

# 精神分裂症的治疗及与糖尿病关系的研究进展

李兆星<sup>1\*</sup>, 仝利俊<sup>2</sup>

<sup>1</sup>内蒙古医科大学精神卫生学院, 内蒙古 呼和浩特

<sup>2</sup>内蒙古自治区精神卫生中心, 内蒙古 呼和浩特

收稿日期: 2023年2月13日; 录用日期: 2023年3月8日; 发布日期: 2023年3月15日

## 摘要

精神分裂症患者人数逐年增加, 糖尿病患病率逐年攀升, 这两种疾病之间存在着一定的联系。精神分裂症患者受基因、内分泌紊乱、抗精神病药物使用、炎症因子及生活习惯等因素影响, 容易共病糖尿病。本文将从流行病学、与基因的关联、与炎症因子的关系、与内分泌的关系等方面进行介绍。

## 关键词

精神分裂症, 糖尿病, 研究进展, 治疗

# Research Progress in the Treatment of Schizophrenia and Its Relationship with Diabetes

Zhaoxing Li<sup>1\*</sup>, Lijun Tong<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Mental Health College, Inner Mongolia Medical University, Hohhot Inner Mongolia

<sup>2</sup>Inner Mongolia Mental Health Center, Hohhot Inner Mongolia

Received: Feb. 13<sup>th</sup>, 2023; accepted: Mar. 8<sup>th</sup>, 2023; published: Mar. 15<sup>th</sup>, 2023

## Abstract

The number of patients with schizophrenia increased year by year, and the prevalence of diabetes increased year by year. There is a link between the two diseases. Schizophrenia patients are affected by genes, endocrine disorder, antipsychotic drug use, inflammatory factors, lifestyle habits and other factors, prone to comorbidity diabetes. This article will be introduced from the epi-

\*通讯作者。

miology, the correlation with genes, the relationship with inflammatory factors, and the relationship with endocrinology.

## Keywords

Schizophrenia, Diabetes, Research Progress, Treatment

Copyright © 2023 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

## 1. 流行病学

精神分裂症是一种严重的神经发育性精神疾病[1], 其发病率与患病率在世界各地大致相等, 终身患病率约为 1%, 据世界卫生组织估算, 2000 年间, 在 15~44 岁年龄组人群常见的 135 种疾病中, 精神分裂症位列疾病总负担的第八位, 占疾病总负担的 2.6%。由于我国人口基数大, 占全世界人口比例最高[2], 我国成为精神分裂症负担最重的国家, 其年龄标化发病率全球最高, 年龄标化死亡率居全球第三位。精神分裂症患者临床表现较为复杂, 可涉及感知、思维、情感、认知和行为方面的异常。糖尿病是一种由胰岛素分泌和(或)利用缺陷所引起的一种内分泌性疾病。据最新的国际糖尿病联盟第 10 版数据显示: 2021 年 20~79 岁的成年人中有 5.37 亿(10.5%)糖尿病患者——每 10 个人中就有 1 个糖尿病患者, 中国糖尿病患者人数位居榜首, 达 1.409 亿, 糖尿病总人数预计到 2045 年将增至 7.83 亿(12.2%), 2021 年糖尿病导致 670 万人死亡——每 5 秒钟就有 1 人死亡[3]。这些数据只是保守预估, 随着我国老龄化日益加重, 居民饮食习惯的改变和生活方式的变革, 未来糖尿病患者人数无法预估, 将会对我国医疗资源造成巨大消耗。糖尿病分为 1 型糖尿病、2 型糖尿病、特殊类型糖尿病和妊娠期糖尿病, 患者以 2 型糖尿病居多, 其在糖尿病总患者中的占比可达 90%以上[4]。精神分裂症容易和糖尿病共病, 有精神疾病家族史者糖尿病患病率增加, 精神分裂症患者无论是否应用抗精神病药物, 均出现糖耐量异常和胰岛素抵抗[5] [6]。

