

·论著·

# 抗精神病药物引发的体重增加与 HTR2C 基因 -759C/T 多态性关联的 Meta 分析

赵丽娟<sup>1,2</sup>, 公晓红<sup>1</sup>

(1.复旦大学生命科学院遗传工程国家重点实验室, 上海 200438;

2.上海交通大学医学院附属精神卫生中心, 上海 201108)

**摘要:**目的 探讨抗精神病药物在治疗精神分裂症患者过程中出现的体重增加与 5 羟色胺 2C 受体(HTR2C)基因启动子区-759C/T(rs3813929)单核苷酸多态性的关系。方法 在 Pubmed、Springer、China biology medicine disc(CBM)、谷歌学术、万方数据库等检索 1990~2017 年精神分裂症患者中有关 HTR2C-759C/T 基因多态性与抗精神病药物诱导的体重增加关联性研究的文献,对-759C/T 位点(CT+TT)/CC,(CT+CC)/TT 基因型进行 Meta 分析。用 RevMan version 5.3 计算 OR 值及 95%可信区间,并按人种因素作亚组分析。结果 共有 20 篇文献符合纳入标准,经 Meta 分析发现 HTR2C-759T 与抗精神病药物引发的体重增加呈显著负相关 [(CT+TT)/CC OR=0.42,95%CI (0.26~0.66),P=0.0002]。亚组分析中,高加索人群和东亚人群含 HTR2C-759T 患者的体重增加占比人数显著低于 CC 基因型患者(高加索人群 OR=0.48,95%CI(0.26~0.88),P=0.020,东亚人群 OR=0.34,95%CI (0.17~0.69),P=0.002)。HTR2C-759C 与抗精神病药物引发的体重增加有正相关趋势 [(CT+CC)/TT OR=2.29,95%CI (1.00~5.23),P=0.05]。亚组分析中高加索人群[OR=2.58,95%CI (0.61~10.94),P=0.200]和东亚人群(OR=2.13,95%CI(0.78~5.86),P=0.14)结论一致,差异无统计学意义(P>0.05)。结论 HTR2C 基因启动子-759C/T 单核苷酸多态性与抗精神病药物导致的患者体重增加相关联,携带 HTR2C-759T 可能是限制体重增加的保护因子。

**关键词:** HTR2C-759C/T;精神分裂症;抗精神病药;BMI;体重增加

中图分类号:R749.3

文献标识码:A

DOI:10.3969/j.issn.1006-1959.2019.13.017

文章编号:1006-1959(2019)13-0056-07

## Meta-analysis of the Association between Weight Gain Induced by Antipsychotic Drugs and HTR2C Gene-759C/T Polymorphism

ZHAO Li-juan<sup>1,2</sup>, GONG Xiao-hong<sup>1</sup>

(1.State Key Laboratory of Genetic Engineering,School of Life Sciences,Fudan University,Shanghai 200438,China;

2.Affiliated Mental Health Center,School of Medicine,Shanghai Jiaotong University,Shanghai 201108,China)

**Abstract:** Objective To investigate the relationship between the weight gain of antipsychotic drugs in the treatment of schizophrenia patients and the single nucleotide polymorphism of the serotonin 2C receptor (HTR2C) gene promoter region-759C/T (rs3813929). Methods Search for HTR2C-759C/T gene polymorphisms associated with antipsychotic-induced weight gain in patients with schizophrenia from 1990 to 2017 in Pubmed, Springer, China biology medicine disc (CBM), Google Scholar, and Wanfang database. For the sex study, a meta-analysis was performed on the -759C/T locus (CT+TT)/CC, (CT+CC)/TT genotype. The OR value and the 95% confidence interval were calculated using RevMan version 5.3 and subgroup analysis was performed by ethnographic factors. Results A total of 20 articles met the inclusion criteria. Meta-analysis found that HTR2C-759T was significantly negatively correlated with weight gain induced by antipsychotic drugs [(CT+TT)/CC OR=0.42, 95%CI (0.26~0.66),P=0.0002]. In the subgroup analysis, the proportion of weight gain in the Caucasian and East Asian populations with HTR2C-759T was significantly lower than that in the CC genotype (Caucasian population OR=0.48,95%CI(0.26~0.88), P=0.020, East Asian population) OR=0.34,95%CI(0.17~0.69),P=0.002). HTR2C-759C had a positive correlation with weight gain induced by antipsychotic drugs [(CT+CC)/TT OR=2.29,95%CI (1.00~5.23),P=0.05].In the subgroup analysis, the Caucasian population [OR=2.58, 95%CI (0.61~10.94), P=0.200] and the East Asian population (OR=2.13,95%CI(0.78~5.86), P=0.14) were consistent,the difference was not statistically significant (P>0.05). Conclusion The HTR2C gene promoter -759C/T single nucleotide polymorphism is associated with weight gain in patients with antipsychotic drugs, and carrying HTR2C-759T may be a protective factor limiting weight gain.

