【简报】

奥氮平治疗 *IGF2BP2*、*SLC30A8* 基因多态性与精神分裂症血脂生化及免疫指标检测的结果分析

张　琦，徐静文，王奕庆，钱小年，史东风
（上海市民政第三精神卫生中心检验科，上海 200435）

摘要：目的　考察和分析奥氮平治疗人胰岛素样生长因子 2 mRNA 结合蛋白 2（*IGF2BP2*）、溶质载体家族 30 成员 8（*SLC30A8*）基因多态性与精神分裂症患者血脂生化及免疫指标的影响。**方法**　收集我院 2017 年 9 月至 2018 年 4 月收治的精神分裂症患者 105 例为观察组，取同期健康体检者 100 例为对照组。观察组患者给予奥氮平口服治疗。观察组及对照组均进行 *IGF2BP2*、*SLC30A8* 基因分型测定。对观察组患者治疗前及治疗 6 个月后的血脂生化指标及免疫指标进行观察、比较，并统计临床疗效。**结果**　*SLC30A8* 的 rs1326634 位点存在 TT、TC 和 CC 这 3 种基因型，*IGF2BP2* 的 rs4402960 位点存在 TT、TG 和 GG 这 3 种基因型。对照组和观察组的 SLC30A8 的基因型分布差异无统计学意义（$P > 0.05$），与对照组比，观察组 *IGF2BP2* 基因型 TT 例数较多（$P < 0.05$），其中男性 TT 例数较多（$P < 0.05$）。与治疗前比，治疗后 *SLC30A8* 各基因型的总胆固醇（CHOL）和低密度脂蛋白胆固醇（LDL-C）明显升高（$P < 0.05$），高密度脂蛋白胆固醇（HDL-C）明显降低（$P < 0.05$）。与治疗前比，治疗后 *IGF2BP2* 各基因型的三酰甘油（TRIG）、CHOL 和 LDL-C 均有不同程度升高，HDL-C 不同程度降低，*IGF2BP2* 为 TT 型及 GG 型的 LDL-C 升高明显（$P < 0.05$），TG 型及 GG 型的 CHOL 升高明显（$P < 0.05$），GG 型的 HDL-C 降低明显（$P < 0.05$）。与治疗前比，治疗后 *SLC30A8* 和 *IGF2BP2* 各基因型的 CD^+3、CD^+8 和 CD^+4/CD^+8 有不同程度升高。**结论**　*IGF2BP2* 是精神分裂症的易感基因，奥氮平可改善患者的临床症状和免疫指标，导致血脂代谢异常，*IGF2BP2* 基因多态是导致患者对奥氮平耐受，血脂代谢异常的原因之一。

关键词：奥氮平；*IGF2BP2*；*SLC30A8*；精神分裂症；生化；免疫
中图分类号：R749；$R971^+.4$　　**文献标志码**：A　　**文章编号**：1672-9188(2018)11-0743-06
DOI：10.13683/j.wph.2018.11.005

Effect of olanzapine on the lipids and immune indexes of *IGF2BP2*, *SLC30A8* gene polymorphism in schizophrenia patients

ZHANG Qi, XU Jing-wen, WANG Yi-qing, QIAN Xiao-nian, SHI Dong-feng
(*Department of Laboratory, Shanghai Civil Administration Third Mental Health Center, Shanghai 200435, China*)

Abstract: ***Objective*** To investigate and analyze the effect of olanzapine on the lipids and immune indexes of *IGF2BP2*, *SLC30A8* gene polymorphism in schizophrenia patients. ***Methods*** A total of 105 schizophrenic patients, who stayed in our hospital from September 2017 to April 2018, were collected as observation group, and other 100 healthy subjects were selected as control group. The observation group was given olanzapine orally. The *IGF2BP2* and *SLC30A8* genotyping in both observation group and control group were performed. The blood lipid biochemical indexes and immune indexes of observation group were observed and compared before treatment and 6 months after treatment, and the clinical efficacy was calcu-

