

· 精神分裂症专题 ·

精神分裂症患者及超高危人群血浆多巴胺 β 羟化酶活性研究

孙作厘 薄奇静 刘敏 贺毅 王传跃

100088 首都医科大学附属北京安定医院 国家精神心理疾病临床医学研究中心 精神疾病
诊断与治疗北京市重点实验室

通信作者: 王传跃, Email: wang_cy@ccmu.edu.cn

DOI: 10.3969/j.issn.1009-6574.2022.06.004

【摘要】目的 探讨精神分裂症患者以及临床超高危人群血浆多巴胺 β 羟化酶(D β H)活性的变化及其与精神症状的关系。**方法** 采用横断面成组设计研究方法,选取2015年1月至2017年12月在首都医科大学附属北京安定医院就诊的61例首发精神分裂症患者、35例临床超高危人群以及性别匹配的86名健康对照者作为研究对象。为了分析长期服用抗精神病药对血浆D β H的影响,本研究同时纳入39例慢性精神分裂症患者。采用阳性和阴性精神症状评定量表(PANSS)评估患者的精神病性症状,采用高效液相色谱-电化学的方法检测受试者的血浆D β H活性,分析各组血浆D β H活性以及与精神病性症状的关系,并进一步比较首发未用药精神分裂症以及慢性用药患者的血浆D β H活性差异,分析抗精神病药对患者血浆D β H活性的影响。**结果** 首发精神分裂症组、临床超高危组以及健康对照组的血浆D β H活性分别为(12.35 \pm 8.55)、(19.59 \pm 13.95)、(17.51 \pm 11.04)nmol/(ml·min),组间比较差异有统计学意义($F=6.591, P=0.002$);首发精神分裂症组的血浆D β H活性低于健康对照组和临床超高危组,差异有统计学意义($P < 0.05$),但临床超高危组和健康对照组比较,差异无统计学意义($P > 0.05$)。首发精神分裂症患者的血浆D β H活性与病程、阳性症状、阴性症状及一般精神病性症状间均无相关性($P > 0.05$)。首发未用药患者的血浆D β H活性低于首发已用药患者,差异有统计学意义($t=2.023, P=0.048$)。慢性用药患者的血浆D β H活性为(18.52 \pm 7.00)nmol/(ml·min),高于首发未用药患者,差异有统计学意义($F=7.053, P=0.010$)。**结论** 首发未用药精神分裂症患者的血浆D β H活性降低,而短期或长期服用抗精神病药能够增加患者的血浆D β H活性。

【关键词】 精神分裂症; 多巴胺 β 羟化酶; 抗精神病药**基金项目:** 国家自然科学基金(81971250、81471365);北京市自然科学基金(7192081);国家科技重大专项(2018ZX09201014)**Study on plasma dopamine β hydroxylase activity in patients with schizophrenia and clinical ultra-high risk individuals** Sun Zuoli, Bo Qijing, Liu Min, He Yi, Wang Chuanyue

The National Clinical Research Center for Mental Disorders, Beijing Key Laboratory of Mental Disorders, Beijing Anding Hospital, Capital Medical University, Beijing 100088, China

Corresponding author: Wang Chuanyue, Email: wang_cy@ccmu.edu.cn

【Abstract】Objective To investigate the changes of amine β hydroxylase activity (D β H) in patients with schizophrenia and clinical ultra-high risk individuals and its relationship with psychotic symptoms. **Methods** 61 schizophrenia patients admitted to Beijing Anding Hospital affiliated to Capital Medical University, 35 clinical ultra-high risk participants and 86 sex-matched healthy controls were included in this study, which is designed by the cross-sectional group research method. To analyze the effect of long-term administration of antipsychotics on D β H, 39 patients with chronic schizophrenia were also included. The Positive and Negative Syndrome Scale (PANSS) was used to evaluate the psychotic symptoms of the patients. The plasma D β H activity was detected by high performance liquid chromatography and electrochemistry in participants. The differences of plasma D β H activity and psychotic symptoms among first-episode schizophrenia patients, clinical ultra-high risk individuals, and the healthy controls were analyzed. Further comparison of the plasma D β H activity between first-episode untreated schizophrenia patients and chronic treated schizophrenia

