



(12)发明专利申请

(10)申请公布号 CN 110638428 A

(43)申请公布日 2020.01.03

(21)申请号 201910909727.4

(22)申请日 2019.09.25

(71)申请人 新疆医科大学第二附属医院

地址 830063 新疆维吾尔自治区乌鲁木齐
市水磨沟区南湖东路38号

(72)发明人 王帆 李慧 刘彦隆 康毅敏

(74)专利代理机构 北京华仁联合知识产权代理
有限公司 11588

代理人 陈建

(51)Int.Cl.

A61B 5/00(2006.01)

A61G 10/02(2006.01)

G01N 21/31(2006.01)

G01N 33/53(2006.01)

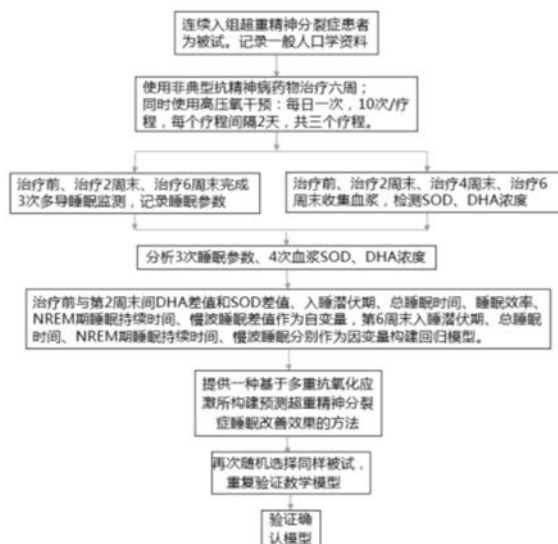
权利要求书1页 说明书4页 附图1页

(54)发明名称

一种基于多重抗氧化应激构建预测精神分裂症SD改善效果的方法

(57)摘要

本发明公开了一种基于多重抗氧化应激构建预测精神分裂症睡眠障碍(SD)改善效果的方法,在治疗前、治疗2周末、治疗4周末、治疗6周末收集血浆;收集血浆用于检测SOD与DHA;对患者进行每日一次的HB0治疗,10次为一个疗程,每个疗程间隔2天,总共三个疗程;被试者分别在开始治疗前和结束后一周内在患者病房进行多导睡眠监测仪监测整夜睡眠情况;根据测定4次血浆SOD与DHA浓度、前后2次整夜睡眠监测得到的睡眠参数共同建立数学模型;再次随机选择同样被试,完成同样检测与监测,重复验证数学模型。本发明给予高压氧可以通过影响SOD酶活性、提升DHA含量而改善超重精神分裂症患者的睡眠障碍。



1. 一种基于多重抗氧化应激构建预测精神分裂症睡眠障碍(SD)改善效果的方法,其特征在于:以下步骤:

S1:入组使用非典型抗精神病药物治疗的超重精神分裂症患者,联合高压氧(HBO组)干预,在治疗前、治疗2周末、治疗4周末、治疗6周末收集血浆;

S2:S1收集血浆用于检测SOD与DHA;

其中,SOD浓度使用分光光度计检测方法:

(1)、在试管架上放置对照管、对照空白管、测定空白管各1只,样品管根据实际样品数量排列相应管子;(2)、样本管和测定空白管都加入血清样品;(3)、对照管和对照空白管同时加入双蒸水;(4)、在对照管和样品管加入酶工作液;(5)、在对照管和测定空白管中都加入酶稀释液;(6)、所有试管中加入底物应用液;(7)、所有试管在混匀器上混匀10秒钟,放入37度水浴箱温育20分钟;(8)、调光波450nm,1cm光径,侧各管吸光度值;

S3:对患者进行每日一次的HBO治疗,10次为一个疗程,每个疗程间隔2天,总共三个疗程;

S4:HBO治疗:当患者进舱后以每2min增压0.1ATA的速度进行匀速的加压,当压力到达2ATA(0.2Mpa)稳压后,佩戴好面罩吸入纯氧30min,然后摘下面罩休息10min,接着再进行纯氧吸入30min,最后摘下面罩以每2min减压0.1ATA进行缓慢降压20min,待舱内压力达到1ATA稳压后出舱;

