

精神分裂症阴性症状的药物治疗进展

潘 惠^{1,2}, 杜向东^{2*}

(1. 常熟市第三人民医院, 江苏 常熟 215500;

2. 苏州大学附属广济医院, 江苏 苏州 215000

* 通信作者: 杜向东, E-mail: xiangdong-du@163.com)

【摘要】 阴性症状作为精神分裂症核心症状之一, 目前仍缺乏有效的靶向性治疗, 是影响预后的主要不利因素。根据不同的生物学机制, 当前临床研究主要关注抗精神病药单用或其联合抗抑郁药、抗焦虑药、谷氨酸化合物及抗炎药等对阴性症状的疗效, 本文通过对精神分裂症阴性症状常用的药物疗法进行归纳总结, 分析不同疗法的效果, 以期为临床治疗阴性症状提供参考。

【关键词】 精神分裂症; 阴性症状; 药物治疗

中图分类号: R749.3

文献标识码: A

doi: 10.11886/j.issn.1007-3256.2017.04.021

Review of pharmacotherapy advance in schizophrenic negative symptoms

Pan Hui^{1,2}, Du Xiangdong^{2*}

(1. The Third People's Hospital of Changshu City, Changshu 215500, China;

2. Suzhou Psychiatry Hospital, Suzhou 215000, China

* Corresponding author: Du Xiangdong, E-mail: xiangdong-du@163.com)

【Abstract】 Negative symptom is one of the core symptoms of schizophrenia and is a main adverse factor which effects schizophrenic prognosis, as there is no effective treatment now. According to various biological mechanisms, clinical researches mainly focus on the effects of used antipsychotics alone as well as combined with antidepressants, anxiolytics, glutamate compounds and anti-inflammatory drugs on negative symptoms currently. This review summarized the common drug therapies for negative symptoms and analyzed the effects of different therapies, which may provide references for the clinical treatment of negative symptoms.

【Keywords】 Schizophrenia; Negative symptom; Pharmacotherapy

精神分裂症是一种由遗传、发育和环境等多因素促发的复杂性精神疾病, 核心特征包括阳性症状、阴性症状及认知功能损害。阴性症状是指正常精神功能的减退或缺失, 临床上主要表现为情感淡漠、思维贫乏和社交退缩等。一般认为, 原发性阴性症状的病因与精神分裂症的核心精神病理学改变相关, 即当中脑-皮质多巴胺(Dopamine, DA)通路功能低下时出现; 继发性阴性症状则是其他相关因素的衍生物, 可由阳性症状、情感症状、神经系统的药物副反应及环境因素等引起。尽管多巴胺模型能较好地解释精神分裂症阳性症状, 但阴性症状生物学机制较复杂, 很难用单一的生物学假说或遗传因素解释, 是目前精神分裂症治疗的主要难点之一^[1]。根据不同的生物学机制, 当前临床研究主要关注单用抗精神病药物或联合抗抑郁药、抗焦虑药、谷氨酸化合物及抗炎药等对阴性症状的疗效, 本文对阴性症状常用的药物疗法进行归纳总结, 分析不同疗法的效果, 以期为阴性症状的临床治疗提供参考。

1 单用抗精神病药

药物治疗是精神分裂症治疗的首选, 抗精神病

药是治疗精神分裂症的基石^[2]。典型抗精神病药主要通过阻断中枢多巴胺 2 型受体(Dopamine receptor D₂, DRD₂)降低 DA 神经系统的功能, 对阳性症状有效; 非典型抗精神病药的药理学特点呈现多样性, 但均具备了“非典型性”的关键特点, 即阻断 5-羟色胺(Serotonin, 5-HT)受体, 理论上不仅对阳性症状有效, 还能通过改善情感症状及降低锥体外系副反应的发生风险, 进而改善继发性阴性症状, 但对原发性阴性症状的疗效尚不确定^[3]。2009 年 Lancet 杂志发表了一篇包括 150 个随机双盲对照研究(含 21 533 例精神分裂症患者)的荟萃分析^[4], 比较了典型和非典型抗精神病药治疗精神分裂症的效果, 其中 95 个研究以高效能抗精神病药氟哌啶醇为对照, 28 个研究以低效能抗精神病药氯丙嗪为对照, 其余研究以其他典型抗精神病药为对照, 结果显示, 非典型抗精神病药中仅氯氮平、奥氮平、氨磺必利和利培酮对阴性症状的疗效优于典型抗精神病药, 齐拉西酮、阿立哌唑、喹硫平、佐替平和舍吡酮对阴性症状的疗效均与典型抗精神病药相当。2012 年更新的《精神分裂症生物治疗指南》也认为, 即使是非典型抗精神病药, 对阴性症状的疗效也是

