

氯氮平联合阿立哌唑对难治性精神分裂症患者 糖脂代谢影响的 Meta 分析^Δ

姚明仕^{1*}, 覃柳馨^{1#}, 刘慧华², 曾祥玉³, 苏文生⁴, 蒋雅娴⁵, 冯茵怡⁶ (1. 广西壮族自治区脑科医院药学部, 广西柳州 545005; 2. 广西壮族自治区脑科医院医院办公室, 广西柳州 545005; 3. 广西壮族自治区脑科医院信息科, 广西柳州 545005; 4. 广西壮族自治区脑科医院医务部, 广西柳州 545005; 5. 广西国际壮医医院明秀分院药剂科, 南宁 530002; 6. 广西医科大学第六附属医院药学部, 广西玉林 537000)

中图分类号 R971 文献标志码 A 文章编号 1672-2124(2025)05-0590-05

DOI 10.14009/j.issn.1672-2124.2025.05.016



摘要 目的:比较氯氮平联合阿立哌唑与氯氮平对难治性精神分裂症(TRS)患者糖脂代谢的影响。方法:在 PubMed、the Cochrane Library、万方数据库、中国知网和维普数据库中检索,检索时间为建库至2024年12月31日,收集氯氮平联合阿立哌唑(观察组)对比氯氮平(对照组)治疗 TRS 的随机对照试验。通过文献筛选、资料提取并进行文献质量评价后,采用 RevMan 5.3 软件对纳入文献进行 Meta 分析。结果:最终纳入 10 项研究,涉及 934 例患者。Meta 分析结果显示,观察组患者的空腹血糖($MD = -0.54, 95\%CI = -0.64 \sim -0.43, P < 0.000\ 01$)、总胆固醇($MD = -0.45, 95\%CI = -0.65 \sim -0.25, P < 0.000\ 1$)、三酰甘油($MD = -0.46, 95\%CI = -0.52 \sim -0.39, P < 0.000\ 01$)和低密度脂蛋白($MD = -0.35, 95\%CI = -0.58 \sim -0.11, P = 0.004$)等指标水平低于对照组,差异均有统计学意义。结论:与单纯使用氯氮平比较,阿立哌唑联合氯氮平对 TRS 患者糖脂代谢参数的影响更小。

关键词 难治性精神分裂症;氯氮平;阿立哌唑;糖脂代谢;Meta 分析

Meta-Analysis on Effects of Clozapine Combined with Aripiprazole on Glucolipid Metabolism in the Treatment of Patients with Treatment-Resistant Schizophrenia^Δ

YAO Mingshi¹, QIN Liuxin¹, LIU Huihua², ZENG Xiangyu³, SU Wensheng⁴, JIANG Yaxian⁵, FENG Yinyi⁶ (1. Dept. of Pharmacy, Guangxi Zhuang Autonomous Region Brain Hospital, Guangxi Liuzhou 545005, China; 2. Dept. of Administration Office, Guangxi Zhuang Autonomous Region Brain Hospital, Guangxi Liuzhou 545005, China; 3. Dept. of Information, Guangxi Zhuang Autonomous Region Brain Hospital, Guangxi Liuzhou 545005, China; 4. Dept. of Medical Administration, Guangxi Zhuang Autonomous Region Brain Hospital, Guangxi Liuzhou 545005, China; 5. Dept. of Pharmacy, Mingxiu Branch of Guangxi International Zhuang Medicine Hospital, Nanning 530002, China; 6. Dept. of Pharmacy, the Sixth Affiliated Hospital of Guangxi Medical University, Guangxi Yulin 537000, China)

