

# 利拉鲁肽在口服抗精神病药所致糖脂代谢紊乱老年患者中的应用<sup>Δ</sup>

王佳<sup>1\*</sup>, 索琳<sup>2</sup>, 赖杰<sup>1</sup>, 李长新<sup>1#</sup> (1. 应急总医院干部医疗科, 北京 100028; 2. 应急总医院药学部, 北京 100028)

中图分类号 R977.1<sup>+</sup>5 文献标志码 A 文章编号 1672-2124(2021)01-0045-04

DOI 10.14009/j.issn.1672-2124.2021.01.012

**摘要** 目的:探讨利拉鲁肽对老年人群口服抗精神病药所致糖脂代谢紊乱的作用。方法:选取2018年12月至2019年12月应急总医院门诊及住院病房使用奥氮平或氯氮平的老年精神障碍患者100例,随机分为研究组和对照组,每组50例。研究组患者给予16周的利拉鲁肽治疗,对照组患者进行生活方式干预。比较两组患者治疗前后体重、腰围、血压、血糖、胰岛β功能、总胆固醇及低密度脂蛋白胆固醇等指标的变化。结果:研究组患者在利拉鲁肽治疗16周后体重 $[-5.4\pm 0.9]$  kg,  $P<0.001$ 、腰围 $[-4.9\pm 0.7]$  cm,  $P=0.002$ 、收缩压 $[-4.8\pm 2.0]$  mm Hg(1 mm Hg=0.133 kPa),  $P=0.004$ 、总胆固醇 $[-0.51\pm 0.09]$  mmol/L,  $P=0.02$ 、低密度脂蛋白胆固醇 $[-0.39\pm 0.08]$  mmol/L,  $P=0.015$ 及空腹血糖 $[-1.4\pm 0.8]$  mmol/L,  $P=0.020$ 水平较治疗前明显降低,且明显低于对照组,差异均有统计学意义( $P<0.05$ );与治疗前比较,研究组患者胰岛β细胞功能指数明显升高( $23.43\pm 3.18$ ,  $P<0.001$ ),胰岛素抵抗指数明显降低( $-1.46\pm 0.34$ ,  $P<0.001$ ),且与对照组比较,研究组患者胰岛β功能明显改善,差异均有统计学意义( $P<0.05$ )。结论:利拉鲁肽可有效对抗老年精神障碍患者口服抗精神病药所致的糖脂代谢紊乱,改善胰岛β功能、胰岛素抵抗,显著降低体重和血糖水平,延缓老年精神障碍患者2型糖尿病的发生、发展。

**关键词** 利拉鲁肽;抗精神病药;糖脂代谢紊乱;老年患者

## Application of Liallutide in Elderly Patients with Glucose and Lipid Metabolic Disorders Induced by Oral Antipsychotics<sup>Δ</sup>

WANG Jia<sup>1</sup>, SUO Lin<sup>2</sup>, LAI Jie<sup>1</sup>, LI Changxin<sup>1</sup> (1. Dept. of Cadres Ward, Emergency General Hospital, Beijing 100028, China; 2. Dept. of Pharmacy, Emergency General Hospital, Beijing 100028, China)

