

## 基于难治性精神分裂症脑神经机制的潜在治疗靶点及疗效预测研究进展

王莹 程永莹 孙芸 田红军 方涛 褚传君

300222 天津市安定医院 天津医科大学精神卫生临床医院 精神病学脑影像实验室(王莹、程永莹、孙芸、褚传君); 300140 天津市第四中心医院 天津医科大学附属天津市第四中心医院 南开大学附属天津市第四中心医院 精神分裂症感觉系统损害重点实验室(田红军、方涛、褚传君)

通信作者: 褚传君, Email: iamdoforyou@163.com

DOI: 10.3969/j.issn.1009-6574.2020.07.008

**【摘要】** 精神分裂症病理机制不明, 即使经充分有效治疗后, 仍有 30% 以上的患者由于疗效欠佳发展为难治性精神分裂症, 造成重大疾病负担。现从难治性精神分裂症治疗现状、神经病理机制、潜在治疗靶点及疗效预测等方面进行综述, 希望能够为难治性精神分裂症的病理机制研究及治疗提供参考。

**【关键词】** 难治性精神分裂症; 影像遗传; 机器学习; 综述

**基金项目:** 国家自然科学基金项目(81871052)

**Research progress on characteristics of brain neural mechanism and potential therapeutic targets of treatment refractory schizophrenia** Wang Ying, Cheng Yongying, Sun Yun, Tian Hongjun, Fang Tao, Zhuo Chuanjun

PNGC Lab, Tianjin Anding Hospital, Teaching School of Clinical Psychiatry Affiliated to Tianjin Medical University, Tianjin 300222, China (Wang Y, Cheng YY, Sun Y, Zhuo CJ); Key Laboratory of Sensory System Damage of Schizophrenia, Tianjin 4th Centre Hospital, Tianjin 4th Centre Hospital Affiliated to Tianjin Medical University, Tianjin 4th Centre Hospital Affiliated to Nankai University, Tianjin 300140, China (Tian HJ, Fang T, Zhuo CJ)

Corresponding author: Zhuo Chuanjun, Email: amdoforyou@163.com

**【Abstract】** The pathological mechanism of schizophrenia remain unclear. More than 30% of schizophrenic patients become treatment refractory schizophrenia due to poor curative effect, even after adequate and effective treatment. It results in significant disease burden. This article reviews the current treatment, neuropathological mechanism, potential therapeutic targets and curative effect prediction of refractory schizophrenia, hoping to provide reference for the pathological mechanism research and treatment of refractory schizophrenia.

**【Key words】** Treatment refractory schizophrenia; Image-genetic; Machine learning; Review

**Fund Program:** National Natural Science Foundation of China(81871052)

精神分裂症目前的治疗远未达到理想效果, 尽管经历了近 60 年的抗精神病药物和其他治疗策略应用于临床治疗, 仍有 30% 以上的精神分裂症患者成为难治性精神分裂症患者<sup>[1-2]</sup>, 给人类造成相当沉重的疾病负担, 超过艾滋病的疾病负担<sup>[3-4]</sup>。发病机制未明是其疗效欠佳的重要原因, 现将难治性精神分裂症治疗及神经病理机制的相关研究进展综述如下, 以期对难治性精神分裂症的病理机制研究及治疗提供参考。

### 一、难治性精神分裂症的定义及其治疗现状

根据 TRIP 工作组的定义, 至少经历过 2 种或 2 种以上化学结构不同的抗精神病药物足剂量、足疗程治疗, 且依从性较好, 而精神分裂症症状缓解不明显称为难治性精神分裂症<sup>[1-2]</sup>。按照此标准, 难治性精神分裂症患者占精神分裂症患者的 34%, 持续存在且对治疗抵抗的阳性症状通常是难治性精神分裂症特征性症状之一, 其中以持续的言语性幻听和妄想症状为主<sup>[5]</sup>。Lally 等<sup>[6]</sup>和 Robinson 等<sup>[7]</sup>研

究显示,部分患者在首次精神分裂症症状发作时就表现为难治性精神分裂症,部分患者在治疗期出现药物抵抗,随后发展为难治性精神分裂症患者<sup>[8-10]</sup>。McGinty和Upthegrove<sup>[11]</sup>研究显示,伴有抑郁症状的精神分裂症患者绝大多数预后不好,成为难治性精神分裂症患者。

