

综述

精神分裂症患者认知功能的神经免疫机制及非典型抗精神病药物对其影响的研究进展

王丹丹，张晨

上海交通大学医学院附属精神卫生中心生化研究室，上海 200030

[摘要] 非典型抗精神病药物克服传统抗精神病药物严重的泌乳素升高和锥体外系不良反应，成为目前精神科的一线用药。研究发现非典型抗精神病药物可调节患者的免疫炎症状态，影响患者的认知功能，而越来越多证据表明神经免疫紊乱可能损害患者认知功能。该文就精神分裂症患者认知功能的神经免疫机制及非典型抗精神病药物对其影响的研究进展作一综述。

[关键词] 抗精神病药物；认知功能；精神分裂症；神经免疫

[DOI] 10.3969/j.issn.1674-8115.2019.07.019 **[中图分类号]** R749.3 **[文献标志码]** A

Research progress of neuroimmune mechanisms of cognitive function in schizophrenia and effect of atypical antipsychotic drugs on it

WANG Dan-dan, ZHANG Chen

Department of Biochemistry, Shanghai Mental Health Center, Shanghai Jiao Tong University School of Medicine, Shanghai 200030, China

[Abstract] Atypical antipsychotic drugs have overcome the serious prolactin elevation and extrapyramidal symptoms of typical antipsychotic drugs, and become the first-line treatment for psychiatry. Studies have found that atypical antipsychotic drugs can modulate the immune inflammatory state of patients and affect their cognitive function, and there is increasing evidence suggesting that neuroimmune disorders may impair cognitive function in schizophrenia. This article reviews the progress of neuroimmune mechanisms of cognitive function in schizophrenia and the effect of atypical antipsychotic drugs on it.

[Key words] antipsychotics; cognitive function; schizophrenia; neuroimmune

精神分裂症 (schizophrenia, SCZ) 是一组病因未明、预后较差的疾病，其生物学机制十分复杂，主要表现为认知、情感、行为、社会功能等多方面的障碍，以及精神活动与环境的不协调^[1]。其中，认知功能障碍是 SCZ 独立的核心症状和持久症状，是造成 SCZ 患者功能性残疾的主要原因^[2]。至少 85% 的 SCZ 患者存在持久而严重的认知功能损害，并且在精神病性症状出现前认知功能损害已很明显，其严重性预示治疗依从性较差，而且会增加患者的复发风险^[3]。认知功能障碍的出现不仅影响患者的生活质量及日常功能，而且是影响患者康复、回归社会的重要因素，

可能比 SCZ 主要症状（如幻觉和妄想）对患者的影响更为严重。因此，改善认知功能是 SCZ 患者功能恢复的关键因素。大量研究证实，SCZ 相关认知功能损害 (cognitive impairments associated with schizophrenia, CIAS) 是各种功能受损的结果^[4]。CIAS 的生物学机制十分复杂，免疫学的改变可能对其进行重要作用^[5]。目前，SCZ 的治疗以抗精神病药物 (antipsychotic drugs, AP) 为主。AP 主要包括典型抗精神病药物 (typical antipsychotics, TAPs) 和非典型抗精神病药物 (atypical antipsychotics, AAPs)。TAPs 可导致严重的泌乳素升高及椎体外系不良反应，妨碍患者的正

[基金项目] 国家自然科学基金 (81471358)；上海市科学技术委员会西医引导类项目 (14411969000)；上海市教育委员会高峰高原学科建设计划 (20152530)；上海市卫生与计划生育委员会科研项目 (201540029) (National Nature Science Foundation of China, 81471358; Western Medicine Guide Project of Shanghai Municipal Commission of Science and Technology, 14411969000; Shanghai Municipal Education Commission—Gaofeng Clinical Medicine Grant Support, 20152530; Foundation of Shanghai Municipal Commission of Health and Family Planning, 201540029)。

[作者简介] 王丹丹 (1994—)，女，硕士生；电子信箱：wangdan_630@163.com。

[通信作者] 张晨，电子信箱：zhangchen645@gmail.com。



常社会能力,进一步加重SCZ患者的认知障碍。而AAPs具有作用谱广、疗效与安全性好、用药后患者的生活质量较高等优点,成为治疗SCZ的一线用药。此外,AAPs可调节神经炎症包括外周炎症,对认知功能的影响较明显。本文从神经免疫学角度,就AAPs对认知功能的影响及其机制的研究进行综述。

