

## 学者介绍

Author introduction

# 上海交通大学医学院



张 晨  
副主任医师、硕士生导师  
博士

ZHANG Chen

Ph.D  
Associate Chief Physician,  
Master's Supervisor

ORCID ID: 0000-0003-4071-1627

张 晨 (1977—), 上海交通大学医学院附属精神卫生中心生化药理研究室主任、副主任医师, 硕士生导师。2001年毕业于上海第二医科大学(现上海交通大学医学院)临床医学专业, 2010年获上海交通大学博士学位, 期间受国家公派于美国内布拉斯加大学林肯分校(University of Nebraska-Lincoln)心理学系留学。2012—2013年在中国科学院昆明动物研究所动物模型与人类疾病机理重点实验室从事博士后研究。现为中国神经科学学会精神病学基础与临床分会青年委员会副主任委员。

• 长期从事精神分裂症相关的临床和基础研究。在临床研究方面, 发现短期和长期使用第二代抗精神病药物对精神分裂症患者认知功能具有差异性影响, 并初步阐述了其中细胞电生理机制及分子机制。在基础研究方面, 结合人类遗传学、生物信息学及神经生物学, 从分子、细胞、模式动物和人等多个层次进行重要精神分裂症易感基因的功能及其机制研究, 主要目标是阐明精神分裂症遗传机制和致病机制, 最终为预防和治疗精神分裂症提供用于诊断和预后的生物学标志物以及治疗靶标。近5年以第一作者或通信作者在*American Journal of Psychiatry*、*British Journal of Psychiatry*、*Journal of Clinical Psychiatry*等国际期刊发表SCI论文45篇, 获授权国家专利1项。先后承担2项国家自然科学基金及多项省部级课题。入选2011年度上海交通大学医学院“新百人”计划、2015年上海市教育委员会高峰高原学科建设计划。

ZHANG Chen

born in 1977, associate chief physician, master's supervisor, director of Biochemical Pharmacology Lab, Shanghai Mental Health Center, Shanghai Jiao Tong University School of Medicine. He graduated from Shanghai Second Medical University in 2001, majoring in Clinical Medicine, and received Ph.D degree from Shanghai Jiao Tong University in 2010; in this period, he was funded by the government and studied in the Department of Psychology, University of Nebraska-Lincoln, USA. Then he did postdoctoral research in the Key Laboratory of Animal Model and Human Disease Mechanism, Kunming Institute of Animal Science, Chinese Academy of Sciences from 2012 to 2013. He holds a post as vice chairman of Youth Commission of Chinese Society of Neuroscience & Psychiatry (CSNP).

• Dr. ZHANG has long been engaged in clinical and basic studies associated with schizophrenia. In clinical research, his group found that short-term and long-term use of the second generation antipsychotics had different effects on cognitive function in patients with schizophrenia, and preliminarily elaborated its

cellular electrophysiological and molecular mechanisms. In basic studies, he works on the function and mechanism of the susceptibility genes of schizophrenia from molecule, cells, animal model, human-beings and other levels, combining with human genetics, bioinformatics and neurobiology, whose primary goal is to explore the genetic mechanisms and pathogenesis of schizophrenia, providing biomarkers and therapeutic targets for diagnosis and prognosis, so as to prevent and treatment schizophrenia ultimately. In the recent 5 years, he has published 45 papers as the first author or corresponding author in different SCI-indexed journals, such as *American Journal of Psychiatry*, *British Journal of Psychiatry* and *Journal of Clinical Psychiatry*. He was authorized a national patent, and has undertaken 2 projects of the National Natural Science Foundation of China and a number of provincial and ministerial projects. He was selected in “the New 100-Talent Program” of Shanghai Jiao Tong University School of Medicine in 2011 and the Project of Shanghai Municipal Education Commission—Gaofeng Clinical Medicine Grant Support in 2015.



论著·基础研究

# 奥氮平诱导体质量增加大鼠的肝脏代谢组学研究

汪也微，方新宇，陈艳，王丹丹，余玲芳，张晨

上海交通大学医学院附属精神卫生中心生化研究室，上海 200030

**[摘要]** 目的· 探究短期奥氮平给药后所引起的 SD 大鼠体内代谢产物或代谢通路的变化。方法· 采用 5 周龄雌性 SD 大鼠 20 只，随机分为 2 组，分别为空白对照组和奥氮平组。给药期间，监测 2 组大鼠的体质量和摄食量。给药结束后，采集肝组织，并运用液相色谱—质谱联用技术对肝组织中的代谢产物进行检测，后续转换原始数据，导入 MetaboAnalysis 平台进行分析。结果· 短期奥氮平给药会引起体质量、摄食量的显著增加以及糖耐量受损。代谢组学结果提示奥氮平组大鼠肝组织中初级胆汁酸和 9- 氧代十八碳二烯酸 (9-oxo-octadecadienoic acid, 9-OxoODE) 水平显著高于空白对照组。结论· 短期奥氮平给药会导致 SD 大鼠体内初级胆汁酸生物合成过程的显著增强。