patients were carried out to analyze the impact of antipsychotics on plasma D β H activity. **Results** There was a statistically significant difference ($F=6.591$, $P=0.002$) in plasma D β H activities among first-episode schizophrenia patients [(12.35 \pm 8.55)nmol/(ml·min)], clinical ultra-high risk individuals [(19.59 \pm 13.95) nmol/(ml·min)] and healthy controls [(17.51 \pm 11.04) nmol/(ml·min)]. The plasma D β H activity in schizophrenia patients was significantly lower than those of healthy controls ($P < 0.05$) and the clinical ultra-high risk individuals ($P < 0.01$). However, there was no statistically significant difference in plasma D β H activities between clinical ultra-high risk individuals and healthy controls ($P > 0.05$). No significant correlations were found between plasma D β H activity and course of disease, positive symptoms, negative symptoms, and general psychotic symptoms in schizophrenia patients ($P > 0.05$). Plasma D β H activity in the first-episode untreated patients was significantly lower than those in the first-episode treated patients ($t=2.023$, $P=0.048$) and the chronic treated patients [(18.52 \pm 7.00) nmol/(ml·min), $F=7.053$, $P=0.010$]. **Conclusions** Plasma D β H activity in first-episode untreated schizophrenia patients significantly decreased compared with that in the healthy controls. Short-term or long-term treatment of antipsychotics could increase plasma D β H activity in schizophrenia patients.

【Key words】 Schizophrenia; Dopamine β hydroxylase; Antipsychotics

Fund programs: National Natural Science Foundation of China (81971250, 81471365); Beijing Municipal Natural Science Foundation (7192081); National Science and Technology Major Project of China (2018ZX09201014)

精神分裂症的发病机制目前尚不完全清楚, 研究显示, 儿茶酚胺类神经递质紊乱, 例如多巴胺能系统亢进及去甲肾上腺素能系统功能减弱是其发病原因之一^[1]。精神分裂症患者脑中多巴胺合成及释放增加、经典拮抗多巴胺功能的抗精神病药物、动物给予药物如安非他命促进多巴胺释放能引发精神分裂样行为等研究证据, 为精神分裂症多巴胺的功能亢进提供了多方面的证据^[2-3]。另外, 精神分裂症患者额叶皮层去甲肾上腺素降低、受体功能低下以及损害动物去甲肾上腺素能传递导致精神分裂样行为的出现^[4-5], 均提示去甲肾上腺素能系统及多巴胺能系统的失衡是精神分裂症发生的重要原因。

多巴胺 β 羟化酶(dopamine β -hydroxylase, D β H) 是催化多巴胺转化为去甲肾上腺素的关键酶, 可调节多巴胺与去甲肾上腺素间的动态平衡。D β H 存在于突触囊泡中, 随着胞吐作用释放到突触间隙, 并进入外周循环系统, 因此可以在血浆或血清中均可以检测到。早期尸检结果显示, 精神分裂症患者脑组织中的 D β H 活性显著降低^[6], 但后续有关脑脊液或外周血中 D β H 活性在精神分裂症患者中的变化则报道不一^[7-8], 并且与患者的临床症状以及认知功能的关系尚无一致结论。重要的是, D β H 活性在精神分裂症临床超高危人群中是否存在变化尚不清楚。因此, 本研究检测精神分裂症患者以及临床超高危人群 D β H 活性, 并探讨 D β H 与患者临床症状的关系, 观察长期用药对精神分裂症患者血浆 D β H 活性的影响, 旨在为精神分裂症单胺类神

