

文章编号 1006-8147(2021)03-0319-03

综述

非典型抗精神病药物导致的代谢紊乱

朱旭,赵双双 综述,李申,李卫东 审校

(天津医科大学基础医学院遗传学系,天津 300070)

摘要 非典型抗精神病药物(AAPD)是目前临床中治疗精神疾病的主要药物,但是,AAPD引起的体重增加(AIWG)已经成为精神疾病治疗过程中所要面临的严峻问题之一。AIWG的分子机制涉及5-羟色胺受体、组胺受体、瘦素和黑素皮质素-4受体等相关靶点或通路,提示导致AIWG的原因可能是多方面的。通过对防治AIWG的药物及其相关药理机制进行介绍,可能为AAPD的临床应用提供理论基础。

关键词 AAPD;AIWG;5-羟色胺受体;组胺受体;黑素皮质素-4受体

中图分类号 R749

文献标志码 A

精神障碍疾病的患病率在世界范围内逐年增加,据估计全世界约1%的人患有精神分裂症^[1]。自1952年以氯丙嗪为代表的第一代抗精神病药物(FGA)问世以来,药物治疗一直是治疗精神病的主要方法。但许多接受FGA治疗的患者反应欠佳,并出现锥体外系症状和迟发性运动障碍。第二代抗精神病药,即目前临床中应用最广的非典型抗精神病药物(AAPD),主要包括奥氮平、氯氮平、利培酮等,较FGA的锥体外系作用轻得多,并对阴性症状和难治性精神分裂症有更好的疗效^[2]。但这类药物也伴随了非常明显的不良反应,如AAPD引起的体重增加(AIWG)、血脂异常、血糖耐受不良等,进一步发展为肥胖、2型糖尿病(T2DM)和心血管疾病。在精神分裂症患者中,体重增加和肥胖是非常普遍的现象,严重影响了患者的服药依从性和生活质量。因此,AIWG成为精神分裂症患者要面临的严峻问题之一。目前对AIWG产生的具体机制仍不完全明确,多认为与5-羟色胺受体(5-HT_{2C})、组胺受体、瘦素和黑素皮质素-4受体(MC4R)等有关。现就AIWG及其相关机制进行综述。

1 AIWG

AAPD的严重不良反应之一就是体重增加。研究显示,约49%的精神分裂症患者和55%的双相障碍患者达到肥胖(WHO定义体重指数 ≥ 30 kg/m²为肥胖),肥胖增加了罹患代谢性疾病、心血管疾病的风险,而这些代谢相关疾病都与致残和致死密切相关。一项荟萃分析总结了超过3 000篇关于AIWG的文献,发现首次发病且未用药的精神分裂症患者

在使用AAPD治疗后,体重平均增加5.3 kg,体重指数平均增加1.86 kg/m²^[3]。其他多项研究均支持此观点^[4-5]。此外,多篇文章表明奥氮平和氯氮平有诱导体重增加的潜力^[4-6]。研究首发患者抗精神病药物治疗前3年的体重增加过程和代谢异常的发生率,发现体重在第1年迅速增加(占总平均体重增加的85%),然后随着时间的推移逐渐稳定^[7]。

体重增加由能量的摄入和消耗决定,当摄入途径不受限制而又缺乏过量的能量消耗时,就会导致脂肪的沉积。能量摄入与消耗都会受到病理状态和药物治疗的影响。多项研究均显示,AIWG与人或动物的食欲和食物摄入量增加紧密相关^[8]。Fountain等^[9]研究表明,在30名健康、体形偏瘦的男性志愿者中,15 d的奥氮平治疗导致每人平均每天多摄入约345 Kcal能量,体重增加2.62 kg,推测AAPD引起的食欲增加导致了精神疾病患者早期的体重增加。儿童和青少年是更易受AAPD影响的群体,AIWG已被公认为是其主要健康问题之一。平均1/7的未成年人在治疗前6-8周内体重增加7%或以上^[9]。另一项针对年轻患者的研究发现,首次使用奥氮平、利培酮、阿立哌唑或喹硫平治疗12周,即可使10%~36%的患者体重从正常变为超重/肥胖状态,且奥氮平诱导了最大的体重增量^[5]。Fountain等^[9]研究发现,奥氮平增加了静息能量消耗,因此实际摄入增量大于通过体重增量推算出的摄入增量,表明AIWG的产生涉及多种原因。

