

论著 · 基础研究

## 二甲双胍对奥氮平灌胃大鼠胰岛素抵抗的改善作用

石佳丽<sup>1</sup>, 张 蕾<sup>1</sup>, 乔 颖<sup>1#</sup>, 沈一峰<sup>1</sup>, 李华芳<sup>1,2#</sup>

1. 上海交通大学医学院附属精神卫生中心, 上海 200030; 2. 上海市重性精神病重点实验室, 上海 200030

**[摘要]** 目的·探讨二甲双胍对奥氮平灌胃大鼠胰岛素抵抗相关代谢参数的改善作用。**方法**·将30只雌性SD大鼠随机分为二甲双胍干预组、奥氮平组和生理盐水对照组。第1~6周,前2组给5 mg/(kg·d)奥氮平、第3组给等量生理盐水进行灌胃。第7周开始,干预组合用二甲双胍500 mg/(kg·d),奥氮平组合用等量生理盐水,继续灌胃4周。6周末及10周末评估腹腔葡萄糖耐量和胰岛素抵抗指数。**结果**·6周末,干预组及奥氮平组腹腔葡萄糖耐量曲线下面积( $P=0.040$ )、胰岛素抵抗指数( $P=0.000$ )显著高于对照组。10周末时,干预组糖耐量( $P=0.015$ )及胰岛素抵抗指数明显低于奥氮平组( $P=0.001$ )。**结论**·二甲双胍治疗可以纠正奥氮平引起的糖耐量受损,部分改善胰岛素抵抗。

**[关键词]** 奥氮平; 二甲双胍; 胰岛素抵抗; 糖耐量

[DOI] 10.3969/j.issn.1674-8115.2017.08.003 [中图分类号] R587.1; R749 [文献标志码] A

### Ameliorative effect of metformin on insulin resistance induced by olanzapine gavage in rats

SHI Jia-li<sup>1</sup>, ZHANG Lei<sup>1</sup>, QIAO Ying<sup>1#</sup>, SHEN Yi-feng<sup>1</sup>, LI Hua-fang<sup>1,2#</sup>

1. Mental Health Center, Shanghai Jiao Tong University School of Medicine, Shanghai 200030, China; 2. Shanghai Key Laboratory of Severe Mental Illness, Shanghai 200030, China

**[Abstract]** **Objective**·To investigate the effect of metformin on insulin resistance (IR)-related metabolic parameters in olanzapine-bearing rats.  
**Methods**·Thirty female SD rats were randomly divided into metformin intervention group, olanzapine group and control group. During the first 6 weeks, 5 mg / (kg·d) olanzapine was given to the two test groups . The control group was given the same amount of saline. From the 7th week, the intervention group began to combine with metformin 500 mg / (kg·d), while the olanzapine group combined with the same amount of saline, continuing for 4 weeks. At the end of 6th week and 10th week, intraperitoneal glucose tolerance and homeostasis model assessment IR index were assessed. **Results**·The area under the glucose tolerance curve ( $P=0.040$ ) and the IR index ( $P=0.000$ ) were significantly higher for the intervention group and the olanzapine group than the control group at the end of 6th week. At the 10th weekend, the glucose tolerance ( $P=0.015$ ) and IR index in the intervention group were significantly lower than those in the olanzapine group ( $P=0.001$ ). **Conclusion**·Metformin may rectify the impaired glucose tolerance and improve IR induced by olanzapine partly.

**[Key words]** olanzapine; metformin; insulin resistance; glucose tolerance

非典型抗精神病药物由于其强效抗精神病作用、较少锥体外系不良反应而成为临幊上精神分裂症治疗的一线用药,然而它们却极易引起以胰岛素抵抗(insulin resistance, IR)为核心的代谢综合征<sup>[1]</sup>,尤其是奥氮平。尽管有研究表明奥氮平在控制患者精神病性症状、降低再入院率方面优势明显<sup>[2]</sup>,但与其他抗精神病药物相比,它却更易引起体重增加、血糖/血脂异常等代谢紊乱<sup>[3]</sup>。临幊上通常是在患者出现这些不良反应后进行对症处理,如抗精神病药物减量、更换抗精神病药或联合其他药物治疗等<sup>[4]</sup>。二甲双胍在减轻体重、改善血糖方面的作用突出<sup>[4-5]</sup>。

