

· 论著·临床·

抗精神病药物对精神分裂症患者 尿酸水平影响的 Meta 分析

张文炎¹, 李龙飞², 宋小慧³, 李 武^{2*}

(1. 济宁医学院精神卫生学院, 山东 济宁 272067;

2. 济宁市精神卫生中心, 山东 济宁 272051;

3. 济宁医学院第二临床医学院, 山东 济宁 272000

*通信作者: 李 武, E-mail: sdsdzyylw@163.com)

【摘要】 目的 探讨抗精神病药物对精神分裂症患者尿酸水平的影响, 明确抗精神病药物抗氧化性, 为精神分裂症的治疗提供循证参考。方法 采用主题词+自由词的方式, 计算机检索 PubMed、Embase、Web of Science、Cochrane Library、中国知网、万方数据库、维普数据库、中国生物医学文献数据库, 纳入抗精神病药物对精神分裂症患者尿酸水平影响的对照研究。采用 RevMan 5.4 进行 Meta 分析。结果 纳入中英文文献共 15 篇, 包括 9 种抗精神病药、1 434 例精神分裂症患者。Meta 分析结果显示, 奥氮平 ($MD=14.01, 95\% CI: 2.39\sim 21.62, P<0.05$) 和氯丙嗪 ($MD=51.36, 95\% CI: 42.15\sim 60.57, P<0.05$) 可升高精神分裂症患者尿酸水平, 利培酮、阿立哌唑、氯氮平、氟哌啶醇、喹硫平和齐拉西酮对精神分裂症患者尿酸水平的影响均无统计学意义 (P 均 >0.05)。结论 不同种类的抗精神病药对精神分裂症患者尿酸水平的影响不同, 其中奥氮平和氯丙嗪可升高精神分裂症患者尿酸水平, 尚未发现其他抗精神病药物对患者尿酸水平的影响。

【关键词】 氧化应激; 精神分裂症; 尿酸; 抗精神病药物; Meta 分析

开放科学(资源服务)标识码(OSID):



微信扫描二维码

听独家语音释文

与作者在线交流

中图分类号: R749.3

文献标识码: A

doi: 10.11886/scjsws20210520001

Effect of antipsychotics on serum uric acid in patients with schizophrenia: a Meta-analysis

Zhang Wenyan¹, Li Longfei², Song Xiaohui³, Li Wu^{2*}

(1. School of Mental Health, Jining Medical College, Jining 272067, China;

2. Jining Mental Health Center, Jining 272051, China;

3. Second Clinical Medical College of Jining Medical College, Jining 272000, China

*Corresponding author: Li Wu, E-mail: sdsdzyylw@163.com)

【Abstract】 Objective To investigate the impact of antipsychotics on serum uric acid level in patients with schizophrenia, and to clarify the antioxidant properties of antipsychotics, so as to provide evidence-based guidelines for the treatment of schizophrenia. **Methods** Keywords combined with free-text search strategies were used to retrieve English and Chinese databases including PubMed, Embase, Web of Science, Cochrane Library, CNKI, Wanfang Database, VIP database and Chinese Biomedical Literature Database. Randomized controlled trials related to the effects of antipsychotics on serum uric acid level in patients with schizophrenia were included. Meta-analysis was performed using RevMan 5.3. **Results** A total of 9 kinds of antipsychotics and 1 434 schizophrenia patients in 15 Chinese and English literatures were included. Meta-analysis showed that olanzapine ($MD=14.01, 95\% CI: 2.39\sim 21.62, P<0.05$) and chlorpromazine ($MD=51.36, 95\% CI: 42.15\sim 60.57, P<0.05$) increased the serum uric acid level in schizophrenia patients, while risperidone, aripiprazole, clozapine, haloperidol, quetiapine and ziprasidone had no significant effect on serum uric acid ($P>0.05$). **Conclusion** The effect of different kinds of antipsychotics on serum uric acid level in schizophrenia patients varies, among which olanzapine and chlorpromazine can elevate serum uric acid level in patients with schizophrenia, whereas no other antipsychotics have been found to have any effect on serum uric acid level.

【Keywords】 Oxidative stress; Schizophrenia; Serum uric acid; Antipsychotics; Meta-analysis