**ABSTRACT** **OBJECTIVE:** To probe into the effects of liallutide in elderly patients with glucose and lipid metabolic disorders induced by oral antipsychotics. **METHODS:** A total of 100 elderly patients with mental disorders who were given olanzapine or clozapine from Dec. 2018 to Dec. 2019 in outpatient and inpatient departments of Emergency General Hospital were randomly divided into the study group and the control group, with 50 cases in each group. Patients in the study group were treated with liraglutide for 16 weeks, while the control group received lifestyle intervention. Changes in body weight, waist circumference, blood pressure, blood glucose, pancreatic β function, total cholesterol and low density lipoprotein-cholesterol levels before and after treatment in two groups were compared. **RESULTS:** After 16 weeks of liraglutide treatment, the weight $[-5.4\pm 0.9]$  kg,  $P<0.001$ , waist circumference $[-4.9\pm 0.7]$  cm,  $P=0.002$ , systolic blood pressure $[-4.8\pm 2.0]$  mm Hg(1 mm Hg=0.133 kPa),  $P=0.004$ , total cholesterol $[-0.51\pm 0.09]$  mmol/L,  $P=0.02$ , low density lipoprotein-cholesterol $[-0.39\pm 0.08]$  mmol/L,  $P=0.015$ , and fasting blood glucose $[-1.4\pm 0.8]$  mmol/L,  $P=0.020$  in the study group were significantly lower than before treatment, and were significantly lower than those in the control group, the differences were statistically significant ( $P<0.05$ ). Compared with before treatment, the pancreatic β-cell function indicators( $23.43\pm 3.18$ ,  $P<0.001$ ) of the study group increased significantly, and the insulin resistance indicators( $-1.46\pm 0.34$ ,  $P<0.001$ ) decreased significantly. Compared with the control group, the pancreatic β function of the study group was significantly improved, and the difference was statistically significant ( $P<0.05$ ). **CONCLUSIONS:** Liranlutide can effectively resist

Δ 基金项目:应急总医院医学发展科研基金(No. K201810)

\* 主治医师。研究方向:老年慢病管理。E-mail:wangjia20081984@163.com

# 通信作者:主任医师。研究方向:内分泌相关疾病。E-mail:stxlex@126.com

glucose and lipid metabolic disorders induced by oral antipsychotics, improve pancreatic  $\beta$  function and insulin resistance, significantly reduce body weight and blood glucose levels, and delay the occurrence and development of type 2 diabetes in elderly patients with mental disorders.

**KEYWORDS** Liraglutide; Antipsychotics; Glucose and lipid metabolic disorders; Elderly patients

对于口服抗精神病药的患者,糖脂代谢异常是其常见问题,如体重、腰围增加,胰岛素抵抗、空腹血糖受损及血脂异常等,从而增加了调节血脂药、抗糖尿病药的应用以及心脑血管事件的发生<sup>[1]</sup>。但抗精神病药所致代谢异常很少受到关注,在使用抗精神病药治疗人群中早期识别高危代谢异常的患者亦比较困难。氯氮平和奥氮平是最常用的第2代抗精神病药,其导致体重增加的发生率最高,致肥胖、代谢紊乱和2型糖尿病的风险最高<sup>[2-3]</sup>;其机制尚未完全阐明,可能与增加食欲、降低饱腹感信号以及镇静作用有关<sup>[2-4]</sup>。已有研究结果证实,药物辅助治疗、行为干预或调整抗精神病药,在对抗抗精神病药诱导的代谢异常方面的作用是有限的<sup>[5-6]</sup>。利拉鲁肽是胰高糖素样肽-1(GLP-1)的类似物,主要通过促进胰岛素的分泌,增加脂肪细胞、肝脏及肌肉对葡萄糖的吸收,减少胰高血糖素的分泌和肝糖输出,从而降低餐后血糖和空腹血糖水平,并能够抑制患者食欲、增加饱腹感,达到控制体重的功效<sup>[7]</sup>。GLP-1受体激动剂利拉鲁肽在美国先后被批准用于2型糖尿病<sup>[8]</sup>、肥胖<sup>[9-10]</sup>的治疗。2018年Babic等<sup>[11]</sup>在动物实验中发现,联合利拉鲁肽治疗可预防奥氮平导致肥胖及血糖升高的不良反应。本研究旨在探讨综合医院老年精神障碍患者口服抗精神病药(奥氮平或氯氮平)所致糖脂代谢紊乱的改善措施和策略,从而减少心脑血管疾病的危险因素,提高老年精神障碍患者的生活质量。

