# 

公示内容

一、项目名称：精神分裂症代谢综合征生物标记物及炎症免疫机制研究

二、推荐单位：安徽医科大学附属巢湖医院

三、推荐意见：精神分裂症是精神科常见的一种高复发率、高致残率的精神疾病，而合并代谢综合征会导致其预后不良，甚至过早死亡。该项目来源于临床问题的思索，采用临床大样本量病例验证一系列炎症相关生物学标记物在代谢综合征不同组分发挥的作用，并发起研究假设通过动物实验寻找背后的机制。在临床研究中发现炎症相关的生物标记物与肥胖、胰岛素抵抗和代谢综合征的关系十分密切，如血浆超敏C反应蛋白、高同半胱氨酸等。基础研究发现氯氮平导致的胰腺损伤是其导致代谢综合征重要原因，其作用机制和炎症免疫因子参与有关，且具有剂量依赖性。该项目创新点在于发现精神分裂症代谢综合征临床上易监测的生物标记物，揭露了抗精神病药物引起糖代谢紊乱的潜在免疫炎症机制，提供了新的理论基础，对该患者合并代谢综合征的临床预防和诊疗提供有价值的帮助，对临床上合理地使用抗精神病药物具有一定的临床指导意义。并依托国家自然科学基金面上项目及安徽省重点研究与开发项目，取得了一系列技术研究成果，共发表SCI文章12篇，在国内核心期刊发表论文11篇。其主要科学结论多次在国际和国内学术年会上交流，撰写发表的论文已被国内外同行高频次引用。我单位认真审核项目填报各项内容，确保材料真实有效，经项目完成人所在单位公示无异议，推荐其申报2024年安徽医学科技奖。

四、项目简介：本项目展开临床与基础两部分的研究内容。一方面，基于临床真实病例研究，探究了精神分裂症合并 MS 及各组分的患病率，临床研究发现慢性精神分裂症合并MS的比例高达16.5%，尤其是肥胖患者，存在代谢异常，包括血糖、血脂和血压。并且发现了一系列与MS相关的 CRP、 IL-1β、IL-6、TNF-α等炎症标记物以及食欲素A等其他生物学标记物，不同标记物在MS不同组分间发挥着不同作用。其中高 CRP 水平可能介导了胰岛素抵抗的发生，从而导致糖脂代谢异常，因此提出高 CRP 水平是精神分裂症患者发生 MS 的预测因素。临床研究也发现高同型半胱氨酸血症其水平与血脂代谢有关，而高食欲素 A 水平是精神分裂症患者发生肥胖的预测因素。本研究引进稳态模型评估的胰岛素抵抗指数HOMA-IR来比较精神分裂症患者与健康对照胰岛素抵抗水平。并在文章中仔细分析了男女精神分裂症患者体内炎性标记物的差异性及代谢综合征的差异，提出了炎性标记物预示代谢综合征发生的观点，多项研究结果均提示炎症反应与代谢综合征的密切相关性。

另一方面，研究发现不同剂量的氯氮平给药对小鼠血淀粉酶、血糖、胰高血糖素和胰岛素水平的影响，以及对小鼠胰腺中 IL-1β、IL-6 和 TNF-α 的蛋白表达的影响。此外，检测了氯氮平对胰腺组织中 GSK-3β 和β-catenin 蛋白相对表达量的影响，发现 GSK-3β 蛋白含量均有不同程度的上升；检测了氯氮平对内质网应激表达的影响，发现 ATF6 和 CHOP 蛋白相对表达量均有不同程度的上升；检测了氯氮平对细胞凋亡、单核巨噬细胞激活和高迁移率族蛋白表达的影响，发现 Caspase3，CD68 和 HMGB1 蛋白相对表达量均有不同程度的上升。

基于动物研究，探究了抗精神病药物所致代谢紊乱的胰腺损伤机制，发现氯氮平通过引起 GSK-3β/β-catenin 信号通路蛋白表达对炎症反应进行调控，从而引起胰腺功能（胰岛素、胰高血糖素、血淀粉酶等）的变化，进而引发代谢紊乱。