精神分裂症是一种严重精神障碍, 其发病机制目前尚不清楚^[1-2]。越来越多的证据表明, 精神分裂

症存在氧化应激异常^[3-4]。氧化应激是由正常代谢的异常改变和各种环境暴露所产生的自由基失衡, 即

氧化过程和抗氧化过程的平衡失调状态^[5]。尿酸是人体重要的非酶类抗氧化物之一,影响因素相对较少,结果较稳定,可反映患者氧化应激水平^[6]。既往研究显示,首发精神分裂症患者在接受抗精神病药物治疗前,其血浆尿酸水平即普遍低于正常对照组^[7-8]。Ng 等^[9]研究显示,典型和非典型抗精神病药物对氧化应激状态的影响可能存在差异。抗精神病药物降低氧化应激的机制可能涉及多种:抗精神病药物可诱导立早基因的表达,如 c-fos 和 c-jun 转录因子、生长因子和肽,立早基因和生长因子可以调节抗氧化酶的表达^[10]。另有研究表明,抗精神病药物升高突触间隙多巴胺浓度,多巴胺通过自身氧化或单胺氧化酶代谢形成自由基,诱导机体抗氧化能力改变^[11-13]。董芳青^[14]研究认为,抗精神病药物可升高患者血尿酸水平,尿酸既可直接俘获羟和/或碳中心自由基,也可与铁、铜等离子螯合缓解氧化应激损伤。抗精神病药物的抗氧化能力尚不明确,未见有研究将多种抗精神病药物对精神分裂症患者血尿酸水平的影响进行分类比较。氧化应激与精神分裂症的阴性症状、阳性症状和认知功能相关^[15],本研究通过 Meta 分析探究抗精神病药物对精神分裂症患者血尿酸水平的影响,明确抗精神病药物的抗氧化性,为精神分裂症的临床治疗提供新思路。

1 资料与方法

1.1 文献纳入与排除标准

文献纳入标准:①患者符合《精神障碍诊断与统计手册(第4版)》(Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, fourth edition, DSM-IV)、《国际疾病分类(第10版)》(International Classification of Diseases, tenth edition, ICD-10)和《中国精神障碍分类与诊断标准(第3版)》(Chinese Classification and Diagnostic Criteria of Mental Disease, third edition, CCMD-3)精神分裂症诊断标准;②患者使用一种抗精神病药,未联用其他药物;③提供了患者用药前后血清或血浆尿酸数据。排除标准:①重复的文献;②合并其他精神疾病、肾功能异常、内分泌疾病或心血管疾病的患者;③评论、会议记录、案例报告、摘要。

1.2 文献检索

于2021年1月20日,采用主题词+自由词的方式,计算机检索 PubMed、Embase、Web of Science、Cochrane Library、中国知网、万方数据库、维普数据库、中国生物医学文献数据库。检索时间为建库至2021年1月,检索抗精神病药物对精神分裂症患者血

尿酸水平影响的实验性研究。英文检索词:Schizophrenia、Schizophrenia like symptoms、Schizoid psychosis、Uric acid、Non enzymatic antioxidants、Olanzapine、clozapine、Risperidone、Aripiprazole、Chlorpromazine、Haloperidol、Paliperidone;中文检索词:精神分裂症、精神分裂样症状、分裂样精神病、血清尿酸、非酶类抗氧化物、奥氮平、氯氮平、利培酮、阿立哌唑、氯丙嗪、氟哌啶醇、帕利哌酮等。

1.3 文献筛选和数据提取

利用 NoteExpress 3.0 将符合纳入标准的文献进行整合,参照排除标准剔除非目标文献。再由张文炎和宋小慧分别提取数据,包括各项研究的第一作者姓名、发表年份、国家、样本量、抗精神病药物种类、用药时间、剂量和患者尿酸水平。将尿酸水平近似估算并统一换算单位为 mol/L (1 mg/dL=59.5 mol/L)^[16]。

1.4 纳入文献质量评价

根据 Cochrane Collaboration 的建议^[17],评估以下6项指标:随机分配方法、分配方案隐藏、盲法、结果数据的完整性、选择性报告研究结果、其他偏倚来源。对文献质量进行分类:5条及以上“是”为低度偏倚风险,3~4条“是”为中度偏倚风险,3条以下“是”为高度偏倚风险。若对质量评价存在分歧,通过协商解决。

1.5 统计方法

使用 RevMan 5.4 进行 Meta 分析,计数资料及计量资料以均差值(MD)和 95% CI 表示,比较治疗前后血浆或血清尿酸水平的变化,连续变量以($\bar{x}\pm s$)表示。通过 I^2 判定各研究间的异质性, $I^2\geq 50\%$, $P<0.05$ 为存在统计学异质性。当不存在统计学异质性($I^2<50\%$)时,采用固定效应模型进行 Meta 分析;否则,采用随机效应模型。如果存在异质性,则进行一次剔除敏感性分析,以检查任何一项研究对整体 MD 和 P 值的影响。 $P<0.05$ 表明多个研究的合并统计量有统计学意义。

2 结果

2.1 文献检索结果

计算机检索数据库获得文献 565 篇,其中 PubMed 28 篇、Embase 159 篇、Web of Science 82 篇、Cochrane Library 8 篇、中国知网 72 篇、万方数据库 122 篇、维普数据库 41 篇、中国生物医学文献数据库

43 篇、通过其他资源途径得到的文献 10 篇。通过去除重复文献,阅读文献标题、摘要和全文,最终纳入文献 15 篇,其中中文文献 12 篇,英文文献 3 篇。文献筛选流程见图 1。

