

## · 精神分裂症专题 ·

## 缺陷型精神分裂症发病机制、诊断与治疗的研究进展

田文豪 程哲 陈雷音 郭飞 杨世昌

453002 新乡医学院第二附属医院精神科(田文豪、程哲、陈雷音、杨世昌), 药学部(郭飞)

通信作者: 杨世昌, Email: yangshch2000@163.com

DOI: 10.3969/j.issn.1009-6574.2022.06.007

**【摘要】** 缺陷型精神分裂症是原发性精神分裂症的一个亚型, 其主要临床特点为原发性、持续性的阴性症状。与非缺陷型精神分裂症相比, 其起病年龄更早, 认知障碍更严重, 远期精神衰退更明显, 疾病负担更重。现对国内外文献进行收集与分析, 就缺陷型精神分裂症的病因与发病机制、诊断和治疗进行综述, 以提高对该疾病的早期识别及加强干预。

**【关键词】** 缺陷型精神分裂症; 发病机制; 诊断; 治疗; 综述

**基金项目:** 2019年度新乡市科技攻关计划项目(GG2019039)

**Research progress of the pathogenesis, diagnosis and treatment of deficit schizophrenia** Tian Wenhao, Cheng Zhe, Chen Lei Yin, Guo Fei, Yang Shichang

Department of Psychiatry, the Second Affiliated Hospital of Xinxiang Medical University, Xinxiang 453002, China (Tian WH, Cheng Z, Chen LY, Yang SC); Department of Pharmacy, the Second Affiliated Hospital of Xinxiang Medical University, Xinxiang 453002, China (Guo F)

Corresponding author: Yang Shichang, Email: yangshch2000@163.com

**【Abstract】** Deficit schizophrenia is a subtype of primary schizophrenia, whose main clinical features are primary, persistent negative symptoms. Compared with non-deficit schizophrenia, patients with deficit schizophrenia have earlier onset age, more severe cognitive disorders, more obvious long-term mental recession, and a heavier disease burden. Through the retrieval and analysis of the existing literature both in China and abroad, this paper reviews the pathogenesis, diagnosis, and therapy of deficit schizophrenia, in order to improve the early recognition of the disease and strengthen intervention.

**【Key words】** Deficit schizophrenia; Pathogenesis; Diagnosis; Therapy; Review

**Fund program:** Science and Technology Research Project of Xinxiang in 2019 (GG2019039)

精神分裂症是一组病因未明的重型精神疾病综合征, 具有认知、情感、行为等的异常, 还表现出明显的职业和社会功能损害<sup>[1]</sup>。缺陷型精神分裂症被认为是精神分裂症的一个重要亚型, 具有独特的病理生理机制<sup>[2]</sup>, 但目前对其研究和临床关注相对有限。现收集其相关研究成果, 旨在呈现国内外有关缺陷型精神分裂症的研究进展, 以期为医务工作者提高缺陷型精神分裂症诊疗水平提供帮助, 促进患者早日康复。

### 一、概述

1. 定义: 缺陷型精神分裂症是以存在原发性和持久性的阴性症状为特征<sup>[3]</sup>, 这些阴性症状贯穿于疾病整个病程, 且并非继发于精神病性症状、抑郁、药物作用等。需明确的是, 缺陷型精神分裂症中所定义的原发性持久性阴性症状不同于继发性阴性症

状, 前者阴性症状的持续时间更长, 并且排除了所有可能的继发性阴性症状。缺陷型精神分裂症与经典的单纯型精神分裂症亦有所不同, 其强调阴性症状的“原发性”与“持久性”, 阴性症状在疾病的整个病程均持续存在; 而单纯型精神分裂症的阴性症状包括“继发性阴性症状”, 且阴性症状并非要求持续整个病程。

2. 分型由来: 20世纪80年代初期, Crow<sup>[4]</sup>提出精神分裂症异质性的观点, 将精神分裂症分为I型(以阳性症状为主)和II型(以阴性症状为主)精神分裂症。然而, 该分类方法有其局限性, 比如随着时间的推移其诊断缺乏稳定性, 对预后的影响较小, 相关研究呈现结果不一致, 基于因子分析的研究不支持等。虽然继发性阴性症状可以通过服用典型或非典型抗精神疾病药物得以改善, 但原发性阴性症

状仍可能会持续存在<sup>[5]</sup>。基于上述缘由, Carpenter等<sup>[6]</sup>于20世纪80年代最早提出了缺陷型精神分裂症的概念。尽管在ICD、DSM及CCMD分类诊断系统中均未采用此诊断,但鉴于对精神分裂症治疗方案的制订及预后具有重要促进作用,故缺陷型精神分裂症的提出以及进行相关研究仍具有十分重要的意义。