有限的^[5]。

2 抗精神病药联合抗抑郁药和抗焦虑药

阴性症状与抑郁症状不论在表现形式还是神经生物学背景方面均存在重叠,有时很难严格区分^[6]。尽管证据有限,但联合抗抑郁药仍是目前针对阴性症状使用最广泛的治疗策略^[7]。同时,联合具有 5-HT_{1A}受体激动作用的新型抗焦虑药也越来越受到关注。

2.1 抗精神病药联合选择性 5-羟色胺再摄取抑制剂 (Selective Serotonin Reuptake Inhibitors, SSRIs)

Chertkow 等^[8]研究显示,以下机制可能参与了 SSRIs 与抗精神病药对阴性症状的协同作用:通过特殊的 5-HT 受体和酪氨酸羟化酶促进 DA 释放;通过谷氨酸脱羧酶、蛋白激酶 C 影响 γ -氨基丁酸 (Gamma-Aminobutyric Acid, GABA) 系统;通过磷酸化环磷酸腺苷反应元件结合蛋白、成纤维母细胞生长因子 2 等调节神经元生长发育,促进细胞损伤后修复;通过钙信号、白细胞介素 8 和趋化因子受体等降低中枢神经系统的免疫应答。Singh 等^[9]的一项关于抗抑郁药辅助治疗精神分裂症阴性症状的荟萃分析(含 23 个随机双盲对照研究,共 819 例病程 >2 年的精神分裂症患者)结果显示,在原有抗精神病药的基础上联合 SSRIs 等抗抑郁药对精神分裂症患者的阴性症状疗效更好。

2.2 抗精神病药联合双重神经递质作用药物

Möller 等^[7]研究结果显示,突触前 α_2 肾上腺素受体拮抗剂可促使前额叶皮层 DA 释放,从而改善精神分裂症的阴性症状。Hecht 等^[10]发表的一项荟萃分析(包括 8 个随机对照研究,每个研究含 18~41 例慢性精神分裂症患者)结果显示,抗精神病药联合米氮平或米安色林等具有 α_2 肾上腺素受体拮抗作用的双通道抗抑郁药治疗 4~8 周能有效改善阴性症状,同时结合汉密尔顿抑郁量表 (Hamilton Depression Scale, HAMD) 分析发现,阴性症状的改善独立于抑郁症状的变化。Kishi 等^[11]发表的一项含 12 个随机双盲对照研究(其中 7 个以米氮平为研究组,5 个以米安色林为研究组,各含 221 例和 141 例慢性精神分裂症患者)的荟萃分析结果也显示,抗精神病药联合米氮平或米安色林均能有效改善阴性症状。

万方数据

2.3 抗精神病药联合丁螺环酮

丁螺环酮是一种非苯二氮草类抗焦虑药,具有 5-HT_{1A}受体部分激动及突触前 DRD₂ 拮抗作用,通过刺激大脑前额叶皮层,活化中脑皮层通路末端,促进 DA 释放,从而改善阴性症状^[12]。Gobert 等^[13]研究显示,丁螺环酮的代谢产物 1-啞啶基哌嗪为 α_2 肾上腺素受体拮抗剂,对小鼠前额叶皮质的 5-HT 水平无明显影响,却能促使 DA 和去甲肾上腺素 (NE) 水平大幅上升。丁螺环酮还具有促神经再生的作用^[14]。有研究表明,典型或非典型抗精神病药联合丁螺环酮(30~60 mg/d)对慢性精神分裂症患者阴性症状的疗效均优于联合安慰剂^[15-16]。丁螺环酮的临床研究结果与药理机制共同显示了其对阴性症状的效果,抗精神病药联合丁螺环酮可作为潜在的有价值的治疗策略,值得进一步研究。