收稿日期：2018-07-17；**修回日期**：2018-09-11
作者简介：张　琦，主管检验师，主要从事精神类疾病的相关临床检验工作。
基金项目：上海市民政局局级科研课题资助(3-2-43)。

lated. ***Results*** There were the TT, TC and CC 3 genotypes in rs1326634 of *SLC30A8*, and the TT, TG and GG genotypes in rs4402960 of *IGF2BP2*. The genotypes of *SLC30A8* in 2 groups were not significant difference ($P>0.05$). Compared with control group, the cases of TT genotypes in *IGF2BP2* in observation group was more ($P<0.05$). Compared with before treatment, the cholesterol (CHOL) and low density lipoprotein cholesterol (LDL-C) of each genotype were significantly increased ($P<0.05$), and the high density lipoprotein cholesterol (HDL-C) was significantly lower ($P<0.05$). Compared with before treatment, the triglyceride (TRIG), CHOL and LDL-C of all genotypes were increased, and the HDL-C was decreased. Compared with before treatment, the TT and GG-type's LDL were increased significantly ($P<0.05$), the TG and GG type's CHOL were increased significantly ($P<0.05$), the GG-type's HDL-C was decreased significantly after treatment ($P<0.05$). Compared with before treatment, the CD^+3, CD^+8 and CD^+4/CD^+8 of all genotypes were increased after treatment. ***Conclusions The*** *IGF2BP2* is a susceptible gene for schizophrenia. Olanzapine can improve the clinical symptoms and immune parameters of schizophrenia patients. However, the *IGF2BP2* gene polymorphism may leads to olanzapine tolerance, dyslipidemia and poor efficacy.

Key words: olanzapine; *IGF2BP2*; *SLC30A8*; schizophrenia; biochemistry; immunity

精神分裂症是一种常见的、严重的精神疾病，以个性，思维、情感及行为的分裂和不协调为特征，患者饱受疾病的痛苦与折磨，严重者可引发患者自杀，一定程度影响到患者和家庭的生活及情感[1-2]。奥氮平是临床常用的抗精神病药物，可改善大部分患者的精神症状但可引起脂代谢异常及免疫指标变化[3]。少部分患者疗效不确切，也有文献显示奥氮平治疗精神分裂症的有效率低于20%[4]。目前对这些现象尚无相关的解释。全基因组关联研究显示，人胰岛素样生长因子2 mRNA结合蛋白2(*IGF2BP2*)和溶质载体家族30成员8(*SLC30A8*)等基因多态性与精神分裂症易感相关[5-6]，笔者在长期临床实践中发现奥氮平对来自同一家族的患者的疗效存在高度相似性，提示疗效可能与基因多态性有一定的关联，而这方面的研究国内尚未见报道。笔者就上述问题开展研究，现将结果报道如下。

1 资料与方法

1.1 病例选择

收集我院2017年9月至2018年4月起收治并符合《疾病和有关健康问题的国际统计分类》(ICD-10)[7]的精神分裂症诊断标准的精神分裂症患者105例为研究对象。同时，取同期健康体检者100例为对照组。排除标准：①存在心、肝、肾及内分泌疾病史者；②存在分裂情感性精神障碍、广泛性发育障碍、心境障碍或酒药依赖史者；③处于哺乳期或妊娠期者；④对奥氮平存在过敏史者或难以耐受本课题受试药物者；⑤资料不全未完成研究者；⑥对照组无家族精神病史。本课题获得受试者和家属或监护人签署的知情同意书。

1.2 研究方法

所有精神分裂症患者归为观察组，均接受奥氮平片（商品名：奥兰之，印度瑞迪博士实验室有限公司生产，规格：5 mg/片，生产批号：170601）口服，每次5 mg，一日1次，7 d内逐渐增加服用剂量至一日15 mg，必要时也可根据病情调整剂量，最高不得超过一日20 mg，连续给药6个月。当发生急性肌张力障碍，肌注东莨菪碱0.3 mg/次；当睡眠障碍时，间歇性应用苯二氮䓬类药物。禁止患者联用其他抗精神病药物、心境稳定剂或抗抑郁药物，禁用电休克治疗。对照组患者不给予任何药物治疗。

观察组及对照组均进行*IGF2BP2*、*SLC30A8*基因多态性检测。观察所有精神分裂症患者在接受治疗前及接受治疗6个月后血脂生化指标及免疫指标变化情况，统计临床疗效。

