

doi: 10.13241/j.cnki.pmb.2022.10.013

牛黄宁宫片联合阿立哌唑对精神分裂症患者 Th1/Th2 免疫平衡、神经功能指标和复发的影响 *

苑小历 王君宜 胡素琴 张嫣然 高大志[△]

(东部战区总医院精神心理科 江苏 南京 210002)

摘要 目的:观察牛黄宁宫片联合阿立哌唑对精神分裂症患者 Th1/Th2 免疫平衡、神经功能指标和复发的影响。**方法:**选择 2018 年 2 月至 2020 年 7 月期间东部战区总医院收治的 198 例精神分裂症患者,以随机数字表法分为对照组和观察组,各为 99 例。对照组患者接受阿立哌唑治疗,观察组患者接受牛黄宁宫片联合阿立哌唑治疗,对比两组临床总有效率、Th1/Th2 免疫平衡、临床症状、神经功能指标和复发情况,观察两组用药不良反应发生情况。**结果:**观察组(90.91%)的临床总有效率高于对照组(76.77%),差异有统计学意义($P<0.05$)。治疗后观察组外周血肿瘤坏死因子- α (TNF- α)、白细胞介素-6(IL-6)、白细胞介素-23(IL-23)、白细胞介素-17(IL-17)、白细胞介素-1 β (IL-1 β)水平较对照组更低($P<0.05$)。治疗后观察组阳性和阴性症状评定量表(PANSS)各维度评分及总分较对照组更低($P<0.05$)。治疗后两组血清神经元特异性烯醇化酶(NSE)、S100 β 蛋白水平均显著降低,观察组较对照组降低更明显($P<0.05$);治疗后两组脑源性神经营养因子(BDNF)水平升高,且观察组高于对照组($P<0.05$)。观察组的复发率低于对照组($P<0.05$)。两组不良反应发生率对比无差异($P>0.05$)。**结论:**精神分裂症患者采用牛黄宁宫片联合阿立哌唑治疗后,Th1/Th2 免疫平衡和神经功能得到明显恢复,同时还有利于降低复发率,具有良好的临床疗效。

关键词:牛黄宁宫片;阿立哌唑;精神分裂症;Th1/Th2 免疫平衡;神经功能;复发

中图分类号:R749.3 文献标识码:A 文章编号:1673-6273(2022)10-1860-05

Effects of Niu Huang Ning Gong Tablets Combined with Aripiprazole on Th1/Th2 Immune Balance, Neurological Function Indexes and Recurrence in Patients with Schizophrenia*

YUAN Xiao-li, WANG Jun-yi, HU Su-qin, ZHANG Yan-ran, GAO Da-zhi[△]

(Department of Psychiatry and Psychosomatics, Eastern Theater General Hospital, Nanjing, Jiangsu, 210002, China)

ABSTRACT Objective: To observe the effects of Niu Huang Ning Gong tablets combined with aripiprazole on Th1/Th2 immune balance, neurological function indexes and recurrence in patients with schizophrenia. **Methods:** 198 patients with schizophrenic who came to General Hospital of Eastern Theater Command for treatment from February 2018 to July 2020 were selected. They were randomly divided into control group and observation group, with 99 cases in each group. The patients in the control group were treated with aripiprazole, and the patients in the observation group were treated with Niu Huang Ning Gong tablets combined with aripiprazole. The total clinical effective rate, Th1/Th2 immune balance, clinical symptoms, neurological function indexes and recurrence of the two groups were compared, and the adverse reactions of the two groups were observed. **Results:** The total clinical effective rate of the observation group (90.91%) was higher than that of the control group (76.77%) ($P<0.05$). The levels of serum tumor necrosis factor- α (TNF- α), interleukin-6 (IL-6), interleukin-23 (IL-23), interleukin-17 (IL-17) and interleukin-1 β (IL-1 β) of the observation group after treatment were significantly lower than those of the control group ($P<0.05$). After treatment, the scores of all dimensions and total scores of positive and negative symptom rating scale (PANSS) of the observation group were lower than those of the control group ($P<0.05$). After treatment, the levels of serum neuron specific enolase (NSE) and S100 β protein in the two groups were significantly decreased, and the decrease was more obvious in the observation group than the control group ($P<0.05$). After treatment, the level of brain-derived neurotrophic factor (BDNF) in both groups increased, and the observation group was higher than the control group ($P<0.05$). The recurrence rate of the observation group was lower than that of the control group ($P<0.05$). There was no significant difference in the incidence of adverse reactions between the two groups ($P>0.05$). **Conclusion:** After treatment with Niu Huang Ning Gong tablets combined with aripiprazole, the Th1/Th2 immune balance and neurological function of patients with schizophrenic have been significantly restored. At the same time, it is also conducive to reduce the recurrence rate, and which has good clinical curative effect.