**[关键词]** 奥氮平；代谢组学；肝组织；液相色谱—质谱联用

**[DOI]** 10.3969/j.issn.1674-8115.2019.09.001 **[中图分类号]** R964 **[文献标志码]** A

## Liver metabolomics analysis of olanzapine-induced weight gaining in rats

WANG Ye-wei, FANG Xin-yu, CHEN Yan, WANG Dan-dan, YU Ling-fang, ZHANG Chen

Biochemical Laboratory, Shanghai Mental Health Center, Shanghai Jiao Tong University School of Medicine, Shanghai 200030, China

**[Abstract]** Objective · To observe the changes in metabolites and metabolic pathways in SD rats after olanzapine treatment. Methods · Twenty female SD rats were randomly assigned to two groups, control group and olanzapine treatment group, respectively. During the treatment period, body weight and food intake of two groups were monitored. At the end of treatment, the liver tissues were collected and LC/MS technique was applied to detect metabolites in liver tissue. Subsequently, the raw data were converted for further analysis on the MetaboAnalysis platform. Results · Short-term olanzapine administration resulted in significant increases in body mass, food intake, and impaired glucose tolerance. Metabolomics results indicated rats from olanzapine treatment group had a significantly higher level of primary bile acid and 9-OxoODE (9-oxo-octadecadienoic acid) in liver tissue than those from control group. Conclusion · Primary bile acid biosynthesis process is significantly enhanced after short-time olanzapine treatment.

**[Key words]** olanzapine; metabolomics; liver tissue; liquid chromatography-mass spectrometry

精神分裂症患者的预期寿命相较于一般人群缩短约 20 岁<sup>[1]</sup>，导致精神分裂症患者死亡率升高的原因众多，其中抗精神病药所致的代谢不良反应是主要原因之一<sup>[2]</sup>。Meta 分析结果提示奥氮平单药使用时发生代谢综合征的危险度为未服用抗精神病药者的 5.8 倍，其引起代谢综合征的危险度仅次于氯氮平<sup>[3]</sup>。奥氮平作为精神科临床使用最广泛的非典型抗精神病药之一，其发挥治疗作用的同时常伴发代谢综合征，导致患者死亡率升高、治疗依从性下降<sup>[4-5]</sup>。由此可见，对奥氮平诱导代谢不良反应的机制研究是必要的。肝脏作为药物代谢的主要场所，也与物质能量代谢密

切相关，因此，肝脏代谢组学能较全面地反映慢性奥氮平给药对肝脏内生物化学反应的影响。本研究使用肝脏代谢组学的方法筛选出差异代谢产物，探究奥氮平通过哪些代谢通路诱导代谢不良反应的发生。

## 1 材料与方法

### 1.1 实验材料

**1.1.1 实验动物及分组** Sprague-Dawley 雌性大鼠，5 周龄，共 20 只，体质量 150 ~ 160 g，由上海斯莱克实验

**[基金项目]** 国家自然科学基金 (81000581, 81471358, 81771450)；国家重点研发计划 (2018YFC1314302)；国家临床重点专科——上海市精神卫生中心（卫健委医政司 2011-873）；上海市科学技术发展基金 (12140904200)；上海市教育委员会高峰高原学科建设计划 (20152530) (National Natural Science Foundation of China, 81000581, 81471358, 81771450; National Key Research and Development Program, 2018YFC1314302; National Key Clinical Discipline at Shanghai Mental Health Center, OMA-MH 2011-873; Shanghai Science and Technology Development Fund, 12140904200; Shanghai Municipal Education Commission—Gaofeng Clinical Medicine Grant Support, 20152530)。