ABSTRACT **OBJECTIVE:** To compare the effects of clozapine combined with aripiprazole *versus* clozapine alone on glucoselipid metabolism in the treatment of patients with treatment-resistant schizophrenia (TRS). **METHODS:** Randomized controlled trials on clozapine combined with aripiprazole (the observation group) and clozapine alone (the control group) in the treatment of TRS were collected by searching PubMed, the Cochrane Library, Wanfang Data, CNKI and VIP, the retrieval time was from database establishment to Dec. 31st, 2024. After literature screening, data extraction and quality assessment, Meta-analysis on the enrolled studies was conducted by using RevMan 5.3 software. **RESULTS:** A total of 10 qualified studies were enrolled, including 934 patients. Meta-analysis indicated that the fasting blood glucose ($MD = -0.54, 95\%CI = -0.64 \sim -0.43, P < 0.000\ 01$), total cholesterol ($MD = -0.45, 95\%CI = -0.65 \sim -0.25, P < 0.000\ 1$), triacylglycerol ($MD = -0.46, 95\%CI = -0.52 \sim -0.39, P < 0.000\ 01$) and low-density lipoprotein ($MD = -0.35, 95\%CI = -0.58 \sim -0.11, P = 0.004$) levels of the observation group were lower than

Δ 基金项目:广西壮族自治区卫生健康委药品临床综合评价课题(No. YPPJ007)

* 副主任药师。研究方向:药物临床使用和综合评价。E-mail: yaomingshi@sina.com

通信作者:药师。研究方向:药物临床使用和综合评价。E-mail: 1591832626@qq.com

those of the control group, with statistically significant differences. **CONCLUSIONS:** Compared with clozapine alone, the combination of clozapine and aripiprazole has less effects on glucolipid metabolism parameters in patients with TRS. **KEYWORDS** Treatment-resistant schizophrenia; Clozapine; Aripiprazole; Glucolipid metabolism; Meta-analysis

难治性精神分裂症(treatment-resistant schizophrenia, TRS)指患者对2个或2个以上的足够剂量和持续时间的抗精神病药物治疗反应不佳,并且不能够耐受药物所致的不良反应,TRS患者占全部精神疾病患者的30%^[1-2]。抗精神病药物仍是治疗精神分裂症的主要方法。虽然第2代抗精神病药物自问世以来取得了肯定的疗效,且与第1代抗精神病药物相比有较少的不良反应,但第2代抗精神病药物带来了糖脂代谢异常以及心血管疾病的高风险^[3-4],其中奥氮平、氯氮平、利培酮、喹硫平和氨磺必利等药物对糖脂代谢的影响更为明显^[5-6],引起全世界精神病学专家和精神药理学专家的高度重视。氯氮平为苯二氮杂䓬类的多受体抗精神病药,在治疗TRS方面有显著的疗效^[7-9]。但由于急性不良事件以及长期的心脏代谢和血液学后果,其在世界范围内未得到充分利用。有研究表明,阿立哌唑是多巴胺(DA)受体和血清素能的5-羟色胺(5-HT)1A受体的部分激动剂,也是5-HT_{2A}受体的拮抗剂,可以通过5-HT_{1A}选择性激动改善精神疾病的阳性症状,并能增强氯氮平的疗效,对于代谢并发症发生风险增加的患者是最安全的选择^[10-14]。有文献报道,氯氮平联合阿立哌唑治疗精神分裂症有肯定的疗效和安全性^[15]。但目前针对精神分裂症的治疗,2种及2种以上抗精神病药物的联合应用仍存在争议。为此,本研究回顾了国内外相关文献,采用Meta分析的方法比较阿立哌唑联合氯氮平与氯氮平对TRS患者糖脂代谢的影响,为TRS的临床治疗提供循证学证据。

1 资料与方法

1.1 纳入与排除标准

(1)研究类型:公开发表的随机对照试验(RCT),语言限定为英文和中文。(2)研究对象:通过《中国精神障碍分类与诊断标准第3版(CCMD-3)》的诊断标准,确诊为TRS的患者;年龄≥18岁;性别、地域、种族和病程不限。(3)干预措施:观察组患者服用氯氮平联合阿立哌唑,对照组患者单独服用氯氮平,治疗观察周期≥4周。(4)结局指标:有效性指标包括总有效率、阴性与阳性症状量表(PANSS)评分;安全性指标包括空腹血糖、总胆固醇(TC)、三酰甘油(TG)和低密度脂蛋白(LDL)水平。(5)排除标准:重复发表、数据重复的文献;研究数据不完整的文献;动物实验、综述、病例系列或处方调查,样本量≤10例的文献。

