

· 精神分裂症专题 ·

首发未用药精神分裂症患者攻击行为与血清C反应蛋白的相关性

张仁云 张真真 范允明 崔开艳 李翠鸾
250014 济南, 山东省精神卫生中心睡眠医学中心
通信作者: 李翠鸾, Email: 791628773@qq.com
DOI: 10.3969/j.issn.1009-6574.2023.03.002

【摘要】目的 探讨首发未用药精神分裂症患者血清C反应蛋白(CRP)水平及临床症状对攻击行为的影响。**方法** 选取2020年1月至2022年11月在山东省精神卫生中心门诊就诊或者住院治疗的164例首发未用药精神分裂症患者为研究对象。采用修改版外显攻击行为量表(MOAS)评估患者的攻击行为,根据MOAS结果将患者分为攻击组(86例)和非攻击组(78例)。采用阳性与阴性症状量表(PANSS)评定患者的临床症状。采用二项Logistic分层回归分析首发未用药精神分裂症患者有攻击行为的影响因素。**结果** 攻击组患者的血清CRP水平[2.97(2.46, 3.47)mg/L比1.73(1.36, 2.10)mg/L]、PANSS总分[(89.27 ± 9.82) 分比 (83.47 ± 8.04) 分]、阳性症状因子评分[33.90(33.01, 34.79)分比30.13(29.28, 30.98)分]、兴奋激越因子评分[14.12(13.43, 14.80)分比7.01(6.41, 7.61)分]、MOAS总分[12.85(11.90, 13.80)分比2.28(1.36, 3.20)分]、言语攻击维度评分[1.28(1.15, 1.41)分比0.38(0.27, 0.50)分]、财产攻击维度评分[1.47(1.32, 1.61)分比0.28(0.15, 0.41)分]及体力攻击维度评分[2.01(1.85, 2.17)分比0.14(0.01, 0.27)分]均高于非攻击组,差异均有统计学意义(均 $P < 0.01$)。攻击组的阴性症状因子评分[24.63(23.64, 25.62)分比28.15(26.90, 29.40)分]和认知缺损因子评分[10.76(10.24, 11.27)分比11.60(10.98, 12.23)分]低于非攻击组,差异有统计学意义(均 $P < 0.05$)。二项Logistic分层回归分析结果显示,病程长是首发未用药精神分裂症患者有攻击行为的独立保护因素(均 $P < 0.01$),PANSS中的兴奋激越因子评分高、血清CRP水平高是首发未用药精神分裂症患者有攻击行为的独立危险因素(均 $P < 0.05$)。**结论** 血清CRP水平高、兴奋激越因子评分高是首发未用药精神分裂症患者实施攻击行为的危险因素,有攻击行为患者的病程短于非攻击行为患者,可能与攻击行为更能引起人们的重视相关。

【关键词】 精神分裂症; 攻击行为; C反应蛋白

基金项目: 山东省医药卫生科技发展计划(202003090933)

Correlation between serum C-reactive protein level and aggressive behavior in first episode drug naive schizophrenia patients Zhang Renyun, Zhang Zhenzhen, Fan Yunming, Cui Kaiyan, Li Cuiluan

Sleep Medicine Center, Shandong Mental Health Center, Ji'nan 250014, China

Corresponding author: Li Cuiluan, Email: 791628773@qq.com

【Abstract】Objective To investigate the effects of serum C-reactive protein (CRP) level and clinical symptoms on aggressive behavior in untreated first-episode schizophrenia patients. **Methods** A total of 164 untreated patients with first-episode schizophrenia in the department of outpatient and inpatient of Shandong Mental Health Center from January 2020 to November 2022 were selected as research subjects. The modified Overt Aggression Scale (MOAS) were applied to assess patients aggressive behavior. According to the results of MOAS, the patients were divided into the aggressive group (86 cases) and the non-aggressive group (78 cases). The Positive and Negative Symptom Scale (PANSS) was used to evaluate the clinical symptoms of the patients. Binomial Logistic hierarchical regression analysis was used to analyze the influencing factors of aggressive behavior in untreated first-episode schizophrenia patients. **Results** The serum CPR level [2.97 (2.46, 3.47)mg/L vs 1.73 (1.36, 2.10) mg/L], total scores of PANSS [(89.27 ± 9.82) vs (83.47 ± 8.04)], positive factor scores [33.90 (33.01, 34.79) vs 30.13 (29.28, 30.98)], excitement factor scores [14.12 (13.43, 14.80) vs 7.01 (6.41, 7.61)], total scores of MOA [12.85 (11.90, 13.80) vs 2.28 (1.36, 3.20)], verbal aggression scores [1.28(1.15, 1.41) vs 0.38 (0.27, 0.50)], aggression against property scores [1.47 (1.32, 1.61) vs 0.28 (0.15, 0.41)] and physical aggression scores [2.01 (1.85, 2.17) vs 0.14 (0.01, 0.27)] of the aggressive group were all higher than those of the non-aggressive group, and the differences were statistically significant ($P < 0.01$). The negative