3 抗精神病药联合谷氨酸化合物

谷氨酸-多巴胺在纹状体和前额叶间神经环路中释放的平衡对阴性症状有重要影响^[17]。目前研究主要聚焦于如何通过突触后神经元的 N-甲基-D-天冬氨酸 (N-methyl-D-aspartic acid, NMDA) 受体和突触前神经元的代谢型谷氨酸受体 (Metabotropic glutamate receptor, mGluR) 对谷氨酸介导的神经传递进行调节^[18]。

3.1 抗精神病药联合 NMDA 受体激动剂

NMDA 受体功能低下导致前额叶、腹侧纹状体和丘脑皮质投射功能的改变,这些改变可能引起阴性症状^[19]。初步研究表明,甘氨酸结合位点激活剂(如甘氨酸、D-丝氨酸、D-环丝氨酸、D-丙氨酸)能增强 NMDA 受体活性,从而改善阴性症状^[20-21],而非选择性甘氨酸再摄取抑制剂肌氨酸也能改善阴性症状^[22-23]。目前分别有荟萃分析报道了 D-丝氨酸、肌氨酸和甘氨酸治疗阴性症状的优势^[24-25],但迄今为止,样本量最大的甘氨酸和 D-丝氨酸辅助治疗精神分裂症的随机双盲对照研究并未发现其对阴性症状有确切疗效^[26]。此外,也有临床研究表明,联用 D-氨基酸氧化酶抑制剂苯甲酸钠可改善慢性精神分裂症患者的阴性症状^[27],这可能与苯甲酸钠降低 D-丝氨酸的分解代谢、提高突触间隙 D-丝氨酸水平而增强了 NMDA 受体活性有关^[28]。

3.2 抗精神病药联合 mGluR 激动剂

通过靶向修饰的 mGluR,尤其是突触前膜

mGluR2 激活后可减少病理过程中谷氨酸的过度释放并阻断后续的细胞兴奋毒性损害。尽管初期研究发现 mGluR2/3 的完全激动剂 LY2140023 可能对精神分裂症有效,但最终结果却显示该药不宜作为阴性症状治疗的辅助用药^[29]。

4 抗精神病药联合抗炎药

近期发表于 *The American Journal of Psychiatry* 的研究显示,精神分裂症超高危及确诊的个体大脑中小胶质细胞更为活跃^[30]。大脑促炎性因子的增多可促进谷氨酸能和 DA 能神经递质相互作用,导致小胶质细胞及其他支撑性中枢神经细胞的保护功能下降,从而引起或加重精神分裂症阳性症状、阴性症状及认知功能损害^[31]。亲脂性抗炎药可减少细胞因子的激活,并降低中枢神经系统的免疫应答,对精神分裂症可产生有益的治疗作用。

米诺环素是一种广谱、半合成的第二代四环素,临床研究显示其具有治疗阴性症状的潜能,具体机制为:①对大脑灰质缺失的神经保护作用,大脑灰质缺失通常发生在精神分裂症早期^[32],米诺环素可能通过阻滞灰质缺失来抑制阴性症状。②抗炎作用,米诺环素的抗炎作用可预防精神分裂症患者的神经变化,这与小胶质细胞和细胞因子的作用有关^[33]。③稳定 NMDA 受体,氯胺酮通过阻断 NMDA 受体,造成谷氨酸功能失调,使健康个体出现类似精神分裂症的症状^[34];米诺环素可抑制氯胺酮活性,这可能会稳定 NMDA 受体的释放^[35]。同时,米诺环素可直接作用于谷氨酸的释放或预防谷氨酸对神经分支和胶质细胞的神经毒性^[36]。米诺环素的上述机制可能单独存在或共同作用,但只有在神经退行性改变被激活的早期,上述三种机制才能发挥作用。因此,米诺环素可能在精神分裂症早期阶段发挥作用。Lisiecka 等^[37]在 226 例早期精神分裂症患者接受标准治疗基础上,随机给予米诺环素(100 mg/d)或安慰剂治疗 12 个月,结果显示米诺环素具有改善阴性症状的潜力。