Key words: Niu Huang Ning Gong tablets; Aripiprazole; Schizophrenia; Th1/Th2 immune balance; Neurological function; Recurrence

* 基金项目:江苏省自然科学基金项目(BK20181064)

作者简介:苑小历(1980-),女,硕士,主治医师,从事精神病学方向的研究,E-mail: yxl13915989220@163.com

[△] 通讯作者:高大志(1977-),男,硕士,副主任医师,从事中医治疗精神病方向的研究,E-mail: 1913593364@qq.com

(收稿日期:2021-11-21 接受日期:2021-12-17)

Chinese Library Classification(CLC): R749.3 Document code: A

Article ID: 1673-6273(2022)10-1860-05

前言

精神分裂症是一组病因尚未完全阐明的精神疾病,好发于青壮年,患者可出现精神活动与环境不协调以及社会功能、认知功能、意志行为等多方面的障碍^[1]。据相关数据表明^[2],全世界范围内精神分裂症的终身患病率为 3.8‰~8.4‰,已成为目前全球共同面对的严重公共卫生问题。精神分裂症无根治办法,主要以改善症状、阻止病情进展为治疗目标^[3]。阿立哌唑是治疗精神分裂症的常用药物,可有效控制患者阴性和阳性症状^[4]。但随着患者耐药性增强以及病程延长,会导致其治疗效果逐渐变差,停药后极易复发,无法达到理想疗效^[5]。牛黄宁宫片主要功效为镇静安神、清热解毒、息风止痛,常用于治疗癫痫狂躁,对精神分裂症有一定的抗复发作用^[6]。本次研究中,精神分裂症患者采用阿立哌唑联合牛黄宁宫片治疗后,疗效明确。

1 资料与方法

表 1 一般资料($\bar{x}\pm s$)Table 1 General information($\bar{x}\pm s$)

Groups	Male/female	Age(years)	Course of disease (years)	Total scores of PANSS (scores)	Body mass index (kg/m ²)
Control group(n=99)	53/46	39.72±6.82	3.27±0.83	95.88±7.09	26.39±2.37
Observation group (n=99)	55/44	39.16±7.25	3.21±0.79	95.49±8.57	26.58±2.14
χ^2/t	1.442	0.560	0.521	0.349	-0.592
<i>P</i>	0.230	0.576	0.603	0.728	0.555

1.2 方法

治疗期间普及精神分裂症的相关疾病知识,传授患者家属正确的引导措施。对照组给予阿立哌唑片(规格:10 mg,国药准字 H20041507,生产单位:上海上药中西制药有限公司)治疗,初始剂量每次 5 mg,一天一次,2 周内加至 20 mg,口服,一天一次。观察组患者则接受牛黄宁宫片(规格:每片重 0.34 g,国药准字 Z21021197,生产单位:沈阳同联药业有限公司)联合阿立哌唑治疗,阿立哌唑治疗方案同对照组,牛黄宁宫片口服,每次 5 片,一天三次。两组均治疗 2 个月。

1.3 疗效评价标准

以 PANSS 总分减分率评价患者治疗效果。分别在患者入组时及治疗 2 月后对其使用 PANSS 进行评分。治疗后 PANSS 减分率 >50% 视为显效;治疗后 PANSS 减分率在 25%~50% 之间视为有效;若治疗后 PANSS 减分率 <25% 则为无效^[8]。总有效率=(显效例数+有效例数)/总例数×100%。PANSS 由阴性量表、一般精神病理量表、阳性量表组成,分别含有 7 条目、16 条目、7 条目,每个条目计分 1~7 分,3 个分量表得分相加即可得到总分,症状越严重,得分越高。PANSS 减分率=[(治疗前总分-治疗后总分)/治疗前总分]×100%。

