

· 学术交流 ·

老年慢性精神分裂症患者的叶酸辅助治疗效果

琚明亮 龙彬

200030 上海交通大学医学院附属精神卫生中心

通信作者: 龙彬, Email: jml1918@163.com

DOI: 10.3969/j.issn.1009-6574.2018.09.009

【摘要】目的 探讨叶酸对老年慢性精神分裂症患者的辅助治疗作用。**方法** 对 100 例老年慢性精神分裂症患者按随机数字表分为对照组和研究组, 给予研究组患者叶酸 10 mg/d 口服干预, 对治疗前后两组血红蛋白、红细胞计数、血同型半胱氨酸、叶酸水平以及简易智力状态检查量表(MMSE)、威斯康星卡片分类测试(WCST)评估结果进行对比分析。**结果** 经叶酸干预后, 与对照组比较, 研究组叶酸水平升高, 同型半胱氨酸水平降低, 血红蛋白、红细胞计数均升高($P < 0.05$), 与组内治疗前比较差异有统计学意义($P < 0.05$)。研究组治疗后阴性量表评分降低, 完成分类数提高, 与对照组和治疗前比较, 差异均有统计学意义, 而 MMSE 评分差异均无统计学意义。**结论** 老年慢性精神分裂症患者给予叶酸辅助治疗, 可以改善患者的贫血等躯体症状, 还可以对患者的阴性症状和认知症状起到一定程度的改善作用。

【关键词】 精神分裂症; 叶酸; 阴性症状; 认知功能

基金项目: 上海市精神卫生中心资助项目(2017-YJ-18)

Analysis of folic acid adjuvant therapy in elderly patients with chronic schizophrenia Ju Mingliang, Long Bin

Shanghai Mental Health Center, Shanghai Jiao Tong University School of Medicine, Shanghai 200030, China

Corresponding author: Long Bin, Email: jml1918@163.com

【Abstract】Objective To investigate the effects of folic acid on elderly patients with chronic schizophrenia. **Methods** A total of 100 cases of elderly patients with chronic schizophrenia were divided into control group and study group by random number table method. Patients in the study group were given oral intervention of 10 mg/d folic acid. The results of hemoglobin, red blood cell count, blood homocysteine (Hcy), folic acid level and Mini-mental State Examination (MMSE) and Wisconsin Card Sorting Test (WCST) were compared and analyzed before and after treatment. **Results** After folic acid intervention, compared with the control group, the level of folic acid in the study group increased, the Hcy level decreased, while the hemoglobin and red blood cell count increased. And the differences were statistically significant compared with those before treatment ($P < 0.05$). After treatment, the score of negative scale decreased and the number of completed classifications increased in the study group. The difference between the control group and the treatment group was statistically significant, but the difference of MMSE score was not statistically significant. **Conclusions** Folic acid adjuvant therapy for elderly patients with chronic schizophrenia can improve the physical symptoms such as anemia, and also can improve the negative symptoms and cognitive symptoms of patients to a certain extent.

【Key words】 Schizophrenia; Folate acid; Negative symptoms; Cognitive function

Fund program: Project funded by Shanghai Mental Health Center (2017-YJ-18)

随着人口老龄化的来临, 慢性精神分裂症患者的数量也逐年增加, 但相关研究严重不足, 在涉及精神分裂症的研究中, 有 90% 的研究将老年慢性精神分裂症排除在外^[1]。国内外研究显示, 叶酸缺乏会增加精神分裂症的发病风险^[2], 我们的前期研究也发现, 在慢性精神分裂症患者中, 普遍存在叶酸

缺乏现象^[3]。本研究主要探讨叶酸给予对老年慢性精神分裂症患者躯体情况、精神症状以及认知症状的影响。

一、对象与方法

1. 研究对象: 病例来源于 2017 年 3 月—2018 年 3 月在上海市精神卫生中心(分部)住院接受治疗且

符合入组标准的精神分裂症患者,共100例,其中男性50例,女性50例,平均年龄(68.66 ± 4.53)岁,采用随机数字表分为研究组和对照组各50例,两组患者的性别、年龄、病程等基线指标差异无统计学意义。入组标准:(1)符合美国精神障碍诊断与统计手册第四版(DSM-IV)精神分裂症的诊断标准;(2)年龄 >60 岁;(3)精神分裂症病程 >5 年,且目前持续住院6个月以上;(4)精神症状相对稳定,近1个月无抗精神病药物调整;(5)获得患者或家属的知情同意,签署知情同意书。排除标准:(1)酒精或药物依赖者;(2)合并重要脏器或严重躯体疾病者(如肿瘤、结核、肝硬化等);(3)近期内患过严重感染或曾手术者;(4)有长期慢性失血或近期急性大量出血患者。本研究通过上海市精神卫生中心伦理委员会审查。