5 抗精神病药联合其他药物

5.1 抗精神病药联合胆碱酯酶抑制剂

精神分裂症患者部分脑区的烟碱型乙酰胆碱受体(Nicotinic acetylcholine receptor, nAChR)浓度低于正常人^[38-39]。同时,遗传学研究显示 nAChR α 7 亚型基因多态性与精神分裂症易感性相关^[40]。这些结果均提示 nAChR 功能的失调可能影响精神分

裂症的疾病进程。Choi 等^[41]的一项关于辅助治疗精神分裂症的荟萃分析(包括 26 个随机双盲对照研究,每个研究含 11~104 例精神分裂症患者)结果显示,抗精神病药联合胆碱酯酶抑制剂(多奈哌齐、加兰他敏)在改善认知障碍的同时还能部分缓解阴性症状^[41]。

5.2 抗精神病药联合单胺氧化酶抑制剂

雷沙吉兰属于第二代单胺氧化酶抑制剂,通过减少 DA 分解提高前额叶皮层等区域的 DA 水平^[42],并具有神经保护的作用^[43]。近期一项针对伴原发阴性症状精神分裂症的随机双盲对照研究结果显示,雷沙吉兰能有效辅助治疗原发阴性症状,对意志缺乏患者的疗效尤为显著^[44]。

5.3 抗精神病药联合磷酸二酯酶抑制剂

磷酸二酯酶具有特异性水解细胞内第二信使的功能,5-磷酸二酯酶抑制剂西地那非通过提高环磷酸鸟苷等第二信使的浓度,选择性改善 NMDA 受体功能,从而治疗精神分裂症阴性症状^[45]。然而,由于研究设计及评估工具的不同,Goff 等^[46]的一项随机对照研究并未显示西地那非对精神分裂症有效,但随后的另一项随机双盲对照研究结果显示,与安慰剂相比,西地那非能显著改善阴性症状^[45]。目前西地那非治疗精神分裂症的研究有限,仍需进一步探索其在阴性症状治疗中的价值。

另外,除上述药物之外,仅个别研究显示其他药物,如拉莫三嗪^[47]、叶酸和维生素 B₁₂^[48]辅助治疗阴性症状有效,仍需更多的临床研究进一步证实。

6 小结与展望

阴性症状作为精神分裂症核心症状之一,其生物学机制复杂,目前仍缺乏有效的靶向性治疗方法,是影响预后的主要不利因素。非典型抗精神病药自 20 世纪 70 年代问世以来,曾一度被认为是精神分裂症药物治疗的革命性突破,但经过长期的临床验证,其治疗阴性症状的疗效并没有预期那么好,目前多药物联合治疗越来越受到青睐。本综述总结了可能对阴性症状有效的新型药物,目前此类药物的临床研发主要聚焦于 5-HT、谷氨酸和炎性因子等方面。虽然本综述未涉及非药物干预,但这类治疗值得单独评估,因为这些方法可能会进一步提高药物治疗的效果。随着越来越多的新型治疗药物和方法的问世,阴性症状的治疗将越来越全面,精神分裂症患者的社会功能及预后将得到进一步改善。