1.2 文献检索策略

计算机检索the Cochrane Library、PubMed、维普数据库、万方数据库和中国知网,检索时限为建库至2024年12月31日。英文检索词为“Clozapine”“Treatment-resistant schizophrenia”“Combined therapy”和“Aripiprazole”;中文检索词为“氯氮平”“难治性精神分裂症”“阿立哌唑”和“联合用药”自由组词。

1.3 文献筛选与资料提取

为确保在应用纳入标准时的一致性,将所有确定的研究由2名作者根据标题和摘要进行筛选,交叉核对,遇到分歧均通过协商或寻找第3名作者协商解决。如果需要更多数据,则联系相应文献的作者。根据预先设计好的数据提取表提取数据和研究特征。

1.4 纳入研究的质量评价

采用Cochrane协作网推荐的RevMan 5.3偏倚风险评价工具对纳入研究进行质量评价,评价内容包括选择偏倚(随机序列生成和分配隐藏)、执行偏倚(参与者和工作人员的盲化)、观察偏倚(结果评估的盲法)、失访偏倚(不完整的结果数据)、报告偏倚(选择性报告)和其他偏倚,每项定义为“高偏倚”“低偏倚”和“未知风险”^[16]。

1.5 统计学方法

使用RevMan 5.3统计软件对提取的数据进行分析。异质性检验采用Q检验和I²检验,如若P>0.1,I²≤25%,各研究间无异质性,采用固定效应模型;反之,采用随机效应模型。各效应量使用均数差(MD)及以95%CI表示。拟通过对各研究间的效应量变化切换不同模型进行敏感性分析。使用倒漏斗图进行发表偏倚分析。检验水准α=0.05,P<0.05为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 文献检索流程与纳入文献的基本特征

通过中英文检索词共检索到388篇潜在相关的文献,经阅读标题、摘要及全文后,最终纳入10篇文献^[17-26];合计934例患者(观察组465例,对照组469例);观察组患者服用氯氮平联合阿立哌唑治疗,对照组患者单独服用氯氮平治疗。文献筛选流程见图1;纳入文献的基本特征见表1。