2.2 纳入文献基本信息

纳入的 15 篇文献共包括 1 434 例患者,服用的药物种类共 9 种(奥氮平 321 例、氯氮平 212 例、利培酮 527 例、阿立哌唑 65 例、氯丙嗪 105 例、氟哌啶醇 51 例、喹硫平 45 例、帕利哌酮 69 例、齐拉西酮 39 例)。大部分患者年龄为 25~50 岁,男女性别比接近 1:1。其中 8 项研究的对象^[19-21,26-28,30,32]为首发精神分裂症患者,2 项^[29,31]为慢性精神分裂症患者,其余 5 项^[18,22-25]研究的研究对象不明确。纳入文献基本信息见表 1。

2.3 纳入文献的方法学质量评估

15 篇文献中,有 6 篇^[19-20,24-25,27,32]采用随机分配和分配隐藏,仅 1 篇^[22]采用盲法。采用改良 Jadad 进行评分,并制作纳入文献质量评估表和质量评估各项占比图,文献质量总体评价一般。见表 2、图 2。

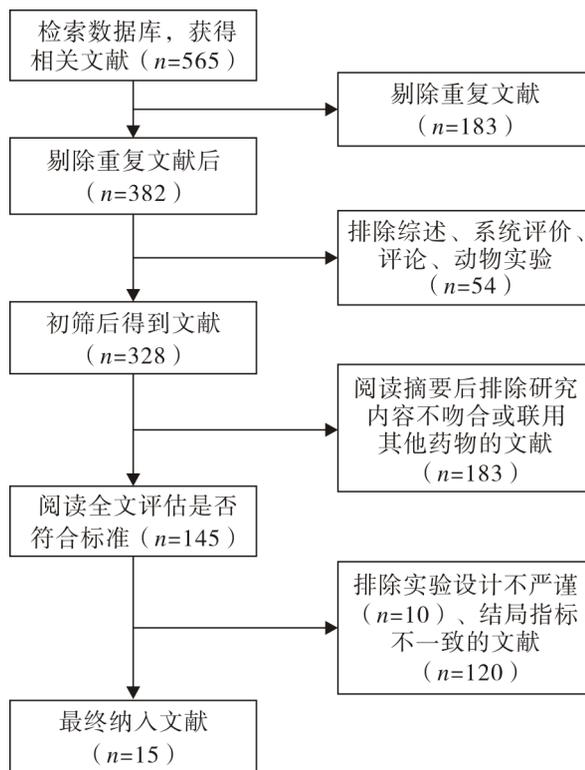


图 1 文献筛选流程图

表 1 纳入研究的基本信息

纳入研究	国家	样本量	干预措施	干预时长	资料收集时间
刘亚平等 ^[18]	中国	30	阿立哌唑:起始剂量 5 mg/d,最大剂量 30 mg/d	4 周	4 周
阎同等 ^[19]	中国	70	阿立哌唑:起始剂量 5~10 mg/d,1 周内加至 10~25 mg/d,平均(14.4±4.4)mg/d 利培酮:起始剂量 1~2 mg/d,1 周内加至 3~6 mg/d,平均(3.8±1.1)mg/d	6 周	4 周、6 周
陈莉等 ^[20]	中国	135	氯丙嗪:300~400 mg/d;奥氮平:5~20 mg/d;利培酮:4~5 mg/d	12 个月	3 个月、12 个月
韩妙林等 ^[21]	中国	180	氯丙嗪:300~400 mg/d;奥氮平:5~20 mg/d;利培酮:4~5 mg/d	12 个月	3 个月、12 个月
Kryzhanovskaya 等 ^[22]	美国、俄罗斯	72	奥氮平:起始剂量 2.5~5 mg/d,根据患者临床症状调整至最大剂量 20 mg/d	6 周	6 周
刘克锋等 ^[23]	中国	104	奥氮平:起始剂量 5~10 mg/d,根据患者临床症状调整至 10~20 mg/d	6 周	6 周
Kurt 等 ^[24]	土耳其	54	氟哌啶醇:(15.3±5.0)mg/d;氯氮平:(340.0±84.3)mg/d;奥氮平:(9.4±4.6)mg/d;利培酮:(3.6±2.2)mg/d;喹硫平:(400.0±0.0)mg/d	2 个月	2 个月
Yao 等 ^[25]	美国	35	氟哌啶醇:5~20 mg/d	1 个月	1 个月
陈大春等 ^[26]	中国	138	利培酮:起始剂量 2 mg/d,2 周内根据患者临床症状调整至 4~6 mg/d,平均(4.9±0.7)mg/d	10 周	10 周
温盛霖等 ^[27]	中国	92	利培酮:2~6 mg/d;奥氮平:10~20 mg/d	4 周	4 周
杜兆洪等 ^[28]	中国	30	利培酮剂量未知	8 周	4 周、8 周
颜学方 ^[29]	中国	476	氯氮平、利培酮、氯丙嗪剂量未知	至少 1 年	干预结束后
徐莹 ^[30]	中国	102	利培酮:初始剂量 2 mg/d,2 周内根据患者情况逐渐增至推荐剂量 4~6 mg/d; 帕利哌酮:初始剂量 3 mg/d,2 周内根据患者情况逐渐增至 3~12 mg/d	12 周	4 周、8 周、12 周
李剑虹等 ^[31]	中国	18	棕榈酸帕利哌酮注射液:第 1 天肌肉注射 150 mg,第 8 天肌肉注射 100 mg,此后每 4 周注射一剂,剂量可选择 75 mg、100 mg 或 150 mg	13 周	13 周
程敏锋等 ^[32]	中国	77	喹硫平:起始剂量 100 mg/d,1 周内加至治疗剂量 600~800 mg/d; 齐拉西酮:起始剂量 40 mg/d,1 周内加至 120~160 mg/d	4 周	4 周

