

doi:10.3969/j.issn.1005-3697.2021.09.033

◆ 校庆约稿 ◆



吴利玲

专家简介

吴利玲(1989-),女,博士,主管中药师,川北医学院第二临床学院负责中草药房的全面工作。主要研究方向为代谢性疾病中药药理学、小分子药物开发与研究。近年来,主持科研项目 2 项,主研科研项目 5 项;发表学术论文 10 余篇,SCI 论文 2 篇;获得国家实用新型发明专利授权 2 项;参编专著 1 本。

奥氮平下调 SD 大鼠棕色脂肪产热基因 UCP1 介导代谢综合症的分子机制

陈小英¹, 彭碧佳², 谢文洁², 邓然兮³, 吴利玲⁴

(1. 川北医学院第二附属医院; 2. 川北医学院精神卫生学院; 3. 川北医学院临床医学系; 4. 南充市中心医院·川北医学院第二临床学院药学部·个性化药物治疗南充市重点实验室, 四川 南充 637000)

【摘要】目的: 探究抗精神病药物奥氮平通过棕色脂肪产热基因解偶联蛋白 1(UCP1)介导代谢综合症的分子机制。**方法:** 24 只 SD 大鼠适应饲养和自主进食空白药物糖丸训练各 7 d 后,随机分为对照组和奥氮平给药组,每组 12 只。奥氮平给药组给予奥氮平(1 mg/kg),对照组给予等量空白糖丸,3 次/d,共 28 d。Western blot 和生化检测奥氮平介导的代谢综合症与棕色脂肪组织(BAT)中 UCP1 的变化情况;体外细胞实验研究奥氮平对 C3H10T1/2 间充质干细胞定向分化为棕色脂肪细胞的影响及 UCP1 蛋白的变化。**结果:** 体内实验表明,奥氮平明显增加大鼠的体重和白色脂肪的重量($P < 0.05$),同时升高血清中甘油三酯(TG)、低密度脂蛋白(LDL)及游离脂肪酸(FFA)的水平($P < 0.05$),降低高密度脂蛋白(HDL)的水平($P < 0.05$),降低大鼠基础体温和棕色脂肪组织的重量($P < 0.05$),改变棕色脂肪组织的形态,并减少了棕色脂肪组织中 UCP1、PRDM16 及 β 3-AR 蛋白的表达($P < 0.05$);体外实验证明奥氮平抑制了棕色脂肪细胞分化发育及 UCP1 的表达($P < 0.05$)。**结论:** 奥氮平通过降低大鼠棕色脂肪组织的产热活性与棕色脂肪细胞的发育分化介导机体代谢紊乱。

【关键词】 奥氮平;棕色脂肪;UCP1;代谢综合症;大鼠

【中图分类号】 R284 **【文献标志码】** A

Molecular mechanism of olanzapine down regulating brown fat thermogenic gene UCP1 mediated metabolic syndrome in SD rats

CHEN Xiao-ying¹, PENG Bi-jia², XIE Wen-jie², DENG Ran-xi³, WU Li-ling⁴

(1. The Second Affiliated Hospital of North Sichuan Medical College; 2. School of Mental Health, North Sichuan Medical College; 3. Department of Clinical Medicine, North Sichuan Medical College; 4. Nanchong Key Laboratory of Individualized Drug Therapy, Department of Pharmacy, the Second Clinical College of North Sichuan Medical College, Nanchong Central Hospital, Nanchong 637000, Sichuan, China)

【Abstract】Objective: To investigate the molecular mechanism of olanzapine induced metabolic syndrome and uncoupling protein 1(UCP1) in brown adipose tissue. **Methods:** 24 SD rats were acclimated to the environment for 7 d and were trained to eat sweet cookie

基金项目: 四川省南充市市校合作科研项目(18SXHZ0443);四川省卫健委科研普及项目(18PJ556)

