

# ANKK1 基因多态性与非典型抗精神病药物诱导的代谢综合征的相关性研究<sup>Δ</sup>

苗仁华\*, 李 萌, 汪亚南, 庄星星(安徽医科大学附属巢湖医院药剂科, 安徽 巢湖 238000)

中图分类号 R964;R749.3 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2023)02-0195-05

DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2023.02.13



**摘要** 目的 探索 ANKK1 基因 rs1800497 位点多态性与非典型抗精神病药物诱导的代谢综合征(MS)的相关性。方法 纳入 94 例精神分裂症患者,采用微量荧光免疫法检测其 ANKK1 基因 rs1800497 位点分型,收集患者社会人口学信息、临床特征等数据。采用  $\chi^2$  检验比较患者性别与发生 MS 的相关性,基因多态性与 MS 发生及其危险因素的相关性。结果 94 例患者包括 GG 型 24 例(25.53%)、GA 型 51 例(54.26%)、AA 型 19 例(20.21%);其中发生 MS 的有 45 例(47.87%),且男性患者的发生率显著高于女性( $P < 0.05$ )。ANKK1 基因 rs1800497 位点多态性与发生 MS 无相关性( $P = 0.452$ );但 A 等位基因与高血糖显著相关( $\chi^2 = 4.379, P = 0.036$ ),与腹型肥胖、高血压、高 TG、低 HDL-C 均无相关性( $P > 0.05$ ),提示 A 等位基因是诱发精神分裂症患者高血糖的相对危险因素[OR = 2.008, 95%CI(1.039, 3.881)]。结论 ANKK1 基因 rs1800497 位点多态性与非典型抗精神病药物诱发 MS 无相关性,而携带 A 等位基因的精神分裂症患者发生高血糖的可能性更高,且男性患者 MS 发生率显著高于女性。

**关键词** 锚蛋白重复和激酶域 1;代谢综合征;基因多态性;精神分裂症;非典型抗精神病药物

## Relationship between ANKK1 gene polymorphism and atypical antipsychotic drug-induced metabolic syndrome

MIAO Renhua, LI Meng, WANG Yanan, ZHUANG Xingxing (Dept. of Pharmacy, Chaohu Hospital of Anhui Medical University, Anhui Chaohu 238000, China)

**ABSTRACT** **OBJECTIVE** To explore the relationship between the ANKK1 rs1800497 polymorphism and atypical antipsychotic drug-induced metabolic syndrome (MS). **METHODS** Totally 94 patients with schizophrenia were included, and ANKK1 rs1800497 genotypes of patients were detected by micro-fluorescence immunoassay; social demographic information, clinical characteristics and other data were collected. The  $\chi^2$  test was used to compare the correlation between the sex of patients and the occurrence of MS, and the correlation between gene polymorphism and the occurrence of MS and its risk factors. **RESULTS** Totally 94 patients included 24 cases (25.53%) of GG, 51 cases (54.26%) of GA and 19 cases of AA (20.21%). Among them, there were 45 cases (47.87%) of MS, and the incidence of MS in male was higher than that in female ( $P < 0.05$ ). Genotype analysis showed that ANKK1 rs1800497 polymorphism was not associated with MS ( $P = 0.452$ ). ANKK1 rs1800497 A allele was significantly associated with hyperglycemia ( $\chi^2 = 4.379, P = 0.036$ ), while it was not related to abdominal obesity, hypertension, high level of TG and low level of HDL-C ( $P > 0.05$ ), suggesting that for patients with schizophrenia, allele A was a relative risk factor for inducing hyperglycemia [OR = 2.008, 95%CI(1.039, 3.881)]. **CONCLUSIONS** ANKK1 rs1800497 polymorphism has no correlation with the induction of MS by atypical antipsychotics, while the schizophrenia patients with A allele are more likely to induce hyperglycemia. The incidence of MS in male patients is significantly higher than that in female patients.

