

· 精神分裂症专题 ·

附加倍他司汀对奥氮平治疗的男性精神分裂症患者体重和脂代谢影响的开放性研究

白璐源 杨甫德 张小璐 刘小蕾 周晨辉 王永前 王志仁

100096 北京大学回龙观临床医学院 北京回龙观医院医务处(白璐源), 党办(杨甫德), 科技处(王永前、王志仁); 010110 呼和浩特, 内蒙古自治区精神卫生中心心理科(张小璐); 100039 北京, 解放军总医院第一医学中心心理科(刘小蕾); 100025 北京市朝阳区第三医院药剂科(周晨辉)

通信作者: 杨甫德, Email: yangfd200@163.com

DOI: 10.3969/j.issn.1009-6574.2022.06.005

【摘要】目的 探索附加倍他司汀对接受奥氮平治疗的男性精神分裂症患者体重和脂代谢的影响。**方法** 选取2020年9月至2021年9月在北京回龙观医院住院的41例男性精神分裂症患者为研究对象。在单药使用奥氮平治疗 ≥ 3 个月的基础上, 附加倍他司汀16 mg, 3次/d, 进行为期4周的开放性试验。分别于基线期和治疗4周末取晨起空腹静脉血测血常规、空腹血糖、甘油三酯、总胆固醇、肝功能等指标, 同一时间测量患者晨起空腹体重、身高、腹围和血压, 并计算体重指数(BMI)。采用阳性和阴性症状量表(PANSS)评估患者治疗前和治疗4周末的精神疾病症状的严重程度。采用配对 t 检验对治疗前后各指标进行统计分析。**结果** 附加倍他司汀治疗4周后, 患者体重 $[(70.1 \pm 6.7)\text{kg}$ 比 $(71.7 \pm 7.5)\text{kg}]$ 、BMI $[(24.7 \pm 2.1)\text{kg}/\text{m}^2$ 比 $(25.2 \pm 2.4)\text{kg}/\text{m}^2]$ 、总胆固醇水平 $[(4.3 \pm 0.8)\text{mmol/L}$ 比 $(4.6 \pm 0.8)\text{mmol/L}]$ 低于治疗前, 差异有统计学意义($t=4.52, 3.97, 2.47; P < 0.05$)。附加倍他司汀治疗前后, 患者PANSS总分、血常规指标、谷丙转氨酶比较, 差异无统计学意义($P > 0.05$)。**结论** 附加倍他司汀治疗对男性精神分裂症患者奥氮平相关的体重增加和胆固醇升高具有改善作用。

【关键词】 精神分裂症; 倍他司汀; 奥氮平; 体重; 脂代谢

基金项目: 北京市科技计划项目(D171100007017002); 北京回龙观医院“龙跃”计划项目(2014LYJQ-2)

An open-ended study: effects of betahistine therapy on body weight and lipid metabolism in olanzapine-treated male schizophrenia Bai Luyuan, Yang Fude, Zhang Xiaolu, Liu Xiaolei, Zhou Chenhui, Wang Yongqian, Wang Zhiren

Medical Service Division, Beijing Huilongguan Hospital, Huilongguan Clinical Medical School of Peking University, Beijing 100096, China (Bai LY); Office of the Party Committee, Beijing Huilongguan Hospital, Huilongguan Clinical Medical School of Peking University, Beijing 100096, China (Yang FD); Technology Division, Beijing Huilongguan Hospital, Huilongguan Clinical Medical School of Peking University, Beijing 100096, China (Wang YQ, Wang ZR); Department of Psychology, Mental Health Center of Inner Mongolia Autonomous Region, Hohhot 010110, China (Zhang XL); Department of Psychology, Chinese PLA General Hospital, Beijing 100039, China (Liu XL); Department of Pharmacy, the Third Hospital of Chaoyang District, Beijing 100025, China (Zhou CH)

