

· 方 案 与 建 议 ·

烟酸皮肤反应检测精神科临床应用专家共识—
CSNP精神病性障碍研究联盟专家共识(2024版)[☆]

中国神经科学学会精神病学基础与临床分会(CSNP)精神病性障碍研究联盟全体成员

【摘要】烟酸皮肤反应钝化是精神病性障碍的一个已知生物内表型特征。通过检测烟酸诱发的皮肤潮红反应程度,可以识别出约30%的精神病性障碍患者具有这一特征,该特征可能与磷脂-炎性失衡的致病机制相关。这一检测为临床医生提供了新的防治思路。为进一步推广该技术的临床应用和操作规范,中国神经科学学会精神病学基础与临床分会(Chinese Society of Neuroscience & Psychiatry, CSNP)精神病性障碍研究联盟讨论并形成了《烟酸皮肤反应检测精神科临床应用专家共识》。本共识探讨烟酸皮肤反应生理机制及其与精神病性障碍相关的异常机制、检测方法、界定标准、作为精神病性障碍生物标志的证据、辅助诊断价值以及临床干预措施,并就该检测的必要性、适用范围、过程标准化、结果解读、靶向干预、在早筛和预防中的价值等问题形成专家建议。

【关键词】烟酸皮肤反应 精神病性障碍 生物亚型 膜磷脂假说 共识

【中图分类号】R743

【文献标识码】A

Expert consensus on the clinical application of niacin skin flush detection in psychiatry—Expert consensus of CSNP psychiatric disorders research alliance (2024 edition). *Chinese Society of Neuroscience & Psychiatry (CSNP) Psychiatric Disorders Research Alliance.*

【Abstract】 Attenuated niacin skin response is a known biological endophenotype of psychotic disorders. By measuring the degree of erythema induced by niacin, about 30% of psychiatric disorders can be identified as having this characteristic, which may be related to the pathophysiological mechanisms of phospholipid-inflammatory imbalance. This detection provides new prevention and treatment strategies for clinicians. To further promote the clinical application and operational standards of this technique, the Chinese Society of Neuroscience & Psychiatry (CSNP) Psychotic Disorders Research Alliance discussed and formulated the “*Expert Consensus on the Clinical Application of Niacin Skin Response Detection in Psychiatry*”. This consensus delved into the physiological mechanisms of niacin skin reactions, their abnormal mechanisms associated with psychotic disorders, detection methods, defining criteria, evidence as biomarkers for psychotic disorders, auxiliary diagnostic value, and clinical intervention measures. Expert recommendations were formulated regarding the necessity of this detection, its scope of application, standardization of procedures, interpretation of results, targeted interventions, and its value in early screening and prevention.

【Keywords】 Niacin skin response Psychotic disorder Biological subtype Phospholipid hypothesis Consensus

1 概述

在中国患有如精神分裂症等精神病性障碍(psychotic disorder, PSD)的人群约有1800万^[1]。病

程在首次发作后往往表现为慢性化进程,迁延而且难以逆转,累及日常的功能状态,给社会、家庭和个人带来严重后果^[2]。国内外研究者纷纷开始寻找精神病性障碍的生物标志和检测工具,希望利用生物标志可以更客观地发现疾病素质人群,为临床提供更早期的可干预时间窗。此外,针对精神疾病异质性和复杂性的特点,不少团队提出了基于评估的干预和预防的疾病防治新模式^[3-6]。有别于对症治疗

doi:10.3969/j.issn.1002-0152.2024.11.001

[☆] 国家科技部“十三五重大慢性非传染性疾病防控研究”重点专项(编号:2016YFC1306800)

的传统精神疾病处理模式,这种基于评估和生物检测的方法可以实现更高效的对因治疗模式,有望实现精神病性障碍诊疗成效上的突破。

近年来,关于PSD的磷脂代谢异常^[7-9]、免疫炎症失衡^[10-13]病因假说的支持性证据越来越丰富,国际上不少团队开发了一系列抗炎抗氧化应激治疗方式,如补充不饱和脂肪酸(unsaturated fatty acid, PUFAs)^[14]、对乙酰半胱氨酸(acetylcysteine, NAC)等^[15],在PSD风险人群^[16-17]和早期患者^[18-19]中获得了有效证据,而通过生物标志检测技术找到适合的患者成为基于评估的干预模式中关键一环。在国外研究的基础上,我国学者在科技部等基金项目(国家重点研发计划“精神分裂症分期识别生物学标记与多级风险布控体系建构”)支持下,通过构建为期14年的上海精神病风险队列(ShangHai At Risk for Psychosis, SHARP)^[20],也发现烟酸皮肤反应钝化是PSD发生发展的客观生物标志^[21],与患者的免疫炎症失衡有关^[22],可以为营养补充和抗炎抗氧化应激治疗提供临床指导^[4]。中国神经科学学会精神病学基础与临床分会(Chinese Society of Neuroscience & Psychiatry, CSNP)精神病性障碍研究联盟组织该领域专家,以近年国内外研究成果为基础,在国内会议上反复讨论、修改,撰写成《烟酸皮肤反应检测精神科临床应用专家共识》,旨在协助临床工作者科学地理解和应用这一生物标志,为精准防治PSD做出积极贡献。