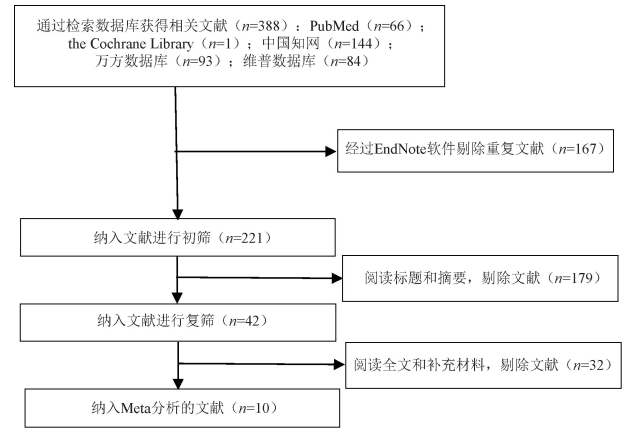


图1 文献筛选流程

2.2 纳入研究的偏倚风险评估

9项研究^[18-26]均有描述为随机试验,其中5项^[19-20,23,25-26]采用随机数字表法,2项根据随机原则进行分组^[21-22],1项依

表 1 纳入文献的基本特征

文献	病例数		年龄/($\bar{x}\pm s$,岁)		病程/($\bar{x}\pm s$,年)		疗程	结局指标
	观察组	对照组	观察组	对照组	观察组	对照组		
刘颖(2020年) ^[17]	30	30	35.50±4.20	36.10±5.00	11.70±2.50	12.20±3.00	4个月	③④⑤⑥
吴兴曲等(2019年) ^[18]	40	40	38.62±6.49	39.12±6.57	3.14±1.01	3.21±1.15	6周	①③④⑤⑥
李伟民(2021年) ^[19]	30	30	36.51±6.38	36.47±6.41	2.34±1.18	2.28±1.02	6周	①②③④⑥
李斌等(2017年) ^[20]	31	31	51.50±4.40	52.40±3.80	15.70±2.30	14.30±5.20	12周	②③④⑤
王建刚(2022年) ^[21]	50	50	40.18±10.15	40.22±10.19	4.89±2.15	4.86±2.13	8周	①③④⑤⑥
翟兆琳等(2022年) ^[22]	16	20	45.00±13.5	45.46±11.00	21.75±8.30	21.70±10.00	8周	①②③④⑤⑥
赵斌斌(2021年) ^[23]	50	50	39.35±7.67	38.95±7.61	4.62±1.50	4.45±1.43	6个月	①③④⑤
邵英泽(2021年) ^[24]	39	39	32.75±5.11	33.17±5.45	2.15±0.39	2.02±0.46	8周	①③④⑤⑥
陈方侠等(2021年) ^[25]	58	58	39.57±6.12	38.49±6.59	8.74±2.11	7.22±2.12	6周	①③④⑤⑥
齐龙涛(2021年) ^[26]	121	121	39.20±6.63	40.33±7.20	3.57±1.21	4.00±1.35	1个月	①③④⑤⑥

注:①总有效率;②PANSS 评分;③空腹血糖;④TC;⑤TG;⑥LDL。

据系统抽样法进行分组^[24],1项依据治疗方法进行分组^[18];1项研究^[17]未提及随机方法,评为“高风险”。仅1项研究^[20]提及是否选择盲法,其余研究均为“未知风险”。所有纳入的研究都具有数据完整性。纳入研究的偏倚风险评估见图2。

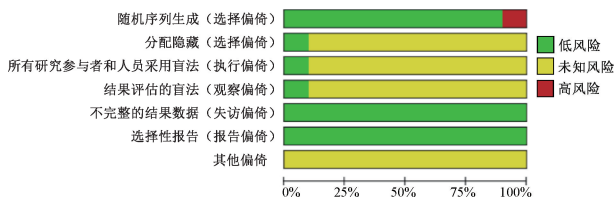


图2 纳入研究的偏倚风险评估

2.3 Meta 分析结果

2.3.1 空腹血糖:10项研究^[17-26]报告了空腹血糖水平,各研究间无统计学异质性($P=0.51, I^2=0\%$),采用固定效应模型。Meta 分析结果显示,观察组患者的空腹血糖水平低于对照组,差异有统计学意义($MD=-0.54, 95\%CI=-0.64\sim-0.43, P<0.000\ 01$),见图3。

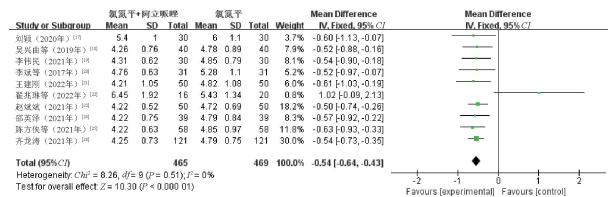


图3 两组方案对空腹血糖水平影响的 Meta 分析森林图

2.3.2 TC:10项研究^[17-26]报告了TC水平,各研究间有统计学异质性($P=0.000\ 1, I^2=73\%$),采用随机效应模型。Meta 分析结果显示,观察组患者的TC水平低于对照组,差异有统计学意义($MD=-0.45, 95\%CI=-0.65\sim-0.25, P<0.000\ 1$),见图4。

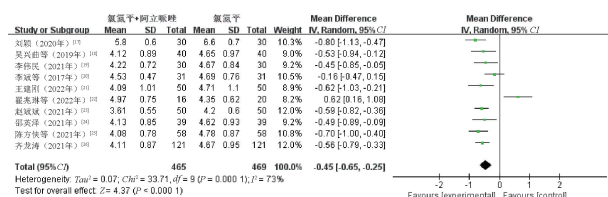


图4 两组方案对 TC 水平影响的 Meta 分析森林图

表 2 糖脂代谢情况合并效应量的敏感性分析[MD(95%CI)]