注:纳入的 15 篇文献包括 1 613 例精神分裂症患者,经敏感性分析后,因颜学方^[29]的研究对氯丙嗪亚组影响较大,故对该研究中氯丙嗪组予以剔除,最终共 1 434 例纳入 Meta 分析

表 2 纳入文献质量评估

纳入文献	随机分配	分配隐藏	盲法			结果数据的完整性	选择性报告研究结果	其他偏倚来源
			受试者	试验者	结果测量			
刘亚平等 ^[18]	不清楚	不清楚	否	否	否	是	是	是
阎同军等 ^[19]	是	是	否	否	否	是	是	是
陈莉等 ^[20]	不清楚	不清楚	否	否	否	是	是	是
韩妙林等 ^[21]	不清楚	不清楚	否	否	否	是	是	是
Kryzhanovskaya 等 ^[22]	是	是	是	是	是	是	是	是
刘克锋等 ^[23]	不清楚	不清楚	否	否	否	是	是	是
Kurt 等 ^[24]	是	是	否	否	否	是	是	是
Yao 等 ^[25]	是	是	否	否	否	是	是	是
陈大春等 ^[26]	不清楚	不清楚	否	否	否	是	是	是
温盛霖等 ^[27]	是	是	否	否	否	是	是	是
杜兆洪等 ^[28]	不清楚	不清楚	否	否	否	是	是	是
颜学方 ^[29]	不清楚	不清楚	否	否	否	是	是	是
徐莹 ^[30]	不清楚	不清楚	否	否	否	是	是	是
李剑虹等 ^[31]	不清楚	不清楚	否	否	否	是	是	是
程敏锋等 ^[32]	是	是	否	否	否	是	是	是

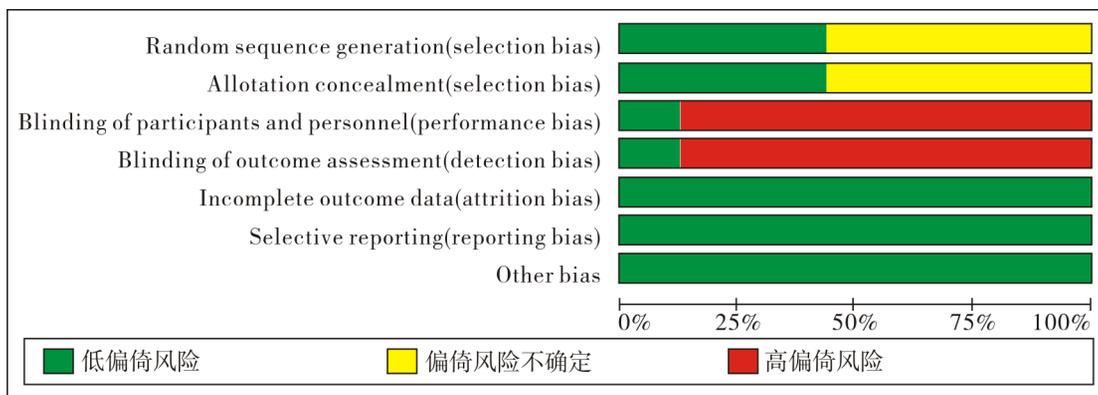


图 2 纳入文献方法学质量评估各项占比

2.4 Meta 分析结果

学意义 ($MD=14.01, 95\% CI: 2.39 \sim 21.62, P < 0.05$)。见图 3。

2.4.1 奥氮平

本组共纳入文献 6 篇^[20-24, 27], 样本量为 321 例。为保证数据的有效性, 减少误差, 取各研究中用药时间不超 3 个月的血尿酸数值。异质性检验显示各研究间无异质性 ($I^2=0\%, P=0.63$), 选择固定效应模型。敏感性分析结果显示稳定性好。奥氮平治疗前后, 精神分裂症患者血尿酸水平差异有统计

2.4.2 利培酮

本组共纳入文献 9 篇^[19-21, 24, 26-30], 样本量为 527 例。异质性检验显示, 各研究之间异质性强 ($I^2=84\%, P < 0.01$), 选择随机效应模型。利培酮治疗前后, 精神分裂症患者血尿酸水平差异无统计学意义 ($MD=1.20, 95\% CI: -20.63 \sim 23.02, P=0.91$)。见图 4。