factor scores [24.63(23.64, 25.62) vs 28.15 (26.90, 29.40)] and cognitive factor scores [10.76 (10.24, 11.27) vs 11.60 (10.98, 12.23)] of the aggressive group were lower than those of the non-aggressive group ($P < 0.05$). The results of binomial Logistic hierarchical regression analysis showed that long duration of disease was the independent protective factor of aggressive behavior in untreated first-episode schizophrenia patients ($P < 0.05$). High score of excitement factor of PANSS and high serum CRP level were independent risk factors of aggressive behavior in untreated first-episode schizophrenia patients ($P < 0.05$). **Conclusions** High score of excitement factor of PANSS and high serum CRP level are independent risk factors of aggressive behavior in untreated first-episode schizophrenia patients. Patients with aggressive behavior have a shorter course of disease than patients without aggressive behavior, which may be due to the fact that aggressive behavior attracts more attention.

【 Key words 】 Schizophrenia; Aggressive behavior; C-reactive protein

Fund program: Medicine and Health Technology Development Plan Project of Shandong Province (202003090933)

攻击行为是精神病的首发症状之一,包括对财产的破坏行为、对自身或他人造成明显的身体伤害行为,甚至造成受害者的死亡^[1-2]。据报道,大约9.9%的精神分裂症患者(普通人群为1.6%)有攻击行为,而攻击行为会延长患者住院时间并让患者难以回归社会^[3-4]。精神分裂症作为常见的重性精神障碍,发生攻击行为的风险较高。既往研究显示,约40%的首发精神分裂症患者可能会出现暴力攻击行为,出现攻击行为的危险因素包括幻觉、妄想、敌对、社会地位、经济状况、性别、年龄、体重指数、吸烟等^[1, 5-6]。据报道,炎症与健康人群及精神疾病患者的攻击行为存在相关性^[7]。相关研究者从炎症方向对精神障碍患者的攻击行为进行了研究^[8-9]。CRP是临床中方便易获得的炎性标志物,且是精神分裂症等疾病的病因^[10-11]。据报道,攻击行为与血清、脑脊液中的炎性标志物CRP水平呈正相关,这一相关性也存在于精神分裂症患者中^[8, 10]。目前,有关首发未用药精神分裂症患者攻击行为与CRP的相关性研究较少,且研究结果不一致。因此,本研究选取首发未用药精神分裂症患者为研究对象,分析其攻击行为与CRP的关系,旨在为精神分裂症患者攻击行为的早期识别和临床干预提供理论依据。

一、对象与方法

1. 研究对象: 选取2020年1月至2022年11月在山东省精神卫生中心门诊就诊或者住院治疗的患者为研究对象。纳入标准:(1)符合ICD-10中精神分裂症的诊断标准;(2)年龄18~60岁;(3)PANSS评分 ≥ 70 分^[12];(4)既往未服用抗精神病药物。排除标准:(1)合并严重躯体疾病、脑器质性疾病;(2)既往有精神活性物质滥用史;(3)处于妊娠期或哺乳期;(4)研究期间存在发热(体温 $> 37.3^{\circ}\text{C}$)症状,或者近4d接受过抗菌药物、类固醇、退热药或消炎药治疗^[13];(5)可能存在活动性感染(CRP ≥ 10 mg/L)^[13]。本研

