

黄连素治疗精神分裂症患者代谢综合征的临床研究

李美娟, 张勇辉, 仇玉莹, 刘晓华*

(天津市安定医院, 天津 300222)

*通信作者: 刘晓华, E-mail: 962984288@qq.com

【摘要】 目的 评估黄连素对精神分裂症患者代谢综合征的疗效和安全性。方法 本研究为 8 周的开放随机对照试验。采用随机数字表法将同时符合《精神障碍诊断与统计手册(第 5 版)》(DSM-5)精神分裂症诊断标准以及《中国成人血脂异常防治指南》中代谢综合征诊断标准的 70 例受试者分为黄连素药物治疗组和生活干预组, 黄连素组在原单一稳定剂量抗精神病药物治疗基础上联合黄连素 300 mg tid; 生活干预组为在原治疗基础上联合本研究设计的干预模式, 包括饮食控制、体育锻炼和康复训练。于基线期和治疗 8 周末测量两组体质量、腰围、臀围、血压, 采集两组血液标本, 检测空腹血糖(FBG)、空腹胰岛素(Fins)、胆固醇(TC)、甘油三酯(TG)、高密度脂蛋白(HDL)、低密度脂蛋白(LDL)和餐后 2 小时血糖(2h PPG)并进行 PANSS 评定, 记录研究过程中发生的不良事件。结果 ①共 62 例完成研究, 其中黄连素组 30 例, 生活干预组 32 例, 数据分析来自完成研究的受试者。②治疗 8 周末, 两组体质量、体质指数(BMI)、腰围、腰臀比与治疗前比较差异均无统计学意义($t_1 = -0.614$, $t_2 = -0.268$, $t_3 = -0.430$, $t_4 = -0.529$, $P_1 = 0.542$, $P_2 = 0.789$, $P_3 = 0.667$, $P_4 = 0.599$)。③治疗 8 周末黄连素组收缩压和舒张压均低于生活干预组, 差异均有统计学意义($t_1 = -2.511$, $t_2 = -3.831$, $P_1 = 0.015$, $P_2 < 0.01$)。④治疗 8 周末, 黄连素组 FBG、2h PPG、Fins、TC、TG、LDL 水平均低于生活干预组, 差异均有统计学意义($t_1 = -3.052$, $t_2 = -2.891$, $t_3 = -3.627$, $t_4 = -3.011$, $t_5 = -2.998$, $t_6 = -2.144$, $P_1 = 0.003$, $P_2 = 0.005$, $P_3 = 0.001$, $P_4 = 0.004$, $P_5 = 0.004$, $P_6 = 0.036$)。⑤治疗 8 周末, 黄连素组 PANSS 阴性症状评分低于生活干预组, 差异有统计学意义($t = -2.397$, $P = 0.020$)。⑥治疗后两组不良反应发生率差异无统计学意义($\chi^2 = 0.089$, $P = 0.765$)。结论 黄连素较生活干预方式更能改善抗精神病药物治疗伴发的代谢综合征各项症状, 能辅助改善精神分裂症患者的阴性症状, 二者安全性相当。

【关键词】 黄连素; 生活干预; 代谢综合征; 精神分裂症

中图分类号: R749.3

文献标识码: A

doi: 10.11886/j.issn.1007-3256.2016.05.010

Clinical study of berberine treatment on metabolic syndrome in patients with schizophrenia

LI Mei-juan, ZHANG Yong-hui, QIU Yu-ying, LIU Xiao-hua*

(Tianjin Anding Hospital, Tianjin 300222, China)