2 证据水平和推荐级别

证据水平: I级,至少包含两项具有足够样本量的临床试验和高质量的基础研究,或高质量的meta分析; II级,至少包括一项样本量充足的临床试验,或具有较宽置信区间的meta分析; III级,前瞻性的非随机对照研究、病例报告或高质量的回顾性研究; IV级,专家的建议或共识。

推荐级别: A级,证据已被证实或广泛认可,专家组意见一致; B级,相关证据或观点倾向于支持

有效性,合理性得到认可,专家组存在小范围争议; C级,证据已证明或普遍认同为无效或无用,不建议使用。

3 烟酸皮肤反应生理机制及其与精神病性障碍相关的异常机制(I, A)

尽管PSD致病机制目前尚不完全清楚,但烟酸引起皮肤潮红反应的生理机制已经相对清楚。烟酸接触皮肤后出现潮红反应过程可以分为烟酸与G蛋白偶联受体109A(G protein-coupled receptor 109A, GPR109A)相互作用、激活磷脂酶A2、合成前列腺素等3个步骤。

①烟酸与GPR109A的相互作用:首先与皮肤细胞表面特定的G蛋白偶联受体GPR109A结合^[23-24],激活位于皮肤真皮巨噬细胞和脂肪细胞上的受体^[25-26]。

②磷脂酶A2的激活:GPR109A的激活进一步刺激磷脂酶A2(phospholipase A2, PLA2)的活性,导致细胞膜中的磷脂质释放花生四烯酸(arachidonic acid, AA)^[27]。AA是多种生物活性分子的前体,特别是前列腺素。

③前列腺素的合成:释放的AA被转化为扩血管的前列腺素D2(prostaglandin D2, PGD2)和前列腺素E2(PGE2)^[28]。这两种前列腺素在扩张血管和增加血流量方面起着重要作用,从而引发皮肤潮红。

在PSD患者中,烟酸皮肤反应异常表明其磷脂-花生四烯酸-类花生素信号通路^[29]可能存在潜在的信号转导途径失调^[30-31],影响了皮肤和血管对烟酸的反应能力。研究显示,首次发作且未使用药物的PSD患者,血清PLA2活性显著增加^[32],这一现象与那些具有烟酸皮肤反应钝化(attenuated niacin response, ANR)的患者相关^[33]。此外,烟酸反应相关的信号转导通路主要涉及PLA2、AA、PG等脂肪酸类和炎症因子,提示ANR特征可能与PSD患者磷脂代谢异常及炎性失衡的生物特征相关^[22, 34]。

4 烟酸皮肤反应的检测方法(I, A)

目测法是目前经典且公认的检测烟酸皮肤反应的方法,该方法已有数十年的应用历史^[35]。检测全过程可以分为烟酸溶液配制、烟酸皮肤反应操作步骤、皮肤潮红程度评价3个部分。

步骤:在浓度分别为 10^{-1} mol/L、 10^{-2} mol/L、 10^{-3} mol/L、 10^{-4} mol/L的烟酸溶液中分别放入滤纸片浸泡。试验在光线稳定且充足、常温房间进行。首先将带有厘米刻度的塑料尺贴于受试者前臂外侧,0刻度靠近手腕,20 cm刻度靠近手肘。平行于手臂处贴上试验编号以便后续数据处理。将浸有 10^{-4} mol/L烟酸溶液的滤纸置于手臂内侧皮肤,与刻度尺3 cm处齐平;浸有 10^{-3} mol/L浓度的滤纸片置于与刻度尺7 cm处齐平处;浸有 10^{-2} mol/L浓度的滤纸片与刻度尺11 cm处齐平;浸有 10^{-1} mol/L浓度的滤纸片与刻度尺15 cm处齐平。低浓度到高浓度烟酸溶液的滤纸片在被试前臂内侧腕部至肘部快速依次粘贴,反应1 min后快速移开滤纸片,移开时注意不要拖动。用带有时间水印的相机垂直于被试手臂,距离固定为25 cm,分别在反应前(滤纸片未摘)、5 min、10 min、15 min、20 min时拍照,记录被试反应时的皮肤红晕情况。

皮肤潮红程度评价:每名被试对应5张原始照片,根据第1张照片确定反应位点,依次根据5 min、10 min、15 min、20 min时的4张照片中的4个浓度位点进行评分,共计16个评分。评分按照4分制标准:0分为无潮红反应;1分为红斑小于贴片面积的不完全反应;2分为红斑等于贴片面积的完全反应;3分为红斑大于贴片面积的剧烈反应^[36]。

