

烟酸皮肤潮红反应在精神疾病中的研究进展

张玲 蒋萍 袁廉 张静 王双双

【摘要】近年来，烟酸皮肤潮红反应在各种精神疾病中的研究不断增多，故对烟酸皮肤反应在精神病高危人群、精神分裂症、抑郁症和双相情感障碍患者的检测方法、研究结果和潜在机制进行总结。

【关键词】烟酸皮肤反应；精神分裂症；精神病临床高危人群；抑郁症；双相情感障碍

【中图分类号】R749 【文献标识码】A 【文章编号】1673-2952(2025)05-0008-04

烟酸是存在于动植物和食物中的一种水溶性B族维生素，即维生素B3，被认为是神经元发育和存活的关键物质^[1]。烟酸甲酯水溶液(methyl nicotinate, AMN)接触皮肤后会出现局部皮肤潮红的现象。原因是烟酸与表皮朗格汉斯细胞中的G蛋白偶联受体109A结合后会激活磷脂酶A2(phospholipase A2, PLA2)，激活的PLA2会将膜磷脂上的花生四烯酸水解成游离的花生四烯酸，游离的花生四烯酸在环氧合酶的作用下生成前列腺素D2和前列腺素E2，两者可诱导毛细血管扩张，导致皮肤出现暂时性发红和水肿。烟酸皮肤潮红反应是一种无创的检测方法，在精神疾病中有潜在的辅助诊断作用。近年来烟酸皮肤潮红反应不仅在精神分裂症中研究增多，而且在抑郁症和双相情感障碍中也有相应研究，故本文对皮肤烟酸反应在精神疾病中的研究进行综述。

一、烟酸皮肤潮红反应的评估方法

1 目测法

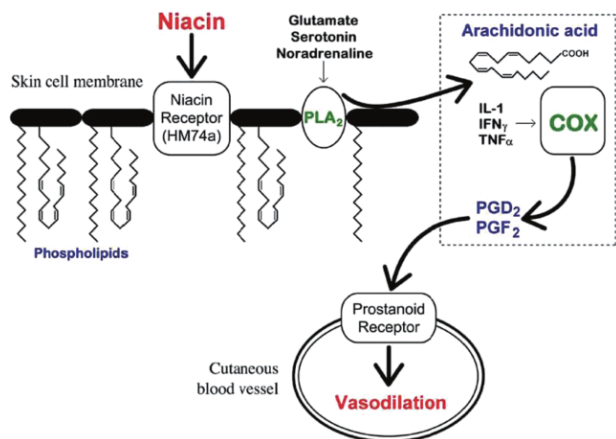
这种方法的优点是最常用、简单、快捷。缺点是很难标准化，结果依赖评估人员的主观观察，评分变异度较高。Ward等人提出4分制的评判标准：无皮肤反应为0分；红斑小于贴片区域面积为1分；红斑等于贴片区域面积为2分；红斑大于贴片区域面积同时有水肿为3分^[2]。Smesney提出7分制：无皮肤反应为1分；红斑汇合度小于贴片面积的50%为2分；轻度发红+红斑汇合度大于贴片面积的50%为3分；中度发红+整个贴片区域均有红斑，同时伴有水肿为4分；扩散的红斑或不伴水肿为5分；整个贴片区域可见的水肿为6分；可见的水肿开始扩散或者水肿大于原始的贴片区域为7分^[3]。

2 激光多普勒血流仪

Messamore首次使用激光多普勒血流仪来评定烟酸的皮肤反应强度，比目测法更加准确、具体化。缺点是操作比较复杂。激光多普勒血流仪测量的是前臂基础血流量和应用烟酸甲酯水溶液后血流量的差值，血流量变化为纵坐标，烟酸甲酯水溶液剂量为横坐标，计算最大血流值(maximal blood flow, MBF)和半数效应浓度对数值LogEC50，LogEC50值越小，说明达到MBF一半时所需要的浓度越低，对烟酸越敏感^[4]。