**KEYWORDS** ANKK1; metabolic syndrome; gene polymorphism; schizophrenia; atypical antipsychotics

精神分裂症是一种复杂的、异质的行为和认知综合征,是由遗传、环境因素或两者兼有所导致的大脑发育中断,严重影响患者及其亲属的生活质量,故被认为是当今最严重的精神障碍之一<sup>[1]</sup>。据统计,精神分裂症影响着全世界 2 100 多万人,是全球重要的公共卫生问

题<sup>[2]</sup>。临床实践显示,仅有部分精神分裂症患者对抗精神病药物有疗效反应,而大多数患者无法耐受且易发生不良反应<sup>[3]</sup>。临床上常用的非典型抗精神病药物主要通过降低脑内多巴胺(dopamine, DA)水平来控制患者精神病症状,然而药物即使在非常低的剂量下,仍会导致患者认知障碍、抑郁发生和代谢改变,其中代谢改变诱发的严重后果就是代谢综合征(metabolic syndrome,

<sup>Δ</sup>基金项目 安徽医科大学校科研基金项目(No.2020xkj222)

\* 第一作者 副主任药师。研究方向:临床药学。E-mail: zszshz@163.com

MS)<sup>[4]</sup>。合并MS可增加精神分裂症患者罹患心血管疾病、2型糖尿病等风险,已成为精神分裂症患者不良预后的主要原因之一<sup>[5-6]</sup>。研究发现,与其他疾病相比,精神分裂症患者的MS发生率更高(69%)且更剧烈<sup>[7]</sup>。

锚蛋白重复和激酶域1(ankyrin repeat and kinase domain containing 1, *ANKK1*)编码基因位于人染色体11号q22和q23区,其单核苷酸多态性(single nucleotide polymorphism, SNP)位点rs1800497在精神障碍和人格特征检测中最受关注<sup>[8]</sup>。虽已有研究将*ANKK1*基因与抗精神病药物使用者的个体反应和代谢改变联系在一起<sup>[9]</sup>,但并未深入分析相关位点突变致患者代谢改变的具体机制。MS的高患病率和不可预知性不仅增加了精神分裂症患者心血管疾病的发生率和病死率,还严重影响其功能结局并降低其生活质量<sup>[10]</sup>。有研究指出,对精神分裂症患者进行遗传分析和代谢异常识别,可作为指导药物治疗的依据,从而有助于降低患者MS发生率,提高其生活质量<sup>[11]</sup>。基于此,本研究拟纳入94例精神分裂症患者,评估其*ANKK1*基因SNP位点rs1800497的突变情况,并分析其基因分型和等位基因携带情况与MS发生率的相关性,旨在为精神分裂症患者临床用药和预防MS发生提供参考。

## 1 资料

### 1.1 研究人群

选择2020年12月—2021年12月于安徽医科大学附属巢湖医院(简称“我院”)精神科住院的94例精神分裂症患者为研究对象。纳入标准包括:根据国际疾病分类第10版的标准诊断患有精神分裂症;使用了非典型抗精神病药物(氯氮平、喹硫平、阿立哌唑等)治疗,且单药治疗时间达1年以上;年龄16岁以上,性别不限。排除标准包括:妊娠期及哺乳期妇女,高血压、高血脂、高血糖等基础疾病患者,内分泌(甲状腺)障碍、器质性脑障碍(如癫痫、帕金森病)或有相关药物戒断症状患者。本研究方案通过我院医学伦理委员会审核批准(伦理审查号:2020-06)。

### 1.2 数据收集

纳入患者的社会人口学信息和临床特征通过查阅我院医院信息系统获得,包括性别、年龄、体质量、腰围、文化程度、吸烟史、饮酒史、治疗时长、病程、药物使用情况、血压、肝功能指标[丙氨酸转氨酶(alanine aminotransferase, ALT)、天冬氨酸转氨酶(aspartate aminotransferase, AST)]以及脂代谢指标[空腹血糖、高密度脂蛋白胆固醇(high-density lipoprotein cholesterol, HDL-C)和甘油三酯(triglyceride, TG)]等。