**Key words:** HTR2C-759C/T;Schizophrenia;Antipsychotic drugs;BMI;Weight gain

抗精神病药物引起的体重增加是抗精神病药物普遍具有的严重副作用,可导致患者用药依从性差、发病率和死亡率增加。为了寻找这种副作用的遗传预测因子,许多单核苷酸多态性已经被用于研究与抗精神病药物诱导的体重增加。抗精神病药物引起

基金项目:“精准医学研究”国家重点专项基金资助项目(编号:2016YFC0906400)

作者简介:赵丽娟(1989.10-),女,上海人,硕士研究生,主要从事神经精神领域研究

通讯作者:公晓红(1976.8-),女,甘肃张掖人,博士,副教授,从事人类复杂疾病的遗传学研究,主要集中在精神疾病和出生缺陷

的体重增加与 5 羟色胺 2C 受体(5-hydroxytryptamine 2C receptor,HTR2C)密切相关<sup>[1]</sup>。抗精神病药物(antipsychotic drugs,APs)包括氯丙嗪、氯氮平和利培酮均是 5 羟色胺受体的拮抗剂。HTR2C 被 APs 拮抗是导致体重增加发生的重要因素。有研究证明抗精神病药物所导致的体重增加与 HTR2C 基因启动子-759C/T 单核苷酸多态性关联<sup>[2]</sup>。在综合分析利用奥氮平治疗精神分裂症患者时,携带-759T 的患者体重增加比例有减小的趋势<sup>[3]</sup>。许多不同的研究结论并不一致。本研究收集国内外 1990~2017

年发表的有关 HTR2C-759C/T 基因多态性与抗精神病药物导致的精神分裂症患者体重增加关联性研究进行 Meta 分析, 客观综合评价二者的关联性, 以期为精神分裂症的用药遗传学研究提供更精准。

## 1 资料与方法

**1.1 文献收集** 中文以“五羟色胺 2C 受体基因-759C/T 多态性”“体重增加”“精神分裂症”“抗精神病药物”“身体质量指数”等为主题词检索中国期刊全文数据库、万方数字化期刊全文数据库。英文以“HTR2C-759C/T”“schizophrenia”“antipsychotic drugs”“weight gain”“BMI”“Gene polymorphism”等为主题词检索 PubMed、Springer、Google Scholar 数据库, 检索时间为 1990~2017 年, 并通过手动文献追溯方式查找可能相关的文献。

**1.2 纳入与排除标准** 纳入标准: ①以分析 HTR2C-759C/T 基因多态性和抗精神病药物引起的精神分裂症患者体重(或 BMI)增加的相关性为目标的病例匹配对照研究; ②提供相应的基因型频数分布或者能够通过等位基因频数计算出基因型; ③不同基因型均给出具体体重增加与不增加的人数; ④需要符合 Hardy-Weinberg 平衡定律, 组个体之间的年龄、性别差异均无统计学意义。排除标准: ①个案报道、综述文献、理论探讨和动物实验等; ②有明显错误、数据不完整或缺失, 如文中数据不符而致结果不可信, 没有报告基因分型或无法统计基因型频数的; ③相同或相似内容亦或重复发表的研究。

**1.3 数据提取** 所有入选文献的数据由两人独立进行筛选, 阅读及录入并交互核对。每个研究主要收集以下数据: 第一作者名称, 发表时间, 样品来源地

区, 不同基因型组的体重增加与未增加人数。

**1.4 文献质量评价** 使用文献质量评价量表(Newcastle-Ottawa Scale, NOS)中文版对纳入研究的文献质量进行评价。从可比性、选择性、暴露 3 方面评价文献质量, 总分 0~9 分, 分数越高代表质量越高,  $\leq 5$  分被认为是低质量文献。

**1.5 统计学处理** 首先对纳入的文献进行异质性检验(Q 检验:  $P < 0.010$ ,  $I^2 > 50\%$ ), 如果各项研究结果之间无异质性存在且一致性较好则采用固定效应模型(Mantel-Haenszel 法)。如果异质性存在, 则采用随机效应模型(DerSimonian-Laird 法)。-759C/T 位点多态性与抗精神病药物诱导的体重增加之间的关联强度使用比值比(odds ratio, OR)和 95%可信区间(confidence interval, CI)进行评价。发表偏倚通过漏斗图和 Peters 检验来进行。使用软件为 RevMan 5.3 进行敏感性分析, 通过亚组分析和逐个除去不同研究再进行 Meta 分析来评价, 以排除某一研究后的合并 OR 值和 95%CI 的最大值和最小值来判断结果的可信性。 $P < 0.05$  表示差异有统计学意义。