3 光学反射光谱法

是通过探测氧合血红蛋白吸收的双峰。但是仪



◎ 综述 ◎ Summarize

【基金项目】1. 苏州市科技发展计划项目(编号: SYSD2020160); 2. 苏州市“科教兴卫”青年科技项目(编号: KJXW2017049); 3. 苏州市姑苏卫生人才计划(编号: 2022179); 4. 苏州市卫生青年骨干人才“全国导师制”培训项目。

【作者工作单位】苏州市广济医院(苏州, 215137)。

【第一作者简介】张玲(1987.04-), 女, 山东淄博人, 硕士研究生, 副主任医师, 研究方向: 精神病与精神卫生学。

【通讯作者】蒋萍(Email: suzhoujp@126.com)。

器价格较贵,在部分浓度下评估受限,操作复杂,耗时,不利于在临床中大批量,快速检查。

4 计算机识别法

手臂使用烟酸之后,使用相机连续拍摄,计算机对皮肤潮红区域和无烟酸刺激的区域进行识别,确定皮肤颜色的变化,并计算皮肤潮红的面积。优点是能够发现肉眼没有观察到地方,更加客观,相比操作简单,适合在临床中快速检查。

二、皮肤烟酸潮红反应在抑郁症中的研究

抑郁症患者存在免疫炎症和氧化应激通路的异常激活,会引起磷脂和花生四烯酸代谢通路的激活和关键 PLA2 的变化。有研究显示:在复发已用药的抑郁症患者中,烟酸敏感性可能与抑郁严重程度成反比,烟酸皮肤潮红反应异常可能与抑郁心境、焦虑体验、躯体化症状等关系密切,但烟酸皮肤潮红反应强度总体上与健康对照无明显差异^[5]。

郑雁群等^[6]对首发或复发,近一个月未服用抗抑郁药,未接受过电疗和经颅磁刺激等物理治疗的21例抑郁症患者进行皮肤烟酸反应,同时招募健康对照28例。研究结果显示:抑郁症患者在不同烟酸浓度刺激下,其皮肤的血流量比对照组明显升高,患者的烟酸敏感性与抑郁程度成反比。即抑郁症患者的皮肤烟酸反应亢进。其机制尚不清楚,推测可能是与质膜上烟酸受体 HM74a、花生四烯酸活性增高或者这条通路上任意一个环节异常有关。

马瑞华等^[1]招募抑郁症发作2次以上,近两个月未规律服用精神科药物的抑郁症患者40例,健康对照组32例。研究结果显示:抑郁症患者的烟酸敏感度和认知功能均低于对照组,而且烟酸皮肤潮红反应越敏感,患者注意力与延时记忆评分越高。记忆的形成通路主要是细胞膜脂质在 PLA2 作用下,将多不饱和脂肪酸从甘油磷脂中释放出来,经过一系列反应形成前列腺素,最后形成脑源性神经营养因子,从而调节突触的可塑性,形成记忆。PLA2 信号通路紊乱可能是抑郁症患者记忆力减退的原因。

Shen 等^[7]招募38例急性期末服药的青少年抑郁症患者和47例健康对照组,结果显示:青少年抑郁组患者的红斑区域明显小于健康对照组。Wang 等^[8]招募198例10~17岁的青少年,其中99例为抑郁症患者,99例为健康对照组。结果显示:青少年抑郁症患者的烟酸皮肤潮红反应较健康对照组明显减弱和延迟。而且在抑郁组,皮肤潮红反应的最大值与患者病程成反比,与催乳素和甲状腺激素呈正

相关。

总之,目前在抑郁症中的研究偏少,样本量较小,而且由于研究人群不一样,如首发患者,复发患者,是否服用药物,青少年特殊人群等因素影响,所以目前在皮肤烟酸反应在抑郁症患者中的研究结果不一致,将来需要更多的研究进一步探究上述因素对皮肤烟酸反应的影响。