经递质失衡机制提供一定的依据。

一、对象与方法

1. 研究对象: 采用横断面成组设计研究方法, 选取 2015 年 1 月至 2017 年 12 月在首都医科大学附属北京安定医院就诊的首发精神分裂症患者。纳入标准: (1) 符合 DSM-5 中的精神分裂症诊断标准^[9]; (2) 年龄 16 ~ 55 岁; (3) 无明确诊断的除精神分裂症外的其他精神疾病、神经系统和其他严重躯体疾病病史; (4) 无精神疾病家族史。排除标准: (1) 极度兴奋、冲动、不合作者; (2) 研究者认为被试在研究过程中会有自杀或暴力行为者; (3) 3 个月内参加过其他科研治疗或受过无抽搐电痉挛治疗的患者; (4) 有酒精或药物滥用史者; (6) 妊娠期或哺乳期女性。临床超高危个体来自首都医科大学附属北京安定医院门诊的咨询者或求助者。纳入标准: (1) 经精神病风险综合征定式访谈(structured interview for psychosis risk syndromes, SIPS) 筛查符合精神病风险综合征标准 3 种情况中的一种或多种^[10]; (2) 年龄 16 ~ 55 岁; (3) 无精神疾病家族史。排除标准: (1) 其他精神障碍共病, 或存在神经系统和其他严重躯体疾病; (2) 有酒精或药物滥用史; (3) 6 个月内接受过无抽搐电痉挛治疗; (4) 妊娠期或哺乳期女性; (5) 研究者认为受试者在研究过程中会有自杀或暴力行为者。选取同时期的 86 名社会招募健康人群作为对照。年龄 16 ~ 55 岁, DSM-5 临床定式访谈评定无精神疾病, 排除有精神疾病家族史、严重躯体疾病、酒精或药物依赖史者以及妊娠或哺乳期女性。为了进一步研究长期服用

抗精神病药的慢性精神分裂症患者与首发患者之间的血浆DβH活性是否存在差异,本研究纳入慢性精神分裂症患者。纳入标准:(1)符合DSM-5中精神分裂症诊断标准;(2)病程5年以上;(3)无明确诊断的除精神分裂症外的其他精神疾病、神经系统和其他严重躯体疾病病史;(4)无精神疾病家族史。排除标准同首发精神分裂症患者。本研究共纳入慢性患者39例,均为男性,年龄(44.05±7.21)岁,病程为(180.31±106.63)个月,复发次数为2~15次。本研究经首都医科大学附属北京安定医院伦理委员会批准(伦理批号:2015127FS-2),所有受试者在充分了解本研究的基础上均同意参加并签署知情同意书。

2.方法:(1)收集受试者资料。采用自制调查问卷收集所有受试者的一般人口学资料,包括年龄、性别、受教育年限等。(2)临床评估。使用阳性和阴性精神症状评定量表(Positive and Negative Syndrome Scale, PANSS)评定患者的临床精神病性症状^[11]。(3)采集血浆标本。入组时收集肝素抗凝静脉血5 ml, 800 g离心(有效离心半径15 cm)10 min后分离血浆,分装置于-80℃冻存待测。(4)DβH活性检测。采用本课题组改良的高效液相色谱-电化学检测法(HPLC-ECD, U3000, Thermo, 美国)分析受试者的血浆DβH活性,该方法基于DβH将酪胺(底物)酶转化为章鱼胺(产物)^[12]。检测使用的所有化学品均从Sigma Aldrich(St. Louis, MO, 美国)购买。

3.统计学方法:采用SPSS 20.0统计软件进行数据分析,符合正态分布的计量资料以均数±标准差($\bar{x} \pm s$)表示,3组间年龄、教育程度比较采用单因素方差分析;计数资料以频数、百分数(%)表示,组间比较采用 χ^2 检验。将年龄作为协变量,采用协方差分析并结合Bonferroni校正后检验进行3组

间血浆DβH活性比较;将年龄作为协变量采用偏相关分析评估血浆DβH活性与患者临床症状评分相关性;将年龄及性别作为协变量,采用协方差分析首发未用药精神分裂症患者和慢性患者血浆DβH活性的差异;采用独立样本t检验分析未用药和已用药精神分裂症患者血浆DβH活性差异。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