## 2 结果

**2.1 纳入研究情况** 共检索到相关文献 202 篇文献, 阅读题目、摘要和全文, 根据纳入和排除标准以及结合文献质量评价结果最终对文献做如下处理: 剔除 157 篇内容不相关的文献, 剔除 29 篇无法获得具体基因型数据的文献以及对体重或 BMI 增加没有具体定义的文献, 剔除 2 篇文献数据重复的文献。最终纳入 14 篇文献的 20 个病例匹配对照研究(其中研究对象为高加索人群的 12 篇, 东亚人群的 8 篇), 纳入流程见图 1, 基本信息见表 1。

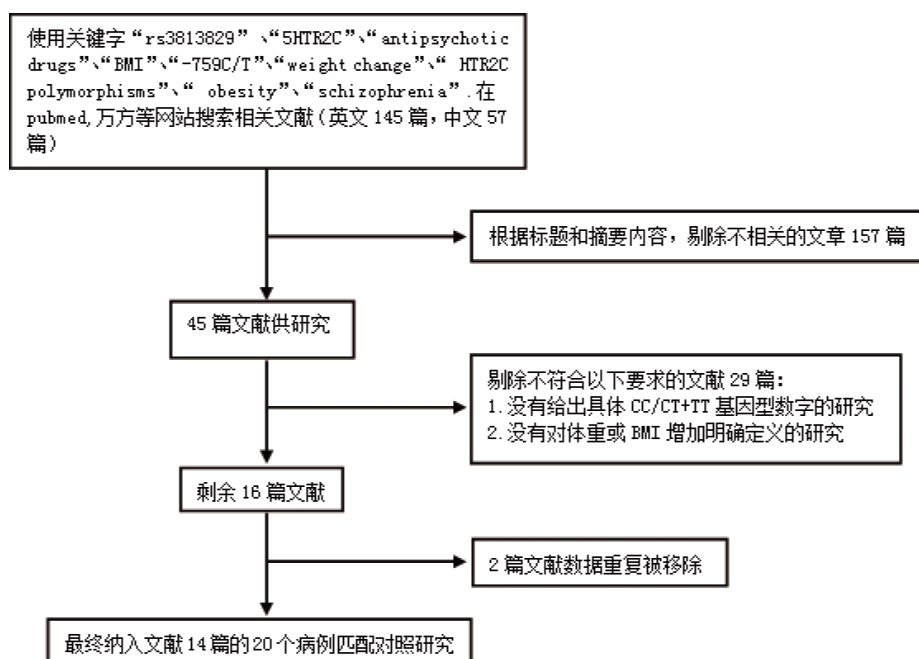


图 1 文献搜索流程图

表 1 纳入研究的基本信息

作者	年份	种族	样本量 (男/女)	抗精神病药物
Ellingrod et al <sup>[4]</sup>	2005	高加索	42(34/8)	奥氮平
Kuzman et al <sup>[5]</sup>	2008	高加索	108(0/108)	奥氮平
Park et al <sup>[6]</sup>	2008	东亚	79(53/26)	奥氮平
Godlewska et al <sup>[7]</sup>	2009	高加索	107(53/54)	奥氮平
Kang et al <sup>[8]</sup>	2014	东亚	146(81/65)	氯氮平(68)、氯氮平与其他抗精神病药联用(45)
Grădinaru et al <sup>[9]</sup>	2016	高加索	81(-/-)	利培酮、阿立哌唑、奥氮平
Grădinaru et al <sup>[9]</sup>	2016	高加索	81(-/-)	利培酮、阿立哌唑、奥氮平
Grădinaru et al <sup>[9]</sup>	2016	高加索	81(-/-)	利培酮、阿立哌唑、奥氮平
Grădinaru et al <sup>[9]</sup>	2016	高加索	81(-/-)	利培酮、阿立哌唑、奥氮平
Liu et al <sup>[10]</sup>	2013	东亚	181(92/89)	奥氮平
Shao et al <sup>[11]</sup>	2008	东亚	170(60/110)	-
Reynolds et al <sup>[12]</sup>	2002	东亚	123(61/62)	氯丙嗪(69)、利培酮(46)、氯氮平(4)、氟苯嗪(3)、舒必利(1)
Reynolds et al <sup>[12]</sup>	2002	东亚	123(61/62)	氯丙嗪(69)、利培酮(46)、氯氮平(4)、氟苯嗪(3)、舒必利(1)
Basile et al <sup>[13]</sup>	2002	东亚	80(52/28)	氯氮平
Theisen et al <sup>[14]</sup>	2004	高加索	97(57/40)	氯氮平
Templeman et al <sup>[15]</sup>	2005	高加索	73(-/-)	利培酮(26)、奥氮平(19)、氟哌啶醇(10)、喹硫平(11)、 齐拉西酮(6)、氨磺必利(1)
Templeman et al <sup>[15]</sup>	2005	高加索	73(-/-)	利培酮(26)、奥氮平(19)、氟哌啶醇(10)、喹硫平(11)、 齐拉西酮(6)、氨磺必利(1)
Templeman et al <sup>[15]</sup>	2005	高加索	73(-/-)	利培酮(26)、奥氮平(19)、氟哌啶醇(10)、喹硫平(11)、 齐拉西酮(6)、氨磺必利(1)
Miller et al <sup>[16]</sup>	2005	高加索(35),美国非 洲裔(5),拉美裔(1)	41(26/15)	氯氮平
Ryu et al <sup>[17]</sup>	2007	东亚	84(39/45)	利培酮(53)、奥氮平(12)、氨磺必利(5)、喹硫平(4)、 典型抗精神病药(10)包括氟哌啶醇和三氟哌啶