关于难治性精神分裂症的治疗,目前多数文献支持氯氮平可以改善难治性精神分裂症的部分症状<sup>[12]</sup>,然而,在难治性精神分裂症患者中,仍有大约60%的患者即使使用氯氮平治疗也不会取得预期疗效<sup>[13]</sup>。截至当前,尽管多个研究尝试过多种药物联合治疗的策略,但缺乏有力的证据证明多种药物联合治疗策略对难治性精神分裂症有明确的疗效<sup>[14-15]</sup>,尽管有研究显示抗精神病药物联合电休克能起到一定的增效作用,但是总体疗效依旧不理想<sup>[16-17]</sup>。另有一项小样本研究显示,对于难治性精神分裂症患者的抑郁症状,氯胺酮合并多种抗抑郁药和抗精神病药物治疗,均未发现理想疗效<sup>[18]</sup>。综上所述,研究者在对难治性精神分裂症采取了各种以药物治疗为基础的综合治疗策略,均未能取得良好疗效,给临床医生带来了巨大困扰。

## 二、难治性精神分裂症神经病理机制的研究

尽管临床医生及研究者采取各种综合治疗措施,难治性精神分裂症的治疗仍然存在难以突破的瓶颈,与其神经病理机制未明有关。目前精神分裂症的神经机制研究主要分为以下几类:(1)神经生化研究;(2)基因组学研究;(3)基于影像的神经环路研究;(4)关于难治性精神分裂症患者的分型问题。

1. 神经生化研究现状:难治性精神分裂症的神经生化研究主要集中在神经递质失调方面,如Howes等<sup>[14]</sup>根据多巴胺能功能,将精神分裂症患者分为超敏或高敏、正常或多巴胺低敏型精神分裂症患者。也有研究探索难治性精神分裂症患者的谷氨酸或其他神经递质途径的变化,近年来,研究者发现谷氨酸系统紊乱与难治性精神分裂症有关<sup>[16]</sup>,Shah等<sup>[17]</sup>研究发现谷氨酸系统功能紊乱导致的神经毒性会诱发分裂症患者的脑皮层厚度减低,导致患者成为难治性患者,Tarumi等<sup>[19]</sup>的研究结果显示难治性精神分裂症患者背侧前扣带回脑区谷氨酸盐异常,证实了谷氨酸系统紊乱可能是难治性精神分裂症的重要病理机制之一。

2. 基因组学研究:随着高通量测序技术的发展,学者们发现了诸多与难治性精神分裂症有关的基因学特征。例如:多巴胺转运体和5-羟色胺转运体多

态性与难治性精神分裂症相关<sup>[20]</sup>。儿茶酚-O-甲基转移酶(COMT)高活性单倍型对女性而非男性的难治性精神分裂症具有保护作用<sup>[21]</sup>。精神分裂症患者的全基因组关联研究发现,与抗精神病药物靶点相关的基因变异与难治性精神分裂症之间存在关联<sup>[22]</sup>,另外在抗精神病药物靶向基因中发现的单体有害变异在难治性精神分裂症患者中存在富集现象<sup>[23]</sup>。而且研究发现,ANKK1 (Ankyrin repeat and kinase domain containing 1) 基因、rs1076560、GRM3、DTNBP1等基因与精神分裂症的脑改变以及抗精神病药的疗效反应有关,而且难治性精神分裂症的发生可能和多种遗传学途径有关<sup>[24]</sup>。