*Corresponding author: LIU Xiao-hua, E-mail: 962984288@qq.com

【Abstract】 Objective To evaluate the efficacy and safety of berberine treatment on metabolic syndrome in patients with schizophrenia. **Methods** An 8-week open randomized controlled trial was designed for the study. 70 cases of patients with schizophrenia and metabolic syndrome were included in the study, and they were randomized divided into the berberine treatment group and the lifestyle intervention group. All patients remained original single antipsychotic treatment, including olanzapine, clozapine, risperidone and quetiapine. Berberine group was treated with berberine 300 mg tid as the additional treatment and the lifestyle intervention group was treated with intervention model included diet control, exercise and health rehabilitation training. Body weight, waist circumference, hip circumference and blood pressure were measured for patients in two groups before and after the treatment. Blood samples of patients were collected in two groups for testing fasting blood glucose(FBG), fasting insulin(Fins), cholesterol(TC), triglyceride(TG), high density lipoprotein(HDL), low density lipoprotein(LDL) and 2 hour postprandial blood glucose(2h PPG) before and after treatment. PANSS and adverse events were assessed during the study for all patients. **Results** ①There were 70 subjects participated in the study, 62 subjects finished the study, 30 cases in the berberine group and 32 cases in the life intervention group. The data of the analysis was from the accomplished subjects. ②In the 8th week, no significant difference existed between the berberine group and the life intervention group of body weight, BMI, waist and WHR($t_1 = -0.614$, $t_2 = -0.268$, $t_3 = -0.430$, $t_4 = -0.529$, $P_1 = 0.542$, $P_2 = 0.789$, $P_3 = 0.667$, $P_4 = 0.599$). ③In the 8th week, the berberine group declined more in SBP and DBP levels than the life intervention group($t_1 = -2.511$, $t_2 = -3.831$, $P_1 = 0.015$, $P_2 < 0.01$). ④The berberine group decreased more significantly than the life intervention group of FBG, 2h PPG, Fins, TC, TG and LDL levels after treatment for 8 weeks($t_1 = -3.052$, $t_2 = -2.891$, $t_3 = -3.627$, $t_4 = -3.011$, $t_5 = -2.998$, $t_6 = -2.144$, $P_1 = 0.003$, $P_2 = 0.005$, $P_3 = 0.001$, $P_4 = 0.004$, $P_5 = 0.004$, $P_6 = 0.036$). ⑤The PANSS negative subscale score declined more significantly after berberine treatment for 8 weeks than the life intervention group($t = -2.397$, $P = 0.020$). ⑥There was no statistically significant difference in adverse events between the two groups

($\chi^2 = 0.089$ $P = 0.765$)。 **Conclusion** Berberine has better effect in improving the symptoms of metabolic syndrome in schizophrenia patients compared with lifestyle intervention, and berberine can improve the negative symptoms of schizophrenia. Both berberine additional treatment and lifestyle intervention are safe.

【Key words】 Berberine; Life intervention; Metabolic syndrome; Schizophrenia

抗精神病药物使用中出现的糖脂代谢异常和体质量增加,已经引起了临床医生的关注^[1],近年来有很多关于预防和治疗精神分裂症患者代谢异常和体质量增加的研究^[2-6],其中生活方式干预和附加药物治疗是两大主要方案。在药物治疗中,研究较多的有二甲双胍、阿立哌唑、西布曲明、托吡酯等。二甲双胍改善精神分裂症患者体质量增加的疗效和安全性在近期的一篇 Meta 分析以及一篇综述中均得到了肯定^[7-8]。但二甲双胍的疗效也存在一定的局限性,有的患者对药物的不良反应无法耐受,有的患者使用后疗效不明显。目前大多数研究都是针对体质量增加的治疗效应,仅少数研究涉及了胰岛素抵抗和脂代谢紊乱。生活干预在改善患者体质量增加和代谢异常上也有一定的效果,但相对于附加合适的药物治疗,效果略弱^[9]。

黄连素又称盐酸小檗碱,是传统中药黄连的有效成分之一,具有清热解毒之功效,常用于治疗细菌性腹泻。随着临床应用的加深,逐渐发现黄连素除适应症外有很多的临床治疗效果^[10-13],包括降低 2 型糖尿病患者的血糖,降低血脂异常患者的甘油三酯(TG),调节血压等,有文献报道黄连素应用于普通代谢综合征的患者,效果良好,安全性高^[14-15]。但到目前为止,尚未有黄连素治疗精神分裂症患者代谢综合征的研究。本课题组前期对黄连素在不伴代谢综合征的精神分裂症患者中进行了研究,发现黄连素能够调节其糖脂代谢^[16],归纳上述思路,设立本研究。使用黄连素治疗伴有代谢综合征的精神分裂症患者,以生活干预作为对照,评估黄连素治疗精神分裂症患者代谢综合征的效果和安全性。

1 对象与方法

1.1 对象

为 2015 年 2 月-10 月在天津市安定医院的住院患者。入组标准:①符合《精神障碍诊断与统计手册(第 5 版)》(Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, fifth edition, DSM-5)精神分裂症诊断标准;②年龄 18~60 岁,性别不限;③使用单一的非典型抗精神病药,如奥氮平、氯氮平、利培酮、喹硫平,且剂量稳定 2 周及以上;④符合 2007 年《中国

