

doi: 10.13241/j.cnki.pmb.2021.06.034

血清 DCN、NRG-1、MIF 水平与首发未服药精神分裂症患者临床症状和认知功能的相关性分析 *

许超¹ 王娟¹ 刘伟伟^{2Δ} 丁轶³ 薛峥⁴

(1 长江大学医学部 湖北 荆州 434023; 2 长江大学附属第一医院精神卫生科 湖北 荆州 434000;

3 湖北航天医院神经内科 湖北 孝感 432000; 4 华中科技大学同济医学院附属同济医院精神科 湖北 武汉 430000)

摘要 目的:探讨血清核心蛋白多糖(DCN)、神经调节蛋白-1(NRG-1)、巨噬细胞迁移抑制因子(MIF)水平与首发未服药精神分裂症患者临床症状和认知功能的相关性。**方法:**选择2018年1月~2020年11月期间长江大学附属第一医院收治的首发未服药精神分裂症患者80例作为精神分裂症组,同期于长江大学附属第一医院进行体检的健康志愿者80例作为对照组。应用阳性和阴性症状量表(PANSS)评估患者精神病理症状,应用MATRICS共识认知成套测验(MCCB)评估所有受试者认知功能。根据PANSS评分将精神分裂症组分为PANSS评分高分组和低分组,比较两组血清DCN、NRG-1、MIF水平,并分析以上指标水平与PANSS总分、MCCB各项评分的相关性。**结果:**精神分裂症组患者PANSS总分为(77.18±13.57)分。精神分裂症组MCCB各项评分均低于对照组($P<0.05$)。精神分裂症组血清DCN、NRG-1水平低于对照组,MIF水平高于对照组($P<0.05$)。PANSS高分组血清DCN、NRG-1水平低于PANSS低分组,MIF水平高于PANSS低分组($P<0.05$)。Pearson相关性分析显示,首发未服药精神分裂症患者血清DCN、NRG-1水平与PANSS总分呈负相关,与MCCB各项评分呈正相关,MIF水平与PANSS总分呈正相关,与MCCB各项评分呈负相关(均 $P<0.05$)。**结论:**首发未服药精神分裂症患者血清DCN、NRG-1、MIF水平异常,且以上指标水平与患者临床症状和认知功能受损有一定联系,提示检测以上指标水平可能为该病患者认知功能及临床症状的评估提供参考。

关键词:精神分裂症;核心蛋白多糖;神经调节蛋白-1;巨噬细胞迁移抑制因子;认知功能

中图分类号:R749.3 文献标识码:A 文章编号:1673-6273(2021)06-1151-05

Correlation Analysis of Serum Levels of DCN, NRG-1 and Macrophage MIF with Clinical Symptoms and Cognitive Function in First-episode Schizophrenic Patients without Medication*

XU Chao¹, WANG Juan¹, LIU Wei-wei^{2Δ}, DING Yi³, XUE Zheng⁴

(1 Department of Medicine, Changjiang University, Jingzhou, Hubei, 434023, China; 2 Department of Mental Health, The First Affiliated Hospital of Changjiang University, Jingzhou, Hubei, 434000, China; 3 Department of Internal Medicine-Neurology, Hubei Aerospace Hospital, Xiaogan, Hubei, 432000, China; 4 Department of Psychiatry, Tongji Hospital Affiliated to Tongji Medical College of Huazhong University of Science and Technology, Wuhan, Hubei, 430000, China)