1.3 *IGF2BP2*、*SLC30A8*基因多态性检测

1.3.1 DNA提取

采用PromegaDNA纯化试剂盒提取抗凝外周血的基因组DNA，应用核酸蛋白分析仪（贝克曼

DU640）测量波长分别为 260 nm 与 280 nm 吸光值，评估基因组 DNA 的浓度与纯度，采用 1×TE 缓冲液将 DNA 稀释成 50 mg/L。

1.3.2 引物设计与合成

搜索 http//www.ncbi.ulm.nih.gov/sNP 的 *IGF2BP2* 与 *SLC30A8* 基因的 DNA 序列，设计 SNP 位点的上下游引物，序列可参见表 1。

表 1　*IGF2BP2*、*SLC30A8* 基因序列

Table 1　*IGF2BP2, SLC30A8* gene sequence

基因	序列
IGF2BP2	上游：5'-CCTAGGAATGCCAGACTCCA-3'
	下游：5'-GGGAAACTGACGGTGTGACT-3'
SLC30A8	上游：5'-TGGAACCCTGGTATTCAAGATT-3'
	下游：5'-TATCTGTGGCATGTTTGCATACACAATCAGTATTT-3'

1.3.3 PCR 扩增

反应体系为 20 μl：10×PCR Buffer 2.0 μl ＋ dNTP 0.8 μl ＋ Primer F1.0 μl ＋ Primer R1.0 μl ＋ TaqE 0.8 μl ＋基因组 DNA1.5 μl，采用灭菌水定容至 20 μl。扩增条件：95 ℃ 5 s；95 ℃ 45 s，60 ℃ 45 s，72 ℃ 45 s，循环 5 次；95 ℃ 45 s，58 ℃ 45 s，72 ℃ 45 s，循环 5 次；95 ℃ 45 s，56 ℃ 45 s，72 ℃ 45 s，循环 30 次；72 ℃ 10 s，结束。取 PCR 扩增产物 5 μl，采用 1.5% 琼脂糖凝胶电泳，以 DL2000DNAMarker 为分子量标准，采用凝胶成像系统分析。

1.3.4 限制性内切酶消化 PCR 产物

反应体系包括 PCR 扩增产物 15.0 μl ＋ BSA 0.2 μl ＋限制性内切酶 Mspl(rs13266634) 或 Dral (rs4402960) 1.0 μl，用灭菌水定容至 20 μl，37 ℃孵育 12 h，琼脂糖凝胶电泳分离酶切产物，判断基因型。

1.4 观察指标及疗效

1.4.1 血脂生化指标

采用全自动生化仪（日立 7180）检测所有患者治疗前及治疗 6 个月后空腹外周血的三酰甘油（TRIG）、总胆固醇（CHOL）、低密度脂蛋白胆固醇（LDL-C）和高密度脂蛋白胆固醇（HDL-C）。

1.4.2 免疫指标

采用流式细胞仪检测（贝克曼库尔特 DxFLEX）所有患者治疗前及治疗 6 个月后空腹外周血 CD^+3、CD^+4 和 CD^+8，并计算 CD^+4/CD^+8。

1.4.3 临床疗效

在治疗前和治疗后 6 个月时评定所有患者的精神分裂症阳性和阴性症状量表（PANSS）。PANSS 减分率＝（治疗前得分－治疗后得分）/（治疗前得分－30）×100%。PANSS 减分率≥ 75% 为痊愈，25% ≤ PANSS 减分率＜ 75% 为进步，＜ 25% 为无效。总有效率＝（痊愈例数＋进步例数）/ 总例数 ×100%。

1.5 统计学处理

所有数据均采用 SPSS13.0 软件进行分析，计量资料以均数 ± 标准差（$\bar{x}\pm s$）表示，组间比较采用 t 检验，计数资料以例或百分比表示，组间比较采用 χ^2 检验，以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 一般资料

观察组及对照组在性别比例、年龄和体质量指数（BMI）方面差异无统计学意义（$P > 0.05$），具有可比性，参见表 2。

表 2　一般资料比较

Table 2　Comparison of baseline characteristics

项目	对照组（n=100）	观察组（n=105）
男女比例（男：女）/例	41：59	43：62
年龄/岁	36.8±5.9	37.1±6.2
BMI/kg·m^{-2}	21.6±1.3	21.9±1.7