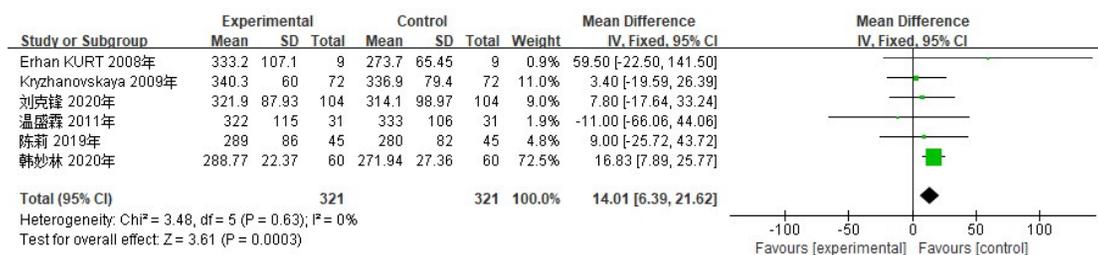


图 3 奥氮平对精神分裂症患者血尿酸水平影响的 Meta 分析森林图

2.4.3 阿立哌唑

本组共纳入文献 2 篇^[18-19], 样本量为 65 例。为减少误差, 本组 2 篇文献均取用药时间小于 3 个月的患者血尿酸数值。异质性检验显示各研究间无异质性 ($I^2=6\%$, $P=0.30$), 选择固定效应模型。敏感性分析结果显示稳定性好。阿立哌唑治疗前后, 精神分裂症患者血尿酸水平差异无统计学意义 ($MD=4.60$, $95\% CI: -27.03\sim 36.22$, $P=0.78$)。见图 5。

2.4.4 氯氮平

本组共纳入文献 2 篇^[24,29], 样本量为 212 例。异质性检验显示各研究间无异质性 ($I^2=24\%$, $P=0.25$),

选用固定效应模型。敏感性分析无明显异常。氯氮平治疗前后, 精神分裂症患者血尿酸水平差异无统计学意义 ($MD=12.82$, $95\% CI: -2.04\sim 27.69$, $P=0.09$)。见图 6。

2.4.5 氯丙嗪

本组共纳入文献 3 篇^[20-21,29], 样本量为 105 例。异质性检验显示各研究间异质性强 ($I^2=87\%>50\%$, $P<0.1$)。敏感性分析显示, 颜学方^[30]的研究对结果影响大, 去除此文献后再行异质性检验 ($I^2=0\%$, $P>0.1$), 结果无异质性。氯丙嗪治疗前后, 精神分裂症患者血尿酸水平差异有统计学意义 ($MD=51.36$, $95\% CI: 42.15\sim 60.57$, $P<0.01$)。见图 7。