然而,有关使用奥氮平出现IR等代谢紊乱后联合二甲双胍治疗的研究较少,尤其是这方面的基础研究,目前还未见报道。因此本研究通过动物实验探讨二甲双胍对奥氮平灌胃所致的大鼠IR相关代谢指标的改善作用。

## 1 材料与方法

### 1.1 药品及主要仪器

盐酸二甲双胍片(批号:H200223370),中美上海施

[基金项目]上海市科学技术委员会科研计划项目(13ZR1435800);上海交通大学医学院转化医学协同创新中心课题(TM201506)(Shanghai Committee of Science and Technology Research Project, 13ZR1435800; Translational Medicine Collaborative Innovation Center of Shanghai Jiao Tong University School of Medicine Project, TM201506)。

[作者简介]石佳丽(1991—),女,硕士生;电子信箱:17746530746@163.com。

[通信作者]李华芳,电子信箱:lhh\_5@163.com。乔颖,电子信箱:qiaoying\_1978@aliyun.com。#为共同通信作者。



贵宝制药有限公司生产。奥氮平片(批号:H20150142),印度瑞迪博士实验室有限公司生产。所用主要仪器包括贝克曼库尔特全自动生化分析仪、半自动酶标仪、快速血糖测定仪(美国强生ONETOUCH稳豪型血糖仪)。

## 1.2 动物及分组

7周龄清洁级雌性(雌性大鼠在抗精神病药引起的代谢紊乱的研究中表现更稳定<sup>[6-7]</sup>)SD大鼠共30只,购自中国科学院上海史莱克动物实验中心;生产许可证号:SCXK(沪)2007-0005;使用许可证号:SYXK(沪)2013-0050。大鼠饲养于上海交通大学医学院实验动物中心屏障环境中,按照12 h/12 h的昼夜节律,温度24~26℃,相对湿度为55%~60%。大鼠先适应性饲养1周,自由进食普通饲料和饮水。所有操作都遵守上海交通大学医学院伦理委员会规定。

适应期结束后,采用随机数字表法将大鼠根据体质量分成3组:二甲双胍干预组(以下简称干预组)、奥氮平组及生理盐水对照组(以下简称对照组)各10只。干预组、奥氮平组大鼠均按5 mg/(kg·d)进行6周的奥氮平灌胃处理;此剂量根据临床D2受体占有率换算而得<sup>[8]</sup>,有研究<sup>[9]</sup>显示该剂量奥氮平所致的代谢紊乱更明显。对照组给予等量溶解奥氮平片的溶剂即生理盐水。所有大鼠均按照1 mL/kg的液体体积进行灌胃。从第7周开始,干预组合用500 mg/(kg·d)的二甲双胍;该剂量参照以往相关的动物研究而选择<sup>[10]</sup>。奥氮平组则合用等量生理盐水,继续灌胃4周。每周称大鼠体质量。在第3、6、10周末评估腹腔葡萄糖耐量(intraperitoneal glucose tolerance test, IGTT),第6及10周末评估稳态模型评估的胰岛素抵抗指数(homeostasis model assessment insulin resistance index, HOMA-IR)。在基线,第3、6、10周末上午8时进行大鼠空腹采血和糖脂相关指标的测定。所有大鼠最后采用过量二氧化碳麻醉法进行安乐死。

## 1.3 IR相关代谢指标及检测方法

**1.3.1 HOMA-IR** HOMA-IR=FBG×FINS/22.5<sup>[11]</sup>(FINS即fasting insulin,为空腹血浆胰岛素浓度,单位μU/mL;FBG为空腹血糖,单位mmol/L)。高胰岛素-正糖钳夹试验是判断外周IR的金标准,但由于其费用昂贵、采血次数过多而难以推广应用。HOMA-IR简单、实用,与钳夹试验的相关性良好,此前已在雌性SD大鼠中得到验证<sup>[12]</sup>。因此本研究选择HOMA-IR作为IR评价的指标。