1.4 评价指标

(1) 治疗前后采集患者晨起空腹静脉血 6 mL,分装为两

1.1 一般资料

选择 2018 年 2 月至 2020 年 7 月期间东部战区总医院收治的精神分裂症患者 198 例。纳入标准:① 对本次研究用药均无过敏反应者;② 诊断标准参考《中国精神疾病分类方案及诊断标准》^[7];③ 患者家属签署书面治疗承诺书;④ 阳性和阴性症状评定量表(PANSS)总分^[8]>60 分。排除标准:① 合并精神分裂症后抑郁、人格障碍、物质滥用、器质性精神障碍、精神发育迟滞者;② 合并免疫系统或重要脏器损害、恶性肿瘤、血液系统疾病者;③ 近 1 个月内服用过抗精神病药物;④ 孕期或哺乳期女性;⑤ 因酗酒、吸毒和其他原因不能遵从治疗方案者;⑥ 具有明显自杀、危害自身或他人风险倾向。本研究经我院医学伦理委员会批准。患者随机分为观察组(牛黄宁宫片联合阿立哌唑治疗)、对照组(阿立哌唑治疗),各为 99 例。两组一般资料无明显差异($P>0.05$),见表 1。

管。其中一管采用酶联免疫吸附法(试剂盒购自北京索莱宝科技有限公司)检测外周血 Th1/Th2 免疫平衡相关指标:肿瘤坏死因子- α (TNF- α)、白细胞介素-6 (IL-6)、白细胞介素-23 (IL-23)、白细胞介素-17 (IL-17)、白细胞介素-1 β (IL-1 β);另一管经 37℃ 水温水浴 30 min,经离心半径 18 cm,3500 r/min 离心 14 min,分离血清保存于低温冰箱(-60℃)待测,采用酶联免疫吸附法(试剂盒购自上海哈灵生物科技有限公司)检测血清神经功能指标:脑源性神经营养因子(BDNF)、神经元特异性烯醇化酶(NSE)、S100 β 蛋白水平。(2) 观察两组用药期间不良反应发生情况,包括头痛、焦虑失眠、嗜睡、小便失禁。所有患者均进行为期 1 年的随访,采用门诊复查和电话、微信等电子通讯手段方式随访,随访截止时间为 2021 年 7 月,记录患者的疾病复发情况。

1.5 统计学处理

以 SPSS 25.0 分析数据。复发率、临床总有效率、不良反应发生率等计数资料以[n(%)]表示,予以 χ^2 检验。PANSS 评分、Th1/Th2 免疫平衡指标、神经功能指标等计量资料以($\bar{x}\pm s$)表示,予以 *t* 检验。 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 疗效对比

观察组(90.91%)的临床总有效率高于对照组(76.77%),差异有统计学意义($P<0.05$),见表2。

表2 疗效对比 [n(%)]

Table 2 Comparison of curative effects [n(%)]

Groups	Remarkable effect	Effective	Invalid	Total effective rate
Control group(n=99)	29(29.29)	47(47.47)	23(23.23)	76(76.77)
Observation group(n=99)	38(38.38)	52(52.53)	9(9.09)	90(90.91)
χ^2				6.604
P				0.010

2.2 PANSS 评分对比

疗前,且观察组低于对照组($P<0.05$),见表3。

治疗后两组 PANSS 量表各维度评分及总分均显著低于治

表3 PANSS 评分对比(分, $\bar{x}\pm s$)

Table 3 Comparison of PANSS score(scores, $\bar{x}\pm s$)

Groups	Negative scale		Positive scale		General psychopathology scale		Total score	
	Before treatment	After treatment	Before treatment	After treatment	Before treatment	After treatment	Before treatment	After treatment
Control group (n=99)	32.03 $\pm$ 5.26	21.99 $\pm$ 4.32*	30.19 $\pm$ 4.35	19.15 $\pm$ 3.41*	33.66 $\pm$ 5.28	24.12 $\pm$ 5.29*	95.88 $\pm$ 7.09	65.26 $\pm$ 6.12*
Observation group(n=99)	31.98 $\pm$ 6.31	14.08 $\pm$ 3.25*	30.27 $\pm$ 3.24	12.64 $\pm$ 2.37*	33.24 $\pm$ 5.39	14.73 $\pm$ 2.08*	95.49 $\pm$ 8.57	41.45 $\pm$ 5.28*
t	0.061	14.559	-0.147	15.598	0.554	16.437	0.349	29.310
P	0.952	0.000	0.883	0.000	0.580	0.000	0.728	0.000

Note: compared with before treatment, * $P<0.05$.