## 2 方法

### 2.1 MS定义

本研究根据美国国家胆固醇教育计划(National Cholesterol Education Program, NCEP)成人治疗小组Ⅲ(Adult Treatment Panel Ⅲ, ATP-Ⅲ)<sup>[12]</sup>和2020年《中国2型糖尿病防治指南:2020年版》<sup>[6]</sup>、《精神分裂症患者代谢综合征管理的中国专家共识》<sup>[13]</sup>的相关标准,将存在以下3个或3个以上危险因素的定义为MS:(1)腹型肥胖(即中心型肥胖):男性腰围 $\geq 90$  cm,女性腰围 $\geq 85$  cm;(2)高血糖:空腹血糖 $\geq 6.1$  mmol/L或糖负荷后2 h血糖 $\geq 7.8$  mmol/L和(或)已确诊为糖尿病;(3)高血压:血压 $\geq 130/85$  mmHg(1 mmHg=0.133 kPa)和(或)已确诊为高血压;(4)TG $\geq 1.70$  mmol/L;(5)HDL-C $< 1.04$  mmol/L。

### 2.2 治疗方法

纳入患者于住院期间使用下列1种或2种药物,包括氯氮平片(江苏恩华药业股份有限公司,国药准字H32022963,规格25 mg;剂量25~600 mg/d)、喹硫平片[合肥英太制药有限公司,国药准字H20203367,规格0.1 g(按C<sub>21</sub>H<sub>25</sub>N<sub>3</sub>O<sub>2</sub>S计)或国药准字H20203368,规格0.2 g(按C<sub>21</sub>H<sub>25</sub>N<sub>3</sub>O<sub>2</sub>S计);剂量0.3~0.45 g/d]、富马酸喹硫平缓释片[北京天衡药物研究院南阳天衡制药厂,国药准字H20203418,规格0.2 g(按C<sub>21</sub>H<sub>25</sub>N<sub>3</sub>O<sub>2</sub>S计);剂量0.2~0.8 g/d]、阿立哌唑片(浙江华海药业股份有限公司,国药准字H20203074,规格5 mg或国药准字H20203075,规格10 mg或国药准字H20203076,规格15 mg;剂量10~30 mg/d)。

### 2.3 *ANKK1* rs1800497位点分型检测

采用微量荧光免疫法检测。抽取患者静脉血2~3 mL,置于含乙二胺四乙酸的抗凝管中,使用核酸纯化试剂(北京华夏时代基因科技发展有限公司,批号202110104)进行DNA抽提;采用荧光染色原位杂交技术,使用测序反应通用试剂盒(博奥生物科技有限公司,批号18820211208)以RT-Cycler™436/TL988A型荧光检测仪(西安天隆科技有限公司)检测*ANKK1*基因rs1800497位点的分型。

### 2.4 统计学方法

采用SPSS 22.0软件对数据进行统计分析。基因型分布是否符合Hardy-Weinberg平衡采用 $\chi^2$ 检验判断。分类变量以例数或率表示,连续变量以 $\bar{x} \pm s$ 表示,组间比较采用 $\chi^2$ 检验,同时计算校正优势比(odds ratio, OR)及其95%置信区间(confidence interval, CI)。检验水准 $\alpha=0.05$ 。

## 3 结果

### 3.1 患者基本信息

本研究共纳入精神分裂症患者94例,其中男性64例(68.09%)、女性30例(31.91%),平均年龄为(43.47±

12.87)岁。*ANKK1* 基因 rs1800497 位点 GG 型(纯合型) 24 例(25.53%)、GA 型(突变杂合型)51 例(54.26%)、AA 型(突变纯合型)19 例(20.21%), 基因型分布符合 Hardy-Weinberg 平衡( $P>0.05$ ), 提示样本具有群体代表性。