成人血脂异常防治指南》中代谢综合征诊断标准;⑤患者及其监护人对本研究知情,并自愿参与,共同签署知情同意书。排除标准:①目前或既往患有除精神分裂症以外的符合 DSM-5 的其他精神疾病诊断者;②患有任何中枢神经系统的慢性器质性疾病以及严重躯体疾病者;③存在自杀或自残的风险,或其他相应特征者;④对黄连素过敏者,溶血性贫血或者葡萄糖-6-磷酸脱氢酶缺乏者;⑤有胃肠手术史者,或存在任何可能干扰药物吸收、分布、代谢或排泄的情况;⑥近 1 个月内使用长效抗精神病药物,接受过无抽搐电休克治疗或经颅磁刺激治疗者;⑦妊娠期、哺乳期妇女。符合入组标准且不符合排除标准共 70 例。按入组顺序编号:01~70,采用随机数字表法将患者分为黄连素组和生活干预组各 35 例。本研究通过天津市安定医院伦理委员会审核。

1.2 治疗方法

黄连素组在原单一稳定剂量抗精神病药物(如奥氮平、氯氮平、利培酮、喹硫平)治疗基础上使用黄连素 300 mg tid(东北制药集团沈阳第一制药有限公司,2141008);生活干预组采用本研究设计的干预模式,包括饮食控制、体育锻炼和康复训练。主要方法为根据患者情况为患者开具低盐低脂饮食或者糖尿病患者饮食;要求并监督患者每日上午下午各至少活动 40 min,如快步走、跳舞;进行打乒乓球、跑步机锻炼、健身操等康复性活动,每天 1.5 h。两组均治疗 8 周。

1.3 检测方法

于基线期和治疗第 8 周收集两组患者体质量、腰围、臀围、血压资料,采集两组患者治疗前后的血液标本,使用东芝 TBA-120FR 仪器检测空腹血糖(FBG)、胆固醇(TC)、TG、高密度脂蛋白(HDL)、低密度脂蛋白(LDL)、餐后 2 小时血糖(2h PPG),使用罗氏 COBASE411 仪器检测空腹胰岛素(Fins)。

1.4 评定方法

于基线期和治疗 8 周末采用阳性和阴性症状量表(Positive and Negative Syndrome Scale, PANSS)评

定患者精神症状。量表评分员在研究前经过量表一致性培训, Kappa 值 = 0.80。评定地点在科研接待室, 每次评估耗时约 45 min, 每位患者在不同时点的评定由同一固定评分员完成。使用不良事件记录表记录研究过程中不良事件的名称、严重程度、与治疗的相关程度、采取的对应措施以及是否因此退出研究。

1.5 统计方法

采用 SPSS17.0 进行统计分析。对基线期两组的性别、抗精神病药种类及两组不良事件使用名称和发生例数记录, 进行 χ^2 检验, 符合正态分布的计量资料以 $(\bar{x} \pm s)$ 表示; 对两组间年龄、受教育年限、病程、同一时间点的各化验检测指标比较使用独立

样本 t 检验。检验水准 $\alpha = 0.05$ 。

2 结果

2.1 两组基线期一般资料及抗精神病药物种类比较

本研究总共入组 70 例住院精神分裂症患者, 其中黄连素组脱落 5 例(3 例因出院失访而脱落, 2 例因撤回知情同意而脱落), 生活干预组脱落 3 例(2 例因出院失访而脱落, 1 例因撤回知情同意而脱落)。共 62 例完成研究, 其中男性 24 例(38.71%), 女性 38 例(61.29%)。两组性别、年龄、受教育年限、病程及抗精神病药物种类差异均无统计学意义(P 均 > 0.05)。见表 1。

表 1 两组一般资料及抗精神病药物种类比较

组 别	性别 [n(%)]		年龄 ($\bar{x} \pm s$, 岁)	受教育年限 ($\bar{x} \pm s$, 年)	病程 ($\bar{x} \pm s$, 年)	抗精神病药物 [n(%)]			
	男性	女性				氯氮平	奥氮平	利培酮	喹硫平
黄连素组 (n=30)	13(43.33)	17(56.67)	38.77 ± 8.85	9.63 ± 2.89	6.47 ± 3.89	4(13.33)	9(30.00)	14(46.67)	3(10.00)
生活干预组 (n=32)	11(34.38)	21(65.62)	36.41 ± 8.83	9.28 ± 2.41	5.19 ± 2.63	6(18.75)	10(31.25)	11(34.38)	5(15.62)
t/χ^2	0.524		1.051	0.522	1.525	1.249			
P	0.496		0.298	0.604	0.133	0.741			