3. 流行病学: 由于诊断标准、流行病学调查方法和调查工具的不同,全球不同国家和地区所报道的缺陷型精神分裂症患病率差异较大,但男性患病率普遍高于女性。当以缺陷型精神分裂症诊断量表(the Schedule for the Deficit Syndrome, SDS)为诊断工具时, Carpenter等<sup>[7]</sup>发现,有20%~25%的精神分裂症患者诊断为缺陷型精神分裂症。当SDS不可用(通常在大规模流行病学样本中不可行)时, Kalisz和Cechnicki<sup>[8]</sup>总结不同研究后发现缺陷型精神分裂症所占的比例为2%~34%。一项纳入8个国家共2 092例精神分裂症患者的荟萃分析发现,约1/3的患者为缺陷型精神分裂症<sup>[9]</sup>。研究发现,中国首发精神分裂症患者中缺陷型精神分裂症的患病率为23.0%<sup>[2]</sup>。Chen等<sup>[10]</sup>研究后发现,中国汉族首发药物治疗精神分裂症患者缺陷型精神分裂症的患病率为34.7%。Liu等<sup>[11]</sup>调查发现,我国社区居住的汉族老年精神分裂症患者中缺陷型精神分裂症患者的患病率为26.7%。就目前而言,我国大规模样本的新近患病率资料较少。

4. 危险因素: 研究显示,具有精神分裂症家族史、发病年龄早、男性以及夏季出生者是缺陷型精神分裂症的危险因素<sup>[12]</sup>。Kirkpatrick和Galdnerisi<sup>[13]</sup>发现,男性和精神分裂症家族史是缺陷型精神分裂症的重复危险因素。此外, Liu等<sup>[2]</sup>的研究发现,缺陷型精神分裂症患者的发病年龄明显低于非缺陷型精神分裂症患者。分析其原因,可能与缺陷型精神分裂症的早期神经发育改变有关。冬季出生与精神分裂症相关<sup>[14]</sup>,然而,在区分缺陷型与非缺陷型时,结果截然不同。在北半球进行的研究显示,夏季出生与缺陷型精神分裂症显著相关<sup>[15]</sup>。然而,在南半球进行的研究中,未发现缺陷型精神分裂症与夏季出生之间有显著相关性。

## 二、病因与发病机制

1. 遗传学研究: 家族和双生子研究一致证明,精神分裂症患病同胞中缺陷型或非缺陷型精神分裂症的分布具有家族聚集倾向,遗传因素在缺陷综合征的病理机制中起着重要作用<sup>[16]</sup>。缺陷型/非缺陷型分类在家庭中具有显著的一致性,与非缺陷型先

证者的亲属相比,缺陷型先证者的家庭成员具有更严重的社交退缩和更高的精神分裂症患病风险。缺陷型精神分裂症分子遗传学研究尚处于起步阶段,其研究因样本量小和可复制性低而受限。已有研究证实基因表达和回旋化模式可以区分缺陷型精神分裂症和非缺陷型精神分裂症,与非缺陷型精神分裂症患者相比,缺陷型精神分裂症患者外周血单核细胞中的基质金属蛋白酶9(matrix metalloproteinase 9, MMP-9)基因表达显著增加;非缺陷型精神分裂症患者左侧顶叶下方的局部回旋指数明显高于缺陷型精神分裂症患者<sup>[17-18]</sup>。Liu等<sup>[19]</sup>的研究发现,多巴胺D2受体(dopamine receptor D2, DRD2)蛋白基因可能与缺陷型精神分裂症相关联。Gao等<sup>[20]</sup>对MMP-9基因与缺陷型精神分裂症临床表型的关联进行了研究,结果显示MMP-9基因在缺陷型精神分裂症患者中表达异常,其在缺陷型精神分裂症中具有独特的表观遗传学特征,提示MMP-9可能是与阴性症状病理机制相关的生物学标志物。然而,样本量的限制削弱了这些研究的价值,且迄今为止研究缺乏重复性。就目前而言,遗传学方面研究仍存在较多盲点,在缺乏强有力的候选基因的情况下,基于全基因组扫描的大型多中心研究可能是未来研究的最佳方向。

