

非典型抗精神病药物引起精神分裂症患者糖脂代谢异常及其机制的研究进展

刘世昌^{1,2}, 张黎明², 高晓玲², 李妍^{3*}

1. 潍坊医学院 药学院, 山东 潍坊 261053

2. 潍坊市精神卫生中心, 山东 潍坊 261072

3. 山东第一医科大学第一附属医院(山东省千佛山医院) 药学部, 山东 济南 250014

摘要: 精神分裂症是一种严重精神疾病, 患者需要长期甚至终身服用抗精神病药物。长期使用非典型抗精神病药物会引起患者葡萄糖耐量降低、血糖升高和血脂异常, 使心血管疾病和 2 型糖尿病的发病风险增加。关注非典型抗精神病药物诱导的糖脂代谢异常, 阐明其发病机制, 有助于早期疾病检测和药物个体化选择, 对预防药物不良反应的发生和提高临床疗效至关重要。综述了精神分裂症患者使用非典型抗精神病药物引起的糖脂代谢异常及其机制的研究进展, 并提出药物干预对策, 为非典型抗精神病药物的安全应用提供参考。

关键词: 非典型抗精神病药物; 精神分裂症; 糖脂代谢; 血糖; 血脂; 药物干预

中图分类号: R964; R977 **文献标志码:** A **文章编号:** 1674-5515(2022)12-2911-06

DOI: 10.7501/j.issn.1674-5515.2022.12.044

Research progress on abnormal glucose and lipid metabolism caused by atypical antipsychotics used in schizophrenia patients and its mechanism

LIU Shi-chang^{1,2}, ZHANG Li-ming², GAO Xiao-ling², LI Yan³

1. College of Pharmacy, Weifang Medical College, Weifang 261053, China

2. Weifang Mental Health Center, Weifang 261072, China

3. Department of Pharmacy, The First Affiliated Hospital of Shandong First Medical University (Shandong Provincial Qianfoshan Hospital), Jinan 250014, China

Abstracts: Schizophrenia is a serious mental disease, and patients need to take antipsychotics for a long time or even for life. Long term use of atypical antipsychotics will lead to decreased glucose tolerance, increased blood sugar and abnormal blood lipids in patients with schizophrenia, and increase the risk of cardiovascular disease and type 2 diabetes. Paying attention to the abnormal glucose and lipid metabolism induced by atypical antipsychotics and clarifying its pathogenesis are helpful for early disease detection and individualized drug selection, and is very important to prevent the occurrence of adverse drug reactions and improve clinical efficacy. This article reviewed the research progress on abnormal glucose and lipid metabolism caused by atypical antipsychotics used in schizophrenia patients and its mechanism, and proposed drug intervention strategies to provide reference for the safe application of atypical antipsychotics.

Key words: atypical antipsychotics; schizophrenia; glucose and lipid metabolism; blood sugar; blood lipid; drug intervention

精神分裂症是一种严重精神疾病, 多青壮年起病, 知觉、思维、情感和行为等方面存在障碍, 患者终生患病率接近 1%, 需要长期甚至终身服用抗精神病药物^[1]。抗精神病药物通常被分为典型抗精神病药物和非典型抗精神病药物。自 1952 年氯丙嗪问世以来, 典型抗精神病药物极大地改变了精神

科护理, 使许多患有严重精神疾病的患者重新融入社会。20 世纪 70 年代中期, 随着氯氮平进入临床, 引入了非典型抗精神病药物的概念, 随后利培酮、奥氮平、喹硫平、齐拉西酮、阿立哌唑、氨磺必利、帕利哌酮、舍吲哚、洛沙平、阿塞那平、鲁拉西酮、布南色林、佐替平、伊潘立酮、哌罗匹隆等逐渐推

收稿日期: 2022-07-21

基金项目: 山东省第一批药品临床综合评价项目(2021YZ026); 潍坊市药品临床综合评价项目(2022WFYP02)