3. 基于影像的神经环路研究现状:功能影像学的发展,使研究者们发现难治性精神分裂症患者存在脑区结构及功能连接的异常,如Nakajima等<sup>[25]</sup>研究发现与非难治性精神分裂症患者相比,难治性精神分裂症患者存在广泛的脑皮层厚度减低;主要脑区为额叶、顶叶、颞叶、枕叶等脑区,以左侧背外侧前额叶的皮层厚度减低最为明显;并且上述脑区皮层厚度的减轻与精神分裂症的病程无关,是难治性精神分裂症患者的疾病特异性脑表征。Kubera等<sup>[26]</sup>的研究发现,与不具有言语性幻听症状的精神分裂症患者相比,具有言语性幻听症状的难治性精神分裂症患者左侧额中回和左侧颞叶脑灰质体积减小更明显,并且这两个脑区灰质体积的减小程度与言语性幻听的严重程度相关。Kim等<sup>[27]</sup>发现难治性精神分裂症的皮质下结构发生改变,尤其以纹状体、海马、丘脑等脑区为主。Molina等<sup>[28-29]</sup>的两项研究均提示,难治性精神分裂症患者的阴性症状与患者大脑右背外侧前额叶的血流灌注降低程度存在相关性。Nakajima等<sup>[25]</sup>研究还发现难治性精神分裂症患者存在前额叶皮质代谢不足、基底节高代谢和胼胝体结构异常,氯氮平治疗难治性精神分裂症疗效与患者基底神经节-丘脑神经代谢物存在关系,额叶皮质-基底神经节-丘脑环路的谷氨酸系统变化,也与难治性分裂症存在一定的关系。另有研究采用脑连接组学技术发现,难治性精神分裂症额叶和枕叶功能连接减低,使得功能性脑网络的拓扑属性更差<sup>[30]</sup>。还有研究发现难治性精神分裂症患者大脑脚、放射冠、胼胝体、外囊和内囊、丘脑后辐射、矢状层、上纵束和钩状束等脑区白质存在损害,提示难治性分裂症患者的白质完整性受损极为严重<sup>[31]</sup>。这些研究为未来开发药物靶向治疗提供了依据。

4. 关于难治性精神分裂症患者的分型问题现状: Correll等<sup>[32]</sup>在采用问卷法征询204位美国精神科医师关于难治性精神分裂症是否存在亚型以及亚型的具体表现,结果显示,医生倾向于将难治性精神分裂症分为不同的亚型,以方便实施个体治疗。调查结果显示,妄想、幻觉、社交退缩等是难治性分裂症的特征性表现,发病年龄越早,发展成为难治性精神分裂症的概率越大。Nucifora<sup>[33]</sup>也在2019年刊文提议对难治性精神分裂症患者进行分型,以方便精准治疗。Uptegrove等<sup>[34]</sup>最早提出伴有抑郁症状的精神分裂症患者的难治性更高,难治性言语性幻听症状是50%难治性分裂症患者的主要症状<sup>[35-36]</sup>, Gillespie等<sup>[37]</sup>则根据基因与疗效的反应,将难治性分裂症分为2个基因亚型。综合目前国际文献来看,难治性精神分裂症从临床症状角度,主要分为4个类型:(1)以顽固性妄想为主型;(2)以顽固性幻听为主型;(3)以阴性症状为主型;(4)伴有重度抑郁症状类型。

### 三、难治性精神分裂症潜在治疗靶点及增效治疗

Chiu等<sup>[38]</sup>针对氯氮平治疗无效的难治性精神分裂症患者,除了可以采取联合其他抗精神病药、抗抑郁药、情绪稳定剂、电休克、重复经颅磁刺激等方法作为增效治疗手段外,苯甲酸钠、银杏叶、米诺环素等也具有增效作用;但是上述策略的增效措施在不同的个体之间,存在不同的差异,总体增效效果不甚理想。这项研究提示,需要针对不同“难治性症状”进行靶向治疗。Corripio等<sup>[39]</sup>的小样本研究发现,深部脑刺激方法用于治疗难治性精神分裂症,无效而且导致病情恶化。国内著名学者汪凯<sup>[40]</sup>的研究显示采用改良高频持续 $\theta$ 波经颅磁刺激(continuous theta-burst stimulation, cTBS)技术可以改善难治性精神分裂症的疗效。Nair等<sup>[41]</sup>提出GABA<sub>B</sub>受体可能是治疗难治性精神分裂症的新靶点。de Bartolomeis等<sup>[42]</sup>提出突触后致密蛋白能够通过调节纹状体功能,从而改善精神分裂症患者运动、执行和认知功能,突触后致密蛋白可能是潜在的难治性精神分裂症治疗新靶点。综合当前研究文献来看,对于难治性精神分裂症的治疗,需要从多角度进行探索。基于汪凯教授和Correll教授研究均提示,需要区分不同症状类型的难治性精神分裂症患者,进行个体化治疗,可能会增加难治性分裂症患者的疗效。

### 四、关于难治性精神分裂症疗效预测模型的研究

关于难治性精神分裂症,Correll等<sup>[32]</sup>和Okhuisen-Pfeifer等<sup>[43]</sup>提出,要尽早对难治性精神分裂症进