不同基因型精神分裂症患者的社会人口学信息和临床特征见表 1。由表 1 可知, 各基因型患者的性别、年龄、吸烟史、饮酒史、遗传史、文化程度、肝功能、病程、治疗时长比较, 差异均无统计学意义( $P>0.05$ )。

表 1 不同基因型精神分裂症患者的社会人口学信息和临床特征

社会人口学信息/临床特征	GG 型(n=24)	GA 型(n=51)	AA 型(n=19)	$\chi^2/F$	P
性别/例(%)				3.451	0.178
男	19(79.17)	35(68.63)	10(52.63)		
女	5(20.83)	16(31.37)	9(47.37)		
年龄( $\bar{x}\pm s$ )/岁	41.79 $\pm$ 11.43	44.04 $\pm$ 12.80	43.92 $\pm$ 15.14	0.262	0.770
吸烟史/例(%)				2.148	0.342
是	3(12.50)	14(27.45)	5(26.32)		
否	21(87.50)	37(72.55)	14(73.68)		
饮酒史/例(%)				1.271	0.745
是	1(4.17)	1(1.96)	0(0)		
否	23(95.83)	50(98.04)	19(100)		
遗传史/例(%)				0.812	0.783
是	1(4.17)	5(9.80)	2(10.53)		
否	23(95.83)	46(90.20)	17(89.47)		
文化程度/例(%)				2.771	0.250
小学	7(29.17)	15(29.41)	10(52.63)		
中学	15(62.50)	32(62.75)	9(47.37)		
大学	2(8.33)	4(7.84)	0(0)		
肝功能/例(%)				1.072	0.585
正常	16(66.67)	34(66.67)	15(78.95)		
异常	8(33.33)	17(33.33)	4(21.05)		
病程( $\bar{x}\pm s$ )/年	18.83 $\pm$ 11.43	19.39 $\pm$ 11.61	18.79 $\pm$ 11.12	0.030	0.970
治疗时长( $\bar{x}\pm s$ )/年	3.83 $\pm$ 1.86	3.42 $\pm$ 1.84	3.03 $\pm$ 1.96	0.998	0.373

### 3.2 性别与精神分裂症患者发生 MS 的相关性分析

94 例精神分裂症患者中, 发生 MS 的有 45 例(占 47.87%), 其中男性患者 MS 的发生率显著高于女性( $P<0.05$ ), 结果见表 2。

表 2 不同性别精神分裂症患者 MS 的发生率比较

是否发生 MS	男性/例(%)	女性/例(%)	合计/例(%)
发生 MS	36(56.25)	9(30.00)	45(47.87)
未发生 MS	28(43.75)	21(70.00)	49(52.13)
$\chi^2$		5.640	
P		0.018	

### 3.3 ANKK1 基因型与精神分裂症患者发生 MS 的相关性分析

*ANKK1* 基因 rs1800497 位点 GG 型患者 MS 的发生率高于 GA、AA 型患者, G 等位基因携带者 MS 的发生率高于 A 等位基因携带者, 但组间比较差异均无统计学意义( $P>0.05$ ), 结果见表 3。

### 3.4 ANKK1 基因 rs1800497 位点多态性与 MS 危险因素的相关性分析

根据“2.1”项下 MS 定义, 本研究进一步分析了 *ANKK1* 基因型与 MS 危险因素(腹型肥胖、高血压、高血

表 3 不同基因型精神分裂症患者 MS 发生率比较

是否发生 MS	n	基因型/例(%)			等位基因/例(%)	
		GG 型	GA 型	AA 型	G 等位基因	A 等位基因
发生 MS	45	14(58.33)	22(43.14)	9(47.37)	50(50.51)	40(44.94)
未发生 MS	49	10(41.67)	29(56.86)	10(52.63)	49(49.49)	49(55.06)
$\chi^2$			1.513			0.581
P			0.452			0.446
校正 OR(95%CI)						1.250(0.704, 2.220)