S5:被试者分别在开始治疗前和结束后一周内在患者病房进行多导睡眠监测仪监测整夜睡眠情况;

S6:根据测定4次血浆SOD与DHA浓度、前后2次整夜睡眠监测得到的睡眠参数共同建立数学模型;

S7:再次随机选择同样被试,完成同样检测与监测,重复验证数学模型。

2. 根据权利要求1所述的一种基于多重抗氧化应激构建预测精神分裂症SD改善效果的方法,其特征在于:所述采用酶联免疫吸附试验检测技术检测:(1)、用20mL洗涤缓冲液和580mL蒸馏水配置成600mL的洗涤缓冲液;(2)向设置好的样本孔、标准孔中加入样品及标准品50 μ L,再加入50 μ L临用前配制好的检测液A,混合均匀,密封后在37 $^{\circ}$ C温育1小时;(3)、吸出溶液后,加满洗涤缓冲液,静置1分钟,甩去洗涤缓冲液,重复3次;(4)、每孔加入检测溶液B100 μ L,密封板密封后,37 $^{\circ}$ C孵育30分钟;(5)、重复步骤(3)5次;(6)、再向每个孔内加入TMB底物90 μ L,密封板密封后,37 $^{\circ}$ C孵育20分钟,液体变成蓝色;(7)、每个孔内加入终止液50 μ L,液体变成黄色,立即除去孔板底部的指纹和水,确保其底部无水滴及孔内无气泡,通过酶标仪在450nm下测量吸光度(OD值)。

3. 根据权利要求1所述的一种基于多重抗氧化应激构建预测精神分裂症SD改善效果的方法,其特征在于:所述S3中患者入组前,由专业的精神科医师进行精神状态的评估,判断其精神状态稳定后,对患者进行咽鼓管通气、心电图、胸片、耳朵鼓膜检查,确认无异常后,对符合标准的患者使用HBO联合非典型抗精神病药物治疗。

一种基于多重抗氧化应激构建预测精神分裂症SD改善效果的方法

技术领域

[0001] 本发明涉及医药卫生技术领域,具体为一种基于多重抗氧化应激构建预测精神分裂症SD改善效果的方法。

背景技术

[0002] 精神分裂症患者多体重增加且共患睡眠障碍,睡眠障碍是精神分裂症的先兆症状和伴随症状,睡眠质量的好坏影响病情的转归。睡眠障碍是指睡眠和觉醒的节律交替性被打乱或睡眠量不正常以及在睡眠过程中出现的异常行为,包括失眠等。精神分裂症患者体内呈高水平氧化应激,氧化应激 (Oxidative Stress, OS) 是由于活性氧 (Reactive oxygen species, ROS) 的产生和能够减少ROS的抗氧化剂之间的不平衡所引起的,是体内氧化与抗氧化作用的失衡,正常水平OS帮助机体保持免疫力,而高水平OS可以导致睡眠障碍的发生,当抗氧化机制不足时会导致氧化应激的过度表达,超重或肥胖也会导致睡眠障碍,睡眠持续时间减少、睡眠呼吸障碍等都可增加肥胖和代谢综合征等的患病风险及死亡率。

[0003] 超氧化物歧化酶 (SOD) 是人体中最主要的抗氧化剂,DHA属于 ω -3脂肪酸中的一种,具有强抗氧化活性,能有效降低体内氧化应激,抗氧化剂可以直接清除自由基,增加抗氧化防御,对维持稳态、缓解睡眠过程中的刺激具有重要的作用,高压氧 (HBO) 可以增加抗氧化剂SOD酶的表达、提升DHA含量,进而提高脑组织的抗氧化酶活性,对抗自由基,从而提高脑组织的抗氧化能力,改善睡眠异常。

[0004] 现有抗精神分裂症药物不能全面有效改善患者睡眠障碍情况,精神分裂症患者氧化应激 (Oxidative Stress, OS) 水平较高,正常水平OS维持体内环境稳定,而高水平OS可以导致睡眠障碍。