续表 1

作者	年份	种族	亚组	用药时程	体重增加标准
Ellingrod et al <sup>[4]</sup>	2005	高加索	精神分裂症	6(周)	体重增加>10%
Kuzman et al <sup>[5]</sup>	2008	高加索	精神分裂症	4(月)	体重增加>7%
Park et al <sup>[6]</sup>	2008	东亚	精神分裂症	至少3(月)	体重增加>7%
Godlewska et al <sup>[7]</sup>	2009	高加索	精神分裂症	6(周)	BMI 增加>10%
Kang et al <sup>[8]</sup>	2014	东亚	精神分裂症	18(周)	BMI 增加>7%
Grădinaru et al <sup>[9]</sup>	2016	高加索	精神分裂症或双相障碍	3(月)	BMI 增加≥7%
Grădinaru et al <sup>[9]</sup>	2016	高加索	精神分裂症或双相障碍	6(月)	BMI 增加≥7%
Grădinaru et al <sup>[9]</sup>	2016	高加索	精神分裂症或双相障碍	12(月)	BMI 增加≥7%
Grădinaru et al <sup>[9]</sup>	2016	高加索	精神分裂症或双相障碍	18(月)	BMI 增加≥7%
Liu et al <sup>[10]</sup>	2013	东亚	首发精神分裂症	12(周)	体重增加≥7%
Shao et al <sup>[11]</sup>	2008	东亚	首发精神分裂症	1(年)	BMI 增加>7%
Reynolds et al <sup>[12]</sup>	2002	东亚	首发精神分裂症	6(周)	体重增加>7%
Reynolds et al <sup>[12]</sup>	2002	东亚	首发精神分裂症	10(周)	体重增加>7%
Basile et al <sup>[13]</sup>	2002	东亚	精神分裂症或分裂情感障碍	4(月)	BMI 增加≥7%
Theisen et al <sup>[14]</sup>	2004	高加索	精神分裂症	12(周)	体重增加>7%
Templeman et al <sup>[15]</sup>	2005	高加索	首发精神病	6(周)	BMI 增加>7%
Templeman et al <sup>[15]</sup>	2005	高加索	首发精神病	3(月)	BMI 增加>7%
Templeman et al <sup>[15]</sup>	2005	高加索	首发精神病	9(月)	BMI 增加>7%
Miller et al <sup>[16]</sup>	2005	高加索(35),美国非 洲裔(5),拉美裔(1)	难治性精神分裂症	6(月)	BMI 增加>7%
Ryu et al <sup>[17]</sup>	2007	东亚	精神分裂症	3(月)	BMI 增加>7%

注:“-”未提及

## 2.2 HTR2C 受体基因-759C/T 多态性与抗精神病药物诱导的体重增加的 Meta 分析

2.2.1 HTR2C-759T 与体重增加 精神分裂症患者总体人群(CT+TT)vs CC: 纳入的 20 篇文献中基因型特征见表 2。等位基因频数的 OR 值  $P < 0.0002$ ,  $P = 60\%$ , 各研究间存在异质性, 选用随机效应模型进行统计合并, [(CT+TT)/CC 合并  $OR = 0.42$ ,  $95\% CI (0.26 \sim 0.66)$ ,  $P = 0.0002$ ], 说明 HTR2C 基因-759T 多

态性与精神分裂症患者抗精神病药致体重增加之间存在显著负相关。亚组分析中, 高加索人群含 HTR2C-759T 体重增加人数的占比显著低于 CC 基因型体重增加人数的占比 [ $OR = 0.48$ ,  $95\% CI (0.26 \sim 0.88)$ ,  $P = 0.020$ ], 在东亚人群中相关性更加显著 [ $OR = 0.34$ ,  $95\% CI (0.17 \sim 0.69)$ ,  $P = 0.002$ ]。Meta 分析详细结果见图 2。