糖、高 TG、低 HDL-C) 的相关性, 结果见表 4。由表 4 可知, *ANKK1* 基因 rs1800497 位点 A 等位基因与 MS 危险因素高血糖显著相关( $\chi^2=4.379, P=0.036$ ), 与腹型肥胖、高血压、高 TG、低 HDL-C 均无相关性( $P>0.05$ )。

表 4 ANKK1 基因 rs1800497 位点多态性与 MS 危险因素的相关性分析结果

危险因素	具体类型	基因型/例(%)			等位基因/例(%)	
		GG 型	GA 型	AA 型	G 等位基因	A 等位基因
腹型肥胖	是	17(70.83)	24(47.06)	9(47.37)	58(58.59)	42(47.19)
	否	7(29.17)	27(52.94)	10(52.63)	41(41.41)	47(52.81)
	$\chi^2$		4.029			2.444
	P		0.156			0.118
	校正 OR(95%CI)					0.632(0.355, 1.125)
高血压	是	10(41.67)	18(35.29)	7(36.84)	38(38.38)	32(35.96)
	否	14(58.33)	33(64.71)	12(63.16)	61(61.62)	57(64.04)
	$\chi^2$		0.285			0.118
	P		0.884			0.731
	校正 OR(95%CI)					0.901(0.498, 1.630)
高血糖	是	3(12.50)	14(27.45)	8(42.11)	20(20.20)	30(33.71)
	否	21(87.50)	37(72.55)	11(57.89)	79(79.80)	59(66.29)
	$\chi^2$		4.747			4.379
	P		0.092			0.036
	校正 OR(95%CI)					2.008(1.039, 3.881)
高 TG	是	14(58.33)	25(49.02)	5(26.32)	53(53.54)	35(39.33)
	否	10(41.67)	26(50.98)	14(73.68)	46(46.46)	54(60.67)
	$\chi^2$		4.585			3.801
	P		0.098			0.051
	校正 OR(95%CI)					0.563(0.315, 1.005)
低 HDL-C	是	17(70.83)	35(68.63)	10(52.63)	69(69.70)	55(61.80)
	否	7(29.17)	16(31.37)	9(47.37)	30(30.30)	34(38.20)
	$\chi^2$		1.919			1.302
	P		0.431			0.254
	校正 OR(95%CI)					0.703(0.384, 1.289)

进一步进行  $\chi^2$  检验分析, 结果见表 4。由表 4 可知, *ANKK1* 基因 rs1800497 位点 AA 型患者高血糖的发生率是 GG 型的 3 倍以上, 提示对于使用非典型抗精神病药物的精神分裂症患者而言, A 等位基因是该类人群出现高血糖的相对危险因素, 其校正 OR 为 2.008, 95%CI 为 (1.039, 3.881); 而对于 MS 危险因素中的腹型肥胖、高血压、高 TG、低 HDL-C 来说, A 等位基因携带者的发生率低于 G 等位基因携带者, 使精神分裂症患者发生腹型肥胖、高血压、高 TG 和低 HDL-C 的可能性降低, 可能是相对保护因素, 其校正 OR 均小于 1。

## 4 讨论

在我国, 氯氮平、喹硫平和阿立哌唑等非典型抗精神病药物是临床治疗精神分裂症的常用药物, 文献资料

已经证实使用非典型抗精神病药物的患者有发生体质量增加、向心性肥胖、糖脂代谢异常和胰岛素抵抗等代谢功能异常的风险<sup>[14-15]</sup>。本研究结果表明,使用非典型抗精神病药物氯氮平、喹硫平和阿立哌唑的精神分裂症患者的MS发生率较高(47.87%),且男性患者MS的发生率明显高于女性。进一步分析 *ANKK1* 基因 rs1800497 位点多态性与MS及其影响因素的相关性可知, *ANKK1* 基因 rs1800497 位点多态性对MS发生的影响无统计学意义;在4个危险因素中, *ANKK1* 基因 rs1800497 位点A等位基因与高血糖显著相关( $\chi^2=4.379, P=0.036$ )。因此,关于基因多态性与非典型抗精神药物诱发的MS及影响因素的相关性有必要开展进一步的研究,包括对患者的遗传分析、临床药物使用和体脂生化指标变化等,以指导个体化药物治疗,改善患者生活质量。