作者简介: 刘世昌, 男, 主管药师, 硕士, 从事临床药学研究。E-mail: liuyongxing19@163.com

*通信作者: 李妍, 女, 主任药师, 博士, 从事临床药学研究。E-mail: li_xyan@126.com

出。非典型抗精神病药物与典型抗精神病药物相比,具有更高的 5-羟色胺 2 (5-HT₂) 受体阻断作用,锥体外系反应等不良反应的发生率更低^[2],在临床上有更广阔的应用前景,被广泛用于精神分裂症的一线治疗^[3]。非典型抗精神病药物品种较多,为了调和非典型抗精神病药物的非典型性和多样性,近来引入非典型谱对非典型抗精神病药物进行新分类^[4],非典型谱范围从非典型性最不明显的利培酮到最明显的氯氮平,其他非典型抗精神病药物如奥氮平、齐拉西酮、喹硫平、卢拉西酮、帕利培酮、阿塞那平、阿立哌唑都在该谱的范围内。

长期使用非典型抗精神病药物会引起患者葡萄糖耐量降低、血糖升高和血脂异常^[5],使心血管疾病和 2 型糖尿病的发病风险增加^[6],成为导致精神分裂症患者预期寿命缩短和用药依从性差的重要原因。Manu 等^[7]研究指出,服用非典型抗精神病药物的患者中 37% 会发展为糖尿病前期,10% 发展为 2 型糖尿病。1 项对 27 万余名受试者的 Meta 分析发现,使用非典型抗精神病药物的 2 型糖尿病患病率为 3%~28%,奥氮平与 2 型糖尿病存在显著相关性,且诱发 2 型糖尿病的风险与剂量有关^[8]。首发精神病患者使用非典型抗精神病药物治疗半年后,患代谢综合征的风险从 17% 上升到 40%^[9]。非典型抗精神病药物引起的高胆固醇血症的患病率是普通人群的 3~5 倍^[10]。关注非典型抗精神病药物诱导的糖脂代谢异常,阐明其发病机制,有助于早期疾病检测和药物个体化选择,对预防药物不良反应的发生和提高临床疗效至关重要。本文综述了精神分裂症患者使用非典型抗精神病药物引起的糖脂代谢异常及其机制的研究进展,并提出药物干预对策,为非典型抗精神病药物的安全应用提供参考,以期改善长期用药的精神分裂症患者的生活质量和疾病预后。

1 非典型抗精神病药物引起的血糖异常

非典型抗精神病药物治疗引起的主要不良反应是空腹血糖升高,当非典型抗精神病药物使用期间出现体质量增加时,外周组织对胰岛素的抵抗力增强, β 细胞会增加胰岛素分泌以进行补偿,从而增加 2 型糖尿病的风险。2003 年,美国食品药品监督管理局专门就非典型抗精神病药物与血糖异常风险的关系提出警告^[11]。高血糖可能在非典型抗精神病药物治疗的早期(6 个月内)和体质量增加之前就已发生。非典型抗精神病药物治疗期间血糖变

化继发于脂肪增加,腹部脂肪的增加降低了骨骼肌的胰岛素敏感性而导致高血糖。李洁等^[12]采用系统评价和 Meta 分析的方法对服用 6 种常用非典型抗精神病药物的精神分裂症患者的血糖、胆固醇等代谢相关指标的变化进行了分析,结果表明不同的非典型抗精神病药物导致血糖升高的作用差异明显,相较其他非典型抗精神病药物引起的血糖升高,奥氮平更显著。糖化血红蛋白(HbA_{1c})可反映近 8~12 周的平均血糖控制水平。杨诚等^[13]通过对 360 例精神分裂症患者治疗前和治疗后 2、4、8 周末检测空腹和餐后 2 h 血糖和 HbA_{1c},比较了 4 种常用非典型抗精神病药物对上述指标的影响,结果显示,对 HbA_{1c} 的影响最强的是齐拉西酮,最弱的是阿立哌唑。可见,不同非典型抗精神病药物影响空腹血糖和 HbA_{1c} 水平有差异性,非典型抗精神病药物对糖代谢影响的药理学效应与患者自身糖代谢功能状态密切相关的。在长期使用非典型抗精神病药物治疗时,应定时复查空腹血糖和 HbA_{1c} 水平,及时发现患者糖代谢异常的倾向。