## 1 资料与方法

### 1.1 资料来源

研究对象均来自2018年12月至2019年12月应急总医院门诊或住院病房的老年精神障碍患者。纳入标准:(1)老年病科及神经内科门诊或住院病房收治的口服抗精神病药的>65岁老年患者;(2)抗精神病药(口服奥氮平或氯氮平)连续治疗>1年;(3)体重指数(BMI)>25 kg/m<sup>2</sup>。排除标准:(1)严重躯体疾病患者;(2)2型糖尿病患者;(3)药物及酒精依赖者。共纳入100例患者并随机分为研究组、对照组,每组50例。研究过程中,研究组2例患者因无法耐受利拉鲁肽的消化道症状而退出本研究。两组患者性别、年龄、BMI、腰围、血压、血脂指标[甘油三酯(TG)、总胆固醇(TC)、低密度脂蛋白胆固醇(LDL-C)、高密度脂蛋白胆固醇(HDL-C)]、糖化血红蛋白(HbA<sub>1c</sub>)、血糖指标[空腹血糖(FPG)、餐后2h血糖(2 hPG)]及胰岛 $\beta$ 细胞功能[胰岛 $\beta$ 细胞功能指数(HOMA- $\beta$ )、胰岛素抵抗指数(HOMA-IR)]等基线资料相当,具有可比性,见表1。

### 1.2 方法

研究组患者皮下注射利拉鲁肽注射液[规格:3 ml:18 mg(预填充注射笔)],起始剂量为1次0.6 mg,1日1次,逐渐调

表1 两组患者基线特征比较

Tab 1 Comparison of baseline characteristics between two groups

项目	研究组(n=48)	对照组(n=50)	$t/\chi^2$	P
年龄/( $\bar{x}\pm s$ ,岁)	72.2 $\pm$ 7.1	73.0 $\pm$ 6.4	0.291	0.38
女性/例(%)	24(50)	31(62)	0.554	0.21
体重/( $\bar{x}\pm s$ ,kg)	88.3 $\pm$ 15.2	82.4 $\pm$ 13.9	0.675	0.25
腰围/( $\bar{x}\pm s$ ,cm)	104.3 $\pm$ 10.2	102.9 $\pm$ 11.5	0.288	0.39
BMI/( $\bar{x}\pm s$ ,kg/m <sup>2</sup> )	29.17 $\pm$ 1.35	29.29 $\pm$ 2.03	1.183	0.11
收缩压/( $\bar{x}\pm s$ ,mm Hg)	139.5 $\pm$ 15.0	137.5 $\pm$ 11.4	0.015	0.49
舒张压/( $\bar{x}\pm s$ ,mm Hg)	83.4 $\pm$ 8.9	87.4 $\pm$ 6.7	0.022	0.46
TC/( $\bar{x}\pm s$ ,mmol/L)	5.39 $\pm$ 1.80	5.29 $\pm$ 1.09	0.228	0.48
LDL-C/( $\bar{x}\pm s$ ,mmol/L)	3.19 $\pm$ 1.49	3.31 $\pm$ 1.11	0.141	0.44
HDL-C/( $\bar{x}\pm s$ ,mmol/L)	1.11 $\pm$ 0.49	1.12 $\pm$ 0.60	0.201	0.42
TG/( $\bar{x}\pm s$ ,mmol/L)	2.95 $\pm$ 1.15	2.97 $\pm$ 1.13	0.042	0.48
HbA <sub>1c</sub> /( $\bar{x}\pm s$ ,%)	5.6 $\pm$ 0.4	5.5 $\pm$ 0.6	0.067	0.47
FPG/( $\bar{x}\pm s$ ,mmol/L)	6.4 $\pm$ 1.8	6.5 $\pm$ 1.7	0.348	0.63
2 hPG/( $\bar{x}\pm s$ ,mmol/L)	9.6 $\pm$ 2.3	9.8 $\pm$ 2.7	0.523	0.31
HOMA- $\beta$ /( $\bar{x}\pm s$ )	102.46 $\pm$ 21.38	105.73 $\pm$ 19.27	0.928	0.18
HOMA-IR/( $\bar{x}\pm s$ )	3.78 $\pm$ 1.06	3.70 $\pm$ 0.98	0.001	0.20