**1.3.2 IGTT** 大鼠隔夜禁食15 h,不禁水,用毛巾包裹大鼠以减少大鼠应激反应。取0 min血测定血糖,按2 g/kg

腹腔注射20%葡萄糖。每30 min取大鼠尾尖血,使用快速血糖测定仪测定血糖值。计算血糖曲线下面积(area under the curve, AUC)。 $AUC = (BG_0 + BG_{30}) \times 15/60 + (BG_{30} + BG_{60}) \times 15/60 + (BG_{60} + BG_{120}) \times 30/60$ ( $BG_0$ 即0 min的血糖值,以此类推)。

**1.3.3 血生化指标** 在第6及第10周末选取各组实验动物,禁食12 h,不禁水。次日清晨使用氯胺酮按照100 mg/kg腹腔注射麻醉后进行心脏采血,EDTA管抗凝,然后在4℃条件下按3 000×g离心5 min,-80℃冰箱保存。用贝克曼库尔特全自动生化分析仪测定总胆固醇(total cholesterol, TC)、三酰甘油(triacylglyceride, TAG)、低密度脂蛋白(low density lipoprotein cholesterol, LDL)、高密度脂蛋白(high density lipoprotein cholesterol, HDL)的浓度。FINS浓度采用ELISA试剂盒(Crystal Chem公司生产)进行检测。相关操作步骤按试剂盒说明书进行。

## 1.4 统计学分析

使用SPSS 22.0统计软件包作为统计工具。定量数据以 $\bar{x} \pm s$ 表示,2组间比较采用t检验,多组间比较采用单因素方差分析,组间多重比较采用LSD检验,治疗前后比较采用配对t检验,每周体质量及IGTT的数据采用重复测量方差分析。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

## 2 结果

### 2.1 二甲双胍干预前后HOMA-IR的比较

在第6周末,FBG、FINS及HOMA-IR的水平前2组均显著高于基线期水平,且与对照组相比,差异具有统计学意义(组间 $P=0.040$ ;干预组vs奥氮平组, $P=0.964$ ),表明6周的奥氮平灌胃导致SD大鼠出现了IR现象。相反,在第10周末,干预组的FBG( $t=-3.638$ , $P=0.002$ )、FINS( $t=-1.427$ , $P=0.171$ )及HOMA-IR( $t=-4.783$ , $P=0.000$ )比奥氮平组均有所降低(表1)。