行临床特征识别并进行综合评估,根据评估情况预测患者是否具有难治性倾向,根据评估情况,进行早期针对性治疗,尽可能增加患者疗效。在关于难治性分裂症疗效预测研究方面,诸多学者从不同角度进行了研究,目前主流的研究简述如下:基于脑影像的研究发现不同脑影像特征可以预测难治性患者对电休克综合疗法的反映<sup>[44]</sup>; Ortiz等<sup>[45]</sup>应用PANSS量表中3个条目概念混乱(P2)、抽象思维困难(N5)和异常思维内容(G9)组合,可以预测难治性精神分裂症的疗效,尤其是预测以思维障碍为主要临床症状的难治性分裂症患者的疗效。有研究采用多基因风险评分可预测精神分裂症的治疗难度,提示抗精神病药物的疗效与患者的遗传特征有关<sup>[46]</sup>。有研究显示脑功能网络,如默认网络(DMN)、中央执行网络(CEN)、突显网络(SAL)、语言网络(LAN)、感觉运动网络(SMN)、听觉(AN)网络和视觉(VN)网络的稳定性与精神分裂症的难治性症状有关,能够预测难治性症状,突显网络异常与难治性阴性症状有关<sup>[47]</sup>。有研究显示额叶功能下降预测氯氮平治疗疗效不佳,有研究采用影像遗传学技术和机器学习技术分析显示难治性精神分裂症可能是一种独特精神分裂症表型,而且是可遗传的,而遗传学特征与精神病药物疗效作用存在高度关联<sup>[48]</sup>。Pisanu等<sup>[48]</sup>2019年刊文指出难治性精神分裂症可能是有独特的遗传特征,或者独特的异常亚型,采用遗传技术与机器学习技术结合,建立难治性精神分裂症的预测模型,是未来的研究重点之一,综合上述研究结果,可以从多角度精准预测难治性精神分裂症的疗效。

### 五、总结与展望

目前的研究现状显示:(1)难治性精神分裂症造成的疾病负担极大,对患者造成的精神痛苦极大。(2)难治性精神分裂症患者的临床表现不同,且不同的临床症状对难治性精神分裂症患者造成的危害存在差异,如以顽固性言语性幻听症状为主症候的难治性精神分裂症患者与以顽固的妄想症状为主症候-不伴有幻听症状的难治性精神分裂症患者相比,前者的精神痛苦更大,暴力行为更易发生。并且症状与持续治疗是否能够增效有关,如对难治性幻听患者,经颅磁刺激可能增效,效果好于电休克。(3)关于难治性精神分裂症患者的病理机制研究已经具有一定的基础,但是针对症状特异性的难治性分裂症患者症状特异性机制尚未深入研究,亟需采用影像遗传学技术,描绘出不同症状的难治性分裂症的影像遗传学机制,探寻潜在的治疗新靶点,

以期提高难治性分裂症患者的疗效。(4)目前关于难治性精神分裂症的治疗增效策略研究亟需增强,以探索有效的方法改善难治性分裂症患者的预后。(5)融合跨学科技术,建立难治性分裂症的早期预测模型,早期预测有效治疗策略,提高早期治愈率,改善患者预后。

**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** 论文构思与设计为王莹、嵯传君,文献收集及整理为程永莹、孙芸、田红军、方涛,文章撰写为王莹,文章审校与修订为嵯传君

### 参 考 文 献

[ 1 ] Howes OD, McCutcheon R, Agid O, et al. Treatment-Resistant Schizophrenia: Treatment Response and Resistance in Psychosis (TRRIP) Working Group Consensus Guidelines on Diagnosis and Terminology [ J ]. *Am J Psychiatry*, 2017, 174(3): 216-229. DOI: 10.1176/appi.ajp.2016.16050503.

[ 2 ] Petrides G, Malur C, Braga RJ, et al. Electroconvulsive therapy augmentation in clozapine-resistant schizophrenia: a prospective, randomized study [ J ]. *Am J Psychiatry*, 2015, 172(1): 52-58. DOI: 10.1176/appi.ajp.2014.13060787.

[ 3 ] Insel TR. Rethinking schizophrenia [ J ]. *Nature*, 2010, 468(7321): 187-193. DOI: 10.1038/nature09552.

[ 4 ] Abbott A. Schizophrenia: The drug deadlock [ J ]. *Nature*, 2010, 468(7321): 158-159. DOI: 10.1038/468158a.