二、结果

1.3组一般资料及血浆DβH活性比较:本研究共纳入首发精神分裂症患者61例,临床超高危个体35例,健康对照86名。3组受试者的性别、受教育年限比较,差异无统计学意义($P > 0.05$),见表1。但3组之间的年龄比较,差异有统计学意义($F=6.109, P=0.003$)。将年龄作为协变量进行比较,结果显示,3组的血浆DβH活性比较,差异有统计学意义($F=6.591, P=0.002$),见表1。两两比较结果显示,首发精神分裂症组患者的血浆DβH活性低于健康对照组和临床超高危组,差异有统计学意义($P < 0.05$),但临床超高危组和健康对照组比较差异无统计学意义($P > 0.05$)。对不同性别受试者进行进一步分析,结果显示,在男性或者女性受试者中,3组的血浆DβH活性比较,差异均有统计学意义($P < 0.05$)。见表2。女性临床超高危人群的血浆DβH活性高于男性,差异有统计学意义($P < 0.05$),而精神分裂症组以及健康对照比较,差异无统计学意义($P > 0.05$)。

2.精神分裂症患者血浆DβH活性与临床症状的相关性:精神分裂症患者血浆DβH活性与阳性症状、阴性症状及一般精神病性症状间均无相关性(均 $P > 0.05$),见表3。

表1 3组一般资料及血浆DβH活性比较

项目	健康对照组(n=86)	首发精神分裂症组(n=61)	临床超高危组(n=35)	χ^2/F 值	P值
性别[例(%)]					
男	52(60.5)	25(41.0)	18(51.4)	5.438	0.066
女	34(39.5)	36(59.0)	17(48.6)		
受教育年限(年, $\bar{x} \pm s$)	14.06 ± 3.06	13.11 ± 3.30	13.23 ± 3.01	1.890	0.154
病程(月, $\bar{x} \pm s$)	-	24.87 ± 25.21	19.56 ± 3.57	1.092	0.299
阳性症状(分, $\bar{x} \pm s$)	-	24.18 ± 5.24	-	-	-
阴性症状(分, $\bar{x} \pm s$)	-	20.16 ± 8.30	-	-	-
一般精神病性症状(分, $\bar{x} \pm s$)	-	42.11 ± 6.12	-	-	-
PANSS总分(分, $\bar{x} \pm s$)	-	86.46 ± 12.95	-	-	-
DβH活性[nmol/(ml·min), $\bar{x} \pm s$]	17.51 ± 11.04	12.35 ± 8.55	19.59 ± 13.95	6.591 ^a	0.002

注: DβH 多巴胺 β 羟化酶; PANSS 阳性和阴性精神症状评定量表; ^a以年龄为协变量进行分析; - 无数据

3. 患者服用抗精神病药对血浆DβH活性的影响: 精神分裂症患者中, 有18例(29.5%) 在入组时未服用抗精神病药, 43例(70.5%) 服用抗精神病药, 包括奥氮平(5例)、米氮平(8例)、艾司西酞普兰(10例)、舍曲林(5例)、帕罗西汀(5例) 及其他(如氟西汀、度洛西汀、氟伏沙明、氨磺必利等, 共10例)。未用药患者的血浆DβH活性低于已用药患者, 差异有统计学意义($t=2.023, P=0.048$), 见表4。对服用不同抗精神病药患者的血浆DβH活性进行比较, 结果显示各组之间差异无统计学意义($F=0.165, P=0.974$)。为了进一步研究长期服用抗精神病药对精神分裂症患者血浆DβH活性的影响, 本研究招募了39例慢性精神分裂症患者, 其血浆DβH活性为(18.52 ± 7.00)nmol/(ml·min)。协方差分析结果显示, 首发未用药精神分裂症患者的血浆DβH活性低于慢性患者, 差异有统计学意义($F=7.053, P=0.010$)。见表4、图1。

表2 不同性别3组受试者血浆DβH活性比较 [nmol/(ml·min), $\bar{x} \pm s$]