**[作者简介]** 汪也微 (1993—)，女，硕士生；电子信箱：yuhewanwang801@163.com。

**[通信作者]** 张晨，电子信箱：zhangchen645@gmail.com。



动物公司提供, 生产许可证号为 SCXK(沪)2017-0005, 饲养于上海市重性精神病重点实验室。大鼠进入实验室动物房后先适应环境2周, 再使用随机数字法将其分为空白对照组( $n=10$ )和奥氮平给药组( $n=10$ ), 单笼饲养至8周龄[( $203.0\pm9.8$ ) g]开始给予相应实验处理。动物房维持12 h光照/12 h黑暗, 7:00开始给予光照, 19:00关灯; 室温维持在23~25 °C, 湿度维持在50%~60%。动物实验严格遵照实验动物护理使用指南、中国实验动物质量国家标准及中国实验室和动物护理使用指南进行。

**1.1.2 主要试剂和材料** 奥氮平(美国Sigma-Aldrich), 电子天平(YP1201N, 上海恒平), 高效液相色谱(2777C UPLC system, 美国SCIEX), 高分辨率串联质谱仪(TripleTOF5600plus, 美国SCIEX), 分析柱(ACQUITY UPLC HSS T3 Column, 100 mm×2.1 mm, 100 Å, 美国Waters), 大鼠固定器(中国瑞沃德), 血糖仪(Contour Glucometer, 德国Bayer Pharma AG)。

## 1.2 实验方法

**1.2.1 给药方法及剂量** 根据既往奥氮平诱导代谢不良反应研究<sup>[6-7]</sup>及预实验结果, 设定本研究奥氮平给药剂量为4 mg/(kg·d); 按人体质量50 kg来换算, 给药剂量为32 mg/d, 高于奥氮平常用的临床剂量(5~20 mg/d), 这可能是药物在实验动物与人体内代谢差异所致。本实验的给药方案为奥氮平每日1次灌胃(4 mg/kg), 给药10 d。使用0.9% NaCl溶液配制1 mg/mL奥氮平溶液, 给予奥氮平灌胃处理(0.4 mL/100 g); 空白对照组根据上述剂量计算给药体积, 给予同等体积的0.9% NaCl溶液灌胃处理。

**1.2.2 体质量测定** 每日给药前, 将大鼠置于固定器内(已将固定器去皮), 再放于电子天平上, 读数即为体质量, 精确到0.1 g。于给药前1日(day0)和给药第1、4、7、10日(day1、day4、day7和day10)测量并记录大鼠体质量。

**1.2.3 摄食量测定** 本实验中所有大鼠自由进食, 即给予足量的食物颗粒。于每日7:00测定笼架上剩余饲料量, 第N日7:00笼架上剩余食物颗粒质量记为 $F_N$ , 第N+1日7:00笼架上剩余食物颗粒质量记为 $F_{N+1}$ , 第N日摄食量= $F_{N+1}-F_N$ 。质量的计量单位为克(g)。

**1.2.4 糖耐量试验** 于给药第10日20:00, 大鼠禁食12 h, 之后断尾取血, 使用血糖仪测定血糖。禁食12 h后, 首先测定空腹血糖; 30 min后给予200 g/L葡萄糖溶液灌胃(2 g/kg), 以给予葡萄糖时间点为起始(0 min), 再分别于15、30、60、120 min测定血糖。

**1.2.5 组织采集和代谢组学检测** 在第10日给药完成后, 进行糖耐量试验, 之后处死大鼠, 立即取肝脏组织, 0.9%

NaCl溶液漂洗后放入EP管, 液氮淬灭后置于-80 °C保存。

进行代谢组学检测时, 首先以有机试剂沉淀蛋白法提取肝脏组织样本中的代谢物质, 并制备质控(QC)样本(取等量制备好的实验样本混合而成)。上机检测时, 先用10个QC样本来平衡仪器(监测液相色谱-质谱检测过程中仪器的状态), 接下来对所提取的样本进行上机排序; 样本进行随机排序, 在样本前、中、后分别插入QC样本以作实验技术重复评估。使用超高效液相色谱(UPLC)系统进行色谱分离, 利用分析柱进行反相分离, 柱温保持在35 °C。流动相由溶剂A(水-0.1%甲酸)和溶剂B(乙腈-0.1%甲酸)组成, 梯度洗脱条件设定如下: 0~0.5 min, 5% B; 0.5~7 min, 从5% B至100% B; 7~8 min, 100% B; 8~8.1 min, 从100% B至5% B; 8.1~10 min, 5% B, 流速为0.4 mL/min。接着, 使用高分辨率串联质谱仪检测从柱洗脱的代谢物, 四级杆-飞行时间质谱(Q-TOF)分别在正离子和负离子模式下进行扫描。