## 2. 与基因的关联

### 2.1. 与 5 羟色胺 2C 受体基因的关联

基因对于精神分裂症患者容易共病糖尿病起重要作用。郭向晴等[7]通过对 5-HTR2C 受体基因的单核苷酸多态性位点(rs2192371、rs5988072)进行研究, 结果表明: 在中国汉族人群中, 5-HTR2C 基因 rs2192371 和 rs5988072 可能既是糖尿病的易感基因, 又是糖尿病伴发精神分裂症的易感基因。江晓辉[8]等对 5-HTR2C 受体基因的单核苷酸多态性位点(rs498177)研究发现: 在中国汉族精神分裂症患者中 5-HTR2C 基因多态性(rs498177)与 2 型糖尿病共病存在关联, 其可能是精神分裂症患者患 2 型糖尿病的易感基因。

### 2.2. 与烟碱型乙酰胆碱受体基因的关联

李园园[9]等对  $\alpha 3$ 、 $\alpha 4$ 、 $\alpha 5$ 、 $\alpha 7$  烟碱型乙酰胆碱受体基因即 CHRNA3 (rs1317286)、CHRNA4 (rs1044396)、CHRNA7 (rs6494212)及 CHRNA5 (rs16969968、rs684513)多态位点进行基因分型, 比较等位基因频率和基因型频率, 并进一步进行基因-基因交互作用分析。发现 CHRNA7 (rs6494212)可能是中国汉族男性精神分裂症患者患 2 型糖尿病的易感基因。rs1317286、rs1044396、rs6494212 及 rs684513 位点的联合作用可能与精神分裂症共病 2 型糖尿病相关。

### 2.3. 与 IGF2BP2 基因的关联

王嘉欣[10]通过对全基因组关联研究鉴定的 IGF2BP2 (rs4402960)、CDKN2A/B、CDKAL1、HHEX 等 2 型糖尿病易感基因作为候选基因进行研究得出, 1) 2 型糖尿病易感基因 IGF2BP2 (rs4402960) 与中国北方汉族人群精神分裂症相关联, 可能是中国汉族人群精神分裂症和 2 型糖尿病的共享易感基因之一。2) IGF2BP2 基因选择性剪切产物 isoform b 表达增加可能是其导致精神分裂症的机制之一。3) CDKN2A/B、CDKAL1、HHEX 基因与中国北方汉族精神分裂症合并的 2 型糖尿病相关联, 而与中国北方汉族人群精神分裂症发病无关联。

### 2.4. 与色氨酸羟化酶的关联

张六平[11]等在中国汉族精神分裂症患者中探讨色氨酸羟化酶(TPH)基因 A218C (rs1800532)多态性与 2 型糖尿病共病的关联性, 在中国汉族人群中对伴发 2 型糖尿病的精神分裂症患者及单纯精神分裂症患者进行 TPH 基因 A218C 的分型, 并进行等位基因及基因型比较。结果发现: 在中国汉族男性精神分裂症患者中 TPH 基因 A218C 多态性与患 2 型糖尿病存在关联, 其可能是男性精神分裂症患者患 2 型糖尿病的易感基因。

### 2.5. 与 rs1470579、rs4402960、rs11705701 基因的关联

Saman Sargazi [12]等对 rs1470579、rs4402960 和 rs11705701 基因进行多态性分型, 发现两个内含子 igf2bp2 突变体(rs1470579、rs11705701)的显性和隐性遗传模式与精神分裂症或 2 型糖尿病之间存在显著关联。研究结果表明 rs11705701 和 rs1470579 基因多态性与精神分裂症或 2 型糖尿病相关; IGF2BP2 非编码单核苷酸多态性的单倍型及其相互作用可能影响这两种疾病的易感性。

### 2.6. 与胰岛素样生长因子基因的关联

2 型糖尿病与胰岛素样生长因子 II 信使 RNA (mRNA)结合蛋白 2 基因(IGF2BP2)中的 rs4402960 基因多态性有关。通过测试中国汉族精神分裂症患者与健康对照组之间 IGF2BP2 多态性和 mRNA 表达水平的相关性。结果表明 IGF2BP2 基因可能在精神分裂症的易感性中发挥作用, 支持了 2 型糖尿病和精神分裂症的共同发生可能由共同的遗传风险变异解释的假设。然而, 这一发现仍然是初步的, 因为这种关联还没有被复制[13]。