发明内容

[0005] 本发明的目的在于提供一种基于多重抗氧化应激构建预测精神分裂症SD改善效果的方法,具备的给予高压氧 (HBO) 可以显著提高脑组织的SOD酶活性、提升DHA含量,给予高压氧可以通过影响SOD酶活性、提升DHA含量而改善超重精神分裂症患者的睡眠障碍的优点,解决了现有抗精神分裂症药物不能全面有效改善患者睡眠障碍情况的问题。

[0006] 为实现上述目的,本发明提供如下技术方案:一种基于多重抗氧化应激构建预测精神分裂症SD改善效果的方法,包括以下步骤:

[0007] S1:入组使用非典型抗精神病药物治疗的超重精神分裂症患者,联合高压氧 (HBO) 干预,在治疗前、治疗2周末、治疗4周末、治疗6周末收集血浆;

[0008] S2:S1收集血浆用于检测SOD与DHA;

[0009] 其中,SOD浓度使用分光光度计检测方法:

[0010] (1)、在试管架上放置对照管、对照空白管、测定空白管各1只,样品管根据实际样品数量排列相应管子;(2)、样本管和测定空白管都加入血清样品;(3)、对照管和对照空白

管同时加入双蒸水；(4)、在对照管和样品管加入酶工作液；(5)、在对照管和测定空白管中都加入酶稀释液；(6)、所有试管中加入底物应用液；(7)、所有试管在混匀器上混匀10秒钟，放入37度水浴箱温育20分钟；(8)、调光波450nm,1cm光径，侧各管吸光度值；

[0011] S3:对患者进行每日一次的HB0治疗,10次为一个疗程,每个疗程间隔2天,总共三个疗程；

[0012] S4:HB0治疗:当患者进舱后以每2min增压0.1ATA的速度进行匀速的加压,当压力到达2ATA(0.2Mpa)稳压后,佩戴好面罩吸入纯氧30min,然后摘下面罩休息10min,接着再进行纯氧吸入30min,最后摘下面罩以每2min减压0.1ATA进行缓慢降压20min,待舱内压力达到1ATA稳压后出舱；

[0013] S5:被试者分别在开始治疗前和结束后一周内在患者病房进行多导睡眠监测仪(Polysomnography,PSG)监测整夜睡眠情况(Royal Dutch Philips Electronics Ltd.Alice PDx多导睡眠监测仪)；

[0014] S6:根据测定4次血浆SOD与DHA浓度、前后2次整夜睡眠监测得到的睡眠参数共同建立数学模型；

[0015] S7:再次随机选择同样被试,完成同样检测与监测,重复验证数学模型。

[0016] 优选的,所述采用酶联免疫吸附试验检测技术检测:(1)、用20mL洗涤缓冲液和580mL蒸馏水配置成600mL的洗涤缓冲液；(2)向设置好的样本孔、标准孔中加入样品及标准品50 μ L,再加入50 μ L临用前配制好的检测液A,混合均匀,密封后在37 $^{\circ}$ C温育1小时；(3)、吸出溶液后,加满洗涤缓冲液,静置1分钟,甩去洗涤缓冲液,重复3次；(4)、每孔加入检测溶液B100 μ L,密封板密封后,37 $^{\circ}$ C孵育30分钟；(5)、重复步骤(3)5次；(6)、再向每个孔内加入TMB底物90 μ L,密封板密封后,37 $^{\circ}$ C孵育20分钟,液体变成蓝色；(7)、每个孔内加入终止液50 μ L,液体变成黄色,立即除去孔板底部的指纹和水,确保其底部无水滴及孔内无气泡,通过酶标仪在450nm下测量吸光度(OD值)。

[0017] 优选的,所述S3中患者入组前,由专业的精神科医师进行精神状态的评估,判断其精神状态稳定后,对患者进行咽鼓管通气、心电图、胸片、耳朵鼓膜检查,确认无异常后,对符合标准的患者使用HB0联合非典型抗精神病药物(atypical antipsychotics,AAs)治疗。

[0018] 与现有技术相比,本发明的有益效果如下:

