1.34)	2(2.70)	2(2.70)	7(9.46)
联合组	73	1(1.37)	2(2.74)	1(1.37)	3(4.11)	6(8.22)
χ ²		0.24	0.00	0.00	0.00	0.07
P		0.62	0.99	0.99	0.99	0.79

3 讨论

精神分裂症常伴随感知、思维、情感等多方面的障碍,分为阳性症状和阴性症状。研究^[6-7]显示,与阳性症状相比,阴性症状对长期预后的影响更为严重,常表现为认知功能障碍、思维缺乏、情感平淡等精神活动衰退现象,若不及早干预,不利预后。研究^[8]显示,精神分裂症阴性症状与 5-HT 功能过渡及额叶多巴胺相对缺乏有关,临床推荐非典型精神病药物治疗。利培酮是非典型抗精神病类药物之一,为异恶唑

衍生物,对中枢系统 5-羟色胺(5-HT)及多巴胺(DA)有较强拮抗作用,进而利于 DA 的合成和释放,发挥改善患者阴性症状的目的^[9]。然而,目前认为,精神分裂症患者阴性症状与社会功能障碍存在相互影响,阴性症状的加重可进一步加重患者社会功能障碍,而社会功能障碍会进一步影响患者治疗依从性,不利预后^[10]。因此在改善阴性症状的同时,需联合改善社会功能障碍,临床多推荐利培酮联合 5-HT 激动剂治疗。有报道^[11]表明,精神分裂症阴性症状的发病机制与机体多巴胺机能不足及 5-HA 的代谢功能低下有关,丁螺环酮为 5-HT 受体部分激动剂及突触前多巴胺 D2 受体拮抗剂,可通过刺激大脑前额叶皮质促进脑通路末端活化,进而增加多巴胺释放,提高大脑兴奋性,其代谢产物 1-嘧啶基哌嗪为肾上腺素 α2 受体拮抗剂,对 5-HT 的释放不产生干扰,但可促使脑部兴奋性递质多巴胺和去甲肾上腺素释放,进而促进神经兴奋及神经元再生,因而可用于精神分裂症阴性症状的治疗^[12]。本文针对精神分裂症阴性症状患者,联合利培酮与丁螺环酮治疗,发现较单纯采用利培酮治疗效果更佳,且患者 PANSS 评分、认知及社会

功能评分较对照组更高,证实两药联用具有叠加效果。分析其药理机制可能为丁螺环酮和利培酮均可通过抑制多巴胺释放改善焦虑症状,而联合用药还可通过抑制去甲肾上腺素表达,改善焦虑症状。唐本玲等^[13]将盐酸丁螺环酮片利培酮片联合应用治疗康复期精神分裂症患者后可显著改善患者的认知功能及神经心理功能,且联合用药效果更佳,与本研究结果相似。

脑源性神经营养因子(BDNF)是一种具有神经营养作用的蛋白质,在神经细胞的增殖、分化中发挥重要的作用,其水平可反应脑损伤程度^[14]。S100 蛋白是大脑中星形胶质细胞的钙结合蛋白,具有调节大脑神经细胞生长、增殖、信号传导的作用,其水平升高提示大脑高级中枢功能出现异常^[15-16]。本研究中,治疗后患者血清 BDNF 水平显著提高,S100 蛋白水平显著降低,提示患者治疗后脑损伤程度降低而大脑功能得到恢复,这可能是由于利培酮及丁螺环酮联合作用通过提高 5-HT 受体及多巴胺受体活性,促进了大脑多巴胺及去甲肾上腺素的释放,提高了大脑兴奋性及神经元再生功能,进而促进大脑神经元间的信号传导,使得精神分裂症阴性症状得到改善,加快了患者认知功能恢复,因而症状得以改善。李铁琛等^[17]报道,TNF- α 是精神分裂症的易感因子,IL-6 水平与精神分裂症患者的抑郁症状、阴性症状等呈正相关。梁仕栋等^[18]指出首发精神分裂症患者血清 TNF- α 、IL-6 水平异常,且其与患者认知功能障碍相关。本研究中治疗后患者血清 IL-6、TNF- α 水平均显著降低,提示利培酮和丁螺环酮治疗精神分裂症与改善机体炎症水平相关,分析原因可能是利培酮联合丁螺环酮通过降低锥体外系不良反应,减少了患者神经损伤,进而降低了患者神经细胞的炎性反应,而丁螺环酮则通过提高大脑兴奋性递质的释放,促进了脑神经元再生,进而加快了脑神经恢复,故而治疗后患者认知功能改善更为显著。