## 3. 与炎症因子的关系

### 3.1. 与白细胞介素-6 (IL-6)

白细胞介素是一种细胞因子, 对于细胞间相互作用、免疫、炎症和造血过程起一定的调节作用。IL-6 是炎症因子的一种, 由体内的 B 细胞和 T 细胞等产生。患者血清中的 IL-6 水平含量与患者的体重指数、空腹胰岛素和 2 型糖尿病的发生呈正相关[14]。张向阳[15]等研究发现精神分裂症患者血中 IL-6 含量增多。由此得出精神分裂症患者血中 IL-6 含量增加后, 容易导致患者合并糖尿病。胡佳[16]等分析血清核转录因子、C 反应蛋白、IL-6 及肿瘤坏死因子水平测定, 发现对精神分裂症患者合并 2 型糖尿病明显升高, 这 4 项指标联合检测对诊断精神分裂症合并 2 型糖尿病具有较高的价值。

### 3.2. 与白细胞介素-10 (IL-10)

IL-10 是一种与 2 型糖尿病和肥胖相关的主要抗炎性细胞因子, 其特殊性在于可增强胰岛素与受体结合的敏感性, 因此 IL-10 水平降低与胰岛素抵抗发生有关, 更有研究表明低量的 IL-10 与高糖血症、高糖

化血红蛋白, 糖尿病的发生有关联[14]。有研究发现, 精神分裂症患者 IL-10 含量降低[17], 由此可推断出 IL-10 与精神分裂症和糖尿病相关联。

## 4. 与内分泌的关系

### 与下丘脑 - 垂体 - 肾上腺(Hypothalamic-Pituitary-Adrenal, HPA)轴的关系

HPA 轴是神经内分泌系统的重要组成部分, 参与体内很多重要活动。皮质醇是 HPA 轴分泌的终产物, 能够有效反应 HPA 轴的功能[18]。多个临床试验对精神分裂症患者皮质醇的基础分泌情况进行研究, 发现无论是在疾病的急性发作期还是稳定恢复期, 以及在缺乏阳性症状以阴性症状为主的患者中, 皮质醇的基础分泌均增高, 这些研究表明, 可能在疾病的不同阶段, 症状程度和类型不同的精神分裂症患者, 均存在着皮质醇基础值异常升高的状况[19]。皮质醇增多会引起糖、蛋白质、电解质紊乱, 抵抗胰岛产生胰岛素, 引起糖尿病发生[18]。

## 5. 与抗精神病药物使用的关系

精神分裂症患者主要以抗精神病药物治疗为主, 主要分为第一代抗精神病药物即典型抗精神病药物, 第二代抗精神病药物即非典型抗精神病药物。抗精神病药物主要通过作用于多巴胺受体、5-羟色胺受体、肾上腺素受体、胆碱受体及组胺受体发挥药理作用。非典型抗精神病药物较少产生锥体外系症状, 在临床应用中越来越广泛, 但不良反应仍然较多。Manu [20]等研究指出, 服用非典型抗精神病药物的患者中 37%会发展为糖尿病前期, 10%发展为 2 型糖尿病。作用机制较为复杂, 其中以氯氮平、奥氮平对体重增加, 体内糖脂代谢影响最为常见。中枢 5-羟色胺又被称为饱觉因子, 5-羟色胺 2A、2C 受体的激动, 可产生饱胀感, 中止摄食行为, 非经典抗精神病药对 5-羟色胺具有较强的亲和力, 可增强摄食行为, 导致肥胖发生[21]。而抗精神病药对组胺受体、多巴胺受体的交互作用, 也不同程度地刺激患者的食欲, 从而引发肥胖, 同时可以通过诱使胰岛素敏感性改变引起代谢紊乱来影响体重[22] [23]。瘦素是由成熟脂肪细胞产生和分泌的一种相对分子质量为 16,000 的前激素蛋白, 具有抑制食欲、增加能量消耗和减轻体重的作用, 与胰岛素抵抗关系密切, 抗精神病药物的使用会导致患者体重增加, 机体代偿性分泌过多的瘦素, 从而引起胰岛素抵抗, 一方面瘦素通过促进脂肪细胞的分解, 使游离脂肪酸浓度增高而干扰肌肉对胰岛素的敏感性, 另一方面, 瘦素能削弱胰岛素的生物效应, 从而导致胰岛素抵抗的发生[24] [25]。所以抗精神病药物的不良反应会增加患者合并糖尿病的风险, 因此需要定期监测血糖、血脂等生化指标, 有条件时也可监测瘦素水平的变化。

