

益生菌治疗抗精神病药物所致糖脂代谢紊乱的研究进展

杨开越 李艳红 张艳祥

471027 河南科技大学临床医学院 河南科技大学第五附属医院(杨开越), 精神一科(李艳红), 精神九科(张艳祥)

通信作者: 李艳红, Email: 15978632003@139.com

DOI: 10.3969/j.issn.1009-6574.2023.05.012

【摘要】 对抗精神病药物引起的糖脂代谢紊乱的相关管理及治疗,是近几年来临床医生一直关注的问题。抗精神病药物可导致肠道菌群失调,使得机体出现糖脂代谢紊乱,而益生菌能够维持肠道菌群稳态。现对使用益生菌治疗抗精神病药物所致糖脂代谢紊乱的相关研究进行综述,以期治疗抗精神病药物引起的糖脂代谢紊乱提供思路。

【关键词】 精神分裂症; 抗精神病药; 有益菌种; 糖脂代谢; 综述

Research progress of probiotics for the treatment of antipsychotic-induced disorders of glycolipid metabolism Yang Kaiyue, Li Yanhong, Zhang Yanxiang

The Fifth Affiliated Hospital of Henan University of Science and Technology, College of Clinical Medicine of Henan University of Science and Technology, Luoyang 471027, China (Yang KY); Department of Psychology 1, the Fifth Affiliated Hospital of Henan University of Science and Technology, College of Clinical Medicine of Henan University of Science and Technology, Luoyang 471027, China (Li YH); Department of Psychology 9, the Fifth Affiliated Hospital of Henan University of Science and Technology, College of Clinical Medicine of Henan University of Science and Technology, Luoyang 471027, China (Zhang YX)

Corresponding author: Li Yanhong, Email: 15978632003@139.com

【Abstract】 The management and treatment of glycolipid metabolism disorder caused by antipsychotic drugs have been a concern of clinicians in recent years. Antipsychotics will cause glycolipid metabolism disorder though influencing the balance of intestinal flora, while probiotics can maintain intestinal flora homeostasis. This paper reviews the relevant researches on the use of probiotics to treat disorders of glycolipid metabolism caused by antipsychotic drugs, to provide the basis for the treatment of such disorders in psychiatric patients.

【Key words】 Schizophrenia; Antipsychotics; Probiotics; Glycolipid metabolism; Review

精神分裂症(schizophrenia, SCZ)患者使用抗精神病药物可引起难以控制的糖脂代谢紊乱,而糖脂代谢紊乱是心脑血管疾病的高危因素。有研究表明,SCZ患者的平均寿命较正常人低20~25年,而心脑血管疾病(标准死亡率为3.5~3.6)是除自杀以外最主要的死亡因素^[1]。近年来,SCZ患者的糖脂代谢状况越来越受关注,2005年美国糖尿病协会、美国精神病协会、美国临床内分泌协会以及北美肥胖研究协会均建议对使用二代抗精神病药物患者的代谢异常进行监测^[2]。《精神分裂症患者代谢综合征管理的中国专家共识》建议加强检测SCZ患者的糖脂代谢指标^[3]。

一、SCZ共患糖脂代谢紊乱的流行病学

流行病学调查显示,我国普通人群糖脂代谢紊乱的患病率为16.5%^[3],老年人患病率为23.9%^[4],而SCZ患者糖脂代谢紊乱的患病率为19.2%~43.9%^[3]。Vancampfort等^[5]的研究表明,精神病患者糖脂代谢紊乱的共患率是健康人群的2~3倍,其中重症精神病患者合并糖脂代谢紊乱的患病率为32.6%。并提出,抗精神病药物的使用与精神病患者出现糖脂代谢紊乱密切相关,其对机体糖脂代谢的影响排序为:氯氮平>奥氮平≥喹硫平=利培酮=典型抗精神病药=氨磺必利≥阿立哌唑^[5]。2020年中华医学会精神医学分会再次对抗精神病药物的代谢风险做了总结,建议SCZ患者中糖脂代谢紊乱的高风险人群、