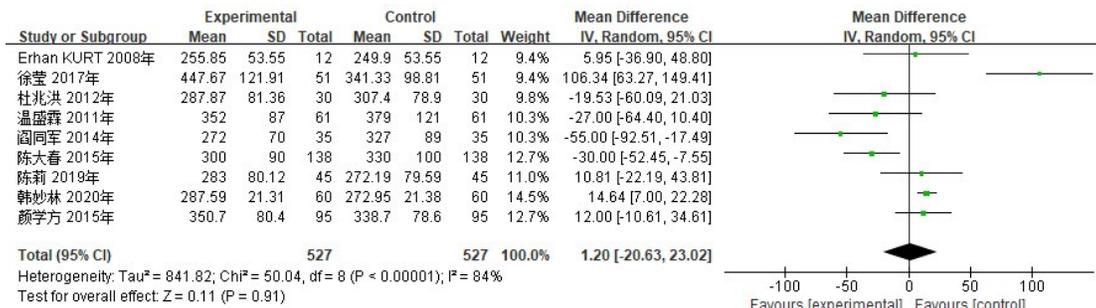


图 4 利培酮对精神分裂症患者血尿酸水平影响的 Meta 分析森林图

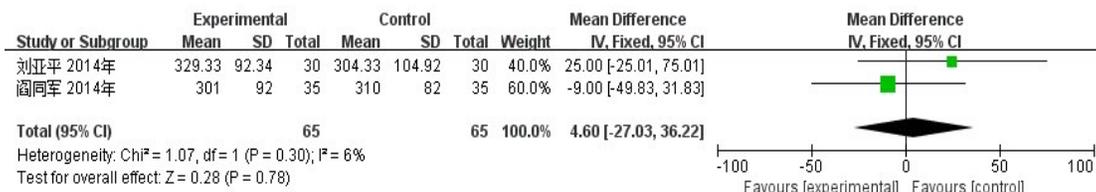


图 5 阿立哌唑对精神分裂症患者血尿酸水平影响的 Meta 分析森林图

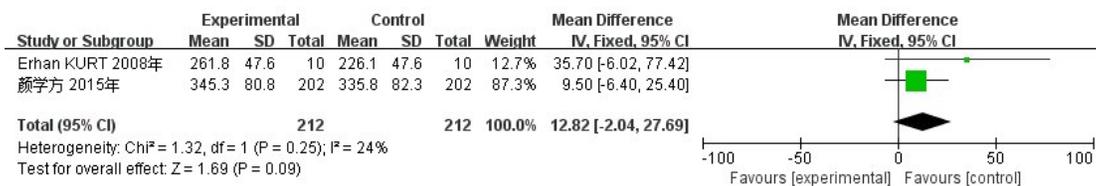


图 6 氯氮平对精神分裂症患者血尿酸水平影响的 Meta 分析森林图

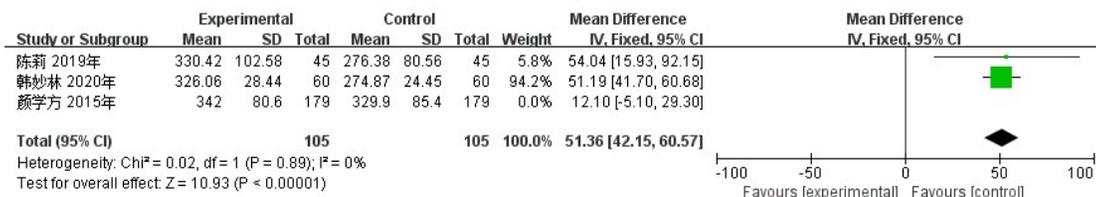


图 7 氯丙嗪对精神分裂症患者血尿酸水平影响的 Meta 分析森林图

2.4.6 氟哌啶醇

本组共纳入文献 2 篇^[24-25], 样本量为 51 例。异质性检验显示各研究间无异质性 ($I^2=0\%$, $P=0.75$), 选择固定效应模型。氟哌啶醇治疗前后, 精神分裂症患者血尿酸水平差异无统计学意义 ($MD=18.67$, $95\% CI: -7.70\sim 45.04$, $P=0.17$)。见图 8。

2.4.7 喹硫平

本组共纳入文献 2 篇^[24,32], 样本量为 45 例。异质性检验显示各研究间存在异质性 ($I^2=61\%$, $P>0.1$), 选择随机效应模型。喹硫平治疗前后, 精神分裂症患者血尿酸水平差异无统计学意义 ($MD=-12.00$, $95\% CI: -84.87\sim 60.87$, $P=0.75$)。见图 9。

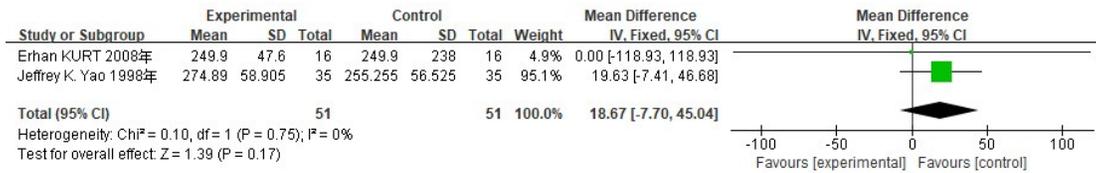


图8 氟哌啶醇对精神分裂症患者血尿酸水平影响的 Meta 分析森林图

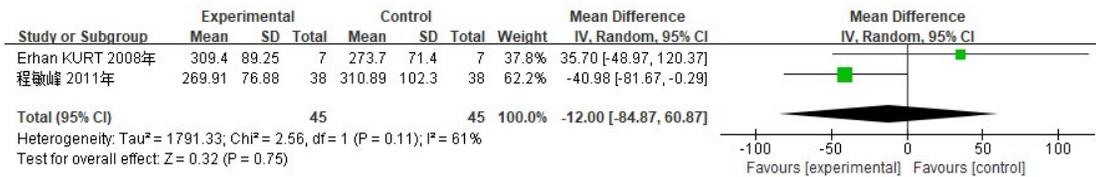


图9 喹硫平对精神分裂症患者血尿酸水平影响的 Meta 分析森林图

2.4.8 帕利哌酮

对本组纳入的文献^[30-31]进行异质性检验,各研究间异质性强($I^2=87\%$, $P<0.1$)。两项研究药物浓度、用药途径、用药频率等条件不同,整体差异大,为保证研究严谨、客观性,不对本组行 Meta 分析。

2.4.9 齐拉西酮

本组仅纳入一篇文献^[32],样本量为 39 例,本组无分析意义。

2.5 偏倚分析

由于每种药物亚组分析文献量小于 10 篇,故无法用漏斗图和 Egger 直线回归法评估发表偏倚,因此该研究可能存在潜在的发表偏倚。

3 讨 论

本研究结果显示,不同抗精神病药物抗氧化能力不同:奥氮平和氯丙嗪能升高精神分裂症患者血尿酸水平,具有强抗氧化性;利培酮、阿立哌唑、齐拉西酮、氟哌啶醇、喹硫平、氯氮平对患者血尿酸水平无明显影响。