参考文献

- [1] Milev P, Ho BC, Arndt S, et al. Predictive values of neurocognition and negative symptoms on functional outcome in schizophrenia; a longitudinal first – episode study with 7 – year follow – up[J]. *Am J Psychiatry*, 2005, 162(3): 495 – 506.
- [2] Rosenheck R, Perlick D, Bingham S, et al. Effectiveness and cost of olanzapine and haloperidol in the treatment of schizophrenia; a randomized controlled trial[J]. *JAMA*, 2003, 290(20): 2693 – 2702.
- [3] Hanson E, Healey K, Wolf D, et al. Assessment of pharmacotherapy for negative symptoms of schizophrenia[J]. *Curr Psychiatry Rep*, 2010, 12(6): 563 – 571.
- [4] Leucht S, Corves C, Arbter D, et al. Second – generation versus first – generation antipsychotic drugs for schizophrenia; a meta – analysis[J]. *Lancet*, 2009, 373(9657): 31 – 41.
- [5] Hasan A, Falkai P, Wobrock T, et al. World federation of societies of biological psychiatry (WFSBP) guidelines for biological treatment of schizophrenia, part I: update 2012 on the acute treatment of schizophrenia and the management of treatment resistance[J]. *World J Biol Psychiatry*, 2012, 13(5): 318 – 378.
- [6] Möller HJ. Clinical evaluation of negative symptoms in schizophrenia [J]. *Eur Psychiatry*, 2007, 22(6): 380 – 386.
- [7] Möller HJ, Czobor P. Pharmacological treatment of negative symptoms in schizophrenia [J]. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci*, 2015, 265(7): 567 – 578.
- [8] Chertkow Y, Weinreb O, Youdim MB, et al. Molecular mechanisms underlying synergistic effects of SSRI – antipsychotic augmentation in treatment of negative symptoms in schizophrenia [J]. *J Neural Transm (Vienna)*, 2009, 116(11): 1529 – 1541.
- [9] Singh SP, Singh V, Kar N, et al. Efficacy of antidepressants in treating the negative symptoms of chronic schizophrenia; meta – analysis[J]. *Br J Psychiatry*, 2010, 197(3): 174 – 179.
- [10] Hecht EM, Landy DC. Alpha – 2 receptor antagonist add – on therapy in the treatment of schizophrenia; a meta – analysis[J]. *Schizophr Res*, 2012, 134(2 – 3): 202 – 206.
- [11] Kishi T, Iwata N. Meta – analysis of noradrenergic and specific serotonergic antidepressant use in schizophrenia[J]. *Int J Neuropsychopharmacol*, 2014, 17(2): 343 – 354.
- [12] Celada P, Bortolozzi A, Artigas F. Serotonin 5 – HT_{1A} receptors as targets for agents to treat psychiatric disorders; rationale and current status of research [J]. *CNS Drugs*, 2013, 27(9): 703 – 716.
- [13] Gobert A, Rivet JM, Cistarelli L, et al. Buspirone modulates basal and fluoxetine – stimulated dialysate levels of dopamine, noradrenaline and serotonin in the frontal cortex of freely moving rats; activation of serotonin_{1A} receptors and blockade of alpha₂ – adrenergic receptors underlie its actions[J]. *Neuroscience*, 1999, 93(4): 1251 – 1262.
- [14] Grabiec M, Turlejski K, Djavadian RL. The partial 5 – HT_{1A} receptor agonist buspirone enhances neurogenesis in the opossum [J]. *Eur Neuropsychopharmacol*, 2009, 19(6): 431 – 439.