非典型抗精神病药物诱导的 2 型糖尿病的发病率和精神分裂症患者本身病程发展所致 2 型糖尿病发病率不同,药物所致 2 型糖尿病的发病率受多种因素影响。21 世纪初,美国、加拿大、日本和英国分别就 2 型糖尿病与使用非典型抗精神病药物的有关报告发布了警告^[11]。非典型抗精神病药物可以快速和直接地影响葡萄糖代谢途径。1 项回顾性研究报告表明,在对使用氯氮平的患者进行的 5 年随访研究中,82 名患者中有 30 名(36.6%)发生 2 型糖尿病^[14]。2 型糖尿病可能在体质量没有变化的情况下发展,这表明药物诱导的脂肪增加不一定是血糖升高的先决条件。非典型抗精神病药物诱导 2 型糖尿病发展的风险因素很复杂,可能涉及到久坐不动的生活方式、正在使用的非典型抗精神病药物的药理特性、药物引起的糖脂代谢紊乱、代谢平衡恶化以及可能的遗传原因。

2 非典型抗精神病药物引起的血脂异常

非典型抗精神病药物对脂质代谢影响迅速,治疗数小时内就会出现脂肪组织脂解指数和三酰甘油累积指数增加。非典型抗精神病药物有共性的地方,但也存在结构和药理作用机制上的差异,不同药物对血脂影响存在差异。1 项系统综述比较了不同非典型抗精神病药物对脂质代谢的影响,结果显示,奥氮平升高胆固醇风险最高^[15]。多项国内研究

与此结果相同,李洁等^[12]研究认为不同非典型抗精神病药物对精神分裂症患者胆固醇产生的影响以奥氮平最严重,明显高于利培酮、齐拉西酮和阿立哌唑,且差异明显。也有研究表明,氯氮平、奥氮平和喹硫平会增加三酰甘油和总胆固醇水平,而利培酮和阿立哌唑对血脂影响不大^[16]。张淑芬等^[17]对 164 名精神分裂症患者研究发现,相比其他非典型抗精神病药物,阿立哌唑对三酰甘油和高密度脂蛋白影响较小。从另一种非典型抗精神病药物切换到阿立哌唑可导致总胆固醇和体质量显著降低。王彬等^[18]分析认为不同的非典型抗精神病药物对胆固醇的不同成分有不同的影响,奥氮平和喹硫平会降低血液中的高密度脂蛋白,氯氮平、奥氮平、喹硫平、利培酮均会影响三酰甘油和总胆固醇,对高密度和低密度脂蛋白的影响较小。Takeuchi 等^[19]利用健康保险索赔数据分析了在日本批准使用的 9 种非典型抗精神病药物对于高脂血症的影响,发现只有奥氮平有高脂血症升高风险,利培酮、哌罗匹隆、布南色林、喹硫平和阿立哌唑的风险相对较低。

3 非典型抗精神病药物引起的糖脂代谢异常的机制

精神分裂症患者使用非典型抗精神病药物易发生血糖失调和血脂紊乱,导致以糖脂代谢异常为主要表现的代谢综合征的发展。尽管非典型抗精神病药物引发或加剧精神分裂症患者代谢紊乱的风险已经在临床上得到证实,但其发生机制仍然不清楚,不同种类的非典型抗精神病药物引起血糖、血脂异常的风险不同,《精神分裂症患者代谢综合征管理的中国专家共识》^[20]根据既往研究和国内外指南对非典型抗精神病药物的代谢风险进行归纳和风险分级:高风险有氯氮平、奥氮平,中风险有喹硫平、利培酮、帕利哌酮,低风险有氨磺必利、阿立哌唑、鲁拉西酮、齐拉西酮。非典型抗精神病药物与 H_1 、5-HT_{2C}、5-HT_{1A}、D₂、M₃ 和肾上腺素能等受体的亲和力不同会表现不同临床特征,这些受体靶点通过下丘脑、胰腺、肝脏、脂肪等器官组织表达,调节全身的糖脂稳态。

3.1 通过作用于下丘脑改变自主神经系统控制

下丘脑通过神经内分泌系统和自主神经系统协调肝脏、胰腺、脂肪组织等器官来调节糖脂平衡。非典型抗精神病药物通过靶向作用于单胺类 G 蛋白耦联受体 (GPCRs) 干扰下丘脑中枢系统,改变自主神经系统的控制。氯氮平、奥氮平等非典型抗精神病药物对 H_1 受体具有高度亲和力,具有较强