Corresponding author: Yang Fude, Email: yangfd200@163.com

【Abstract】Objective To preliminarily explore the possible effect of betahistine on body weight and lipid metabolism in male schizophrenics treated with olanzapine. **Methods** A total of 41 male patients with schizophrenics hospitalized in Beijing Huilongguan Hospital from September 2020 to September 2021 were selected. A 4-week open-ended trial were carried out with additional betahistine 16 mg, 3 times per day, based on single drug treatment with olanzapine for 4 months and over. Fasting full blood examination, fasting blood sugar, triglyceride, total cholesterol, liver function and other indicators were tested at baseline and the end of 4 weeks' treatment. At the same time, fasting weight, height, abdominal circumference, and blood pressure were measured, and body mass index (BMI) were calculated. Clinical symptoms were assessed at baseline and

over 4 weeks using the Positive and Negative Symptom Scale (PANSS). The results of each index before and after the test were statistically analyzed by paired-sample *t* test. **Results** After 4 weeks of betahistine intervention, patients' body weight [(70.1 ± 6.7) kg vs (71.7 ± 7.5) kg], BMI [(24.7 ± 2.1) kg/m² vs (25.2 ± 2.4) kg/m²], and total cholesterol [(4.3 ± 0.8) mmol/L vs (4.6 ± 0.8) mmol/L] were all lower than those before treatment, and the differences were statistically significant (*t*=4.52, 3.97, 2.47; *P* < 0.05). There was no significant difference in PANSS total score, blood routine index and alanine aminotransferase before and after treatment with betahistine (*P* > 0.05). **Conclusions** Betahistine may improve the body weight and cholesterol of male patients with schizophrenia caused by olanzapine.

【Key words】 Schizophrenia; Betahistine; Olanzapine; Weight; Lipid metabolism

Fund programs: Beijing Technology Planning Program (D171100007017002); Dragon Leap Plan Foundation of Beijing Huilongguan Hospital (2014LYJQ-2)

精神分裂症是一种常见的严重精神障碍,多需要长期服用抗精神疾病药物治疗^[1]。奥氮平作为第2代抗精神疾病药物,目前已成为精神分裂症的一线治疗药物^[2-3],但它引起的体重增加和代谢问题,严重降低患者的服药依从性,甚至影响精神分裂症患者的认知发展^[4-6]。有研究报道组胺能系统可以成为预防肥胖和代谢综合征的靶点^[7],倍他司汀作为组胺H₁受体的弱激动剂和H₃受体的拮抗剂,目前已作为一种抗肥胖药物进行了临床试验。已有动物实验证实倍他司汀可以降低奥氮平治疗相关的体重增加,同时不会影响奥氮平的治疗作用^[8]。倍他司汀对体重的影响不仅在动物实验得到初步验证,在临床试验中也有类似结果。在一项为期6周的研究中,对首发精神分裂症患者进行奥氮平附加倍他司汀联合治疗,结果显示倍他司汀能够预防奥氮平治疗引起的体重增加^[9]。Barak等^[10]的研究表明,倍他司汀可以显著改善使用奥氮平治疗的精神分裂症患者的体重增加,同时可以改善患者的嗜睡。但国内目前针对使用奥氮平治疗的男性精神分裂症患者附加倍他司汀,观察对体重和代谢影响的相关临床研究较少。因此,本研究对使用奥氮平治疗的男性精神分裂症患者附加倍他司汀,初步探索倍他司汀对男性精神分裂症患者体重和代谢的影响。

一、对象与方法

1. 研究对象:样本量估算公式 $n = 2 \left[\frac{(\mu\alpha + \mu\beta)}{\delta/\sigma} \right]^2$,其中 $\alpha=0.05$, $\beta=0.10$,查表得到相应数值,参考Poyurovsky等^[11]研究中倍他司汀治疗后体重降低均数 $\delta=2.02$,标准差 $\sigma=2.37$,带入公式计算得 $n=24$ 。考虑到20%的脱落率,计划纳入患者29例。选取2020年9月至2021年9月在北京回龙观医院住院的44例患者为研究对象,因出院脱落3例,最终纳入患者41例。入组标准:(1)符合DSM-IV中精神分裂症的诊断标准^[12];(2)男性;(3)汉族;(4)年龄18~

59岁;(5)使用奥氮平单药治疗 ≥ 3 个月。排除标准:(1)入组前使用其他抗精神疾病药物;(2)入组前正在接受电休克治疗;(3)合并其他精神障碍;(4)合并严重的躯体疾病;(5)有酒精、药物滥用或依赖史;(6)有严重的药物过敏史或为易过敏体质;(7)对倍他司汀药物或药物成分过敏或符合倍他司汀禁忌证。41例患者年龄(54.8 ± 3.7)岁, PANSS评分为(75.0 ± 17.0)分,既往服用奥氮平治疗时间为2.9(1.0, 7.0)年。本研究经北京回龙观医院医学伦理委员会审批(编号:2015-38),于患者签署知情同意后,将符合入组标准的患者纳入本研究。