2.2 *SLC30A8* 和 *IGF2BP2* 基因的多态分布比较

SLC30A8 的 rs1326634 位点存在 TT、TC 及 CC 3 种基因型，*IGF2BP2* 的 rs4402960 位点存在 TT、TG 及 GG 3 种基因型。对照组和观察组的 *SLC30A8* 的各基因型分布差异无统计学意义（$P > 0.05$）；与对照组比，观察组 *IGF2BP2* 基因型 TT 例数较多（$P < 0.05$），其中男性 TT 例数较多（$P < 0.05$），见表 3、4。

表 3 两组 *SLC30A8* 基因分布比较［*n*(%)］

Table 3 Comparison of *SLC30A8* gene distribution between two groups［*n*(%)］

组别	*SLC30A8*基因型		
	TT	TC	CC
对照组(*n*=100)	35(35.0)	30(30.0)	35(35.0)
男性(*n*=41)	18(43.9)	14(34.1)	9(22.0)
女性(*n*=59)	17(28.8)	16(27.1)	26(44.1)
观察组(*n*=105)	39(37.1)	29(27.6)	37(35.2)
男性(*n*=43)	18(41.9)	11(25.6)	14(32.5)
女性(*n*=62)	21(33.9)	18(29.0)	23(37.1)

表 4 两组的 *IGF2BP2* 基因分布比较［*n*(%)］

Table 4 Comparison of *IGF2BP2* gene distribution between two groups［*n*(%)］

组别	*IGF2BP2* 基因型		
	TT	TG	GG
对照组(*n*=100)	6(6.0)	38(38.0)	56(56.0)
男性(*n*=41)	2(4.9)	20(48.8)	19(46.3)
女性(*n*=59)	4(6.8)	18(30.5)	37(62.7)
观察组(*n*=105)	19(18.1)*	30(28.6)	56(53.3)
男性(*n*=43)	10(23.3)*	14(32.6)	19(44.1)
女性(*n*=62)	9(14.5)	16(25.8)	24(59.7)

与对照组相比，*$P<0.05$

vs control group, *$P<0.05$

2.3 *SLC30A8* 各基因型治疗前后的血脂生化指标的变化

观察组治疗前各基因型的血脂生化指标差异无统计学意义（$P>0.05$）。与治疗前比，治疗后各基因型的 CHOL 和 LDL-C 明显升高（$P<0.05$），HDL-C 明显降低（$P<0.05$），见表 5。

2.4 *IGF2BP2* 各基因型治疗前后的血脂生化指标的变化

观察组治疗前各基因型的血脂生化指标差异无统计学意义（$P>0.05$）。与治疗前比，治疗后各基因型的 TRIG、CHOL 和 LDL-C 均有不同程度的升高，HDL-C 不同程度的降低，其中 TT 型和 GG 型的 LDL-C 升高明显（$P<0.05$），TG 型和 GG 型的 CHOL 升高明显（$P<0.05$），GG 型的 HDL-C 降低明显（$P<0.05$），见表 6。

表 5 *SLC30A8* 各基因型治疗前后的血脂生化指标的变化（$\bar{x}\pm s$，单位：mmol/L）

Table 5 Changes of blood lipid biochemical indexes before and after treatment of different *SLC30A8* genotypes patients（$\bar{x}\pm s$，unit：mmol/L）

组别		TRIG	CHOL	HDL-C	LDL-C
TT	治疗前	0.86±0.25	3.85±0.67	1.52±0.39	2.13±0.54
(*n*=39)	治疗后	0.95±0.32	4.23±0.89#	1.35±0.32#	2.43±0.68#
TC	治疗前	0.87±0.26	3.82±0.69	1.53±0.38	2.15±0.59
(*n*=29)	治疗后	0.96±0.35	4.30±0.86#	1.33±0.35#	2.50±0.69#
CC	治疗前	0.85±0.27	3.89±0.65	1.56±0.37	2.16±0.58
(*n*=37)	治疗后	0.99±0.39	4.25±0.85#	1.36±0.34#	2.49±0.72#