注:1 mm Hg=0.133 kPa

Note:1 mm Hg=0.133 kPa

整剂量,最大量为1次1.8 mg,1日1次,如果无法耐受1.8 mg,则给予1次1.2 mg,1日1次。对照组患者改变生活方式,采用每周 $\geq$ 150 min的中等强度的体力锻炼,并由固定营养师统一指导合理饮食,控制热量摄入等。两组患者使用抗精神病药的种类和剂量在研究期间维持不变;均观察16周。

### 1.3 观察指标

两组患者入组前、入组后16周测定身高、体重、BMI、腰围、血压、HbA<sub>1c</sub>和血脂指标[TG、TC、LDL-C及HDL-C]水平;两组患者均在基线和观察16周后分别完善口服葡萄糖试验,检测FPG、2 hPG水平,并评估胰岛 $\beta$ 细胞功能(HOMA- $\beta$ 、HOMA-IR),HOMA- $\beta$ =空腹胰岛素 $\times$ 20/(FPG-3.5),HOMA-IR=FPG $\times$ 空腹胰岛素/22.5。

### 1.4 统计学方法

采用SPSS 22.0软件进行统计分析,计量资料以均数 $\pm$ 标准差( $\bar{x}\pm s$ )表示,计数资料采用率(%)表示,组间比较分别采用 $\chi^2$ 检验和t检验; $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

## 2 结果

### 2.1 两组患者治疗前后糖代谢指标水平比较

研究组患者治疗后的HbA<sub>1c</sub>、FPG、2 hPG及HOMA-IR等指标水平均较治疗前明显降低,HOMA- $\beta$ 较治疗前明显升高,差异均有统计学意义( $P<0.05$ ),见表2;研究组患者治疗后的HbA<sub>1c</sub>、FPG、2 hPG及HOMA-IR等指标降低幅度明显优于对照组,HOMA- $\beta$ 升高幅度明显优于对照组,差异均有统计学意义( $P<0.05$ ),见表3。

### 2.2 两组患者治疗前后体重、腰围、血压及脂代谢指标水平比较

研究组患者治疗后的体重、腰围、收缩压、TC及LDL-C水

表2 两组患者治疗前后糖代谢指标水平比较( $\bar{x}\pm s$ )Tab 2 Comparison of glucose metabolism indicators between two groups after treatment( $\bar{x}\pm s$ )

组别	时间	HbA <sub>1c</sub> /%	FPG/(mmol/L)	2 hPG/(mmol/L)	HOMA-β	HOMA-IR
研究组(n=48)	治疗前	5.6±0.4	6.4±1.8	9.6±2.3	102.46±21.38	3.78±1.06
	治疗后	5.4±0.3	5.0±1.0	8.1±1.6	125.89±24.56	2.32±0.72
	<i>t</i>	0.872	5.321	7.530	8.083	5.677
	<i>P</i>	0.030	<0.01	0.01	<0.01	<0.01
对照组(n=50)	治疗前	5.5±0.6	6.5±1.7	9.8±2.7	105.73±19.27	3.70±0.98
	治疗后	5.34±0.5	5.9±1.3	9.0±2.5	111.19±20.99	3.29±0.63
	<i>t</i>	0.414	4.132	6.304	2.047	2.130
	<i>P</i>	0.210	0.010*	0.020*	0.050	0.060

表3 两组患者治疗前后糖代谢指标水平(差值)比较( $\bar{x}\pm s$ )Tab 3 Comparison of glucose metabolism indicators (difference) between two groups after treatment( $\bar{x}\pm s$ )