2. 研究方法:保持研究组、对照组原有抗精神病药物治疗方案不变,给予研究组患者叶酸片10 mg/d(常州制药厂有限公司、生产批号:17113013)口服,持续干预3个月,对两组患者研究前后进行下列评估:(1)标本采集与检测:分别于叶酸治疗前后抽取患者清晨空腹静脉血5 ml,进行血常规及生化指标检测。检测项目:血红蛋白、红细胞计数、血同型半胱氨酸(Hcy)、叶酸。(2)简易智力状态检查量表(Mini-Mental State Examination, MMSE):采用MMSE评估患者的总体认知水平,主要评估患者的定向、记忆、语言、计算和注意等功能,共19项,总分0~30分,总分越高,认知功能越好。(3)阳性与阴性症状量表(Positive and Negative Syndrome Scale, PANSS):是用来评定不同类型精神分裂症症状严重程度的标准化评定量表,主要由阳性(7项)、阴性症状(7项)和一般精神病理(16项)组成,共30项,另有3项用来评定攻击危险性。评分越高,症状越重。(4)威斯康星卡片分类测试(Wisconsin Card Sorting Test, WCST):WCST是一种用来测定人物的抽象能力、概念形成、选择性记忆和认知过程的转移能力的认知神经心理测定方法,它能反映额叶的执行功能。本研究的WCST测验主要通过计算软件完成,完成分类数越高,持续性错误数、随机错误数以及第一分类数越低,表明执行功能越好。

3. 统计学方法:采用SPSS 22.0统计学软件对数据进行分析。计量资料以均数 \pm 标准差($\bar{x} \pm s$)进行描述,组内治疗前后比较采用配对 t 检验,两组间比较采用独立样本 t 检验。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

二、结果

1. 两组患者治疗前后叶酸和Hcy水平比较:见

表1。经给予叶酸干预后,研究组叶酸水平升高,Hcy水平降低,与治疗前和对照组比较,差异均有统计学意义($P < 0.05$);而对照组前后差异无统计学意义。

2. 两组患者治疗前后血红蛋白和红细胞计数比较:见表2。经给予叶酸干预后,研究组患者血红蛋白、红细胞计数均明显升高,与治疗前和对照组比较,差异均有统计学意义($P < 0.05$);而对照组前后差异无统计学意义。

3. 两组患者治疗前后PANSS评分比较:见表3。经给予叶酸干预,研究组阴性症状评分下降更明显,与对照组比较差异有统计学意义($t = -2.37, P = 0.02$),阳性症状评分、一般精神病理评分及PANSS总分组间及组内比较差异无统计学意义。

4. 两组患者认知症状比较:见表4。两组患者治疗前MMSE、WCST各项评分差异无统计学意义。治疗后,两组MMSE评分差异无统计学意义;在WCST评估中,治疗组完成分类数多于对照组,差异有统计学意义($P < 0.05$),持续错误数、随机错误数以及第一分类数评分结果两组间差异无统计学意义。

讨论 老年慢性精神分裂症患者人口数逐年增长,但对于此类特殊人群的关注却严重不足。首先,有关老年慢性精神分裂症的研究欠缺,大多数涉及精神分裂症的研究均将老年慢性患者排除在外,没有足够的研究,就难以促进老年慢性精神分裂症诊疗的进步。其次,老年慢性精神分裂症患者残留的阴性、阳性症状及认知症状没有得到足够重视。有些医师因受到“症状熄灭”理论的影响^[4],认为随着年龄增长,慢性精神分裂症患者的大多数症状会逐渐消失,有些症状可能会长期持续存在,在没有新的症状出现时,不需要积极干预。这种观点将导致老年患者的精神症状持续、迁延。最后,老年慢性精神分裂症患者普遍病程长,复发次数多,既往治疗效果欠佳,为难治性精神分裂症,且存在年龄大、躯体情况差、躯体疾病多、对抗精神病药物的耐受性低等特点,造成此类患者治疗难度大,治疗风险高,医师往往倾向于采用较小剂量抗精神病药物治疗,导致其精神症状得不到有效控制。鉴于以上原因,本研究团队主要着眼于老年慢性精神分裂症患者,探讨在不增加抗精神病药物的前提下,如何安全、有效地改善患者的精神症状和躯体情况。前期Meta分析研究发现,叶酸缺乏为精神分裂症发病的危险因素,叶酸缺乏和精神分裂症的症状严重程度有关^[5]。叶酸为水溶性B族维生素,毒副作用小,且超量叶酸会通过尿液排出。叶酸缺乏会导致贫血、