激光多普勒法是近年来在北美地区开始兴起的一种新型的烟酸皮肤反应检测方法,由YAO等^[37]共同研发。此法利用激光多普勒仪,通过检测接触烟酸皮肤下的血流量(perfusion units, PU),实现烟酸反应程度的量化。该方法测的是烟酸接触皮肤后引起的PU变化,而不是皮肤发红程度,因此与目测法的检测数值存在本质的差异。该方法使用8

种不同浓度烟酸与前臂内侧皮肤反应,所得PU值与基础皮下PU值相减,用该差值与8个对应的浓度梯度拟合,绘制剂量-反应曲线,求得半最大反应浓度(EC_{50}),以及最大血流反应(maximum blood flow, MBF),即为量化的烟酸皮肤反应程度。

5 ANR的界定(II, B)

目测法标准^[38]:采用四分法评估16个评分位点,总分小于20分,并且在 10^{-1} mol/L浓度下,15 min位点评分小于2.5分,以此定义ANR。

激光多普勒法标准^[37]:将 $\log_{10}EC_{50}$ 和MBF分别作为双变量的横、纵坐标。以健康受试者(以当地人群为最佳参考)的 $\log_{10}EC_{50}$ 第90百分位数和MBF第60百分位数作为横、纵坐标的截断值,以此定义ANR。

6 ANR是精神病性障碍的生物标志(I, A)

ANR作为PSD的内表型生物学标志^[39],符合以下5个标准:

①与疾病的密切相关性。研究表明,PSD患者的烟酸皮肤反应明显钝化,且与对照组相比,钝化现象的发生概率更高^[40-42]。首发患者对烟酸的敏感性受损,钝化程度越明显,阴性症状评分越高^[43]。一项研究^[37]采用激光多普勒法调查来自匹兹堡的70例精神分裂症患者、59例双相障碍患者和87名健康对照者的烟酸皮肤反应情况。结果显示,出现ANR的精神分裂症患者占31.4%,而健康对照者仅占4.6%,双相障碍患者占3.4%。该研究还纳入了来自波特兰的90例精神分裂症患者、23例双相障碍患者和93名健康对照者作为验证集,得出的结果与匹兹堡样本集的结论一致。

②在先证者家庭成员中的更高发生率。多项研究发现,PSD先证者的家庭成员在ANR程度上高于普通人群^[44-45]。一项研究^[46]探索了精神分裂症患者及其非精神病亲属的烟酸皮肤反应的家族聚集性,共分析了153例精神分裂症患者、217名父母、70名兄弟姐妹和94名健康对照者。研究采用3种

浓度的烟酸(0.001 mol/L、0.01 mol/L和0.1 mol/L)对前臂皮肤进行测试,并在5 min、10 min和15 min时评估皮肤反应,结果显示0.01 mol/L在10 min的遗传力高达47%,0.1 mol/L在5 min的遗传力为54%,非精神病亲属的风险比显著高于1。

③可遗传性。在遗传负荷较高的PSD家庭中,无论是患者还是其亲属,ANR现象均表现得更为明显^[46-47]。

④作为潜在的素质标志。现有证据支持ANR特征具有相对稳定性,至少70%的PSD患者在3个月内可能保持其钝化状态^[48]。

⑤内表型与疾病的共分离。与未发病一级亲属相比,PSD先证者ANR现象发生率显著更高^[46]。

7 ANR的辅助诊断价值(II, B)

尽管ANR现象在PSD患者中较为常见,但研究表明,只有31%~32%的患者表现出这一生物特征。这些具有钝化内表型的患者可能构成PSD的一个亚型,通常伴有更显著的炎症失衡、认知受损和阴性症状。因此,烟酸皮肤反应检测在临床应用中展现出中低灵敏度和高特异度的辅助诊断特性。

在目测法的应用中,国内研究团队^[38]系统研究了精神分裂症组、情感障碍组和健康对照组的ANR分布情况及其诊断效果。结果显示,钝化现象在30.67%的精神分裂症患者中出现;在精神分裂症与情感障碍的鉴别诊断中,特异度分别为男性88.24%和女性86.12%。研究得出结论:尽管烟酸皮肤反应检测的灵敏度较低,但通过钝化现象的测定,可以有效判断这一PSD亚型,且特异度较高。

在激光多普勒法的应用中,YAO等^[37]团队使用匹兹堡和波特兰两个独立样本集比较了ANR在精神分裂症患者与健康对照、精神分裂症与双相障碍患者中的表现。研究结果与目测法的结论高度一致:在匹兹堡样本中,诊断精神分裂症(与健康对照相区分)的灵敏度为31%,而在波特兰样本中为32%,特异度在两个样本中均为95%;在鉴别诊断方面(与双相障碍相区分),匹兹堡样本的特异度为

97%,波特兰样本为87%。最终研究得出结论^[37]:ANR现象出现在30%的PSD患者中,且这种钝化现象对PSD患者具有高度特异性。

8 ANR的临床干预措施(III, B)

在PSD患者中,存在一类具有ANR表型的亚组人群,这类患者的致病机制可能与磷脂-炎症失衡相关。针对这一亚组的精准靶向干预成为关键问题。由于PSD后期治疗难度较大,早期预防和干预已成为各国共同努力的方向。目前,许多研究团队正在进行大型随机双盲安慰剂对照试验(randomized controlled trial, RCT),旨在为这30%的PSD患者提供早期预防或干预措施。