## 1.3 统计学方法

使用IBM SPSS Statistics 24软件包进行统计学分析。比较体质量、摄食量在整个实验过程中的变化情况及给药10 d后的糖耐量情况, 采用重复测量的单变量方差分析或多变量方差分析。上述统计分析均为双侧检验, 显著性水平设定为0.05。

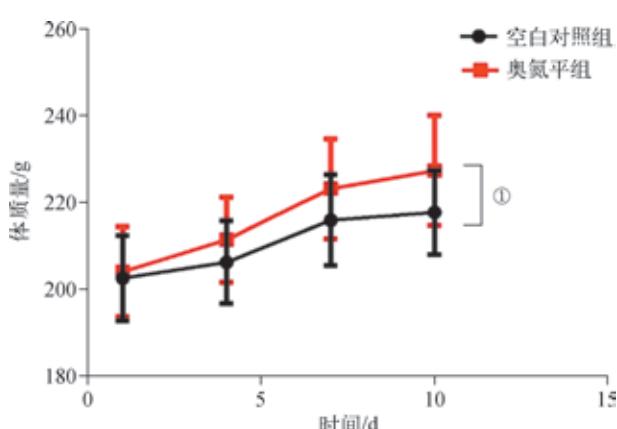
对质谱下机原始数据利用Proteowizard的MSConvert软件进行转换, 得到可读数据mzXML。代谢组学数据分析采用的统计学方法包括主成分分析(principal component analysis, PCA)、偏最小二乘法为基础的分析(partial least square, PLS)和聚类分析。采用单变量分析差异倍数(fold change)和t检验进行BH校正得到q-value值, 结合多变量统计分析PLS-DA(偏最小二乘法-判别分析)得到VIP(variable important for the projection)值以筛选差异表达的代谢产物。差异物同时满足: ①差异倍数ratio≥2或ratio≤1/2。②q-value≤0.05。③VIP≥1。

## 2 结果

### 2.1 体质量

与空白对照组相比, 奥氮平组的大鼠体质量显著增加(图1)。体质量的比较采用重复测量单变量方差分析, 于day0测得体质量(基线体质量)作为协变量, 结果显示基线体质量对体质量的总变异有影响( $F=63.739$ ,  $P=0.000$ ); 消除该部分影响后的统计结果显示奥氮平组的体质量显著高于空白对照组( $F=8.570$ ,  $P=0.009$ )。





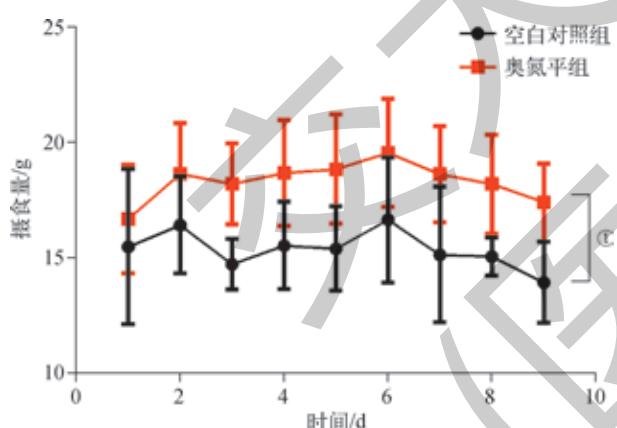
注: <sup>①</sup>  $P=0.009$

图 1 奥氮平组大鼠体质量增加显著高于空白对照组大鼠

Fig 1 Rats from the olanzapine group had significantly more weight gain than rats from the control group

## 2.2 摄食量

以每日摄食量作折线图(图2),重复测量方差分析显示相较于空白对照组大鼠,奥氮平组大鼠摄食量明显增加( $F=23.284$ ,  $P=0.000$ )。该结果说明摄食量增加可能是引起奥氮平组大鼠体质量增加的原因之一。