2.2 两组体质量相关指标比较

采用独立样本 t 检验比较两组治疗前后的体质量、体质指数(BMI)、腰围、腰臀比(WHR) 结果显示两组以上资料在基线期($t_1 = -0.110$, $t_2 = -0.443$,

$t_3 = -0.513$, $t_4 = -1.099$, $P_1 = 0.913$, $P_2 = 0.659$, $P_3 = 0.610$, $P_4 = 0.276$) 和治疗 8 周末($t_1 = -0.614$, $t_2 = -0.268$, $t_3 = -0.43$, $t_4 = -0.529$, $P_1 = 0.542$, $P_2 = 0.789$, $P_3 = 0.667$, $P_4 = 0.599$) 差异均无统计学意义。见表 2。

表 2 两组体质量相关指标比较

组 别	时 间	体质量(kg)	BMI(Kg/m ²)	腰围(cm)	WHR
黄连素组 (n=30)	基线期	68.70 ± 12.20	29.18 ± 11.65	90.27 ± 9.03	0.945 ± 0.045
	治疗 8 周末	65.70 ± 10.88	26.58 ± 9.36	89.31 ± 4.86	0.922 ± 0.045
生活干预组 (n=32)	基线期	68.41 ± 8.55	28.13 ± 6.64	88.07 ± 8.58	0.933 ± 0.043
	治疗 8 周末	67.19 ± 8.08	27.11 ± 6.10	88.84 ± 4.92	0.928 ± 0.041

2.3 两组血压比较

基线期两组收缩压(SBP)和舒张压(DBP) 差异均无统计学意义($t_1 = -0.572$, $t_2 = -0.569$, $P_1 = 0.517$, $P_2 = 0.607$)。治疗 8 周末黄连素组收缩压和舒张压均低于生活干预组, 差异均有统计学意义($t_1 = -2.511$, $t_2 = -3.831$, $P_1 = 0.015$, $P_2 < 0.01$)。见表 3。

表 3 两组血压比较($\bar{x} \pm s$, mmHg)

组 别	时 间	SBP	DBP
黄连素组 (n=30)	基线期	137.17 ± 15.63	91.00 ± 10.21
	治疗 8 周末	120.83 ± 7.67 ^a	80.33 ± 4.54 ^b
生活干预组 (n=32)	基线期	134.84 ± 16.29	89.53 ± 12.01
	治疗 8 周末	127.19 ± 11.70	87.03 ± 8.51

注: 两组同期比较, ^a $P < 0.05$, ^b $P < 0.01$

2.4 两组糖代谢指标水平比较

基线期两组 FBG、2h PPG、Fins 水平差异均无统计学意义($t_1 = -0.669$ $t_2 = -0.285$ $t_3 = -0.153$,

$P_1 = 0.506$ $P_2 = 0.776$ $P_3 = 0.879$) ,治疗 8 周末黄连素组 FBG、2h PPG、Fins 水平均低于生活干预组 ,差异均有统计学意义($t_1 = -3.052$, $t_2 = -2.891$, $t_3 = -3.627$, $P_1 = 0.003$ $P_2 = 0.005$ $P_3 = 0.001$) 。见表 4。

表 4 两组糖代谢指标水平比较($\bar{x} \pm s$)

组 别	时 间	糖代谢指标水平		
		FBG(mmol/L)	2h PPG(mmol/L)	Fins(uU/mL)
黄连素组 (n=30)	基线期	6.72 ± 2.06	10.31 ± 2.78	9.30 ± 3.75
	治疗 8 周末	5.25 ± 0.77 ^a	7.52 ± 1.57 ^a	6.70 ± 1.77 ^a
生活干预组 (n=32)	基线期	6.38 ± 1.93	9.44 ± 2.07	9.45 ± 3.81
	治疗 8 周末	5.98 ± 1.08	9.01 ± 2.40	8.88 ± 2.80

注: 两组同期比较 ,^a $P < 0.01$

2.5 两组脂代谢指标水平比较

基线期两组 TC、TG、HDL、LDL 水平比较差异均无统计学意义($t_1 = -0.290$ $t_2 = -0.819$ $t_3 = -0.753$, $t_4 = -1.022$, $P_1 = 0.773$, $P_2 = 0.416$, $P_3 = 0.454$,