2.3 外周血 Th1/Th2 免疫平衡指标对比

均显著低于治疗前,观察组低于对照组($P<0.05$),见表4。

治疗后两组外周血 IL-23、IL-6、TNF- α 、IL-17、IL-1 β 水平

表4 外周血 Th1/Th2 免疫平衡指标对比(pg/mL, $\bar{x}\pm s$)

Table 4 Comparison of Th1 / Th2 immune balance indexes in peripheral blood(pg/mL, $\bar{x}\pm s$)

Groups	TNF- α		IL-6		IL-23		IL-17		IL-1 β	
	Before treatment	After treatment	Before treatment	After treatment	Before treatment	After treatment	Before treatment	After treatment	Before treatment	After treatment
Control group (n=99)	29.83 $\pm$ 3.06	21.38 $\pm$ 3.91*	38.97 $\pm$ 4.29	27.62 $\pm$ 3.41*	28.23 $\pm$ 4.25	19.53 $\pm$ 3.87*	18.26 $\pm$ 3.21	13.49 $\pm$ 2.24*	49.75 $\pm$ 4.13	36.24 $\pm$ 3.91*
Observation group (n=99)	29.71 $\pm$ 3.92	13.37 $\pm$ 2.74*	39.11 $\pm$ 5.37	14.15 $\pm$ 2.78*	28.71 $\pm$ 3.36	13.98 $\pm$ 2.95*	18.73 $\pm$ 3.45	8.38 $\pm$ 2.37*	49.16 $\pm$ 5.94	25.62 $\pm$ 3.85*
t	0.240	16.693	-0.203	30.463	-0.882	11.348	-0.992	15.591	0.811	19.257
P	0.811	0.000	0.840	0.000	0.339	0.000	0.322	0.000	0.418	0.000

Note: compared with before treatment, * $P<0.05$.

2.4 血清神经功能指标对比

治疗后两组血清 NSE、S100 β 蛋白水平均显著低于治疗前,且观察组较对照组低($P<0.05$),BDNF 水平升高,且观察组较对照组高($P<0.05$)。见表5。

2.5 不良反应发生率、复发率对比

观察组出现头痛3例、焦虑失眠和嗜睡各5例、小便失禁

4例;对照组出现头痛2例、嗜睡5例、焦虑失眠和小便失禁各3例;对照组(13.13%)、观察组(17.17%)不良反应发生率组间对比无统计学差异($\chi^2=0.629$, $P=0.428$)。用药期间两组患者均未有尿/血常规及心电图、肝肾功能的异常改变。随访期间,对照组有15例复发,观察组有4例复发,观察组(4.04%)的复发率低于对照组(15.15%),差异有统计学意义($\chi^2=7.044$, $P=0.008$)。

表 5 血清神经功能指标对比 ($\mu\text{g/L}, \bar{x} \pm s$)
Table 5 Comparison of serum neurological function indexes ($\mu\text{g/L}, \bar{x} \pm s$)

Groups	NSE		S100 β protein		BDNF	
	Before treatment	After treatment	Before treatment	After treatment	Before treatment	After treatment
Control group (n=99)	33.09 $\pm$ 3.94	25.31 $\pm$ 2.69*	61.26 $\pm$ 9.35	37.95 $\pm$ 6.04*	6.21 $\pm$ 1.29	9.47 $\pm$ 1.13*
Observation group (n=99)	33.16 $\pm$ 3.82	19.67 $\pm$ 2.71*	61.73 $\pm$ 7.85	25.31 $\pm$ 5.51*	6.29 $\pm$ 1.37	14.52 $\pm$ 1.42*
t	-0.127	14.697	-0.382	15.383	-0.420	-27.688
P	0.899	0.000	0.764	0.000	0.675	0.000

Note: compared with before treatment, * $P < 0.05$.