作者简介: 陈小英(1993-),女,硕士,药师。E-mail:756353883@qq.com

通讯作者: 吴利玲。E-mail:wuliling1989@nsmc.edu.cn

dough pellets by themselves for 7 d. Rats were randomly divided into placebo group ($n = 12$) and olanzapine group ($n = 12$), olanzapine group was given olanzapine (1 mg/kg), the placebo group was given the same amount of blank sugar pills, 3 times/d, 28 d in total. The changes of olanzapine-mediated metabolic alteration and UCP1 expression in brown adipose tissue were detected. The effect of olanzapine on the directional differentiation of C3H10T1/2 mesenchymal stem cells into brown adipose cells and the expression of UCP1 protein were further evaluated in cell model. **Results:** In vivo experiments showed that olanzapine notably increase the body weight and white adipose tissue deposit, simultaneously with the enhancement of serum TG, TC, LDL and FFA levels, decrease of serum HDL levels, reduction of body temperature and brown adipose tissue, and down regulation of the UCP1, PRDM16, β 3-AR protein expression in brown adipose tissue. In vitro results showed that olanzapine remarkably inhibit the formation of brown adipocyte and the expression of UCP1. **Conclusion:** Olanzapine mediates metabolic disorders by reducing the thermogenic activity of brown adipose tissue and the developmental differentiation of brown adipocyte in rats.

【Key words】 Olanzapine; Brown Adipose Tissues; UCP1; Metabolic Syndrome; Rat

奥氮平是临床治疗精神分裂症和其他严重精神疾病最常用的处方药之一。由于精神药物治疗周期长,奥氮平长期服用会显著增加体重及诱发代谢综合征^[1-2],从而极大降低临床治疗依从性,导致病情反复甚至治疗抵抗,研究其介导代谢紊乱的副作用机制是临床治疗亟需解决的重要现实问题。肥胖是由于体内过量脂肪的堆积所致,脂肪组织包含两种不同类型的脂肪细胞,即白色脂肪细胞和棕色脂肪细胞。白色脂肪细胞通过甘油三酸酯的形式存储化学能,而棕色脂肪细胞能够解耦电子梯度,生成三磷酸腺苷(adenosine triphosphate, ATP)促进能量消耗^[3]。在啮齿类动物中,棕色脂肪组织(brown adipose tissue, BAT)存在于肩胛间,肾周和腹主动脉区域。既往研究认为,人类仅婴儿期肩胛处存在BAT负责新生儿体温维持并随着年龄的增加逐渐退化。近年热成像研究表明,在成年人颈背部也有多个离散区域存在代谢活跃的棕色脂肪组织^[4]并且在维持机体能量平衡中发挥了重要作用。

棕色脂肪细胞通常比白色脂肪细胞的直径小,并且由几个小的脂滴组成,它们的细胞质中含有大量的线粒体,通过线粒体内膜上的解耦联蛋白1(uncoupling protein 1, UCP1)发挥作用。UCP1是负责棕色脂肪产热的线粒体载体蛋白,其通过催化脂肪酸激活的嘌呤核苷酸敏感的质子渗漏穿过棕色脂肪的线粒体内膜而介导机体的非颤抖性产热,棕色脂肪有助于在长期暴露于寒冷环境期间维持体温平衡,是棕色脂肪的主要生理功能^[5]。研究^[6]显示,UCP1消融的小鼠体重比野生型高50%以上,UCP1基因缺陷小鼠不能经高脂饮食诱导产热。棕色脂肪功能的丧失与肥胖症和代谢性疾病密切相关,奥氮平作为第二代抗精神病药物,临床应用中可出现过度镇静,打破能量平衡导致肥胖甚至严重的代谢紊乱等副作用,但其是否通过抑制棕色脂肪产热导致能量失衡性代谢紊乱目前尚未有研究证明^[7]。因此,本研究通过观察奥氮平长期慢性给药后对大鼠体重、血脂生化、棕色脂肪形态、产热活性的影响,结

合分子生物学水平分析棕色脂肪组织中UCP1、PRDM16、AMPK及 β 3-AR等相关产热基因的表达变化。进一步通过C3H10T1/2间充质干细胞定向分化的棕色脂肪细胞体外模型探索奥氮平对棕色脂肪细胞发育分化的影响和标记蛋白UCP1的变化等多个方面来考察奥氮平引起能量代谢紊乱的分子机制,为临床抗精神病药介导代谢综合征的干预提供新的理论靶点。

1 材料与方法

1.1 实验材料

1.1.1 实验动物及细胞 SPF级雌性SD大鼠购自上海国家实验动物工程中心,体重180~220g;小鼠间充质干细胞系C3H10T1/2购自于武汉普诺赛生命科技有限公司。