模型	空腹血糖	TC	TG	LDL
固定效应模型	-0.54(-0.64~-0.43)	-0.50(-0.60~-0.39)	-0.46(-0.52~-0.39)	-0.39(-0.50~-0.27)
随机效应模型	-0.54(-0.64~-0.43)	-0.45(-0.65~-0.25)	-0.46(-0.52~-0.39)	-0.35(-0.58~-0.11)

2.3.3 TG:9项研究^[17-18,20-26]报告了TG水平,各研究间无统计学异质性($P=0.57, I^2=0\%$),采用固定效应模型。Meta 分析结果显示,观察组患者的TG水平低于对照组,差异有统计学意义($MD=-0.46, 95\%CI=-0.52\sim-0.39, P<0.000\ 01$),见图5。

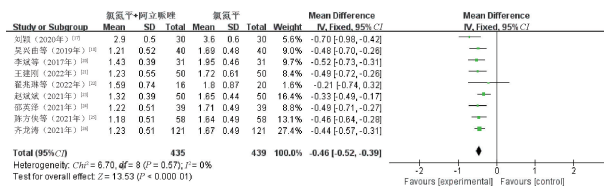


图5 两组方案对 TG 水平影响的 Meta 分析森林图

2.3.4 LDL:8项研究^[17-19,21-22,24-26]报告了LDL水平,各研究间有统计学异质性($P=0.000\ 3, I^2=74\%$),采用随机效应模型。Meta 分析结果显示,观察组患者的LDL水平低于对照组,差异有统计学意义($MD=-0.35, 95\%CI=-0.58\sim-0.11, P=0.004$),见图6。

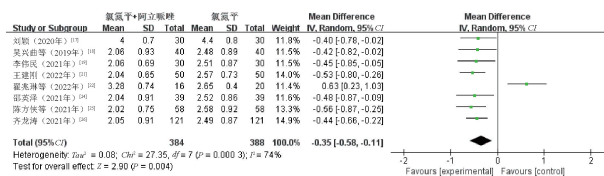


图6 两组方案对 LDL 水平影响的 Meta 分析森林图

2.4 敏感性分析

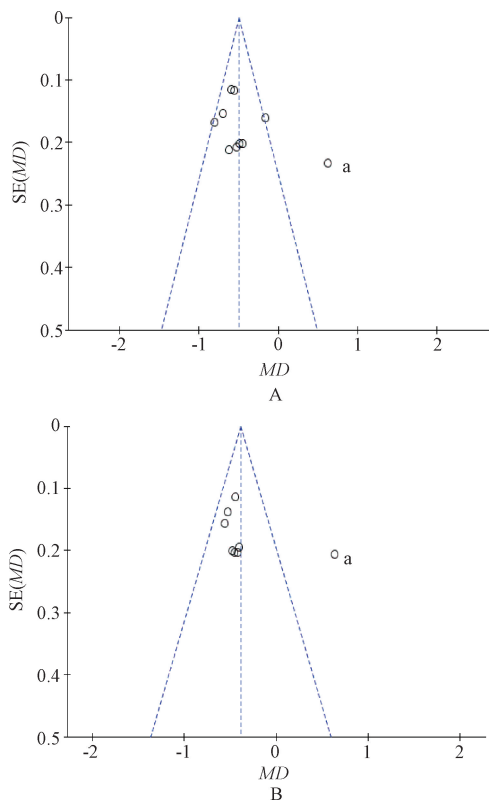
通过切换效应模型进行敏感性分析,空腹血糖和TG水平的合并效应量未见明显改变,提示该研究结果较为稳健和可靠,TC和LDL水平切换效应模型的结果存在一定程度的差异,见表2。

2.5 发表偏倚分析

针对TC和LDL水平绘制漏斗图评估发表偏倚,结果见图7。其中,文献[22]对异质性影响最大(如图7中点a),提示对得出的结果需持保守态度,猜测原因可能是样本量过小。