与治疗前相比，#$P<0.05$

vs before treatment, #$P<0.05$

表 6 *IGF2BP2* 各基因型治疗前后的血脂生化指标的变化（$\bar{x}\pm s$，单位：mmol/L）

Table 6 Changes of blood lipid biochemical indexes before and after treatment of different *IGF2BP2* genotypes patients（$\bar{x}\pm s$，unit：mmol/L）

组别		TRIG	CHOL	HDL-C	LDL-C
TT	治疗前	0.85±0.27	4.05±0.68	1.41±0.38	2.29±0.59
(*n*=19)	治疗后	1.06±0.35	4.55±0.79	1.22±0.35	2.76±0.67#
TG	治疗前	0.87±0.29	3.96±0.67	1.52±0.39	2.19±0.57
(*n*=30)	治疗后	1.03±0.32	4.35±0.76#	1.29±0.36	2.51±0.65
GG	治疗前	0.86 ±0.25	3.73±0.64	1.59 ±0.37	2.07±0.53
(*n*=56)	治疗后	0.90±0.39	4.11±0.82#	1.42±0.31#	2.35±0.69#

与治疗前相比，#$P<0.05$

vs before treatment, #$P<0.05$

2.5 *SLC30A8* 各基因型治疗前后的免疫指标的变化

观察组治疗前 *SLC30A8* 各基因型的免疫指标差异无统计学意义（$P>0.05$）。与治疗前比，治疗后 *SLC30A8* 各基因型的 CD^+3、CD^+8 和 CD^+4/CD^+8 均明显升高（$P<0.05$ 或 $P<0.01$），见表 7。

2.6 *IGF2BP2* 各基因型治疗前后的免疫指标的变化

观察组治疗前 *IGF2BP2* 不同基因型免疫指标差异无统计学意义（$P>0.05$）。与治疗前比，治疗后 *IGF2BP2* 分型为 GG 型的 CD^+3、CD^+8 和 CD^+4/CD^+8 明显升高（$P<0.05$ 或 $P<0.01$），TT 型的 CD^+3 升高（$P<0.01$），TG 型的 CD^+3 和 CD^+4/CD^+8 明显升高（$P<0.01$），见表 8。

表 7　*SLC30A8* 各基因型治疗前后的免疫指标的变化
$(\bar{x}\pm s)$

Table 7　Changes of immune indexes before and after treatment of different *SLC30A8* genotypes patients
$(\bar{x}\pm s)$

组别		CD^+3/%	CD^+8/%	CD^+4/CD^+8
TT	治疗前	51.42±6.25	28.34±5.53	1.23±0.28
(n=39)	治疗后	63.59±7.12$^{\#\#}$	30.89±5.56$^{\#}$	1.46±0.34$^{\#\#}$
TC	治疗前	51.36±6.34	28.12±5.12	1.25±0.27
(n=29)	治疗后	62.57±7.16$^{\#\#}$	30.99±5.48$^{\#}$	1.48±0.35$^{\#\#}$
CC	治疗前	51.79±6.84	28.15±5.27	1.26±0.23
(n=37)	治疗后	63.38±7.30$^{\#\#}$	30.95±5.94$^{\#}$	1.43±0.36$^{\#}$

与治疗前相比，$^{\#}P<0.05$，$^{\#\#}P<0.01$
vs before treatment, $^{\#}P<0.05$, $^{\#\#}P<0.01$

表 8　*IGF2BP2* 各基因型治疗前后的免疫指标的变化
$(\bar{x}\pm s)$

Table 8　Changes of immune indexes before and after treatment of different *IGF2BP2* genotypes patients
$(\bar{x}\pm s)$

组别		CD^+3/%	CD^+8/%	CD^+4/CD^+8
TT	治疗前	51.39±5.96	28.26±5.07	1.26±0.29
(n=19)	治疗后	63.78±7.21$^{\#\#}$	30.89±5.24	1.48±0.42
TG	治疗前	51.72±6.23	28.47±5.63	1.24±0.28
(n=30)	治疗后	63.89±7.23$^{\#\#}$	30.57±5.62	1.52±0.39$^{\#\#}$
GG	治疗前	51.48±7.01	28.02±5.31	1.24±0.21
(n=56)	治疗后	62.70±7.13$^{\#\#}$	30.23±5.77$^{\#}$	1.41±0.29$^{\#\#}$