临界人群及患有糖脂代谢紊乱的人群尽量使用低代谢风险药物^[3]。

研究表明抗精神病药物可能通过肠道菌群影响机体代谢, Morgan等^[6]发现, 高脂饮食下, 将使用奥氮平治疗的无菌小鼠养殖在有菌环境中(肠道微生物定植), 其体重迅速增加, 而生长在无菌环境中小鼠无此变化。Bahr等^[7]的实验发现, 利培酮可以通过改变小鼠粪便中的噬菌体, 使小鼠能量消耗减少, 体重增加。Xin等^[8]提出氯氮平可使鲤鱼肠道菌群的细菌次级胆汁酸生物合成活性增加, 导致胆固醇代谢异常。

二、抗精神病药物对肠道菌群的影响

(一) 抗精神病药物使用下肠道菌群的改变

1. 肠道菌群中致炎细菌增加: 抗精神病药物的使用可导致肠道菌群中致炎细菌增加。Zheng等^[9]发现, 使用阿米舒必利对精神病患者进行4周的治疗后, 患者肠道中卟啉单孢菌属及放线菌属减少, 但脱硫弧菌属显著增加。脱硫弧菌属于蛋白菌门, 是一种革兰阴性菌, 不仅能产生内毒素(lipopolysaccharide, LPS), 还能产生硫化氢, 而这些细胞产物对肠壁上皮细胞具有毒性作用^[10]。同时有研究表明, 脱硫弧菌丰度的增加与肠道炎症密切相关^[11]。Yuan等^[12]发现, 首发SCZ患者经利培酮治疗24周后, 其肠道中厚壁菌群增加, 罗姆布茨菌属丰度增加。罗姆布茨菌属, 为革兰阳性菌, 是一种致炎细菌, 可损伤肠道黏膜。有研究证明该菌在肠道菌群中的丰度与溃疡性结肠炎呈正相关^[13]。Nikolova等^[14]的一篇分析报告中提出, SCZ患者肠道菌群中伊格尔兹菌增加。伊格尔兹菌属放线菌门, 革兰阳性菌, 是一种潜在致病菌, 与严重的菌血症相关^[15]。Ma等^[16]的研究发现, 与初发SCZ患者及普通人群相比, 慢性SCZ患者肠道中大肠杆菌属、肠球菌属、志贺菌属等常见的致炎细菌显著增加, 而苏黎世杆菌科减少。

2. 肠道菌群中益生菌群改变: 抗精神病药物的使用可导致肠道中对机体糖脂代谢有益的菌群发生显著变化。Abolghasemi等^[17]在动物实验中发现, 使用奥氮平可使小鼠肠道中的肠鼠杆菌与双歧杆菌显著减少。而肠鼠杆菌与双歧杆菌被认为是机体有益的细菌, 它们能够减轻炎症, 改善胰岛素抵抗, 抑制脂肪堆积, 调节糖脂代谢^[18-19]。Yuan等^[12]的研究表明, 经利培酮治疗后, 患者肠道中蓝绿藻菌属丰度减少。研究表明蓝绿藻菌可产生短链脂肪酸, 调节机体糖脂代谢^[20]。但近期也有研究发现蓝绿藻菌属与动脉粥样硬化相关^[21]。Nikolova等^[14]

的研究显示, SCZ患者肠道中粪杆菌属及粪球菌属水平显著降低, 粪球菌属为有益菌群, 是肠道中产生丁酸的主要菌群之一。丁酸属于短链脂肪酸的一种, 不仅能改善机体糖脂代谢, 还具有抗感染、修复肠壁黏膜等作用^[22]。但该报告中还提出, 服用抗精神病药物可导致患者肠道中有益菌群乳酸杆菌的增加^[14], 同时Ma等^[16]也发现慢性SCZ患者肠道中乳酸杆菌明显增加。Zheng等^[9]的研究发现, 经阿米舒必利治疗后, 患者肠道菌群中加德纳菌及丁酸球菌出现增加。这两种细菌是短链脂肪酸产生菌, 是肠道益生菌。不过矛盾的是, 该患者肠道微生物的丁酸代谢却显著下调。2018年Yuan等^[23]发现, 利培酮治疗可导致肠道中双歧杆菌增加, 而在其2021年发表的一项类似的研究中却并未提及此变化^[12]。以上研究表明, 使用抗精神药物可导致肠道菌群失调。