2. 神经发育: 神经发育假说是解释精神分裂症发病机制的一种尝试。表明遗传基础在个人生活中的某个时刻与环境因素相互作用,从而导致中枢神经系统结构紊乱,出现精神病理学症状,其也同样适用于缺陷型精神分裂症的研究<sup>[18]</sup>。现有研究普遍认为,大脑额叶、顶叶发育与缺陷型精神分裂症的神经解剖学基础有关。缺陷型精神分裂症神经认知受损已有报道<sup>[21]</sup>,多集中于研究神经认知与临床症状之间的相关性。杨韦等<sup>[22]</sup>的研究发现,缺陷型精神分裂症患者的神经认知损害较非缺陷型精神分裂症患者更严重,尤其在注意功能、执行功能和记忆功能等方面。Maes和Kanchanatawan<sup>[23]</sup>发现,缺陷型精神分裂症患者的一般认知衰退显著高于非缺陷型精神分裂症患者。Bora等<sup>[24]</sup>的一项关于缺陷型精神分裂症与非缺陷型精神分裂症患者神经认知损害的Meta分析提示,缺陷型精神分裂症和非缺陷型精神分裂症患者在认知领域均表现出显著缺陷;且在所有认知领域和个体任务方面,缺陷型精神分裂症患者的表现均低于非缺陷型精神分裂症患者,尤其在嗅觉、社会认知和言语流畅性方面缺陷型精神分裂症的受损更明显。缺陷型精神

分裂症患者神经发育异常,可能与其神经营养因子的缺乏有关。最新的一项研究发现,缺陷型精神分裂症患者的BDNF水平显著低于非缺陷型精神分裂症患者<sup>[25]</sup>。然而,Tang等<sup>[26]</sup>未发现缺陷型精神分裂症和非缺陷型精神分裂症患者的血清BDNF水平差异有统计学意义。另一项研究则发现,与健康对照组相比,缺陷型精神分裂症患者的血清BDNF水平较低,但缺陷型精神分裂症和非缺陷型精神分裂症患者之间差异无统计学意义<sup>[27]</sup>。此外,国内古智文等<sup>[28]</sup>的研究发现,男性缺陷型精神分裂症患者组的胶质细胞源性神经营养因子(glial cell-derived neurotrophic factor, GDNF)水平低于非缺陷型精神分裂症组和对照组,提示GDNF缺失可能与缺陷型精神分裂症的发病机制有关。

3. 脑影像学研究:国内外关于缺陷型精神分裂症患者脑结构及功能成像的研究尚无一致结果,但多数结果均提示缺陷型精神分裂症与非缺陷型精神分裂症患者存在不同脑区体积差异或神经纤维连接异常。与非缺陷型精神分裂症患者相比,缺陷型精神分裂症患者的右后丘脑放射各向异性分数异常减少<sup>[29]</sup>。与健康对照相比,缺陷型精神分裂症患者的的大脑灰质和白质体积均减少<sup>[30]</sup>。一项为期5年的有关神经解剖学变化的纵向研究发现,与非缺陷型精神分裂症患者相比,缺陷型精神分裂症患者的左右侧脑室扩大更明显<sup>[31]</sup>。一项基于复杂网络图论分析的功能影像研究发现,缺陷型精神分裂症患者具有独特的脑网络连接特征,网络拓扑属性集聚系数及特征路径长度与正常对照组、非缺陷型精神分裂症患者组相比均降低,缺陷型精神分裂症脑网络连接更偏向于“微随机化网络”<sup>[32]</sup>。国内高炬等<sup>[33]</sup>的研究显示,在神经系统感染率较高的情况下,缺陷型精神分裂症患者右侧尾状核体积增大,左侧颞叶脑容量减少。

4. 神经免疫学:免疫系统功能异常和感染是精神分裂症病因学的一个重要假说,受到国内外学者的极大关注。越来越多的证据表明,炎症与精神分裂症的发生、发展密切相关,在其病理生理过程中起重要作用<sup>[34]</sup>。精神分裂症患者某些促炎因子会增加,如IL-1 $\beta$ 、IL-6、IL-17等<sup>[35]</sup>。研究显示,缺陷型精神分裂症和非缺陷型精神分裂症患者中,炎性细胞因子水平的改变亦不同<sup>[36-37]</sup>。Goldsmith等<sup>[38]</sup>对17例缺陷型精神分裂症、39例非缺陷型精神分裂症及28名健康者进行对照研究,结果发现新诊断的缺陷型精神分裂症患者的TNF- $\alpha$ 和IL-6水平更高。

此外Goldsmith等<sup>[38]</sup>还发现,在控制抗精神疾病药物剂量等重要临床变量后,TNF- $\alpha$ 水平与PANSS阴性症状的严重程度有关,特别是与PANSS中包含缺陷型精神分裂症分类的项目有关,但其研究使用PANSS量表代替缺陷症状评分量表,因此仍需进一步探讨。