1.1.2 实验药品及试剂 体内实验所用奥氮平购自江苏豪森(欧兰宁,10mg/片);体外实验所用的奥氮平购自大连美仑生物技术有限公司(货号:MB1171)。甘油三酯(TG)、总胆固醇(TC)、高密度脂蛋白(HDL)、低密度脂蛋白(LDL)、游离脂肪酸(FFA)含量测定试剂盒购自杭州联科生物技术股份有限公司。Anti-UCP1(santa cruz biotechnology,货号:SC-518024)、Anti-PRDM16(santa cruz biotechnology,货号:ab3789)、Anti-AMPK(cell signaling technology,货号:2603)、Anti- β 3-AR(ybio,货号:YB-19876)、Anti-GAPDH(bioss,bs-0755R)抗体及二抗(Bioss,货号:bs-0311P-HRP)用于蛋白免疫印迹和免疫荧光实验,并通过化学发光(ECL)试剂(bio-rad laboratories, Inc)接收检测荧光信号。RIPA蛋白提取液购自北京鼎国昌盛生物公司(#WB-007);将UCP1、PRDM16、AMPK和 β 3-AR与GAPDH的相对蛋白表达用正常组的表达水平标准化,并使用Image J图像分析软件定量分析。MEM细胞培养基(hyclone)购自江苏凯基生物技术股份有限公司,澳洲胎牛血清(cellMax)购自赛澳美细胞技术有限公司。二甲基亚砜(dimethyl sulfoxide, DMSO)、

0.25%胰酶消化液(含EDTA)购自北京鼎国昌盛生物公司;磷酸盐缓冲液(PBS)、青霉素-链霉素溶液、荧光二抗 Anti-Mouse IgG-FITC 购自上海碧云天生物技术有限公司。

1.2 方法

1.2.1 实验动物分组与处理

SD大鼠适应环境7d,为更好地模拟临床口服药物方式,对大鼠进行主动进食训练,通过将水与载体(含有40%的玉米淀粉,30%的蔗糖,15%的明胶,13%的酪蛋白,2%矿物油)混合制成空白糖丸或与药物糖丸(奥氮平片剂粉碎后与糖丸混合)^[8-10]。禁食24h,不禁饮,第2天将空白糖丸按照后期给药时间点(8:00、15:00和23:00)给药,连续训练主动进食7d后随机分为空白对照组和奥氮平给药组,每组各12只。按上述时间点连续28d口服奥氮平(1mg/kg,3次/d,根据Meeh-Rubner公式按照体表面积进行等剂量换算),空白对照组同法给予等量的糖丸(以大鼠体重计算实际给药量)。给药期间,1次/4d记录体重、摄食情况,分别于第1周和4周对大鼠肩胛处温度进行检测。动物给药方案见图1。

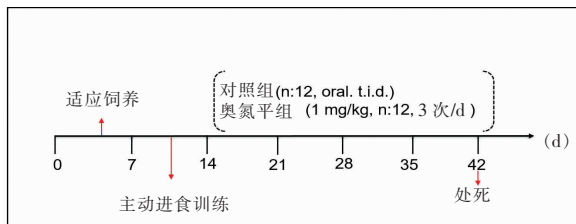


图1 动物给药方案

1.2.2 大鼠血清收集及血脂检测

给药结束后,处死前将大鼠禁食4h,在处理之前再给予一次药丸,2h之内将大鼠解剖,3%戊巴比妥麻醉后腹主动脉采血,4℃环境下冷冻高速离心机中1500rpm离心20min,取上层血清于干净的EP管中,TG、TC、LDL、HDL及FFA的检测严格按照试剂盒说明书操作进行检测。

1.2.3 大鼠白色和棕色脂肪组织切片染色(HE染色)

取大鼠棕色脂肪、白色脂肪、肝脏及肾脏称重并记录,取一半棕色及白色脂肪组织用4%多聚甲醛固定,染色前先用二甲苯脱去切片中的石蜡,用高浓度至低浓度的酒精洗脱,并用蒸馏水洗涤1~2s。苏木精染色(60℃)30~60s,流水冲洗苏木精5~10s,1%盐酸乙醇清洗1~3s,水洗1~2s,促蓝液反蓝5~10s,流水冲洗15~30s。0.5%伊红染色30~60s,蒸馏水清洗1~2s,80%乙醇1~2s,95%乙醇1~2s,无水乙醇1~2s,石碳酸二甲苯2~3s,二甲苯(I)2~3s,二甲苯(II)2~3s。将已透明的切片滴上封片剂,盖上盖玻片封固,用显微镜拍照储