ABSTRACT Objective: To investigate the correlation between the serum levels of Decorin (DCN), neuroregulatory protein-1 (NRG-1) and macrophage migration inhibitory factor (MIF) and the clinical symptoms and cognitive function of first-episode schizophrenic patients without medication. **Methods:** 80 first-episode schizophrenic patients without medication in The First Affiliated Hospital of Changjiang University from January 2018 to November 2020 were selected as the schizophrenia group, and at the same time in The First Affiliated Hospital of Changjiang University for physical examination of 80 healthy volunteers as the control group. The positive and negative symptom scale (PANSS) was used to evaluate the psychopathological symptoms of the patients, and the cognitive function of all subjects was evaluated by the MATRICS consensus cognitive battery (MCCB). According to the PANSS score, the schizophrenia group was divided into PANSS score high score group and low score group. The serum levels of DCN, NRG-1 and MIF were compared between the two groups, and the correlation between the above indexes and PANSS total score and MCCB scores were analyzed. **Results:** The PANSS total score in schizophrenia group was (77.18±13.57) score. The scores of MCCB in schizophrenia group were lower than those in control group ($P<0.05$). The levels of serum DCN and NRG-1 in schizophrenia group were lower than those in control group, and MIF was higher than that in control group ($P<0.05$). The levels of serum DCN and NRG-1 in PANSS high score group were lower than those in PANSS low score group, and MIF was higher than that in PANSS low score group ($P<0.05$). Pearson correlation analysis showed that the serum levels of DCN and NRG-1 were negatively correlated with PANSS total score in patients with

* 基金项目:湖北省自然科学基金项目(2012FFB02501)

作者简介:许超(1984-),男,硕士,主治医师,从事精神疾病方向的研究,E-mail: hbxuchao@126.com

Δ 通讯作者:刘伟伟(1987-),女,硕士,主治医师,从事精神疾病方向的研究,E-mail: 393555027@qq.com

(收稿日期:2020-08-13 接受日期:2020-09-09)

first-episode untreated schizophrenia, and positively correlated with the MCCB scores, and the levels of MIF was positively correlated with the PANSS total score, and negatively correlated with the MCCB scores (all $P < 0.05$). **Conclusion:** There are abnormal levels of serum DCN, NRG-1 and MIF in first-episode schizophrenic patients without medication, and the levels of these indexes are correlated with clinical symptoms and cognitive impairment, suggesting that the detection of these indexes may provide a reference for the evaluation of cognitive function and clinical symptoms in patients with this disease.

Key words: Schizophrenia; Decorin; Neuregulin-1; Macrophage migration inhibitory factor; Cognitive function

Chinese Library Classification(CLC): R749.3 **Document code:** A

Article ID: 1673-6273(2021)06-1151-05

前言

精神分裂症是临床上常见的重症精神疾病,患者以阳性症状、阴性症状及认知功能损害为核心症状,给患者的生存质量和社会功能带来严重影响^[1]。目前,对于精神分裂症的病因和发病机制仍未完全明确。相关研究表明,脑组织损伤、炎症因子及神经信号通路异常均参与了精神分裂症的发生与发展^[2-4]。核心蛋白多糖(Decorin, DCN)是一种小分子蛋白聚糖,对多种酪氨酸激酶具有拮抗作用,可降低脑组织损伤,保护认知功能^[5]。神经调节蛋白-1(Neuregulin-1, NRG-1)是一种含有表皮生长因子样结构域的神经营养因子,参与神经元的修复与再生、神经元的迁移与重塑等过程^[6]。巨噬细胞迁移抑制因子(Macrophage migration inhibitory factor, MIF)是免疫反应上游因子,研究表明,当小胶质细胞过度激活可以促进 MIF 大量释放,并影响机体精神和神经功能^[7]。DCN、NRG-1 及 MIF 水平异常可能与精神分裂症的发生、发展有密切关系。认知功能受损情况是影响精神分裂症患者预后和社会功能康复的重要因素^[8]。目前对于血清 DCN、NRG-1 及 MIF 水平是否与精神分裂症患者认知功能有关仍缺乏相关报道。本研究通过探讨血清 DCN、NRG-1、MIF 水平与首发未服药精神分裂症患者临床症状和认知功能的相关性,旨在为该病的临床诊治提供一定参考。