### 三、诊断

1988年,Carpenter等<sup>[6]</sup>提出了缺陷型精神分裂症的诊断标准,具体如下:(1)在以下6种阴性症状中至少出现2种,包括情感反应迟钝、情绪范围缩小(即患者主观情绪体验范围缩小)、言语贫乏、情趣阻滞、目的性感受差、社会动机减退。(2)上述症状至少存在1年,包括临床稳定期。(3)上述症状是原发性的,不是继发于焦虑、药物作用、精神病性症状、智力障碍、抑郁等因素。(4)符合DSM(第3版甚至更新版本)精神分裂症诊断标准。1989年,Kirkpatrick等<sup>[39]</sup>进一步完善了缺陷型精神分裂症的诊断标准并确立了SDS。该量表分为2个部分,第1部分评定原发性阴性症状,对6项阴性症状从严重程度、原发性、稳定性3个维度进行评分;第2部分总结第一部分结果,以“是”或“否”逐一评定患者的临床表现是否符合缺陷型精神分裂症诊断标准的4个方面。

### 四、病程与预后

缺陷型精神分裂症多数为隐匿性起病,发病年龄较小,青壮年常见,但几乎每个年龄段都有罹患缺陷型精神分裂症的可能。多数患者治疗效果差,预后常不佳。与非缺陷型精神分裂症患者相比,缺陷型精神分裂症患者具有更差的病前功能<sup>[40]</sup>,其生活质量更差,社会和职业功能更差,阴性症状更严重,但痛苦体验较低,也未表现出严重的阳性症状。影响预后的因素中,多数研究认为,男性、夏季出生、精神分裂症家族史、发病年龄小、家庭社会支持少、治疗不及时、治疗不系统、服药依从性差等因素是缺陷型精神分裂症患者结局不良的指征。

### 五、治疗与康复

缺陷型精神分裂症以原发性和持久性的阴性症状为特征,阴性症状是精神分裂症的核心症状,是影响患者受损功能恢复的最重要因素<sup>[41]</sup>。对于缺陷型精神分裂症的治疗是困难的,目前治疗措施包括药物治疗和非药物治疗。

1. 药物治疗:有效的药物治疗是研究缺陷型精神分裂症领域最重要的问题之一,药物治疗主要为抗精神病药和抗抑郁剂,总体疗效似乎是积极的,但由于程序问题和结果多变,在精神药理学药物的

有效性很难评估。目前,抗抑郁剂对缺陷型精神分裂症的治疗产生了不可预测的结果。既往研究表明,选择性5-HT再摄取抑制剂与三环类抗抑郁药作为辅助药物,能够总体改善缺陷型精神分裂症患者的阴性症状。一项随机双盲研究发现,去甲肾上腺素再摄取抑制剂瑞波西汀可显著改善阴性症状,在非典型抗精神病药物中加入瑞波西汀是否会导致同样的结果,还需要进一步评估<sup>[42]</sup>。尽管已有证据表明无论是缺陷型精神分裂症患者的阳性症状还是非缺陷型精神分裂症患者的阳性症状,抗精神病药物治疗均有效,但抗精神病药物对原发性和持续性阴性症状的疗效仍存在争议。荟萃分析发现,抗抑郁剂、第2代抗精神病药、谷氨酸能药物治疗和心理治疗联合使用对阴性症状有显著改善<sup>[43]</sup>。另一项荟萃分析则发现,对于阴性症状的治疗,抗精神病药物的26种药物联合治疗方案中有12种显著优于对照组<sup>[44]</sup>。然而,在这两项综述中,研究人群并不局限于具有显著/主要阴性症状的患者,因此不能排除对次要阴性症状的影响。一项纳入3 451名参与者的随机对照试验发现,氨磺必利是唯一的一种在治疗主要阴性症状方面优于安慰剂的抗精神病药物,但这种优势很难与对抑郁症的优势相区分<sup>[45]</sup>。Oloyede等<sup>[46]</sup>报告了5例氯氮平加用卡利拉嗪治疗难治性阴性症状的病例,在经过至少6个月的治疗后,阴性症状均有所减轻。张淑芬和陆艳<sup>[47]</sup>则发现奥氮平和喹硫平对缺陷型精神分裂症患者的执行功能具有相似的影响,但与服用奥氮平者相比,服用喹硫平者抗干扰能力更强。虽然抗精神病药物和抗抑郁药物的组合在治疗精神分裂症的阴性症状方面可能较单独使用抗精神病药物更有效,但这些发现需要通过更多的大型试验验证。对于缺陷型精神分裂症患者,可根据其精神症状、病程、既往药物治疗效果结合神经心理学评估结果及个人意愿等选择用药。

2. 非药物治疗: 对于缺陷型精神分裂症的非药物干预措施,目前研究较少。对以阴性症状为主的精神分裂症的非药物治疗在某种程度上为缺陷型精神分裂症的治疗提供了新的思路,但仍需进一步的研究加以证明。经颅磁刺激(transcranial magnetic stimulation, TMS)是一种新技术,能够对前额皮质深层进行无创刺激。初步研究表明,深层TMS可以有效地治疗阴性症状和认知缺陷<sup>[48]</sup>。为了更好地检验深层TMS治疗精神分裂症阴性症状的全部潜力,需要进行更大规模的研究。音乐疗法是一种利用其