#### 4.1 精神分裂症患者性别与MS发生的相关性

与普通人群相比,精神分裂症患者MS的发生率高2~3倍<sup>[13]</sup>。2015年的一项纳入198篇文章、涉及52 678例患者的荟萃分析发现,严重精神疾病患者合并MS的患病率为32.6%[95%CI(30.8%, 34.4%)],严重精神疾病还可能增加慢性退行性疾病的发生风险,甚至导致患者病死率增加<sup>[16]</sup>。首先,精神分裂症本身就是代谢紊乱的危险因素,其次患者的年龄、性别、病程等因素是MS的敏感因素,而非典型抗精神病药物易引起MS<sup>[13]</sup>。本研究初步证实,不同性别精神分裂症患者MS的发生率比较差异有统计学意义,男性患者MS的发生率显著高于女性(表2)。这可能与雌激素对脂代谢异常的保护作用有关:雌激素可提高胰岛 $\beta$ 细胞功能和胰岛素敏感性,对脂代谢异常具有保护作用<sup>[17]</sup>; $\beta$ -雌二醇可通过雌激素受体 $\beta$ 和G蛋白偶联受体30介导的磷脂酰肌醇3激酶/蛋白激酶B信号通路激活调节肠道功能,以减轻女性血脂异常<sup>[18]</sup>。

#### 4.2 *ANKK1* 基因多态性与精神分裂症患者发生MS的相关性

*ANKK1* 基因编码蛋白属于丝氨酸/苏氨酸激酶家族,涉及多种信号转导途径,包括细胞增殖、分化和基因(包括 *DRD2* 等基因)转录。大量的个体遗传关联研究发现, *ANKK1* 基因 rs1800497 位点与精神疾病有关,DA相关功能性SNP位点 rs10770141、rs4680和rs1800497的特定等位基因组合可能指示精神分裂症的风险<sup>[19]</sup>。一项临床病例对照研究指出, *ANKK1* 和 *DRD2* 基因突变型在超重/肥胖人群中的频率更高,且与身体质量指数和饥饿评分的相关性更显著( $P<0.05$ )<sup>[20]</sup>。同样地, *ANKK1* 基因 rs1800497 位点与多民族儿童肥胖、饮食摄入有关,AA型基因与肥胖患者热量和糖消耗量增加有关,并且是儿童早期过度肥胖的潜在风险因素<sup>[21]</sup>。进一步研究发现, *ANKK1* 基因 rs1800497 位点突变会增加肥胖和糖

尿病的发生风险,其机制与减少DA的D<sub>2</sub>受体密度和降低中枢胰岛素敏感性有关<sup>[22]</sup>;另一项纳曲酮/安非他酮的减肥反应试验表明,携带A基因型组患者的平均体质量减轻比例(5.9%,  $n=15$ )高于GG基因型组患者(4.2%,  $n=18$ ),携带A基因型的个体似乎比GG基因型个体对纳曲酮/安非他酮的反应更好<sup>[23]</sup>。而本研究探索了精神分裂症患者 *ANKK1* 基因 rs1800497 位点多态性与非典型抗精神病药物诱导的MS之间的相关性,结果显示,两者无相关性。