1 对象与方法

1.1 一般资料

选择 2018 年 1 月~2020 年 11 月期间长江大学附属第一医院收治的首发未服药精神分裂症患者 80 例作为精神分裂症组,纳入标准:(1)所有患者均符合《CCMD-3 中国精神障碍分类与诊断标准》中精神分裂症的诊断标准^[9];(2)患者首次发病,年龄 ≥ 18 岁,本次研究前未服用精神分裂症治疗药物;(3)患者出现阴性症状、阳性症状及认知功能受损,阳性与阴性症状量表(Positive and negative symptom scale, PANSS)^[10]总分 ≥ 60 分;(4)接受 MATRICS 共识认知成套测验(MATRICS consensus cognitive battery, MCCB)^[11]评估,依从性良好。排除标准:(1)合并癫痫、颅脑创伤、脑炎等疾病者;(2)存在精神系统发育迟缓者;(3)有药物滥用史、酒精依赖史者;(4)处于高度兴奋状态无法进行研究者。男性 46 例、女性 34 例,年龄 18~50 岁,平均年龄(28.67 ± 6.85)岁;体质量指数 $18 \sim 26 \text{ kg/m}^2$, 平均(21.22 ± 2.57) kg/m^2 ;受教育程度:初中 28 例、高中 38 例、大专及以上 14 例。选择同期于长江大学附属第一医院进行体检的健康志愿者 80 例作为对照组。男性 44 例、女性 36 例,年龄 18~50 岁,平均年龄(29.55 ± 6.71)岁;体质量指数 $18 \sim 26 \text{ kg/m}^2$,

平均(20.88 ± 2.69) kg/m^2 ;受教育程度:初中 30 例、高中 37 例、大专及以上 13 例。两组一般资料比较无统计学差异($P > 0.05$),具有可比性,本研究经长江大学附属第一医院伦理委员会批准进行。

1.2 研究方法

1.2.1 临床症状及认知功能的评定 (1)应用 PSNBS 评定患者的精神分裂症症状,该量表包括 7 条阳性症状评分、7 条阴性症状评分、16 条一般精神病理症状评分及 3 条附加症状,每条包括 7 个等级,等级越高症状越重。根据 PANSS 总分将精神分裂症组分为 PANSS 评分高分组(PANSS 总分 ≥ 70 分)和低分组(PANSS <70 分)^[10]。(2)应用 MCCB 评估所有受试者的认知功能,该测验包括处理速度、工作记忆、言语学习、视觉学习、推理及问题解决、注意/警觉、社会认知 7 个项目,评分越高表明认知功能越强。

1.2.2 血清学标本采集及指标的检测 所有受试者采集空腹外周静脉血 5 mL,离心半径 6 cm, 3500 r/min 离心 5 min,分离血清,并置于 -80°C 冰箱保存,集中检测。应用酶联免疫吸附法测定血清 DCN、NRG-1 及 MIF 水平,试剂盒购自上海恒远生物科技有限公司,严格按照试剂盒说明书进行操作。

1.3 统计学处理

数据应用 SPSS 26.0 软件分析。计数资料以%表示,实施卡方检验。计量资料以($\bar{x} \pm s$)表示,实施 t 检验。血清 DCN、NRG-1、MIF 水平与 PANSS 总分、MCCB 各项评分的相关性实施 Pearson 检验。 $P < 0.05$ 表明差异有统计学意义。

2 结果

2.1 精神分裂症患者 PANSS 评分结果

精神分裂症组患者 PANSS 总分为(77.18 ± 13.57)分,阳性症状评分为(18.26 ± 3.12)分,阴性症状评分为(21.31 ± 3.72)分,一般精神病理症状评分为(31.42 ± 6.77)分,附加症状评分为(6.19 ± 1.06)分。