存。

1.2.4 Western blot

取大鼠BAT样本约30mg,每管加入0.2mL含1%的蛋白酶抑制剂和1%的磷酸化酶抑制剂的RIPA(ripa lysis buffer)裂解液,置于均质破碎机使其充分破碎(4.0M/S,20s/次,间隔5min,破碎3次)。将裂解产物4℃,12000rpm,离心10min,取中间层蛋白液,BCA法定量蛋白质浓度,所有样品加入上样缓冲液(5×,loading buffer)后在100℃下煮沸10min。通过SDS-PAGE分离蛋白质,并转移至PVDF膜。5%脱脂牛奶封闭2h,加入一抗,4℃孵育过夜,TBST漂洗3次,15min/次;加入二抗室温孵育2h;TBST洗涤后,ECL试剂盒曝光成像,Image J软件对得到的灰度值进行分析。

1.2.5 棕色脂肪细胞的定向分化

C3H10T1/2细胞采用MEM基础培养基(含10%胎牛血清,1%青霉素-链霉素溶液),于37℃、5%CO₂培养箱中培养。将C3H10T1/2细胞培养至铺满培养约70%,消化细胞后稀释至浓度为5×10⁴个/mL接种至12孔板正常培养。将生长到100%汇合的C3H10T1/2细胞,分化经常开始于在细胞铺满后1~2d。用含有10%胎牛血清培养基的脂肪细胞诱导分化剂(MDI+Indo+T3+Ros):0.5μM 3-异丁基-1-甲基黄嘌呤(IBMX)、1μM地塞米松(Dexa)、850nM胰岛素(insulin,Ins)、125nM吲哚美辛(Indo)、1μM罗格列酮(Ros)和1nM三碘甲状腺氨酸(T3)处理48h;之后更换含有10%胎牛血清(FBS),850nM Ins、1μM罗格列酮(Ros)和1nM三碘甲状腺氨酸(T3)的培养基(棕色脂肪培养液)继续培养,每2天更换1次。在该培养基中再过6d左右,细胞表现出具有大量脂质积聚完全分化的表型^[11]。见图2

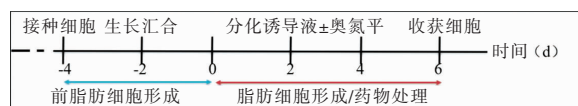


图2 细胞分化示意图

1.2.6 油红染色

待细胞长至接触抑制时,更换为含药的诱导分化液,设置空白对照组、奥氮平组(奥氮平终浓度10μM),即在细胞分化期慢性处理细胞6d,1次/2d更换诱导液,弃去培养上清,用PBS溶液洗2~3次。用4%多聚甲醛溶液在37℃下固定30min,然后用PBS溶液洗涤两次。加入新配置过滤好的油红O溶液,于37℃下完全浸泡细胞90min。弃去油红溶液,用PBS溶液彻底清洗残留的油红溶液。苏木素染液复染细胞核2min,用PBS溶液彻底清洗残留的油红溶液(至少洗4次),在倒

置显微镜下观察脂肪细胞的分化并拍照。弃掉孔板中的 PBS,用异丙醇 500 μL /孔充分溶解细胞中着色的脂滴,吸收到 96 孔板中,在 490 nm 波长下测定其吸光度值(OD),并计算细胞中储存的甘油三酯(TG)的相对含量。

1.2.7 免疫荧光染色 待细胞长至接触抑制时更换为含药的诱导分化液,设置空白对照组、奥氮平组(奥氮平终浓度 10 μM),即在细胞分化慢性处理细胞 6 d,1 次/2 d 更换诱导液,待细胞分化结束后进行免疫荧光染色,分化结束的细胞用 PBS 浸泡并清洗 3~4 次,约 5 min/次。用 4% 的多聚甲醛固定 15 min,随后用 PBST 清洗细胞 3 次,5 min/次。配置 0.25% 的 Triton X-100,室温下通透 15 min 左右,用 PBST 清洗 3 次,5 min/次,加入 1% BSA,室温下封闭 1.5 h。吸出封闭液,每孔加入足够量稀释好的一抗(1:50),4 $^{\circ}\text{C}$ 孵育过夜。回收一抗,用 PBST 浸泡并清洗 3~4 次,约 5 min/次,加入稀释好的二抗(1:200),湿盒中 37 $^{\circ}\text{C}$ 孵育 1.5 h(随后操作全部在暗处进行)。用 PBST 浸泡并清洗 3 次,约 5 min/次。滴加 DAPI 避光孵育 5 min,使细胞核着色。随后用 PBST 浸泡并清洗 3~4 次,5 min/次,洗去多余的 DAPI,加入适量的 PBS 保持细胞湿润,然后用高内涵细胞分析系统采集图像,并进行荧光强度统计和分析。