$P_4 = -2.144$) 治疗 8 周末 ,黄连素组 TC、TG、LDL 水平均低于生活干预组 ,差异均有统计学意义($t_1 = -3.011$ $t_2 = -2.998$ $t_3 = -2.144$, $P_1 = 0.004$, $P_2 = 0.004$ $P_3 = 0.036$) 。见表 5。

表 5 两组脂代谢指标水平比较($\bar{x} \pm s$,mmol/L)

组 别	时 间	脂代谢指标水平			
		TC	TG	HDL	LDL
黄连素组 (n=30)	基线期	5.82 ± 1.73	3.44 ± 1.84	1.30 ± 0.39	3.54 ± 1.22
	治疗 8 周末	4.05 ± 1.12 ^b	1.67 ± 0.71 ^b	1.41 ± 0.43 ^b	2.55 ± 0.80 ^a
生活干预组 (n=32)	基线期	5.95 ± 1.75	3.77 ± 1.38	1.21 ± 0.45	3.87 ± 1.38
	治疗 8 周末	5.05 ± 1.47	2.24 ± 0.78	1.29 ± 0.31	3.00 ± 0.86

注: 两组同期比较 ,^a $P < 0.05$,^b $P < 0.01$

2.6 两组 PANSS 评分比较

治疗 8 周末两组 PANSS 阴性症状评分比较差异有统计学意义($t = -2.397$, $P = 0.020$) 。而两组

PANSS 总评分、一般病理评分和阳性症状评分差异均无统计学意义($t_1 = -1.076$, $t_2 = -0.205$, $t_3 = -0.048$, $P_1 = 0.286$, $P_2 = 0.838$, $P_3 = 0.962$) 。见表 6。

表 6 两组 PANSS 评分比较($\bar{x} \pm s$,分)

组 别	时 间	PANSS 评分			
		总评分	阳性症状评分	阴性症状评分	一般病理评分
黄连素组 (n=30)	基线期	87.03 ± 9.17	23.57 ± 5.58	22.63 ± 3.92	40.83 ± 5.21
	治疗 8 周末	53.40 ± 9.80	12.37 ± 3.20	14.23 ± 3.78 ^a	26.80 ± 5.82
生活干预组 (n=32)	基线期	88.25 ± 9.48	22.50 ± 5.20	23.56 ± 4.68	42.19 ± 4.53
	治疗 8 周末	56.06 ± 9.68	12.22 ± 2.45	16.97 ± 5.06	26.88 ± 6.44

注: 两组同期比较 ,^a $P < 0.05$

2.7 两组不良事件比较

黄连素组中有 12 例共出现 14 件不良事件 ,生

活干预组有 14 例共出现 15 件不良事件。两组不良事件发生率比较差异无统计学意义(40.00% vs. 43.75% $\chi^2 = 0.089$ $P = 0.765$) 。见表 7。

表 7 两组不良事件比较[n(%)]

组别	嗜睡	震颤	静坐不能	口干	便秘	出汗	血压降低	头晕/晕厥	合计
黄连素组 (n=30)	2 (6.67)	1 (3.33)	2 (6.67)	2 (6.67)	4 (13.33)	0	1 (3.33)	0	12(40.00)
生活干预组 (n=32)	3 (9.38)	2 (6.25)	3 (9.38)	1 (3.13)	2 (6.25)	1 (3.33)	0	2 (6.25)	14(43.75)

2.8 合并用药情况

黄连素组合并用药有苯海索 4 例,美托洛尔 3 例,佐匹克隆 2 例,麻仁软胶囊 3 例;生活干预组有苯海索 5 例,美托洛尔 6 例,麻仁软胶囊 1 例, χ^2 检验显示,两组在合并用药的频率上差异无统计学意义($\chi^2=0.041$, $P=0.840$)。

3 讨论

黄连素在临床的应用越来越得到重视,一些关于黄连素应用在心脑血管疾病、糖尿病和癌症中的研究显示,黄连素能够降低血糖、调节血脂、减轻体质量和抗癌^[17-19]。代谢异常以及免疫异常是精神科目前研究的热点,本研究的第一阶段是黄连素对普通精神分裂症患者糖脂代谢的影响,结果显示黄连素对代谢异常有调节作用,为本研究的开展提供了理论支持。本研究的结果也支持本黄连素能够改善精神分裂症患者代谢综合征的多项代谢异常这一研究假设。