的诱导代谢作用。这两种药物也是有效的 5-HT_{2A/2C} 拮抗剂。在动物模型中,选择性 5-HT_{2A/2C} 拮抗剂会导致胰岛素抵抗和胰岛素分泌显著增加^[21]。在非典型抗精神病药物使用过程中,另一个功能改变的重要靶点是下丘脑活化蛋白激酶 (AMPK)。AMPK 在下丘脑弓状核和腹内侧高度表达,是代谢调节的关键因素。当大脑中葡萄糖水平下降时,AMPK 被激活,通过刺激交感神经系统激活肝脏糖异生和糖原分解,从而增加胰高血糖素、皮质酮和肾上腺素等激素的分泌。研究表明氯氮平、奥氮平是最强的 AMPK 激动剂,而其他非典型抗精神病药物,如齐拉西酮或卢拉西酮,作用最小^[22]。

3.2 通过作用于肝脏发挥核心调节作用

肝脏在调节全身糖脂代谢方面起核心作用,是葡萄糖产生的主要来源。非典型抗精神病药物诱导以肝脏为靶点的胰高血糖素水平增加,导致 2 型糖尿病的发生。氯氮平、奥氮平即使在外周血糖水平较高的情况下仍可能导致胰高血糖素水平升高^[23]。临床研究表明,氯氮平、奥氮平等非典型抗精神病药物会导致胰高血糖素分泌增加和糖尿病效应^[24]。文献报道,活化的 AMPK 通过抑制脂肪生成和增加脂肪酸氧化来调节脂质代谢,且通过抑制糖异生来降低血糖水平,是参与维持脂质和葡萄糖稳态的关键因子^[25]。非典型抗精神病药物能够显著降低 AMPK 活性,因而改变葡萄糖和脂质代谢。另一方面,非典型抗精神病药物还可间接刺激 mTOR 信号,增加甾醇调节因子结合蛋白转录激活的表达。甾醇调节因子结合蛋白在控制多种脂质生物合成、调节脂质和胆固醇生物合成基因等方面发挥着核心作用。非典型抗精神病药物诱导的肝脏甾醇调节因子结合蛋白过度表达与脂质积聚和肝脏脂肪变性有关,这些不良反应在氯氮平、奥氮平中已得到证实,而阿立哌唑或氟哌啶醇并没有产生同样的效果^[26]。

3.3 通过作用于胰腺 β 细胞影响胰岛素分泌

由于高血糖和外周胰岛素抵抗是非典型抗精神病药物常见的不良反应,所以很难确定非典型抗精神病药物对胰腺 β 细胞胰岛素分泌的直接或间接影响。1 项研究表明,高浓度氯氮平可以迅速增加胰岛素分泌,但并没有改变胰岛素活性^[27]。在另一项研究中,患者连续使用 9 d 奥氮平即可增加胰岛素的分泌,应用阿托品治疗可减少胰岛素的分泌,证实了 M 受体刺激的作用^[28]。氯氮平对 β 细胞表

达的 α_2 受体具有拮抗作用,降低交感神经系统对胰岛素分泌的抑制,在高胰岛素血症中发挥作用。非典型抗精神病药物对 β 细胞胰岛素分泌的影响仍有争议,非典型抗精神病药物引起的高胰岛素血症可能是由于外周胰岛素抵抗和 β 细胞过度刺激所致。