3 讨论

精神分裂症的发病机制尚未完全明确,不少学者支持 5-羟色胺(5-HT)系统功能缺损,致使脑内多巴胺系统功能亢进这一学说^[9,10]。同时也有学者认可神经-内分泌-免疫系统功能异常学说^[11]。阿立哌唑为新型非典型抗精神病药,主要药物成分为多巴胺 D2 受体激动剂,可有效激活神经元性突触细胞,阻断 5-羟色胺 2A(5-HT_{2A})受体,从而有效抑制脑内多巴胺系统功能亢进,促进患者症状改善^[12,13]。郑广翔等^[14]学者的研究表明,阿立哌唑具有多巴胺受体部分激动作用、5-HT_{2A}受体的拮抗作用,可有效缓解精神分裂症的症状。但由于精神分裂症属于极易反复发作的疾病,单一用药远期疗效一般^[15]。牛黄宁宫片是由蒲公英、人工牛黄、甘草、板蓝根、葛根等药材经现代工艺制成的中成药,具有清热解毒、镇静安神、息风止痛等功效^[16,17]。本次研究结果显示,牛黄宁宫片联合阿立哌唑治疗精神分裂症患者,可促进临床症状缓解。究其原因,阿立哌唑可通过调节机体脑内多巴胺发挥抗精神分裂症作用^[18],而牛黄宁宫片可起到改善患者易激惹、不协调性兴奋、焦虑等症状的作用,达到协同增效的治疗结果^[19]。

以往不少研究表明^[20,21],精神分裂症作为伴脑器质性病变疾病,多伴有神经元坏死及血脑屏障破坏等情况。S100 β 蛋白、NSE、BDNF 均是评估脑损伤程度的常用标志物,其中 S100 β 是由大脑的胶质细胞生成的蛋白质^[22],NSE 是由神经内分泌细胞及神经元生成的酸性胞浆蛋白^[23],NSE、S100 β 蛋白在神经元受损时经由血脑屏障进入血液引起其在血液中含量快速上升。BDNF 则具有修复并保护神经元的作用^[24]。本次观察结果显示,联合治疗可有效调节上述神经功能指标水平。药理研究表明:蒲公英可改善脑损伤区的组织结构形态,减轻脑损伤后脑水肿程度,发挥神经保护作用^[25];人工牛黄有明显的神经保护作用^[26];甘草中的异甘草素有抑制血小板聚集、松弛血管、促进微循环改善等多种作用^[27]。牛黄宁宫片含有上述成分,联合阿立哌唑治疗发挥协同作用,增强疗效,并改善神经功能。有研究发现^[28],精神分裂症患者体内存在明显免疫功能下降情况,表现为 Th1/Th2 细胞平衡失衡,以 Th1 细胞升高为主。其中 Th1 细胞可以增强杀伤细胞的细胞毒性作用,并介导细胞免疫应答。Th2 细胞主要功能为刺激细胞增殖并产生免疫球蛋白,介导体液免疫反应。TNF- α 、IL-6、IL-23、IL-17、IL-1 β 受到 Th1/Th2 免疫平衡影响,以往有研究证实上述细胞因子水平在

精神分裂症患者中呈升高状态^[29]。本研究结果显示,牛黄宁宫片联合阿立哌唑治疗精神分裂症患者,Th1/Th2 免疫平衡相关细胞因子水平明显下降。相关基础研究表明^[30],中药板蓝根具有明显增强小鼠免疫功能的作用。另有研究表明葛根具有抗菌、解热抗氧化、抗肿瘤、抗炎免疫等作用^[31],蒲公英含有丰富的蛋白质、铁、 β -胡萝卜素及铜、锌及钙等人体必需的多种营养素,可有效调节人体免疫功能^[26]。牛黄宁宫片联合阿立哌唑治疗能显著降低 Th1/Th2 免疫平衡相关细胞因子水平、促进 Th1/Th2 免疫平衡恢复,可能与牛黄宁宫片含上述成分有关。同时随访研究发现,观察组的复发率低于对照组,可能与联合治疗可减轻神经功能损伤,提高机体免疫功能,更好的巩固患者身体状态有关。

综上所述,牛黄宁宫片联合阿立哌唑治疗精神分裂症患者,可有效改善其 Th1/Th2 免疫平衡和神经功能,并降低疾病复发率,疗效较好。

参考文献(References)