Trimarco 等^[20]的研究显示中药成分黄连素能够降低血压,但黄连素应用于降压方面的文献较少,Guo 等^[21]推测药物的降压作用可能与其对炎症因子的抑制有关,如白介素 6 (IL-6),白介素 17 (IL-17) 和白介素 23 (IL-23)。大鼠模型中发现黄连素能够使血管平滑肌舒张,起到降压的作用^[22]。本研究结果也显示黄连素可能有助于降低精神分裂症患者的舒张压和收缩压,这为今后开展工作提供了思路。

精神分裂症患者出现代谢综合征的风险增高,既有使用抗精神病药的影响,又有患者内在代谢异常的作用^[23-24],研究认为精神分裂症患者上调的炎症反应和免疫过程会增加患者发生代谢综合征的风险。2012 年的一篇 Meta 分析显示黄连素能够有效改善 2 型糖尿病患者的血糖,与常用降糖药物的效果相当^[25]。一篇 Meta 分析显示黄连素能够有效降低患者的 TC、TG 和 LDL 水平^[26],与本研究结果相似。

黄连素的作用机理目前研究尚未阐明,黄连素在体内吸收主要在胃肠道,极少进入血液循环,提示

黄连素的药理作用很可能是在胃肠道发挥的。动物模型显示,肠道菌群控制能量的摄入和储存^[27]。Davey 等^[28]研究显示,给予奥氮平的雌性大鼠在肠道菌群种类上有明显变化,厚壁菌增多和拟杆菌减少,同时全身炎症标志物水平升高,包括 IL-6、IL-8、TNF- α 和 IL-1 β 。由此推测抗精神病药引起的体质量增加可能是由于微生物系统的变化介导的炎症反应而引起的。而黄连素可能是通过调节肠道菌群而起到降低体质量以及改善糖代谢的作用。下一步的研究方向将着眼于黄连素的体内作用途径,主要方向为肠道菌群的调节以及免疫机制的调节。

本研究的不足之处在于对受试者所使用的抗精神病药物仅做了范围设定,未能固定抗精神病药物的种类,由于不同抗精神病药物对患者代谢综合征的影响存在差异,对研究结果可能有一定影响,但随机分入两组的患者在使用药物频率上差异无统计学意义,可能减少了偏倚。本研究使用药物和生活干预为对照,结果不能排除药物的安慰剂作用。本研究观察周期较短,对黄连素长期应用的疗效和安全性有待进一步探讨。

参考文献

- [1] 赵靖平,施慎逊. 精神分裂症防治指南[M]. 2 版. 北京: 中华医学电子音像出版社, 2015: 5.
- [2] Henderson DC, Fan X, Copeland PM, et al. Aripiprazole added to overweight and obese olanzapine-treated schizophrenia patients [J]. J Clin Psychopharmacol, 2009, 29(2): 165-169.
- [3] Wang M, Tong JH, Zhu G, et al. Metformin for treatment of antipsychotic induced weight gain: a randomized, placebo-controlled study [J]. Schizophr Res, 2012, 138(1): 54-57.
- [4] Wu RR, Jin H, Gao K, et al. Metformin for treatment of antipsychotic-induced amenorrhea and weight gain in women with first-episode schizophrenia: a double blind, randomized, placebo-controlled study [J]. Am J Psychiatry, 2012, 169(8): 813-821.
- [5] Henderson DC, Fan X, Copeland PM, et al. A double-blind, placebo-controlled trial of sibutramine for clozapine-associated weight gain [J]. Acta Psychiatr Scand, 2007, 115(2): 101-105.
- [6] Ko YH, Joe SH, Jung IK, et al. Topiramate as an adjuvant treatment with atypical antipsychotics in schizophrenic patients experiencing weight gain [J]. Clin Neuropharmacol, 2005, 28(4): 169-175.