表 2 20 篇文献精神分裂症患者 HTR2C-759T 基因型分布特征

作者	年份	CC		CT+TT		P
		体重增加人数	总人数	体重增加人数	总人数	
Ellingrod et al <sup>[4]</sup>	2005	15	31	0	11	0.004
Kuzman et al <sup>[5]</sup>	2008	13	36	13	25	0.217
Park et al <sup>[6]</sup>	2008	32	68	6	11	0.645
Godlewska et al <sup>[7]</sup>	2009	21	79	6	28	0.002
Kang et al <sup>[8]</sup>	2014	34	92	4	20	0.147
Grădinaru et al <sup>①</sup> <sup>[9]</sup>	2016	7	59	2	22	0.724
Grădinaru et al <sup>②</sup> <sup>[9]</sup>	2016	38	59	14	22	0.949
Grădinaru et al <sup>③</sup> <sup>[9]</sup>	2016	37	59	14	22	0.939
Grădinaru et al <sup>④</sup> <sup>[9]</sup>	2016	45	59	18	22	0.593
Liu et al <sup>[10]</sup>	2013	88	143	12	38	0.001
Shao et al <sup>[11]</sup>	2008	78	133	7	37	0.000
Reynolds et al <sup>①</sup> <sup>[12]</sup>	2002	27	96	0	27	0.002
Reynolds et al <sup>②</sup> <sup>[12]</sup>	2002	46	90	4	27	0.001
Basile et al <sup>[13]</sup>	2002	20	67	5	13	0.540
Theisen et al <sup>[14]</sup>	2004	47	81	7	16	0.294
Templeman et al <sup>①</sup> <sup>[15]</sup>	2005	33	56	5	17	0.033
Templeman et al <sup>②</sup> <sup>[15]</sup>	2005	40	56	9	17	0.155
Templeman et al <sup>③</sup> <sup>[15]</sup>	2005	52	56	10	17	0.001
Miller et al <sup>[16]</sup>	2005	14	24	2	17	0.003
Ryu et al <sup>[17]</sup>	2007	19	73	0	11	0.054

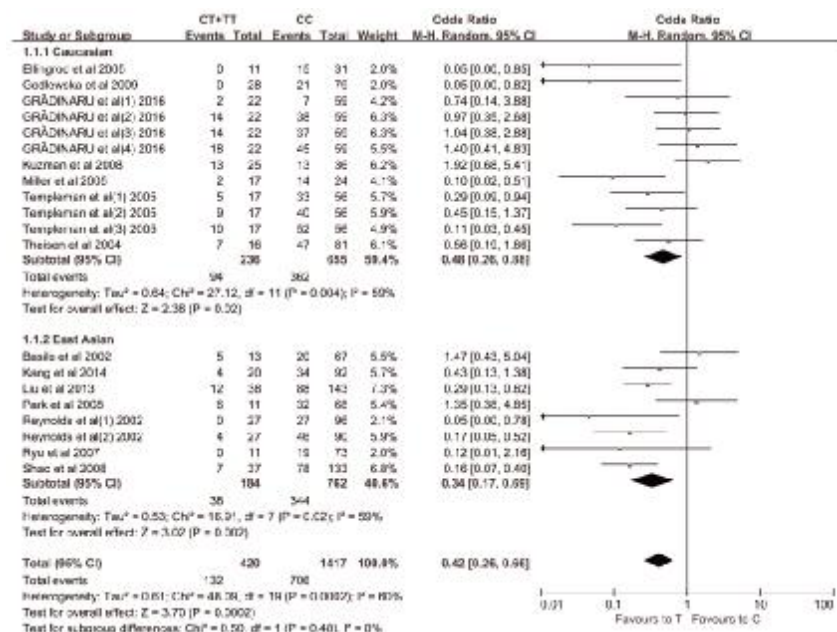


图 2 HTR2C-759T 与抗精神病药引起的体重增加森林图

2.2.2 HTR2C-759C 与体重增加 精神分裂症患者总体人群(CT+CC)vs TT: 纳入的 4 组数据基因型特征见表 3。等位基因频数的 OR 值  $P=0.05$ ,  $I^2=37\%$ , 各研究间不存在异质性, 选用固定效应模型进行统计合并, [(CT+CC)/TT 合并  $OR=2.29$ , 95%CI (1.00~5.23),  $P=0.05$ ]; HTR2C 基因-759C 与精神分裂症患者抗精神病药致体重增加之间存在正相关趋势。亚组分析中, 高加索人群携带 HTR2C-759C 体重增加人数的占比高于 TT 基因型体重增加人数的占比 [ $OR=2.58$ , 95% CI (0.61~10.94),  $P=0.20$ ], 在东亚人群中相关趋势更加明显 [ $OR=2.13$ , 95%CI (0.78~