[0019] 1、本方法基于血浆抗氧化剂SOD、DHA水平与多导睡眠监测仪监测所获得的睡眠参数,合并分析,在HB0干预超重精神分裂症患者过程中构建睡眠障碍改善的数学模型。使用多导睡眠监测仪监测超重精神分裂症患者使用HB0干预前后的多个睡眠参数、提取并对齐原始数据,并检测基线和相应时间点抗氧化物SOD、DHA水平,统计分析后,构建睡眠障碍改善效果的数学模型。

[0020] 2、本发明结合不同时间点体内SOD、DHA水平,与整夜多导睡眠监测得到的睡眠参数进行整合,在常规使用非典型抗精神病药物、联用高压氧过程中,共同建立数学模型。

附图说明

[0021] 图1为本发明数学模型示意图；

具体实施方式

[0022] 下面将结合本发明实施例中的附图,对本发明实施例中的技术方案进行清楚、完整地描述,显然,所描述的实施例仅仅是本发明一部分实施例,而不是全部的实施例。基于本发明中的实施例,本领域普通技术人员在没有做出创造性劳动前提下所获得的所有其他实施例,都属于本发明保护的范围。

[0023] 请参阅图1,本发明提供一种基于多重抗氧化应激构建预测精神分裂症SD改善效果的方法技术方案:一种基于多重抗氧化应激构建预测精神分裂症SD改善效果的方法,包括以下步骤:

[0024] S1:入组使用非典型抗精神病药物治疗的超重精神分裂症患者,联合高压氧(HBO组)干预,在治疗前、治疗2周末、治疗4周末、治疗6周末收集血浆。

[0025] S2:S1收集血浆用于检测SOD与DHA。

[0026] 其中,SOD浓度使用分光光度计检测方法:

[0027] (1)、在试管架上放置对照管、对照空白管、测定空白管各1只,样品管根据实际样品数量排列相应管子;(2)、样本管和测定空白管都加入血清样品;(3)、对照管和对照空白管同时加入双蒸水;(4)、在对照管和样品管加入酶工作液;(5)、在对照管和测定空白管中都加入酶稀释液;(6)、所有试管中加入底物应用液;(7)、所有试管在混匀器上混匀10秒钟,放入37度水浴箱温育20分钟;(8)、调光波450nm,1cm光径,侧各管吸光度值。

[0028] 其中,采用酶联免疫吸附试验检测技术检测:

[0029] (1)、用20mL洗涤缓冲液和580mL蒸馏水配置成600mL的洗涤缓冲液;(2)向设置好的样本孔、标准孔中加入样品及标准品50 μ L,再加入50 μ L临用前配制好的检测液A,混合均匀,密封后在37 $^{\circ}$ C温育1小时;(3)、吸出溶液后,加满洗涤缓冲液,静置1分钟,甩去洗涤缓冲液,重复3次;(4)、每孔加入检测溶液B100 μ L,密封板密封后,37 $^{\circ}$ C孵育30分钟;(5)、重复步骤(3)5次;(6)、再向每个孔内加入TMB底物90 μ L,密封板密封后,37 $^{\circ}$ C孵育20分钟,液体变成蓝色;(7)、每个孔内加入终止液50 μ L,液体变成黄色,立即除去孔板底部的指纹和水,确保其底部无水滴及孔内无气泡,通过酶标仪在450nm下测量吸光度(OD值)。

[0030] S3:患者入组前,由专业的精神科医师进行精神状态的评估,判断其精神状态稳定后,对患者进行咽鼓管通气、心电图、胸片、耳朵鼓膜检查,确认无异常后,对符合标准的患者使用HBO联合非典型抗精神病药物(atypical antipsychotics,AAs)治疗,对患者进行每日一次的HBO治疗,10次为一个疗程,每个疗程间隔2天,总共三个疗程。

[0031] S4:HBO治疗:当患者进舱后以每2min增压0.1ATA的速度进行匀速的加压,当压力到达2ATA(0.2Mpa)稳压后,佩戴好面罩吸入纯氧30min,然后摘下面罩休息10min,接着再进行纯氧吸入30min,最后摘下面罩以每2min减压0.1ATA进行缓慢降压20min,待舱内压力达到1ATA稳压后出舱。