1.3 统计学分析

采用 Graphpad prism 7.0 软件对数据进行分析与处理。计量资料以($\bar{x} \pm s$),采用独立样本 t 检验。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 奥氮平对大鼠体重、摄食及肝肾重量的影响

与空白对照相比,奥氮平给药组体重增加($P < 0.05$),而对大鼠的摄食无影响($P > 0.05$),故而推测奥氮平导致的大鼠体重增加是独立于食物摄入的,即未影响能量摄入。肝脏及肾脏的重量变化差异无统计学意义($P > 0.05$)。见图 3。

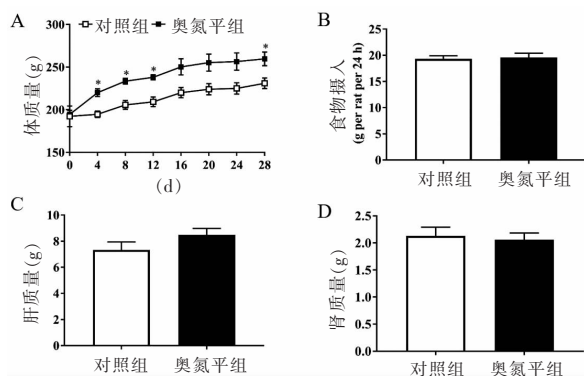


图 3 奥氮平对大鼠体重、摄食和肝肾重量的影响($\bar{x} \pm s, n=12$)

A. 累积体重增量;B. 平均每日摄食量;C. 肝脏重量;D. 肾脏重量。* $P < 0.05$,与对照组相比。

2.2 奥氮平对大鼠血脂的影响

与对照组相比,奥氮平给药组大鼠血清 TG、LDL 和 FFA 的水平增加($P < 0.05$),HDL 的水平降低($P < 0.05$),部分增加 TC 的水平,说明奥氮平具有导致大鼠血脂异常的风险。见图 4。

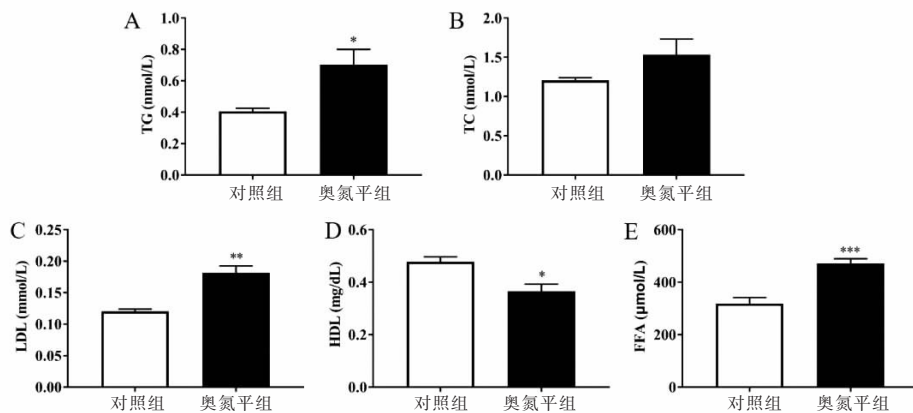


图 4 奥氮平对大鼠血脂的影响($\bar{x} \pm s, n=12$)

A. TG;B. TC; C. LDL;D. HD;E. FFA。*** $P < 0.001$,** $P < 0.01$,* $P < 0.05$,与对照组相比。

2.3 奥氮平对大鼠白色脂肪堆积及形态的影响

与对照组相比,奥氮平给药组白色脂肪组织(WAT)重量及脂质比增加($P < 0.05$),这是引起体重增加的主要因素。HE 染色显示,奥氮平给药组脂滴的体积增大($P < 0.05$),引起脂肪聚积,这是肥

胖的典型标志。见图 5。

2.4 奥氮平对大鼠棕色脂肪产热及形态的影响

与对照组相比,奥氮平给药组在静息状态下肩胛处温度下降($P < 0.01$),表明在基础条件下药物使机体热量产生减少,棕色脂肪的产热活性降低,影

响了能量输出,这是机体能量消耗的另一部分;同时奥氮平降低了 BAT 的重量($P < 0.01$); HE 染色显示,奥氮平组 BAT 的密度更小,中间有较大脂滴的形成,表明 BAT 形态发生显著改变,这可能是棕色脂肪产热活性的能力降低的原因。见图 6。