动物模型和细胞实验也显示了AAPD诱导的摄食增加和对脂代谢的影响。Caleb等^[10]研究发现,雌性C57BL/6小鼠长期(6周)暴露于奥氮平导致体重、脂肪质量、摄入量以及能量消耗参数的增加。5-羟色胺2C受体(5-HT_{2C} receptor, 5-HT_{2CR})是一

基金项目 国家自然科学基金青年科学基金(81801323)

作者简介 朱旭(1999-),女,学士在读;通信作者:李申,E-mail:lishen@tmu.edu.cn;李卫东,E-mail:liweidong98@tmu.edu.cn。

种大脑饱腹感因子,在缺乏 5-HT₂CR 的小鼠中,奥氮平诱导的过度进食和体重增加的效应被弱化^[10]。

2 AIWG 的分子机制

2.1 5-羟色胺受体(5-HTR)学说 5-羟色胺又称血清素(serotonin),是中枢神经系统的重要神经递质之一,抗抑郁药如盐酸氟西汀通过提高脑内 5-羟色胺水平而起作用。AAPD 不同于 FGA,对 5-HTR、多巴胺受体、组胺受体(HAR)等多种受体具有高亲和力,并且 AAPD 对 5-HT₂CR 的占有率比多巴胺受体高得多^[11]。Francy 等^[11]用氯氮平处理成熟 3T3-L1 脂肪细胞,发现其脂肪因子表达增强,并且氯氮平对组胺 H₁ 型受体(H₁R)/5-HT₂CR 有抑制作用。AAPD 对 5-HT₂CR 的抑制作用表明其在 AIWG 中的作用,同时 5-羟色胺 2A 受体(5-HT₂A receptor, 5-HT₂AR)也被证明与 AIWG 有关^[12]。氯卡色林作为一种选择性 5-HT₂CR 激动剂,在人类和小鼠中均具有降低摄食量和促进饱感的作用,并被美国食品药品监督管理局批准用于临床肥胖的短期治疗^[1]。Caleb 等^[10]研究显示,奥氮平诱导嗜食是小鼠体重增加的主要原因,而奥氮平对食物摄入量的影响是由 5-HT₂CR 介导的,用氯卡色林治疗奥氮平喂养的小鼠可缓解奥氮平诱导的嗜食症,并改善葡萄糖稳态。5-HT₂CR 基因突变的小鼠则出现嗜食和胰岛素抵抗。5HT₂AR 和 5HT₂CR 单核苷酸多态性也与肥胖、葡萄糖耐受不良和 AIWG 的易感性有关^[1]。

神经肽 Y 是一种强效的促食欲肽,在下丘脑中作为重要的能量平衡和食欲调节因子。弓状核神经肽 Y 神经元是下丘脑神经肽 Y 的主要来源。动物研究表明,弓状核神经肽 Y 过度表达与肥胖相关。有学者提出 AAPD 可通过拮抗 5-HTR 作用引起神经肽 Y 生成增加,从而导致体重增加^[3]。另有研究表明,经利培酮治疗的小鼠弓状核神经肽 Y mRNA 表达显著增加,且 95% 的 5HT₂CR 与神经肽 Y 阳性神经元共定位,通过与氯卡色林共同处理可显著降低由利培酮诱导的神经肽 Y mRNA 表达^[14]。这些结果都为拮抗 5-HT₂CR 导致 AIWG 和代谢综合征提供了证据。

2.2 组胺受体学说 HAR 是调节食物摄入的内源性神经递质之一。HAR 中组胺 H₁ 型受体(H₁R)、组胺 H₃ 型受体(H₃R)位于与食欲控制有关的大脑区域,奥氮平等 AAPD 是有效的 H₁R 拮抗剂,通过拮抗下丘脑 H₁R 的作用刺激食欲和脂肪积累,减少能量消耗而使体重增加^[15]。