(二) 抗精神病药物对肠道菌群产生影响的机制

关于抗精神病药物对机体肠道菌群的影响机制, 目前主要考虑: (1) 抑菌作用。Bahr等^[7]发现, 利培酮对厌氧状态下肠道微生物的生长存在抑制作用。Morgan等^[6]的体外实验表明, 奥氮平可抑制大肠杆菌及粪肠球菌的生长。Ait Chait等^[24]在一项体外实验中发现, 阿立哌唑可显著抑制嗜黏蛋白阿克曼菌、动物双歧杆菌及脆弱拟杆菌的生长。(2) 便秘。抗精神药物可引起患者胃肠道动力低下, 导致便秘。Xu等^[25]的一项研究显示, 便秘的SCZ患者中, 肠道菌群的 α 多样性增加, 在门水平上拟杆菌门和梭杆菌门的相对丰度显著下降, 而厚壁菌门、疣状菌门和互养菌门的相对丰度显著增加, 在属水平上脱硫弧菌属的相对丰度增加。另外该研究还提出, 便秘与非便秘的SCZ患者的肠道微生物代谢存在明显差异, 尤其是丙酸及维生素B^[25]。(3) 与肠道菌群的生物学作用。研究提出, 抗精神药物与肠道菌群的生物学作用可导致机体的耐药性增加^[26]。而Manchia等^[27]的研究发现, 与普通SCZ患者的肠道菌群相比, 耐药性SCZ患者在门水平独有酵母菌、柔嫩杆菌, 在属水平上独有放线菌及卟啉单胞菌, 并缺乏弗林斯丁酸杆菌属、黄杆菌科及肠球菌科。

三、肠道菌群对糖脂代谢的影响

人体肠道有1 000多种肠道微生物, 数量高达1 014个, 包括细菌、病毒、酵母等, 其中细菌主要包括厚壁菌门、拟杆菌门、放线菌门、梭杆菌门、变形菌门和疣状菌门。而厚壁菌门及拟杆菌门占肠道菌群的80%~90%^[28], 故厚壁菌门与拟杆菌门比值(firmicutes/bacteroidetesratio, F/B)的改变提示肠道菌群结构发生了重大变化。目前, 关于F/B值的变化对

机体糖脂代谢的影响存在矛盾意见^[29],但可以明确的是,肠道菌群失调可导致机体糖脂代谢紊乱^[28]。

关于肠道菌群紊乱对糖脂代谢的影响机制主要有以下几种学说:(1)内毒素血症学说。肠道菌群紊乱,肠道中细菌代谢产物浓度异常,导致肠道炎症增加,肠壁受损。肠道菌群产生的LPS通过受损肠壁进入人体循环,激活参与非特异性免疫的Toll样受体,诱发炎症及氧化应激反应,使得机体长期处于慢性低度炎症状态,促进脂肪堆积与胰岛素抵抗,导致糖脂代谢紊乱^[30-31]。(2)短链脂肪酸学说。短链脂肪酸是肠道菌群在肠道中对膳食纤维进行发酵后的细菌产物,主要包含乙酸、丁酸、丙酸^[28]。目前虽有研究表明,高脂饮食情况下肥胖个体肠道中存在高浓度的短链脂肪酸,并推断短链脂肪酸可能不利于机体糖脂代谢^[32],但是目前大多数研究仍支持短链脂肪酸可改善机体糖脂代谢紊乱^[28]。短链脂肪酸可激活组织中短链脂肪酸受体41和43,不仅可促进机体脂肪脂解、抑制脂肪堆积,并调节组织中的葡萄糖代谢,还可促进肠道分泌肽YY及胰高血糖素样肽-1(glucagon-like peptide-1, GLP-1)^[28,30]。肽YY及GLP-1可增加机体饱腹感,改善胰岛素及胰高血糖素的分泌调节^[30]。并且短链脂肪酸还具有抗感染、维持肠道黏膜完整性的作用^[28]。故通过补充产生短链脂肪酸的益生菌,如双歧杆菌、乳酸杆菌、丁酸梭菌、阿克曼菌等,可改善机体糖脂代谢紊乱。(3)胆汁酸循环学说。肠道菌群中部分细菌(如双歧杆菌、乳酸菌、肠球菌、梭菌等)存在胆盐水解酶活性^[33],可使结合胆汁酸盐解耦联为非结合胆汁酸盐。而非结合胆汁酸盐更不易被肠道重吸收,使得循环中的胆汁酸盐减少,促进胆固醇生成新的胆汁酸盐,降低血清胆固醇水平^[33]。另外,非结合胆汁酸盐还可促进GLP-1的分泌^[34]。当肠道菌群中缺乏这一类有益细菌时,机体脂质代谢可出现异常,因此脂质代谢紊乱的患者可考虑补充这一类益生菌。