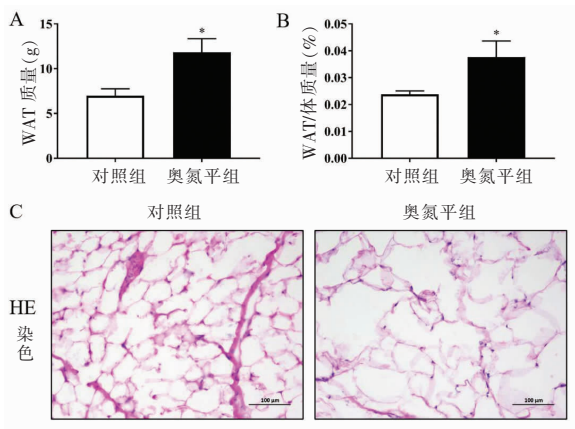


图 5 奥氮平对大鼠白色脂肪堆积及形态的影响 ($\bar{x} \pm s, n=12$)

A. WAT 重量; B. 脂质比; C. WAT 的 HE 染色。* $P < 0.05$, 与对照组相比。

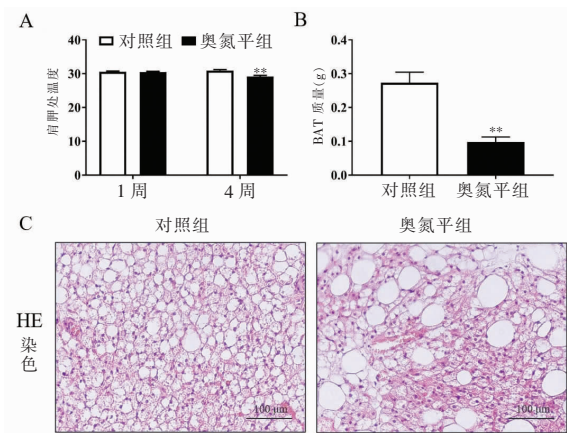


图 6 奥氮平对大鼠棕色脂肪组织产热及形态的影响 ($\bar{x} \pm s, n=12$)

A. 肩胛处温度; B. BAT 的重量; C. 切片染色。** $P < 0.01$, 与对照组相比。

2.5 奥氮平对大鼠 BAT 中 UCP1 和 PRDM16 的影响

BAT 蛋白检测显示,奥氮平下调了 UCP1 ($P < 0.001$) 和 PRDM16 ($P < 0.001$) 蛋白表达。同时 β -AR 受体也被下调 ($P < 0.05$), AMPK 蛋白有下调的趋势,但无统计学意义 ($P > 0.05$)。综上说明奥氮平引起产热降低主要是通过影响 β -AR 激动的棕色脂肪的非颤栗性产热所致。见图 7。

2.6 奥氮平对棕色脂肪细胞形成及 UCP1 蛋白的影响

选择 $10 \mu\text{M}$ 的奥氮平作用于棕色脂肪细胞的分化期,根据油红染色发现,奥氮平显著抑制了棕色

脂肪细胞的分化 ($P < 0.001$),甘油三酯相对含量分别为 0.91 ± 0.08 和 0.70 ± 0.02 ;免疫荧光染色显示,奥氮平下调了棕色脂肪细胞特异性标记蛋白 UCP1 的水平 ($P < 0.05$),相对荧光强度分别为 1.47 ± 0.13 和 0.94 ± 0.04 。见图 8。

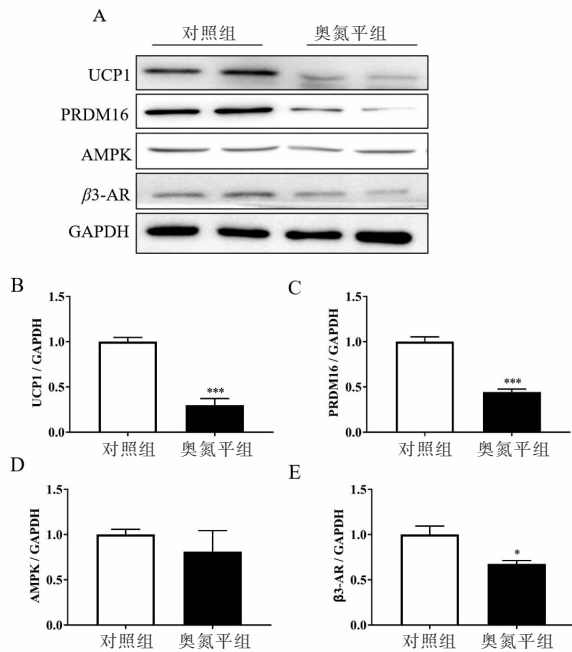


图 7 奥氮平对大鼠棕色脂肪组织中 UCP1 和 PRDM16 的影响 ($\bar{x} \pm s, n=12$)