2. 研究材料和工具:(1)药品。使用4 mg/片的盐酸倍他司汀片。(2)一般情况问卷。包括年龄、既往史、精神疾病家族史、既往奥氮平用药情况(服用时间和服用剂量)等。(3)PANSS。PANSS用于评定患者精神疾病症状的严重程度。量表由阳性症状分量表(7项)、阴性症状分量表(7项)及一般精神病理学分量表(16项)组成^[13]。由经过一致性培训的精神科医师评定PANSS评分,组内相关系数为0.83。

3. 研究方法:本研究为为期4周的开放性试验。分别于基线期和4周末的6:00—7:00 am在病房取患者的空腹静脉血,室温下静置1 h,以3 000 r/min离心10 min后取血清及血浆,将分离的血清及血浆放置在-80℃冰箱内,待实验完成后统一送检,检测患者空腹血糖、甘油三酯、总胆固醇、血常规、肝功能指标;在采血同时为患者测量晨起空腹体重、身高、腰围和血压等信息,计算体重指数(body mass index, BMI);在入组第2天和4周末采用PANSS评估患者的精神症状。研究开始后,入组患者保持原有生活作息规律和活动量,不再额外进行饮食干预和运动治疗,奥氮平的用法用量由临床医生依据患者病情调整。同时给予患者口服倍他司汀片,每次4片(16 mg),3次/d的附加治疗。

4. 统计学方法: 采用Epidata 3.1软件对所有数据进行双录入校对, 使用SPSS 19.0软件对数据进行统计分析。计数资料用频数表示; 符合正态分布的计量资料采用均数 ± 标准差($\bar{x} \pm s$)表示, 组间比较采用配对样本 *t* 检验。采用双侧检验, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

二、结果

1. 附加倍他司汀治疗前后41例患者代谢指标比较: 附加倍他司汀治疗4周后, 患者体重、BMI、总胆固醇低于治疗前, 差异有统计学意义($P < 0.05$); 但治疗前后患者的腰围、血糖及甘油三酯比较, 差异无统计学意义($P > 0.05$), 见表1。

2. 附加倍他司汀治疗前后患者PANSS评分比较: 附加倍他司汀治疗4周后, 患者PANSS阳性症状分量表、阴性症状分量表、一般精神病理学分量表评分以及PANSS总分与治疗前比较, 差异无统计学意义($P > 0.05$), 见表2。

3. 附加倍他司汀治疗前后41例患者血压、血常规及肝功能指标比较: 附加倍他司汀治疗4周后, 患者舒张压、收缩压、白细胞计数、红细胞计数、血小板计数、血红蛋白及谷丙转氨酶与治疗前比较, 差异无统计学意义($P > 0.05$); 治疗后患者的谷草转氨酶低于治疗前, 差异有统计学意义($P < 0.05$), 见表3。

讨论 奥氮平是常用的第2代抗精神病药物, 被广泛应用于精神分裂症的治疗。Patel等^[14]的研究报道, 使用奥氮平治疗12周后, 59.8%的精神分裂症患者体重显著增加(体重增加 $\geq 7\%$), 治疗52周后80%的患者体重增加 $\geq 7\%$ 。近年来, 奥氮平引起的患者体重增加和相关代谢风险受到越来越多研究者的关注。目前, 奥氮平引起体重增加的作用机制尚不完全清楚, 但有研究发现奥氮平治疗后体重增加可能与其对组胺受体的作用有关^[15], 奥氮平对组胺H₁受体的拮抗作用和H₃受体的激动作用与体重增加呈显著正相关^[16]。

倍他司汀是H₁受体弱激动剂和H₃受体拮抗剂, 可以通过血脑屏障, 在下丘脑中增加组胺释放发挥作用^[17], 倍他司汀对H₁受体激动后, 增加了组胺的释放量, 引起了一系列生理反应, 降低体重增加, 促进能量代谢。倍他司汀对H₃受体拮抗后, 可通过阻断突触前H₃自身受体从而增加组胺释放, 间接地增强H₁受体的作用^[18]; 同时H₃受体又对多巴胺、5-HE和去甲肾上腺素具有负反馈调节作用^[19]。Kotańska等^[19]的研究表明, 组胺H₃受体拮抗剂, 可以降低研究对象的体重和提高糖耐量水平。因此它可能在中枢神经系统和外周组织中调节奥氮平引起的体重增加。