1 小胶质细胞、细胞因子的改变与SCZ

SCZ患者存在外周以及脑内炎症反应的激活及免疫系统的失调,提示神经炎症可能是SCZ复杂发病机制的一个重要方面。中枢神经系统炎症反应主要涉及小胶质细胞的激活,以及脑内细胞因子的表达调节。小胶质细胞是大脑固有的巨噬细胞,主要参与中枢神经系统先天免疫;参与一系列中枢神经系统防御过程,如介导炎症、直接对抗感染和通过吞噬作用清除细胞碎片^[6],这些作用是通过合成细胞因子以及上/下调各种细胞表面受体表达实现的。然而,小胶质细胞过度激活,释放具神经毒性的活性氧,与进行性神经变性过程有关^[7]。已经证实,小胶质细胞活化与包括SCZ在内的一系列精神疾病有关^[8],SCZ患者的认知障碍症状也与炎症标志物的增加有关。一项有关尸脑研究的meta分析^[9]结果表明,SCZ患者脑中小胶质细胞和促炎基因表达明显增加,并且这种效应可能在大脑的某些区域如颞叶皮层更明显。Purves-Tyson等^[10]的实验发现,约50%的SCZ患者中脑炎症标志物升高,包括白介素-1β(interleukin-1β, IL-1β)、IL-6、肿瘤坏死因子-α(tumor necrosis factor-α, TNF-α)。该结果表明,促炎细胞因子的增加延伸到中脑区域,并可能引起多巴胺功能失调,进而导致患者神经病理学变化。由于小胶质细胞在介导和调节中枢神经系统炎症过程中的多重作用,其对CIAS的作用不言而喻。但行为和认知异常可以在没有小胶质细胞改变的情况下出现^[11]。

2 SCZ认知功能的免疫炎症机制

SCZ中激活的炎症反应系统的影响可能会扩展到与疾病相关的认知障碍。越来越多的证据^[12]表明,小胶质细胞过度激活、细胞因子分泌失常与SCZ患者较差的认知功能有关。

小胶质细胞的活化可导致中枢尿氨酸途径相关催化酶表达的改变,最终导致犬尿喹啉酸(kynurenic acid, KYNA)水平升高。KYNA是一种有效的内源性N-甲基-D-天冬氨酸(N-methyl-D-aspartic acid, NMDA)受

体拮抗剂^[13]。NMDA受体的谷氨酸能信号受损通常与SCZ有关,特别是与疾病相关的认知症状有关。除了对NMDA受体信号转导的影响外,KYNA还可抑制烟碱型乙酰胆碱受体(nicotinic acetylcholine receptor, nAChR)信号传递^[14]。nAChR信号转导对CIAS的作用表明,KYNA过度产生对nAChR的抑制可能是中枢炎症的激活反应和出现认知障碍之间的神经免疫学联系。Elmore等^[15]使用集落刺激因子-1受体诱导老年小鼠小胶质细胞清除以及再增殖,用新的小胶质细胞取代老化的小胶质细胞,发现小鼠的认知功能有明显的改善。这项实验结果提示小胶质细胞的置换可能为治疗认知障碍提供一个新的途径。

啮齿动物模型中的分子研究^[16]证实,促炎细胞因子可以对各种形式的突触可塑性产生明显影响,而突触可塑性被认为是学习和记忆产生的主要神经元基础。因此,通过调节突触的结构和功能,促炎因子分泌异常可引起动物认知障碍。事实上,有研究^[17-18]表明促炎细胞因子与特定的神经递质系统和受体有着直接的交互作用,如IL-1β信号系统和NMDA受体复合物在许多认知过程中起关键作用。