依托国自然及省重点研究与开发项目的研究，研究结果一共发表相关SCI论文12篇（其中2022年1月后见刊3篇）。受到炎症因子对代谢综合征预测的启发，团队在2019年申请“TGF-β1蛋白在制备治疗抑郁症的药物中的应用”发明专利一项，并在2023年获得授权。其余实用新型专利3项，精神分裂症患者康复训练软件著作权3项。相关研究成果得到省内同仁的认可，先后在宿州二院、芜湖二院、阜阳三院得到应用，在此应用基础上宿州二院及芜湖二院先后获批省级课题项目《双相情感障碍患者代谢综合征风险调查及干预研究课题》。《芜湖地区精神分裂症患者合并代谢综合征的现况调查及相关危险因素的研究》，阜阳三院在实际应用后开展了相关研究，相关研究成果Association of higher plasma leptin levels with HOMA-IR index, high sensitivity C-reactive protein and glycolipid metabolism in patients with chronic schizophrenia: A multi-center cross-sectional study发表在《Frontiers in Psychiatry》，中老年慢性精神分裂症患者不同体质量指数与高敏C反应蛋白的相关性发表在《临床精神医学杂志》上。相关应用结果均获得应用单位一致好评。

五、代表性论文目录：

|  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| 序号 | 论文名称 | 刊名 | 年,卷(期)及页码 | 影响  因子 | 全部作者（国内作者须填写中文姓名） | 通讯作者（含共同，国内作者须填写中文姓名） | 检索数据库 | 他引总次数 | 通讯作者单位是否含国外单位 |
| 1-1 | 慢性精神分裂症患者胰岛素抵抗水平与血浆超敏C反应蛋白的关系 | 中华行为医学与脑科学 | 2019，28：8  22-826. | 0 | 宁晓帅  ,夏磊,  杨亚婷  ,王娟,  张叶蕾  ,刘志  伟,张  雨龙,  钟怡,  赵彤彤  ,李文  正,刘  寰忠 | 刘  寰忠 | WOS核心文集，知网，中文核心期刊，JCR | 8 | 否 |
| 1-2 | Prevalence and  clinical demography  of  hyperhomocysteinemia  in Han Chinese  patients with schizophrenia. | European Archives of  Psychiatry and  Clinical Neuroscience | 2021，271：  759-765. | 5.76 | 杨亚婷  、王娟  、熊祖  伦、姚  献虎、  张雨龙  、宁晓  帅、钟  怡、刘  志伟、  张叶蕾  、赵彤  彤、夏  磊、张  凯、刘  寰忠 | 张凯，刘寰忠 | WOS核心文集，知网，中文核心期刊，JCR | 7 | 否 |
| 1-3 | The prevalence and  independent  influencing factors  of obesity and  underweight in  patients with  schizophrenia: a  multicentre  cross-sectional  study | Eat Weight  Disord | 2021，26：1  365-1374 | 3.008 | 王娟、  张雨龙  、杨亚  婷、刘  志伟、  夏磊、  李文正  、李忠  祥、谢  新晖、  邓文峰  、张凯  、刘寰  忠 | 张凯，刘寰忠 | WOS核心文集，知网，中文核心期刊，JCR | 4 | 否 |
| 1-4 | A higher body mass index in Chinese inpatients with  chronic schizophrenia  is associated with  elevated plasma  orexin-A levels and  fewer negative  symptoms. | Nordic  Journal of Psychiatry | 2020，74：525-532. | 2.202 | 刘志伟  、张雨  龙、赵  彤彤、  王娟、  夏磊、  钟怡、  杨亚婷  、宁晓  帅、张  叶蕾、  任振华  、刘寰  忠 | 任振华，刘寰忠 | WOS核心文集，知网，中文核心期刊，JCR | 9 | 否 |
| 1-5 | Do Leptin Play a Role in Metabolism-Related Psychopathological Symptoms? | Frontiers in Psychiatry | 2021 Sep 10;12:710498. | 5.435 | 张叶蕾、李晓月、姚献虎、杨亚婷、宁晓帅、赵彤彤、夏磊、张雨龙、张凯、刘寰忠 | 张凯、刘寰忠 | WOS核心文集，知网，中文核心期刊，JCR | 3 | 否 |
| 1-6 | Do proinflammatory cytokines play a role in clozapine-associated glycometabolism disorders? | Psychopharmacology | 2021 Jul;238(7):1979-1990 | 4.414 | 赵彤彤、张凯、张叶蕾、杨亚婷、宁晓帅、胡钰、李晓月、张雨龙、夏磊、任振华、刘寰忠 | 任振华、刘寰忠 | WOS核心文集，知网，中文核心期刊，JCR | 7 | 否 |
| 1-7 | Sex Differences in the Association of HOMA-IR Index and BDNF in Han Chinese Patients With Chronic Schizophrenia. | Frontiers in Psychiatry | 2021 Jun 21;12:656230 | 5.435 | 杨亚婷、张雨龙、王娟、宁晓帅、张叶蕾、赵彤彤、钟怡、刘志伟、夏磊、李文正、姚献虎、张凯、刘寰忠 | 张凯、刘寰忠 | WOS核心文集，知网，中文核心期刊，JCR | 5 | 否 |
| 1-8 | Schizophrenia patients with a metabolically abnormal obese phenotype have milder negative symptoms | BMC Psychiatry | 2020 Aug 18;20(1):410 | 3.63 | 王娟、张雨龙、刘志伟、杨亚婷、钟怡、宁晓帅、张叶蕾、赵彤彤、夏磊、耿峰、陶睿、樊梅、任振华、刘寰忠 | 任振华、刘寰忠 | WOS核心文集，知网，中文核心期刊，JCR | 5 | 否 |
| 1-9 | Triglyceride/glucose index is a reliable predictor of insulin resistance in schizophrenia | Schizophrenia Research | 2020 Sep;223:366-367 | 4.939 | 杨亚婷、宁晓帅、王娟、张雨龙、钟怡、张叶蕾、刘志伟、夏磊、李文正、姚献虎、张凯、刘寰忠 | 张凯、刘寰忠 | WOS核心文集，知网，中文核心期刊，JCR | 1 | 否 |
| 1-10 | 精神分裂症患者伴发代谢综合征与超敏C反应蛋白水平的相关研究 | 中国全科医学 | 2020,23(3):294-298 | 0 | 姚献虎、夏磊、李文正、朱梅、陶德刚、刘寰忠 | 刘寰忠 | WOS核心文集，知网，中文核心期刊，JCR | 25 | 否 |
| **合计** |  |  |  |  |  |  |  | **74** |  |