表1 41例使用奥氮平治疗的男性精神分裂症患者附加倍他司汀治疗前后的代谢指标比较($\bar{x} \pm s$)

组别	例数	体重(kg)	体重指数(kg/m ²)	腰围(cm)	血糖(mmol/L)	总胆固醇(mmol/L)	甘油三酯(mmol/L)
治疗前	41	71.7 ± 7.5	25.2 ± 2.4	91.8 ± 4.9	4.8 ± 0.4	4.6 ± 0.8	1.4 ± 0.5
治疗后	41	70.1 ± 6.7	24.7 ± 2.1	91.1 ± 4.9	4.7 ± 0.2	4.3 ± 0.8	1.2 ± 0.6
<i>t</i> 值		4.52	3.97	1.56	1.82	2.47	1.21
<i>P</i> 值		< 0.01	< 0.01	0.15	0.10	0.03	0.25

表2 41例使用奥氮平治疗的男性精神分裂症患者附加倍他司汀治疗前后PANSS评分比较(分, $\bar{x} \pm s$)

组别	例数	阳性症状分量表	阴性症状分量表	一般精神病理学分量表	PANSS总分
治疗前	41	23.4 ± 7.6	25.2 ± 5.7	36.0 ± 3.6	83.3 ± 10.5
治疗后	41	22.8 ± 7.7	24.8 ± 5.8	34.5 ± 2.7	81.0 ± 10.1
<i>t</i> 值		-0.38	-1.41	-1.73	2.18
<i>P</i> 值		0.71	0.16	0.08	0.12

注: PANSS 阳性和阴性症状量表

表3 41例使用奥氮平治疗的男性精神分裂症患者附加倍他司汀治疗前后血压、血常规及肝功能指标比较($\bar{x} \pm s$)

组别	例数	舒张压(mmHg)	收缩压(mmHg)	白细胞计数($\times 10^9/L$)	红细胞计数($\times 10^{12}/L$)	血小板计数($\times 10^9/L$)	血红蛋白(g/L)	谷丙转氨酶(U/L)	谷草转氨酶(U/L)
治疗前	41	89.6 ± 7.2	135.4 ± 21.1	6.3 ± 1.3	4.7 ± 0.4	228.3 ± 50.5	141.9 ± 9.7	28.5 ± 16.3	26.2 ± 12.0
治疗后	41	84.5 ± 11.7	125.1 ± 12.7	6.3 ± 1.8	4.7 ± 0.3	228.8 ± 60.9	142.7 ± 8.1	21.2 ± 9.4	16.9 ± 5.5
<i>t</i> 值		1.96	1.46	-0.17	-0.59	-0.05	-0.28	1.66	2.65
<i>P</i> 值		0.08	0.18	0.87	0.57	0.96	0.78	0.13	0.03

注: 1 mmHg=0.133 kPa

在降低奥氮平治疗相关的体重增加方面,目前的动物研究已发现其可通过以下两种信号通路发挥作用:第一,在中枢神经系统中,组胺通过下丘脑H₁R-NPY-AMPK通路,抑制促食欲神经肽(neuropeptide Y, NPY)的分泌和腺苷酸活化蛋白激酶(AMP-activated protein kinase, AMPK)的磷酸化,使食欲降低,减少机体对食物的摄入,增加饱腹感^[20]。第二,在外周组织中,通过调节肝脏中H₁R-AMPK/BAT途径,促进脂肪氧化分解,增加棕色脂肪组织(brown adipose tissue, BAT)的产热效应^[21]。棕色脂肪是机体能量代谢的重要组织,富含线粒体,其内膜上的解偶联蛋白介导机体能量消耗^[22]。目前研究显示,非典型精神病药物通过交感神经抑制棕色脂肪组织的产热,进而降低能量消耗^[23]。倍他司汀通过以上两条通路,可以逆转由奥氮平引起的机体正能量平衡,使机体能量消耗大于能量摄入,进而降低体重。Deng等^[23]在2002年证明倍他司汀能有效提高大鼠的饱腹感和抑制对高脂肪食物的食欲。Lian等^[17]指出,与单独使用奥氮平治疗的雌性大鼠相比,使用倍他司汀和奥氮平联合治疗2周可使雌性大鼠的体重增加减少45%。