- [1] Winship IR, Dursun SM, Baker GB, et al. An Overview of Animal Models Related to Schizophrenia [J]. Can J Psychiatry, 2019, 64(1): 5-17
- [2] Kropotov JD, Pronina MV, Ponomarev VA, et al. Latent ERP components of cognitive dysfunctions in ADHD and schizophrenia [J]. Clin Neurophysiol, 2019, 130(4): 445-453
- [3] Müller N. Inflammation in Schizophrenia: Pathogenetic Aspects and Therapeutic Considerations[J]. Schizophr Bull, 2018, 44(5): 973-982
- [4] Preda A, Shapiro BB. A safety evaluation of aripiprazole in the treatment of schizophrenia [J]. Expert Opin Drug Saf, 2020, 19(12): 1529-1538
- [5] Frampton JE. Aripiprazole Lauroxil: A Review in Schizophrenia[J]. Drugs, 2017, 77(18): 2049-2056
- [6] 高晓奇, 梁晓峰, 冯芳, 等. 奥氮平合并牛黄宁宫片治疗精神分裂症的临床观察[J]. 河北医药, 2013, 35(24): 3720-3721
- [7] 中华医学会精神医学分会. 中国精神疾病分类方案及诊断标准[M]. 第 3 版. 济南: 山东科学技术出版社, 2002: 100-101
- [8] Opler LA, Ramirez PM. Use of the Positive and Negative Syndrome Scale (PANSS) in Clinical Practice[J]. J Psychiatr Pract, 1998, 4(3): 157-162
- [9] Girdler SJ, Confino JE, Woesner ME. Exercise as a Treatment for Schizophrenia: A Review [J]. Psychopharmacol Bull, 2019, 49(1): 56-69

- [10] Mamakou V, Thanopoulou A, Gonidakis F, et al. Schizophrenia and type 2 diabetes mellitus[J]. *Psychiatriki*, 2018, 29(1): 64-73
- [11] Chan V. Schizophrenia and Psychosis: Diagnosis, Current Research Trends, and Model Treatment Approaches with Implications for Transitional Age Youth [J]. *Child Adolesc Psychiatr Clin N Am*, 2017, 26(2): 341-366
- [12] Johnsen E, Kroken RA, Løberg EM, et al. Amisulpride, aripiprazole, and olanzapine in patients with schizophrenia-spectrum disorders (BeSt InTro): a pragmatic, rater-blind, semi-randomised trial [J]. *Lancet Psychiatry*, 2020, 7(11): 945-954
- [13] Kumar A, Singh H, Mishra A, et al. Aripiprazole: An FDA Approved Bioactive Compound to Treat Schizophrenia- A Mini Review[J]. *Curr Drug Discov Technol*, 2020, 17(1): 23-29
- [14] 郑广翔, 徐森. 从阿立哌唑的药理学特性看其疗效和副作用[J]. *神经疾病与精神卫生*, 2008, 8(6): 487-489
- [15] Rapinesi C, Kotzalidis GD, Mazzarini L, et al. Long-Acting Injectable (LAI) Aripiprazole Formulations in the Treatment of Schizophrenia and Bipolar Disorder: a Systematic Review [J]. *Clin Drug Investig*, 2019, 39(8): 713-735
- [16] 杨秀双, 张平鑫, 张春霞, 等. 牛黄宁宫片合西药治疗精神分裂症临床观察[J]. *中国中医药信息杂志*, 2008, 15(4): 80-81
- [17] 杨伟芳, 陈统献, 褚文浩, 等. 牛黄宁宫片治疗精神分裂症65例[J]. *中国药业*, 2012, 21(8): 88-89
- [18] Biagi E, Capuzzi E, Colmegna F, et al. Long-Acting Injectable Antipsychotics in Schizophrenia: Literature Review and Practical Perspective, with a Focus on Aripiprazole Once-Monthly [J]. *Adv Ther*, 2017, 34(5): 1036-1048
- [19] 常俊华, 孙国朝. 牛黄宁宫片联合齐拉西酮与奥氮平在精神分裂症治疗中的疗效观察[J]. *药物评价研究*, 2019, 42(1): 137-140
- [20] Maes M, Sirivichayakul S, Kanchanatawan B, et al. Breakdown of the Paracellular Tight and Adherens Junctions in the Gut and Blood Brain Barrier and Damage to the Vascular Barrier in Patients with Deficit Schizophrenia[J]. *Neurotox Res*, 2019, 36(2): 306-322
- [21] Singh S, Khushu S, Kumar P, et al. Evidence for regional hippocampal damage in patients with schizophrenia[J]. *Neuroradiology*, 2018, 60(2): 199-205
- [22] 赵子洲, 莫焯, 郑银佳, 等. 精神分裂症患者血清蛋白因子水平与PANSS评分的相关性及其临床意义[J]. *现代生物医学进展*, 2020, 20(12): 2267-2270
- [23] 蓝永乐, 李介华, 温雪仪, 等. 血清 Hcy 和 NSE 水平与首发精神分裂症患者认知功能的相关性分析 [J]. *检验医学与临床*, 2018, 15(18): 2791-2794
- [24] 黄凌志, 王水轮, 姜振东. 精神分裂症患者血清 Cys C、TNF- α 、BDNF 水平与血脂代谢的关系 [J]. *分子诊断与治疗杂志*, 2021, 13(2): 187-190
- [25] 孟然, 薛志忠, 鲁雪林, 等. 蒲公英的功效成分与药理作用研究进展[J]. *江苏农业科学*, 2021, 49(9): 36-43
- [26] 李喜平, 张程亮, 刘东. 牛黄的现代研究(四): 药理作用[J]. *医药导报*, 2017, 36(4): 355-360
- [27] 张霞, 张芳, 赵建军, 等. 甘草中黄酮类化合物的网络药理学研究[J]. *中国药房*, 2019, 30(11): 1529-1534
- [28] 王丹丹, 张晨. 精神分裂症患者认知功能的神经免疫机制及非典型抗精神病药物对其影响的研究进展[J]. *上海交通大学学报(医学版)*, 2019, 39(7): 795-799
- [29] 李泽兵, 李冬, 杨雪松, 等. IL-1 β 、IL-6、TNF- α 、IL-17 和 IL-23 在精神分裂症患者血清中的表达及其临床应用价值 [J]. *检验医学*, 2018, 33(8): 697-701
- [30] 刘明华, 李茂, 孙琴, 等. 板蓝根双糖 fructopyrano- (1 $\rightarrow$ 4)-glucopyranose 对荷瘤小鼠肿瘤生长及免疫功能的影响[J]. *中国药理学杂志*, 2012, 47(19): 1542-1546
- [31] 曹盼, 张樱山, 魏学明, 等. 葛根素药理作用研究新进展[J]. *中成药*, 2021, 43(8): 2130-2134