究已获得山东省精神卫生中心伦理委员会审批(批号:[2021](研)伦审第[1]号),所有研究对象均对本研究知情同意,并签订知情同意书。

2. 评估工具:(1)一般情况调查表。采用自编一般情况调查表收集患者的性别、年龄、病程、受教育程度、家族史、体重指数、吸烟情况。(2)PANSS^[12]。该量表包含阳性症状、阴性症状、兴奋激越、焦虑抑郁、认知缺损共5个因子,30个条目。每个条目采用7级评分法,1分为无,2分为很轻,3分为轻度,4分为中度,5分为偏重,6分为重度,7分为极重度。本研究中该量表的Cronbach's α 系数为0.832。(3)修改版外显攻击行为量表(Modified Overt Aggression Scale, MOAS)^[14]。该量表包含言语攻击、财物攻击、自身攻击和体力攻击共4个维度,22个条目。采用0~4分的5级评分法,对各类行为分别设置加权分,即言语攻击评分 $\times 1$,财物攻击评分 $\times 2$,自身攻击评分 $\times 3$,体力攻击评分 $\times 4$,总分为全部加权分之和,得分越高表明攻击性越强。本研究中该量表的Cronbach's α 系数为0.857。

3. 血液标本采集和检测:于患者入院后第2天上午7:00—7:30采集空腹血标本3 ml,采用乙二胺四乙酸(EDTA)抗凝真空取样器采集,采用XN-10[B4](Sessenmekom)全自动血细胞分析仪检测血清CRP浓度。以CRP ≥ 3 mg/L为处于低度炎症反应状态, < 3 mg/L为没有炎症^[10-11]。

4. 质量控制方法:对所有调查人员进行量表的一致性培训,量表评估由2名精神科主治医师完成。采用统一指导语向患者讲述评估内容及注意事项,所有量表评定均在同一天内由同一名评估者完成。

5. 统计学方法:采用SPSS 26.0统计学软件对数据进行分析。计量资料采用Shapiro-Wilk(W)检验进行正态性检验,符合正态分布采用均数 \pm 标准差($\bar{x} \pm s$)表示,组间比较采用独立样本 t 检验;不符合

正态分布采用中位数和四分位数[$M(P_{25}, P_{75})$]表示, 组间比较采用Mann-Whitney U 检验。计数资料采用频数、百分数(%)表示, 组间比较采用 χ^2 检验。采用二项Logistic分层回归分析, 探究校正性别、年龄、受教育程度、家族史、体重指数、吸烟等一般资料后, CRP、PANSS总分及各因子评分对首发未用药精神分裂症患者攻击行为的影响。双侧检验, 以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

二、结果

1. 两组患者一般资料比较: 共纳入164例首发未用药精神分裂症患者, 将MOAS总分 ≥ 5 分、体力攻击评分 ≥ 1 分的86例(52.44%)患者纳入攻击组, 将MOAS总分 < 5 分、体力攻击评分=0分的78例(47.56%)患者纳入非攻击组^[14]。两组患者的年龄、性别、体重指数、受教育程度及吸烟情况比较, 差异无统计学意义($P > 0.05$); 两组患者的病程、家族史、CRP水平比较, 差异有统计学意义($P < 0.05$), 见表1。

2. 两组患者CRP水平、PANSS和MOAS评分比较: 攻击组患者的CRP水平, MOAS总分及言语攻击、财产攻击、体力攻击维度评分, PANSS总分及阳性症状、兴奋激越因子评分均高于非攻击组, PANSS中的阴性症状、认知缺损因子评分低于非攻击组, 差异均有统计学意义(均 $P < 0.05$), 见表2。

3. 首发未用药精神分裂症患者攻击行为的影响因素分析: 以是否有攻击行为为因变量(有攻击行为=0, 无攻击行为=1), 以单因素分析中差异有统计学意义的变量为自变量, 采用二项Logistic分层回归分析首发未用药精神分裂症患者攻击行为的影响因素。结果显示, 病程长是首发未用药精神分裂症患者有攻击行为的独立保护因素($OR < 1, P < 0.05$), PANSS中的兴奋激越因子评分高、CRP水平高是首发未用药精神分裂症患者有攻击行为的独立危险因素($OR > 1, P < 0.05$)。见表3。