表1 两组患者治疗前后叶酸和Hcy水平比较($\bar{x} \pm s$)

组别	例数	叶酸(nmol/L)		Hcy(μ mol/L)	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
研究组	50	11.11 \pm 5.08	17.06 \pm 6.65 ^a	18.95 \pm 5.02	13.37 \pm 4.58 ^b
对照组	50	11.43 \pm 6.09	12.72 \pm 5.95	18.92 \pm 4.59	18.38 \pm 5.46
<i>t</i> 值		-0.29	3.44	0.04	-4.97
<i>P</i> 值		0.77	< 0.05	0.97	< 0.05

注:与治疗前比较,^a*t*=7.36, *P*<0.05; ^b*t*=5.76, *P*<0.05

表2 两组患者治疗前后血红蛋白和红细胞计数比较($\bar{x} \pm s$)

组别	例数	血红蛋白(g/L)		红细胞计数($\times 10^{12}$ /L)	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
研究组	50	121.52 \pm 13.07	139.32 \pm 12.78 ^a	4.22 \pm 0.45	4.54 \pm 0.41 ^b
对照组	50	121.48 \pm 12.08	123.04 \pm 13.34	4.19 \pm 0.40	4.21 \pm 0.47
<i>t</i> 值		0.16	6.22	0.40	3.65
<i>P</i> 值		0.98	< 0.05	0.69	< 0.05

注:与治疗前比较,^a*t*=6.66, *P*<0.05; ^b*t*=3.88, *P*<0.05

表3 两组患者PANSS评分比较(分, $\bar{x} \pm s$)

组别	例数	阳性症状		阴性症状		一般精神病理		PANSS总分	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
研究组	50	17.50 \pm 2.10	16.82 \pm 3.03	30.48 \pm 4.21	28.44 \pm 4.34 ^a	39.68 \pm 3.98	38.88 \pm 4.63	90.80 \pm 8.28	88.82 \pm 7.21
对照组	50	18.06 \pm 2.07	17.62 \pm 2.16	31.04 \pm 5.28	30.64 \pm 4.92	39.04 \pm 4.10	39.12 \pm 4.21	88.78 \pm 6.74	89.86 \pm 6.57
<i>t</i> 值		-2.08	-1.52	-0.59	-2.37	0.79	-0.27	1.34	-0.41
<i>P</i> 值		0.18	0.13	0.56	0.02	0.43	0.79	0.18	0.68

注:与治疗前比较,^a*t*=2.60, *P*<0.05

表4 两组患者认知症状比较($\bar{x} \pm s$)

组别	例数	MMSE总分(分)		WCST完成分类数		WCST持续错误数	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
研究组	50	15.38 \pm 6.47	16.42 \pm 6.83 ^a	3.28 \pm 1.05 ^b	3.86 \pm 0.95	29.26 \pm 11.69	27.68 \pm 10.62 ^c
对照组	50	16.96 \pm 6.99	17.30 \pm 5.33	3.26 \pm 1.19	3.02 \pm 1.00	30.34 \pm 17.64	29.26 \pm 16.26
<i>t</i> 值		-0.72	-1.17	-0.29	-2.24	-0.36	-0.89
<i>P</i> 值		0.47	0.24	0.77	0.03	0.72	0.38

组别	例数	WCST随机错误数		WCST第一分类数	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
研究组	50	31.88 \pm 16.69	30.20 \pm 15.44 ^d	25.54 \pm 15.23	23.50 \pm 13.81 ^e
对照组	50	33.18 \pm 14.05	32.22 \pm 12.71	25.14 \pm 14.44	23.94 \pm 12.33
<i>t</i> 值		-0.42	-0.71	0.14	-0.17
<i>P</i> 值		0.67	0.48	0.89	0.87