[ 5 ] Demjaha A, Lappin JM, Stahl D, et al. Antipsychotic treatment resistance in first-episode psychosis: prevalence, subtypes and predictors [ J ]. *Psychol Med*, 2017, 47(11): 1981-1989. DOI: 10.1017/S0033291717000435.

[ 6 ] Lally J, Ajnakina O, Di Forti M, et al. Two distinct patterns of treatment resistance: clinical predictors of treatment resistance in first-episode schizophrenia spectrum psychoses [ J ]. *Psychol Med*, 2016, 46(15): 3231-3240. DOI: 10.1017/S0033291716002014.

[ 7 ] Robinson DG, Woerner MG, Alvir JM, et al. Predictors of treatment response from a first episode of schizophrenia or schizoaffective disorder [ J ]. *Am J Psychiatry*, 1999, 156(4): 544-549. DOI: 10.1176/ajp.156.4.544.

[ 8 ] Altamura AC, Bassetti R, Cattaneo E, et al. Some biological correlates of drug resistance in schizophrenia: a multidimensional approach [ J ]. *World J Biol Psychiatry*, 2005, 6 Suppl 2: 23-30. DOI: 10.1080/15622970510030027.

[ 9 ] Emsley R, Nuamah I, Hough D, et al. Treatment response after relapse in a placebo-controlled maintenance trial in schizophrenia [ J ]. *Schizophr Res*, 2012, 138(1): 29-34. DOI: 10.1016/j.schres.2012.02.030.

[ 10 ] Takeuchi H, Siu C, Remington G, et al. Does relapse contribute to treatment resistance? Antipsychotic response in first- vs. second-episode schizophrenia [ J ]. *Neuropsychopharmacology*, 2019, 44(6): 1036-1042. DOI: 10.1038/s41386-018-0278-3.

[ 11 ] McGinty J, Uptegrove R. Depressive symptoms during first episode psychosis and functional outcome: A systematic review and meta-analysis [ J ]. *Schizophr Res*, 2020, 218: 14-27. DOI: 10.1016/j.schres.2019.12.011.

[ 12 ] Kane JM, Agid O, Baldwin ML, et al. Clinical Guidance on the Identification and Management of Treatment-Resistant Schizophrenia [ J ]. *J Clin Psychiatry*, 2019, 80(2) DOI: 10.4088/JCP.18com12123.

[ 13 ] Siskind D, Siskind V, Kisely S. Clozapine Response Rates among People with Treatment-Resistant Schizophrenia: Data from a Systematic Review and Meta-Analysis [ J ]. *Can J Psychiatry*, 2017, 62(11): 772-777. DOI: 10.1177/0706743717718167.

[ 14 ] Howes OD, Kapur S. A neurobiological hypothesis for the classification of schizophrenia: type A (hyperdopaminergic) and type B (normodopaminergic) [ J ]. *Br J Psychiatry*, 2014, 205(1): 1-3. DOI: 10.1192/bjp.bp.113.138578.

[ 15 ] Demjaha A, Egerton A, Murray RM, et al. Antipsychotic treatment resistance in schizophrenia associated with elevated glutamate levels but normal dopamine function [ J ]. *Biol Psychiatry*, 2014, 75(5): e11-e13. DOI: 10.1016/j.biopsych.2013.06.011.

[ 16 ] Roberts RC, McCollum LA, Schoonover KE, et al. Ultrastructural evidence for glutamatergic dysregulation in schizophrenia [ J ]. *Schizophr Res*, 2020 DOI: 10.1016/j.schres.2020.01.016.

[ 17 ] Shah P, Plitman E, Iwata Y, et al. Glutamatergic neurometabolites and cortical thickness in treatment-resistant schizophrenia: Implications for glutamate-mediated excitotoxicity [ J ]. *J Psychiatr Res*, 2020, 124: 151-158. DOI: 10.1016/j.jpsychires.2020.02.032.

[ 18 ] Zhuo C, Lin X, Tian H, et al. Adjunct ketamine treatment of depression in treatment-resistant schizophrenia patients is unsatisfactory in pilot and secondary follow-up studies [ J ]. *Brain Behav*, 2020, 10(5): e01600. DOI: 10.1002/brb3.1600.