较差的认知功能与血中炎症过程的激活似乎也有关联。Weickert等^[19]发现,SCZ患者外周血中可溶性细胞黏附分子-1(soluble intercellular adhesion molecule-1, sICAM-1)的表达明显升高;sICAM-1是细胞黏附分子的裂解产物,能够使白细胞迁移到组织(包括大脑);在SCZ患者中,sICAM-1与即时言语记忆、延迟言语记忆、抽象推理和处理速度呈负相关。Dickerson等^[20]发现SCZ患者血清C反应蛋白(C reactive protein, CRP)升高与认知障碍的严重程度有关,而与精神症状无关;但CRP与认知障碍之间联系的机制尚不明确,可能与中枢神经系统血管内发生的炎症过程有关。一项前瞻性研究^[21]在大量老年人样本中发现,认知障碍与炎症水平呈正相关;同时发现与无代谢综合征的老年人($n=1\,616$)相比,有代谢综合征的老年人($n=1\,016$)更易出现认知障碍(26% vs 21%);炎症与代谢综合征对认知功能损害的影响有统计学意义。小胶质细胞活化和细胞因子水平(包括外周血炎症)的变化与认知障碍的出现有密切联系,其机制是多方面的,需进一步研究,这对于认知障碍的治疗十分重要。

3 AAPs对神经免疫系统的影响及机制

AAPs是精神科临床治疗应用较广泛的药物之一。常



用的 AAPs 包括氯氮平、奥氮平、利培酮、阿立哌唑等。与传统的 TAPs 相比, 其不良反应少、疗效好。并且, AAPs 具有抗炎作用, 能够抑制小胶质细胞产生促炎细胞因子, 调节细胞因子水平。

在经脂多糖 (lipopolysaccharide, LPS) 处理的小鼠血清中, 氯氮平、奥氮平和利培酮可抑制促炎因子如 TNF- α 和 IL-6 的产生, 并且明显增加抗炎因子 IL-10 的产生^[22]。此外, 氯氮平能够减轻 LPS 诱导的小胶质细胞活化, 减少过氧化物、活性氧的产生^[23]。Jeon 等^[24]的体外实验证明, 氯氮平的这一抗炎机制可能是通过抑制蛋白激酶 B 从而阻碍 LPS 诱导核因子- κ B (nuclear factor- κ B, NF- κ B) 活化实现的。并且在体外, 氯氮平可通过增强 IL-1 受体拮抗剂的产生发挥免疫抑制作用^[25]。利培酮可抑制一氧化氮的产生以及干扰素- γ 活化的微胶质细胞 (6-3 克隆型) 产生促炎细胞因子^[26]。阿立哌唑可抑制炎症基因如环氧合酶-2 (COX-2)、TNF- α 的 mRNA 表达水平; 其机制为抑制转录激活因子 AP-1 和 NF- κ B 通路, 从而抑制革兰阳性菌引起的炎症反应^[27]。另外, IL-6 已被认为是一系列大脑自身免疫性 / 炎症性疾病主要的病因和治疗靶点。Venugopal 等^[28]的研究发现, 未接受药物治疗的 SCZ 患者中存在 IL-6 基因启动子甲基化低下, 通过给予 AP 可逆转这种甲基化低下的状态。另有研究^[29]提示, 部分精神药物 (喹硫平、氯胺酮、氯米帕明) 可能与 SCZ 患者外周血轻度炎症升高有关, 而其他精神药物 (主要为 AAPs) 可能与外周血炎症降低有关; 并且, 在该研究中, 阿立哌唑的抗炎特性只在女性中出现, 这表明阿立哌唑可能对 SCZ 女性的外周炎症有保护作用; 其发挥抗炎作用的机制有待于进一步阐明, 例如是否与性激素有关。帕利哌酮可激活代偿性转录因子 NRF2 (nuclear factor E2-related factor-2) 抗氧化和过氧化物酶体增殖物受体抗炎通路, 刺激小胶质细胞向 M2 型抗炎谱的极化, 发挥抗炎作用^[30]。综上, AAPs 的抗炎作用可能是其多受体作用之外的另一药理作用机制。但不同 AAPs 的抗炎作用机制不同, 主要为作用于小胶质细胞, 或者直接作用于其分泌的细胞因子。

然而, Calevro 等^[31]在大鼠中发现奥氮平组脂肪组织的 IL-6 显著高于对照组, 并且奥氮平组的巨噬细胞增多。这一结果可能与长期使用奥氮平引起代谢综合征, 从而引起大鼠脂肪组织的免疫活性增强有关。Zhang 等^[32]也得出了类似的结论: 奥氮平组下丘脑及脂肪组织中的促炎介质 IL-6、TNF- α 、IL-1 β 的相关 mRNA 表达增强。可见, 长期的 AAPs 使用所引起的代谢不良反应如体质量增加、肥胖、血脂异常等可加重 SCZ 免疫反应。