A. UCP1、PRDM16、AMPK 及 β -AR 受体蛋白; B. UCP1; C. PRDM16; D. AMPK; E. β -AR 受体蛋白。*** $P < 0.001$, * $P < 0.05$, 与对照组相比。

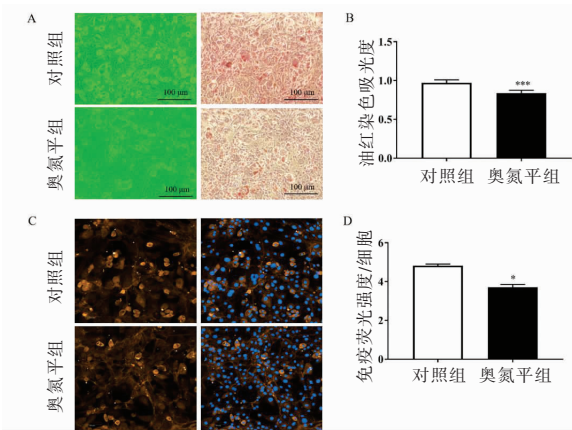


图 8 奥氮平对棕色脂肪细胞形成及 UCP1 蛋白的影响 ($\bar{x} \pm s, n=12$)

A. 油红染色; B. 脂滴含量; C. UCP1 蛋白; D. UCP1 蛋白含量。*** $P < 0.001$, * $P < 0.05$, 与对照组相比。

3 讨论

精神分裂症是一种严重慢性致残性的精神疾病,患病率约为 1%,是目前全球社会经济负担最重

的疾病之一。药物治疗仍然是目前精神疾病治疗的基石,但是长期慢性使用抗精神病药易引发患者发生代谢综合征(如糖尿病、肥胖、高血压和高胆固醇血症)的风险。而抗精神病药影响能量代谢平衡导致代谢异常的机制尚不明确。本研究发现,奥氮平长期慢性给药引起了大鼠过量脂肪堆积和体重增加,与既往的研究^[12]一致。同时,奥氮平使大鼠血清中 TG、LDL、HDL 和 FFA 水平发生变化,引起机体血脂异常和游离脂肪酸增加,这也是代谢综合征进展的关键组成部分。

除血脂代谢紊乱外,奥氮平打破机体的能量平衡,使机体患代谢疾病风险增加。越来越多研究^[13]表明,代谢紊乱表型可能与棕色脂肪组织中的产热活性降低有关。棕色脂肪作为一种具有产热作用的内分泌器官,对肥胖治疗有潜在的研究价值。棕色脂肪细胞具有相当数量的代谢活性,能够以产热的形式在成年人中分散能量。研究表明,奥氮平显著下调静息状态下大鼠的肩胛处温度,限制了机体的能量消耗。HE 染色也证明了奥氮平改变了棕色脂肪组织的形态,这可能解释奥氮平产生过度镇静限制了棕色脂肪产热活性。

研究^[14]表明,PRDM16 蛋白控制着骨骼成肌细胞和棕色脂肪细胞之间的双向细胞命运开关。PRDM16 蛋白在培养细胞或体内的白色脂肪前体中表达时,可以打开全部棕色脂肪选择性基因,同时关闭几个富含白色脂肪基因的表达^[15]。本研究结果显示,奥氮平显著降低了棕色脂肪组织中 $\beta 3$ -AR 的表达,同时显著下调了 PRDM16 和 UCP1 蛋白的含量,表明奥氮平给药降低了棕色脂肪中 $\beta 3$ -AR 受体的活性,从而导致下游 PRDM16 和 UCP1 的含量减少导致产热活性降低而介导了代谢综合征的表型。

本研究参照 Xue 等^[16]的方法通过 C3H10T1/2 细胞建立了棕色脂肪细胞模型,选用的奥氮平浓度 10 μM 作用于 C3H10T1/2 细胞分化期间,每 2 天更换诱导液,从细胞层面探索奥氮平对棕色脂肪细胞发育分化的作用。油红染色和免疫荧光结果显示,奥氮平不仅抑制了棕色脂肪细胞的分化,还降低了 UCP1 的表达量,进一步验证了奥氮平降低了棕色脂肪细胞产热活性从限制能量消耗引起体重增加和肥胖潜在机制。