通过建立利培酮诱导的雌性幼鼠体重增加的动物模型,Lian 等^[16]发现利培酮显著提高了下丘脑

H₁R、神经肽 Y 的 mRNA 表达,并且 H₁R 和神经肽 Y 水平与利培酮诱导的体重增加和食物摄入相关。表明利培酮通过提高 H₁R 表达,参与食欲和体重的调节。生长激素促分泌素受体 1a(growth hormone secretagogue receptor, GHSR1a)在下丘脑的神经肽 Y 激活中起重要作用^[17]。在下丘脑弓状核中,超过 90% 的神经肽 Y 神经元表达 GHSR1a。奥氮平对 H₁R 的拮抗,抑制了 H₁R 与 GHSR1a 的相互作用,激活了 GHSR1a 下游信号转导,进而增加了下丘脑神经肽 Y,引起食欲增加,是 AIWG 的重要分子机制^[18]。

AAPD 对下丘脑 H₁R 的拮抗作用以时间依赖性方式影响下丘脑组胺能神经元的传递,刺激食欲和脂肪积累,减少能量消耗使体重增加。此外, AAPD 阻断下丘脑 H₁R 也可能通过减少脂肪分解并增加白色脂肪组织中的脂肪生成,参与 AIWG^[15]。H₁R 激动剂可显著抑制奥氮平诱导的下丘脑 AMP 活化蛋白激酶(AMP-activated protein kinase, AMPK)的激活和摄食量增加,并呈剂量依赖性,说明 H₁R-AMPK 信号也在 AIWG 中起重要作用^[19]。

2.3 瘦素和黑素皮质素-4 受体(MC4R) MC4R 基因编码一种在下丘脑高表达的 G 蛋白耦联受体并参与食欲调节,MC4R 基因区域的单核苷酸多态性与肥胖、T2DM 和 AIWG 有关^[20]。靶向干扰 MC4R 会在有高胰岛素血症和高血糖的小鼠中形成迟发性肥胖^[21]。瘦素是一种仅由脂肪组织分泌的肽激素,可以通过下丘脑水平的神经肽网络降低食欲,氯氮平可促进瘦素及其他脂肪因子的分泌和细胞体积增大^[11]。瘦素作用于下丘脑阿片促黑激素皮质素原(POMC)神经元,促进 POMC 生成 α -促黑激素(α -MSH),后者作用于 MC4R 起抑制食欲的作用。 α -MSH 与 MC4R 结合,刺激 MC4R 导致下游效应因子脑源性神经营养因子(BDNF)上调,导致厌食^[22-24]。多项研究证实,在接受 AAPD 治疗的患者中,MC4R 和瘦素的单核苷酸多态性与 AIWG 有相关趋势。MC4R 也与 BDNF 相互作用。BDNF 的 rs1519480 也与体重增加相关^[25]。有研究对成年雄性大鼠腹腔内分别注射奥氮平、氯丙嗪和氟哌啶醇,发现下丘脑中 MC4R mRNA 和蛋白质水平均提高^[26]。

瘦素还可以刺激脂肪分解代谢,抑制脂肪细胞的脂质合成。但在肥胖人群中存在高瘦素血症现象,即瘦素抵抗。一项荟萃分析显示,在奥氮平、氯氮平和喹硫平的治疗中瘦素水平中度升高,而氟哌啶醇和利培酮表现出轻度的瘦素水平升高,并且在所有的研究中,体重指数的变化与瘦素水平增加显著相关^[27]。但 AAPD 影响瘦素水平的变化是通过 AIWG

而间接作用还是一种对组织的直接效应尚无定论,两种观点均有相关证据支持^[11]。

3 有望用于治疗 AIWG 的药物

3.1 二甲双胍和 BGP-15 二甲双胍是一种经典的降糖药物,也是目前最广泛使用和研究治疗 AIWG 的辅助药物,二甲双胍在减重或预防体重增加作用的研究越来越多^[28-29]。有证据显示,二甲双胍对接受 AAPD 治疗的儿童和青少年疗效显著^[29]。另一项类似研究也表明,AIWG 可以通过联合二甲双胍得到改善,但健康的生活方式还不足以阻止体重指数的持续上升^[30]。BGP-15 作为一种胰岛素增敏剂,对 T2DM 有较好的治疗作用,已进入 II 期临床试验。BGP-15 可以防止 AAPD 引起的在脂肪细胞中脂肪的积累,并防止在动物实验和健康志愿者中产生胰岛素抵抗和 AIWG。提示 BGP-15 是控制 AAPD 代谢不良反应的新药^[31]。