注: <sup>②</sup>  $P=0.000$

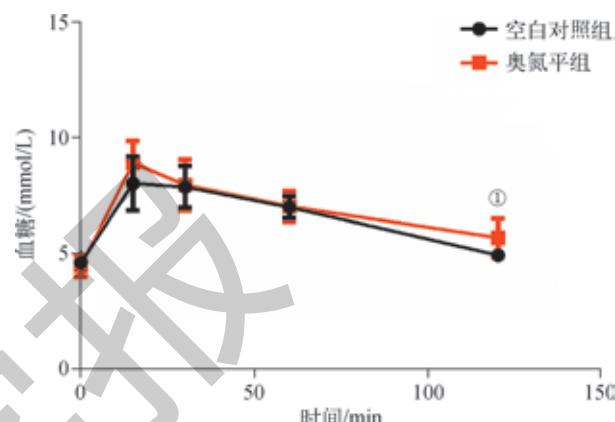
图 2 奥氮平组大鼠表现出明显的摄食量增加

Fig 2 Rats from the olanzapine group presented significant hyperphagia

## 2.3 糖耐量

重复测量方差分析提示2组的糖耐量曲线无显著差异( $F=2.739$ ,  $P=0.115$ , 图3)。进一步进行多变量方差分析,

结果提示奥氮平组大鼠120 min血糖值显著高于空白对照组[( $5.65 \pm 0.82$ ) mmol/L vs ( $4.91 \pm 0.29$ ) mmol/L,  $F=7.297$ ,  $P=0.015$ ]。该结果说明奥氮平可引起大鼠体内糖代谢的紊乱;由于给药时间较短,此时可能只是处于糖尿病前期。



注: <sup>③</sup>  $P=0.015$

图 3 2 组的糖耐量曲线

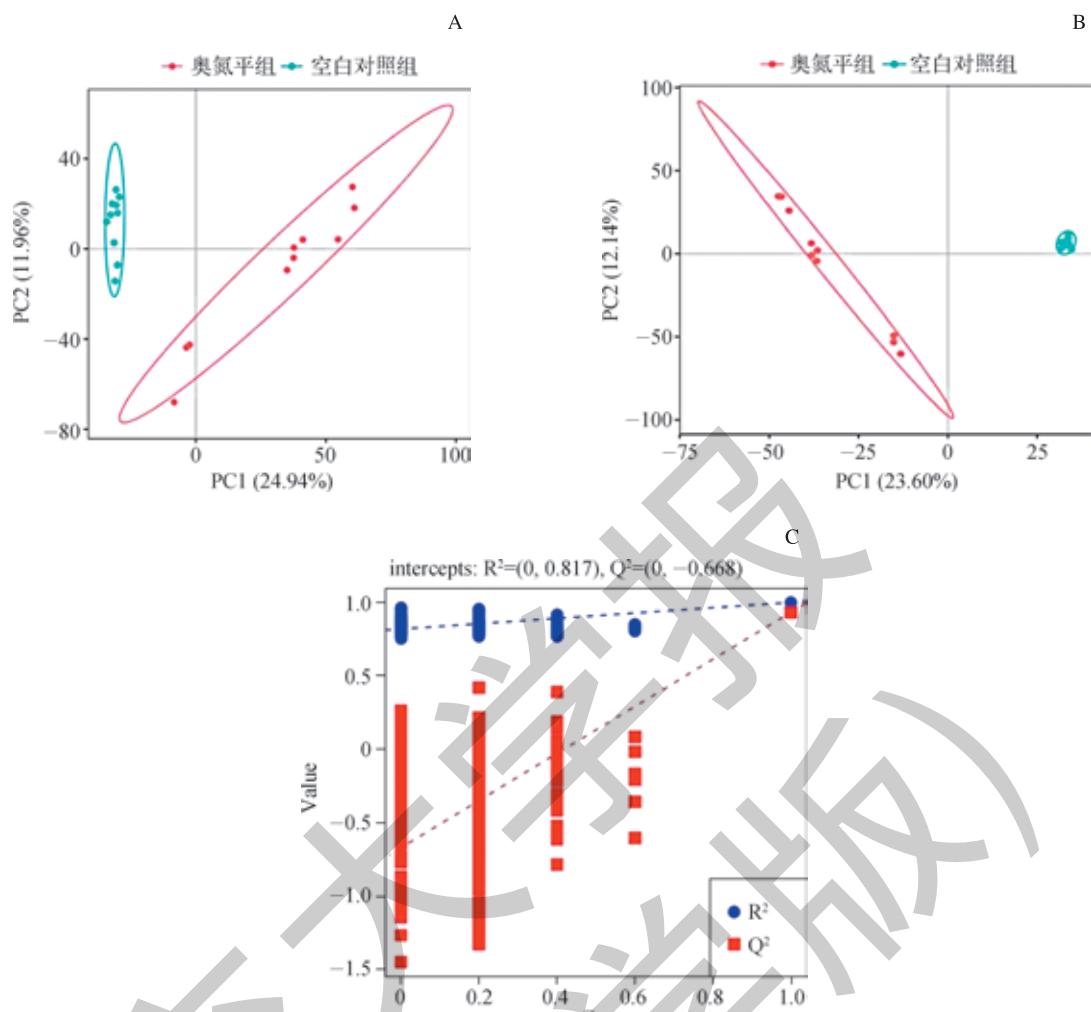
Fig 3 Glucose tolerance curve of the two groups