5.86),  $P=0.14$ ], 但在两类人群中差异均无统计学意义( $P>0.05$ )。Meta 分析详细结果见图 3。

2.3 敏感性分析及偏倚分析 在分析 HTR2C-759C/T 多态性与抗精神病药物引发的体重增加关系的分析中, 逐个去除每篇研究后的 Meta 分析结果, 所有的 Meta 分析中 95%CI 均  $>1$ ,  $P$  均  $<0.05$ , 说明每个单项研究都不足以逆转总的 Meta 分析结果。发表偏倚分析用 Peters 检验 ( $t=0.633$ ,  $df=17$ ,  $P=0.535$ ); 说明不存在发表偏倚。漏斗图呈漏斗状分布, 未发现存在显著不对称, 见图 4、图 5。

表 3 4 篇文献精神分裂症患者 HTR2C-759C 基因型分布特征

作者	年份	TT		CT+CC		P
		体重增加人数	总人数	体重增加人数	总人数	
Kuzman et al <sup>[5]</sup>	2008	2	4	24	57	0.758
Park et al <sup>[6]</sup>	2008	3	5	35	74	0.582
Godlewska et al <sup>[7]</sup>	2009	0	14	21	93	0.047
Liu et al <sup>[10]</sup>	2013	3	12	97	169	0.029