3.2 硫辛酸 硫辛酸是一种存在于线粒体的辅酶,有抗氧化作用,可以抵消 HR1 介导的 AIWG^[32]。有研究观察了奥氮平和奥氮平联合硫辛酸治疗小鼠的体重和摄食量变化,并通过检测 Thr172 和 Ser485/491 磷酸化水平来检测下丘脑 AMPK 的活性。结果发现,在初始阶段,硫辛酸的作用既可以通过抑制奥氮平诱导的 Thr172 磷酸化来实现,也可以通过 Ser485/491 磷酸化水平的提高来实现,但在后期,硫辛酸的作用仅通过增加 Ser485/491 磷酸化水平。在干预期内硫辛酸明显减轻了患者的体重且耐受良好^[32-33]。但目前硫辛酸仅处于实验研究阶段。

3.3 氯卡色林 奥氮平通过靶向 5-HT_{2C} 受体导致体重增加,针对这一靶点,氯卡色林能够降低摄食量和促进饱感并抑制小鼠实验中奥氮平诱导的嗜食症和体重增加^[10],但目前也仍处于实验研究阶段。

综上所述,目前的研究显示,AIWG 成为 AAPD 治疗中不可忽视的问题之一。细胞、分子、动物实验等不同层面的研究提示,AAPD 可能通过影响能量摄取、改变能量消耗导致脂肪沉积。深入研究 AAPD 作用靶点和相关分子机制,如 5-HTR、HAR、瘦素、MC4R 等,将为临床工作提供有价值的参考。

参考文献:

- [1] Ballon J S, Pajvani U, Freyberg Z, et al. Molecular pathophysiology of metabolic effects of antipsychotic medications[J]. Trends Endocrinol Metab, 2014, 25(11): 593
- [2] Li N, Cao T, Wu X, et al. Progress in genetic polymorphisms related to lipid disturbances induced by atypical antipsychotic drugs[J]. Front Pharmacol, 2020, 10: 1669
- [3] Grajales D, Ferreira V, Valverde Á M. Second-generation antipsychotics and dysregulation of glucose metabolism: beyond weight gain[J]. Cells, 2019, 8(11): 1336
- [4] Li S, Xu C, Tian Y, et al. TOX and ADIPOQ gene polymorphisms are associated with antipsychotic-induced weight gain in Han Chinese[J]. Sci Rep, 2017, 7: 45203
- [5] Li S, Gao Y, Lv H, et al. T4 and waist:hip ratio as biomarkers of antipsychotic-induced weight gain in Han Chinese inpatients with schizophrenia[J]. Psychoneuroendocrinology, 2018, 88: 54
- [6] Fountaine R J, Taylor A E, Mancuso J P, et al. Increased food intake and energy expenditure following administration of olanzapine to healthy men[J]. Obesity (Silver Spring), 2010, 18(8): 1646
- [7] Perez-Iglesias R, Mata I, Amado J A, et al. Effect of FTO, SH2B1, LEP, and LEPR polymorphisms on weight gain associated with antipsychotic treatment[J]. Clin Psychopharmacol, 2010, 30(6): 661
- [8] Benarroch L, Kowalchuk C, Wilson V, et al. Atypical antipsychotics and effects on feeding: from mice to men[J]. Psychopharmacology, 2016, 233(14): 2629
- [9] van der Esch CCL, Kloosterboer S M, van der Ende J, et al. Risk factors and pattern of weight gain in youths using antipsychotic drugs[J]. Eur Child Adolesc Psychiatry, 2020, 8: 24
- [10] Caleb C L, Steven C W, Rong W, et al. The atypical antipsychotic olanzapine causes weight gain by targeting serotonin receptor 2C[J]. J Clin Invest, 2017, 127(9): 3402
- [11] Endomba F T, Tankeu A T, Nkeck J R, et al. Leptin and psychiatric illnesses: does leptin play a role in antipsychotic-induced weight gain? [J]. Lipids Health Dis, 2020, 19(1): 22
- [12] Roerig J L, Steffen K J, Mitchell J E. Atypical antipsychotic-induced weight gain: insights into mechanisms of action[J]. CNS Drugs, 2011, 25(12): 1035
- [13] Klemettilä J P, Kampman O, Solismaa A, et al. Association study of arcuate nucleus neuropeptide Y neuron receptor gene variation and serum NPY levels in clozapine treated patients with schizophrenia[J]. Eur Psychiatry, 2017, 2(40): 13
- [14] Wan X Q, Zeng F, Huang X F, et al. Risperidone stimulates food intake and induces body weight gain via the hypothalamic arcuate nucleus 5-HT_{2c} receptor-NPY pathway[J]. CNS Neurosci Ther, 2020, 26(5): 558
- [15] He M, Deng C, Huang X. The role of hypothalamic H1 receptor antagonism in antipsychotic-induced weight gain [J]. CNS Drugs, 2013, 27(6): 423
- [16] Lian J, De Santis M, He M, et al. Risperidone-induced weight gain and reduced locomotor activity in juvenile female rats: the role of histaminergic and NPY pathways[J]. Pharmacol Res, 2015, 95-96: 20
- [17] Al Massadi O, López M, Tschöp M, et al. Current understanding of the hypothalamic ghrelin pathways inducing appetite and adiposity [J]. Trends Neurosci, 2017, 40(3): 167
- [18] Chen X, Yu Y, Zheng P, et al. Olanzapine increases AMPK-NPY orexigenic signaling by disrupting H1R-GHSR1a interaction in the hypothalamic neurons of mice[J]. Psychoneuroendocrinology, 2020, 114: 104594
- [19] He M, Zhang Q, Deng C, et al. Hypothalamic histamine H1 receptor-AMPK signaling time-dependently mediates olanzapine-induced hyperphagia and weight gain in female rats[J]. Psychoneuroendocrinol-