注:与治疗前比较,^a*t*=2.04, *P*<0.05; ^b*t*=-3.76, *P*<0.05; ^c*t*=5.01, *P*<0.05; ^d*t*=2.32, *P*<0.05; ^e*t*=2.96, *P*<0.05

神经系统异常及各种精神症状。因此,本研究主要探讨叶酸对慢性老年精神分裂症患者躯体情况、精神症状及认知症状的影响。

叶泽文和代高坤^[6]的研究发现,在长期住院的精神分裂症患者中,贫血的发生率高。有研究显示,在精神病患者中,贫血的发生率高达44%^[7]。在老年慢性精神分裂症人群中,贫血的发生率可能会更

高。维生素B₁₂、叶酸和血清铁蛋白通常与各类贫血密切相关,临床上俗称“贫血三项”^[8]。叶酸是细胞生长和繁殖所必需的物质,与蛋白质的合成与代谢密切相关,同维生素B₁₂共同促进红细胞的生成和成熟。很多研究显示,补充叶酸可以改善贫血^[9-10]。本研究也得出类似结果,经过10 mg/d叶酸口服后,研究组患者血红蛋白量、红细胞计数水平均较对照

组升高明显,差异有统计学意义。

精神分裂症目前病因未明,可能和遗传因素和某些神经发育的危险因素有关。叶酸是DNA合成、表达和抑制的调节因子,在神经发育过程中起重要作用。叶酸可能和精神分裂症的发病有关,同时又是精神分裂症的相关代谢途径中的重要辅助因子,可能和精神分裂症的症状变化有关。韩国学者研究显示,高叶酸水平会降低精神分裂症的发病率^[11]。Hcy是蛋氨酸的代谢产物,是一种含硫氨基酸,Hcy代谢失衡可能会引起中枢神经系统生物胺类递质平衡的紊乱,影响脑的学习、记忆、思维能力等高级功能。研究显示,维生素B₁₂和叶酸水平同体内Hcy水平呈负相关^[12]。叶酸摄入减少,会导致Hcy水平升高,而Hcy作为神经毒性物质,可能参与了精神分裂症的致病过程^[13]。研究显示,高Hcy多是由于缺乏Hcy代谢过程中的辅助因子叶酸和维生素B₆所致,通过补偿叶酸、维生素B₁₂、维生素B₆可以降低Hcy浓度^[14]。本研究也发现,通过给予叶酸干预后,患者叶酸水平上升,而Hcy水平下降。因此对于老年慢性精神分裂症患者而言,通过叶酸补充,不仅可以改善贫血等躯体情况,还可以降低Hcy水平,具有抗氧化应激的作用,改善血管内皮功能,预防脑血管事件的发生,同时还可以对精神症状起到治疗和预防的作用,避免了通过增加抗精神病药物带来的风险。

国内研究也发现,叶酸能改善精神分裂症患者的阴性症状和认知缺陷^[15-16]。Silver^[17]曾报道住院精神分裂症患者血清叶酸浓度和其阴性症状呈负相关。Levine等^[18]研究发现,给予患者2 mg/d叶酸干预3个月后,患者Hcy较安慰剂组呈顺行性下降,精神分裂症的阴性症状量表评分显著下降。但Hill等^[19]研究发现,给予患者补充叶酸2 mg/d,患者阴性症状没有得到改善。国内学者研究显示,对80例精神分裂症患者给予为期1个月的叶酸10 mg/d口服干预,发现研究组的焦虑抑郁剂迟滞症状明显减分^[20]。本研究通过对患者给予为期3个月的叶酸10 mg/d口服干预,结果发现患者的阴性症状减分明显,此结果和冯磊光等^[21]研究一致,叶酸可以降低血清Hcy,进而对精神分裂症的预防和治疗起到一定帮助。而之前两位国外学者得出完全不一样的研究结果,可能和其选择的干预剂量(2 mg/d)和干预时间(1个月)不足有关。同时本研究还发现,经过干预后,两组患者的认知功能评估呈现细微差别,虽然两组在MMSE评估上无差异,但通过对WCST评估