综上,奥氮平长期应用可能通过抑制 $\beta 3$ -AR - AMPK-PRDM16-UCP1 信号通路诱发 SD 大鼠棕色脂肪组织重量和形态改变,减少棕色脂肪的产热活性和产热蛋白 UCP1 的表达;同时抑制了棕色脂肪细胞的形成,促使棕色脂肪向白色脂肪转化,导致机

体代谢紊乱的表型,为临床抗精神病药引起的副作用干预,提高治疗依从性提供了理论的新策略。

参考文献

- [1] Albaugh VL, Judson JG, She P, *et al.* Olanzapine promotes fat accumulation in male rats by decreasing physical activity, repartitioning energy and increasing adipose tissue lipogenesis while impairing lipolysis[J]. *Molecular Psychiatry*, 2011, 16(5): 569 - 581.
- [2] Newcomer JW. Metabolic risk during antipsychotic treatment[J]. *Clinical Therapeutics*, 2004, 26(12): 1936 - 1946.
- [3] Harms M, Seale P. Brown and beige fat: development, function and therapeutic potential[J]. *Nature Medicine*, 2013, 19(10): 1252 - 1263.
- [4] Nedergaard J, Bengtsson T, Cannon B. Unexpected evidence for active brown adipose tissue in adult humans[J]. *American Journal of Physiology: Endocrinology & Metabolism*, 2007, 293(2): 444 - 452.
- [5] Ricquier D. Uncoupling Protein 1 of Brown Adipocytes, the Only Uncoupler: A Historical Perspective[J]. *Frontiers in Endocrinology*, 2011, 2: 85.
- [6] Feldmann HM, Golozoubova, Cannon B, *et al.* UCP1 Ablation Induces Obesity and Abolishes Diet-Induced Thermogenesis in Mice Exempt from Thermal Stress by Living at Thermoneutrality[J]. *Cell Metabolism*, 2009, 9(2): 203 - 209.
- [7] Cuerda C, Velasco C, Merchan-naranjo J, *et al.* The effects of second-generation antipsychotics on food intake, resting energy expenditure and physical activity[J]. *Eur J Clin Nutr*, 2014, 68(2): 146 - 152.
- [8] Chao D, Jia ML, Nagesh P, *et al.* Reducing olanzapine-induced weight gain side effect by using betahistine: a study in the rat model[J]. *Journal of Psychopharmacology*, 2012, 26(9): 1271 - 1279.
- [9] Dend C, Weston-green L, Han M, *et al.* Olanzapine treatment decreases the density of muscarinic M2 receptors in the dorsal vagal complex of rats[J]. *Progress in Neuropsychopharmacology & Biological Psychiatry*, 2007, 31(4): 915 - 920.
- [10] Weston-green K, Huang XF, Deng C. Olanzapine treatment and metabolic dysfunction: a dose response study in female Sprague Dawley rats[J]. *Behavioural Brain Research*, 2011, 217(2): 337 - 346.
- [11] Zhang Z, Zhang H, Li B, *et al.* Berberine activates thermogenesis in white and brown adipose tissue[J]. *Nature Communications*, 2013, 5(5): 5493.
- [12] Lina CH, Lina SC, Huang YH, *et al.* Early prediction of olanzapine-induced weight gain for schizophrenia patients[J]. *Psychiatry Res*, 2018, 263: 207 - 211.
- [13] Zhang Q, Lian J, He M, *et al.* Olanzapine reduced brown adipose tissue thermogenesis and locomotor activity in female rats[J]. *Progress in Neuropsychopharmacology & Biological Psychiatry*, 2014, 51: 172 - 180.
- [14] Seale P, Bjork B, Yang W, *et al.* PRDM16 controls a brown fat/skeletal muscle switch[J]. *Nature*, 2008, 454(7207): 961 - 967.
- [15] Seale P, Kajimura S, Yang W, *et al.* Transcriptional Control of Brown Fat Determination by PRDM16[J]. *Cell Metabolism*, 2007, 6(1): 38 - 54.
- [16] Xue R, Wan Y, Zhang S, *et al.* Role of Bone Morphogenetic Protein 4 in the Differentiation of Brown Fat-Like Adipocytes[J]. *Am J Physiol Endocrinol Metab*, 2013, 306(4): E363.