四、益生菌对抗精神病药物所致糖脂代谢紊乱的影响

(一)单独使用益生菌

研究证明双歧杆菌与乳酸杆菌能够显著改善普通人群的糖脂代谢紊乱^[19],但对于服用抗精神病药物的人群来说,其效果存在一定的差异。有研究发现,服用奥氮平患者体重增加的改善仅出现在使用双歧杆菌治疗的早期(前4周)^[35]。Huang等^[36]的试验发现,初次服用奥氮平的SCZ患者在使用益生菌制剂(双歧杆菌、乳酸菌和肠球菌)12周后,仅有胰岛素抵抗出现改善,而患者体重及血脂无明显变化。上述

研究表明,单独使用双歧杆菌、乳酸杆菌对奥氮平所致机体糖脂代谢紊乱的治疗效果有限,这可能与奥氮平的抑菌作用有关^[6]。但Huang等^[37]在动物实验中发现,黏液阿克曼菌亚型可在不考虑饮食的情况下,改善服用奥氮平小鼠的胰岛素抵抗,降低其体内白细胞介素-6及肿瘤坏死因子- α 水平,并控制其体重及血糖。阿克曼菌是目前备受大家关注的新一代的益生菌,生存在肠道黏液中,可分解黏液蛋白,促进肠道黏蛋白层自然更新,具有保护肠道黏膜的作用^[38]。其产生的黏液蛋白降解产物还可作为其他细菌的营养物质,促进肠道菌群多样性^[38]。另外,该菌还能产生丁酸盐、丙酸盐等短链脂肪酸^[38]。目前已有相关临床研究证明阿克曼菌可显著改善健康人群的糖脂代谢紊乱^[39],但缺少其在临床上治疗抗精神病药物所致的糖脂代谢紊乱的相关研究。

(二)联合使用益生菌

1. 益生菌联合膳食纤维:膳食纤维是益生元的一种,不仅可修护肠道黏膜、促进益生菌的生长繁殖,还可被益生菌利用产生短链脂肪酸。研究表明,与单独使用膳食纤维或益生菌相比,膳食纤维联合益生菌对机体糖脂代谢紊乱的治疗效果更好^[40]。在Huang等^[41]使用益生菌(双歧杆菌、乳酸菌、肠球菌)和(或)膳食纤维治疗抗精神病药物所致体重增加的患者12周后,发现益生菌联合膳食纤维治疗下的患者体重及糖脂代谢指标改善较为明显,且肠道菌群也发生了显著变化:肠道菌群丰度增加,F/B比值降低。这表明益生菌联合膳食纤维可显著调节抗精神病药物所致的肠道菌群紊乱,明显改善机体糖脂代谢紊乱。

2. 益生菌联合维生素D:维生素D是维持肠道稳态的重要分子介质^[42],益生菌与维生素D/维生素D受体的相互作用具有强化肠道屏障、加强免疫调节、改善胰岛素抵抗的作用^[43]。Ghaderi等^[44]发现,使用维生素D联合益生菌治疗SCZ患者12周后,患者的血脂、血糖及胰岛素抵抗明显改善,且与治疗时间呈正相关。临床研究证明,维生素D联合益生菌比单独使用益生菌更能改善普通人群的糖脂代谢状态^[45]。