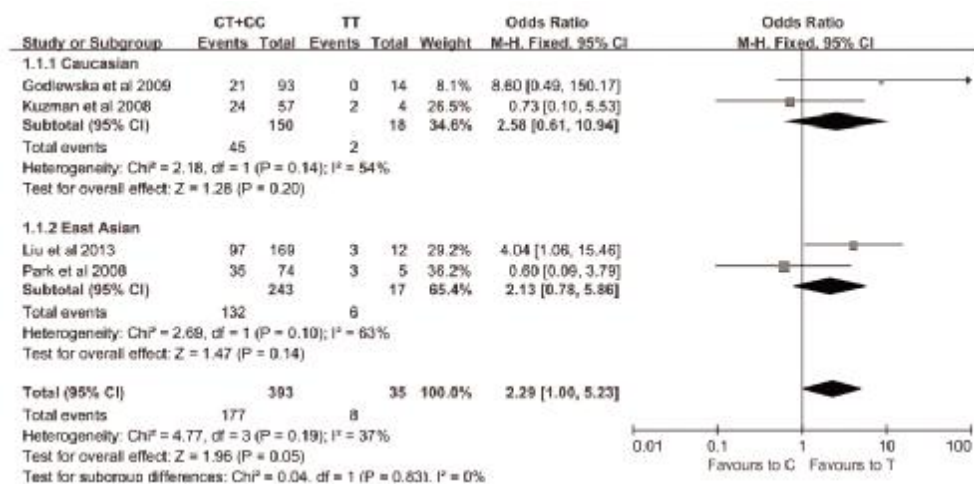


图 3 HTR2C-759C 与抗精神病药引起的体重增加森林图

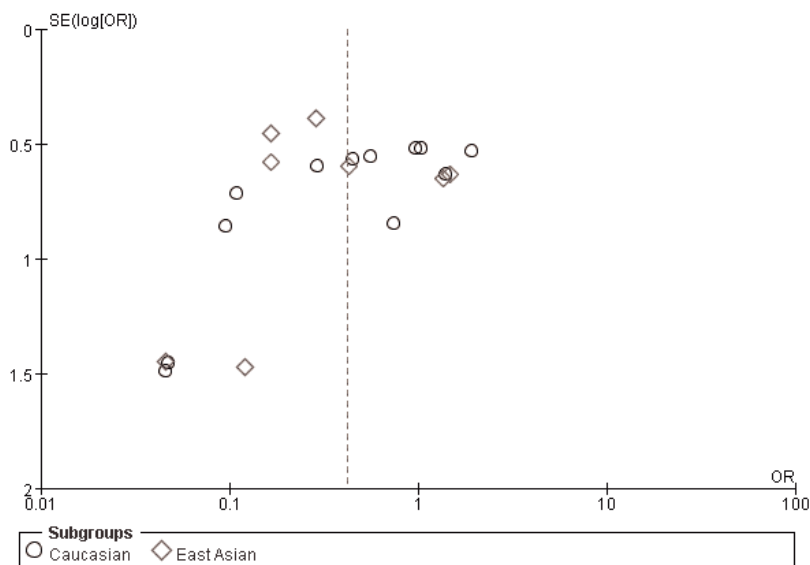


图 4 HTR2C-759T 与抗精神病药引起的体重增加漏斗图



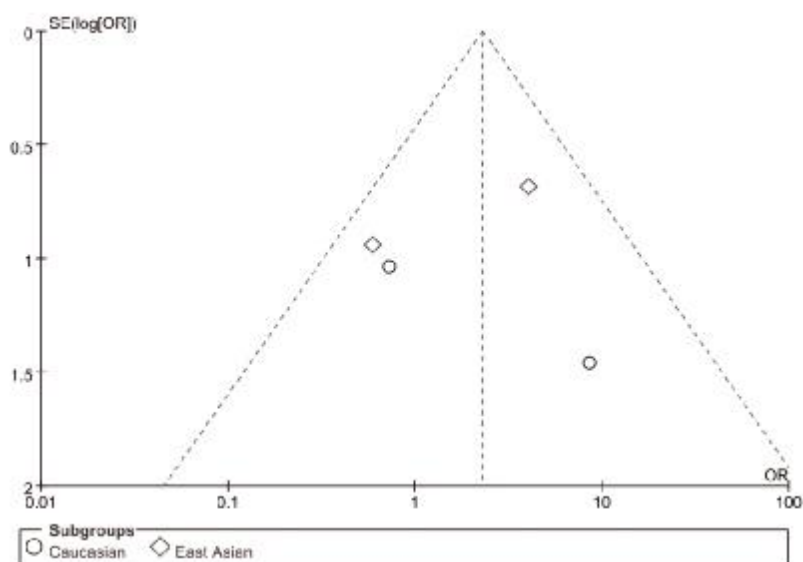


图 5 HTR2C-759C 与抗精神病药引起的体重增加漏斗图

### 3 讨论

几乎所有的抗精神病药物都会引起体重增加。首次服用抗精神病药物的病人引起的体重增加更为显著<sup>[18]</sup>,已成为抗精神病药物联合观察的一个重要危险因素。目前,对奥氮平等非典型 APs 引起的体重增加和糖脂代谢紊乱的确切机制还不清楚。研究认为<sup>[19]</sup>,人类非典型 APs 引起的体质量增加可能机制有:增强食欲、减少活动和直接影响代谢调节。二代抗精神病药通过靶向 HTR2C,阻断其与 5-HT 的结合(5-HT 是饱腹因子),引起饱腹感缺失,可能是导致体重增加的原因。在动物实验中,暴露于抗精神病药物奥氮平 6 周的小鼠,尤其是在雌性小鼠中,会出现显著的体重增加。与人类治疗类似的是,给予奥氮平的小鼠还显示出更高的食物摄取量,以及与胰岛素抵抗和糖尿病有关的代谢变化。在缺乏 HTR2C 的转基因小鼠中,血糖和体重增加几乎不存在,这表明 HTR2C 是奥氮平引起代谢副作用的关键靶点。

HTR2C 基因启动子区多态性与抗精神病药物引起的体质量增加密切相关。以往研究确定了 HTR2C 基因启动子区 3 个单核苷酸多态性位点(-759C/T, -697G/C, -995G/A)和(GT)<sub>n</sub> 二核苷酸重复多态性位点与肥胖存在关联。抗精神病药源性肥胖可能是多基因相关的疾病,单一基因或许只是以不同的风险率参与其中,难以诠释其整体异质性。G protein  $\beta_3$ 、PTPRD、GFPT2 等许多参与信号通路的蛋白因子的 SNP 位点与 APs 诱发的体重增加存在相关性。此外,Reynolds GP 等<sup>[22]</sup>的研究发现在经过长达 10 周的抗精神病药物治疗后,HTR2C-759T 对男性患者体重增加的保护效应更为显著,解释了可能是由于 HTR2C 基因位于 X 染色体的原因。在大脑中的研究

还显示,-759T 多态性会减少 HTR2C 在神经元中的表达,降低 APs 诱导体重增加的易感性。

本研究在既往相关 Meta 分析的基础上,纳入了更多更新的总计 14 篇文献,对 HTR2C-759C/T 多态性与抗精神病药引起的体重增加进行了更为全面的分析。采用依次剔除单个文献后的 Meta 分析结果进行敏感性分析,剔除单个文献后并未对效应量产生明显影响;通过 Peters 检验和漏斗图未发现 Meta 分析结果有明显发表偏倚,提示 Meta 分析的结果较可靠。尽管有研究证实 HTR2C-759C/T 多态性对精神分裂症患者服用抗精神病药物引发的体重增加没有保护作用<sup>[8]</sup>,Ma X 等<sup>[23]</sup>Meta 分析只发现了 HTR2C-759T 与抗精神病药引起的体重增加存在相关趋势。但我们的 Meta 分析证明两者间存在显著的负相关性( $P<0.05$ ),无论是在高加索还是东亚人群,-759T 对体重的保护效应都达到了非常显著的水平( $P<0.0001$ ),特别是对东亚人群( $P<0.001$ ),表明人种差异对多态性的功能并无大的影响。而-759C 不存在体重保护效应,无论是在高加索还是东亚人群,结果均无统计学意义。说明 HTR2C-759T 是抗精神病药引起的体重增加的保护因子,这个结论和之前的很多研究结果都不同。本研究纳入的一些文章样本量较小,可能会导致文献之间存在异质性。今后还要进行大样本、多基因序列的研究,以便更全面、更准确地了解抗精神病药源性肥胖的分子遗传学机制,为有效预防该不良反应提供依据。

### 参考文献:

- [1] Lord CC, Wyler SC, Wan R, et al. The atypical antipsychotic olanzapine causes weight gain by targeting serotonin receptor 2C[J]. J Clin Invest, 2017, 127(9):3402-3409.
- [2] Zhang JP, Lencz T, Zhang RX, et al. Pharmacogenetic Associations of Antipsychotic Drug-Related Weight Gain: A Systematic

Review and Meta-analysis[J].Schizophr Bull,2016,42(6):1418-1437.