性别	健康对照组 (n=86)	首发精神分裂症组 (n=61)	临床超高危组 (n=35)	F值	P值
男性	17.49 ± 11.39	10.16 ± 6.68	14.94 ± 8.52	4.676	0.012
女性	17.55 ± 10.66	13.86 ± 9.43	24.51 ± 16.93	4.811	0.011
t值	-0.240	-1.688	-2.132		
P值	0.981	0.097	0.041		

注: DβH多巴胺β羟化酶; 健康对照组男性52例, 女性34例; 首发精神分裂症组男性25例, 女性36例; 临床超高危组男性18例, 女性17例

表3 首发精神分裂症患者血浆DβH活性与精神病性症状相关性分析

项目	偏相关系数	P值
阳性症状	0.008	0.953
阴性症状	0.042	0.751
一般精神病性症状	0.181	0.170
PANSS总分	0.116	0.380

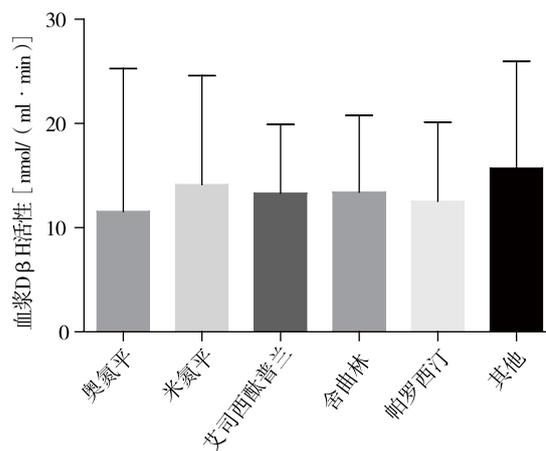
注: DβH多巴胺β羟化酶; PANSS阳性和阴性精神症状评定量表

讨论 DβH作为儿茶酚胺类神经递质合成的关键酶之一, 其活性与神经精神疾病的关系已有研究。本课题组的最新研究结果表明, 血浆DβH活性在双相情感障碍患者中显著降低, 但在抑郁症患者中却无显著变化^[13]。然而血浆DβH活性在精神分裂症中的研究相对较少。20世纪七八十年代的

表4 首发精神分裂症患者服用抗精神病药对血浆DβH活性的影响 [nmol/(ml·min), $\bar{x} \pm s$]

用药情况	例数	DβH活性
首发未用药	18	9.01 ± 6.52
首发已用药	43	13.74 ± 8.97
慢性已用药	39	18.52 ± 7.00
t值		2.023
P值		0.048
F值		7.053
P值		0.010

注: DβH多巴胺β羟化酶; t值、P值为首发未用药与首发已用药比较; F、P值为首发未用药与慢性已用药比较



注: DβH多巴胺β羟化酶; 奥氮平5例, 米氮平8例, 艾司西酞普兰10例, 舍曲林5例, 帕罗西汀5例, 其他10例; 其他包括氟西汀、度洛西汀、氟伏沙明、氨磺必利等

图1 服用不同抗精神病药的首发精神分裂症患者血浆DβH活性比较

研究提示, 精神分裂症患者血浆或脑脊液中DβH蛋白水平与对照相比显著降低或者无明显差异, 并且与患者阳性症状存在显著的关联性^[6-8]。造成这种现象的原因可能与疾病的亚型有关。据报道, 处于兴奋状态的偏执型精神分裂症患者的血浆DβH活性显著高于健康对照组, 减少了亚型差异对结果的影响^[14]。笔者前期的研究提示, 偏执型精神分裂症患者血浆DβH活性越低, 其临床症状越严重^[12]。除了精神分裂症的亚型之外, 疾病的病程、抗精神病药等因素可能也是精神分裂症患者血浆DβH活性结果不一的原因之一^[15]。

本研究结果显示, 首发精神分裂症患者的血浆DβH活性较健康对照组降低, 但临床超高危组与健康对照组相比差异无统计学意义, 提示首发精神分裂症患者的血浆DβH活性降低出现于疾病的急性发作期, 而在前驱期无显著变化。患者DβH活