2.2 精神分裂症患者与对照组 MCCB 比较

精神分裂症组患者 MCCB 各项得分均低于对照组健康志愿者($P < 0.05$),见表 1。

2.3 精神分裂症患者与对照组血清 DCN、NRG-1、MIF 水平比较

精神分裂症组血清 DCN、NRG-1 水平均低于对照组, MIF 水平高于对照组($P < 0.05$),见表 2。

2.4 不同临床症状程度精神分裂症患者血清 DCN、NRG-1、MIF 水平比较

PANSS 高分组血清 DCN、NRG-1 水平均低于 PANSS 低分组, MIF 水平高于 PANSS 低分组($P < 0.05$),见表 3。

表 1 精神分裂症组与对照组 MCCB 比较(分, $\bar{x} \pm s$)Table 1 Comparison of MCCB between schizophrenia group and control group(score, $\bar{x} \pm s$)

Groups	n	Processing speed	Working memory	Speech learning	Visual learning	Reasoning and problem solving	Attention / vigilance	Social cognition
Schizophrenia group	80	31.45± 5.11	35.75± 8.14	31.54± 4.65	37.21± 3.76	40.64± 3.86	32.94± 4.98	37.53± 4.46
Control group	80	51.24± 5.83	48.75± 4.16	45.56± 3.88	48.41± 4.08	52.11± 4.54	49.82± 3.78	49.89± 4.87
t	-	22.832	12.720	20.706	18.055	17.216	24.149	16.741
P	-	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000

表 2 精神分裂症组与对照组血清 DCN、NRG-1、MIF 水平比较($\bar{x} \pm s$)Table 2 Comparison of serum levels of DCN, NRG-1 and MIF between schizophrenia group and control group ($\bar{x} \pm s$)

Groups	n	DCN(ng/mL)	NRG-1(pg/mL)	MIF(μ g/L)
Schizophrenia group	80	2.44± 0.83	8.52± 1.96	52.25± 11.84
Control group	80	5.43± 1.04	32.64± 8.55	30.56± 8.76
t	-	20.099	24.594	13.172
P	-	0.000	0.000	0.000

表 3 不同临床症状程度精神分裂症患者血清 DCN、NRG-1、MIF 水平比较($\bar{x} \pm s$)Table 3 Comparison of serum levels of DCN, NRG-1 and MIF in schizophrenic patients with different clinical symptoms($\bar{x} \pm s$)

Groups	n	DCN(ng/mL)	NRG-1(pg/mL)	MIF(μ g/L)
PANSS high score group	37	1.08± 0.55	5.48± 0.87	61.29± 7.33
PANSS low score group	43	3.61± 0.67	11.14± 1.02	44.47± 8.42
t	-	18.271	26.466	9.452
P	-	0.000	0.000	0.000

2.5 精神分裂症患者血清 DCN、NRG-1、MIF 水平与临床症状、认知功能的相关性

Pearson 相关性分析显示,精神分裂症患者血清 DCN、

NRG-1 水平与 PANSS 总分呈负相关,与 MCCB 各项得分呈正相关,MIF 水平与 PANSS 总分呈正相关,与 MCCB 各项得分呈负相关(均 $P < 0.05$),见表 4。

表 4 精神分裂症患者血清 DCN、NRG-1、MIF 水平与 PANSS、MCCB 的相关性

Table 4 Correlation of serum levels of DCN, NRG-1 and MIF with PANSS and MCCB in patients with schizophrenia

Relevant indexes	DCN		NRG-1		MIF	
	r	P	r	P	r	P
PANSS total score	-0.534	0.000	-0.588	0.000	0.625	0.000
Processing speed	0.512	0.000	0.545	0.000	-0.611	0.000
Working memory	0.504	0.000	0.523	0.000	-0.602	0.000
Speech learning	0.508	0.000	0.508	0.000	-0.618	0.000
Visual learning	0.488	0.000	0.511	0.000	-0.622	0.000
Reasoning and problem solving	0.514	0.000	0.524	0.000	-0.617	0.000
Attention / vigilance	0.522	0.000	0.542	0.000	-0.635	0.000
Social cognition	0.517	0.000	0.511	0.000	-0.612	0.000