三、皮肤烟酸潮红反应在双相情感障碍中的研究

黎建平^[9]招募100例双相情感障碍患者和100例健康对照组,结果显示:双相情感障碍组患者的 logEC50 显著高于健康组,MBF 显著低于健康组。双相情感障碍组患者的 PLA2、环氧化酶-1、前列腺素 D2 水平显著高于健康对照组。Hudson 等^[10]研究显示双相情感障碍患者的烟酸反应比正常人明显。

目前皮肤烟酸潮红反应在双相情感障碍中的研究仍非常少,而且样本量小,皮肤烟酸潮红反应在双相情感障碍研究中尚未达成一致的研究结果,更不确定年龄、性别,抑郁相、躁狂相、药物对其的影响,将来需要更多的研究进一步明确。

四、皮肤烟酸潮红反应在精神病临床高危人群中的研究

王燕等^[11]招募105例符合前驱期综合征标准的精神病临床高危患者,51例首发精神分裂症患者和54例健康对照。结果显示:首发精神分裂症患者的烟酸皮肤反应敏感度低于高危组和健康对照组,而高危组的烟酸皮肤反应敏感度低于健康对照组,而与首发精神分裂症患者的烟酸皮肤反应敏感度相比,高危组的烟酸皮肤反应敏感度较高。

Gan 等^[12]的研究招募105例临床高风险人群,57例首发精神分裂症患者和52例健康对照,结果显示:临床高风险人群的皮肤烟酸反应受损。

目前皮肤烟酸潮红反应在精神病高危人群中的研究偏少,上述两项研究都来自上海精神卫生中心同一个研究团队的结果,希望将来研究者致力于烟酸皮肤潮红反应在临床精神病高危人群中的研究,为其早发现,早治疗和早预防提供理论依据。

五、皮肤烟酸潮红反应在精神分裂症中的研究

很多研究已经显示:精神分裂症患者的皮肤烟酸血流反应迟钝,可以作为一种精神分裂症的内表型标记。虽然皮肤烟酸血流反应迟钝可有潜在的鉴别精神分裂症的价值,但是在精神分裂症患者中也有差异。Hu 等^[13]的研究为了排除精神科药物对结果的影响,招募首发未服药的精神分裂症(n=82)和双

相情感障碍 ($n=41$) 的患者, 80 例健康对照从社区招募。采用结合最大血流值一半的烟酸浓度和整体趋势面积 (overall trend area, OTA) 结果显示: 烟酸皮肤反应预测精神分裂症的敏感度是 57%, 特异度是 89%, 准确度是 73%。

Jeffrey^[14]采用多普勒血流仪在 70 例精神分裂症, 59 例双相情感障碍和 87 例健康对照组评估烟酸反应异常的发生率和特异性。结果显示: 精神分裂症的 $\log_{10}EC_{50}$ 的中位数高于双相情感障碍和健康对照组的 $\log_{10}EC_{50}$ 第三个四分位数, 然而最大血流量却显著低于双相情感障碍和健康人群。根据烟酸反应异常 (NRA) 的定义 EC_{50} 高于对照组第 90 百分位数, MBF 低于第 60 百分位数, NRA 预测精神分裂症的敏感度是 31%, 特异度是 97%。并且烟酸反应异常不受年龄、性别、种族和吸烟的影响。

杨海东等^[15]招募 91 例长期住院的精神分裂症男性患者 91 例和 96 例健康对照组结果显示: 长期住院的男性精神分裂症患者的烟酸反应敏感度降低。

Zhang 等^[16]招募 240 例首发未服药的精神分裂症患者和 101 例健康对照, 结果显示: 首发精神分裂症患者和健康对照组之间的 $\text{Log}EC_{50}$ 值之间有明显差异, 证实首发精神分裂症患者的皮肤烟酸反应明显减弱。而且以阴性症状为主的首发精神分裂症患者的皮肤烟酸反应减弱更明显, 症状缓解更差。