- [15] Ghaleiha A, Noorbala AA, Farnaghi F, et al. A double – blind, randomized, and placebo – controlled trial of buspirone added to risperidone in patients with chronic schizophrenia[J]. *J Clin Psychopharmacol*, 2010, 30(6): 678 – 682.
- [16] Sheikhoonesi F, Zarghami M, Bahari Saravi SF, et al. A triple – blinded, randomized, placebo – controlled trial to examine the efficacy of buspirone added to typical antipsychotic drugs in patients with chronic schizophrenia[J]. *J Res Med Sci*, 2015, 20(2): 140 – 145.
- [17] Laruelle M. Schizophrenia: from dopaminergic to glutamatergic interventions[J]. *Curr Opin Pharmacol*, 2014, 14: 97 – 102.
- [18] Chue P, Lalonde JK. Addressing the unmet needs of patients with persistent negative symptoms of schizophrenia; emerging pharmacological treatment options[J]. *Neuropsychiatr Dis Treat*, 2014, 10: 777 – 789.
- [19] Kiss T, Hoffmann WE, Scott L, et al. Role of thalamic projection in NMDA receptor – induced disruption of cortical slow oscillation and short – term plasticity[J]. *Front Psychiatry*, 2011, 2: 14.
- [20] Heresco – Levy U, Javitt DC. Comparative effects of glycine and D – cycloserine on persistent negative symptoms in schizophrenia; a retrospective analysis [J]. *Schizophr Res*, 2004, 66(2 – 3): 89 – 96.
- [21] Heresco – Levy U, Javitt DC, Ermilov M, et al. Double – blind, placebo – controlled, crossover trial of glycine adjuvant therapy for treatment – resistant schizophrenia [J]. *Br J Psychiatry*, 1996, 169(5): 610 – 617.
- [22] Tsai G, Lane HY, Yang P, et al. Glycine transporter I inhibitor, N – methylglycine (sarcosine), added to antipsychotics for the treatment of schizophrenia[J]. *Biol Psychiatry*, 2004, 55(5): 452 – 456.
- [23] Lane HY, Lin CH, Huang YJ, et al. A randomized, double – blind, placebo – controlled comparison study of sarcosine (N – methylglycine) and D – serine add – on treatment for schizophrenia[J]. *Int J Neuropsychopharmacol*, 2010, 13(4): 451 – 460.
- [24] Tsai GE, Lin PY. Strategies to enhance N – methyl – D – aspartate receptor – mediated neurotransmission in schizophrenia, a critical review and meta – analysis[J]. *Curr Pharm Des*, 2010, 16(5): 522 – 537.
- [25] Singh SP, Singh V. Meta – analysis of the efficacy of adjunctive NMDA receptor modulators in chronic schizophrenia [J]. *CNS Drugs*, 2011, 25(10): 859 – 885.
- [26] Buchanan RW, Javitt DC, Marder SR, et al. The cognitive and negative symptoms in schizophrenia trial (CONSIST): the efficacy of glutamatergic agents for negative symptoms and cognitive impairments[J]. *Am J Psychiatry*, 2007, 164(10): 1593 – 1602.
- [27] Lane HY, Lin CH, Green MF, et al. Add – on treatment of benzoate for schizophrenia; a randomized, double – blind, placebo – controlled trial of d – amino acid oxidase inhibitor[J]. *JAMA Psychiatry*, 2013, 70(12): 1267 – 1275.
- [28] Nunes EA, Mackenzie EM, Rossolatos D, et al. D – serine and schizophrenia; an update[J]. *Expert Rev Neurother*, 2012, 12(7): 801 – 812.