## 2.4 肝组织代谢产物聚类分析

在进行统计分析之前,需要对代谢组学的方法有效性进行验证。本研究收集所有QC样本的原始数据进行数据预处理(包括峰提取、归一化等),计算QC样本的重复性变异系数(coefficient of variation, CV)。结果显示QC样本中超过75%的离子峰的CV值<30%,说明本研究中代谢组学的方法具有良好的重复性及稳定性<sup>[8]</sup>。

利用PCA分析初步观察实验模型的组间分离趋势、异常样本和组内的变异度。肝组织代谢产物PCA得分图显示空白对照组组内具有高度的相似性,奥氮平组组内具有明显的差异性,这说明奥氮平对大鼠产生的药理效应存在个体差异;组间比较显示2组聚类趋势明显(图4A)。

PLS-DA 得分图能很好地区分2组,2组聚类趋势明显。在PLS-DA 得分图中,空白对照组具有高度的组内相似性,而奥氮平组具有明显的组内差异性(图4B)。在PLS-DA 分析基础上进行置换检验(图4C),模型置换检验的R<sup>2</sup>和Q<sup>2</sup>的回归截距分别为0.817和-0.668。Q<sup>2</sup>截距为负值,表明模型未过拟合,该模型有效。



注: A. PCA 得分图; B. PLS-DA 得分图; C. PLS-DA 置换检验图。intercepts 为截距, Value 指样品类别(类相关变量), Cor 指代谢物的表达量

图 4 2 组大鼠的肝脏代谢产物聚类分析

Fig 4 Cluster analysis of liver metabolites of rats from the two groups

## 2.5 主要差异代谢产物

利用 VIP 值进行差异代谢产物的筛选, 当 VIP 值  $\geq 1$  且  $t$  检验的  $P < 0.05$  时, 可认为该代谢物为潜在的生物标志物。本研究在空白对照组和奥氮平组大鼠肝脏组织中鉴定出 8 种差异代谢物, 包括胆酸 (cholic acid)、尿刊酸、9- 氧代十八碳二烯酸 (9-oxo-octadecadienoic acid, 9-OxoODE)、维生素 A、 $7\alpha$ -羟基 - 胆甾烯 -3- 酮 ( $7\alpha$ -hydroxy-cholestene-3-one)、 $3\alpha, 7\alpha, 12\alpha, 26$ - 四羟基 - $5\beta$ - 胆甾烷 ( $3\alpha, 7\alpha, 12\alpha, 26$ -tetrahydroxy- $5\beta$ -cholestane)、 $3\alpha, 7\alpha, 12\alpha$ - 三羟基 - $5\beta$ - 胆甾烷 -26- 醛基 ( $3\alpha, 7\alpha, 12\alpha$ -trihydroxy- $5\beta$ -cholestane-26-al) 和牛

磺胆酸盐 (taurocholate)。其中, 除尿刊酸外, 其余 7 种代谢产物在奥氮平组的水平均较空白对照组升高。

## 2.6 受奥氮平影响的代谢通路

将上述差异代谢物导入 MetaboAnalysis 数据分析平台, 进行代谢通路富集分析。以京都基因与基因组百科全书 (Kyoto Encyclopedia of Genes and Genomics, KEGG) 和人类代谢数据库 (Human Metabolome Database, HMDB) 作为参考, 筛选出 1 条受奥氮平影响的脂质代谢通路, 即初级胆汁酸生物合成通路 (图 5)。