与治疗前相比，$^{\#}P<0.05$，$^{\#\#}P<0.01$
vs before treatment, $^{\#}P<0.05$, $^{\#\#}P<0.01$

2.7　*SLC30A8* 和 *IGF2BP2* 各基因型的疗效

SLC30A8 各基因型的痊愈、进步、无效和总有效等疗效差异无统计意义（$P>0.05$）。相较于 *IGF2BP2* 的其他分型，TT 基因型的痊愈及总有效例数较少（$P<0.05$），无效例数较多（$P<0.05$），见表 9。

表 9　*SLC30A8* 和 *IGF2BP2* 各基因型的疗效［n(%)］

Table 9　Efficacy of different genotypes of *SLC30A8* and *IGF2BP2*［n(%)］

项目	痊愈	进步	无效	总有效
SLC30A8				
TT (n=39)	12 (30.8)	16 (41.0)	11 (28.2)	28 (71.8)
TC (n=29)	10 (34.5)	11 (37.9)	8 (27.6)	21 (72.4)
CC (n=37)	12 (32.5)	12 (32.5)	13 (35.0)	24 (65.0)
IGF2BP2				
TT (n=19)	3 (15.8)$^{\triangle}$	4 (21.1)	12 (63.2)$^{\triangle}$	7 (36.8)$^{\triangle}$
TG (n=30)	13 (43.3)	11 (36.7)	6 (20.0)	24 (80.0)
GG (n=56)	18 (32.1)	24 (42.9)	14 (25.0)	42 (75.0)

与TG、GG型相比，$^{\triangle}P<0.05$
vs TG and GG type, $^{\triangle}P<0.05$

3　讨论

精神分裂症属于严重的致残性精神障碍，人群的患病率为 1%，每年的新发病率为 1%。精神分裂症的治疗目前以药物干预为主，氯氮平和利培酮是经典的抗精神病药物，但有效率往往较低。奥氮平是在氯氮平的基础上经结构改造研发上市的，其药理作用与氯氮平类似，主要是阻断 5- 羟色胺和多巴胺受体达到改善患者精神症状的效果，提高患者的生活质量。研究显示，约 17.0% 经氯氮平或利培酮治疗无效的患者给予奥氮平仍有一定效果[8]，可见奥氮平已成为目前一线治疗精神分裂症的首选药物。即使应用奥氮平治疗的患者也有部分为无效案例，目前尚无对这类无效案例的原因解析的相关报道，但随着人类复杂疾病的全基因组关联研究的问世，越来越多的学者尝试从此获得信息。*IGF2BP2* 与 *SLC30A8* 是精神分裂症研究较多的基因，也存在对这两种基因与代谢相关联的报道[9]。本研究从几方面进行分析：①我院纳入的精神分裂症患者是否存在 *IGF2BP2* 与 *SLC30A8* 基因多态性的情况；②报道显示抗精神药物可引起患者代谢综合征，是否也与基因多态性存在某种关联；③患者接受奥氮平治疗的效果与基因多态性是否相关。

本研究结果显示，与对照组比，精神分裂症患者存在 *IGF2BP2* 与 *SLC30A8* 多种基因型的情况，但存在统计学差异的是 *IGF2BP2* 基因，男性略多。*SLC30A8* 编码的蛋白质产物是锌转运蛋白（ZnT）是 *SLC30* 家族的成员，该基因的编码蛋白是锌转运蛋白 8(ZnT-8)，后者可促进锌离子（Zn^{2+}）自细胞质聚集在胞内胰岛素囊泡中，因此 *SLC30A8* 基因在 Zn^{2+} 介导的胰岛素的成熟与分泌发挥重要作用，这也是 *SLC30A8* 是糖尿病的易感基因的原因[10]。糖

尿病患者存在不同程度的血脂代谢异常的病理改变，虽然本研究排除了糖尿病患者，但结果显示，与*IGF2BP2*基因多态的患者略有不同的，*SLC30A8*的TT型患者TRIG、CHOL和LDL-C略高，HDL-C略低，但该结果提示*SLC30A8*基因多态的精神分裂患者的脂代谢有异常的趋势，与文献报道相似[11]。