目前, 对于 AAPs 对中枢炎症的作用有 2 种观点: 一方面, 通过多种机制作用于小胶质细胞发挥中枢抗炎特性; 而另一方面, 长期使用 AAPs 而引起的代谢综合征会加重炎症反应。

4 AAPs 对认知功能的影响及其神经免疫机制

由于 AAPs 对中枢炎症反应的双重性, 其对认知功能的影响也存在 2 种观点。

Arous 等^[33]认为, AAPs 在改善认知功能方面明显优于 TAPs; 并且, 在 AAPs 中, 利培酮比奥氮平在神经认知改善方面有更明显的作用。事实上, 在 SCZ 中, 利培酮似乎与注意力 / 警惕、言语学习和记忆、推理和解决问题以及精神运动功能等领域的功能改善有关^[34]。但另有研究^[35]提示, 奥氮平与利培酮对认知功能的改善作用没有差异, 并且不同 AAPs 对患者认知功能影响的差异微乎其微。Liu 等^[36]发现, 低剂量长期使用 MK-801 治疗可使动物的物体识别记忆和反向学习受损, 而这些认知缺陷可以通过奥氮平治疗部分逆转。产前暴露于母体免疫激活的成年小鼠中存在 Toll 受体-3 (TLR-3) 的激活, 妊娠期 TLR-3 激活能抑制鼠类后代皮层神经发生、突触传递, 最终导致行为异常^[30]; 在治疗剂量相当的情况下, 帕利哌酮能够阻断这些实验诱导损伤, 从而发挥潜在的细胞保护活性。如前所述, AAPs 可明显增加 IL-10 的产生, IL-10 在大脑中过度表达已经被证明可以防止在特定的动物模型中出现多种行为功能障碍^[37]。聚肌胞苷酸 [poly (I:C)] 给药剂量依赖性反应是诱发与 SCZ 相关的工作记忆缺陷的重要因素^[38], 而阿立哌唑可阻断促炎细胞因子, 抑制 poly (I:C) 处理的小胶质细胞炎症反应^[39], 改善这一缺陷。另外, AAPs 的联合用药可能有利于改善 SCZ 患者的认知功能: 阿立哌唑和奥氮平联合治疗显著改善多项认知和精神运动参数, 如注意、知觉、语言记忆、思维和处理以及操作速度^[40]; 帕利哌酮和奥氮平的联合使用能改善某些认知和心理运动参数, 如注意力、知觉和语言记忆^[41]。

本研究团队前期研究^[42]发现, 长期使用奥氮平单一治疗的 SCZ 患者中, 伴代谢综合征患者认知障碍更加显著; 表明奥氮平诱导的代谢综合征可能是 SCZ 患者认知功能, 尤其是注意力和记忆恶化的一个重要原因, 可能机制是奥氮平所致脑源性神经营养因子和 TNF- α 相互作用形成的。事实上, 代谢综合征与炎症的发生密切相关^[43], 患有 SCZ 和代谢综合征的患者白细胞总数、炎症标志物



和脂肪因子水平显著升高。因此，改善长期使用 AAPs 所引起的代谢不良反应成为提高 SCZ 患者认知功能的关键。

目前，AAPs 对 SCZ 患者认知功能的作用是有争议的，且其中的机制尚未完全阐明。中枢神经系统炎症反应机制也只是其中的一个方面。综上，AAPs 在改善认知方面存在着巨大的潜能，不同 AAPs 对认知功能的影响机制也不同。如果能克服其长期使用所引起的代谢不良反应及其对认知功能的损害，这一作用将更为突出。

5 总结与展望

在 SCZ 中，抑制过度激活的炎症反应可能提供一个有前途的神经免疫靶点来治疗多种精神病理症状，包括那些与 SCZ 的认知障碍相关的症状。许多研究证明 AAPs 对中枢系统炎症反应有抑制作用，其确切机制尚不清楚。进一步探索这一机制可能为改善 SCZ 相关的情感、情绪、社交和认知功能受损症状的治疗开辟新的途径。但 AAPs 长期用药所致的代谢反应与炎症的发生密切相关，并且会加重 SCZ 的认知障碍。目前，AAPs 对认知功能的影响仍存在争议，仍需进一步研究。