3 讨论

精神分裂症是临床中的一种严重的精神疾病,具有残疾程



A. TC; B. LDL。

图7 发表偏倚漏斗图

度高、复发率高和社会风险高的特点,患病率约为1%^[27]。精神分裂症患者的数量不断增加,并且治疗费用昂贵,至少30%的患者长期预后较差,其特征为残留的精神病症状、社会功能差和生活质量差^[28]。使用抗精神病药物是精神分裂症的主要干预措施^[29],但1/3的患者会患有代谢综合征,如糖尿病、肥胖、高血压和高胆固醇血症,是增加死亡风险的主要原因之一^[30]。氯氮平是临床上用于治疗 TRS 的“金标准”,对脑内 5-HT_{2A} 受体和 DA₁ 受体的阻滞作用较强,对 DA₄ 受体也有阻滞作用,对 DA₂ 受体的阻滞作用较弱^[31-34]。但服用氯氮平出现代谢异常的风险较高^[35]。因此,在临床上选择抗精神病药物时,应考虑到症状的改善和不良反应的发展^[36]。有报道提出,阿立哌唑在药理学特征上与目前可用的抗精神病药物有显著差异,其与 DA₂、DA₃ 受体和 5-HT_{1A} 受体具有高亲和力结合,并能拮抗 5-HT_{2A} 和 5-HT_{2C} 受体,在调节 DA 和 5-HT 系统的平衡中发挥作用,这可能是其分别减少阳性和部分阴性症状的原因,其在代谢方面是相对安全的^[37-38]。有研究报告,阿立哌唑联合氯氮平能有效减轻精神病症状,增强氯氮平治疗 TRS 的疗效,可以最大限度地降低心脏代谢风险^[39]。虽然目前的临床实践指南中没有推荐抗精神病药物的多药联合治疗,但在实际临床工作中会有 2/3 的精神病患者需要 2 种或 2 种以上的抗精神病药物联合应用才能达到治疗效果,因此需要对多药治疗 TRS 的临床 RCT 研究进行系统评价。

本研究通过循证医学方法,纳入了 10 篇 RCT 文献,合计 934 例患者(观察组 465 例,对照组 469 例),Meta 分析结果显

示,针对 TRS 患者,与单纯服用氯氮平比较,联合应用氯氮平与阿立哌唑患者的空腹血糖、TC、TG 和 LDL 水平更低,对脂代谢参数影响更小,猜测对维持机体血糖、血脂水平正常有潜在的作用,且文献中未见报告严重的不良反应。

但精神疾病患者需要长期治疗,由于临床试验设计的异质性^[40],本研究结果具有一定的局限性,例如,RCT 的观察周期较短;符合纳入标准的文献主要为中文文献;选定对照药物为氯氮平,可能存在一定的偏倚,因此在后期研究中应扩大对照组,对氯氮平的所有增强策略进行进一步的系统评价。

参考文献

- [1] HOWES O D, MCCUTCHEON R, AGID O, et al. Treatment-resistant schizophrenia: Treatment Response and Resistance in Psychosis (TRIP) working group consensus guidelines on diagnosis and terminology[J]. *Am J Psychiatry*, 2017, 174(3): 216-229.
- [2] CORRELL C U, AGID O, CRESPO-FACORRO B, et al. A guideline and checklist for initiating and managing clozapine treatment in patients with treatment-resistant schizophrenia[J]. *CNS Drugs*, 2022, 36(7): 659-679.
- [3] MAGLIOCCO F, DE FILIPPIS R, ALOI M, et al. Second-generation long-acting injections anti-psychotics improve executive functions in patients with schizophrenia: a 12-month real-world study[J]. *Int J Psychiatry Clin Pract*, 2020, 24(2): 201-207.
- [4] ZHOU T H, PU C C, HUANG Z T, et al. Weight changes following treatment with aripiprazole, risperidone and olanzapine: a 12-month study of first-episode schizophrenia patients in China[J]. *Asian J Psychiatr*, 2023, 84: 103594.
- [5] 彭兴杰. 精神分裂症认知功能与精神病症状及糖脂代谢的相关研究[D]. 长沙: 中南大学, 2022.
- [6] WU R R, ZHAO J P, LIU Z N, et al. Effects of typical and atypical antipsychotics on glucose-insulin homeostasis and lipid metabolism in first-episode schizophrenia[J]. *Psychopharmacology (Berl)*, 2006, 186(4): 572-578.
- [7] 李媛媛, 张云淑, 王健, 等. 氯氮平治疗难治性精神分裂症的优化治疗方案[J]. *中国医学科学院学报*, 2016, 38(6): 666-678.
- [8] WAHLBECK K, CHEINE M, ESSALI A, et al. Evidence of clozapine's effectiveness in schizophrenia: a systematic review and meta-analysis of randomized trials[J]. *Am J Psychiatry*, 1999, 156(7): 990-999.
- [9] MCEVOY J P, LIEBERMAN J A, STROUP T S, et al. Effectiveness of clozapine versus olanzapine, quetiapine, and risperidone in patients with chronic schizophrenia who did not respond to prior atypical antipsychotic treatment[J]. *Am J Psychiatry*, 2006, 163(4): 600-610.
- [10] SON J M V, GÓMEZ-REVUELTA M, AYESA-ARRIOLA R, et al. Comparison of aripiprazole and risperidone effectiveness in first episode non-affective psychosis: rationale and design of a prospective, randomized, 3-phase, investigator-initiated study (PAFIP-3)[J]. *Rev Psiquiatr Salud Ment (Engl Ed)*, 2021, 14