3. 益生菌联合硒:研究发现,与使用安慰剂的对照组相比,硒联合益生菌治疗的患者总抗氧化能力提高,高敏C反应蛋白降低,且糖代谢指标显著改善^[46]。但该研究中并没有单独使用益生菌治疗作为对照,且有研究也提出硒摄入量与糖尿病风险呈正相关^[47]。总的来说,单独使用益生菌治疗抗精神病药物所致机体糖脂代谢紊乱的效果有待进一步验

证,但通过肠道菌群来改善抗精神药物所致机体糖脂代谢紊乱是可行的。

五、总结与展望

抗精神病药物可能因为抑菌效果、便秘及其与肠道微生物的生物学反应等作用,导致机体肠道菌群失调,从而引起机体糖脂代谢紊乱。而研究表明,益生菌可调节肠道菌群,纠正机体糖脂代谢紊乱。但对于精神病患者尤其是SCZ患者来说,由于本身的疾病特征及行为的不可控性,通过改善生活方式来改善此类人群的糖脂代谢紊乱存在困难,而益生菌治疗可能是一个突破点。在本文检索的相关研究中发现,服用抗精神病药物所致糖脂代谢紊乱的人群与健康人群相比,益生菌对两者的治疗效果存在差异性,故而对于此类人群益生菌的选择可能与普通人群不同。但目前关于这方面的研究较少,尚需进一步探索,而新一代益生菌(如黏蛋白阿克曼菌、产丁酸细菌及拟杆菌属等)的应用以及益生菌的联合使用,或许是未来值得我们关注的方向。

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 构思设计、论文撰写、文献整理为杨开越,论文审校为李艳红、张艳祥