性降低可能引发体内单胺类神经递质紊乱,包括去甲肾上腺素的减少或者多巴胺的增加,从而使脑内神经递质失衡,尤其是蓝斑-去甲肾上腺素系统紊乱,导致精神症状出现^[16]。激活去甲肾上腺素传递,例如去甲肾上腺素受体激动剂或者去甲肾上腺素再摄取抑制剂可以改善精神分裂症患者的阳性和阴性症状^[17-18],这一点在动物实验中也得到证实^[19]。然而也有报道显示精神分裂症患者尿中去甲肾上腺素水平增加,可能与工作记忆损伤有关^[20]。由于儿茶酚胺类神经递质在中枢和外周系统均大量存在并调节身体功能,因此首发精神分裂症患者血浆D β H活性的降低与中枢单胺类神经递质及精神分裂症的关系尚需要进一步研究。

造成精神分裂症患者的血浆D β H活性降低的原因众多,可能与DBH基因突变有关。国内外多项研究及本课题组前期结果证实,血浆D β H活性受DBH基因所控制,多个基因位点的突变均与血浆D β H活性有关,包括rs1611115、rs6271及19bp插入/缺失等^[21-24]。遗传学研究结果提示,精神分裂症与上述DBH基因突变有关。笔者前期研究也提示,rs1108580位点基因突变与患者的认知功能改善有关^[24]。这些都提示DBH基因突变可能是精神分裂症患者血浆D β H活性降低的原因之一。

除了基因突变外,药物可能也影响患者血浆D β H活性。戒酒硫作为D β H的拮抗剂,其使用不当可以引发患者出现精神异常或者诱发精神疾病^[25]。抑郁症或者双相情感障碍患者经情感稳定剂及抗抑郁药治疗后其血浆D β H活性显著增加^[15]。早期的研究表明,健康人群服用氟哌啶醇可以引起血浆D β H活性降低^[26]。抗精神病药可能通过改变单胺类神经递质的水平从而间接影响D β H活性。本研究发现,精神分裂症患者服用抗精神病药后,其血浆D β H活性与首发未用药患者相比增加,提示抗精神病药可以增加血浆D β H活性。为了进一步研究长期服用抗精神病药对患者血浆D β H活性的影响,本研究纳入慢性多次发作精神分裂症患者,发现与首发未用药患者相比,慢性患者的血浆D β H活性增加,进一步证实了抗精神病药对血浆D β H活性的影响。

综上所述,本研究结果提示首发未用药精神分裂症患者的血浆D β H活性降低,而短期或长期服用抗精神病药能够增加患者血浆D β H活性,这为精神分裂症患者单胺类神经递质紊乱的机制提供了一定的依据。

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 试验设计为王传跃、孙作厘、薄奇静,研究实施、资料收集、数据分析为薄奇静、刘敏、贺毅,论文撰写为孙作厘,论文修订为贺毅