## 6. 与生活习惯的关系

精神分裂症患者的生活习惯会发生明显变化, 尤其对于阴性症状的患者。患者意志力减退, 轻者表现为无所事事, 活动减少, 不料理个人卫生, 重者终日卧床, 行为被动[1]。这样不良的生活习惯又是导致糖尿病发生的一项因素。所以要督促精神分裂症患者适度运动, 合理作息。

## 7. 治疗

### 7.1. 药物治疗

精神分裂症患者以药物治疗为主, 典型抗精神病药物包括奋乃静、氟哌啶醇、舒必利等, 主要通过作用于多巴胺受体、肾上腺素受体、胆碱受体、组胺受体发挥作用。非典型抗精神病药包括奥氮平、利培酮、阿立哌唑、喹硫平等, 在典型抗精神病药物药理的基础上, 还可以作用于 5-羟色胺受体, 在增强抗精神病作用的同时, 也减少了副作用。糖尿病患者糖尿病饮食基础上以降糖药物为主, 包括口服降

糖药物和胰岛素针剂, 合理的体育锻炼对于控制血糖同样重要, 这类患者治疗手段较为单一。

## 7.2. 物理治疗

物理治疗是治疗精神疾病的重要手段。包括改良电休克治疗(Modified Electroconvulsive Therapy, MECT)、重复经颅磁刺激治疗(repetitive Transcranial Magnetic Stimulation, rTMS), 迷走神经刺激(Vagus nerve Stimulation, VNS)等。

### 7.2.1. 改良电休克治疗(MECT)

MECT 是以一定量的电流通过大脑, 引起意识丧失和痉挛发作, 从而达到控制精神症状, 是对电休克治疗(Electroconvulsive Therapy, ECT)的一种技术升级, 使病人在安睡和肌肉完全松弛的状态下接受治疗的一项技术, 控制精神病性症状的机制一致, MECT 治疗精神分裂症患者与 ECT 相比, 具有同样的疗效, 不良反应未见增加[26]。已在临床中广泛应用于精神分裂症患者的治疗中, 对于幻觉、妄想、违拗和紧张性木僵者以及精神药物治疗不满意时有明显的效果。其作用机制较为复杂, 韩鹏飞[27]等将精神分裂症患者随机分为观察组和对照组, 观察组给予 MECT 联合奥氮平治疗, 对照组给予奥氮平治疗, 发现多巴胺、去甲肾上腺素、5-羟色胺水平均升高, 且观察组高于对照组, 可见, MECT 联合奥氮平治疗可能对血清神经递质起到更有效的调节作用。所以 MECT 可能会对血清中神经递质产生影响。Martinotti 等[28]在病例报告中发现, 一个疗程的 ECT 对精神分裂症患者临床结果的影响与血清脑源性神经营养因子(Brain-Derived Neurotrophic Factor, BDNF)水平的测定相关。最重要的发现是, 在 ECT 治疗过程中, 随着精神病症状的改善, BDNF 水平的进行性增加。我们由此推断 MECT 可能通过提高 BDNF 的含量来控制精神症状。胶质细胞源性神经营养因子(Glial cell Derived Neurotrophic Factor, GDNF)是一种存在于中枢神经系统和外周神经系统的一种神经营养因子。肖文焕[29]等通过对比 MECT 治疗精神分裂症患者前后血清中 GDNF 的含量, 发现 MECT 可显著提高精神分裂症患者的血清 GDNF 水平, 经过 MECT 后患者组的血清 GDNF 水平可达到健康对照组的水平。这项发现提示 MECT 可能通过提高 GDNF 的含量来控制精神症状。