大量证据支持PSD患者的PUFAs水平与ANR存在关联。早在2010年,研究者就开始关注PUFAs在预防PSD中的价值。研究显示,PUFAs可能降低精神病临床风险(clinical high risk, CHR)人群PSD发作风险^[49],但随后2017年的多中心研究^[50]却报道了阴性结果。这表明,营养干预的有效性可能并非普遍适用,可能仅对部分CHR个体有效^[51]。要提高干预效率,必须找到与营养缺乏相关的生物特征线索。后续研究表明,精准识别脂肪酸代谢异常的患者能显著提升干预效果^[17, 51]。对于具有ANR表型的患者,PUFAs的补充可能有助于恢复磷脂-炎症平衡,从而降低疾病风险。从机制上看,PUFAs不仅是抗炎介质的前体,还影响炎症和氧化应激反应的程度。PUFAs的补充可能改善神经元膜的结构和功能,进而改善磷脂-炎症平衡。基于此,国内外研究团队都提出了基于烟酸皮肤反应检测实施精准PUFAs补充的干预措施^[4, 52]。

萝卜硫素(sulforaphane, SFN)所表现出的强大的抗炎抗氧化作用被认为在PSD和孤独症的发生中起着重要作用。SHIRAI等^[53]在2013年就提出,SFN可以在PSD发病中起到“降低应激反应程度”的作用,为潜在早期干预提供了理论基础。2014年和2016年SINGH等^[54-55]已经在《美国科学院院报》(PNAS)上报道了SFN治疗孤独症患者的疗效。国

内赵靖平教授团队也正在开展SFN辅助治疗首发精神分裂症的临床试验^[56]。SHARP团队目前正在针对大样本CHR人群开展SFN降风险RCT研究^[57]，研究中结合了ANR亚型识别，试图为基于评估的干预提供更直接的循证证据。具体可参考的营养补充措施包括：每日口服4 g PUFAs(每个胶囊含500 mg, ω -3 PUFA比例超过90%)或SFN, SFN由其前体萝卜硫苷(glucoraphanin)在转化酶芥子酶(myrosinase)作用下生成, 每日剂量为6片活性药片(411 μ mol萝卜硫苷), 干预持续时间为52周。

9 专家建议

在2016–2021年期间, 国内专家实施了科技部重大专项“精神分裂症分期识别生物学标记与多级风险布控体系建构”。该项目在10家三级甲等专科医院应用烟酸皮肤反应检测, 期间与医疗机构的医生进行了深入交流, 收集了精神科医生在临床实践中遇到的疑问和关注点。针对这些问题, CSNP精神病性障碍研究联盟进行了系统总结与讨论, 结合项目成果及国内外该领域的研究进展, 最终通过不记名投票达成共识, 形成了6条专家建议。这一过程确保了建议的科学性与临床实用性。

问题1: 烟酸皮肤反应检测在精神科临床实践中是否有必要?

ANR是PSD的重要内表型生物特征, 通过临床检测烟酸皮肤反应, 能够在一定程度上识别出PSD亚型, 这类亚型涉及约30%的PSD患者, 该检测为精神科医师提供了一个新的病因学视角, 帮助其更好地了解患者的生物特征, 从而为后续的营养补充和抗炎抗氧化应激治疗制定更为精准的方案。

建议1: 可在精神科临床中应用。具有精神科专业资质的机构应考虑开展烟酸皮肤反应等生物特征相关检测技术, 为精神科医师提供除主观症状学特征外的客观生物学特征信息。这将为基于评估的干预措施提供更多工具, 促进精准医学理念在精神科的实践与推广。

专家赞成率: 100% [31/31]

问题2: 在精神科临床实践中, 临床开展烟酸皮肤反应检测的适用范围有哪些?

烟酸皮肤反应检测在精神科临床实践中的适用范围广泛, 主要针对以精神分裂症为主的PSD患者。由于磷脂代谢异常和炎性失衡在多种精神障碍中均可能存在, 尽管这一特征在重性PSD患者中更为明显且分布更广泛, 但在其他精神障碍患者中开展该检测仍具有临床意义。虽然检出钝化反应的比例可能较低, 但仍能够服务于少部分与该生物表型相关的精神疾病患者。此外, 烟酸皮肤反应检测作为一种无创、快捷的检测方法, 可以作为早期筛查工具, 帮助识别与精神状态相关的磷脂-炎性失衡特征, 从而实现早期预防和干预。

建议2: 在精神卫生诊疗机构中, 烟酸皮肤反应检测主要针对精神病性障碍患者, 但也可用于了解其他精神疾病患者的生物特征, 以便开展精准干预。如果在非精神专科医院进行筛查, 建议将重点放在识别烟酸皮肤反应钝化特征上, 而非针对特定精神疾病进行筛查。筛查阳性的结果并不是指向某种特定的精神疾病, 而是一种与精神状态相关的磷脂-炎性失衡特征。因此, 这一检测能够为更广泛的患者群体提供有价值的信息, 促进早期干预和整体健康管理。值得注意的是, 如果将来将烟酸皮肤反应检测作为精神科的临床工具, 需要开发具备明确烟酸皮肤反应检测功能的医疗器械, 并获得国家行政主管部门批准的医疗器械注册证。在该器械获批之前, 相关检测仅可用于科研目的。

专家赞成率: 100% [31/31]

问题3: 如何将烟酸皮肤反应检测和评估过程标准化, 避免主观性和随意性?