体外实验中,Brinholi 等^[33]通过测定抗精神病药物降低或清除中性粒细胞呼吸爆发中的活性氧、提供氢并稳定自由基 2,2-二苯基-1-吡啶基-胍基、清除 2,2'-叠氮基-二-(3-乙基苯并噻唑啉-6-磺酸)的能力来评价药物抗氧化能力, Miljević 等^[34]测定了抗精神病药物对红细胞抗氧化酶活性的影响, Dalla Libera 等^[35]进行了藏花素漂白实验、微粒体脂质过氧化实验和羰基生成实验来评估药物应对氧化失衡的能力。对本研究 9 种药物抗氧化能力进行综合比较:第一, Brinholi 等^[33]及 Dalla Libera 等^[35]的体外实验结果显示,奥氮平和氯丙嗪具有强氧化性,与本研究结果一致;第二,利培酮、阿立哌唑、齐拉西酮在体外具有氧化性^[33-34],结合本研究结果,考虑

其抗氧化能力较弱,不能改变体内氧化应激状态;第三,体外实验^[33]及本研究结果都显示氟哌啶醇和喹硫平缺乏抗氧化性,氟哌啶醇甚至加剧氧化应激^[36];第四, Brinholi 等^[33]认为氯氮平在体外抗氧化能力强,与本研究结果不一致,可能是因为氯氮平亚组纳入文献的用药时间、病程、人种等存在差异。

血尿酸异常在住院精神分裂症患者中较常见,但大部分医师不能够充分理解这项指标的含义,甚至会认为是痛风的前兆。研究表明,血清尿酸可能是精神分裂症诊断的潜在生物标志物^[6],与 He 等^[8]的研究结果一致,即男性尿酸水平降低可能是罹患精神分裂症的潜在危险因素。血尿酸水平是胰岛素抵抗和低密度脂蛋白颗粒大小的显著预测因子,并对代谢综合征有较强的预测作用,表明尿酸可能是精神分裂症患者心脏代谢风险的有效生物标志物^[37]。明确抗精神病药物的抗氧化性,在临床工作中可对精神分裂症的氧化失衡状态有针对性地选用抗氧化能力强的奥氮平和氯丙嗪,以改善精神分裂症患者症状及认知功能,治疗过程中需注意复查血糖、血脂等指标,谨防代谢综合征及心血管疾病发生。

综上所述,不同种类的抗精神病药物对精神分裂症患者血尿酸水平的影响不同,奥氮平、氯丙嗪能升高血尿酸水平,利培酮、阿立哌唑、氯氮平、氟哌啶醇、喹硫平、帕利哌酮、齐拉西酮不能明显升高血尿酸水平。本研究局限性在于:纳入文献数量少,可能存在假阴性结果;未排除安慰剂效应;在未用药的情况下,4 周内血尿酸水平恢复情况不明;用药时间不同;个别药物研究纳入文献数量过少;一些纳入的研究没有控制可能影响精神分裂症和血尿酸水平下降之间联系的混杂因素,如体重指数(BMI)、饮食模式、吸烟、咖啡因和酒精摄入量以及其他药物使用。