3.4 诱导脂肪组织分化增加

动物和人类研究均证实,在非典型抗精神病药物治疗期间,脂肪生成、内脏脂肪储备、游离脂肪酸循环和前脂肪细胞分化会增加^[29]。经奥氮平、氯氮平处理的大鼠脂肪细胞的脂肪生成增强^[30]。进一步的机制研究提示,甾醇调节因子结合蛋白作为一种与脂质代谢相关的多基因的转录因子,氯氮平、奥氮平可能通过上调甾醇调节因子结合蛋白来增加脂肪生成^[31]。Nicol 等^[32]研究非典型抗精神病药物治疗 12 周后发现,患者出现脂肪增加和胰岛素敏感性降低的不良反应,以奥氮平最严重。此外,非典型抗精神病药物能够诱导高三酰甘油血症,氯氮平、奥氮平增加三酰甘油水平最高,喹硫平和利培酮次之,齐拉西酮、卢拉西酮和阿立哌唑的风险较小^[33]。奥氮平、氯氮平等非典型抗精神病药物也会增加患者和健康人的血浆游离脂肪酸水平。游离脂肪酸的增加会损害胰岛素抑制肝脏葡萄糖生成和刺激骨骼肌摄取葡萄糖的能力,表明脂肪组织与代谢综合征发病相关,代谢综合征可导致胰岛素抵抗、过度刺激 β 细胞胰岛素分泌和炎症,长期可能导致 2 型糖尿病和肥胖。

4 非典型抗精神病药物引起的糖脂代谢异常的药物干预对策

非典型抗精神病药物治疗产生的糖脂代谢异常严重阻碍了精神分裂症患者症状的缓解,对于长期治疗的精神分裂症患者,积极干预非典型抗精神病药物诱导的糖脂代谢异常至关重要。欧洲精神病学协会、美国糖尿病协会和美国精神病学协会均建议在精神分裂症初诊和非典型抗精神病药物治疗早期定期监测糖脂代谢指标^[34]。

非典型抗精神病药物诱导的糖脂异常风险应考虑适当的药物治疗,但相当一部分使用非典型抗精神病药物治疗存在糖脂异常风险的患者并没有针对糖脂异常进行药物治疗^[35]。二甲双胍是對抗非典型抗精神病药物诱导的体质量增加和 2 型糖尿病最有效的药物之一。二甲双胍的作用机制是在不引起明显低血糖的情况下减少肝脏葡萄糖生成,提高胰岛素敏感性。二甲双胍还可以通过降低三酰甘油

来改善脂质代谢。二甲双胍对 80% 的服用非典型抗精神病药物并伴有代谢不良反应的患者体质量增加和胰岛素抵抗有效^[36]。

对于非典型抗精神病药物诱导的血脂异常,推荐使用他汀类药物,如辛伐他汀、洛伐他汀、阿托伐他汀和瑞舒伐他汀。一些研究支持在精神分裂症患者中使用此类药物,如辛伐他汀合用奥氮平可降低大鼠的血脂水平和肝脏脂肪浓度。

与抗精神病药物单一疗法或其他抗精神病药物联合治疗相比,辅助使用阿立哌唑对血脂异常和 2 型糖尿病有保护作用。阿立哌唑与齐拉西酮、鲁拉西酮等低代谢风险抗精神病药物联合使用以减轻体质量增加值得探索。

5 结语

精神分裂症患者使用非典型抗精神病药物产生糖脂代谢异常是明确的,临床医生逐步意识到采取干预措施来预防或减少由非典型抗精神病药物引起的代谢风险,因为非典型抗精神病药物的糖脂代谢风险,药物选择应该首先考虑有效性和安全性,通过选择患者能够或愿意耐受的药物来进行个体化治疗^[20]。临床医生指导患者采取健康的生活方式,降低精神疾病发生的风险,监测、预防和解决患者所发生的不良反应,通过改用替代非典型抗精神病药物等方法来抵消糖脂代谢异常风险,或增加辅助药物,如二甲双胍、他汀类等以对抗潜在危险的不良反应^[4]。

定期监测血糖、胆固醇水平对于预防非典型抗精神病药物相关代谢综合征显得尤为重要。未来临床工作应探索不同非典型抗精神病药物的外周受体结合谱是否可以解释药物各自的代谢特征,以及是否可以操纵这一点来减轻治疗的糖脂代谢不良反应。依据患者的个体化特征谨慎选择抗精神病药物,密切监测抗精神病药物的代谢不良反应,必要时更换药物治疗,并督促患者加强体育活动,改善躯体状态,通过对非典型抗精神病药物血浆浓度监测和药物遗传学研究进行个性化治疗。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] Tandon R, Keshavan M S, Nasrallah H A. Schizophrenia, "Just the Facts": What we know in 2008: Part 1: Overview [J]. *Schizophr Res*, 2008, 100(1/3): 4-19.
- [2] 赵靖平. 中国精神分裂症防治指南 [M]. 第 2 版. 北京: 中华医学电子音像出版社, 2015: 64-65.