组别	HbA <sub>1c</sub> /%	FPG/(mmol/L)	2 hPG/(mmol/L)	HOMA-β	HOMA-IR
研究组(n=48)	-0.20±0.1	-1.4±0.8	-1.5±0.7	23.43±3.18	-1.46±0.34
对照组(n=50)	-0.16±0.1	-0.6±0.4	-0.8±0.2	5.46±1.72	-0.41±0.35
<i>t</i>	1.853	2.352	3.189	4.059	4.231
<i>P</i>	0.03	0.02	0.01	<0.01	<0.01

表4 两组患者治疗前后体重、腰围、血压及脂代谢指标水平比较( $\bar{x}\pm s$ )Tab 4 Comparison of body weight, waist circumference, blood pressure and lipid metabolism indicator between two groups before and after treatment( $\bar{x}\pm s$ )

组别	时间	体重/kg	腰围/cm	收缩压/mm Hg	舒张压/mm Hg	TC/(mmol/L)	LDL-C/(mmol/L)	HDL-C/(mmol/L)	TG/(mmol/L)
研究组(n=48)	治疗前	88.3±15.2	104.3±10.2	139.5±15.0	83.4±8.9	5.39±1.80	3.19±1.49	1.11±0.49	2.95±1.15
	治疗后	82.9±14.3	99.4±10.9	134.7±13.0	83.9±10.2	4.88±0.9	2.8±1.41	1.13±0.51	2.93±1.14
	<i>t</i>	6.147	5.324	5.468	1.189	4.142	9.644	0.287	0.673
	<i>P</i>	<0.01	0.01	0.01	6.06	0.03	0.04	0.31	0.25
对照组(n=50)	治疗前	82.4±13.9	102.9±11.5	137.5±11.4	87.4±6.7	5.29±1.09	3.31±1.11	1.12±0.60	2.97±1.13
	治疗后	83.1±14.5	102.4±10.6	138.6±13.2	88.8±7.7	5.38±1.17	3.15±1.96	1.15±0.61	2.94±1.12
	<i>t</i>	3.234	0.543	0.554	0.287	0.607	10.432	0.381	0.772
	<i>P</i>	0.050	0.230	0.290	0.390	0.270	0.040	0.390	0.280

表5 两组患者治疗后体重、腰围、血压及脂代谢指标水平(差值)比较( $\bar{x}\pm s$ )Tab 5 Comparison of body weight, waist circumference, blood pressure and lipid metabolism indicator (difference) between two groups before and after treatment( $\bar{x}\pm s$ )

组别	体重/kg	腰围/cm	收缩压/mm Hg	舒张压/mm Hg	TC/(mmol/L)	LDL-C/(mmol/L)	HDL-C/(mmol/L)	TG/(mmol/L)
研究组(n=48)	-5.4±0.9	-4.9±0.7	-4.8±2.0	0.5±1.3	-0.51±0.09	-0.39±0.08	0.02±0.02	-0.02±0.01
对照组(n=50)	0.7±0.6	-0.5±0.9	1.1±1.8	1.4±1.0	0.09±0.08	-0.16±0.05	0.03±0.01	-0.03±0.01
<i>t</i>	1.867	2.020	3.732	0.131	0.786	2.417	0.028	0.042
<i>P</i>	<0.01	0.02	0.04	0.13	0.02	0.02	0.27	0.22

### 3 讨论

长期以来,抗精神病药引起的体重增加和代谢紊乱困扰着临床医师,多种干预措施的效果欠佳。联合应用二甲双胍较安慰剂有效<sup>[5,12]</sup>,但在使用2~4个月内患者体重仅减轻3 kg,且老年患者肾功能较差,二甲双胍应用受限;调整抗精神病药种类<sup>[13]</sup>、行为干预<sup>[6]</sup>对抗精神病药引起的体重增加的影响较小,而且改善脂质代谢方面的效果也甚微。本研究结果发现,对于口服奥氮平或氯氮平的肥胖或超重老年精神障碍患者,联合应用利拉鲁肽可有效控制体重,改善糖耐量,控制血糖水平,降低LDL-C水平,与Babic等<sup>[11]</sup>的动物实验及Larsen等<sup>[14]</sup>的研究结果一致。