倍他司汀对体重的影响不仅在动物试验中得到验证,在肥胖的健康成年人中,倍他司汀也具有降低体重的作用。Ali等^[24]在对健康成年人体重干预的研究发现,倍他司汀对体重减轻的干预效果显著,且不良反应较少。而目前国内针对精神分裂症患者使用奥氮平后体重的相关干预研究较少。

本研究结果显示,服用奥氮平的男性精神分裂症患者在附加倍他司汀干预4周后体重和BMI均下降,该研究结果与前期动物试验^[17]以及Smith等^[25]在使用非典型抗精神病药物治疗的精神分裂症患者中的小样本研究结果一致。既往托吡酯药物也被证实可降低精神分裂症患者体重,但由于感觉异常、记忆障碍等不良反应限制托吡酯的临床使用率^[26]。在吴仁容等^[27]的研究中,使用二甲双胍750 mg/d干预4周后,试验组患者体重增加量低于对照组患者,但试验组和对照组患者的体重绝对值均升高。本研究结果显示附加倍他司汀治疗后,患者体重和BMI低于治疗前,原因可能在于倍他司汀对H₁受体具有靶向调节作用,可拮抗奥氮平与组胺H₁受体的相互作用,在外周组织参与脂肪代谢^[28],还可通过脑内组胺神经元调节睡眠-觉醒节律和降低食欲,减少受试动物的进食行为^[29],从减少能量摄入和增加能量消耗两个方面避免患者体重增加。本研究结果显示,患者附加倍他司汀治疗4周后的总胆固醇水平

低于治疗前,差异有统计学意义。其原因可能是倍他司汀通过作用于肝脏H₁R激活AMPK信号通路,改善了奥氮平诱导的肝脏脂质积聚,以及脂肪的氧化分解,该结果与Liu等^[30]的研究结论一致。但本研究结果显示,患者使用倍他司汀治疗前后的甘油三酯水平比较差异无统计学意义,与Liu等^[30]的研究结果不一致,可能与本研究样本量较小,干预时间较短有关。本研究缺少对照组,因此倍他司汀对首发精神分裂症患者体重和脂代谢的影响,还有待进一步研究。在未来的研究中,可通过增加干预时间、扩大研究样本和增加健康对照组的方法,进一步探究倍他司汀对血脂等其他代谢指标的作用。

本研究结果显示,附加倍他司汀治疗后患者的白细胞计数、红细胞计数、血小板计数、谷丙转氨酶等指标与治疗前比较,差异无统计学意义,而附加倍他司汀治疗后患者的谷草转氨酶低于治疗前,差异有统计学意义,但治疗前后谷草转氨酶浓度均在参考值范围内。本研究结果表明附加倍他司汀治疗对患者血常规、肝功能无明显影响,不增加患者的肝脏负担。另外,患者附加倍他司汀治疗前后的PANSS评分比较,差异无统计学意义,表明附加倍他司汀治疗不会增加患者病情波动或症状恶化的风险,这可能与倍他司汀对多巴胺D₂受体和5-HT_{2A}受体影响较小有关。

综上所述,本研究通过对使用奥氮平治疗的男性精神分裂症患者附加倍他司汀治疗,初步验证了倍他司汀对奥氮平治疗引起的体重增加和胆固醇升高具有抑制作用,且安全性较高,对患者的精神症状无明显影响。但由于研究对象均为男性患者且样本量较小、观察时间短、未设置安慰剂对照组等原因,对本研究结果及结论可能有一定影响。本研究为探索性研究,为后期的安慰剂对照研究提供了理论基础,下一步通过扩大样本量和完善研究方法,深入探讨附加倍他司汀对奥氮平治疗的精神分裂症患者代谢综合征的影响。

利益冲突 文章所有作者共同认可文章无相关利益冲突

作者贡献声明 试验设计为杨甫德、白璐源、周晨辉,研究实施、资料收集为白璐源、张小璐、刘小蕾、王永前,论文撰写为白璐源,论文修订为杨甫德,王志仁审校

参 考 文 献

- [1] Owen MJ, Sawa A, Mortensen PB. Schizophrenia[J]. Lancet, 2016, 388(10039): 86-97. DOI: 10.1016/S0140-6736(15)01121-6.
- [2] Komossa K, Rummel-Kluge C, Hunger H, et al. Olanzapine versus other atypical antipsychotics for schizophrenia[J]. Cochrane Database Syst Rev, 2010(3): CD006654. DOI: 10.1002/14651858.CD006654.pub2.