3 讨论

精神分裂症是一种复杂的慢性精神系统疾病,近年来发病

率呈增高趋势,有流行病学分析显示,精神分裂症发病率占全部精神类疾病的 47.42%,且主要集中在青壮年、中老年人群,不仅影响了患者家庭也给社会带来了一定负担^[12]。精神分裂症

的临床症状复杂多样,不同患者表现出一定的异质性,但阳性症状、阴性症状及认知功能受损是精神分裂症的三大典型临床表现^[13]。PANSS 是评价精神系统症状的重要量表,本研究中精神分裂症患者 PANSS 总分为(77.18±13.57)分,患者均具有不同程度的阳性症状、阴性症状及一般精神病理症状。认知功能受损是精神分裂症患者的重要特征,也是造成患者工作和社会功能障碍的重要原因^[14]。本研究应用 MCCB 评估首发未服药精神分裂症患者和健康志愿者的认知功能,结果显示首发未服药精神分裂症患者在处理速度、工作记忆、言语学习、视觉学习、推理及问题解决、注意/警觉、社会认知方面均与健康志愿者存在一定的差距,表现出不同程度的认知功能障碍。

精神分裂症的病因和发病机制非常复杂,目前仍未完全明确,致使该病的治疗较为困难。近年来研究表明,脑组织损伤、炎症因子及神经信号通路异常等在精神分裂症的发生发展中起到了重要作用^[15,16]。DCN 是一种小分子蛋白聚糖。研究表明,DCN 可以通过与转化生长因子 β 结合,进而拮抗酪氨酸激酶作用,降低脑组织和神经系统的损伤^[17]。Du S 等报道,DCN 还可以通过影响丝裂原活化蛋白激酶信号转导通路及胰岛素样生长因子受体信号通路,维持突触传递、神经元分化和重塑等^[18]。研究表明 NRG-1 是各类细胞增殖、分化必需的生长因子,在神经元发育、生长、迁移和神经元修复中起到重要的作用^[19]。Law AJ 等首先报道 NRG-1 在啮齿动物海马、皮质、椎体神经元、小脑浦肯野细胞、高尔基细胞中大量表达,在中枢神经系统发育和可塑性中起到重要作用^[20]。Naqvi HA 等研究发现,帕金森患者和精神分裂症患者存在血清 NRG-1 水平降低,并认为 NRG-1 异常低表达与精神分裂症患者认知功能降低有密切联系^[21]。MIF 是一种重要的促炎因子,可在中枢神经系统中广泛表达^[22]。当机体受到内毒素、低氧、炎症、神经内分泌失调等因素影响时可生成 MIF,并促进巨噬细胞活化,加重神经元损伤^[23]。研究表明,人类的 MIF 基因主要位于 22q11.2 上,当 MIF 异常表达时可以增加精神疾病发病风险^[24]。本研究通过比较发现精神分裂症组血清 DCN、NRG-1 水平均低于对照组,MIF 水平高于对照组,提示 DCN、NRG-1、MIF 在精神分裂症发生中可能起到重要作用。分析原因如下:(1)血清 DCN 水平降低可能降低了机体对酪氨酸激酶的拮抗作用,影响了神经系统突触间信号传递和神经元重塑^[25];(2)且血清 DCN 水平降低可能减少了其对丝裂原活化蛋白激酶信号转导通路及胰岛素样生长因子受体信号通路的影响,进而影响了突触信号传递、神经元分化和重塑^[26];(3)NRG-1 水平降低影响了脑神经性系统的发育^[27];(4)MIF 水平升高促进巨噬细胞活化,加重神经元损伤^[28]。