#### 4.3 *ANKK1* 基因多态性与MS危险因素的相关性

根据MS的定义,腹型肥胖、高血糖、高血压、高TG、低HDL-C可能是MS发生的指征<sup>[15]</sup>。一项关于伊朗西北部的女性( $n=531$ )的横断面研究结果表明, *ANKK1* 基因 rs1800497 位点突变增加了患者发生MS的风险,与GG型相比,GA/AA型患者的高血压、高血糖、高TG和低HDL-C的发生率较高,其机制可能与DA通路和饮食行为信号传导异常有关<sup>[9]</sup>。本研究逐一分析了 *ANKK1* 基因多态性与上述5个危险因素的相关性,结果显示, *ANKK1* 基因多态性与高血糖有关——在携带A等位基因的人群中,该基因突变可能会增加诱发精神分裂症患者高血糖的可能。一项针对首发精神分裂症患者代谢特征的调查报告指出,低HDL-C患者的MS发生率高于普通人群,但MS的发生率与该人群的遗传特征没有关联<sup>[24]</sup>,这与本研究结果基本一致。同时,本研究结果还表明, *ANKK1* 基因多态性与MS危险因素中的腹型肥胖、高血压、高TG均无关( $P>0.05$ ,表4)。

## 5 结语

本研究结果表明,精神分裂症患者因使用非典型抗精神病药物诱发MS的概率较高(47.87%),且男性患者的发生率显著高于女性患者。进一步分析 *ANKK1* 基因 rs1800497 位点多态性与MS发生及其危险因素的相关性后发现,该基因位点多态性与MS发生无相关性,但携带A等位基因的精神分裂症患者发生高血糖的可能性更高。因此,定期监测可能导致MS的血脂生化标志物水平,并及时进行相关干预,可进一步提高精神分裂症患者的治疗效果和生活质量。

本研究的局限性在于样本量有限( $n=94$ ),因此需要谨慎对待分析结果。另外,本研究仅评估了 *ANKK1* 基因 rs1800497 位点多态性的流行率以及相关因素,且因样本量少未能得到显著性差异证据,因此无法作出因果推断。此外,本研究未纳入抗精神病药物的使用情况,其原因在于纳入的94例患者使用非典型抗精神病药物情况无明显差异。后续将开展前瞻性、随机、大样本的临床研究进行验证,以阐明MS发生发展与基因多态性的相关性,为精神分裂症患者的精准治疗提供参考。