[ 19 ] Tarumi R, Tsugawa S, Noda Y, et al. Levels of glutamatergic neurometabolites in patients with severe treatment-resistant schizophrenia: a proton magnetic resonance spectroscopy study [ J ]. *Neuropsychopharmacology*, 2020, 45(4): 632-640. DOI: 10.1038/s41386-019-0589-z

[ 20 ] Bilic P, Jukic V, Vilibic M, et al. Treatment-resistant schizophrenia and DAT and SERT polymorphisms [ J ]. *Gene*, 2014, 543(1): 125-132. DOI: 10.1016/j.gene.2014.03.050.

[ 21 ] Sagud M, Tudor L, Uzun S, et al. Haplotypic and Genotypic Association of Catechol-O-Methyltransferase rs4680 and rs4818 Polymorphisms and Treatment Resistance in Schizophrenia [ J ]. *Front Pharmacol*, 2018, 9: 705. DOI: 10.3389/fphar.2018.00705.

[ 22 ] Kushima I, Aleksic B, Nakatochi M, et al. High-resolution copy number variation analysis of schizophrenia in Japan [ J ]. *Mol Psychiatry*, 2017, 22(3): 430-440. DOI: 10.1038/mp.2016.88.

[ 23 ] Ruderfer DM, Charney AW, Readhead B, et al. Polygenic overlap between schizophrenia risk and antipsychotic response: a genomic medicine approach [ J ]. *Lancet Psychiatry*, 2016, 3(4): 350-357. DOI: 10.1016/S2215-0366(15)00553-2.

[ 24 ] Vita A, Minelli A, Barlati S, et al. Treatment-Resistant Schizophrenia: Genetic and Neuroimaging Correlates [ J ]. *Front Pharmacol*, 2019, 10: 402. DOI: 10.3389/fphar.2019.00402.

[ 25 ] Nakajima S, Takeuchi H, Plitman E, et al. Neuroimaging findings in treatment-resistant schizophrenia: A systematic review: Lack of neuroimaging correlates of treatment-resistant schizophrenia [ J ]. *Schizophr Res*, 2015, 164(1/3): 164-175. DOI: 10.1016/j.schres.2015.01.043.

[ 26 ] Kubera KM, Sambataro F, Vasic N, et al. Source-based morphometry of gray matter volume in patients with schizophrenia who have persistent