本研究还对不同临床症状程度精神分裂症患者血清 DCN、NRG-1、MIF 水平进行了比较,结果显示血清 DCN、NRG-1、MIF 水平与首发未服药精神分裂症患者临床症状有一定联系,血清 DCN 及 NRG-1 低水平,MIF 高水平的首发未服药精神分裂症患者临床症状更重。进一步分析显示,首发未服药精神分裂症患者血清 DCN、NRG-1 水平与 PANSS 总分呈负相关,与 MCCB 各项得分呈正相关,MIF 水平与 PANSS 总分呈正相关,与 MCCB 各项得分呈负相关。提示临床上可以通过对首发未服药精神分裂症患者血清 DCN、NRG-1、MIF 水平的进行检测,从而为患者认知功能及临床症状的评估提供辅助,

也提示干预患者血清 DCN、NRG-1、MIF 水平可能成为首发未服药精神分裂症治疗的新方向。

综上所述,首发未服药精神分裂症患者血清 DCN、NRG-1、MIF 水平异常,且 DCN、NRG-1、MIF 与患者临床症状和认知功能受损有一定联系,DCN、NRG-1、MIF 可能在精神分裂症发生、发展中起到重要作用,通过检测患者血清 DCN、NRG-1、MIF 水平可能为其认知功能及临床症状的评估提供参考。

参考文献(References)

- [1] 赵子洲,莫焯,郑银佳,等.精神分裂症患者血清蛋白因子水平与 PANSS 评分的相关性及其临床意义[J].现代生物医学进展,2020,20(12): 2267-2270
- [2] Zamanpoor M. Schizophrenia in a genomic era: a review from the pathogenesis, genetic and environmental etiology to diagnosis and treatment insights[J]. Psychiatr Genet, 2020, 30(1): 1-9
- [3] Ramírez-Jirano LJ, Velasco-Ramírez SF, Pérez-Carranza GA, et al. Cytokines and nervous system: relationship with schizophrenia [J]. Rev Med Inst Mex Seguro Soc, 2019, 57(2): 107-112
- [4] Dai N, Jie H, Duan Y, et al. Different serum protein factor levels in first-episode drug-naive patients with schizophrenia characterized by positive and negative symptoms [J]. Psychiatry Clin Neurosci, 2020, 74(9): 472-479
- [5] 梁仕栋,徐彩霞,曾义雪,等.首发未用药精神分裂症患者血清核心蛋白多糖、胰岛素抵抗与炎症因子及认知损伤的关系分析[J].精神医学杂志,2019,32(6): 424-428
- [6] Mostaid MS, Lee TT, Chana G, et al. Elevated peripheral expression of neuregulin-1 (NRG1) mRNA isoforms in clozapine-treated schizophrenia patients[J]. Transl Psychiatry, 2017, 7(12): 1280
- [7] Leyton-Jaimes MF, Kahn J, Israelson A. Macrophage migration inhibitory factor: A multifaceted cytokine implicated in multiple neurological diseases[J]. Exp Neurol, 2018, 301(B): 83-91
- [8] Bora E, Akdede BB, Alptekin K. The relationship between cognitive impairment in schizophrenia and metabolic syndrome: a systematic review and meta-analysis[J]. Psychol Med, 2017, 47(6): 1030-1040
- [9] 中华医学会精神科分会. CCMD-3 中国精神障碍分类与诊断标准 [M]. 山东:山东科学技术出版社,2001: 125-127
- [10] 张作记. 行为医学量表手册[M]. 北京:中华医学电子音像出版社,2005: 355-359
- [11] 邹义壮,崔界峰,王健,等.精神分裂症认知功能成套测验中文版临床信度及效度的研究[J]. 中华精神科杂志,2009,42 (1): 29-33
- [12] 万强军,周旭,余军,等.浙江省宁海县 2012-2014 年精神专科医院病例流行病学分析[J]. 现代实用医学,2016,28(7): 946-947
- [13] Batinic B. Cognitive Models of Positive and Negative Symptoms of Schizophrenia and Implications for Treatment [J]. Psychiatr Danub, 2019, 31(2): 181-184
- [14] García Álvarez L, Gomar JJ, García-Portilla MP, et al. Cannabis use and cognitive impairment in schizophrenia and first-episode psychosis [J]. Adicciones, 2019, 31(2): 89-94
- [15] Bora E. Peripheral inflammatory and neurotrophic biomarkers of cognitive impairment in schizophrenia: a meta-analysis[J]. Psychol Med, 2019, 49(12): 1971-1979
- [16] Yolland COB, Phillipou A, Castle DJ, et al. Improvement of cognitive function in schizophrenia with N-acetylcysteine: A theoretical review[J]. Nutr Neurosci, 2020, 23(2): 139-148 (下转第 1050 页)