所有患者在给予奥氮平前的血脂生化和免疫指标差异均无统计学意义，但给予奥氮平后，免疫指标均有改善，表现在CD^+3、CD^+8和CD^+4/CD^+8明显升高，而血脂生化却存在不同程度的异常，表现在TRIG、CHOL和LDL-C均有不同程度升高，HDL-C不同程度降低，提示奥氮平在改善免疫的同时也影响了代谢，原因可能与奥氮平阻断5-HT-DA受体虽然可明显改善临床症状，但引起食欲增加而上调血脂指标有关[12-13]。进一步从*IGF2BP2*与*SLC30A8*基因多态性角度分析，对于*IGF2BP2*基因多态的患者，与同期患者相比，其血脂异常程度更高，影响这类患者对奥氮平的响应，至少疗效明显降低，且存在统计学意义。

本课题探讨了*SLC30A8*的rs1326634位点及*IGF2BP2*的rs4402960位点多基因型对奥氮平的疗效影响，但两者是否存在基因-基因交互作用尚不明确，与本文纳入的案例较少有关。此外，奥氮平疗效发挥有许多因素干扰，如摄入酒精增加其吸收，吸烟可降低其吸收，同期服用肠胃病治疗药物西咪替丁或抗精神药物卡马西平等均可减慢其疗效发挥，而本次研究时间给药时间较短，上述因素对奥氮平的疗效影响难以忽略，一定程度或影响药效发挥，而研究难以剔除或组间平衡这些因素。

4 结论

综上所述，*IGF2BP2*是精神分裂症的易感基因，奥氮平可改善精神分裂患者的临床症状和免疫指标，并可导致血脂代谢异常，*IGF2BP2*基因多态是患者对奥氮平耐受以及血脂代谢异常的原因之一。

参考文献：

[1] Canty AL, Neumann DL, Shum DHK. Using virtual reality to assess theory of mind subprocesses and error types in early and chronic schizophrenia[J]. Schizophr Res Cogn, 2017, 10: 15-19.

[2] Giraldo-Chica M, Rogers BP, Damon SM, *et al*. Prefrontal-thalamic anatomical connectivity and executive cognitive function in schizophrenia[J]. Biol Psychiatry, 2018, 83(6): 509-517.

[3] Huang M, Yu L, Pan F, *et al*. A randomized, 13-week study assessing the efficacy and metabolic effects of paliperidone palmitate injection and olanzapine in first-episode schizophrenia patients[J]. Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry, 2018, 81: 122-130.

[4] 朱虹, 贾竑晓, 何瑞荣, 等. 奥氮平对精神分裂症患者认知功能和生活质量改善作用及疗效[J]. 中国健康心理学杂志, 2014, 22(10): 1451-1453.

[5] Zhang X, Hui L, Liu Y, *et al*. The type 2 diabetes mellitus susceptibility gene *IGF2BP2* is associated with schizophrenia in a Han Chinese population[J]. J Clin Psychiatry, 2013, 74(4): e287-e292.

[6] Tiwari HK, Patki A, Lieberman J, *et al*. Association of allelic variation in genes mediating aspects of energy homeostasis with weight gain during administration of antipsychotic drugs (CATIE study)[J]. Front Genet, 2011, 1(2): 56-56.

[7] 欧阳菊香, 刘冬生, 陈露诗, 等. 临床诊断与国际疾病分类的对照及应用[J]. 中国卫生统计, 2013, 30(2): 311-311.

[8] Qiao J, Zhang Q, Li M. Long-term impacts of adolescent risperidone treatment on behavioral responsiveness to olanzapine and clozapine in adulthood[J]. Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry, 2014, 48(1): 177-185.

[9] Serdarevic F, Jansen PR, Ghassabian A, *et al*. Association of genetic risk for schizophrenia and bipolar disorder with infant neuromotor development[J]. J Am Med Assoc Psychiatry, 2018, 75(1): 96-98.

[10] Votsi C, Toufexis C, Michailidou K, *et al*. Type 2 diabetes susceptibility in the greek-cypriot population: replication of associations with *TCF7L2, FTO, HHEX, SLC30A8* and *IGF2BP2* polymorphisms[J]. Genes (Basel), 2017, 8(1): E16-E16.