讨论 本研究结果显示, 攻击组首发未用药精神分裂症患者的CRP水平、PANSS总分、阳性症状因子评分及兴奋激越因子评分高于非攻击组患者, 阴性症状因子评分、认知因子评分低于非攻击组患者。攻击组首发未用药精神分裂症患者更容易表现为低度炎症反应。病程长是首发未用药精神分裂症患者有攻击行为的独立保护因素, 而兴奋激越因子评分、CRP水平是首发未用药精神分裂症患者有攻击行为的独立危险因素。

既往已有相关研究报道炎症在攻击行为潜在病理生理学中的作用^[7, 15]。CRP检测方便, 是临床

表1 两组首发未用药精神分裂症患者的一般资料比较

项目	攻击组 (n=86)	非攻击组 (n=78)	t/χ^2 值	P值
年龄(岁, $\bar{x} \pm s$)	28.08 \pm 9.22	28.71 \pm 7.98	-0.461	0.645
病程(月, $\bar{x} \pm s$)	6.06 \pm 4.03	9.91 \pm 8.30	-3.839	< 0.001
性别[例(%)]				
男	42(48.84)	33(42.31)	0.703	0.248
女	44(51.16)	45(57.69)		
体重指数(kg/m ² , $\bar{x} \pm s$)	24.84 \pm 4.94	25.54 \pm 4.87	-0.912	0.363
家族史[例(%)]				
阳性	40(46.51)	23(29.49)	5.011	0.025
阴性	46(52.49)	55(70.51)		
受教育程度[例(%)]				
小学	4(4.65)	3(3.85)	3.488	0.322
初中	28(32.56)	16(20.51)		
高中	40(46.51)	45(57.69)		
大学及以上	14(16.28)	14(17.95)		
吸烟[例(%)]				
不吸烟	34(39.53)	32(41.03)	2.515	0.284
偶尔吸烟 ^a	20(23.26)	25(32.05)		
经常吸烟 ^b	32(37.21)	21(26.92)		
CRP水平[例(%)]				
≥ 3 mg/L	39(45.35)	17(21.79)	10.090	0.002
< 3 mg/L	47(54.65)	61(78.21)		

注: CRP C反应蛋白; ^a吸烟 > 4 次/周, 平均1支/d; ^b吸烟 ≥ 1 支/d

中常用的炎性标志物之一, 且使用抗精神病药物并不显著影响精神分裂症患者的CRP水平^[9]。因此, CRP被用于评估精神分裂症患者全身和外周炎性状态, 以揭示疾病的病理生理状态^[11, 16]。CRP不仅是精神分裂症患者急性期的炎性标志物, 还是精神分裂症患者激越、攻击行为等的状态标志物。既往研究表明, CRP与激越、愤怒、敌意和攻击性等呈正相关^[14, 17-18]。本研究结果显示, 攻击组CRP ≥ 3 mg/L的患者多于非攻击组, 即有攻击行为的首发未用药精神分裂症患者更容易表现出低度炎症反应状态, 且CRP水平是患者有攻击行为的独立危险因素。这可能与CRP和攻击行为的相互作用有关: 首先, 攻击行为使机体处于急性应激状态, 应激引起促炎细胞因子IL-6等水平升高^[19], 而IL-6的升高诱导血清CRP的产生^[20]; 其次, 高水平的外周CRP通过增加血-脑脊液屏障的细胞旁通透性^[21], 使得CRP进入中枢神经系统, 最终使大脑对CRP易感, 引起神经系统炎症反应。因此, CRP水平的升高可能部分解释血-脑脊液屏障通透性增加的原因, 该屏障被认为与精神分裂症病理生理密切相关^[22]。国外对于首发精神分裂症的研究显示, 患者急性期处于低度炎症反应状态, 经治疗后CRP < 3 mg/L^[23]。CRP、

表2 两组首发未用药精神分裂症患者CRP水平、PANSS和MOAS得分比较

组别	例数	CRP [mg/L, $M(P_{25}, P_{75})$]	MOAS[分, $M(P_{25}, P_{75})$]				
			总分	言语攻击	财产攻击	自身攻击	体力攻击
攻击组	86	2.97(2.46, 3.47)	12.85(11.90, 13.80)	1.28(1.15, 1.41)	1.47(1.32, 1.61)	0.20(0.05, 0.35)	2.01(1.85, 2.17)
非攻击组	78	1.73(1.36, 2.10)	2.28(1.36, 3.20)	0.38(0.27, 0.50)	0.28(0.15, 0.41)	0.26(0.08, 0.43)	0.14(0.01, 0.27)
Z值		-3.528	-10.065	-7.999	-8.907	-0.931	-11.073
P值		<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	0.352	<0.001