### 2.2 第3、6、10周末IGTT的变化

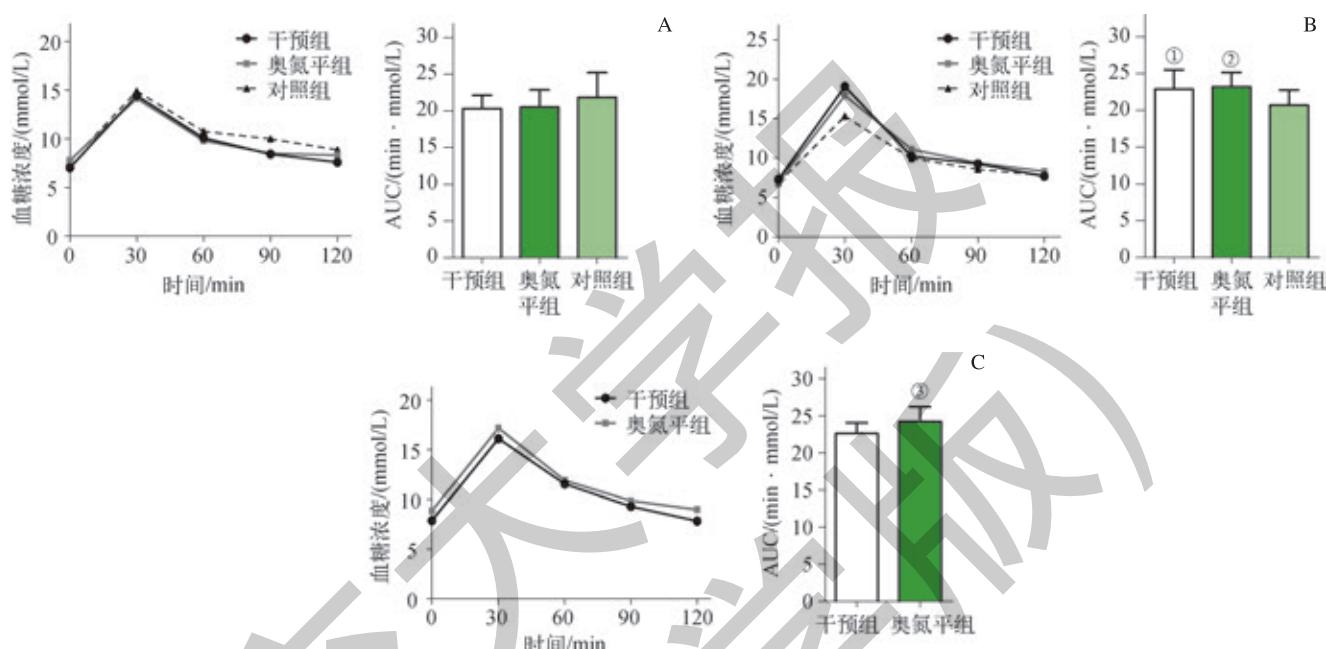
第3周末3组大鼠的IGTT及AUC无显著性差异( $F=1.578$ , $P=0.225$ )(图1A)。而第6周末时干预组及奥氮平组大鼠的IGTT与对照组相比差异显著( $F=3.632$ , $P=0.040$ ),干预组和奥氮平组差异无统计学意义( $P=0.964$ )(图1B),表明第6周末时使用奥氮平的2组大鼠糖耐量明显受损。而经过4周联合治疗后,干预组的糖耐量及AUC明显低于6周末,且与奥氮平组相比差异显著( $F=7.216$ , $P=0.015$ )(图1C)。



表1 基线、6周末及10周末各组大鼠FBG、FINS及HOMA-IR的变化(n=10)  
Tab 1 Changes in FBG, FINS and HOMA-IR between groups at baseline, 6<sup>th</sup> weekend, 10<sup>th</sup> weekend (n=10)

分组	基线			6周末			10周末		
	FBG/(mmol/L)	FINS/(μU/mL)	HOMA-IR	FBG/(mmol/L)	FINS/(μU/mL)	HOMA-IR	FBG/(mmol/L)	FINS/(μU/mL)	HOMA-IR
干预组	6.97±0.61	5.45±1.38	1.69±0.47	10.77±1.19 <sup>①</sup>	10.59±1.12 <sup>①</sup>	5.04±0.50 <sup>③</sup>	7.87±0.54	7.73±1.88	2.68±0.56
奥氮平组	7.34±0.82	5.44±1.02	1.77±0.38	10.70±1.04 <sup>②</sup>	10.28±2.94 <sup>③</sup>	4.93±1.72 <sup>③</sup>	8.86±0.67 <sup>④</sup>	9.81±4.21	4.21±0.85 <sup>⑤</sup>
对照组	7.42±0.75	5.65±0.72	1.78±0.40	9.19±0.98	5.41±1.63	2.21±0.73	—	—	—

注: <sup>①</sup>P=0.003, <sup>②</sup>P=0.004, <sup>③</sup>P=0.000, 与基线水平相比; <sup>④</sup>P=0.000, <sup>⑤</sup>P=0.001, 与干预组相比。