- with Lung Function, Inflammation, and Oxidative Stress in Chronic Obstructive Pulmonary Disease [J]. *Inflammation*, 2019, 42 (5): 1555-1560
- [16] Yang WK, Kim SH, Jung IC, et al. Effects of *Scutellaria baicalensis* Extract on Cigarette Smoke-Induced Airway Inflammation in a Murine Model of Chronic Obstructive Pulmonary Disease [J]. *J Med Food*, 2019, 22(1): 87-96
- [17] Xue T, Wei N, Xin Z, et al. Angiotensin-converting enzyme-2 over-expression attenuates inflammation in rat model of chronic obstructive pulmonary disease[J]. *Inhal Toxicol*, 2014, 26(1): 14-22
- [18] Xu H, Lu X. Inhaled Glucocorticoid with or without Tiotropium Bromide for Asthma-Chronic Obstructive Pulmonary Disease Overlap Syndrome[J]. *J Coll Physicians Surg Pak*, 2019, 29(3): 249-252
- [19] Liou JT, Lin CW, Tsai CL, et al. Risk of Severe Cardiovascular Events From Add-On Tiotropium in Chronic Obstructive Pulmonary Disease[J]. *Mayo Clin Proc*, 2018, 93(10): 1462-1473
- [20] Ogasawara T, Sakata J, Aoshima Y, et al. Bronchodilator Effect of Tiotropium via Respimat Administered with a Spacer in Patients with Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD) [J]. *Intern Med*, 2017, 56(18): 2401-2406
- [21] Bell CF, Coutinho AD, Farrelly E, et al. Clinical and economic outcomes associated with the use of fluticasone propionate 250?mcg and salmeterol 50 mcg combination versus tiotropium bromide 18?mcg as initial maintenance treatment for chronic obstructive pulmonary disease in managed care[J]. *J Med Econ*, 2018, 21(6): 629-638
- [22] 林泽晨, 吴旭萍, 林胜友. 加味麻杏石甘汤对放射性肺纤维化转化生长因子 β /Smad 信号通路调控的影响 [J]. *中华危重症医学杂志* (电子版), 2018, 11(6): 403-406
- [23] 刘永瑞, 于晶, 詹少锋. 加味麻杏石甘汤治疗社区获得性肺炎风湿邪热壅肺证临床研究[J]. *新中医*, 2019, 51(8): 78-81
- [24] 王媛媛, 吴旭萍, 林胜友. 加味麻杏石甘汤对 EMT 过程中 ERK/GSK3 β /snail 信号通路的调控作用探讨 [J]. *浙江临床医学*, 2019, 21(1): 7-9
- [25] 宋锦萍, 唐雪骁, 杨莹莹, 等. 加味麻杏石甘汤对支原体肺炎患儿中医证候积分及血清 CRP 水平的影响 [J]. *贵州医药*, 2018, 42(8): 952-954
- [26] 张怡, 伏小琳, 刘博, 等. 加味麻杏石甘汤治疗重症肺炎的临床疗效及其对肺功能、HMGB1 水平的影响 [J]. *世界中医药*, 2018, 13 (9): 2237-2240
- [27] Celik H, Akpinar S, Karabulut H, et al. Evaluation of IL-8 nasal lavage levels and the effects of nasal involvement on disease severity in patients with stable chronic obstructive pulmonary disease [J]. *Inflammation*, 2015, 38(2): 616-622
- [28] Ding GZ, Li WS. The expressions and significance of APN, D-D, IL-17 and hs-CRP in patients with acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease[J]. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*, 2018, 22 (19): 6463-6468
- [29] Barnes PJ. Inflammatory mechanisms in patients with chronic obstructive pulmonary disease [J]. *J Allergy Clin Immunol*, 2016, 138 (1): 16-27
- [30] 孟玉凤, 杜建超, 冯泽灵, 等. 加味麻杏石甘汤治疗慢性阻塞性肺疾病急性加重的机制研究 [J]. *北京中医药大学学报*, 2018, 41(1): 45-52