为将烟酸皮肤反应检测和评估过程标准化, 首先需要统一操作规范和标准化检测流程。此外, 必须对医务人员进行系统培训, 使其熟悉操作流程和评估标准, 减少因个人经验差异带来的主观性。为了进一步降低主观判读的影响, 可以引入计算机视觉等技术来辅助判读皮肤潮红反应的程度。有效提高烟酸皮肤反应检测的科学性和可重复性, 进而

为临床决策提供客观依据。

建议3:烟酸皮肤反应检测和评估过程需要标准化、减少主观性,可结合计算机视觉等技术辅助判读皮肤反应程度,减轻医务人员的工作量,并建立明确的评价标准和量化指标,进一步提升检测的科学性和可重复性。

专家赞成率:100% [31/31]

问题4:如果患者出现烟酸皮肤反应钝化,如何向患者解读?

如果患者出现烟酸皮肤反应钝化,首先应以简单易懂的语言向患者解释这一现象:烟酸皮肤反应过程是一种皮试反应,可能与人体的磷脂-炎性平衡状态相关。这意味着身体在代谢某些营养物质时可能存在一定的改变,会影响到整体健康和心理状态。这一反应并不意味着患者一定会发展为或者符合某种精神疾病,而是提供了一种了解自身营养代谢状态的机会。检测结果可以帮助医生制定更为个性化的干预方案,例如营养补充或抗炎治疗,以改善身体状况和心理健康。鼓励患者积极参与后续治疗,并保持与医生的沟通,以便更好地管理自身健康。

建议4:如果患者出现烟酸皮肤反应钝化,应以简单易懂的语言向患者解释,这一反应可能与身体的磷脂-炎性平衡状态有关,并不意味着一定指向某种精神疾病。可以建议患者利用这一检测结果帮助医生制定个性化的干预方案,如营养补充或抗炎治疗,以改善整体健康和心理状态。

专家赞成率:100% [31/31]

问题5:如何针对烟酸皮肤反应钝化患者开展靶向干预?

针对烟酸皮肤反应钝化患者,需要结合患者的疾病阶段、特征和类型制定个性化的干预策略。例如,在精神病高风险阶段,推荐安全性高的营养补充方式,如多不饱和脂肪酸和萝卜硫素等,以帮助恢复磷脂-炎性平衡。对于首次发作后的患者,靶向干预可以在临床药物治疗的基础上进行联合干预,推荐使用抗炎药物,如对乙酰半胱氨酸等。在

整个干预过程中,建议每月定期检测烟酸皮肤反应,通常一个疗程的营养补充周期为6个月,根据临床症状和钝化程度的变化,及时调整干预策略。

建议5:针对烟酸皮肤反应钝化患者,应根据其疾病阶段和特征制定个性化干预策略(营养补充、抗炎抗氧化应激),定期检测烟酸皮肤反应,以便根据临床症状和钝化程度调整干预方案。

专家赞成率:96.8% [30/31]

问题6:烟酸皮肤反应检测在精神疾病早筛和预防中有没有价值?

烟酸皮肤反应检测在精神疾病早筛和预防中具有重要的价值。首先,作为一种素质标志,它能够帮助识别潜在风险个体。其次,该检测可以作为引导开展早期干预的工具,帮助制定个性化的营养补充和抗炎治疗方案。在精神病高风险阶段,通过积极的营养干预和生活方式调整,可以有效降低精神疾病的发生率。

建议6:烟酸皮肤反应检测在精神疾病早筛和预防中具有重要价值,能够揭示与磷脂-炎性失衡相关的致病风险特征,从而帮助识别潜在风险个体。通过该检测,临床医生可以制定个性化的营养补充方案,降低精神疾病的发生风险。

专家赞成率:100% [31/31]

CSNP精神病性障碍研究联盟

顾问:江开达(上海市精神卫生中心),徐一峰(上海市精神卫生中心),赵靖平(中南大学湘雅二医院),彭代辉(上海市精神卫生中心)