六、知识产权证明目录

|  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| 序号 | 类别 | 国别 | 专利号 | 授权  时间 | 知识产权具体名称 | 全部发明人 |
| 2-1 | 发明专利 | 中国 | ZL 2019 1 1016351.0 | 2023年04月25日 | TGF-β1蛋白在制备治疗抑郁症的药物中的应用 | 张凯;刘寰忠 |
| 2-2 | 实用新型专利 | 中国 | ZL 2023 2 0825408.7 | 2023年08月18日 | 一种实验小鼠心脏取血固定装置 | 张凯;罗蓓;姚毅檀;杨亚婷;刘寰忠 |
| 2-3 | 实用新型专利 | 中国 | ZL 2020 2 2339225.3 | 2021年06月25日 | 一种可调式经颅磁刺激定位帽 | 张凯；张叶蕾；刘寰忠 |
| 2-4 | 实用新型专利 | 中国 | ZL 2020 2 2674894.6 | 2021年07月09日 | 一种用于经颅磁刺激治疗的躯体辅助支撑装置 | 张凯；张叶蕾；刘寰忠 |
| 2-5 | 软件著作权 | 中国 | 2024SR0543636 | 2024年01月19日 | 精神分裂症康复管理平台 V1.0 | 张凯;王文慧;陈莎莎;王月;袁晓平;宋苏琪 |
| 2-6 | 软件著作权 | 中国 | 2024SR0575676 | 2024年4月26日 | 精神分裂症康复辅助软件 V1.0 | 张凯;王月;袁晓平;杨琼瑶;付廷翰;宋苏琪 |
| 2-7 | 软件著作权 | 中国 | 2024SR0511382 | 2024年01月18日 | 精神疾病康复训练软件 V1.0 | 张凯;陈传传;宋苏琪;倪睿梅;王芊芊;袁晓平 |
| 2-8 |  |  |  |  |  |  |
| 2-9 |  |  |  |  |  |  |
| 2-10 |  |  |  |  |  |  |