Wang^[17]采用病例对照研究, 共招募 613 例患者, 包括 307 例精神分裂症患者, 179 例双相情感障碍患者, 127 例单相抑郁患者, 健康对照有 148 例。结果显示: 精神分裂症和情感障碍都表现为皮肤烟酸反应迟钝。

Smesny 等^[18]研究招募 25 例用药的首发精神病患者 (分裂样精神病或者精神分裂症) 和 25 例健康对照者。结果显示: 两组方法在低烟酸浓度 (0.001 和 0.0001M) 时两组间有差异。在高烟酸浓度 (0.01 和 0.1 M) 时只有描述性量表评估有组间差异。对于红斑的评估, 两组方法的数据展示出中到强的相关性 ($r=0.605$)。数据显示烟酸敏感度和阴性症状呈负相关。

目前皮肤烟酸反应在精神分裂症中研究较多, 研究结果也基本上一致, 即精神分裂症患者的皮肤烟酸反应最迟钝。其机制可能与以下因素有关: 烟酸与表皮朗格汉斯细胞中的 G 蛋白偶联受体 109 A 结合等一系列反应导致前列腺素 D2 和前列腺素 E2 生成诱导毛细血管扩张的整个过程, 任何环节出现异

常都会导致皮肤烟酸反应减弱。Lien 等^[19]采用全基因组定量连锁扫描来探究影响皮肤血流反应的基因位点。在全国范围内至少两名兄弟姐妹患精神分裂症的家庭样本中, 有 115 个家庭至少两个兄弟姐妹有烟酸皮肤反应的信息, 进行数量性状位点连锁分析。对平均间隔 9 cm 的 386 个微卫星标记进行非参数连锁 z (NPL-Z) 评分计算。结果显示: 在染色体 14q32.12 区域, 当浓度为 0.01 M 时, 在 5 分钟时检测到一个具有全基因组显著性的连锁峰 (NPL-Z 评分为 53.39, 全基因组经验 P 值 5.03), 并且在整个家族分析中, 相应的连锁信号仍然很强 (NPL-Z 评分为 52.87)。该位点不同于先前全基因组扫描中发现诊断精神分裂症的染色体区域, 这些发现表明 14q32.12 位点可能存在与精神分裂症相关的烟酸潮红反应减弱有关。

大量的研究显示: 能量代谢和脂类生物合成异常在精神分裂症中非常常见。抗精神病药物和补充 $n-3$ 和 $n-6$ 多不饱和脂肪酸有助于精神病早期患者恢复到正常的代谢状态。异常的磷脂代谢在烟酸潮红反应受损的各种精神神经系统疾病中也被发现。

六、总结

近年来, 烟酸皮肤反应在精神疾病中的研究不断增多, 主要集中在精神分裂症, 而在抑郁症和双相情感障碍中的研究偏少。但是每个研究评估血流方法不同, 希望将来的研究能找到一种统一的操作和评估方法。潮红反应在精神分裂症中的结果较一致, 但与具体哪些症状是否相关, 还没有确切关系, 需要进一步研究确定。而潮红反应在抑郁症和双相情感障碍的研究仍然偏少, 研究结果没有达成一致, 更不确定性别、年龄、病程等各种因素对其的影响, 将来需要更多的研究进行探讨。烟酸皮肤反应在精神分裂症中研究相对较多, 但是对于精神分裂症诊断、治疗和预后的价值需要进一步更多的研究去探讨。

参考文献

- [1] 马瑞华, 罗阳, 刘攀琪, 等. 抑郁症患者烟酸皮肤潮红反应与认知功能的关联分析 [J]. 中华精神科杂志, 2021, 54 (3): 204-210.
- [2] Fornaro M, Daray FM, Hunter F, et al. The prevalence, odds and predictors of lifespan comorbid eating disorder among people with a primary diagnosis of bipolar disorders, and vice-versa: Systematic review and meta-analysis [J]. J Affect Disord, 2021, 280 (Pt A): 409-431.