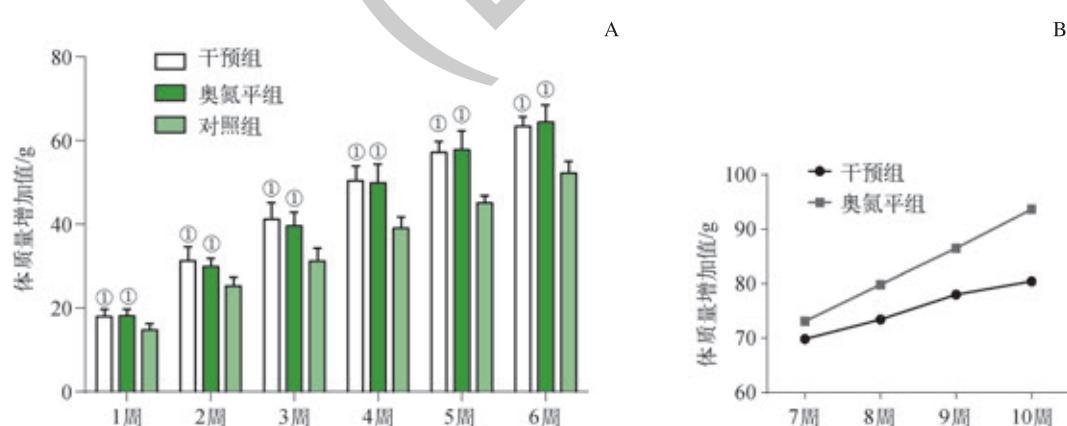
注: <sup>①</sup>P=0.029, <sup>②</sup>P=0.026, 与基线水平相比; <sup>③</sup>P=0.015, 与干预组相比。

图1 3周末(A)、6周末(B)及10周末(C)各组大鼠糖耐量及其AUC  
Fig 1 IGTT and AUC of groups at the end of 3<sup>rd</sup>, 6<sup>th</sup> and 10<sup>th</sup> week

### 2.3 各组体质量比较

从第1周末开始奥氮平灌胃的2组大鼠体质量与对照组相比, 差异均有统计学意义( $P<0.05$ ), 表明奥氮平导致大

鼠体质量显著增加; 奥氮平给药组组间差异无统计学意义。自第7周起, SD大鼠的体质量仍增加, 干预组的体质量增加量低于奥氮平组, 但差异无统计学意义(图2)。



注: <sup>①</sup>P=0.000, 与对照组相比。

图2 二甲双胍给药前(A)和给药后(B)各组大鼠体质量变化  
Fig 2 Body weight change of groups before (A) and after (B) metformin treatment



## 2.4 二甲双胍干预前后血脂水平的比较

第6周末, 干预组和奥氮平组的TC、LDL浓度均显著高于对照组(均P<0.05), HDL、TAG 3组间差异均无

统计学意义(均P>0.05)。而在联合二甲双胍干预后, 干预组和奥氮平组2组各项指标差异均无统计学意义(均P>0.05)(表2)。

表2 二甲双胍干预前后各组大鼠血脂变化(mmol/L)

Tab 2 Changes in blood lipid levels before and after the intervention of metformin (mmol/L)

分组	第6周末				第10周末			
	TC	TAG	HDL	LDL	TC	TAG	HDL	LDL
干预组	1.27±0.17 <sup>①</sup>	0.51±0.35	0.74±0.13	0.25±0.65 <sup>③</sup>	1.26±0.26	0.42±0.26	0.74±0.16	0.18±0.04
奥氮平组	1.26±0.22 <sup>②</sup>	0.41±0.22	0.76±0.12	0.23±0.07 <sup>④</sup>	1.18±0.30	0.32±0.16	0.74±0.19	0.17±0.06
对照组	1.03±0.10	0.43±0.16	0.71±0.06	0.17±0.06	—	—	—	—

注: <sup>①</sup>P=0.003, <sup>②</sup>P=0.004, <sup>③</sup>P=0.008, <sup>④</sup>P=0.008, 与对照组比较。