成员:曹莉萍(广州医科大学附属脑科医院),崔东红(上海市精神卫生中心),邓伟(杭州第七人民医院),管丽丽(北京大学第六医院),郭文斌(中南大学湘雅二医院),惠李(苏州市广济医院),蒋国庆(重庆市精神卫生中心),李春波(上海市精神卫生中心),李洁(天津市安定医院),刘登堂(上海市精神卫生中心),刘晓华(上海市精神卫生中心),陆崢(同济大学附属同济医院),石川(北京大学第六医院),宋学勤(郑州大学第一附属医院),唐莺莹(上

海市精神卫生中心),王斌(山东第一医科大学附属省立医院),王传跃(首都医科大学附属北京安定医院),王菲(南京医科大学附属脑科医院),王继军(上海市精神卫生中心),王强(四川大学华西医院),万春玲(上海交通大学),王志仁(北京回龙观医院),吴仁容(中南大学湘雅二医院),岳伟华(北京大学第六医院),张向荣(南京医科大学附属脑科医院),曾玲芸(深圳市精神卫生中心)

执笔:张天宏(上海市精神卫生中心)

参 考 文 献

- [1] HUANG Y, WANG Y, WANG H, et al. Prevalence of mental disorders in China: A cross-sectional epidemiological study[J]. *Lancet Psychiatry*, 2019, 6(3): 211-224.
- [2] SCHULTZ S K, ANDREASEN N C. Schizophrenia[J]. *Lancet*, 1999, 353(9162): 1425-1430.
- [3] FULFORD D, MARSCH L A, PRATAP A. Prescription digital therapeutics: An emerging treatment option for negative symptoms in schizophrenia[J]. *Biol Psychiatry*, 2024, 96(8): 659-665.
- [4] ZHANG T, XU L, WEI Y, et al. Advancements and future directions in prevention based on evaluation for individuals with clinical high risk of psychosis: Insights from the SHARP study[J]. *Schizophr Bull*, 2024: sbae066.
- [5] GUO T, XIANG Y T, XIAO L, et al. Measurement-based care versus standard care for major depression: A randomized controlled trial with blind raters[J]. *Am J Psychiatry*, 2015, 172(10): 1004-1013.
- [6] LEWIS C C, BOYD M, PUSPITASARI A, et al. Implementing measurement-based care in behavioral health: A review[J]. *JAMA Psychiatry*, 2019, 76(3): 324-335.
- [7] DICKENS A M, SEN P, KEMPTON M J, et al. Dysregulated lipid metabolism precedes onset of psychosis[J]. *Biol Psychiatry*, 2021, 89(3): 288-297.
- [8] SKUPIENSKI R, STEULLET P, DO K Q, et al. Developmental changes in cerebral NAD and neuroenergetics of an antioxidant compromised mouse model of schizophrenia[J]. *Transl Psychiatry*, 2023, 13(1): 275.
- [9] LI M, GAO Y, WANG D, et al. Impaired membrane lipid homeostasis in schizophrenia[J]. *Schizophr Bull*, 2022, 48(5): 1125-1135.
- [10] ZHANG T, WEI Y, XU L, et al. Association between serum cytokines and timeframe for conversion from clinical high-risk to psychosis[J]. *Psychiatry Clin Neurosci*, 2024, 78(7): 385-392.
- [11] ZHANG T, WEI Y, ZENG J, et al. Interleukin-2/interleukin-6 imbalance correlates with conversion to psychosis from a clinical high-risk state[J]. *Psychiatry Clin Neurosci*, 2023, 77(1): 62-63.
- [12] ZHANG T, ZENG J, WEI Y, et al. Changes in inflammatory balance correlates with conversion to psychosis among individuals at clinical high-risk: A prospective cohort study[J]. *Psychiatry Res*, 2022, 318: 114938.
- [13] ZHANG T, ZENG J, WEI Y, et al. Changes in inflammatory markers in clinical high risk of developing psychosis[J]. *Neuropsychobiology*, 2023, 82(2): 104-116.
- [14] CHEN C, DENG Y, LI Y, et al. Network meta-analysis indicates superior effects of omega-3 polyunsaturated fatty acids in preventing the transition to psychosis in individuals at clinical high-risk[J]. *Int J Neuropsychopharmacol*, 2024, 27(3): pyae014.
- [15] BHATARA V S, DANIEL J, WHITMAN C, et al. Complementary/integrative medicine treatment and prevention of youth psychosis[J]. *Child Adolesc Psychiatr Clin N Am*, 2023, 32(2): 273-296.
- [16] QURASHI I, CHAUDHRY I B, KHOSO A B, et al. A randomised double-blind placebo-controlled trial of minocycline and/or omega-3 fatty acids added to treatment as usual for at risk mental states: The NAYAB study[J]. *Brain Behav Immun*, 2024, 115: 609-616.
- [17] SUSAI S R, HEALY C, MONGAN D, et al. Evidence that complement and coagulation proteins are mediating the clinical response to omega-3 fatty acids: A mass spectrometry-based investigation in subjects at clinical high-risk for psychosis[J]. *Transl Psychiatry*, 2022, 12(1): 454.
- [18] SZESZKO P R, MCNAMARA R K, GALLEGOS J A, et al. Longitudinal investigation of the relationship between omega-3 polyunsaturated fatty acids and neuropsychological functioning in recent-onset psychosis: A randomized clinical trial[J]. *Schizophr Res*, 2021, 228: 180-187.
- [19] BRADLOW R C J, BERK M, KALIVAS P W, et al. The Potential of N-Acetyl-L-Cysteine (NAC) in the treatment of psychiatric disorders[J]. *CNS Drugs*, 2022, 36(5): 451-482.
- [20] ZHANG T, XU L, TANG X, et al. Comprehensive review of multidimensional biomarkers in the Shanghai At Risk for Psychosis (SHARP) program for early psychosis identification[J]. *PCN Rep*, 2023, 2(4): e152.
- [21] HU Y, XU L, GAN R, et al. A potential objective marker in first-episode schizophrenia based on abnormal niacin response[J]. *Schizophr Res*, 2022, 243: 405-412.