参 考 文 献

- [1] Howes OD, McCutcheon R, Owen MJ, et al. The role of genes, stress, and dopamine in the development of schizophrenia[J]. *Biol Psychiatry*, 2017, 81(1): 9-20. DOI: 10.1016/j.biopsych.2016.07.014.
- [2] Kesby JP, Eyles DW, McGrath JJ, et al. Dopamine, psychosis and schizophrenia; the widening gap between basic and clinical neuroscience[J]. *Transl Psychiatry*, 2018, 8(1): 30. DOI: 10.1038/s41398-017-0071-9.
- [3] Maia TV, Frank MJ. An integrative perspective on the role of dopamine in schizophrenia[J]. *Biol Psychiatry*, 2017, 81(1): 52-66. DOI: 10.1016/j.biopsych.2016.05.021.
- [4] Friedman JI, Stewart DG, Gorman JM. Potential noradrenergic targets for cognitive enhancement in schizophrenia[J]. *CNS Spectr*, 2004, 9(5): 350-355. DOI: 10.1017/s1092852900009330.
- [5] Friedman JI, Adler DN, Davis KL. The role of norepinephrine in the pathophysiology of cognitive disorders: potential applications to the treatment of cognitive dysfunction in schizophrenia and Alzheimer's disease[J]. *Biol Psychiatry*, 1999, 46(9): 1243-1252. DOI: 10.1016/s0006-3223(99)00232-2.
- [6] Wise CD, Stein L. Dopamine-beta-hydroxylase deficits in the brains of schizophrenic patients[J]. *Science*, 1973, 181(4097): 344-347. DOI: 10.1126/science.181.4097.344.
- [7] Fujita K, Ito T, Maruta K, et al. Serum dopamine-beta-hydroxylase in schizophrenic patients[J]. *J Neurochem*, 1978, 30(6): 1569-1572. DOI: 10.1111/j.1471-4159.1978.tb10494.x.
- [8] Sternberg DE, van Kammen DP, Lerner P, et al. CSF dopamine beta-hydroxylase in schizophrenia[J]. *Arch Gen Psychiatry*, 1983, 40(7): 743-747. DOI: 10.1001/archpsyc.1983.01790060041005.
- [9] Mattila T, Koeter M, Wohlfarth T, et al. Impact of DSM-5 changes on the diagnosis and acute treatment of schizophrenia[J]. *Schizophr Bull*, 2015, 41(3): 637-643. DOI: 10.1093/schbul/sbu172.
- [10] Miller TJ, McGlashan TH, Rosen JL, et al. Prodromal assessment with the structured interview for prodromal syndromes and the scale of prodromal symptoms: predictive validity, interrater reliability, and training to reliability[J]. *Schizophr Bull*, 2003, 29(4): 703-715. DOI: 10.1093/oxfordjournals.schbul.a007040.
- [11] Kay SR, Fiszbein A, Opler LA. The positive and negative syndrome scale (PANSS) for schizophrenia[J]. *Schizophr Bull*, 1987, 13(2): 261-276. DOI: 10.1093/schbul/13.2.261.
- [12] 孙作厘, 马云, 贺静, 等. 血浆多巴胺 β -羟化酶活性及DBH基因多态性与偏执型精神分裂症的关联分析[J]. *精神医学杂志*, 2016, 29(6): 401-405. DOI: 10.3969/j.issn.2095-9346.2016.06.001.
Sun ZL, Ma Y, He J, et al. Association analysis of plasma dopamine β -hydroxylase activity, DBH gene polymorphisms and clinical symptoms in patients with paranoid schizophrenia[J]. *Journal of Psychiatry*, 2016, 29(6): 401-405.
- [13] Sun ZL, Bo Q, Mao Z, et al. Reduced plasma dopamine-beta-hydroxylase activity is associated with the severity of bipolar