结果进行分析发现,经过干预后,治疗组完成分类数评分同对照组相比,差异有统计学意义($t=-2.37$, $P=0.03$)。这可能和经过叶酸干预后,Hcy水平下降有关。因为Hcy水平和认知功能障碍的严重程度呈正相关^[15],高Hcy可能会引起注意及执行功能的受损、瞬时及延迟记忆能力下降、空间构象受损等认知功能障碍,Hcy水平越高,患者的认知功能障碍越严重。相反,当高Hcy得到纠正后,认知功能障碍也会得到缓解。

本研究主要着眼于老年慢性精神分裂症患者这一特殊人群,探讨无严重毒副作用的叶酸对精神症状的治疗作用,对今后的研究及临床具有一定的指导意义。但同时本研究尚存在不足之处,如两组患者认知症状的比较中(表4),治疗组组内比较显示,经过干预后,WCST评估的各项评分差异存在统计学意义,但在组间比较中,除完成分类数差异存在统计学意义外,其他各项差异无统计学意义,这可能和本研究的样本量相对较小、样本来源单一等因素有关。目前的研究结果需要扩大样本、增加不同剂量分组、更长程的研究进行论证,为叶酸辅助治疗精神分裂症提供更多的证据支持。

利益冲突 文章所有作者共同认可文章无相关利益冲突

作者贡献声明 试验设计、研究实施、资料收集、论文撰写为琚明亮,论文修订、论文审校为龙彬

参 考 文 献

- [1] Jeste DV, Nasrallah HA. Schizophrenia and aging: no more dearth of data?[J]. Am J Geriatr Psychiatry, 2003, 11(6): 584-587. DOI: 10.1176/appi.ajgp.11.6.584.
- [2] Kulakszogl B, Kulakszogl S, Ellidag HY, et al. Increased ratios of homocysteine/vitamin B₁₂, homocysteine/folate and methionine/vitamin B₁₂ in schizophrenic patients[J]. Neurochemical Journal, 2016, 10(2): 166-171. DOI: 10.1134/S1819712416020069.
- [3] 琚明亮,潘晓鸥,刘燕,等.慢性精神分裂症住院患者血清叶酸、维生素B₁₂及铁蛋白水平的研究[J].神经疾病与精神卫生,2017,17(3): 180-183. DOI: 10.3969/j.issn.1009-6574.2017.03.008.
Ju ML, Pan XO, Liu Y, et al. Levels of serum folate, vitamin B₁₂ and ferritin in patients with schizophrenia[J]. Journal of Neuroscience and Mental Health, 2017, 17(3): 180-183.
- [4] 黄照.台湾慢性老年精神分裂症的临床现象评估:症状、认知与功能[D].长沙:中南大学,2008.
- [5] Ding Y, Ju M, He L, et al. Association of Folate Level in Blood with the Risk of Schizophrenia[J]. Comb Chem High Throughput Screen, 2017, 20(2): 116-122. DOI: 10.2174/1386207320666170117120828.
- [6] 叶泽文,代高坤.住院精神分裂症患者躯体疾病的调查[J].中国现代医药杂志,2008,10(2): 66-68. DOI: 10.3969/