## 3 讨论

胰岛素是调节糖和脂质代谢的核心激素。IR通常被定义为胰岛素维持正常葡萄糖代谢的能力受损, 最初表现为更高水平的循环胰岛素, 是肥胖及其对代谢和心血管疾病不利影响间联系的关键调节因子<sup>[13]</sup>。使用奥氮平的患者出现代谢综合征的主要原因与IR密切相关<sup>[14-15]</sup>。尽管以往的临床meta分析表明, 二甲双胍能够显著减轻抗精神病药物引起的体质量增加<sup>[5, 16]</sup>, 动物模型上也得到了一致的结果<sup>[17-18]</sup>, 但目前仅有少数几篇动物研究<sup>[13, 18-21]</sup>表明二甲双胍具有改善代谢紊乱的作用, 并且它们都是急性奥氮平给药后(数小时)立即进行二甲双胍干预或者一开始就合用二甲双胍的研究, 而关于奥氮平用药致大鼠出现IR后再进行二甲双胍干预治疗的研究还未见报道。因此, 本研究通过对SD大鼠进行为期6周的奥氮平灌胃给药, 模拟临幊上患者出现代谢紊乱的现象, 从而探讨此后合用二甲双胍对其相关代谢指标的改善作用。同时, 该研究也为进一步探究奥氮平诱导代谢紊乱的机制提供前期基础。

本研究中, 3周末各组大鼠的IGTT及AUC无显著性差异, 而6周末奥氮平喂养的2组大鼠糖耐量明显受损, 这与此前的动物研究结论相一致<sup>[22]</sup>, 也与临幊上长期(1年及以上)使用奥氮平患者更易发生代谢紊乱的现象相符合<sup>[23]</sup>。HOMA-IR主要是反映空腹状态下胰岛素敏感性的指标, 我们采用这一稳态模型评估指标发现, 6周的奥氮平灌胃导致SD大鼠出现了IR现象; Smith等<sup>[24]</sup>关于6周奥氮平给药导致IR的研究也有相似的结果。本研究发现, 联用二甲双胍4周后大鼠体内糖耐量受损、IR现象得到了明显纠正, 其AUC面积及HOMA-IR明显低于继续用奥氮平灌胃组。但需注意的是, 二甲双胍并未完全改善IR(干预组HOMA-IR较6周末改善47%)。

2个原因可能与二甲双胍为何只能部分改善代谢紊乱

有关。首先, 可能是奥氮平导致IR的复杂机制本身所造成的。奥氮平引起的IR涉及很多不同的代谢通路, 如磷酸腺苷活化蛋白激酶(adenosine monophosphate activated protein kinase, AMPK)通路<sup>[25]</sup>、mTOR通路<sup>[26]</sup>、PI3K通路<sup>[27]</sup>等, 其中AMPK通路被认为是与二甲双胍作用共同的代谢通路<sup>[20]</sup>, 因此二甲双胍改善奥氮平引起的代谢紊乱可能通过AMPK通路部分完成。其次, 二甲双胍能够减少葡萄糖的生成但它并不影响外周组织对糖的利用<sup>[21]</sup>。此外, 我们发现6周奥氮平给药后大鼠的血TC、LDL水平显著升高, 但经过4周二甲双胍的联合治疗, 其脂类代谢紊乱并未改善。而2016年Wu等<sup>[28]</sup>首次就二甲双胍对抗精神病药物(包括奥氮平)所致首发精神分裂症患者的研究发现, 经过24周联合二甲双胍治疗不仅能够控制体质量、减轻IR, 也能降低血LDL、TC、TAG, 增加HDL的水平。动物研究中, Adeneye等<sup>[19]</sup>发现二甲双胍能够改善利培酮用药的大鼠体内TAG和TC的浓度。我们的结论与这些研究的结果不一致, 可能是实验设计中二甲双胍的给药剂量、方式及给药时间的不同造成的。本研究主要模拟临幊上出现代谢紊乱较长时间后联合二甲双胍的改善作用, 因此选取二甲双胍500mg/(kg·d)且给药4周的探索方式。总体来说, 这些结果也需要在以后的临幊研究中进一步验证。