- [7] Mizuno Y, Suzuki T, Nakagawa A, et al. Pharmacological strategies to counteract antipsychotic - induced weight gain and metabolic adverse effects in schizophrenia: a systematic review and meta - analysis [J]. *Schizophr Bull*, 2014, 40(6): 1385 - 1403.
- [8] Manu P, Dima L, Shulman M, et al. Weight gain and obesity in schizophrenia, epidemiology, pathobiology, and management [J]. *Acta Psychiatr Scand*, 2015, 132(2): 197 - 108.
- [9] 龚科. 使用盐酸二甲双胍治疗非典型抗精神病药物所致代谢综合征的研究 [D]. 泸州: 泸州医学院, 2014.
- [10] 江焱. 黄连素对代谢综合征胰岛素敏感性的影响 [J]. *浙江中医药大学学报*, 2009, 5(3): 390 - 393.
- [11] 马先陆, 郭青云. 黄连素对 2 型糖尿病患者血清视黄醇结合蛋白 4 水平的影响 [J]. *中国医院药学杂志*, 2010, 6(11): 956 - 958.
- [12] 舒军. 黄连素对 2 型糖尿病患者血清脂联素和超敏 C 反应蛋白水平的影响 [J]. *中国药业*, 2014, 23(15): 33 - 34.
- [13] Rozza F, de Simone G, Izzo R, et al. Nutraceuticals for treatment of high blood pressure values in patients with metabolic syndrome [J]. *High Blood Press Cardiovasc Prev*, 2009, 16(4): 177 - 182.
- [14] Affuso F, Mercurio V, Ruvolo A, et al. A nutraceutical combination improves insulin sensitivity in patients with metabolic syndrome [J]. *World J Cardiol*, 2012, 4(3): 77 - 83.
- [15] Pérez - Rubio KG, González - Ortiz M, Martínez - Abundis E, et al. Effect of berberine administration on metabolic syndrome, insulin sensitivity, and insulin secretion [J]. *Metab Syndr Relat Disord*, 2013, 11(5): 366 - 369.
- [16] 李美娟, 李洁, 刘莹, 等. 盐酸小檗碱对精神分裂症患者糖脂代谢的影响 [J]. *中国慢性病预防与控制*, 2016, 24(4): 262 - 265.
- [17] 刘永娟, 王素梅. 黄连素治疗缺血性心脏病心力衰竭的疗效观察 [J]. *中西医结合心脑血管病杂志*, 2012, 10(5): 519 - 520.
- [18] 范凌晔, 石磊, 汪春燕, 等. 小檗碱对卵巢癌患者外周血 D - 二聚体、FIB 与 IL - 6 变化的研究 [J]. *中国生化药物杂志*, 2015, 35(6): 114 - 117.
- [19] 银建军, 张伟, 刘顺兴. 小檗碱治疗 TIA 30 例及对血小板聚集率的影响 [J]. *新医学*, 1999, 30(1): 19 - 20.
- [20] Trimarco V, Cimmino CS, Santoro M, et al. Nutraceuticals for blood pressure control in patients with high - normal or grade 1 hypertension [J]. *High Blood Press Cardiovasc Prev*, 2012, 19(3): 117 - 122.
- [21] Guo Z, Sun H, Zhang H, et al. Anti - hypertensive and renoprotective effects of berberine in spontaneously hypertensive rats [J]. *Clin Exp Hypertens*, 2015, 37(4): 332 - 339.
- [22] Derosa G, Maffioli P, Cicero AF. Berberine on metabolic and cardiovascular risk factors: an analysis from preclinical evidences to clinical trials [J]. *Expert Opin Biol Ther*, 2012, 12(8): 1113 - 1124.
- [23] 权京菊, 兰菊. 首发未用药精神分裂症患者的糖代谢研究 [J]. *医学研究生学报*, 2015, 28(7): 733 - 736.
- [24] 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.
- [25] Dong H, Wang N, Zhao L, et al. Berberine in the treatment of type 2 diabetes mellitus: a systemic review and meta - analysis [J]. *Evid Based Complement Alternat Med*, 2012, 2012: 591654.
- [26] Dong H, Zhao Y, Zhao L, et al. The effects of berberine on blood lipids: a systemic review and meta - analysis of randomized controlled trials [J]. *Planta Med*, 2013, 79(6): 437 - 446.
- [27] 余仁强, 袁金玲, 马路一, 等. 益生菌对肥胖大鼠血脂紊乱及胰岛素抵抗的影响 [J]. *中国当代儿科杂志*, 2013, 15(12): 1123 - 1127.
- [28] Davey KJ, OMahony SM, Schellekens H, et al. Gender - dependent consequences of chronic olanzapine in the rat: effects on body weight, inflammatory, metabolic and microbiota parameters [J]. *Psychopharmacology*, 2012, 221(1): 155 - 169.

(收稿日期: 2016 - 09 - 12)

(本文编辑: 陈 霞)