- j.issn.1672-9463.2008.02.026.
Ye ZW, Dai GK. To survey the body illness of schizophrenia who were in-hospital[J]. Modern Medicine Journal of China, 2008, 10(2): 66-68.
- [7] 韩剑峰, 张惠玲, 冯伟, 等. 精神病患者伴发贫血的情况调查[J]. 四川精神卫生, 2006, 19(2): 116. DOI: 10.3969/j.issn.1007-3256.2006.02.027.
- [8] 陆军. 贫血三项检测的临床应用[C]. 浙江省医学会成立 70 周年纪念大会暨 2002 年浙江省内科系统学术交流会, 2002.
- [9] 王小新, 王欣, 侯磊, 等. 妊娠期母体血清铁蛋白、叶酸、维生素 B₁₂ 水平对母体贫血的影响研究[J]. 中国临床医生杂志, 2017, 45(12): 91-92. DOI: 10.3969/j.issn.2095-8552.2017.12.035.
- [10] Fernándezmurray JP, Prykhozij SV, Dufay JN, et al. Glycine and Folate Ameliorate Models of Congenital Sideroblastic Anemia [J]. PLoS Genet, 2016, 12(1): e1005783. DOI: 10.1371/journal.pgen.1005783.
- [11] Mitchell ES, Conus N, Kaput J. B vitamin polymorphisms and behavior: Evidence of associations with neurodevelopment, depression, schizophrenia, bipolar disorder and cognitive decline[J]. Neurosci Biobehav Rev, 2014, 47: 307-320. DOI: 10.1016/j.neubiorev.2014.08.006.
- [12] 孙裕勇, 祝一虹, 孙继军, 等. 精神分裂症患者血清同型半胱氨酸与注意及执行功能的相关性[J]. 中国心理卫生杂志, 2014, 28(11): 835-839. DOI: 10.3969/j.issn.1000-6729.2014.11.007.
Sun YY, Zhu YH, Sun JJ, et al. Correlation of attention and executive functioning to serum homocysteine level in patients with schizophrenia[J]. Chinese Mental Health Journal, 2014, 28(11): 835-839.
- [13] 李宜静, 王晶莹, 高申, 等. 同型半胱氨酸作为精神分裂症早期诊断指标的探讨[J]. 中国实验诊断学, 2014, 18(12): 2068-2070.
- [14] 张国富, 任彩丽, 祁曙光, 等. 精神分裂症血浆硫化氢、同型半胱氨酸、叶酸及维生素 B₆ 水平研究[J]. 临床精神医学杂志, 2011, 21(1): 24-26.
Zhang GF, Ren CL, Qi SG, et al. Study of plasma hydrogen sulfide, homocysteine, folate and vitamin B₆ in schizophrenia patients [J]. Journal of Clinical Psychiatry, 2011, 21(1): 24-26.
- [15] 陈旭梅, 朱琪玥, 张伟, 等. 首发精神分裂症患者血清叶酸、同型半胱氨酸水平及其与认知功能的关系[J]. 中华医学杂志, 2014, 94(13): 990-993. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0376-2491.2014.13.009.
Chen SM, Zhu QY, Zhang W, et al. Correlation between serum levels of homocysteine and folate and cognitive dysfunction in first-episode schizophrenics [J]. National Medical Journal of China, 2014, 94(13): 990-993.
- [16] 任峰, 邵岩, 蒲城城. 急性期精神分裂症患者阴性症状与血清叶酸、维生素 B₁₂ 的相关性研究[J]. 精神医学杂志, 2017, 30(4): 250-253. DOI: 10.3969/j.issn.2095-9346.2017.04.003.
Ren F, Shao Y, Pu CC, et al. A related study of negative symptoms and levels of serum folic acid, vitamin B₁₂ in patients with schizophrenia [J]. Journal of Psychiatry, 2017, 30(4): 250-253.
- [17] Silver H. Vitamin B₁₂ levels are low in hospitalized psychiatric patients [J]. Isr J Psychiatry Relat Sci, 2000, 37(1): 41-45. DOI: 10.1016/j.neubiorev.2014.08.006.
- [18] Levine J, Stahl Z, Sela BA, et al. Homocysteine-reducing strategies improve symptoms in chronic schizophrenic patients with hyperhomocysteinemia[J]. Biol Psychiatry, 2006, 60(3): 265-269. DOI: 10.1016/j.biopsych.2005.10.009.
- [19] Hill M, Shannahan K, Jasinski S, et al. Folate supplementation in schizophrenia: a possible role for MTHFR genotype[J]. Schizophr Res, 2011, 127(1/3): 41-45. DOI: 10.1016/j.schres.2010.12.006.
- [20] 刘岱岳, 李乐华. 叶酸辅助治疗精神分裂症阴性症状患者的疗效观察[J]. 医学临床研究, 2015, 32(4): 737-739. DOI: 10.3969/j.issn.1671-7171.2015.04.036.
Liu DY, Li LH. A Double-blind Controlled Trial of Folic Acid in the Treatment of Negative Symptoms in Schizophrenics [J]. Journal of Clinical Research, 2015, 32(4): 737-739.
- [21] 冯磊光, 邵春青, 祁萍萍, 等. 同型半胱氨酸、叶酸和维生素 B₁₂ 与精神分裂症的关系[J]. 中国神经精神疾病杂志, 2009, 35(1): 40-41. DOI: 10.3969/j.issn.1002-0152.2009.01.011.

(收稿日期: 2018-05-27)

(本文编辑: 戚红丹)