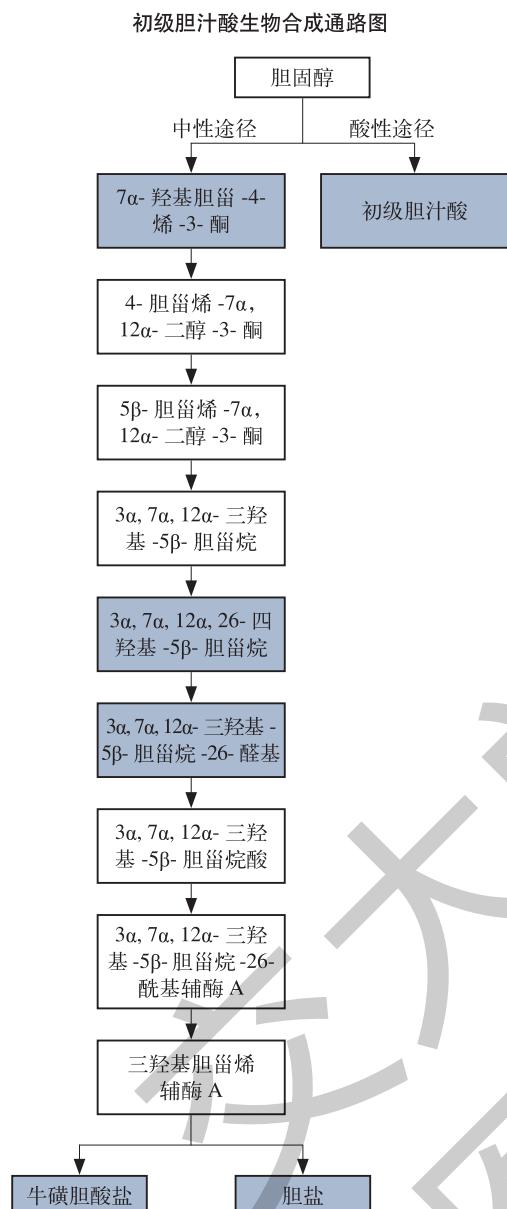


图5 差异代谢物的相关代谢通路图

Fig 5 Corresponding metabolic pathway plot of the differential metabolites

### 3 讨论

长期使用奥氮平引起的体质量增加、2型糖尿病(type 2 diabetes mellitus, T2DM)和脂质代谢紊乱等代谢不良反应受到广泛关注<sup>[9-10]</sup>。但是，有关短期使用奥氮平引起的代谢产物或代谢通路的变化鲜有报道。本研究揭示，短期奥氮平给药(给药10 d)会引起大鼠体内胆汁酸或胆汁酸盐、9-OxoODE合成显著增加。此外，短期奥氮平给药也会引起体质量、摄食量的显著增加以及糖耐量受损。

胆汁酸是以胆固醇为原料合成的两性类固醇分子，主要在肝细胞内合成，其中以胆固醇为原料直接合成的胆汁

酸为初级胆汁酸(primary bile acid)，初级胆汁酸进一步代谢生成次级胆汁酸。胆汁酸代谢异常与肥胖、T2DM 和非酒精性脂肪肝炎(non-alcoholic steatohepatitis, NASH)等引起的慢性低度炎症反应(meta-inflammation)密切相关。例如，NASH患者肝脏或血清中总胆汁酸水平升高<sup>[11]</sup>；T2DM患者可出现总胆汁酸水平升高<sup>[12]</sup>或牛磺胆酸水平升高<sup>[13]</sup>。本研究结果也提示奥氮平组大鼠肝脏组织中的胆汁酸及其胆汁酸合成过程的相关分子水平均明显高于空白对照组，说明奥氮平会显著引起大鼠肝脏中胆汁酸合成的增加。胆汁酸作为核受体FXR(Farnesoid X receptor)和TGR5(Takeda G-protein-coupled receptor 5)的配体，在能量代谢和炎症反应过程中起着重要作用<sup>[14]</sup>。在奥氮平给药初期，大鼠即出现胆汁酸合成增加，胆汁酸水平升高又会通过FXR和TGR5诱发能量代谢异常并加重炎症反应，最终导致代谢综合征的发生。本研究结果提示胆汁酸水平异常升高可能在促使奥氮平诱导代谢综合征发生的过程中起着重要作用。如果上述推论成立，那么早期针对患者胆汁酸水平进行干预调节，可能会达到控制慢性炎症和代谢异常的作用。

此外，本研究还发现奥氮平会引起大鼠肝脏9-OxoODE水平升高。9-羟基十八碳烯酸(9-hydroxy-octadecadienoic acid, 9-HODE)由亚油酸氧化产生，而9-OxoODE则是9-HODE的氧化代谢产物。9-OxoODE水平升高，说明亚油酸氧化过程增强，提示短期给予奥氮平处理会导致大鼠肝脏组织中脂质氧化增强。一方面，这可能是由于奥氮平组大鼠本身肥胖诱发的慢性低度炎症反应所致；另一方面，脂质氧化增强又会加重机体的炎症反应，形成恶性循环。在本研究中，虽然奥氮平组大鼠9-HODE的水平与空白对照组大鼠无显著差异，但是这可能是机体暂时性的代偿作用，即通过加速9-HODE氧化成为9-OxoODE，使9-HODE的水平维持在正常范围内。