独特的生理、心理效应,通过特定音乐行为和音乐经历及体验,使得寻求帮助的人能够克服心理障碍,从而促进身心健康的疗法。研究表明,对于阴性症状,辅助音乐疗法总体上是有益的、有用的和可行的<sup>[49]</sup>,有积极的治疗作用<sup>[50]</sup>。Pedersen等<sup>[41]</sup>观察到音乐治疗和音乐聆听均能缓解患者的阴性症状,两者之间未发现显著差异。我国何艳等<sup>[51]</sup>的研究发现,对于以阴性症状为主症的女性精神分裂症患者,音乐治疗有助于改善其阴性症状,提高社会功能。

## 六、小结与展望

迄今为止,关于缺陷型精神分裂症的研究工作仍较为欠缺,相信随着研究的深入,这一亚型将会得到更多认可。绝大多数研究支持缺陷型精神分裂症是一种独立疾病亚型。探讨发病机制可为患者整个治疗过程提供切实可行的思路,进而减缓其社会功能的衰退。缺陷型精神分裂症的治疗是精神科医务人员工作的重点难点,值得欣慰的是,不断研发的新型抗精神病药物,不仅使得阳性症状得以控制,也一定程度地改善了阴性症状。对于缺陷型精神分裂症的研究仍处于不断探索和完善的发展阶段,下一步需对基础研究进一步探索,深入对病因、发病机制、治疗等方面的研究,同时提高临床识别,尽量做到早期干预。随着技术的进步,针对缺陷型精神分裂症研究的广度和深度将会不断增加,可能会取得重大突破,进而提高缺陷型精神分裂症诊疗水平,使患者早日康复,回归社会。

**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** 文章构思与撰写为田文豪,文献收集与整理为田文豪、程哲、陈雷音,文章修订与校正为杨世昌、郭飞,文章指导及项目资助为杨世昌

## 参 考 文 献

- [1] Valentini M, Biondi M, Pasquini M, et al. Dimensional psychopathology of schizophrenia: SVARAD dimensional profiles in an acute inpatient sample[J]. Riv Psichiatr, 2018, 53(1): 40-48. DOI: 10.1708/2866.28922.
- [2] Liu J, Wang D, Zhou H, et al. Deficit syndrome in Chinese patients with first-episode drug naïve schizophrenia: prevalence, demographic and clinical characteristics[J]. Asian J Psychiatr, 2021, 65: 102861. DOI: 10.1016/j.ajp.2021.102861.
- [3] 朱秀强, 刘西和, 王素华, 等. 缺陷型与非缺陷型精神分裂症患者的精神症状及认知功能损害的研究[J]. 中国处方药, 2020, 18(3): 166-168. DOI: 10.3969/j.issn.1671-945X.2020.03.097. Zhu XQ, Liu XH, Wang SH, et al. Study on mental symptoms and cognitive impairment in patients with deficient and non-defective schizophrenia[J]. Journal of China Prescription Drug, 2020, 18(3): 166-168.