组别	例数	PANSS(分)					
		总分($\bar{x} \pm s$)	阳性症状 [$M(P_{25}, P_{75})$]	阴性症状 [$M(P_{25}, P_{75})$]	兴奋激越 [$M(P_{25}, P_{75})$]	焦虑抑郁 [$M(P_{25}, P_{75})$]	认知缺损 [$M(P_{25}, P_{75})$]
攻击组	86	89.27 \pm 9.82	33.90(33.01, 34.79)	24.63(23.64, 25.62)	14.12(13.43, 14.80)	5.87(5.58, 6.16)	10.76(10.24, 11.27)
非攻击组	78	83.47 \pm 8.04	30.13(29.28, 30.98)	28.15(26.90, 29.40)	7.01(6.41, 7.61)	6.58(6.03, 7.13)	11.60(10.98, 12.23)
Z/t值		4.113	-5.569	-3.674	-10.049	-1.312	-2.128
P值		<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	0.189	0.033

注: CRP C反应蛋白; PANSS 阳性与阴性症状量表; MOAS 修改版外显攻击行为量表

表3 首发未用药精神分裂症患者攻击行为影响因素的二项Logistic回归分析

项目	模型1			模型2			模型3		
	OR值	95%CI	P值	OR值	95%CI	P值	OR值	95%CI	P值
病程	1.14	1.05 ~ 1.23	0.001	1.18	1.04 ~ 1.33	0.009	1.21	1.06 ~ 1.38	0.005
家族史阳性	0.55	0.28 ~ 1.08	0.082	0.46	0.13 ~ 1.68	0.241	0.41	0.10 ~ 1.59	0.196
PANSS总分	-	-	-	1.12	0.83 ~ 1.51	0.466	1.08	0.79 ~ 1.47	0.648
阳性症状因子评分	-	-	-	0.80	0.57 ~ 1.11	0.174	0.83	0.58 ~ 1.17	0.286
阴性症状因子评分	-	-	-	0.95	0.61 ~ 1.48	0.823	0.99	0.62 ~ 1.59	0.979
兴奋激越因子评分	-	-	-	0.44	0.29 ~ 0.67	<0.001	0.45	0.30 ~ 0.70	<0.001
认知缺损因子评分	-	-	-	0.84	0.53 ~ 1.31	0.439	0.85	0.53 ~ 1.36	0.494
CRP	-	-	-	-	-	-	0.68	0.48 ~ 0.96	0.030
常数项	0.49	-	0.052	200.77	-	0.156	838.69	-	0.094

注: PANSS 阳性与阴性症状量表; CRP C反应蛋白; - 无数据

IL-1 β 、IL-6和转化生长因子 β 是精神分裂症状态的生物标志物^[20],但有关精神分裂症患者低度炎症反应比例的报告较少。CRP水平受多因素影响,低热量饮食、代谢消耗的增加都会使CRP水平下降,遗传、性别、血压、腰臀比等都会对CRP水平产生影响^[24-25],这些混杂因素应该纳入后续的研究中。本研究推测CRP水平升高引起了精神分裂症患者病理生理的改变,导致患者更容易出现攻击行为,而攻击行为的出现使患者处于急性应激状态,导致CRP水平的进一步升高^[18]。

本研究结果显示, PANSS中兴奋激越因子评分与首发精神分裂症患者的攻击行为存在相关性,既往研究也证实,精神分裂症患者PANSS中敌对性条目评分升高与攻击行为呈正相关^[26]。Lambert等^[27]进行的一项回顾性研究发现, PANSS兴奋激越因子评分越高,患者的起病年龄越小、病程越短、攻击行为发生的风险越高。相关研究也证实PANSS兴奋激越因子评分与血清CRP水平呈正相关^[8]。表明

PANSS中兴奋激越因子评分和CRP之间相互作用,也进一步解释了攻击组患者的病程短于非攻击行为组患者的原因,而兴奋激越、攻击行为较幻觉、妄想等更能引起社会的关注,能够促使患者早日就医。