(下转封三)

- [19] Menter D G, Tucker S C, Kopetz S, et al. Platelets and cancer: a causal or causal relationship; revisited [J]. *Cancer Metastasis Rev*, 2014, 33(1): 231
- [20] Wong P C, Jiang X. Apixaban, a direct factor Xa inhibitor, inhibits tissue-factor induced human platelet aggregation in vitro; comparison with direct inhibitors of factor VIIa, XIa and thrombin[J]. *Thromb Haemost*, 2010, 104(2): 302
- [21] Byon W, Garonzik S, Boyd R A, et al. Apixaban: a clinical pharmacokinetic and pharmacodynamic review [J]. *Clin Pharmacokinet*, 2019, 58(10): 1265
- [22] Agnelli G, Buller H R, Cohen A, et al. Oral apixaban for the treatment of venous thromboembolism in cancer patients: results from the AMPLIFY trial[J]. *Thromb Haemost*, 2015, 13(12): 2187
- [23] McBaneli R, Loprinzi C L, Ashrani A, et al. Apixaban and dalteparin in active malignancy associated venous thromboembolism. The ADAM VTE Trial[J]. *Thromb Haemost*, 2017, 117(10): 1952
- [24] Agnelli G, Becattini C, Meyer G, et al. Apixaban for the treatment of venous thromboembolism associated with cancer[J]. *N Engl J Med*, 2020, 382(17): 1599
- [25] McBane R D, Loprinzi C L, Ashrani A, et al. Extending venous thromboembolism secondary prevention with apixaban in cancer patients: the EVE trial[J]. *Eur J Haematol*, 2020, 104(2): 88
- [26] Stubblefield W B, Courtney D M, Self W H. Should cancer patients receive apixaban to prevent venous thromboembolism? An analysis of the AVERT trial[J]. *Ann Emerg Med*, 2020, 75(1): 116
- [27] Shaw J R, Kumar V, Mallick R, et al. Biomarker-enhanced VTE risk stratification in ambulatory patients with cancer[J]. *Thromb Res*, 2020, 10(196): 437
- [28] Dawwas G K, Brown J, Dietrich E, et al. Effectiveness and safety of apixaban versus rivaroxaban for prevention of recurrent venous thromboembolism and adverse bleeding events in patients with venous thromboembolism: a retrospective population-based cohort analysis[J]. *Lancet Haematol*, 2019, 6(1): e20
- [29] Li A, Kuderer N M, Garcia D A, et al. Direct oral anticoagulant for the prevention of thrombosis in ambulatory patients with cancer: a systematic review and meta-analysis[J]. *J Thromb Haemost*, 2019, 17(12): 2141