（下转第763页）

物。DD 水平升高反映了体内存在着凝血及纤溶活性增强[13]。研究发现，FIB、DD 含量增加，易发生深静脉血栓[14-16]。由此可见，ALB ＜ 20 g/L 者体内可能存在高凝状态，应引起重视。

4 结论

ALB 水平的变化对肾病综合征患者凝血功能具有影响，早期患者监测凝血功能及血小板指标，具有一定的临床指导意义。

参考文献：

[1] 孙宏伟, 刘云霞, 刘胜阳. 低分子肝素治疗对肾病综合征患者凝血指标、生化指标及临床疗效的影响[J]. 实用临床医药杂志, 2017, 21(3): 32-34.
[2] 陈朝晖. 补肾固精法联合低分子肝素治疗小儿肾病综合征的临床研究[J]. 中国社区医师, 2016, 32(27): 95-96.
[3] 郝世军, 谢卓敏. 补肾固精法联合低分子肝素治疗小儿肾病综合征疗效分析[J]. 辽宁中医杂志, 2014, 21(4): 747-749.
[4] 吴家明. 肾病患者凝血，抗凝血和纤溶指标检测及其临床意义[J]. 临床检验杂志, 2004, 22(6): 346-346.
[5] 朱忠勇. 凝血酶原时间和活化部分凝血酶原时间测定标准化[J]. 检验中华医学杂志, 1998, 22(21): 308-308.
[6] 李世军. 肾病综合征抗凝治疗的时机和药物选择[J]. 肾脏病与透析移植杂志, 2012, 22(5): 453-454.
[7] 陆再英, 钟南山. 内科学[M]. 7 版. 北京: 人民卫生出版社, 2008: 513-513.
[8] 谢晓民, 陈晶. 血小板活化与相关疾病的研究进展[J]. 河北医药, 2012, 34(3): 437-439.
[9] 黄细莲. 血小板相关组织因子的研究进展[J]. 中南大学学报(医学版), 2005, 30(2): 233-235.
[10] Chuang SY, Bai CH, Chen WH, *et al.* Fibrinogen independently predicts the development of ischemic stroke in a Taiwanese population[J]. Stroke, 2009, 40(5): 1578-1584.
[11] Siegerink B, Rosendaal FR, Algra A. Genetic variation in fibrinogen: its relationship to fibrinogen levels and the risk of myocardial infarction and ischemic stroke[J]. J Thromb Haemost, 2009, 7(3): 385-390.
[12] Zhang C, Yao M, Wang X, *et al.* Effect of hypoalbuminemia on the increased serum cholesteryl ester transfer protein concentration in children with idiopathic nephritic syndrome[J]. Clin Biochem, 2007, 40(12): 869-875.
[13] 李守玮. 肾病综合征患者凝血功能检测的结果分析[J]. 临床血液学杂志(输血与检验版), 2011, 24(6): 717-719.
[14] 周振煌, 吴楠. 低分子肝素联合黄芪注射液对原发性肾病综合征患儿的临床疗效[J]. 黑龙江医学, 2014, 38(10): 1186-1187.
[15] 万红, 唐国红, 邹洪. 低分子肝素治疗小儿肾病综合征的临床疗效分析[J]. 临床医学工程, 2014, 21(4): 471-472.
[16] 但刚, 刘媛, 江忠勇. 低分子肝素治疗肾病综合征患者高凝状态的实验室观察[J]. 重庆医学, 2015, 44(14): 1916-1917.

（责任编辑：雷　玲）

（上接第 748 页）

[11] Kowalchuk C, Teo C, Wilson V, *et al*. In male rats, the ability of central insulin to suppress glucose production is impaired by olanzapine, whereas glucose uptake is left intact[J]. J Psychiatry Neurosci, 2017, 42(6): 170092-170092.
[12] 李然然, 黎犁, 吴仁容. 抗精神病药引起的代谢综合征与 *TCF7L2* 和 *SLC30A8* 基因[J]. 国际精神病学杂志, 2015, 42(2): 129-132.
[13] 伍海姗, 赵丽萍, 赵靖平, 等. 抗精神病药引起体重增加的药物基因组学研究进展[J]. 中国新药与临床杂志, 2013, 32(7): 507-512.

（责任编辑：王　佳）