[0032] S5:被试者分别在开始治疗前和结束后一周内在患者病房进行多导睡眠监测仪(Polysomnography,PSG)监测整夜睡眠情况(Royal Dutch Philips Electronics Ltd.Alice PDx多导睡眠监测仪)。

[0033] S6:根据测定4次血浆SOD与DHA浓度、前后2次整夜睡眠监测得到的睡眠参数共同建立数学模型。

[0034] S7:再次随机选择同样被试,完成同样检测与监测,重复验证数学模型。

[0035] 工作原理：本发明收集超重精神分裂症患者的血浆样本，并采用分光光度计法与酶联免疫吸附法检测患者前后四次的血浆SOD、DHA水平，应用整夜多导睡眠监测获得睡眠参数：发现患者SOD、DHA水平在治疗第六周末比治疗第二周末显著增加 ($P < 0.05$)，患者入睡潜伏期、总睡眠时间、睡眠效率、NREM期睡眠持续时间、慢波睡眠 (Slow-Wave Sleep, SWS) 持续时间每2个时间点差异具有统计学意义 ($P < 0.05$)，整体上降低患者的入睡潜伏期和减缓睡眠呼吸暂停低指数 (AHI)、增加患者的睡眠效率、NREM期睡眠时长、SWS期睡眠时长、3期睡眠效率；血浆DHA在“治疗前和治疗2周末”、“治疗前和治疗6周末”、“治疗2周末和治疗6周末”各时间点前后水平变化的差值与SOD对应时间点的差值相关，并且在“治疗前和治疗6周末”、“治疗2周末和治疗6周末”时间点上DHA差值和SOD差值呈线性正相关 ($P < 0.05$)。

[0036] 治疗前与第二周末间DHA差值和SOD差值、入睡潜伏期、总睡眠时间、睡眠效率、NREM期睡眠持续时间、慢波睡眠 (Slow-Wave Sleep, SWS) 的2个时间点差值作为自变量，第六周末入睡潜伏期、总睡眠时间、NREM期睡眠持续时间、慢波睡眠分别作为因变量构建回归模型。结果联合使用非典型抗精神病药物与高压氧过程中，治疗前与第二周末DHA和SOD水平、入睡潜伏期、总睡眠时间、睡眠效率、NREM期睡眠持续时间、慢波睡眠 (Slow-Wave Sleep, SWS) 参数值，及与2个时间点上上述变量差值，可以有效预测第六周末超重精神分裂症患者睡眠障碍改善效果。

[0037] 尽管已经示出和描述了本发明的实施例，对于本领域的普通技术人员而言，可以理解在不脱离本发明的原理和精神的情况下可以对这些实施例进行多种变化、修改、替换和变型，本发明的范围由所附权利要求及其等同物限定。