参·考·文·献

- [1] Kuperberg G, Heckers S. Schizophrenia and cognitive function[J]. *Curr Opin Neurobiol*, 2000, 10(2): 205-210.
- [2] Elvevag B, Goldberg TE. Cognitive impairment in schizophrenia is the core of the disorder[J]. *Crit Rev Neurobiol*, 2000, 14(1): 1-21.
- [3] Burton SC. Strategies for improving adherence to second-generation antipsychotics in patients with schizophrenia by increasing ease of use[J]. *J Psychiatr Pract*, 2005, 11(6): 369-378.
- [4] Green MF, Kern RS, Braff DL, et al. Neurocognitive deficits and functional outcome in schizophrenia: are we measuring the "right stuff"? [J]. *Schizophr Bull*, 2000, 26(1): 119-136.
- [5] Anders S, Kinney DK. Abnormal immune system development and function in schizophrenia helps reconcile diverse findings and suggests new treatment and prevention strategies[J]. *Brain Res*, 2015, 1617: 93-112.
- [6] Cowan M, Petri WA Jr. Microglia: immune regulators of neurodevelopment[J]. *Front Immunol*, 2018, 9: 2576.
- [7] Block ML, Zecca L, Hong JS. Microglia-mediated neurotoxicity: uncovering the molecular mechanisms[J]. *Nat Rev Neurosci*, 2007, 8(1): 57-69.
- [8] Kahn RS, Sommer IE. The neurobiology and treatment of first-episode schizophrenia[J]. *Mol Psychiatry*, 2015, 20(1): 84-97.
- [9] van Kesteren CF, Gremmels H, De Witte LD, et al. Immune involvement in the pathogenesis of schizophrenia: a meta-analysis on postmortem brain studies[J]. *Transl Psychiatry*, 2017, 7(3): e1075.
- [10] Purves-Tyson T, Rothmond D, Weickert CS. Inflammatory cytokines are elevated in the midbrain in schizophrenia[J]. *Schizophr Bull*, 2018, 44: S64.
- [11] Giovanoli S, Weber-Stadlbauer U, Schedlowski M, et al. Prenatal immune activation causes hippocampal synaptic deficits in the absence of overt microglia anomalies[J]. *Brain Behav Immun*, 2016, 55: 25-38.
- [12] Patel RA, Goddu S, Mohite S, et al. NIH toolbox cognition battery test is negatively correlated with various plasma cytokines like IMP, IL-6, IFN- γ and IL-10 in patients with schizophrenia[J]. *Biol Psychiatry*, 2016, 79(9): 364S.
- [13] Wonodi I, Schwarz R. Cortical kynurenic pathway metabolism: a novel target for cognitive enhancement in Schizophrenia[J]. *Schizophr Bull*, 2010, 36(2): 211-218.
- [14] Hilmas C, Pereira EF, Alkondon M, et al. The brain metabolite kynurenic acid inhibits α 7 nicotinic receptor activity and increases non- α 7 nicotinic receptor expression: physiopathological implications[J]. *J Neurosci*, 2001, 21(19): 7463-7473.
- [15] Elmoro MRP, Hohsfield LA, Kramár EA, et al. Replacement of microglia in the aged brain reverses cognitive, synaptic, and neuronal deficits in mice[J]. *Aging Cell*, 2018, 17(6): e12832.
- [16] Bauer S, Kerr BJ, Patterson PH. The neurotropic cytokine family in development, plasticity, disease and injury[J]. *Nat Rev Neurosci*, 2007, 8(3): 221-232.
- [17] Gardoni F, Boraso M, Zianni E, et al. Distribution of interleukin-1 receptor complex at the synaptic membrane driven by interleukin-1 β and NMDA stimulation[J]. *J Neuroinflamm*, 2011, 8(1): 14.
- [18] Lynch MA. Long-term potentiation and memory[J]. *Physiol Rev*, 2004, 84(1): 87-136.
- [19] Weickert T, Cai H, O'donnell M, et al. ICAM-1 is increased in brain and peripheral levels of soluble ICAM-1 is related to cognitive deficits in schizophrenia[J]. *Schizophr Bull*, 2018, 44: S73-S74.
- [20] Dickerson F, Stallings C, Origoni A, et al. C-reactive protein is associated with the severity of cognitive impairment but not of psychiatric symptoms in individuals with schizophrenia[J]. *Schizophr Res*, 2007, 93(1-3): 261-265.
- [21] Yaffe K, Kanaya A, Lindquist K, et al. The metabolic syndrome, inflammation, and risk of cognitive decline[J]. *JAMA*, 2004, 292(18): 2237-2242.
- [22] Sugino H, Futamura T, Mitsumoto Y, et al. Atypical antipsychotics suppress production of proinflammatory cytokines and up-regulate interleukin-10 in lipopolysaccharide-treated mice[J]. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*, 2009, 33(2): 303-307.
- [23] Hu X, Zhou H, Zhang D, et al. Clozapine protects dopaminergic neurons from inflammation-induced damage by inhibiting microglial overactivation[J]. *J Neuroimmune Pharmacol*, 2012, 7(1): 187-201.
- [24] Jeon S, Kim SH, Shin SY, et al. Clozapine reduces Toll-like receptor 4/NF- κ B-mediated inflammatory responses through inhibition of calcium/calmodulin-dependent Akt activation in microglia[J]. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*, 2018, 81: 477-487.
- [25] Song C, Lin A, Kenis G, et al. Immunosuppressive effects of clozapine and haloperidol: enhanced production of the interleukin-1 receptor antagonist[J]. *Schizophr Res*, 2000, 42(2): 157-164.
- [26] Kato T, Monji A, Hashioka S, et al. Risperidone significantly inhibits interferon- γ -induced microglial activation *in vitro*[J]. *Schizophr Res*, 2007, 92(1-3): 108-115.
- [27] Yoo S, Kim MY, Cho JY. Syk and Src-targeted anti-inflammatory activity of aripiprazole, an atypical antipsychotic[J]. *Biochem Pharmacol*, 2018, 148: 1-12.
- [28] Venugopal D, Shivakumar V, Subbanna M, et al. Impact of antipsychotic treatment on methylation status of interleukin-6 [IL-6] gene in Schizophrenia[J]. *J Psychiatr Res*, 2018, 104: 88-95.
- [29] Fond G, Resseguier N, Schürhoff F, et al. Relationships between low-grade peripheral inflammation and psychotropic drugs in schizophrenia: results from the national FACE-SZ cohort[J]. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci*, 2018, 268(6): 541-553.
- [30] Meyer U. Prenatal poly(i: C) exposure and other developmental immune activation models in rodent systems[J]. *Biol Psychiatry*, 2014, 75(4): 307-315.
- [31] Calevro A, Coté MC, Natesan S, et al. Effects of chronic antipsychotic drug exposure on the expression of translocator protein and inflammatory markers in rat adipose tissue[J]. *Psychoneuroendocrinology*, 2018, 95: 28-33.
- [32] Zhang Q, He M, Deng C, et al. Effects of olanzapine on the elevation of macrophage infiltration and pro-inflammatory cytokine expression in female rats[J]. *J Psychopharmacol*, 2014, 28(12): 1161-1169.
- [33] Arous A, Chebbi W, Mrizak J, et al. Effects of atypical and conventional antipsychotics on cognition in schizophrenia[J]. *Eur Neuropsychopharmacol*, 2016, 26: S347-S348.
- [34] Nuechterlein KH, Subotnik KL, Ventura J, et al. Long-acting injectable risperidone and medication adherence enhance cognition and work functioning after a first psychotic episode[J]. *Schizophr Bull*, 2013, 39: S347.

