

第二代抗精神病药物引起肥胖的机制研究进展

施凯 陈京红 崔东红

【摘要】 精神分裂症在人群中的发病率约1%，目前最有效的治疗方法为长期、甚至终身服用抗精神病药物控制症状。以奥氮平、利培酮等为代表的第二代抗精神病药物(SGA)因其保留了第一代药物的抗精神病作用，却无或很少有锥体外系症状，而成为当今一线用药。然而，SGA也有明显的不良反应，它们能够增加患者体重，从而导致肥胖症，而肥胖症又是糖尿病、心血管疾病的重要风险因素，因此，深入探究其引起肥胖症的机制对于未来研发新药来预防和治疗以肥胖症为代表的代谢综合征意义重大。现对近几年研究者们从不同的机制阐述SGA引起的肥胖症的研究内容进行总结，旨在为科研工作者提供新的探究思路。

【关键词】 抗精神病药物； 肥胖； 机制； 综述文献

doi: 10.3969/j.issn.1009-6574.2017.04.015

Research progresses on mechanism of second-generation antipsychotics induced obesity SHI Kai, CHEN Jing-hong, CUI Dong-hong. Shanghai Mental Health Center, Shanghai Jiao Tong University School of Medicine, Shanghai Key Laboratory of Psychotic Disorders, Shanghai 201108, China

【Key words】 Antipsychotics; Obesity; Mechanism; Reviews

第二代抗精神病药物(Second Generation Anti-psychotics, SGA)是目前临床上治疗精神分裂症和其他精神病性障碍的最主要手段，常用的SGA有奥氮平、利培酮等药物。与第一代抗精神病药物相比，SGA很少发生锥体外系综合征，但长期服用SGA会引起不同程度的代谢紊乱，包括肥胖、高脂血症和胰岛素抵抗等^[1]，同时显著增加了2型糖尿病和心血管疾病的风险^[2-3]。据报道，有近42%的患者在服用SGA的药物后会有不同程度的代谢紊乱，其中肥胖症的发生率约为15%，不同SGA引起肥胖症的概率具有一定的差异性。氯氮平和奥氮平被认为是最易引起肥胖的SGA，利培酮和喹硫平次之，而齐拉西酮和阿立哌唑对于体重影响则相对较为轻微^[4]。然而，SGA引起肥胖的机制尚不明确，不同SGA所致肥胖的机制也并不相同，结合近年来的研究结果，本文主要从以下4方面的因素来对SGA引起的肥胖进行综述。

1 遗传因素

SGA所致肥胖具有个体差异性，近些年学者们

认为遗传因素在其中起到了一定的作用，研究者发现源于9种基因(ADRA2A, ADRB3, BDNF, DRD2, GNB3, HTR2C, INSIG2, MC4R和SNAP25)中的13个单核苷酸多态性(Single Nucleotide Polymorphism, SNP)与奥氮平、利培酮等所致的体重增加显著相关^[5-6]。以下几个为目前被研究最热门的基因。

1.1 HTR2C基因 在SGA所致肥胖的相关基因中，HTR2C基因的SNP目前被研究得最多。HTR2C基因编码翻译5-羟色胺(5-HT)的2C亚型，位于第24条染色体的Xq片段上。研究表明5-HT2C的受体在摄食调节过程中起到了至关重要的作用^[4]。目前临床上常用的SGA如奥氮平、利培酮等，作为5-HT2C受体的激动剂，它们能够提高机体的食物摄取从而增加体重。近期的一项研究发现，位于HTR2C基因上-759C区域的T等位基因可以降低患者服用SGA后患肥胖症的可能性，并且不受患者的年龄、基础BMI以及患者先前是否应用SGA治疗等的影响^[7]。

1.2 DRD2基因 除了5-HT2C基因外，另外一个主要基因是DRD2基因。Zucker Hillside医院精神疾病研究部的一项研究表明DRD2基因的突变和SGA引起的体重具有显著相关性，他们认为D2受体密度的突变上调了摄食犒赏系统，提高了患者体重增加的可能性^[8]。台湾的研究人员Hong等^[9]发现DRD2基因中的rs4436578-C多态性增加了机体患肥胖症

基金项目: 国家自然科学基金面上项目(81171266, 81271481, 81671336)

作者单位: 201108 上海交通大学医学院附属精神卫生中心 上海市重性精神病重点实验室(施凯、陈京红、崔东红); 上海交通大学脑科学与技术研究中心(崔东红)

通讯作者: 崔东红 Email: manyucc@126.com

可能性,尤其对于长时间服用SGA的患者,其患肥胖症的风险明显增加。

1.3 BDNF基因 BDNF的突变可以使摄食行为和新陈代谢出现异常,由此增加了患肥胖症的风险。美国贝勒医学院研究团队对长期服用奥氮平的患者做了一项研究,他们发现服用奥氮平的患者血浆BDNF的水平要显著低于对照组,尤其女性患者体重增加的水平与BDNF的水平呈负相关^[10],他们发现这种现象在男性患者身上并不明显。为此,Fang的研究团队^[11]做了进一步研究,并证实了BDNF基因的突变也是男性患者长期服用SGA的患者体重增加的一个风险因素。他们提出BDNF基因中Val66Met的多态性是造成患者服用SGA后体重增加的原因。

随着基因测序技术的发展,会有更多与SGA所致肥胖相关的基因片段被发现,这对于科研人员研发生物制剂有重要意义。临床医生也可以对相关基因进行检测,从而提示哪些患者为服用SGA后易患肥胖症的高危人群,为精准预防医学提供指导。