### 7.2.2. 重复经颅磁刺激治疗(rTMS)

经颅磁刺激(Transcranial Magnetic Stimulate, TMS)是 Barker 等于 1985 年首先创立的一种皮层刺激方法, 通过头皮刺激大脑皮层运动区、脊髓神经根或周围神经, 在相应的肌肉上记录复合肌肉动作电位, 具有无痛、无损伤、操作简便、安全可靠等优点, 很快得到临床应用, rTMS 是在 TMS 基础上发展起来的新的神经电生理技术[30] [31]。通过磁场诱发电流引起神经细胞去极化, 从而达到控制精神症状的目的, 已广泛应用于精神分裂症患者的治疗中。

### 7.2.3. 迷走神经刺激(Vagus Nerve Stimulation, VNS)

迷走神经是副交感神经系统的重要组成, 它是第 10 条也是最长的脑神经, 是身体和大脑之间重要的双向导管, 主要用于维持体内平衡, VNS 包括有创(手术植入)和无创(经皮) [32]。有创式由于其侵入性的操作和不良反应, 此项技术有待进一步提高。目前对于无创 VNS 的研究较少。研究者对 20 例稳定期精神分裂症患者开展经皮耳 VNS 随机对照研究, 发现干预 12 周后, 经皮耳 VNS 组精神症状减分值显著高于伪刺激组, 由于依从性差, 仅有 9 例被试者遵守了治疗方案[33]。VNS 目前在临床中的研究和应用较少, 治疗效果有待进一步研究。

## 7.3. 其他治疗

精神分裂症患者的辅助治疗方式较多, 包括中药汤剂、中成药、体能训练、归因训练、绘画艺术、

表达性艺术、心理治疗等, 这些辅助治疗对于患者的社会功能恢复具有一定疗效, 有助于患者回归社会。因此积极开展辅助治疗对于精神分裂症患者是一项必不可少的治疗手段。

## 8. 小结和展望

随着社会的不断进步以及人口增长, 精神分裂症患者的确诊人数越来越多, 绝大多数患者是在出现明显的精神症状时, 由家属、社区或者警察送入精神病院, 而在疾病的前驱期难以发现, 导致患者无法及早得到治疗, 现有的治疗方式较多, 但没有能根治的方法, 患者需要终身服药, 且回归社会存在极大的困难, 对家庭以及社会的医疗造成沉重的负担。众所周知, 糖尿病患者人数正在陡然上升且低龄化患者逐渐增多, 目前治疗方式单一且血糖控制效果难以满意。精神分裂症伴发糖尿病的患者越来越多, 对于早期诊断精神分裂症, 提高治疗精神分裂症和糖尿病的治疗方法任重而道远。