- [22] ZHANG T, XIAO X, WU H, et al. Association of attenuated niacin response with inflammatory imbalance and prediction of conversion to psychosis from clinical high-risk stage[J]. *J Clin Psychiatry*, 2023, 84(5): 22m14731.
- [23] PIKE N B. Flushing out the role of GPR109A (HM74A) in the clinical efficacy of nicotinic acid[J]. *J Clin Invest*, 2005, 115(12): 3400–3403.
- [24] ZELLNER C, PULLINGER C R, AOUIZERAT B E, et al. Variations in human HM74 (GPR109B) and HM74A (GPR109A) niacin receptors[J]. *Hum Mutat*, 2005, 25(1): 18–21.
- [25] BENYO Z, GILLE A, BENNETT C L, et al. Nicotinic acid-induced flushing is mediated by activation of epidermal langerhans cells[J]. *Mol Pharmacol*, 2006, 70(6): 1844–1849.
- [26] URADE Y, UJIHARA M, HORIGUCHI Y, et al. The major source of endogenous prostaglandin D2 production is likely antigen-presenting cells. Localization of glutathione-requiring prostaglandin D synthetase in histiocytes, dendritic, and Kupffer cells in various rat tissues[J]. *J Immunol*, 1989, 143(9): 2982–2989.
- [27] TANG Y, ZHOU L, GUNNET J W, et al. Enhancement of arachidonic acid signaling pathway by nicotinic acid receptor HM74A [J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2006, 345(1): 29–37.
- [28] MURAKAMI M, KUDO I. Recent advances in molecular biology and physiology of the prostaglandin E2-biosynthetic pathway[J]. *Prog Lipid Res*, 2004, 43(1): 3–35.
- [29] MORROW J D, PARSONS W G, 3RD, ROBERTS L J, 2ND. Release of markedly increased quantities of prostaglandin D2 *in vivo* in humans following the administration of nicotinic acid[J]. *Prostaglandins*, 1989, 38(2): 263–274.
- [30] MESSAMORE E, HOFFMAN W F, YAO J K. Niacin sensitivity and the arachidonic acid pathway in schizophrenia[J]. *Schizophr Res*, 2010, 122(1–3): 248–256.
- [31] SKOSNIK P D, YAO J K. From membrane phospholipid defects to altered neurotransmission: Is arachidonic acid a nexus in the pathophysiology of schizophrenia? [J]. *Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids*, 2003, 69(6): 367–384.
- [32] SMESNY S, KINDER D, WILLHARDT I, et al. Increased calcium-independent phospholipase A2 activity in first but not in multiepisode chronic schizophrenia[J]. *Biol Psychiatry*, 2005, 57(4): 399–405.
- [33] TAVARES H, YACUBIAN J, TALIB L L, et al. Increased phospholipase A2 activity in schizophrenia with absent response to niacin[J]. *Schizophr Res*, 2003, 61(1): 1–6.
- [34] ANSAREY S H. Inflammation and JNK' s role in Niacin-GPR109A diminished flushed effect in microglial and neuronal cells with relevance to schizophrenia[J]. *Front Psychiatry*, 2021, 12: 771144.
- [35] NADALIN S, BURETIC-TOMLJANOVIC A, RUBESA G, et al. Niacin skin flush test: A research tool for studying schizophrenia [J]. *Psychiatr Danub*, 2010, 22(1): 14–27.
- [36] WARD P E, SUTHERLAND J, GLEN E M, et al. Niacin skin flush in schizophrenia: A preliminary report[J]. *Schizophr Res*, 1998, 29(3): 269–274.
- [37] YAO J K, DOUGHERTY G G, JR., GAUTIER C H, et al. Prevalence and specificity of the abnormal niacin response: A potential endophenotype marker in schizophrenia[J]. *Schizophr Bull*, 2016, 42(2): 369–376.
- [38] SUN L, YANG X, JIANG J, et al. Identification of the niacin-blunted subgroup of schizophrenia patients from mood disorders and healthy individuals in Chinese population[J]. *Schizophr Bull*, 2018, 44(4): 896–907.
- [39] 甘冉飘, 吴桂森, 陈海莹, 等. 烟酸皮肤潮红反应作为精神分裂症生物内表型的研究进展[J]. *中国神经精神疾病杂志*, 2020, 46(7): 445–448.
- [40] GAN R, ZHAO Y, WU G, et al. Replication of the abnormal niacin response in first episode psychosis measured using laser Doppler flowmeter[J]. *Asia Pac Psychiatry*, 2022, 14(4): e12516.
- [41] HORROBIN D F. Schizophrenia: A biochemical disorder? [J]. *Biomedicine*, 1980, 32(2): 54–55.
- [42] LIU C M, CHANG S S, LIAO S C, et al. Absent response to niacin skin patch is specific to schizophrenia and independent of smoking[J]. *Psychiatry Res*, 2007, 152(2–3): 181–187.
- [43] ZHANG T, GAN R, ZENG J, et al. Attenuated niacin response is associated with a subtype of first-episode drug-naive psychosis characterized as serious negative symptoms[J]. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci*, 2023, 273(8): 1725–1736.
- [44] SHAH S H, VANKAR G K, PEET M, et al. Unmedicated schizophrenic patients have a reduced skin flush in response to topical niacin[J]. *Schizophr Res*, 2000, 43(2–3): 163–164.
- [45] LIEN Y J, HUANG S S, LIU C M, et al. A genome-wide quantitative linkage scan of niacin skin flush response in families with schizophrenia[J]. *Schizophr Bull*, 2013, 39(1): 68–76.
- [46] LIN S H, LIU C M, CHANG S S, et al. Familial aggregation in skin flush response to niacin patch among schizophrenic patients and their nonpsychotic relatives[J]. *Schizophr Bull*, 2007, 33(1): 174–182.
- [47] WALDO M C. Co-distribution of sensory gating and impaired niacin flush response in the parents of schizophrenics[J].