本研究结果显示,攻击组的血清CRP水平高于非攻击组,且攻击组更容易处于低度炎症反应状态; CRP水平升高对首发未用药精神分裂症患者的攻击行为及临床症状有一定的预测作用,对临床早期识别和干预患者的攻击行为有一定的指导意义。由于本研究样本量有限,遗传、经济状况、地域、饮食结构等混杂因素未被纳入,评定量表相对单一,且为横断面研究,未动态观察血清CRP的变化和首发未用药精神分裂症患者的攻击行为、临床症状和疾病严重程度等的关系,也未研究低度炎症反应在精神分裂症中的比例及与攻击行为的关系,故关于首发未用药精神分裂症患者血清CRP水平对攻击行为及临床症状的影响需要在以后的临床科研工作中进一步证实。

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、论文撰写及论文修订为张仁云、李翠鸾, 研究实施、资料收集为张仁云、张真真、范允明、崔开艳

参 考 文 献

- [1] Dean K, Walsh E, Morgan C, et al. Aggressive behaviour at first contact with services; findings from the AESOP First Episode Psychosis Study[J]. *Psychol Med*, 2007, 37(4): 547-557. DOI: 10.1017/S0033291706008920.
- [2] Douglas KS, Guy LS, Hart SD. Psychosis as a risk factor for violence to others: a Meta-analysis[J]. *Psychol Bull*, 2009, 135(5): 679-706. DOI: 10.1037/a0016311.
- [3] Fazel S, Gulati G, Linsell L, et al. Schizophrenia and violence: systematic review and Meta-analysis[J]. *PLoS Med*, 2009, 6(8): e1000120. DOI: 10.1371/journal.pmed.1000120.
- [4] Kageyama M, Yokoyama K, Nagata S, et al. Rate of family violence among patients with schizophrenia in Japan[J]. *Asia Pac J Public Health*, 2015, 27(6): 652-660. DOI: 10.1177/1010539515595069.
- [5] Soyka M, Graz C, Bottlender R, et al. Clinical correlates of later violence and criminal offences in schizophrenia[J]. *Schizophr Res*, 2007, 94(1/3): 89-98. DOI: 10.1016/j.schres.2007.03.027.
- [6] Guo Y, Yang X, Wang D, et al. Prevalence of violence to others among individuals with schizophrenia in China: a systematic review and Meta-analysis[J]. *Front Psychiatry*, 2022, 13: 939329. DOI: 10.3389/fpsyt.2022.939329.
- [7] Marsland AL, Prather AA, Petersen KL, et al. Antagonistic characteristics are positively associated with inflammatory markers independently of trait negative emotionality[J]. *Brain Behav Immun*, 2008, 22(5): 753-761. DOI: 10.1016/j.bbi.2007.11.008.
- [8] Barzilay R, Lobel T, Krivoy A, et al. Elevated C-reactive protein levels in schizophrenia inpatients is associated with aggressive behavior[J]. *Eur Psychiatry*, 2016, 31: 8-12. DOI: 10.1016/j.eurpsy.2015.09.461.
- [9] Coccaro EF, Lee R, Coussons-Read M. Cerebrospinal fluid and plasma C-reactive protein and aggression in personality-disordered subjects: a pilot study[J]. *J Neural Transm(Vienna)*, 2015, 122(2): 321-326. DOI: 10.1007/s00702-014-1263-6.
- [10] Fernandes BS, Steiner J, Bernstein HG, et al. C-reactive protein is increased in schizophrenia but is not altered by antipsychotics: Meta-analysis and implications[J]. *Mol Psychiatry*, 2016, 21(4): 554-564. DOI: 10.1038/mp.2015.87.
- [11] Osimo EF, Cardinal RN, Jones PB, et al. Prevalence and correlates of low-grade systemic inflammation in adult psychiatric inpatients: an electronic health record-based study[J]. *Psychoneuroendocrinology*, 2018, 91: 226-234. DOI: 10.1016/j.psyneuen.2018.02.031.
- [12] 司天梅, 杨建中, 舒良, 等. 阳性和阴性症状量表(PANSS, 中文版)的信、效度研究[J]. *中国心理卫生杂志*, 2004, 18(1): 45-47. DOI: 10.3321/j.issn: 1000-6729.2004.01.016.
Si TM, Yang JZ, Shu L, et al. The reliability, validity of PANSS and its implication[J]. *Chinese Mental Health Journal*, 2004, 18(1): 45-47.