- [3] Leucht S, Komossa K, Rummel-Kluge C, et al. A Meta-analysis of head-to-head comparisons of second-generation antipsychotics in the treatment of schizophrenia[J]. *Am J Psychiatry*, 2009, 166(2): 152-163. DOI: 10.1176/appi.ajp.2008.08030368.
- [4] Leucht S, Cipriani A, Spineli L, et al. Comparative efficacy and tolerability of 15 antipsychotic drugs in schizophrenia: a multiple-treatments meta-analysis[J]. *Lancet*, 2013, 382(9896): 951-962. DOI: 10.1016/S0140-6736(13)60733-3.
- [5] Wichniak A, Dudek D, Heitzman J, et al. Metabolic risk reduction in patients with schizophrenia treated with antipsychotics: recommendations of the Polish Psychiatric Association[J]. *Psychiatr Pol*, 2019, 53(6): 1191-1218. DOI: 10.12740/PP/113222.
- [6] Lin SH, Tseng HH, Tsai HC, et al. Positive symptoms in antipsychotic-naïve schizophrenia are associated with increased body mass index after treatment[J]. *Clin Psychopharmacol Neurosci*, 2021, 19(1): 155-159. DOI: 10.9758/cpn.2021.19.1.155.
- [7] Provensi G, Blandina P, Passani MB. The histaminergic system as a target for the prevention of obesity and metabolic syndrome[J]. *Neuropharmacology*, 2016, 106: 3-12. DOI: 10.1016/j.neuropharm.2015.07.002.
- [8] Lian J, Huang XF, Pai N, et al. Effects of olanzapine and betahistine co-treatment on serotonin transporter, 5-HT_{2A} and dopamine D₂ receptor binding density[J]. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*, 2013, 47: 62-68. DOI: 10.1016/j.pnpbp.2013.08.005.
- [9] Poyurovsky M, Pashinian A, Levi A, et al. The effect of betahistine, a histamine H₁ receptor agonist/H₃ antagonist, on olanzapine-induced weight gain in first-episode schizophrenia patients[J]. *Int Clin Psychopharmacol*, 2005, 20(2): 101-103. DOI: 10.1097/00004850-200503000-00007.
- [10] Barak N, Beck Y, Albeck JH. Betahistine decreases olanzapine-induced weight gain and somnolence in humans[J]. *J Psychopharmacol*, 2016, 30(3): 237-241. DOI: 10.1177/0269881115626349.
- [11] Poyurovsky M, Fuchs C, Pashinian A, et al. Reducing antipsychotic-induced weight gain in schizophrenia: a double-blind placebo-controlled study of reboxetine-betahistine combination[J]. *Psychopharmacology (Berl)*, 2013, 226(3): 615-622. DOI: 10.1007/s00213-012-2935-2.
- [12] 王惠. DSM-IV-PC美国精神疾病诊断与统计手册第四版初级保健分册[J]. *河北精神卫生*, 1996, 9(4): 264-272.
- [13] 何燕玲, 张明园. 阳性和阴性症状量表的中国常模和因子分析[J]. *中国临床心理学杂志*, 2000, 8(2): 65-69. DOI: 10.3969/j.issn.1005-3611.2000.02.001
He YL, Zhang MY. The Chinese norm and factor analysis of PANSS[J]. *Chin J Clin Psychol*, 2000, 8(2): 65-69.
- [14] Patel JK, Buckley PF, Woolson S, et al. Metabolic profiles of second-generation antipsychotics in early psychosis: findings from the CAFE study[J]. *Schizophr Res*, 2009, 111(1/3): 9-16. DOI: 10.1016/j.schres.2009.03.025.
- [15] Tiwari AK, Zhang D, Pouget JG, et al. Impact of histamine receptors H₁ and H₃ polymorphisms on antipsychotic-induced weight gain[J]. *World J Biol Psychiatry*, 2018, 19 Suppl 3: S97-S105. DOI: 10.1080/15622975.2016.1262061.