- [35] Li H, Kong L, Shen Q, et al. Effects of second-generation antipsychotic medications treatment: cognitive improvement in Chinese patients with schizophrenia[J]. Int J Clin Exp Med, 2017, 10(2): 3600-3605.
- [36] Liu X, Li J, Guo C, et al. Olanzapine reverses MK-801-induced cognitive deficits and region-specific alterations of NMDA receptor subunits[J]. Front Behav Neurosci, 2018, 11: 260.
- [37] Meyer U, Murray PJ, Urwyler A, et al. Adult behavioral and pharmacological dysfunctions following disruption of the fetal brain balance between pro-inflammatory and IL-10-mediated anti-inflammatory signaling[J]. Mol Psychiatry, 2008, 13(2): 208-221.
- [38] Meyer U, Feldon J. To poly(I: C) or not to poly(I: C): advancing preclinical schizophrenia research through the use of prenatal immune activation models[J]. Neuropsychopharmacology, 2012, 62(3): 1308-1321.
- [39] Sato-Kasai M, Kato TA, Ohgida M, et al. Aripiprazole inhibits polyI: C-induced microglial activation possibly via TRPM7[J]. Schizophr Res, 2016, 178(1-3): 35-43.
- [40] Ninomiya Y, Miyamoto S, Tenjin T, et al. Effect of aripiprazole on cognitive function and functional capacity in antipsychotic-naïve first-episode schizophrenia: first report[J]. Int J Neuropsychopharmacol, 2014, 17: 102.
- [41] Mayabhatte M, Badar V, Somani A. Cognitive and psychomotor effects of adjunctive aripiprazole or paliperidone in patients of schizophrenia receiving olanzapine: a double blind placebo controlled clinical study[J]. Basic Clin Pharmacol Toxicol, 2014, 115: 182-183.
- [42] Zhang C, Fang X, Yao P, et al. Metabolic adverse effects of olanzapine on cognitive dysfunction: a possible relationship between BDNF and TNF- α [J]. Psychoneuroendocrinology, 2017, 81: 138-143.
- [43] Mori N, McEvoy JP, Miller BJ. Total and differential white blood cell counts, inflammatory markers, adipokines, and the metabolic syndrome in phase I of the clinical antipsychotic trials of intervention effectiveness study[J]. Schizophr Res, 2015, 169(1-3): 30-35.