## 参考文献

- [1] OWEN M J, SAWA A, MORTENSEN P B. Schizophrenia [J]. *Lancet*, 2016, 388(10039):86-97.
- [2] MILLARD S J, BEARDEN C E, KARLSGODT K H, et al. The prediction-error hypothesis of schizophrenia: new data point to circuit-specific changes in dopamine activity [J]. *Neuropsychopharmacology*, 2022, 47(3):628-640.
- [3] STROUP T S, GERHARD T, CRYSTAL S, et al. Comparative effectiveness of clozapine and standard antipsychotic treatment in adults with schizophrenia[J]. *Am J Psychiatry*, 2016, 173(2):166-173.
- [4] CHOUINARD G, SAMAHA A N, CHOUINARD V A, et al. Antipsychotic-induced dopamine supersensitivity psychosis: pharmacology, criteria, and therapy[J]. *Psychother Psychosom*, 2017, 86(4):189-219.
- [5] IJAZ S, BOLEA B, DAVIES S, et al. Antipsychotic polypharmacy and metabolic syndrome in schizophrenia: a review of systematic reviews[J]. *BMC Psychiatry*, 2018, 18(1):275-288.
- [6] 中华医学会糖尿病学分会. 中国2型糖尿病防治指南: 2020年版[J]. *中华糖尿病杂志*, 2021, 13(4):315-409.
- [7] PENNINX B W J H, LANGE S M M. Metabolic syndrome in psychiatric patients: overview, mechanisms, and implications[J]. *Dialogues Clin Neurosci*, 2018, 20(1):63-73.
- [8] NYMBERG C, BANASCHEWSKI T, BOKDE A L, et al. DRD2/ANKK1 polymorphism modulates the effect of ventral striatal activation on working memory performance [J]. *Neuropsychopharmacology*, 2014, 39(10):2357-2365.
- [9] ALIASGHARI F, MAHDAVI R, BARATI M, et al. Genotypes of ANKK1 and DRD2 genes and risk of metabolic syndrome and its components: a cross-sectional study on Iranian women[J]. *Obes Res Clin Pract*, 2021, 15(5):449-454.
- [10] PINTO J A F, FREITAS P H B, NUNES F D D, et al. Prevalence of polymorphisms in the ANKK1, DRD2, DRD3 genes and metabolic syndrome in refractory schizophrenia[J]. *Rev Lat Am Enfermagem*, 2018, 26:e2983.
- [11] ENGELKE R, OUANES S, GHULOUM S, et al. Proteomic analysis of plasma markers in patients maintained on antipsychotics: comparison to patients off antipsychotics and normal controls[J]. *Front Psychiatry*, 2022, 13:809071.
- [12] EXPERT PANEL on DETECTION, EVALUATION, and TREATMENT of HIGH BLOOD CHOLESTEROL in ADULTS. Executive summary of the third report of the national cholesterol education program (NCEP) expert panel on detection, evaluation, and treatment of high blood cholesterol in adults: Adult Treatment Panel III [J]. *JAMA*, 2001, 285(19):2486-2497.
- [13] 中华医学会精神医学分会精神分裂症协作组. 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, 53(1):3-10.
- [14] LUO C, LIU J, WANG X Y, et al. Pharmacogenetic correlates of antipsychotic-induced weight gain in the Chinese population[J]. *Neurosci Bull*, 2019, 35(3):561-580.
- [15] 邵青, 张晓红, 权伟, 等. 抗精神病药物引起的不良反应回顾性分析[J]. *中国医药导报*, 2021, 18(14):156-159.
- [16] 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.
- [17] PAN L, YANG Z H, WU Y, et al. The prevalence, awareness, treatment and control of dyslipidemia among adults in China[J]. *Atherosclerosis*, 2016, 248(3):2-9.
- [18] MENG Q H, LI J, CHAO Y, et al.  $\beta$ -estradiol adjusts intestinal function via ER $\beta$  and GPR30 mediated PI3K/Akt signaling activation to alleviate postmenopausal dyslipidemia[J]. *Biochem Pharmacol*, 2020, 180:114134.
- [19] OISHI K, NIITSU T, KANAHARA N, et al. Genetic risks of schizophrenia identified in a matched case-control study [J]. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci*, 2021, 271(4):775-781.
- [20] ALIASGHARI F, NAZM S A, YASARI S, et al. Associations of the ANKK1 and DRD2 gene polymorphisms with overweight, obesity and hedonic hunger among women from the Northwest of Iran[J]. *Eat Weight Disord*, 2021, 26(1):305-312.
- [21] CARDEL M I, LEMAS D J, LEE A M, et al. Taq1A polymorphism (rs1800497) is associated with obesity-related outcomes and dietary intake in a multi-ethnic sample of children[J]. *Pediatr Obes*, 2019, 14(2):e12470.
- [22] HENI M, KULLMANN S, AHLQVIST E, et al. Interaction between the obesity-risk gene FTO and the dopamine D2 receptor gene ANKK1/Taq1A on insulin sensitivity[J]. *Diabetologia*, 2016, 59(12):2622-2631.
- [23] MULLALLY J A, CHUNG W K, LEDUC C A, et al. Weight-loss response to naltrexone/bupropion is modulated by the Taq1A genetic variant near DRD2(rs1800497): a pilot study[J]. *Diabetes Obes Metab*, 2021, 23(3):850-853.
- [24] LUQUAIN-COSTAZ C, KOCKX M, ANASTASIUS M, et al. Increased ABCA1 (ATP-binding cassette transporter A1)-specific cholesterol efflux capacity in schizophrenia [J]. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2020, 40(11):2728-2737.

(收稿日期:2022-06-18 修回日期:2022-11-01)

(编辑:张元媛,邹雨娟)