- [16] Lian J, Huang XF, Pai N, et al. Ameliorating antipsychotic-induced weight gain by betahistine: mechanisms and clinical implications[J]. *Pharmacol Res*, 2016, 106: 51-63. DOI: 10.1016/j.phrs.2016.02.011.
- [17] Lian J, Huang XF, Pai N, et al. Betahistine ameliorates olanzapine-induced weight gain through modulation of histaminergic, NPY and AMPK pathways[J]. *Psychoneuroendocrinology*, 2014, 48: 77-86. DOI: 10.1016/j.psyneuen.2014.06.010.
- [18] Kumar A, Pasam VR, Thakur RK, et al. Novel tetrahydroquinazolinamines as selective histamine 3 receptor antagonists for the treatment of obesity[J]. *J Med Chem*, 2019, 62(9): 4638-4655. DOI: 10.1021/acs.jmedchem.9b00241.
- [19] Kotańska M, Mika K, Reguła K, et al. KSK19 - novel histamine H₃ receptor ligand reduces body weight in diet induced obese mice[J]. *Biochem Pharmacol*, 2019, 168: 193-203. DOI: 10.1016/j.bcp.2019.07.006.
- [20] Wankhade UD, Shen M, Yadav H, et al. Novel browning agents, mechanisms, and therapeutic potentials of brown adipose tissue[J]. *Biomed Res Int*, 2016, 2016: 2365609. DOI: 10.1155/2016/2365609.
- [21] Barak N. Betahistine: what's new on the agenda?[J]. *Expert Opin Investig Drugs*, 2008, 17(5): 795-804. DOI: 10.1517/13543784.17.5.795.
- [22] 曾晏萍. 奥氮平对精神分裂症患者解偶联蛋白1表达的影响及其机制研究[D]. 重庆: 西南大学, 2020.
- [23] Deng C, Lian J, Pai N, et al. Reducing olanzapine-induced weight gain side effect by using betahistine: a study in the rat model[J]. *J Psychopharmacol*, 2012, 26(9): 1271-1279. DOI: 10.1177/0269881112449396.
- [24] Ali AH, Yanoff LB, Stern EA, et al. Acute effects of betahistine hydrochloride on food intake and appetite in obese women: a randomized, placebo-controlled trial[J]. *Am J Clin Nutr*, 2010, 92(6): 1290-1297. DOI: 10.3945/ajcn.110.001586.
- [25] Smith RC, Maayan L, Wu R, et al. Betahistine effects on weight-related measures in patients treated with antipsychotic medications: a double-blind placebo-controlled study[J]. *Psychopharmacology (Berl)*, 2018, 235(12): 3545-3558. DOI: 10.1007/s00213-018-5079-1.
- [26] Siskind DJ, Leung J, Russell AW, et al. Metformin for clozapine associated obesity: a systematic review and Meta-analysis[J]. *PLoS One*, 2016, 11(6): e0156208. DOI: 10.1371/journal.pone.0156208.
- [27] 吴仁容, 赵靖平, 邵平. 二甲双胍对奥氮平所致精神分裂症患者体质量增加的影响[J]. *中华精神科杂志*, 2008, 41(1): 1-4. DOI: 10.3321/j.issn: 1006-7884.2008.01.001.
Wu RR, Zhao JP, Shao P. Metformin addition therapy attenuates olanzapine-induced weight gain[J]. *Chin J Psychiatry*, 2008, 41(1): 1-4.
- [28] Masaki T, Yoshimatsu H. Neuronal histamine and its receptors: implication of the pharmacological treatment of obesity[J]. *Curr Med Chem*, 2010, 17(36): 4587-4592. DOI: 10.2174/092986710794182944.
- [29] Szelag A, Trocha M, Merwid-Lad A. Betahistine inhibits food intake in rats[J]. *Pol J Pharmacol*, 2001, 53(6): 701-707.
- [30] Liu X, Lian J, Hu CH, et al. Betahistine co-treatment ameliorates dyslipidemia induced by chronic olanzapine treatment in rats through modulation of hepatic AMPK α -SREBP-1 and PPAR α -dependent pathways[J]. *Pharmacol Res*, 2015, 100: 36-46. DOI: 10.1016/j.phrs.2015.07.023.

(收稿日期: 2022-03-30)

(本文编辑: 赵金鑫)