- [13] Pepys MB, Hirschfield GM. C-reactive protein; a critical update[J]. *J Clin Invest*, 2003, 111(12): 1805-1812. DOI: 10.1172/JCI18921.
- [14] 谢斌, 郑瞻培. 修订版外显攻击行为量表(MOAS) [J]. *中国行为医学科学*, 2001, 10(特刊): 195-196.
- [15] Pesce M, Speranza L, Franceschelli S, et al. Biological role of interleukin-1beta in defensive-aggressive behaviour[J]. *J Biol Regul Homeost Agents*, 2011, 25(3): 323-329.
- [16] Metcalf SA, Jones PB, Nordstrom T, et al. Serum C-reactive protein in adolescence and risk of schizophrenia in adulthood: a prospective birth cohort study[J]. *Brain Behav Immun*, 2017, 59: 253-259. DOI: 10.1016/j.bbi.2016.09.008.
- [17] Ohaeri JU, Hedo CC, Lagundoye OO. The profile of C-reactive proteins in functional psychotic states in a cohort in Nigeria[J]. *Acta Psychiatr Scand*, 1993, 88(4): 252-255. DOI: 10.1111/j.1600-0447.1993.tb03452.x.
- [18] Kachouchi A, Sebbani M, Akammar S, et al. C-reactive protein and agitation in patients with schizophrenia: a cohort study with a control group[J]. *Encephale*, 2020, 46(4): 264-268. DOI: 10.1016/j.encep.2019.11.007.
- [19] Das S, Deuri SK, Sarmah A, et al. Aggression as an independent entity even in psychosis- the role of inflammatory cytokines[J]. *J Neuroimmunol*, 2016, 292: 45-51. DOI: 10.1016/j.jneuroim.2016.01.012.
- [20] Miller BJ, Buckley P, Seabolt W, et al. Meta-analysis of cytokine alterations in schizophrenia: clinical status and antipsychotic effects[J]. *Biol Psychiatry*, 2011, 70(7): 663-671. DOI: 10.1016/j.biopsych.2011.04.013.
- [21] Campbell BM, Charych E, Lee AW, et al. Kynurenic acid in CNS disease: regulation by inflammatory cytokines[J]. *Front Neurosci*, 2014, 8: 12. DOI: 10.3389/fnins.2014.00012.
- [22] Uranova NA, Zimina IS, Vikhrevva OV, et al. Ultrastructural damage of capillaries in the neocortex in schizophrenia[J]. *World J Biol Psychiatry*, 2010, 11(3): 567-578. DOI: 10.3109/15622970903414188.
- [23] Çakici N, Sutherland AL, Penninx B, et al. Altered peripheral blood compounds in drug-naïve first-episode patients with either schizophrenia or major depressive disorder: a Meta-analysis[J]. *Brain Behav Immun*, 2020, 88: 547-558. DOI: 10.1016/j.bbi.2020.04.039.
- [24] Esmailzadeh A, Kimiagar M, Mehrabi Y, et al. Fruit and vegetable intakes, C-reactive protein, and the metabolic syndrome[J]. *Am J Clin Nutr*, 2006, 84(6): 1489-1497. DOI: 10.1093/ajcn/84.6.1489.
- [25] Hak AE, Stehouwer CD, Bots ML, et al. Associations of C-reactive protein with measures of obesity, insulin resistance, and subclinical atherosclerosis in healthy, middle-aged women[J]. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 1999, 19(8): 1986-1991. DOI: 10.1161/01.atv.19.8.1986.
- [26] Swanson JW, Swartz MS, Van Dorn RA, et al. A national study of violent behavior in persons with schizophrenia[J]. *Arch Gen Psychiatry*, 2006, 63(5): 490-499. DOI: 10.1001/archpsyc.63.5.490.
- [27] Lambert M, Huber CG, Naber D, et al. Treatment of severe agitation with olanzapine in 166 patients with schizophrenia, schizoaffective, or bipolar I disorder[J]. *Pharmacopsychiatry*, 2008, 41(5): 182-189. DOI: 10.1055/s-2008-1077050.

(收稿日期: 2022-11-21)

(本文编辑: 赵金鑫)