- [29] Stauffer VL, Millen BA, Andersen S, et al. Pomaglu metadmission; no significant difference as an adjunctive treatment for patients with prominent negative symptoms of schizophrenia compared to placebo[J]. *Schizophr Res*, 2013, 150(2-3): 434-441.
- [30] Bloomfield PS, Selvaraj S, Veronese M, et al. Microglial activity in people at ultra high risk of psychosis and in schizophrenia: an [(11)C]PBR28 PET brain imaging study[J]. *Am J Psychiatry*, 2016, 173(1): 44-52.
- [31] Müller N, Dursun SM. Schizophrenia genes, epigenetics and psychoneuroimmunology therapeutics: all make sense now? [J]. *J Psychopharmacol*, 2011, 25(6): 713-714.
- [32] Whitford TJ, Grieve SM, Farrow TF, et al. Progressive grey matter atrophy over the first 2-3 years of illness in first-episode schizophrenia: a tensor-based morphometry study[J]. *Neuroimage*, 2006, 32(2): 511-519.
- [33] Monji A, Kato T, Kanba S. Cytokines and schizophrenia; microglia hypothesis of schizophrenia[J]. *Psychiatry Clin Neurosci*, 2009, 63(3): 257-265.
- [34] Newcomer JW, Farber NB, Jevtovic-Todorovic V, et al. Ketamine-induced NMDA receptor hypofunction as a model of memory impairment and psychosis[J]. *Neuropsychopharmacology*, 1999, 20(2): 106-118.
- [35] Monte AS, de Souza GC, McIntyre RS, et al. Prevention and reversal of ketamine-induced schizophrenia related behavior by minocycline in mice; possible involvement of antioxidant and nitric pathways [J]. *J Psychopharmacol*, 2013, 27(11): 1032-1043.
- [36] Goff DC, Coyle JT. The emerging role of glutamate in the pathophysiology and treatment of schizophrenia[J]. *Am J Psychiatry*, 2001, 158(9): 1367-1377.
- [37] Lisiecka DM, Suckling J, Barnes TR, et al. The benefit of minocycline on negative symptoms in early-phase psychosis in addition to standard care - extent and mechanism (BeneMin): study protocol for a randomised controlled trial [J]. *Trials*, 2015, 16(1): 71.
- [38] Freedman R, Hall M, Adler LE, et al. Evidence in postmortem brain tissue for decreased numbers of hippocampal nicotinic receptors in schizophrenia[J]. *Biol Psychiatry*, 1995, 38(1): 22-33.
- [39] Durany N, Zöchling R, Boissl KW, et al. Human post-mortem striatal alpha4beta2 nicotinic acetylcholine receptor density in schizophrenia and parkinson's syndrome[J]. *Neurosci Lett*, 2000, 287(2): 109-112.
- [40] Leonard S, Gault J, Hopkins J, et al. Association of promoter variants in the alpha7 nicotinic acetylcholine receptor subunit gene with an inhibitory deficit found in schizophrenia[J]. *Arch Gen Psychiatry*, 2002, 59(12): 1085-1096.
- [41] Choi KH, Wykes T, Kurtz MM. Adjunctive pharmacotherapy for cognitive deficits in schizophrenia; meta-analytical investigation of efficacy[J]. *Br J Psychiatry*, 2013, 203(3): 172-178.
- [42] Waymunt HK, Schenk JO, Sorg BA. Characterization of extracellular dopamine clearance in the medial prefrontal cortex; role of monoamine uptake and monoamine oxidase inhibition [J]. *J Neurosci*, 2001, 21(1): 35-44.
- [43] Youdim MB, Weinstock M. Molecular basis of neuroprotective activities of rasagiline and the anti-alzheimer drug TV3326 [(N-propargyl-(3R) aminoindan-5-YL)-ethyl methyl carbamate][J]. *Cell Mol Neurobiol*, 2001, 21(6): 555-573.
- [44] Buchanan RW, Weiner E, Kelly DL, et al. Rasagiline in the treatment of the persistent negative symptoms of schizophrenia[J]. *Schizophrenia Bull*, 2015, 41(4): 900-908.
- [45] Akhondzadeh S, Ghayyoumi R, Rezaei F, et al. Sildenafil adjunctive therapy to risperidone in the treatment of the negative symptoms of schizophrenia; a double-blind randomized placebo-controlled trial[J]. *Psychopharmacology (Berl)*, 2011, 213(4): 809-815.
- [46] Goff DC, Cather C, Freudenreich O, et al. A placebo-controlled study of sildenafil effects on cognition in schizophrenia[J]. *Psychopharmacology (Berl)*, 2009, 202(1-3): 411-417.
- [47] Tiihonen J, Wahlbeck K, Kiviniemi V. The efficacy of lamotrigine in clozapine-resistant schizophrenia: a systematic review and meta-analysis[J]. *Schizophr Res*, 2009, 109(1-3): 10-14.
- [48] Roffman JL, Lamberti JS, Achtyes E, et al. Randomized multi-center investigation of folate plus vitamin B12 supplementation in schizophrenia[J]. *JAMA Psychiatry*, 2013, 70(5): 481-489.

(收稿日期:2016-09-08)

(本文编辑:唐雪莉)