- [ 4 ] Crow TJ. The two-syndrome concept: origins and current status[ J ]. *Schizophr Bull*, 1985, 11(3): 471-486. DOI: 10.1093/schbul/11.3.471.
- [ 5 ] Mucci A, Merlotti E, Üçok A, et al. Primary and persistent negative symptoms: concepts, assessments and neurobiological bases[ J ]. *Schizophr Res*, 2017, 186: 19-28. DOI: 10.1016/j.schres.2016.05.014.
- [ 6 ] Carpenter WT Jr, Heinrichs DW, Wagman AM. Deficit and nondeficit forms of schizophrenia: the concept[ J ]. *Am J Psychiatry*, 1988, 145(5): 578-583. DOI: 10.1176/ajp.145.5.578.
- [ 7 ] Carpenter WT, Kirkpatrick B. Concepts and methods when considering negative symptom course[ J ]. *Psychol Med*, 2015, 45(10): 2135-2136. DOI: 10.1017/S0033291715000069.
- [ 8 ] Kalisz A, Cechnicki A. The stability of negative syndrome, persistent negative syndrome and deficit syndrome in a twenty-year follow-up study of schizophrenia patients[ J ]. *Psychiatry Res*, 2016, 238: 236-241. DOI: 10.1016/j.psychres.2016.02.012.
- [ 9 ] López-Díaz Á, Lara I, Lahera G. Is the prevalence of the deficit syndrome in schizophrenia higher than estimated? Results of a Meta-analysis[ J ]. *Psychiatry Investig*, 2018, 15(1): 94-98. DOI: 10.4306/pi.2018.15.1.94.
- [ 10 ] Chen C, Jiang W, Zhong N, et al. Impaired processing speed and attention in first-episode drug naive schizophrenia with deficit syndrome[ J ]. *Schizophr Res*, 2014, 159(2/3): 478-484. DOI: 10.1016/j.schres.2014.09.005.
- [ 11 ] Liu J, He J, Cheng M, et al. Prevalence, sociodemographic, and clinical correlates of older Chinese patients with deficit schizophrenia[ J ]. *J Geriatr Psychiatry Neurol*, 2019, 32(6): 298-303. DOI: 10.1177/0891988719870321.
- [ 12 ] Kirkpatrick B, Mucci A, Galderisi S. Primary, enduring negative symptoms: an update on research[ J ]. *Schizophr Bull*, 2017, 43(4): 730-736. DOI: 10.1093/schbul/sbx064.
- [ 13 ] Kirkpatrick B, Galderisi S. Deficit schizophrenia: an update[ J ]. *World Psychiatry*, 2008, 7(3): 143-147. DOI: 10.1002/j.2051-5545.2008.tb00181.x.
- [ 14 ] Radua J, Ramella-Cravaro V, Ioannidis JPA, et al. What causes psychosis? An umbrella review of risk and protective factors[ J ]. *World Psychiatry*, 2018, 17(1): 49-66. DOI: 10.1002/wps.20490.
- [ 15 ] Alabaf S, Kirkpatrick B, Chen S, et al. Early versus late risk factors for deficit and nondeficit schizophrenia[ J ]. *Rev Psiquiatr Salud Ment (Engl Ed)*, 2022, 15(1): 38-46. DOI: 10.1016/j.rpsmen.2022.01.006.
- [ 16 ] Michalezyk A, Pełka-Wysiecka J, Kucharska-Mazur J, et al. Association between DRD2 and ANKK1 polymorphisms with the deficit syndrome in schizophrenia[ J ]. *Ann Gen Psychiatry*, 2020, 19: 39. DOI: 10.1186/s12991-020-00289-0.
- [ 17 ] Zhou C, Chen J, Tang X, et al. DNA methylation and gene expression of the chemokine (C-X-C motif) ligand 1 in patients with deficit and non-deficit schizophrenia[ J ]. *Psychiatry Res*, 2018, 268: 82-86. DOI: 10.1016/j.psychres.2018.06.067.
- [ 18 ] Takayanagi Y, Sasabayashi D, Takahashi T, et al. Altered brain gyrification in deficit and non-deficit schizophrenia[ J ]. *Psychol Med*, 2019, 49(4): 573-580. DOI: 10.1017/S0033291718001228.
- [ 19 ] Liu L, Luo Y, Zhang G, et al. Correlation of DRD2 mRNA expression levels with deficit syndrome severity in chronic schizophrenia patients receiving clozapine treatment[ J ]. *Oncotarget*, 2017, 8(49): 86515-86526. DOI: 10.18632/oncotarget.21230.