(上接第 1154 页)

- [17] Begum G, O'Neill J, Chaudhary R, et al. Altered Decorin Biology in Proliferative Vitreoretinopathy: A Mechanistic and Cohort Study[J]. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2018, 59(12): 4929-4936
- [18] Du S, Shao J, Xie D, et al. Decorin inhibits glucose-induced lens epithelial cell apoptosis via suppressing p22phox-p38 MAPK signaling pathway[J]. *PLoS One*, 2020, 15(4): 0224251
- [19] Kronenberg J, Merkel L, Heckers S, et al. Investigation of Neuregulin-1 and Glial Cell-Derived Neurotrophic Factor in Rodent Astrocytes and Microglia[J]. *J Mol Neurosci*, 2019, 67(3): 484-493
- [20] Law AJ, Shannon Weickert C, Hyde TM, et al. Neuregulin-1 (NRG-1) mRNA and protein in the adult human brain [J]. *Neuroscience*, 2004, 127(1): 125-136
- [21] Naqvi HA, Huma S, Waseem H, et al. Association between a single nucleotide polymorphism in neuregulin-1 and schizophrenia in Pakistani patients[J]. *J Pak Med Assoc*, 2018, 68(5): 747-752
- [22] Hertelendy J, Reumuth G, Simons D, et al. Macrophage Migration Inhibitory Factor - A Favorable Marker in Inflammatory Diseases[J]. *Curr Med Chem*, 2018, 25(5): 601-605
- [23] Petralia MC, Battaglia G, Bruno V, et al. The Role of Macrophage Migration Inhibitory Factor in Alzheimer's Disease: Conventionally Pathogenetic or Unconventionally Protective[J]. *Molecules*, 2020, 25 (2): 291
- [24] Zhang S, Zhao J, Zhang Y, et al. Upregulation of MIF as a defense mechanism and a biomarker of Alzheimer's disease [J]. *Alzheimers Res Ther*, 2019, 11(1): 54
- [25] Esmaeili M, Berry M, Logan A, et al. Decorin treatment of spinal cord injury[J]. *Neural Regen Res*, 2014, 9(18): 1653-1656
- [26] Minor KH, Bournat JC, Toscano N, et al. Decorin, erythroblastic leukaemia viral oncogene homologue B4 and signal transducer and activator of transcription 3 regulation of semaphorin 3A in central nervous system scar tissue[J]. *Brain*, 2011, 134(4): 1140-1155
- [27] Alizadeh A, Dyck SM, Kataria H, et al. Neuregulin-1 positively modulates glial response and improves neurological recovery following traumatic spinal cord injury[J]. *Glia*, 2017, 65(7): 1152-1175
- [28] Wang X, Ma S, Wu H, et al. Macrophage migration inhibitory factor mediates peripheral nerve injury-induced hypersensitivity by curbing dopaminergic descending inhibition [J]. *Exp Mol Med*, 2018, 50(2): 445