- [3] Barnes T R. Evidence-based guidelines for the pharmacological treatment of schizophrenia: Recommendations from the British Association for Psychopharmacology [J]. *J Psychopharmacol*, 2011, 25(5): 567-620.
- [4] Carli M, Kolachalam S, Longoni B, *et al*. Atypical antipsychotics and metabolic syndrome: From molecular mechanisms to clinical differences [J]. *Pharmaceuticals*, 2021, 14(3): 238.
- [5] Sang J, Yong-Ku K. Unresolved Issues for utilization of atypical antipsychotics in schizophrenia: Antipsychotic polypharmacy and metabolic syndrome [J]. *Int J Mol Sci*, 2017, 18(10): 2174-2179.
- [6] Yan H, Chen J D, Zheng X Y, *et al*. Potential mechanisms of atypical antipsychotic-induced hypertriglyceridemia [J]. *Psychopharmacology*, 2013, 229(1): 1-7.
- [7] Manu P, Correll C U, Winkel R V, *et al*. P02-568- Prediabetes in patients treated with antipsychotic drugs [J]. *Eur Psychiatry*, 2012, 73: 460-466.
- [8] Ohta Y, Kosaka Y, Kishimoto N, *et al*. Convergence of the insulin and serotonin programs in the pancreatic- cell [J]. *Diabetes*, 2011, 60(12): 3208-3216.
- [9] Howes O D, Bhatnagar A, Gaughran F P, *et al*. A prospective study of impairment in glucose control caused by clozapine without changes in insulin resistance [J]. *Am J Psychiatry*, 2004, 161(2): 361.
- [10] Vancampfort D, Stubbs B, Mitchell A J, *et al*. Risk of metabolic syndrome and its components in people with schizophrenia and related psychotic disorders, bipolar disorder and major depressive disorder: A systematic review and meta-analysis [J]. *World Psychiatry*, 2015, 14(3): 339-347.
- [11] American Diabetes Association; American Psychiatric Association; American Association of Clinical Endocrinologists, North American Association for the Study of Obesity. Consensus development conference on antipsychotic drugs and obesity and diabetes [J]. *Diabetes Care*, 2004, 27: 596-601.
- [12] 李洁, 姚贵忠, 刘丽娟, 等. 非典型抗精神病药物相关代谢不良反应的系统评价和 meta-分析 [J]. 中国心理卫生杂志, 2015, 29(3): 210-216.
- [13] 杨诚, 陶世武, 陈强, 等. 4 种 AAPs 与精神分裂症患者糖代谢及糖化血红蛋白的关联性研究 [J]. 中国现代医学杂志, 2010, 20(18): 2816-2820.
- [14] Henderson D C, Cagliero E, Gray C, *et al*. Clozapine, diabetes mellitus, weight gain, and lipid abnormalities: A five-year naturalistic study [J]. *Am Psychiatry*, 2000, 157: 975-981.
- [15] Hirsch L, Yang J, Bresee L, *et al*. Second-generation antipsychotics and metabolic side effects: A systematic review of population-based studies [J]. *Drug Safety*, 2017, 40: 771-781.
- [16] Arulmozhi D K, Dwyer D S, Bodhankar S L. Antipsychotic induced metabolic abnormalities: An interaction study with various PPAR modulators in mice [J]. *Life Sci*, 2006, 79(19): 1865-1872.
- [17] 张淑芬, 兰光华. 奥氮平、喹硫平或阿立哌唑治疗 8 周对首发精神分裂症患者血糖和血脂影响的前瞻性研究 [J]. 上海精神医学, 2014, 26(6): 20-26.
- [18] 王彬. 非典型抗精神病药对精神分裂症患者糖脂代谢和体重的影响 [J]. 湖南中医药大学学报, 2018(A01): 131-132.
- [19] Takeuchi Y, Kajiyama K, Ishiguro C, *et al*. Atypical antipsychotics and the risk of hyperlipidemia: A sequence symmetry analysis [J]. *Drug Safety*, 2015, 38(7): 641- 650.
- [20] 精神分裂症患者代谢综合征管理的中国专家共识 [J]. 中华精神科杂志, 2020(1): 3-10.
- [21] J Fernø, Varela L, Skrede S, *et al*. Olanzapine-induced hyperphagia and weight gain associate with orexigenic hypothalamic neuropeptide signaling without concomitant AMPK phosphorylation [J]. *PLoS One*, 2011, 6(6): e20571.
- [22] Kim S F, Huang A S, Snowman A M, *et al*. Antipsychotic drug-induced weight gain mediated by histamine H₁ receptor-linked activation of hypothalamic AMP-kinase [J]. *Proc Nation Acad Sci U S A*, 2007, 104(9): 3456-3459.
- [23] Smith G C, Chaussade C, Vickers M, *et al*. Atypical antipsychotic drugs induce derangements in glucose homeostasis by acutely increasing glucagon secretion and hepatic glucose output in the rat [J]. *Diabetologia*, 2008, 51: 2309-2317.
- [24] Houseknecht K L, Robertson A S, Zavadoski W, *et al*. Acute effects of atypical antipsychotics on whole-body insulin resistance in rats: Implications for adverse metabolic effects [J]. *Neuropsychopharmacology*, 2007, 32(2): 289-297.
- [25] Siafis S, Tzachanis D, Samara M, *et al*. Antipsychotic drugs: From receptor-binding profiles to metabolic side effects [J]. *Current Neuropsychopharmacol*, 2017, 16: 1210-1223.
- [26] Cai H L, Tan Q Y, Jiang P, *et al*. A potential mechanism underlying atypical antipsychotics-induced lipid disturbances [J]. *Transl Psychiatry*, 2015.5(10): e661.
- [27] Melkersson K. Clozapine and olanzapine, but not conventional antipsychotics, increase insulin release *in vitro* [J]. *Eur Neuropsychopharmacol*, 2004, 14(2): 115-119.