[收稿日期] 2019-01-10

[本文编辑] 吴 洋

学术快讯

2019 年全国医学教学学术年会暨医学课程与教学方法改革研修班成功举办

2019 年全国医学教学学术年会暨医学课程与教学方法改革研修班于 2019 年 7 月 5 日—9 日在上海交通大学医学院举行。此次会议旨在共同探讨医学教育和医学人才成长规律，探索医教相长的好做法和新机制，加快构建具有中国特色的医学人才培养体系，为持续提升医疗卫生服务能力和平水平、更好地服务健康中国提供有力支撑。来自全国各地 25 个省市的两百余位教师参加了学习和交流。

本次年会的主题报告分为 5 个板块。在“国家级教学名师特邀报告”板块中，上海交通大学郭晓奎教授、林志新教授，中山大学王庭槐教授，吉林大学滕利荣等 4 位“国家级教学名师”分别做了题为“教师的责任与发展”“精益求精上好课”“‘激越四段式教学’的建立和实践”“新时代实验教学改革与教学成果凝练”的报告，从教师、课堂教学方法、实验教学改革等方面讲述理念、经验和成果；在“教学能手示范课”板块中，上海交通大学刘畅、乐飞、贺明和复旦大学熊祖泉等 4 位“上海市教学能手”称号获得者与大家分享了基础医学教学和临床医学教学的教学设计、课程思政，并进行了示范性讲课的展示；在“实践教学论坛”板块中，校内外专家分别从实验教学的信息化改革、金课建设、实验室建设、实验教学体系构建等方面做了精彩的分享和交流；在“课程体系与评价”板块中，教师们对上海交通大学医学院医学整合课程、成果导向教育，以及可信赖的专业行为（EPA）评估体系、电子档案（ePortfolio）评估体系、Mini-CEX&DOPS 等形成性评价模式进行了深入了解；在“教与学的艺术”板块中，教师们对医学课程与教学方法，如“真正”的课程、课程导图、大班教学、小班教学、自主学习、基于探究的教学方法、e-Learning、课程的评估等方面进行了深入的探讨。

同时，研修班还开设了基础与临床免疫整合课程实施与改革研讨会、实验教学研讨交流会、微格教学工作坊等分会场，以及上海交通大学医学院院史馆的参观实践。教师们纷纷反馈，此次医学教学学术年会充实而高效，既有大政方向，又有落地措施，内容丰富多彩，实用性、指导性强，不仅学到了教学实践技巧，更提高了教学研究水平。