- auditory verbal hallucinations[ J ]. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*, 2014, 50: 102-109. DOI: 10.1016/j.pnpbp.2013.11.015.
- [ 27 ] Kim J, Plitman E, Iwata Y, et al. Neuroanatomical profiles of treatment-resistance in patients with schizophrenia spectrum disorders[ J ]. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*, 2020, 99: 109839. DOI: 10.1016/j.pnpbp.2019.109839.
- [ 28 ] Molina V, Sanz J, Sarramea F, et al. Marked hypofrontality in clozapine-responsive patients[ J ]. *Pharmacopsychiatry*, 2007, 40(4): 157-162. DOI: 10.1055/s-2007-984399.
- [ 29 ] Molina V, Tamayo P, Montes C, et al. Clozapine may partially compensate for task-related brain perfusion abnormalities in risperidone-resistant schizophrenia patients[ J ]. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*, 2008, 32(4): 948-954. DOI: 10.1016/j.pnpbp.2007.12.028.
- [ 30 ] Ganella EP, Seguin C, Bartholomeusz CF, et al. Risk and resilience brain networks in treatment-resistant schizophrenia[ J ]. *Schizophr Res*, 2018, 193: 284-292. DOI: 10.1016/j.schres.2017.07.014.
- [ 31 ] Ochi R, Noda Y, Tsuchimoto S, et al. White matter microstructural organizations in patients with severe treatment-resistant schizophrenia: A diffusion tensor imaging study[ J ]. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*, 2020, 100: 109871. DOI: 10.1016/j.pnpbp.2020.109871.
- [ 32 ] Correll CU, Brevig T, Brain C. Exploration of Treatment-Resistant Schizophrenia Subtypes Based on a Survey of 204 US Psychiatrists[ J ]. *Neuropsychiatr Dis Treat*, 2019, 15: 3461-3473. DOI: 10.2147/NDT.S234813.
- [ 33 ] Nucifora FC Jr, Woznica E, Lee BJ, et al. Treatment resistant schizophrenia: Clinical, biological, and therapeutic perspectives[ J ]. *Neurobiol Dis*, 2019, 131: 104257.
- [ 34 ] Upthegrove R, Marwaha S, Birchwood M. Depression and Schizophrenia: Cause, Consequence, or Trans-diagnostic Issue?[ J ]. *Schizophr Bull*, 2017, 43(2): 240-244. DOI: 10.1093/schbul/sbw097.
- [ 35 ] Upthegrove R, Ives J, Broome MR, et al. Auditory verbal hallucinations in first-episode psychosis: a phenomenological investigation[ J ]. *B J Psych Open*, 2016, 2(1): 88-95. DOI: 10.1192/bjpo.bp.115.002303.
- [ 36 ] Upthegrove R, Broome MR, Caldwell K, et al. Understanding auditory verbal hallucinations: a systematic review of current evidence[ J ]. *Acta Psychiatr Scand*, 2016, 133(5): 352-367. DOI: 10.1111/acps.12531.
- [ 37 ] Gillespie AL, Samanaite R, Mill J, et al. Is treatment-resistant schizophrenia categorically distinct from treatment-responsive schizophrenia? a systematic review[ J ]. *BMC Psychiatry*, 2017, 17(1): 12. DOI: 10.1186/s12888-016-1177-y.
- [ 38 ] Chiu YH, Hsu CY, Lu ML, et al. Augmentation Strategies for Clozapine-Resistant Patients with Schizophrenia[ J ]. *Curr Pharm Des*, 2020, 26(2): 218-227.
- [ 39 ] Corripio I, Roldán A, Sarró S, et al. Deep brain stimulation in treatment resistant schizophrenia: A pilot randomized cross-over clinical trial[ J ]. *E Bio Medicine*, 2020, 51: 102568. DOI: 10.1016/j.ebiom.2019.11.029.
- [ 40 ] Chen X, Ji GJ, Zhu C, et al. Neural Correlates of Auditory Verbal Hallucinations in Schizophrenia and the Therapeutic Response to Theta-Burst Transcranial Magnetic Stimulation[ J ]. *Schizophr Bull*, 2019, 45(2): 474-483. DOI: 10.1093/schbul/sby054.
- [ 41 ] Nair PC, McKinnon RA, Miners JO, et al. Binding of clozapine to the GABAB receptor: clinical and structural insights[ J ]. *Mol Psychiatry*, 2020DOI: 10.1038/s41380-020-0709-5.
- [ 42 ] de Bartolomeis A, Avagliano C, Vellucci L, et al. Translating preclinical findings in clinically relevant new antipsychotic targets: focus on the glutamatergic postsynaptic density. Implications for treatment resistant schizophrenia[ J ]. *Neurosci Biobehav Rev*, 2019, 107: 795-827.
- [ 43 ] Okhujisen-Pfeifer C, Sterk AY, Horn IM, et al. Demographic and clinical features as predictors of clozapine response in patients with schizophrenia spectrum disorders: A systematic review and meta-analysis[ J ]. *Neurosci Biobehav Rev*, 2020, 111: 246-252. DOI: 10.1016/j.neubiorev.2020.01.017.
- [ 44 ] Gong J, Cui LB, Xi YB, et al. Predicting response to electroconvulsive therapy combined with antipsychotics in schizophrenia using multi-parametric magnetic resonance imaging[ J ]. *Schizophr Res*, 2020, 216: 262-271. DOI: 10.1016/j.schres.2019.11.046.
- [ 45 ] Ortiz BB, Higuchi CH, Noto C, et al. A symptom combination predicting treatment-resistant schizophrenia - A strategy for real-world clinical practice[ J ]. *Schizophr Res*, 2020, 218: 195-200. DOI: 10.1016/j.schres.2020.01.002.
- [ 46 ] Werner M, Wirgenes KV, Haram M, et al. Indicated association between polygenic risk score and treatment-resistance in a naturalistic sample of patients with schizophrenia spectrum disorders[ J ]. *Schizophr Res*, 2020, 218: 55-62. DOI: 10.1016/j.schres.2020.03.006.
- [ 47 ] Lee WH, Doucet GE, Leibu E, et al. Resting-state network connectivity and metastability predict clinical symptoms in schizophrenia[ J ]. *Schizophr Res*, 2018, 201: 208-216. DOI: 10.1016/j.schres.2018.04.029.
- [ 48 ] Pisanu C, Squassina A. Treatment-Resistant Schizophrenia: Insights From Genetic Studies and Machine Learning Approaches[ J ]. *Front Pharmacol*, 2019, 10: 617. DOI: 10.3389/fphar.2019.00617.

(收稿日期: 2020-06-10)

(本文编辑: 戚红丹)