参 考 文 献

- [1] Olfson M, Gerhard T, Huang C, et al. Premature Mortality Among Adults With Schizophrenia in the United States[J]. *JAMA Psychiatry*, 2015, 72(12): 1172-1181. DOI: 10.1001/jamapsychiatry.2015.1737.
- [2] Citrome L, Volavka J. Consensus development conference on antipsychotic drugs and obesity and diabetes: response to consensus statement[J]. *J Clin Psychiatry*, 2005, 66(8): 1073-1074. DOI: 10.4088/jcp.v66n0818c.
- [3] 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. DOI: 10.3760/cmaj.issn.1006-7884.2020.01.002
Chinese Schizophrenia Coordination Group. Chinese expert consensus on the management of metabolic syndrome in patients with schizophrenia[J]. *Chin J Psychiatry*, 2020, 53(1): 3-10.
- [4] 李燕萍,周裕婧,朱士胜,等.中国老年人代谢综合征患病率META分析[J].*现代预防医学*, 2022, 49(5): 913-917.
Li YP, Zhou YJ, Zhu SS, et al. Prevalence of metabolic syndrome in Chinese elderly: a META-analysis[J]. *Modern Preventive Medicine*, 2022, 49(5): 913-917.
- [5] Vancampfort D, Stubbs B, Mitchell AJ, 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. DOI: 10.1002/wps.20252.
- [6] Morgan AP, Crowley JJ, Nonneman RJ, et al. The antipsychotic olanzapine interacts with the gut microbiome to cause weight gain in mouse[J]. *PLoS One*, 2014, 9(12): e115225. DOI: 10.1371/journal.pone.0115225.
- [7] Bahr SM, Weidemann BJ, Castro AN, et al. Risperidone-induced weight gain is mediated through shifts in the gut microbiome and suppression of energy expenditure[J]. *EBioMedicine*, 2015, 2(11): 1725-1734. DOI: 10.1016/j.ebiom.2015.10.018.
- [8] Xin J, Yan S, Hong X, et al. Environmentally relevant concentrations of clozapine induced lipotoxicity and gut microbiota dysbiosis in Chinese rare minnow (*Gobio cypris rarus*) [J]. *Environ Pollut*, 2021, 286: 117298. DOI: 10.1016/j.envpol.2021.117298.
- [9] Zheng J, Lin Z, Ko CY, et al. Analysis of Gut Microbiota in Patients with Exacerbated Symptoms of Schizophrenia following Therapy with Amisulpride: A Pilot Study[J]. *Behav Neurol*, 2022, 2022: 4262094. DOI: 10.1155/2022/4262094.
- [10] Kushkevych I, Dordević D, Vítězová M. Possible synergy effect of hydrogen sulfide and acetate produced by sulfate-reducing bacteria on inflammatory bowel disease development[J]. *J Adv Res*, 2021, 27: 71-78. DOI: 10.1016/j.jare.2020.03.007.
- [11] Rowan F, Docherty NG, Murphy M, et al. *Desulfovibrio* bacterial species are increased in ulcerative colitis[J]. *Dis Colon Rectum*, 2010, 53(11): 1530-1536. DOI: 10.1007/DCR.0b013e3181f1e620.
- [12] Yuan X, Wang Y, Li X, et al. Gut microbial biomarkers for the treatment response in first-episode, drug-naive schizophrenia: a 24-week follow-up study[J]. *Transl Psychiatry*, 2021, 11(1): 422. DOI: 10.1007/DCR.0b013e3181f1e620.
- [13] Wang HG, Zhang MN, Wen X, et al. Cepharranthine ameliorates dextran sulphate sodium-induced colitis through modulating gut microbiota[J]. *Microb Biotechnol*, 2022, 15(8): 2208-2222. DOI: 10.1111/1751-7915.14059.
- [14] Nikolova VL, Smith M, Hall LJ, et al. Perturbations in Gut Microbiota Composition in Psychiatric Disorders: A Review and Meta-analysis[J]. *JAMA Psychiatry*, 2021, 78(12): 1343-1354. DOI: 10.1001/jamapsychiatry.2021.2573.
- [15] Liderot K, Larsson M, Borang S, et al. Polymicrobial bloodstream infection with *Eggerthella lenta* and *Desulfovibrio desulfuricans*[J]. *J Clin Microbiol*, 2010, 48(10): 3810-3812. DOI: 10.1128/JCM.02481-09.
- [16] Ma X, Asif H, Dai L, et al. Alteration of the gut microbiome in first-episode drug-naive and chronic medicated schizophrenia correlate with regional brain volumes[J]. *J Psychiatr Res*, 2020, 123: 136-144. DOI: 10.1016/j.jpsychires.2020.02.005.
- [17] Abolghasemi A, Manca C, Iannotti FA, et al. Assessment of the Effects of Dietary Vitamin D Levels on Olanzapine-Induced Metabolic Side Effects: Focus on the Endocannabinoidome-Gut Microbiome Axis[J]. *Int J Mol Sci*, 2021, 22(22): 12361. DOI: 10.3390/ijms222212361.
- [18] Guo Z, Hu B, Zhu L, et al. Microbiome-metabolomics insights into the feces of high-fat diet mice to reveal the anti-obesity effects of yak (*Bos grunniens*) bone collagen hydrolysates[J]. *Food Res Int*, 2022, 156: 111024. DOI: 10.1016/j.foodres.2022.111024.
- [19] Dong Y, Xu M, Chen L, et al. Probiotic Foods and Supplements Interventions for Metabolic Syndromes: A Systematic Review and Meta-Analysis of Recent Clinical Trials[J]. *Ann Nutr Metab*, 2019, 74(3): 224-241. DOI: 10.1159/000499028.
- [20] Chen L, Zhou X, Wang Y, et al. Propionate and Butyrate Produced by Gut Microbiota after Probiotic Supplementation Attenuate Lung Metastasis of Melanoma Cells in Mice[J]. *Mol Nutr Food Res*, 2021, 65(15): e2100096. DOI: 10.1002/mnfr.202100096.