本研究并未设置多个研究时间点, 因此不能更细致深入地纵向观察糖脂代谢指标在二甲双胍干预前后随时间的改变情况。未来的研究中, 我们将进一步增加采血及测定的时间点评估二甲双胍的作用及其与用药时间的相关关系。并且, 在后续的研究中我们将采用代谢组学的技术手段在现有的现象学研究基础上进一步探索奥氮平诱导IR的机制。

综上, 奥氮平致SD大鼠发生IR后二甲双胍的干预治疗仍可改善大鼠的体质量增加, 减轻糖耐量受损程度, 部分改善IR。

## 参·考·文·献

- [1] Gupta A, Dadheech G, Yadav D, et al. Metabolic issues in schizophrenic patients receiving antipsychotic treatment[J]. Indian J Clin Biochem, 2014, 29(2): 196-201.
- [2] Lieberman JA, Stroup TS, McEvoy JP, et al. Effectiveness of anti-psychotic drugs in patients with chronic schizophrenia[J]. N Engl J Med, 2005, 353: 1209-1223.
- [3] Leucht S, Cipriani A, Spinelli L, et al. Comparative efficacy and tolerability of 15 antipsychotic drugs in schizophrenia: a multiple-treatments meta-analysis[J]. Lancet, 2013, 382(9896): 951-962.
- [4] Faulkner G, Cohn TA. Pharmacologic and nonpharmacologic strategies for weight gain and metabolic disturbance in patients treated with antipsychotic medications[J]. Can J Psychiatry, 2006, 51(8): 502-511.
- [5] Zheng W, Li XB, Tang YL, et al. Metformin for weight gain and metabolic abnormalities associated with antipsychotic treatment: meta-analysis of randomized placebo-controlled trials[J]. J Clin Psychopharmacol, 2015, 35(5): 499-509.
- [6] Boyda HN, Tse L, Procyshyn RM, et al. Preclinical models of antipsychotic drug-induced metabolic side effects[J]. Trends Pharmacol Sci, 2010, 31(10): 484-497.
- [7] Zhang Q, He M, Deng C, et al. Effects of olanzapine on the elevation of macrophage infiltration and pro-inflammatory cytokine expression in female rats[J]. J Psychopharmacol, 2014, 28(12): 1161-1169.
- [8] Kapur S, Mamo D. Half a century of antipsychotics and still a central role for dopamine D 2 receptors[J]. Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry, 2003, 27(7): 1081-1090.
- [9] Fell MJ, Marshall KM, Williams J, et al. Effects of the atypical antipsychotic olanzapine on reproductive function and weight gain in female rats[J]. J Psychopharmacol, 2004, 18(2): 149-155.
- [10] Boyda HN, Procyshyn RM, Asiri Y, et al. Antidiabetic-drug combination treatment for glucose intolerance in adult female rats treated acutely with olanzapine[J]. Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry, 2014, 48: 170-176.
- [11] Mather K. Surrogate measures of insulin resistance: of rats, mice, and men[J]. Am J Physiol Endocrinol Metab, 2009, 296(2): E398-E399.
- [12] Cacho J, Sevillano J, de Castro J, et al. Validation of simple indexes to assess insulin sensitivity during pregnancy in Wistar and Sprague-Dawley rats[J]. Am J Physiol Endocrinol Metab, 2008, 295(5): E1269-E1276.
- [13] Lotta LA, Gulati P, Day FR, et al. Integrative genomic analysis implicates limited peripheral adipose storage capacity in the pathogenesis of human insulin resistance[J]. Nat Genet, 2016, 49(1): 17-26.
- [14] Alghamdi F, Guo M, Abdulkhalek S, et al. A novel insulin receptor-signaling platform and its link to insulin resistance and type 2 diabetes[J]. Cell Signal, 2014, 26(6): 1355-1368.