- [ 20 ] Gao J, Yi H, Tang X, et al. Corrigendum: DNA Methylation and Gene Expression of Matrix Metalloproteinase 9 Gene in Deficit and Non-deficit Schizophrenia[ J ]. *Front Genet*, 2020, 11: 823. DOI: 10.3389/fgene.2020.00823.
- [ 21 ] Barron H, Hafizi S, Andrezza AC, et al. Neuroinflammation and oxidative stress in psychosis and psychosis risk[ J ]. *Int J Mol Sci*, 2017, 18(3): 651. DOI: 10.3390/ijms18030651.
- [ 22 ] 杨韦, 余逗逗, 段维维, 等. 缺陷型精神分裂症患者认知功能与社会功能的相关性[ J ]. *济宁医学院学报*, 2021, 44(5): 319-322, 326. DOI: 10.3969/j.issn.1000-9760.2021.05.004. Yang W, Yu DD, Duan WW, et al. The correlation of cognitive function and social function in patients with deficient schizophrenia[ J ]. *J Jining Med Univ*, 2021, 44(5): 319-322, 326.
- [ 23 ] Maes M, Kanchanatawan B. In (deficit) schizophrenia, a general cognitive decline partly mediates the effects of neuro-immune and neuro-oxidative toxicity on the symptomatology and quality of life[ J ]. *CNS Spectr*, 2021. DOI: 10.1017/S1092852921000419.
- [ 24 ] Bora E, Binnur Akdede B, Alptekin K. Neurocognitive impairment in deficit and non-deficit schizophrenia: a meta-analysis[ J ]. *Psychol Med*, 2017, 47(14): 2401-2413. DOI: 10.1017/S0033291717000952.
- [ 25 ] Zhu X, Chen D, Xiu M, et al. Serum BDNF levels, glycolipid metabolism in deficit schizophrenia: a case-control study[ J ]. *Asian J Psychiatr*, 2022, 69: 103003. DOI: 10.1016/j.ajp.2022.103003.
- [ 26 ] Tang X, Zhou C, Gao J, et al. Serum BDNF and GDNF in Chinese male patients with deficit schizophrenia and their relationships with neurocognitive dysfunction[ J ]. *BMC Psychiatry*, 2019, 19(1): 254. DOI: 10.1186/s12888-019-2231-3.
- [ 27 ] Akyol ES, Albayrak Y, Beyazyüz M, et al. Decreased serum levels of brain-derived neurotrophic factor in schizophrenic patients with deficit syndrome[ J ]. *Neuropsychiatr Dis Treat*, 2015, 11: 865-872. DOI: 10.2147/NDT.S79444.
- [ 28 ] 古智文, 黄雄, 张春平, 等. 男性缺陷型精神分裂症患者血清 Hcy、GDNF 水平与精神症状及认知功能的关系研究[ J ]. *精神医学杂志*, 2020, 33(2): 112-116. DOI: 10.3969/j.issn.2095-9346.2020.02.009. Gu ZW, Huang X, Zhang CP, et al. Relationship among serum levels of Hcy and GDNF, psychiatric symptoms and cognitive function in male patients with deficit schizophrenia[ J ]. *Journal of Psychiatry*, 2020, 33(2): 112-116.
- [ 29 ] Tan AS, Chew QH, Sim K. Cerebral white matter changes in deficit and non-deficit subtypes of schizophrenia[ J ]. *J Neural Transm (Vienna)*, 2020, 127(7): 1073-1079. DOI: 10.1007/s00702-020-02207-w.
- [ 30 ] Chee TT, Chua L, Morrin H, et al. Neuroanatomy of patients with deficit schizophrenia: an exploratory quantitative Meta-analysis of structural neuroimaging studies[ J ]. *Int J Environ Res Public Health*, 2020, 17(17): 6227. DOI: 10.3390/ijerph17176227.
- [ 31 ] Hepdurgun C, Karakoc G, Polat I, et al. A longitudinal study of lateral ventricle volumes in deficit and non-deficit schizophrenia[ J ]. *Psychiatry Res Neuroimaging*, 2021, 313: 111311. DOI: 10.1016/j.psychresns.2021.111311.
- [ 32 ] Yu M, Dai Z, Tang X, et al. Convergence and divergence of brain network dysfunction in deficit and non-deficit schizophrenia[ J ]. *Schizophr Bull*, 2017, 43(6): 1315-1328. DOI: 10.1093/schbul/sbx014.