参考文献

- [1] Perälä J, Suvisaari J, Saarni SI, et al. Lifetime prevalence of psychotic and bipolar I disorders in a general population [J]. *Arch Gen Psychiatry*, 2007, 64(1): 19-28.
- [2] Dietrich-Muszalska A, Kolińska-Łukaszuk J. Comparative effects of aripiprazole and selected antipsychotic drugs on lipid peroxidation in plasma [J]. *Psychiatry Clin Neurosci*, 2018, 72(5): 329-336.
- [3] Wei C, Sun Y, Chen N, et al. Interaction of oxidative stress and BDNF on executive dysfunction in patients with chronic schizophrenia [J]. *Psychoneuroendocrinology*, 2020, 111: 104473.
- [4] Fraguas D, Dfiaz-Caneja CM, Ayora M, et al. Oxidative stress and inflammation in first-episode psychosis: a systematic review and meta-analysis [J]. *Schizophr Bull*, 2019, 45(4): 742-751.
- [5] Lai CY, Scarr E, Udawela M, et al. Biomarkers in schizophrenia: a focus on blood based diagnostics and theranostics [J]. *World J Psychiatry*, 2016, 6(1): 102-117.
- [6] Luo Q, Wen Z, Li Y, et al. Assessment causality in associations between serum uric acid and risk of schizophrenia: a two-sample bidirectional Mendelian randomization study [J]. *Clin Epidemiol*, 2020, 12: 223-233.
- [7] Flatow J, Buckley P, Miller BJ. Meta-analysis of oxidative stress in schizophrenia [J]. *Biol Psychiat*, 2013, 74(6): 400-409.
- [8] He Q, You Y, Yu L, et al. Uric acid levels in subjects with schizophrenia: a systematic review and meta-analysis [J]. *Psychiat Res*, 2020, 292: 113305.
- [9] Ng F, Berk M, Dean O, et al. Oxidative stress in psychiatric disorders: evidence base and therapeutic implications [J]. *Int J Neuropsychopharmacol*, 2008, 11(6): 851-876.
- [10] Mahadik SP, Evans D, Lal H. Oxidative stress and role of antioxidant and omega-3 essential fatty acid supplementation in schizophrenia [J]. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*, 2001, 25(3): 463-493.
- [11] 陈大春, 修梅红, 王宁, 等. 利培酮对精神分裂症首次发病患者超氧化物歧化酶和丙二醛及S100B蛋白的影响 [J]. *中华精神科杂志*, 2010, 43(1): 19-23.
- [12] Raffa M, Mechri A, Othman LB, et al. Decreased glutathione levels and antioxidant enzyme activities in untreated and treated schizophrenic patients [J]. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*, 2009, 33(7): 1178-1183.
- [13] Zhang XY, Zhou DF, Shen YC, et al. Effects of risperidone and haloperidol on superoxide dismutase and nitric oxide in schizophrenia [J]. *Neuropharmacology*, 2012, 62(5-6): 1928-1934.
- [14] 董芳青. 长期住院慢性精神分裂症患者血清尿酸分析及意义 [J]. *检验医学与临床*, 2016, 13(z1): 67-69.
- [15] 姜桂兰, 孔伶俐. 氧化应激与精神分裂症的研究进展 [J]. *国际精神病学杂志*, 2008, 35(3): 138-140.
- [16] Wheeler JG, Juzwishin KD, Eiriksdottir G, et al. Serum uric acid and coronary heart disease in 9, 458 incident cases and 155, 084 controls: prospective study and meta-analysis [J]. *PLoS Med*, 2005, 2(3): e76.
- [17] 周涛. 中文医学期刊中 Meta 分析文章质量评价 [D]. 武汉: 华中科技大学, 2013.
- [18] 刘亚平, 李继江, 肖文焕. 阿立哌唑治疗精神分裂症对患者肾功能的影响 [J]. *国际检验医学杂志*, 2014, 35(24): 3432-3433.
- [19] 阎同军, 王彦彦, 徐乐平. 阿立哌唑、利培酮对精神分裂症患者血清尿酸水平的影响 [J]. *中国健康心理学杂志*, 2014, 22(5): 641-643.
- [20] 陈莉, 许军英, 刘赛球. 抗精神病药物不同治疗时程对精神分裂症患者肾功能的影响 [J]. *中国中西医结合肾病杂志*, 2019, 20(5): 425-427.
- [21] 韩妙林, 李佳. 长期服用抗精神分裂症药对患者肾功能的影响 [J]. *中国医院用药评价与分析*, 2020, 20(5): 543-546, 550.
- [22] Kryzhanovskaya L, Schulz SC, McDougale C, et al. Olanzapine versus placebo in adolescents with schizophrenia: a 6-week, randomized, double-blind, placebo-controlled trial [J]. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*, 2009, 48(1): 60-70.
- [23] 刘克锋, 赵杰, 杨勇杰, 等. 细胞色素 P450 酶 1A2 基因多态性与奥氮平临床疗效的相关性分析 [J]. *中国临床药理学杂志*, 2020, 36(12): 1631-1634.
- [24] Kurt E, Emül HM, Oral ET. Do atypical antipsychotics strengthen the antioxidant system? [J]. *J Neurol Sci-Turk*, 2008, 21(1-4): 38-44.
- [25] Yao JK, Dougherty GG, Reddy RD, et al. Homeostatic imbalance of purine catabolism in first-episode neuroleptic-naïve patients with schizophrenia [J]. *Plos One*, 2010, 5(3): e9508.
- [26] 陈大春, 张荣珍, 陈科, 等. 利培酮对首发未用药精神分裂症非酶抗氧化物影响 [J]. *中国神经精神疾病杂志*, 2015, 41(9): 518-522.
- [27] 温盛霖, 程敏锋, 王厚亮. 利培酮和奥氮平对精神分裂症患者血浆非酶类抗氧化物水平的影响 [J]. *中国临床药理学与治疗学*, 2011, 16(9): 1039-1042.
- [28] 杜兆洪, 陈家强, 罗庆新, 等. 精神分裂症患者血清尿酸及总胆红素变化分析及意义 [J]. *检验医学与临床*, 2012, 9(9): 1060-1061.
- [29] 颜学方. 抗精神病药物治疗与高尿酸血症的检验诊断 [J]. *中外医学研究*, 2015, 13(34): 28-30.
- [30] 徐莹. 帕利哌酮对首发精神分裂症患者不同时间非酶抗氧化物浓度的影响 [J]. *实用临床医药杂志*, 2017, 21(24): 34-37.
- [31] 李剑虹, 杨春霞, 徐勇, 等. 棕榈酸帕利哌酮治疗精神分裂症急性期的疗效和安全性 [J]. *中国药物与临床*, 2015, 15(12): 1770-1772.
- [32] 程敏锋, 温盛霖, 王厚亮. 齐拉西酮和喹硫平对急性期精神分裂症的疗效和血浆非酶类抗氧化物水平的短期影响 [J]. *中国新药与临床杂志*, 2013, 32(1): 55-58.
- [33] Brinholi FF, Farias CC, Bonifácio KL, et al. Clozapine and olanzapine are better antioxidants than haloperidol, quetiapine, risperidone and ziprasidone in in vitro models [J]. *Biomed Pharmacother*, 2016, 81: 411-415.

(下转第 539 页)