(上接第 1859 页)

- [22] Zhang F, Wang F, Chen C, et al. Prediction of progression of chronic atrophic gastritis with *Helicobacter pylori* and poor prognosis of gastric cancer by CYP3A4 [J]. *J Gastroenterol Hepatol*, 2020, 35(3): 425-432
- [23] Rao W, Xie M, Zang YJ, et al. Chronic atrophic gastritis and *Helicobacter pylori* infection status in liver transplant recipients[J]. *Transpl Infect Dis*, 2021, 23(3): e13513
- [24] 刘冬, 徐娟, 张承顺. 幽门螺杆菌阳性慢性萎缩性胃炎患者吹气定量检测值与 PG、G-17 的关系探讨[J]. *现代消化及介入诊疗*, 2020, 25(2): 174-177, 182
- [25] 夏敏敏, 李翠云, 刘静华. 胃苏颗粒联合磷酸铝凝胶治疗胆汁反流性胃炎的临床研究[J]. *现代药物与临床*, 2020, 35(10): 2043-2046
- [26] 朱日, 骆峻, 朱长乐, 等. 慢性萎缩性胃炎伴肠化中医证型与 Hp 感染、COX-2、p53 表达的相关性研究[J]. *南京中医药大学学报*, 2014, 30(6): 520-523
- [27] 姚鹏, 杨灵, 郭文君. Cox-2、Cx43 的表达及 Hp 感染在胃腺癌发生发展中的作用及相关性 [J]. *现代肿瘤医学*, 2015, 23(16): 2335-2339, 2340
- [28] 刘小玉, 冯义朝. 胃癌及癌前病变中 COX-2 和 NF- κ Bp65 蛋白表达及其相关性研究[J]. *西部医学*, 2013, 25(2): 201-204
- [29] 吴苏亚, 陈醒, 李敏利, 等. 胃苏颗粒改良四联疗法对老年幽门螺杆菌阳性胃溃疡患者血清炎症因子与胃泌素的影响[J]. *中国现代医学杂志*, 2020, 30(23): 16-21
- [30] 王剑, 车玲艳. 胃苏颗粒联合四联疗法对消化性溃疡的疗效[J]. *现代消化及介入诊疗*, 2019, 24(12): 1442-1445