- [3] McAulay C, Mond J, Outhred T, et al. Eating disorder features in bipolar disorder: clinical implications [J]. *J Ment Health*, 2023, 32(1): 43–53.
- [4] Tseng MM, Chang CH, Liao SC, et al. Comparison of associated features and drug treatment between co-occurring unipolar and bipolar disorders in depressed eating disorder patients [J]. *BMC Psychiatry*, 2017, 17(1): 81.
- [5] Smesny S, Baur K, Rudolph N, et al. Alterations of niacin skin sensitivity in recurrent unipolar depressive disorder [J]. *J Affect Disord*, 2010, 124(3): 335–340.
- [6] 郑雁群, 王燕, 刘婉莹, 等. 烟酸皮肤潮红反应用于抑郁症诊断的研究 [J]. *中国神经精神疾病杂志*, 2018, 44(12): 710–715.
- [7] Shen NH, Liu P, Li CJ, et al. Diagnostic value of niacin skin blunting response in adolescent patients with depression [J]. *BMC Psychiatry*, 2023, 23(1): 815.
- [8] Wang JF, Qing Y, Liang JF, et al. Identification of adolescent patients with depression *via* assessment of the niacin skin flushing response [J]. *J Affect Disord*, 2023, 324: 69–76.
- [9] 黎建平. 皮肤烟酸潮红反应及血浆 PLA2、COX-1、PGD2 在双相抑郁障碍患者中的检测价值探究 [J]. *中国医学创新*, 2021, 18(29): 140–143.
- [10] Hudson CJ, Lin A, Cogan S, et al. The niacin challenge test: clinical manifestation of altered transmembrane signal transduction in schizophrenia? [J]. *Biol Psychiatry*, 1997, 41(5): 507–513.
- [11] 王燕, 郑雁群, 张天宏, 等. 精神病临床高危人群的烟酸皮肤反应特点分析 [J]. *上海交通大学学报(医学版)*, 2019, 39(6): 565–570, 564.
- [12] Gan RP, Wei YY, Wu GS, et al. Attenuated niacin-induced skin flush response in individuals with clinical high risk for psychosis [J]. *Gen Psychiatr*, 2022, 35(2): e100748.
- [13] Hu YG, Xu LH, Gan RP, et al. A potential objective marker in first-episode schizophrenia based on abnormal niacin response [J]. *Schizophr Res*, 2022, 243: 405–412.
- [14] Yao JK, Dougherty GG, Gautier CH, et al. Prevalence and specificity of the abnormal niacin response: a potential endophenotype marker in schizophrenia [J]. *Schizophr Bull*, 2016, 42(2): 369–376.
- [15] 杨海东, 徐丽, 陈万明, 等. 长期住院男性精神分裂症患者烟酸反应敏感度与认知功能相关研究 [J]. *临床精神医学杂志*, 2023, 33(2): 108–112.
- [16] Zhang TH, Gan RP, Zeng JH, et al. Attenuated niacin response is associated with a subtype of first-episode drug-naïve psychosis characterized as serious negative symptoms [J]. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci*, 2023, 273(8): 1725–1736.
- [17] Wang DD, Hu XW, Jiang J, et al. Attenuated and delayed niacin skin flushing in schizophrenia and affective disorders: a potential clinical auxiliary diagnostic marker [J]. *Schizophr Res*, 2021, 230: 53–60.
- [18] Smesny S, Berger G, Rosburg T, et al. Potential use of the topical niacin skin test in early psychosis —a combined approach using optical reflection spectroscopy and a descriptive rating scale [J]. *J Psychiatr Res*, 2003, 37(3): 237–247.
- [19] Lien YJ, Huang SS, Liu CM, 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.

(收稿日期: 2024年5月6日)