(2020-08-28 收稿)

(上接第 321 页)

- ogy, 2014, 42: 153
- [20] Qin L, Tiwari A K, Zai C C, et al. Regulation of melanocortin-4-receptor (MC4R) expression by SNP rs17066842 is dependent on glucose concentration[J]. *Eur Neuropsychopharmacol*, 2020, 37: 39
- [21] Czerwensky F, Leucht S, Steimer W. Association of the common MC4R rs17782313 polymorphism with antipsychotic-related weight gain[J]. *J Clin Psychopharmacol*, 2013, 33(1): 74
- [22] Lett T A, Wallace T J, Chowdhury N I, et al. Pharmacogenetics of antipsychotic-induced weight gain: review and clinical implications [J]. *Mol Psychiatry*, 2012, 17(3): 242
- [23] Kelesidis T, Kelesidis I, Chou S, et al. Narrative review: the role of leptin in human physiology: emerging clinical applications[J]. *Ann Intern Med*, 2010, 152(2): 93
- [24] Zhang W, Wu Y. Mitogen- and stress-activated protein kinase-1 activation is involved in melanocortin-induced BDNF expression in Neuro2a neuronal cells[J]. *Neuroreport*, 2020, 31(14): 1007
- [25] Müller D J, Chowdhury N I, Zai C C. The pharmacogenetics of antipsychotic-induced adverse events[J]. *Curr Opin Psychiatry*, 2013, 26(2): 144
- [26] Rojczyk E, Pałasz A, Wiaderkiewicz R. Effect of short and long-term treatment with antipsychotics on orexigenic/anorexigenic neuropeptides expression in the rat hypothalamus[J]. *Neuropeptides*, 2015, 51: 31
- [27] Potvin S, Zornitsky S, Stip E. Antipsychotic-induced changes in blood levels of leptin in schizophrenia: a meta-analysis[J]. *Can J Psychiatry*, 2015, 60(3 Suppl 2): S26
- [28] Chen X, Wang D D, Li Z P. Time-course and dose-effect of metformin on weight in patients with different disease states[J]. *Expert Rev Clin Pharmacol*, 2020, 19: 1
- [29] Meftah A M, Deckler E, Citrome L, et al. New discoveries for an old drug: a review of recent olanzapine research [J]. *Postgrad Med*, 2020, 132(1): 80
- [30] Correll C U, Sikich L, Reeves G, et al. Metformin add-on vs. antipsychotic switch vs. continued antipsychotic treatment plus healthy lifestyle education in overweight or obese youth with severe mental illness: results from the IMPACT trial[J]. *World Psychiatry*, 2020, 19(1): 69
- [31] Literati-Nagy Z, Tory K, Literati-Nagy B, et al. A novel insulin sensitizer drug candidate-BGP-15-can prevent metabolic side effects of atypical antipsychotics[J]. *Pathol Oncol Res*, 2012, 18(4): 1071
- [32] Ratliff J C, Palmese L B, Reutenauer E L, et al. An open-label pilot trial of alpha-lipoic acid for weight loss in patients with schizophrenia without diabetes[J]. *Clin Schizophr Relat Psychoses*, 2015, 8(4): 196
- [33] Kim H, Park M, Lee S K, et al. Phosphorylation of hypothalamic AMPK on serine (485/491) related to sustained weight loss by alpha-lipoic acid in mice treated with olanzapine[J]. *Psychopharmacology (Berl)*, 2014, 231(20): 4059

(2020-09-01 收稿)