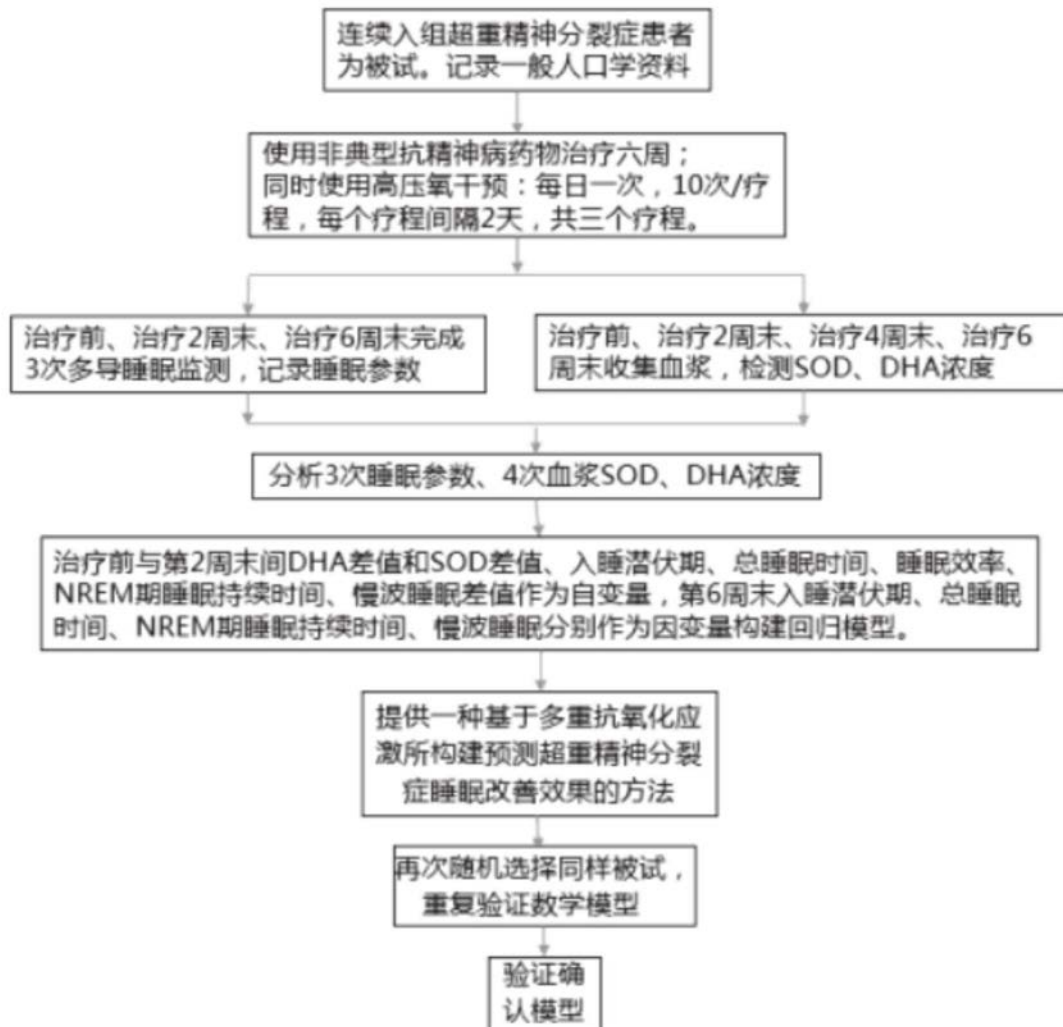


图1

专利名称(译)	一种基于多重抗氧化应激构建预测精神分裂症SD改善效果的方法		
公开(公告)号	CN110638428A	公开(公告)日	2020-01-03
申请号	CN201910909727.4	申请日	2019-09-25
[标]申请(专利权)人(译)	新疆医科大学第二附属医院		
申请(专利权)人(译)	新疆医科大学第二附属医院		
当前申请(专利权)人(译)	新疆医科大学第二附属医院		
[标]发明人	王帆 李慧 刘彦隆		
发明人	王帆 李慧 刘彦隆 康毅敏		
IPC分类号	A61B5/00 A61G10/02 G01N21/31 G01N33/53		
CPC分类号	A61B5/4806 A61B5/4842 A61B5/4848 A61B5/7275 A61G10/026 G01N21/31 G01N33/53		
代理人(译)	陈建		
外部链接	Espacenet SIPO		

摘要(译)

本发明公开了一种基于多重抗氧化应激构建预测精神分裂症睡眠障碍(SD)改善效果的方法,在治疗前、治疗2周末、治疗4周末、治疗6周末收集血浆;收集血浆用于检测SOD与DHA;对患者进行每日一次的HBO治疗,10次为一个疗程,每个疗程间隔2天,总共三个疗程;被试者分别在开始治疗前和结束后一周内在患者病房进行多导睡眠监测仪监测整夜睡眠情况;根据测定4次血浆SOD与DHA浓度、前后2次整夜睡眠监测得到的睡眠参数共同建立数学模型;再次随机选择同样被试,完成同样检测与监测,重复验证数学模型。本发明给予高压氧可以通过影响SOD酶活性、提升DHA含量而改善超重精神分裂症患者的睡眠障碍。