- (3): 157-163.
- [11] BURRIS K D, MOLSKI T F, XU C, et al. Aripiprazole, a novel antipsychotic, is a high-affinity partial agonist at human dopamine D2 receptors[J]. *J Pharmacol Exp Ther*, 2002, 302(1): 381-389.
- [12] JORDAN S, KOPRIVICA V, CHEN R Y, et al. The antipsychotic aripiprazole is a potent, partial agonist at the human 5-HT1A receptor[J]. *Eur J Pharmacol*, 2002, 441(3): 137-140.
- [13] 王鸽翔. 首次与多次住院精神分裂症患者抗精神病药使用调查[J]. *中国药房*, 2014, 25(46): 4328-4330.
- [14] WAGNER E, KANE J M, CORRELL C U, et al. Clozapine combination and augmentation strategies in patients with schizophrenia -recommendations from an international expert survey among the treatment response and resistance in psychosis (TRRIP) working group[J]. *Schizophr Bull*, 2020, 46(6): 1459-1470.
- [15] 覃柳馨, 苏文生, 唐晓玲, 等. 氯氮平联合阿立哌唑治疗难治性精神分裂症有效性及安全性的 Meta 分析[J]. *心理月刊*, 2024, 19(11): 30-35.
- [16] ZENG X T, ZHANG Y G, KWONG J S W, et al. The methodological quality assessment tools for preclinical and clinical studies, systematic review and meta-analysis, and clinical practice guideline: a systematic review[J]. *J Evid Based Med*, 2015, 8(1): 2-10.
- [17] 刘颖. 阿立哌唑联合氯氮平治疗对肥胖精神分裂症患者代谢的影响[J]. *中国现代医生*, 2020, 58(34): 96-99.
- [18] 吴兴曲, 贾婷, 禹晓东, 等. 氯氮平联合阿立哌唑治疗难治性精神分裂症的临床效果及对糖脂代谢和胰岛素抵抗的影响[J]. *解放军医药杂志*, 2019, 31(10): 71-75.
- [19] 李伟民. 阿立哌唑联合氯氮平治疗难治性精神分裂症对患者精神状况与糖脂代谢的影响[J]. *大医生*, 2021, 6(15): 21-23.
- [20] 李斌, 王赞, 贾静静, 等. 氯氮平联合低剂量阿立哌唑对难治性精神分裂症患者体质量及糖脂代谢影响的随机、单盲、前瞻性研究[J]. *四川精神卫生*, 2017, 30(4): 328-332.
- [21] 王建刚. 氯氮平联合阿立哌唑治疗难治性精神分裂症的疗效及对患者糖脂代谢影响[J]. *实用中西医结合临床*, 2022, 22(1): 76-78.
- [22] 翟兆琳, 杨志磊, 陈天意, 等. 难治性精神分裂症的药物随机平行对照研究[J]. *临床精神医学杂志*, 2022, 32(5): 337-340.
- [23] 赵斌斌. 两种用药方案治疗中青年难治性精神分裂的效果与安全性比较[J]. *中国医学创新*, 2021, 18(9): 62-65.
- [24] 邵英泽. 氯氮平联合阿立哌唑治疗难治性精神分裂症的临床效果及对糖脂代谢和胰岛素抵抗的影响[J]. *养生保健指南*, 2021(11): 81.
- [25] 陈方侠, 李墨花, 刘霞, 等. 阿立哌唑对难治性精神分裂症患者糖脂代谢、胰岛素抵抗的影响及安全性分析[J]. *农垦医学*, 2021, 43(5): 391-393, 399.
- [26] 齐龙涛. 氯氮平结合阿立哌唑治疗难治性精神分裂症的效果及对糖脂代谢和胰岛素抵抗的影响[J]. *中国现代药物应用*, 2021, 15(23): 147-150.
- [27] SAHA S, CHANT D, WELHAM J, et al. A systematic review of the prevalence of schizophrenia[J]. *PLoS Med*, 2005, 2(5): e141.
- [28] GUO J Y, RAGLAND J D, CARTER C S. Memory and cognition in schizophrenia[J]. *Mol Psychiatry*, 2019, 24(5): 633-642.