- [28] Rickels M R, Perez E M, Peleckis A J, *et al.* Contribution of parasympathetic muscarinic augmentation of insulin secretion to olanzapine-induced hyperinsulinemia.[J]. *Am J Physiol Endocrinol Metab*, 2017, 315(2): E250-E257.
- [29] Gonçalves P, Araújo J R, Martel F. Antipsychotics-induced metabolic alterations: Focus on adipose tissue and molecular mechanisms [J]. *Eur Neuropsychopharmacol*, 2015, 25(1): 1-16.
- [30] Engl J, Rettenbacher M, Fleischhacker W W, *et al.* Atypical antipsychotic drugs directly impair insulin action in adipocytes: Effects on glucose transport, lipogenesis, and antilipolysis [J]. *Neuropsychopharmacology*, 2007, 32(11): 2433-2434.
- [31] Rojo L E, Gaspar P A, Silva H, *et al.* Metabolic syndrome and obesity among users of second generation antipsychotics: A global challenge for modern psychopharmacology [J]. *Pharmacol Res*, 2015, 101:74-85.
- [32] Nicol G E, MD Yingling, Flavin K S, *et al.* Metabolic effects of antipsychotics on adiposity and insulin sensitivity in youths: A randomized clinical trial [J]. *JAMA Psychiatry*, 2018, 75, 788-796.
- [33] Jassim G, Skrede S, Vázquez M J, *et al.* Acute effects of orexigenic antipsychotic drugs on lipid and carbohydrate metabolism in rat [J]. *Psychopharmacology*, 2012, 219, 783-794.
- [34] Hca B, Yma B, Xla B, *et al.* The metabolic effects of antipsychotics in the early stage of treatment in first-episode patients with schizophrenia: A real-world study in a naturalistic setting [J]. *J Psychiatric Res*, 2020, 129: 265-271.
- [35] Lieberman J A. Metabolic changes associated with antipsychotic use [J]. *Primary Care Companion J Clin Psychiatry*, 2004, 6(Suppl 2): 8-13.
- [36] Zhou J, Massey S, Story D, *et al.* Metformin: An old drug with new applications [J]. *Int J Mol Sci*, 2018, 19(10): 2863.

[责任编辑 解学星]