- [21] Cai YY, Huang FQ, Lao X, et al. Integrated metagenomics identifies a crucial role for trimethylamine-producing *Lachnoclostridium* in promoting atherosclerosis[J]. *NPJ Biofilms Microbiomes*, 2022, 8(1): 11. DOI: 10.1038/s41522-022-00273-4.
- [22] Fu X, Liu Z, Zhu C, et al. Nondigestible carbohydrates, butyrate, and butyrate-producing bacteria[J]. *Crit Rev Food Sci Nutr*, 2019, 59 Suppl 1: S130-S152. DOI: 10.1080/10408398.2018.1542587.
- [23] Yuan X, Zhang P, Wang Y, et al. Changes in metabolism and microbiota after 24-week risperidone treatment in drug-naive, normal weight patients with first episode schizophrenia[J]. *Schizophr Res*, 2018, 201: 299-306. DOI: 10.1016/j.schres.2018.05.017.
- [24] Ait Chait Y, Mottawea W, Tompkins TA, et al. Unravelling the antimicrobial action of antidepressants on gut commensal microbes[J]. *Sci Rep*, 2020, 10(1): 17878. DOI: 10.1038/s41598-020-74934-9.
- [25] Xu Y, Shao M, Fang X, et al. Antipsychotic-induced gastrointestinal hypomotility and the alteration in gut microbiota in patients with schizophrenia[J]. *Brain Behav Immun*, 2022, 99: 119-129. DOI: 10.1016/j.bbi.2021.09.014.
- [26] Seeman MV. The Gut Microbiome and Treatment-Resistance in Schizophrenia[J]. *Psychiatr Q*, 2020, 91(1): 127-136. DOI: 10.1007/s11126-019-09695-4.
- [27] Manchia M, Fontana A, Panebianco C, et al. Involvement of Gut Microbiota in Schizophrenia and Treatment Resistance to Antipsychotics[J]. *Biomedicine*, 2021, 9(8): 875. DOI: 10.3390/biomedicine9080875.
- [28] Nishida A, Ando Y, Kimura I, et al. Involvement of Gut Microbial Metabolites Derived from Diet on Host Energy Homeostasis[J]. *Int J Mol Sci*, 2022, 23(10): 5562. DOI: 10.3390/ijms23105562.
- [29] Magne F, Gotteland M, Gauthier L, et al. The Firmicutes/Bacteroidetes Ratio: A Relevant Marker of Gut Dysbiosis in Obese Patients?[J]. *Nutrients*, 2020, 12(5): 1474. DOI: 10.3390/nu12051474.
- [30] Dabke K, Hendrick G, Devkota S. The gut microbiome and metabolic syndrome[J]. *J Clin Invest*, 2019, 129(10): 4050-4057. DOI: 10.1172/JCI129194.
- [31] Mosquera MJ, Kim S, Zhou H, et al. Immunomodulatory nanogels overcome restricted immunity in a murine model of gut microbiome-mediated metabolic syndrome[J]. *Sci Adv*, 2019, 5(3): eaav9788. DOI: 10.1126/sciadv.aav9788.
- [32] Murugesan S, Nirmalkar K, Hoyo-Vadillo C, et al. Gut microbiome production of short-chain fatty acids and obesity in children[J]. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*, 2018, 37(4): 621-625. DOI: 10.1007/s10096-017-3143-0.
- [33] Choi SB, Lew LC, Yeo SK, et al. Probiotics and the BSH-related cholesterol lowering mechanism: a Jekyll and Hyde scenario[J]. *Crit Rev Biotechnol*, 2015, 35(3): 392-401. DOI: 10.3109/07388551.2014.889077.
- [34] Song Z, Cai Y, Lao X, et al. Taxonomic profiling and populational patterns of bacterial bile salt hydrolase (BSH) genes based on worldwide human gut microbiome[J]. *Microbiome*, 2019, 7(1): 9. DOI: 10.1186/s40168-019-0628-3.
- [35] Yang Y, Long Y, Kang D, et al. Effect of *Bifidobacterium* on olanzapine-induced body weight and appetite changes in patients with psychosis[J]. *Psychopharmacology (Berl)*, 2021, 238(9): 2449-2457. DOI: 10.1007/s00213-021-05866-z.