- disorder: a pilot study[J]. Front Psychiatry, 2021, 12: 566091. DOI: 10.3389/fpsy.2021.566091.
- [14] 翟书涛, 喻东山, 林勇, 等. 精神疾病患者血浆多巴胺 β 羟化酶活性的初步探讨[J]. 上海精神医学, 1990, 2(3): 137-138.
- [15] Grabowska M, Schlegel-Zawadzka M, Papp M, et al. Effect of imipramine treatment on plasma dopamine beta-hydroxylase activity in chronic mild stress in rats[J]. Pol J Pharmacol, 2004, 56(6): 825-829.
- [16] Park JW, Bhimani RV, Park J. Noradrenergic modulation of dopamine transmission evoked by electrical stimulation of the locus coeruleus in the rat brain[J]. ACS Chem Neurosci, 2017, 8(9): 1913-1924. DOI: 10.1021/acscchemneuro.7b00078.
- [17] Fitzgerald PJ. Noradrenaline transmission reducing drugs may protect against a broad range of diseases[J]. Auton Autacoid Pharmacol, 2015, 34(3/4): 15-26. DOI: 10.1111/aap.12019.
- [18] Matthews PRL, Horder J, Pearce M. Selective noradrenaline reuptake inhibitors for schizophrenia[J]. Cochrane Database Syst Rev, 2018, 1: CD010219. DOI: 10.1002/14651858.CD010219.pub2.
- [19] Arnsten AFT. Guanfacine's mechanism of action in treating prefrontal cortical disorders: successful translation across species[J]. Neurobiol Learn Mem, 2020, 176: 107327. DOI: 10.1016/j.nlm.2020.107327.
- [20] Savransky A, Chiappelli J, Du X, et al. Association of working memory and elevated overnight urinary norepinephrine in patients with schizophrenia[J]. J Psychiatr Res, 2021, 137: 89-95. DOI: 10.1016/j.jpsychires.2021.02.005.
- [21] Cubells JF, Sun X, Li W, et al. Linkage analysis of plasma dopamine beta-hydroxylase activity in families of patients with schizophrenia[J]. Hum Genet, 2011, 130(5): 635-643. DOI: 10.1007/s00439-011-0989-6.
- [22] Tang S, Yao B, Li N, et al. Association of dopamine beta-hydroxylase polymorphisms with Alzheimer's disease, Parkinson's disease and schizophrenia: evidence based on currently available loci[J]. Cell Physiol Biochem, 2018, 51(1): 411-428. DOI: 10.1159/000495238.
- [23] Punaichira TJ, Mukhopadhyay A, Kukshal P, et al. Association of regulatory variants of dopamine beta-hydroxylase with cognition and tardive dyskinesia in schizophrenia subjects[J]. J Psychopharmacol, 2020, 34(3): 358-369. DOI: 10.1177/0269881119895539.
- [24] Sun Z, Ma Y, Li W, et al. Associations between the DBH gene, plasma dopamine beta-hydroxylase activity and cognitive measures in Han Chinese patients with schizophrenia[J]. Schizophr Res, 2018, 193: 58-63. DOI: 10.1016/j.schres.2017.06.028.
- [25] Kosten TR, Wu G, Huang W, et al. Pharmacogenetic randomized trial for cocaine abuse: disulfiram and dopamine beta-hydroxylase[J]. Biol Psychiatry, 2013, 73(3): 219-224. DOI: 10.1016/j.biopsych.2012.07.011.
- [26] Markianos ES, Nystrom I, Reichel H, et al. Serum dopamine-beta-hydroxylase in psychiatric patients and normals. Effect of d-amphetamine and haloperidol[J]. Psychopharmacology (Berl), 1976, 50(3): 259-267. DOI: 10.1007/BF00426842.

(收稿日期: 2021-09-13)

(本文编辑: 赵金鑫)

· 消息 ·

欢迎订阅2022年《神经疾病与精神卫生》杂志

《神经疾病与精神卫生》杂志是神经、精神科学及精神卫生领域的学术性期刊, 国内外公开发行, 2006年被中国科学技术信息研究所收录为中国科技论文统计源期刊(中国科技核心期刊)。本刊坚持党的出版方针和卫生工作方针, 遵循学科发展规律, 以提高杂志质量、扩大社会效益为使命, 及时反映科学研究的重大进展, 更好地促进国内外学术交流。主要读者对象为广大神经科学、精神科学及精神卫生领域中从事基础、临床医学、教学、科研的工作者及学生。报道内容包括相关各学科领先的教学、科研成果及临床诊疗经验。主要栏目有专家论坛(述评)、论著、学术交流、短篇报道、综述、病例报告、会议纪要、国内外学术动态等。

《神经疾病与精神卫生》杂志国内邮发代号为82-353, 由北京市邮政局发行; 国外发行代号BM1690, 由中国国际图书贸易总公司发行。每期定价15.00元, 全年180.00元。欢迎直接通过本社订阅。

银行汇款: 开户行: 中国建设银行建华支行 户名: 《神经疾病与精神卫生》杂志社

账号: 23001626251050500949

联系电话: (010)83191160 传真: (010)83191161