- Schizophr Res, 1999, 40(1): 49-53.
- [48] NILSSON B M, HULTMAN C M, EKSELIUS L. Test-retest stability of the oral niacin test and electrodermal activity in patients with schizophrenia[J]. Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids, 2009, 81(5-6): 367-372.
- [49] AMMINGER G P, SCHAFER M R, PAPAGEORGIOU K, et al. Long-chain omega-3 fatty acids for indicated prevention of psychotic disorders: A randomized, placebo-controlled trial[J]. Arch Gen Psychiatry, 2010, 67(2): 146-154.
- [50] MCGORRY P D, NELSON B, MARKULEV C, et al. Effect of omega-3 polyunsaturated fatty acids in young people at ultrahigh risk for psychotic disorders: The NEURAPRO randomized clinical trial[J]. JAMA Psychiatry, 2017, 74(1): 19-27.
- [51] AMMINGER G P, NELSON B, MARKULEV C, et al. The NEURAPRO biomarker analysis: Long-chain omega-3 fatty acids improve 6-month and 12-month outcomes in youths at ultrahigh risk for psychosis[J]. Biol Psychiatry, 2020, 87(3): 243-252.
- [52] SITARZ R, JUCHNOWICZ D, KARAKULA K, et al. Niacin skin flush backs—from the roots of the test to nowadays hope[J]. J Clin Med, 2023, 12(5): 1879.
- [53] SHIRAI Y, FUJITA Y, HASHIMOTO R, et al. Dietary intake of sulforaphane-rich broccoli sprout extracts during juvenile and adolescence can prevent phencyclidine-induced cognitive deficits at adulthood[J]. PLoS One, 2015, 10(6): e0127244.
- [54] SINGH K, CONNORS S L, MACKLIN E A, et al. Sulforaphane treatment of autism spectrum disorder (ASD)[J]. Proc Natl Acad Sci U S A, 2014, 111(43): 15550-15555.
- [55] SINGH K, ZIMMERMAN A W. Sulforaphane treatment of young men with autism spectrum disorder[J]. CNS Neurol Disord Drug Targets, 2016, 15(5): 597-601.
- [56] XIAO J, HUANG J, LONG Y, et al. Optimizing and individualizing the pharmacological treatment of first-episode schizophrenic patients: Study protocol for a multicenter clinical trial[J]. Front Psychiatry, 2021, 12: 611070.
- [57] LI Z, ZHANG T, XU L, et al. Decreasing risk of psychosis by sulforaphane study protocol for a randomized, double-blind, placebo-controlled, clinical multi-centre trial[J]. Early Interv Psychiatry, 2021, 15(3): 585-594.

(收稿日期:2024-10-29 录用日期:2024-11-27)

(责任编辑:肖雅妮)

欢迎关注《中国神经精神疾病杂志》微信公众号。本刊已于2014年1月开通微信公众号“中国神经精神疾病杂志”，欢迎关注！打开微信扫描下方二维码，或在微信“添加朋友”中查找“nervousmental”，即可关注。本刊将在此平台定时推送近期杂志刊出的文章，您也可以查看近年杂志目录、本刊举办会议和继续教育等信息。