- [29] KÖSTER L S, CARBON M, CORRELL C U. Emerging drugs for schizophrenia: an update[J]. *Expert Opin Emerg Drugs*, 2014, 19(4): 511-531.
- [30] 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.
- [31] National Collaborating Centre for Mental Health (UK). Psychosis and schizophrenia in adults: treatment and management [M]. London: National Institute for Health and Care Excellence (UK), 2014.
- [32] FALKAI P, WOBROCK T, LIEBERMAN J, et al. World Federation of Societies of Biological Psychiatry (WFSBP) guidelines for biological treatment of schizophrenia, part 1: acute treatment of schizophrenia[J]. *World J Biol Psychiatry*, 2005, 6(3): 132-191.
- [33] LEHMAN A F, LIEBERMAN J A, DIXON L B, et al. Practice guideline for the treatment of patients with schizophrenia, second edition[J]. *Am J Psychiatry*, 2004, 161(2 Suppl): 1-56.
- [34] GALLETLY C, CASTLE D, DARK F, et al. Royal Australian and New Zealand College of Psychiatrists clinical practice guidelines for the management of schizophrenia and related disorders[J]. *Aust N Z J Psychiatry*, 2016, 50(5): 410-472.
- [35] MITCHELL A J, VANCAMPFORT D, SWEERS K, et al. Prevalence of metabolic syndrome and metabolic abnormalities in schizophrenia and related disorders-a systematic review and meta-analysis[J]. *Schizophr Bull*, 2013, 39(2): 306-318.
- [36] 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.
- [37] MOSSAHEB N, KAUFMANN R M. Role of aripiprazole in treatment-resistant schizophrenia [J]. *Neuropsychiatr Dis Treat*, 2012, 8: 235-244.
- [38] PILLINGER T, MCCUTCHEON R A, VANO L, et al. Comparative effects of 18 antipsychotics on metabolic function in patients with schizophrenia, predictors of metabolic dysregulation, and association with psychopathology: a systematic review and network meta-analysis[J]. *Lancet Psychiatry*, 2020, 7(1): 64-77.
- [39] SRISURAPANONT M, SUTTAJIT S, MANEETON N, et al. Efficacy and safety of aripiprazole augmentation of clozapine in schizophrenia: a systematic review and meta-analysis of randomized-controlled trials[J]. *J Psychiatr Res*, 2015, 62: 38-47.
- [40] VADIEI N, EL-ALI J, DELAUNE J, et al. Patterns and predictors of oral antipsychotic prescribing in adult patients with schizophrenia [J]. *Explor Res Clin Soc Pharm*, 2022, 6: 100148.

(收稿日期:2024-12-18 修回日期:2025-02-17)