## 参考文献

- [1] 郝伟, 陆林. 精神病学[M]. 北京: 人民卫生出版社, 2018.
- [2] He, H.R., Liu, Q.Q., Li, N., *et al.* (2020) Trends in the Incidence and DALYs of Schizophrenia at the Global, Regional and National Levels: Results from the Global Burden of Disease Study 2017. *Epidemiology and Psychiatric Sciences*, **29**, E91. <https://doi.org/10.1017/S2045796019000891>
- [3] International Diabetes Federation (2021) IDF Diabetes Atlas. 10th Edition. International Diabetes Federation.
- [4] 中华医学会糖尿病学分会. 中国 2 型糖尿病防治指南(2020 年版) [J]. 国际内分泌代谢杂志, 2021, 41(5): 482-548.
- [5] 张淑芬, 陆艳, 兰光华, 袁勇贵. 精神分裂症与糖尿病共病患者认知功能的对照研究[J]. 临床精神医学杂志, 2018, 28(4): 276.
- [6] Dasgupta, A., Singh, O. P., Rout, J. K., Saha, T., & Mandal, S. (2010) Insulin Resistance and Metabolic Profile in Antipsychotic Naïve Schizophrenia Patients. *Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry*, **34**, 1202-1207. <https://doi.org/10.1016/j.pnpbp.2010.06.011>
- [7] 郭向晴, 赵静, 易正辉, 等. 精神分裂症并发 2 型糖尿病与 5-羟色胺 2C 受体基因多态性的关联性[J]. 复旦学报(医学版), 2021, 48(1): 1-7.
- [8] 汪晓晖, 郭向晴, 鲍晨曦, 等. 精神分裂症患者 5-羟色胺 2C 受体基因多态性与 2 型糖尿病共病的关联研究[J]. 临床精神医学杂志, 2017, 27(3): 153-156.
- [9] 李园园, 王周焯, 禹顺英, 等. 精神分裂症伴发 2 型糖尿病与烟碱型乙酰胆碱受体基因多态性关联研究[J]. 中国神经精神疾病杂志, 2017, 43(8): 464-469.
- [10] 王嘉欣. 中国汉族人群精神分裂症和 2 型糖尿病共享易感基因及其致病机制研究[D]: [博士学位论文]. 长春: 吉林大学, 2015.
- [11] 张六平, 李文杰, 易正辉, 等. 精神分裂症伴发 2 型糖尿病与色氨酸羟化酶基因多态性关联研究[J]. 临床精神医学杂志, 2010, 20(1): 4-6.
- [12] Sargazi, S., Nia, M.H., Saravani, R., Shahroudi, M.J., Jahantigh, D., & Shakiba, M. (2020) *IGF2BP2* Polymorphisms as Genetic Biomarkers for Either Schizophrenia or Type 2 Diabetes Mellitus: A Case-Control Study. *Gene Reports*, **20**, Article ID: 100680. <https://doi.org/10.1016/j.genrep.2020.100680>
- [13] Zhang, X., Hui, L., Liu, Y., *et al.* (2013) The Type 2 Diabetes Mellitus Susceptibility Gene *IGF2BP2* Is Associated with Schizophrenia in a Han Chinese Population. *The Journal of Clinical Psychiatry*, **74**, e287-e292. <https://doi.org/10.4088/JCP.12m07846>
- [14] 胡佳, 常宁, 赵刘乐, 曹爽. 炎症因子对精神分裂症患者罹患糖尿病相关影响因素的研究进展[J]. 河北医药, 2019, 41(22): 3482-3486+3490.
- [15] 张向阳, 周东丰, 沈渔邨, 等. 精神分裂症白细胞介素 2、6、8 与精神病理的关系[J]. 中国神经精神疾病杂志, 1999(6): 346-348.
- [16] 胡佳, 常宁, 曹爽. 血清 NF- $\kappa$ B、CRP、IL-6 及 TNF- $\alpha$  水平与精神分裂症合并 2 型糖尿病的相关性[J]. 贵州医科大学学报, 2022, 47(10): 1189-1193.
- [17] Zhang, Q.T., Hong, W., Li, H.Z., *et al.* (2017) Increased Ratio of High Sensitivity C-Reactive Protein to Interleukin-10 as a Potential Peripheral Biomarker of Schizophrenia and Aggression. *International Journal of Psychophysiology*, **114**,