本研究的局限性在于：首先，未对大鼠的肝脏组织进行病理检查；其次，未采集血清来检测2组大鼠血清胆汁酸水平以验证代谢组学筛选出的代谢产物变化；最后，未检测大鼠血脂、血清胰岛素等反映糖脂代谢的血液生化指标。

综上所述，在短期应用奥氮平时，大鼠体内的代谢变化主要表现为初级胆汁酸生物合成过程增强，而这会加重炎症反应和脂质代谢异常，最终导致代谢综合征的发生。胆汁酸是否能作为早期预测服用奥氮平患者发生代谢综合征危险度的生物标志物，有待于深入研究其中的分子机制。本研究结果为预防或干预奥氮平诱导代谢综合征提供了新思路。

## 参·考·文·献

- [1] Laursen TM, Nordentoft M, Mortensen PB. Excess early mortality in schizophrenia[J]. Annu Rev Clin Psychol, 2014, 10: 425-448.
- [2] Laursen TM, Munk-Olsen T, Vestergaard M. Life expectancy and cardiovascular mortality in persons with schizophrenia[J]. Curr Opin Psychiatry, 2012, 25(2): 83-88.
- [3] 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.
- [4] Lee NY, Kim SH, Jung DC, et al. The prevalence of metabolic syndrome in Korean patients with schizophrenia receiving a monotherapy with aripiprazole, olanzapine or risperidone[J]. Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry, 2011, 35(5): 1273-1278.
- [5] Crump C, Winkleby MA, Sundquist K, et al. Comorbidities and mortality in persons with schizophrenia: a Swedish national cohort study[J]. Am J Psychiatry, 2013, 170(3): 324-333.
- [6] Belanoff JK, Blasay CM, Clark RD, et al. Selective glucocorticoid receptor (type II) antagonists prevent weight gain caused by olanzapine in rats[J]. European J Pharmacol, 2011, 655(1/2/3): 117-120.
- [7] Arjona AA, Zhang SX, Adamson B, et al. An animal model of antipsychotic-induced weight gain[J]. Behav Brain Res, 2004, 152(1): 121-127.
- [8] Want EJ, Wilson ID, Gika H, et al. Global metabolic profiling procedures for urine using UPLC-MS[J]. Nat Protoc, 2010, 5(6): 1005-1018.
- [9] Correll CU, Joffe BI, Rosen LM, et al. Cardiovascular and cerebrovascular risk factors and events associated with second-generation antipsychotic compared to antidepressant use in a non-elderly adult sample: results from a claims-based inception cohort study[J]. World Psychiatry, 2015, 14(1): 56-63.
- [10] Hirsch L, Yang J, Bresee L, et al. Second-generation antipsychotics and metabolic side effects: a systematic review of population-based studies[J]. Drug Saf, 2017, 40(9): 771-781.
- [11] Ferslew BC, Xie G, Johnston CK, et al. Altered bile acid metabolome in patients with nonalcoholic steatohepatitis[J]. Dig Dis Sci, 2015, 60(11): 3318-3328.
- [12] Sonne DP, van Nierop FS, Kulik W, et al. Postprandial plasma concentrations of individual bile acids and FGF-19 in patients with type 2 diabetes[J]. J Clin Endocrinol Metab, 2016, 101(8): 3002-3009.
- [13] Wewalka M, Patti ME, Barbato C, et al. Fasting serum taurine-conjugated bile acids are elevated in type 2 diabetes and do not change with intensification of insulin[J]. J Clin Endocrinol Metab, 2014, 99(4): 1442-1451.
- [14] Chavez-Talavera O, Tailleux A, Lefebvre P, et al. Bile acid control of metabolism and inflammation in obesity, type 2 diabetes, dyslipidemia, and nonalcoholic fatty liver disease[J]. Gastroenterology, 2017, 152(7): 1679-1694.e3.

[收稿日期] 2019-02-18

[本文编辑] 邵碧云

## 高峰高原学科建设计划

### 临床医学

在继续保持临床医学国内第一的基础上，聚集一批高端创新人才，形成高水平“专职科研人员”队伍和“临床研究型医师”队伍，引领学科走向国际前沿；打造临床研究支撑平台，大力支持临床研究的开展，通过学科“整合”“交叉”“协同”，激发学科创新活力，不断提高学科临床研究能力、成果转化能力、协同创新能力；产生一批高质量研究成果，提升学科国内外学术影响力，产生一批临床医疗产品及临床诊疗指南，提高学科服务社会能力。在现有基础上争取更多二级、三级学科或研究方向居于世界领先水平，尽快缩小与世界一流标杆学科之间的差距，跻身世界一流学科。



医学院东院