[3]Ma X,Maimaitirexiti T,Zhang R,et al.HTR2C polymorphisms,olanzapine-induced weight gain and antipsychotic-induced metabolic syndrome in schizophrenia patients:A meta-analysis [J]. International Journal of Psychiatry in Clinical Practice,2014,18(4):229-242.

[4]Ellingrod VL,Perry PJ,Ringold JC,et al.Weight gain associated with the -759C/T polymorphism of the 5HT2C receptor and olanzapine [J].Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet,2005,134B(1):76-78.

[5]Kuzman MR,Medved V,Bozina N,et al.The influence of 5-HT (2C)and MDR1 genetic polymorphisms on antipsychotic-induced weight gain in female schizophrenic patients[J].Psychiatry Res,2008,160(3):308-315.

[6]Park YM,Cho JH,Kang SG,et al.Lack of association between the -759C/T polymorphism of the 5-HT2C receptor gene and olanzapine-induced weight gain among Korean schizophrenic patients[J].J Clin Pharm Ther,2008,33(1):55-60.

[7]Godlewska BR,Olajossy-Hilkesberger L,Ciwoniuk M,et al.Olanzapine-induced weight gain is associated with the 759C/T and 697G/C polymorphisms of the HTR2C gene [J].Pharmacogenomics J,2009,9(4):234-241.

[8]Kanga SH,Leea JI,Hanb HR,et al.Polymorphisms of the leptin and HTR2C genes and clozapine-induced weight change and baseline BMI in patients with chronic schizophrenia [J].Psychiatric Genetics,2014,24(6):249-256.

[9]Grădinaru RC,Andreescu NI,Nussbaum LA,et al. -759C/T polymorphism of the HTR2C gene is not correlated with atypical antipsychotics-induced weight gain,among Romanian psychotic patients [J].Rom J Morphol Embryol,2016,57 (4):1343-1349.

[10]刘伟忠,何红波,何震宇,等.奥氮平致体质量增加与 HTR2C 受体基因-759C/T 多态性的关联研究[J].医药导报,2013,32(6):733-737.

[11]邵平,赵靖平,陈晋东,等.5-羟色胺 2C 受体基因-759C/T 和-697G/C 多态性与抗精神病药物所致体质量增加的关联[J].中南大学学报(医学版),2008,33(4):312-315.

[12]Reynolds GP,Zhang ZJ,Zhang XB.Association of antipsychotic drug-induced weight gain with a 5-HT2C receptor gene polymorphism[J].Lancet,2002,359(9323):2086-2087.

[13]Basile VS,Masellis M,Luca VD,et al.-759C/T genetic variation of 5HT2C receptor and clozapine-induced weight gain[J].Lancet,2002,360(9347):1790-1791.

[14]Theisen FM,Hinneya A,Brömel T,et al.Lack of association between the -759C/T polymorphism of the 5-HT2C receptor gene and clozapine-induced weight gain among German schizophrenic individuals[J].Psychiatric Genetics,2004,14(3):139-142.

[15]Templeman LA,Reynolds GP,Arranz B,et al.Polymorphisms of the 5-HT2C receptor and leptin genes are associated with antipsychotic drug-induced weight gain in Caucasian subjects with a first-episode psychosis [J].Pharmacogenetics and Genomics,2005,15(4):195-200.

[16]Miller DD,Ellingrod VL,Holman TL,et al.Clozapine-Induced Weight Gain Associated With the 5HT2C Receptor 759C/T Polymorphism[J].American Journal of Medical Genetics Part B (Neuropsychiatric Genetics),2005,133B(1):97-100.

[17]Ryu R,Cho EY,Park T,et al.-759 C/T polymorphism of 5-HT2C receptor gene and early phase weight gain associated with antipsychotic drug treatment [J].Progress in Neuro-Psychopharmacology & Biological Psychiatry,2007,31(3):673-677.

[18]Bak M,Fransen A,Janssen J,et al.Almost All Antipsychotics Result in Weight Gain:A Meta-Analysis[J].PLoS One,2014,9(4):e94112.

[19]Lord CC,Wyler SC,Wan R,et al.The atypical antipsychotic olanzapine causes weight gain by targeting serotonin receptor 2C[J].J Clin Invest,2017,127(9):3402-3406.

收稿日期:2019-3-21;修回日期:2019-4-3

编辑/肖婷婷