- [ 33 ] 高炬,唐小伟,于森,等.缺陷型精神分裂症患者静息态局部一致性与注意功能的相关分析[J].中华精神科杂志,2018,51(1):20-27. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1006-7884.2018.01.006.  
Gao J, Tang XW, Yu M, et al. The abnormalities of regional homogeneity in the resting-state functional magnetic resonance imaging were associated with impairment of attention function in deficit schizophrenia[J]. Chin J Psychiatry, 2018, 51(1): 20-27.
- [ 34 ] 陶凤芝,李志行,王继军.精神分裂症相关炎性细胞因子研究进展[J].神经疾病与精神卫生,2021,21(1):41-45. DOI: 10.3969/j.issn.1009-6574.2021.01.009.  
Tao FZ, Li ZX, Wang JJ. Research progress of inflammatory cytokines related to schizophrenia[J]. Journal of Neuroscience and Mental Health, 2021, 21(1): 41-45.
- [ 35 ] 胡春丽,孙臻.首发精神分裂症患者临床疗效和血清炎症因子水平相关性[J].国际精神病学杂志,2020,47(1):31-32,36. DOI: 10.13479/j.cnki.jip.2020.01.008.  
Hu CL, Sun Z. Correlation between clinical efficacy and serum inflammatory factor levels in patients with first-episode schizophrenia[J]. Journal of International Psychiatry, 2020, 47(1): 31-32, 36.
- [ 36 ] Podwalski P, Tyburski E, Szczygieł K, et al. White matter integrity of the corpus callosum and psychopathological dimensions in deficit and non-deficit schizophrenia patients[J]. J Clin Med, 2021, 10(11): 2225. DOI: 10.3390/jcm10112225.
- [ 37 ] KÖşger F, Yiğİtlan S, EŞİzoğlu A, et al. Inflammation and oxidative stress in deficit schizophrenia[J]. Noro Psikiyatı Ars, 2020, 57(4): 303-307. DOI: 10.29399/npa.24966.
- [ 38 ] Goldsmith DR, Haroon E, Miller AH, et al. TNF- $\alpha$  and IL-6 are associated with the deficit syndrome and negative symptoms in patients with chronic schizophrenia[J]. Schizophr Res, 2018, 199: 281-284. DOI: 10.1016/j.schres.2018.02.048.
- [ 39 ] Kirkpatrick B, Buchanan RW, McKenney PD, et al. The schedule for the deficit syndrome: an instrument for research in schizophrenia[J]. Psychiatry Res, 1989, 30(2): 119-123. DOI: 10.1016/0165-1781(89)90153-4.
- [ 40 ] Albus M, Hubmann W, Mohr F, et al. Neurocognitive functioning in patients with first-episode schizophrenia: results of a prospective 15-year follow-up study[J]. Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci, 2020, 270(6): 689-698. DOI: 10.1007/s00406-019-01030-z.
- [ 41 ] Pedersen IN, Bonde LO, Hannibal NJ, et al. Music therapy as treatment of negative symptoms for adult patients diagnosed with schizophrenia-study protocol for a randomized, controlled and blinded study[J]. Medicines (Basel), 2019, 6(2): 46. DOI: 10.3390/medicines6020046.
- [ 42 ] Shoja Shafiqi S, Jafarabad MS, Azizi R. Amelioration of deficit syndrome of schizophrenia by norepinephrine reuptake inhibitor[J]. Ther Adv Psychopharmacol, 2015, 5(5): 263-270. DOI: 10.1177/20451253155591953.
- [ 43 ] Fusar-Poli P, Papanastasiou E, Stahl D, et al. Treatments of negative symptoms in schizophrenia: Meta-analysis of 168 randomized placebo-controlled trials[J]. Schizophr Bull, 2015, 41(4): 892-899. DOI: 10.1093/schbul/sbu170.
- [ 44 ] Correll CU, Rubio JM, Inczedy-Farkas G, et al. Efficacy of 42 pharmacologic cotreatment strategies added to antipsychotic monotherapy in schizophrenia: systematic overview and quality appraisal of the Meta-analytic evidence[J]. JAMA Psychiatry, 2017, 74(7): 675-684. DOI: 10.1001/jamapsychiatry.2017.0624.
- [ 45 ] Krause M, Zhu Y, Huhn M, et al. Antipsychotic drugs for patients with schizophrenia and predominant or prominent negative symptoms: a systematic review and meta-analysis[J]. Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci, 2018, 268(7): 625-639. DOI: 10.1007/s00406-018-0869-3.
- [ 46 ] Oloyede E, Clark I, Mace S, et al. Clozapine augmentation with cariprazine for negative symptoms: a case series and literature review[J]. Ther Adv Psychopharmacol, 2022, 12: 20451253211066642. DOI: 10.1177/20451253211066642.
- [ 47 ] 张淑芬,陆艳.奥氮平与喹硫平对缺陷型精神分裂症患者执行功能影响的对比研究[J].实用心脑血管病杂志,2018,26(9):67-70. DOI: 10.3969/j.issn.1008-5971.2018.09.014.  
Zhang SF, Lu Y. Comparative study for impact on executive function in patients with defective schizophrenia between Olanzapine and Quetiapine[J]. Practical Journal of Cardiac Cerebral Pneumal and Vascular Disease, 2018, 26(9): 67-70.
- [ 48 ] Rabany L, Deutsch L, Levkovitz Y. Double-blind, randomized sham controlled study of deep-TMS add-on treatment for negative symptoms and cognitive deficits in schizophrenia[J]. J Psychopharmacol, 2014, 28(7): 686-690. DOI: 10.1177/0269881114533600.
- [ 49 ] Veerman SRT, Schulte PFJ, de Haan L. Treatment for negative symptoms in schizophrenia: a comprehensive review[J]. Drugs, 2017, 77(13): 1423-1459. DOI: 10.1007/s40265-017-0789-y.
- [ 50 ] Jia R, Liang D, Yu J, et al. The effectiveness of adjunct music therapy for patients with schizophrenia: a Meta-analysis[J]. Psychiatry Res, 2020, 293: 113464. DOI: 10.1016/j.psychres.2020.113464.
- [ 51 ] 何艳,杜荣荣,张景明,等.音乐治疗对改善慢性精神分裂症患者阴性症状的作用[J].护理与康复,2020,19(6):39-42. DOI: 10.3969/j.issn.1671-9875.2020.06.011.

(收稿日期:2022-04-07)

(本文编辑:赵金鑫)