- 9-15. <https://doi.org/10.1016/j.jpsycho.2017.02.001>
- [18] 刘芳. 2型糖尿病患者下丘脑-垂体-肾上腺轴功能变化的临床意义[J]. 中国医学工程, 2016, 24(12): 52-53.
- [19] Bradley, A.J. and Dinan, T.G. (2010) Review: A Systematic Review of Hypothalamic-Pituitary-Adrenal Axis Function in Schizophrenia: Implications for Mortality. *Journal of Psychopharmacology*, **24**, 91-118. <https://doi.org/10.1177/1359786810385491>
- [20] Manu, P., Correll, C.U., van Winkel, R., et al. (2012) Prediabetes in Patients Treated with Antipsychotic Drugs. *Journal of Clinical Psychiatry*, **73**, 460-466. <https://doi.org/10.4088/JCP.10m06822>
- [21] 马文华, 王兆琴, 赵衍山, 等. 长期服药对精神分裂症体重正常患者代谢性肥胖的影响[J]. 中国民康医学, 2017, 29(17): 4-7.
- [22] Jeon, S.W. and Kim, Y.K. (2017) Unresolved Issues for Utilization of Atypical Antipsychotics in Schizophrenia: Anti-psychotic Polypharmacy and Metabolic Syndrome. *International Journal of Molecular Sciences*, **18**, Article No. 2174. <https://doi.org/10.3390/ijms18102174>
- [23] Reynolds, G.P. and Kirk, S.L. (2010) Metabolic Side Effects of Antipsychotic Drug Treatment—Pharmacological Mechanisms. *Pharmacology & Therapeutics*, **125**, 169-179. <https://doi.org/10.1016/j.pharmthera.2009.10.010>
- [24] 周燕, 苏珂, 胡永玲. 2型糖尿病患者血清瘦素水平与胰岛素抵抗的关系[J]. 陕西医学杂志, 2005, 34(7): 793-795.
- [25] Kieffer, T.J., Heller, R.S., Leech, C.A., Holz, G.G. and Habener, J.F. (1997) Leptin Suppression of Insulin Secretion by the Activation of Atp-Sensitive K<sup>+</sup> Channels in Pancreatic Beta-Cells. *Diabetes*, **46**, 1087-1093. <https://doi.org/10.2337/diabetes.46.6.1087>
- [26] 韩鹏飞, 陈长浩, 沈子童, 等. MECT联合第二代抗精神病药治疗精神分裂症的疗效及其对血清神经递质和免疫功能的影响[J]. 川北医学院学报, 2021, 36(6): 714-718.
- [27] 任春生, 林振东, 徐秀梅, 等. 无抽搐电休克与传统电休克治疗精神分裂症对照研究[J]. 中国健康心理学杂志, 2009, 17(10): 1167-1169.
- [28] Martinotti, G., Ricci, V., Di Nicola, M., et al. (2011) Brain-Derived Neurotrophic Factor and Electroconvulsive Therapy in a Schizophrenic Patient with Treatment-Resistant Paranoid-Hallucinatory Symptoms. *The Journal of ECT*, **27**, e44-e46. <https://doi.org/10.1097/YCT.0b013e318205e1c0>
- [29] 肖文焕, 李金, 张晓斌, 等. 精神分裂症患者改良电休克治疗前后血清胶质源性神经营养因子水平的变化[J]. 临床精神医学杂志, 2015, 25(2): 117-118.
- [30] Murray, N.M.F. (1991) Magnetic Stimulation of Cortex: Clinical Applications. *Journal of Clinical Neurophysiology*, **8**, 66-76. <https://doi.org/10.1097/00004691-199101000-00008>
- [31] 王晓明, 谢建平. 重复经颅磁刺激技术及其临床应用进展[J]. 国外医学(物理医学与康复学分册), 2004, 24(1): 43-46.
- [32] Butt, M.F., Albusoda, A., Farmer, A.D. and Aziz, Q. (2020) The Anatomical Basis for Transcutaneous Auricular Vagus Nerve Stimulation. *Journal of Anatomy*, **236**, 588-611. <https://doi.org/10.1111/joa.13122>
- [33] Hasan, A., Wolff-Menzler, C., Pfeiffer, S., et al. (2015) Transcutaneous Noninvasive Vagus Nerve Stimulation (tVNS) in the Treatment of Schizophrenia: A Bicentric Randomized Controlled Pilot Study. *European Archives of Psychiatry and Clinical Neuroscience*, **265**, 589-600. <https://doi.org/10.1007/s00406-015-0618-9>