- [15] Wu RR, Zhang FY, Gao KM, et al. Metformin treatment of antipsychotic-induced dyslipidemia: an analysis of two randomized, placebo-controlled trials[J]. Mol Psychiatry, 2016, 21(11): 1537-1544.
- [16] Praharaj SK, Jana AK, Goyal N, et al. Metformin for olanzapine-induced weight gain: a systematic review and meta-analysis[J]. Br J Clin Pharmacol, 2011, 71(3): 377-382.
- [17] Hu Y, Young AJ, Ehli EA, et al. Metformin and berberine prevent olanzapine-induced weight gain in rats[J]. Plos One, 2014, 9(3): e93310.
- [18] 董介正, 徐莲莲, 刘义, 等. 二甲双胍对奥氮平及喹硫平所致大鼠糖脂代谢紊乱的防治作用 [J]. 中国药理学与毒理学杂志, 2014, 28(3): 362-366.
- [19] Adeneye AA, Agbaje EO, Olagunju JA. Metformin: an effective attenuator of risperidone-induced insulin resistance hyperglycemia and dyslipidemia in rats[J]. Indian J Exp Biol, 2011, 49(5): 332-338.
- [20] Jin CH, Honer WG. Differential effects of 3 classes of antidiabetic drugs on olanzapine-induced glucose dysregulation and insulin resistance in female rats[J]. J Psychiatry Neurosci, 2012, 37(6): 407.
- [21] Remington GJ, Teo C, Wilson V, et al. Metformin attenuates olanzapine-induced hepatic, but not peripheral insulin resistance[J]. J Endocrinol, 2015, 227(2): 71-81.
- [22] 张宏, 龙彬, 钱昀, 等. 奥氮平对糖代谢的影响及其机制探讨 [J]. 精神医学杂志, 2013, 26(5): 348-350.
- [23] Ikram H, Ahmed TM, Hayat A, et al. Association of metabolic syndrome with atypical antipsychotic drug (olanzapine) short term versus long term use[J]. Pak Armed Forces Med J, 2017, 67(1): 25-30.
- [24] Smith GC, Vickers MH, Shepherd PR. Olanzapine effects on body composition, food preference, glucose metabolism and insulin sensitivity in the rat[J]. Arch Physiol Biochem, 2011, 117(4): 241-249.
- [25] Ikegami M, Ikeda H, Ishikawa Y, et al. Olanzapine induces glucose intolerance through the activation of AMPK in the mouse hypothalamus[J]. Eur J Pharmacol, 2013, 718(1): 376-382.
- [26] Schmidt RH, Jokinen JD, Massey VL, et al. Olanzapine activates hepatic mammalian target of rapamycin: new mechanistic insight into metabolic dysregulation with atypical antipsychotic drugs[J]. J Pharmacol Exp Ther, 2013, 347(1): 126-135.
- [27] Engl J, Laimer M, Niederwanger A, et al. Olanzapine impairs glycogen synthesis and insulin signaling in L6 skeletal muscle cells[J]. Mol Psychiatry, 2005, 10(12): 1089-1096.
- [28] Wu RR, Zhang FY, Gao KM, et al. Metformin treatment of antipsychotic-induced dyslipidemia: an analysis of two randomized, placebo-controlled trials[J]. Mol Psychiatry, 2016, 21(11): 1537-1544.

[收稿日期] 2017-05-17

[本文编辑] 邵碧云

## 学术快讯

### 上海交通大学医学院附属第九人民医院周慧芳荣获 第十六届“银蛇奖”一等奖，范先群教授获特别荣誉奖

2017年7月26日，上海市卫生系统第十六届“银蛇奖”颁奖典礼在上海教育电视台隆重举行。上海交通大学医学院附属第九人民医院眼科周慧芳研究员荣获一等奖，范先群教授荣获特别荣誉奖，周慧芳代表获奖者汇报发言。至此，九院共有14位“银蛇奖”及“银蛇奖”提名奖获得者。

“银蛇奖”是上海市卫生系统青年人才最高荣誉奖，由上海市卫生和计划生育委员会、上海市卫生系统青年人才奖励基金会和文汇报社共同设立。28年来，“银蛇奖”获奖者中产生了陈竺、陈国强、孙颖浩、葛均波、宁光、周良辅与张志愿等7位院士。