七、完成人情况：

**1.刘寰忠**，排名1，主任医师，安徽医科大学附属巢湖医院副院长，负责本项目的申报立项、执行完成和结题验收，负责所有研究成果（论文）的撰写和发表，担任所有论文代表作的责任作者。

**2**.**任振华**，排名2，教授，安徽医科大学科技产业处副处长，主要参与完成国家自然科学基金项目（81771449）；对所有科学发现（发现1，发现2-1、2-2、2-3、2-4 ，发现3-1、3-2）均作出重要贡献；3篇代表性SCI 论文（序号1-4、6、8）的共同通讯作者。该项目投入工作量占本人工作总量的 50%。

**3.张凯**，排名3，副主任医师，安徽医科大学附属巢湖医院精神科副主任，参与完成本项目的研究；对科学发现1和发现2-4作出了重要贡献；5篇代表性SCI 论文（序号1-2、3、5、7、9）的共同通讯作者，1篇代表性SCI 论文（序号1-6）的共同第一作者；其他论文（序号7-6）的共同通讯作者或合作作者，该项目投入工作量占本人工作总量的 50% 。

**4.夏磊**，排名4，安徽医科大学附属巢湖医院精神科主治医师，主要参与完成国家自然科学基金项目（81771449）；对所有科学发现（发现1，发现2-1、2-2、2-3、2-4，发现3-1、3-2）均作出部分贡献；10篇代表性论文的合作作者。其他论文的合作作者。该项目投入工作量占本人工作总量的50%。

**5.袁晓平**，排名5，安徽医科大学附属巢湖医院精神科住院医师，主要参与完成国家自然科学基金项目（81771449）；3篇其他论文（7-6）的第一作者。该项目投入工作量占本人工作总量的30%。

**6.杨亚婷**，排名6，安徽医科大学附属巢湖医院精神科住院医师，主要参与完成国家自然科学基金项目（81771449）；对所有科学发现（发现1，发现2-1、2-2、2-3、2-4，发现3-1、3-2）均作出部分贡献；3篇代表性论的第一作者，5篇代表性论文的合作作者。7篇其他论文的合作作者，该项目投入工作量占本人工作总量的50%。

**7.宋苏琪**，排名7，安徽医科大学附属巢湖医院精神科副主任医师，主要参与完成国家自然科学基金项目（81771449）；1篇其他论文（序号7-6）的第一作者，1篇其他代表论文的合作作者，该项目投入工作量占本人工作总量的20%。

八、完成单位情况

**1.安徽医科大学附属巢湖医院**，排名1，申报人的工作单位，本课题研究对象中的病例，一部分来自于附属巢湖医院住院患者。相关部门（科研科）对本项研究的伦理学、临床注册备案方面提供一定的帮助，检验科承担样本的生化数据检测任务，对本项任务的完成提供了重要的帮助。课题组在共发表12篇SCI论文11篇核心论文（包括10篇代表性论文）均以安徽医科大学附属巢湖医院作为第一作者单位。

**2.安徽医科大学**，排名2，项目组成员均为安徽医科大学科研人员；课题任务来源为国家自然科学基金及安徽省重点研究与开发项目，依托安徽医科大学申报立项；课题的所有实验研究均在安徽医科大学相关试验室完成。学校为完成本课题无偿提供了实验场所、清洁级实验动物房、水电和本研究所需的超低温冰箱、高速低温离心机、冰冻切片机、石蜡切片机、超纯水仪、实时定量PCR仪、紫外可见分光光度计、制冰机、荧光显微镜、流式细胞仪、激光共聚焦显微镜、酶标仪等实验设备。学校还对国家自然科学基金提供了相应的配套经费。