- [36] Huang J, Kang D, Zhang F, et al. Probiotics Plus Dietary Fiber Supplements Attenuate Olanzapine-Induced Weight Gain in Drug-Naive First-Episode Schizophrenia Patients: Two Randomized Clinical Trials[J]. *Schizophr Bull*, 2022, 48(4): 850-859. DOI: 10.1093/schbul/sbac044.
- [37] Huang D, Gao J, Li C, et al. A potential probiotic bacterium for antipsychotic-induced metabolic syndrome: mechanisms underpinning how *Akkermansia muciniphila* subtype improves olanzapine-induced glucose homeostasis in mice[J]. *Psychopharmacology (Berl)*, 2021, 238(9): 2543-2553. DOI: 10.1007/s00213-021-05878-9.
- [38] Dehghanbanadaki H, Aazami H, Keshavarz ARS, et al. Global scientific output trend for *Akkermansia muciniphila* research: a bibliometric and scientometric analysis[J]. *BMC Med Inform Decis Mak*, 2020, 20(1): 291. DOI: 10.1186/s12911-020-01312-w.
- [39] Depommier C, Everard A, Druart C, et al. Supplementation with *Akkermansia muciniphila* in overweight and obese human volunteers: a proof-of-concept exploratory study[J]. *Nat Med*, 2019, 25(7): 1096-1103. DOI: 10.1038/s41591-019-0495-2.
- [40] Li Y, Liu M, Liu H, et al. Oral Supplements of Combined *Bacillus licheniformis* Zhengchangsheng(R) and *Xylooligosaccharides* Improve High-Fat Diet-Induced Obesity and Modulate the Gut Microbiota in Rats[J]. *Biomed Res Int*, 2020, 2020: 9067821. DOI: 10.1155/2020/9067821.
- [41] Huang J, Liu C, Yang Y, et al. The effects of probiotics plus dietary fiber on antipsychotic-induced weight gain: a randomized clinical trial[J]. *Transl Psychiatry*, 2022, 12(1): 185. DOI: 10.1038/s41398-022-01958-2.
- [42] Del Pinto R, Ferri C, Cominelli F. Vitamin D Axis in Inflammatory Bowel Diseases: Role, Current Uses and Future Perspectives[J]. *Int J Mol Sci*, 2017, 18(11): 2360. DOI: 10.3390/ijms18112360.
- [43] Pagnini C, Di Paolo MC, Graziani MG, et al. Probiotics and Vitamin D/Vitamin D Receptor Pathway Interaction: Potential Therapeutic Implications in Inflammatory Bowel Disease[J]. *Front Pharmacol*, 2021, 12: 747856. DOI: 10.3389/fphar.2021.747856.
- [44] Ghaderi A, Banafshe HR, Mirhosseini N, et al. Clinical and metabolic response to vitamin D plus probiotic in schizophrenia patients[J]. *BMC Psychiatry*, 2019, 19(1): 77. DOI: 10.1186/s12888-019-2059-x.
- [45] Jamilian M, Amirani E, Asemi Z. The effects of vitamin D and probiotic co-supplementation on glucose homeostasis, inflammation, oxidative stress and pregnancy outcomes in gestational diabetes: A randomized, double-blind, placebo-controlled trial[J]. *Clin Nutr*, 2019, 38(5): 2098-2105. DOI: 10.1016/j.clnu.2018.10.028.
- [46] Jamilian H, Ghaderi A. The Effects of Probiotic and Selenium Co-supplementation on Clinical and Metabolic Scales in Chronic Schizophrenia: a Randomized, Double-blind, Placebo-Controlled Trial[J]. *Biol Trace Elem Res*, 2021, 199(12): 4430-4438. DOI: 10.1007/s12011-020-02572-3.
- [47] Lin J, Shen T. Association of dietary and serum selenium concentrations with glucose level and risk of diabetes mellitus: A cross sectional study of national health and nutrition examination survey, 1999-2006 [J]. *J Trace Elem Med Biol*, 2021, 63: 126660. DOI: 10.1016/j.jtemb.2020.126660.

(收稿日期: 2022-07-27)

(本文编辑: 赵金鑫)