口服抗精神病药的老年患者因腰围增加、内脏脂肪积累可

平较治疗前明显降低,差异均有统计学意义( $P<0.05$ );对照组患者治疗后的LDL-C水平较治疗前明显降低,差异有统计学意义( $P<0.05$ ),其余指标较前变化不大,见表4。研究组患者治疗后的体重、腰围、收缩压、TC及LDL-C等指标降低幅度明显优于对照组,差异均有统计学意义( $P<0.05$ );两组患者治疗后TG降低幅度、HDL-C升高幅度的差异均无统计学意义( $P>0.05$ ),见表5。

导致胰岛素抵抗、糖尿病发展,并与随之而来的心血管疾病密切相关<sup>[15]</sup>。本研究中,利拉鲁肽可降低口服抗精神病药老年患者的体重、腰围,改善糖耐量、控制血糖水平,主要得益于利拉鲁肽能够抑制胃肠能动性性和分泌功能,增加饱腹感,减少进食量和肝糖原输出,减少热量摄入,从而控制体重<sup>[16]</sup>;利拉鲁肽还可促进胰腺β细胞分泌胰岛素、抑制胰高血糖素,从而降低血糖,改善糖耐量异常。肥胖是导致胰岛素抵抗和胰岛β细胞功能损伤的重要原因。本研究结果显示,研究组患者的HOMA-β、HOMA-IR在治疗后发生明显变化,结合体重及腰围的显著降低,提示利拉鲁肽可改善口服抗精神病药老年患者的胰岛β细胞功能以及胰岛素抵抗状态,胰岛β功能及胰岛素抵抗状态的改善有助于延缓2型糖尿病的发生和发展<sup>[17]</sup>。

本研究表明,研究组患者治疗后的 TC 和 LDL-C 水平较对照组有所降低,与 Larsen 等<sup>[14]</sup>的研究结果一致,该研究随机纳入口服奥氮平或氯氮平的精神分裂症患者,应用利拉鲁肽治疗 16 周后,LDL-C 降低 15.4 mg/dl。另一项动物实验纳入了 48 只糖尿病小鼠,结果显示,利拉鲁肽应用 8 周降低 TC、TG 和 LDL-C 的作用类似于阿托伐他汀,上述作用可能与利拉鲁肽改善肥胖患者体内的炎症指标如脂联素、白细胞介素 6 和肿瘤坏死因子  $\alpha$ ,调节脂质代谢紊乱相关<sup>[18]</sup>。本研究中,利拉鲁肽在减轻口服抗精神病药老年患者体重和腰围的同时,对收缩压也有轻度降低作用,此结果与 LEADER 试验中利拉鲁肽可使 2 型糖尿病患者体重减轻、收缩压降低的结果一致<sup>[19]</sup>。

综上所述,利拉鲁肽可有效对抗老年精神障碍患者口服抗精神病药所致糖脂代谢紊乱,改善胰岛  $\beta$  功能、胰岛素抵抗,显著降低体重和血糖水平,延缓 2 型糖尿病的发生、发展,无严重不良反应,保障了老年精神障碍患者的生活质量,有利于精神障碍疾病病情的稳定。