此外,本研究还统计了治疗期间两组药物不良反应情况,结果表明,联合用药不良反应与对照组对比差异无统计学意义,表明联合用药方案相对安全。

4 结论

利培酮联合丁螺环酮可有效提高首发精神分裂症患者阴性症状临床疗效,改善患者症状,提高认知能力,降低机体炎症水平,相对安全,可在临床推广。

【参考文献】

- [1] 孙琳,刘毅,熊子珺,等.左甲状腺素钠辅助利培酮对首发精神分裂症患者的疗效及对血清神经功能相关因子水平的影响[J].临床精神医学杂志,2020,30(1):20-24.
- [2] CSNP 精神病性障碍研究联盟全体成员,张天宏.中国精神病临床高危综合征早期识别和干预—CSNP 精神病性障碍研究联盟专家共识(2020 版)[J].中国神经精神疾病杂志,2020,46(4):193-199.
- [3] 刘波红.难治性精神分裂症的临床治疗研究进展[J].现代医学与健康研究电子杂志,2019,3(18):11-13.
- [4] 姚树永,刘威.多巴胺 D2 受体 Taq1A 和 A-241G 多态性对利培酮所致女性高催乳素血症的影响[J].医药前沿,2019,09(30):38-40.
- [5] 张长春,王绍礼,程伟,等.丁螺环酮、阿立哌唑合并利培酮治疗精神分裂症患者的疗效分析[J].国际精神病学杂志,2019,46(3):460-462.
- [6] 吕伟,朱程,郑克,等.首发精神分裂症患者泌乳素水平与认知功能的关系[J].温州医科大学学报,2020,50(8):666-669.
- [7] 严峻,高作惠,徐金枝,等.首发精神分裂症脑部钩束损伤与认知功能障碍的相关性分析[J].华中科技大学学报(医学版),2020,49(6):700-705.
- [8] 何丝迪,于文娟,余一旻,等.抗精神病药物所致催乳素升高的遗传学研究进展[J].精神医学杂志,2019,32(6):458-463.
- [9] 陈哨,张云淑,栗克清.精神分裂症患者认知功能评估方法的研究进展[J].中国健康心理学杂志,2017,25(3):461-467.
- [10] 任智勇,崔莉莉,赵轶,等.帕利哌酮阿立哌唑对首发精神分裂症患者的临床疗效观察[J].中国药物与临床,2019,19(4):635-637.
- [11] 潘惠,杨忠,魏英,等.丁螺环酮辅助治疗慢性精神分裂症患者阴性症状的对照研究[J].临床精神医学杂志,2017,27(2):92-94.
- [12] 黄文忠,蒋敏.帕利哌酮缓释片联合丁螺环酮治疗难治性精神分裂症阴性症状的临床观察[J].临床精神医学杂志,2017,27(1):61.
- [13] 唐本玲,沈允兰,田雪入,等.利培酮联合盐酸丁螺环酮片改善精神分裂症患者康复期认知功能[J].神经损伤与功能重建,2019,14(3):153-155.
- [14] 何明,马飞月.卒中后抑郁影响因素及其与脑源性神经营养因子基因多态性的关系研究[J].实用心脑血管病杂志,2019,27(5):29-35.
- [15] 孙琳,刘毅,熊子珺,等.左甲状腺素钠辅助利培酮对首发精神分裂症患者的疗效及对血清神经功能相关因子水平的影响[J].临床精神医学杂志,2020,30(1):20-24.
- [16] 何嘉丽,赖顺凯,钟舒明,等.抑郁症认知功能损害与脑源性神经营养因子的基因遗传研究进展[J].中华精神科杂志,2021,54(1):45-49.
- [17] 李铁琛,马筠,谢俊,等.帕利哌酮联合社会认知训练对认知功能的影响[J].中国新药杂志,2019,28(20):2533-2536.
- [18] 梁仕栋,徐彩霞,曾义雪,等.首发未用药精神分裂症患者血清核心蛋白多糖、胰岛素抵抗与炎症因子及认知损伤的关系分析[J].精神医学杂志,2019,32(6):424-428.

(收稿日期:2021-03-17;修回日期:2021-05-06;编辑:黎仕娟)