### 参考文献

- [1] Larsen JR, Svensson CK, Vedtofte L, et al. High prevalence of pre-diabetes and metabolic abnormalities in overweight or obese schizophrenia patients treated with clozapine or olanzapine [J]. CNS Spectr, 2018, 31: 1-12.
- [2] Shamshoum H, Medak KD, Wright DC. Peripheral mechanisms of acute olanzapine induced metabolic dysfunction: A review of in vivo models and treatment approaches [J]. Behav Brain Res, 2020, 400: 113049.
- [3] Deng C. Effects of antipsychotic medications on appetite, weight, and insulin resistance [J]. Endocrinol Metab Clin North Am, 2013, 42(3): 545-563.
- [4] Galling B, Roldán A, Nielsen RE, et al. Type 2 diabetes mellitus in youth exposed to antipsychotics: a systematic review and meta-analysis [J]. JAMA Psychiatry, 2016, 73(3): 247-259.
- [5] 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.
- [6] Caemmerer J, Correll CU, Maayan L. Acute and maintenance effects of non-pharmacologic interventions for antipsychotic associated weight gain and metabolic abnormalities: a meta-analytic comparison of randomized controlled trials [J]. Schizophr Res, 2012, 140(1-3): 159-168.
- [7] 洪天配, 母义明, 纪立农, 等. 2 型糖尿病合并动脉粥样硬化性心血管疾病患者降糖药物应用专家共识 [J]. 中国糖尿病杂志, 2017, 6(25): 481-492.
- [8] Madsbad S. Review of head-to-head comparisons of Glucagon-like

- peptide-1 receptor agonists [J]. Diabetes Obes Metab, 2016, 18(4): 317-332.
- [9] Pi-Sunyer X, Astrup A, Fujioka K, et al. A randomized, controlled trial of 3.0 mg of liraglutide in weight management [J]. N Engl J Med, 2015, 373(1): 11-22.
- [10] Nuffer WA, Trujillo JM. Liraglutide: a new option for the treatment of obesity [J]. Pharmacotherapy, 2015, 35(10): 926-934.
- [11] Babic I, Gorak A, Engel M, et al. Liraglutide prevents metabolic side-effects and improves recognition and working memory during antipsychotic treatment in rats [J]. J Psychopharmacol, 2018, 32(5): 578-590.
- [12] Fiedorowicz JG, Miller DD, Bishop JR, et al. Systematic review and meta-analysis of pharmacological interventions for weight gain from antipsychotics and mood stabilizers [J]. Curr Psychiatry Rev, 2012, 8(1): 25-36.
- [13] Mukundan A, Faulkner G, Cohn T, et al. Antipsychotic switching for people with schizophrenia who have neuroleptic-induced weight or metabolic problems [J]. Cochrane Database Syst Rev, 2010(12): CD006629.
- [14] Larsen JR, Vedtofte L, Jakobsen MSL, et al. Effect of liraglutide treatment on prediabetes and overweight or obesity in clozapine or olanzapine-treated patients with schizophrenia spectrum disorder: a randomized clinical trial [J]. JAMA Psychiatry, 2017, 74(7): 719-728.
- [15] Neeland IJ, Turer AT, Ayers CR, et al. Dysfunctional adiposity and the risk of prediabetes and type 2 diabetes in obese adults [J]. JAMA, 2012, 308(11): 1150-1159.
- [16] Farr OM, Sofopoulos M, Tsoukas MA, et al. GLP-1 receptors exist in the parietal cortex, hypothalamus and medulla of human brains and the GLP-1 analogue liraglutide alters brain activity related to highly desirable food cues in individuals with diabetes: a crossover, randomised, placebo-controlled [J]. Diabetologia, 2016, 59(5): 954-965.
- [17] Santilli F, Simeone PG, Guagnano MT, et al. Effects of liraglutide on weight loss, fat distribution, and  $\beta$ -cell function in obese subjects with prediabetes or early type 2 diabetes [J]. Diabetes Care, 2017, 40(11): 1556-1564.
- [18] Wu YR, Shi XY, Ma CY, et al. Liraglutide improves lipid metabolism by enhancing cholesterol efflux associated with ABCA1 and ERK1/2 pathway [J]. Cardiovasc Diabetol, 2019, 18(1): 146.
- [19] Marso SP, Daniels GH, Brown-Frandsen K, et al. Liraglutide and cardiovascular outcomes in type 2 diabetes [J]. N Engl J Med, 2016, 375(4): 311-322.

(收稿日期: 2020-04-25)

欢迎关注《中国医院用药评价与分析》微信公众号!  
通过在线投稿系统投稿的作者可进入微信公众号  
查询稿件状态。