2 炎症因子因素

炎症因子可由体内多种细胞产生,如内皮细胞、脂肪细胞、单核巨噬细胞、树突状细胞、自然杀伤细胞、T细胞等,炎症因子可通过作用于免疫系统间接地影响机体的新陈代谢。研究表明SGA具有对抗体内炎症反应的作用,长期应用SGA治疗后可使可溶性IL-1受体抗体(sIL-1RA),sIL-2R和IL-10等炎症因子水平增加,同时使IL-1和IL-6和TNF- α 等炎症因子水平下降。SGA引起的上述炎症因子的改变,可间接地作用到下丘脑的摄食中枢,进一步引起摄食行为的改变,从而使机体体重增加^[12]。

Chida团队^[13]做了一项研究,他们发现缺失IL-1和IL-6这两种基因的小鼠的摄食行为明显高于对照组小鼠,血清检测的结果显示其血脂水平、瘦素水平均较对照组高,持续饲养9个月后,IL-1和IL-6基因缺失小鼠的脂肪组织重量、胰岛素抵抗的水平、瘦素水平均较对照组高出1.5~2.5倍。他们认为IL-1和IL-6这两种炎症因子在年幼老鼠的新陈代谢过程中发挥了一定的作用。长期服用奥氮平能使血清中的IL-1和IL-6水平下降,由此我们猜测:长期服用奥氮平后引起的体重增加可能与IL-1和IL-6的水平下降有关,然而IL-1和IL-6的水平下降是如何进一步影响机体的摄食行为,目前尚不明确。

此外,其他的炎症因子也被证实与SGA引起的体重增加有关,Tourjman团队的研究发现患者在长期服用奥氮平或者利培酮之后能够显著增加sIL-2R的浓度,同时降低血浆IL- β 和IFN- γ 的浓度,这些

改变或许能影响机体的新陈代谢^[14]。

长期服用SGA引起的体重增加并不是通过单一的炎症因子引起的,而是通过多种炎症因子共同作用的结果,机体在SGA的作用下会发生不同程度的抗炎反应,炎症因子上调或者下调是机体适应药物的过程,在这个过程中,必然会有一些炎症因子的水平发生改变,而炎症因子的改变可能会间接地作用到下丘脑摄食中枢,从而调节机体的摄食行为。

3 神经递质因素

SGA多为中枢神经系统受体的拮抗剂/激动剂,其与多巴胺D2受体有较高亲和力,还能以不同的亲和力与5-HT、乙酰胆碱、组胺和去甲肾上腺素受体结合。其中5-HT受体、组胺受体和多巴胺受体与SGA所致肥胖密切相关。SGA可以通过与这些受体结合,导致机体食欲和摄食行为的增加,并且能够使机体的饱腹感下降^[15-16]。

3.1 5-HT受体 5-HT作为中枢神经递质,可以对机体的行为和情绪进行调节,5-HT受体广泛分布于中枢和外周神经系统。研究者们已经发现5-HT对调节机体情绪、食欲、睡眠周期等至关重要^[17]。在动物实验方面,为了模拟SGA与5-HT受体结合的效应,学者们对小鼠的5-HT受体基因进行敲除,发现敲除了5-HT受体基因的小鼠表现为食欲更高和高胰高血糖素血症,由此可以推测SGA引起的肥胖可能与其结合5-HT受体有关^[18]。

3.2 组胺受体 组胺H1受体和H3受体分布于下丘脑的室旁核,SGA与其结合激活了第二信使AMPK,研究发现AMPK的激活不仅能够通过AgRP的激活来增加机体的食欲,而且能够抑制瘦素的作用。另外,研究者在恒河猴、猪、人等哺乳动物进行的实验表明H3受体的拮抗剂具有抑制摄食行为和减轻体重的作用,从侧面突出了H3受体可能在SGA引起的肥胖中起到一定的作用^[19]。

3.3 多巴胺D2受体 长期服用奥氮平后引起D2受体的阻断能够改变机体的新陈代谢,与此同时,D2受体的阻断能够改变脑内神经递质的信号通路,减少机体的生理活动从而增加体重^[18]。另外也有研究者做了相应的动物实验,他们发现通过慢病毒介导D2受体敲除的小鼠具有成瘾性的食物再摄取现象^[20]。然而相比于5-HT受体和组胺受体,关于D2受体与抗精神病药物引起的肥胖之间的关系的研究得不够深,还有待进一步研究。

4 内分泌因素

研究表明SGA在引起肥胖的同时也引起了机体内分泌网络的改变。目前,胰岛素、瘦素、脂联素等激素被认为与SGA所致肥胖密切相关。

4.1 胰岛素 胰岛素影响碳水化合物、脂类、蛋白质的代谢,胰岛素分泌的异常会使机体新陈代谢出现紊乱^[21]。SGA可以直接作用于胰腺β细胞,抑制其分泌胰岛素,从而导致机体胰岛素分泌不足。由胰岛素分泌不足引起的糖尿病与肥胖是相互作用的,糖尿病可以促进肥胖,与此同时,肥胖也可以加重糖尿病^[22]。在一项针对首发精神分裂症患者的队列研究中,研究人员发现患者在服用第二代抗精神病药物后不仅有糖耐量受损的症状,而且胰岛素水平也出现明显异常^[23]。

4.2 瘦素 瘦素是由脂肪组织分泌的蛋白质类激素,其通过抑制神经肽Y和刺鼠基因相关蛋白来调节机体的摄食行为。其次,瘦素其本身也具有抑制食欲和增加能量消耗的作用。患者在服用奥氮平治疗10周后,其BMI和血清中的瘦素水平均有显著增高,随着用药时间的延长,瘦素抵抗现象开始出现,导致下丘脑调节摄食的能力出现缺陷。瘦素抵抗现象类似于胰岛素抵抗现象,其最终表现为瘦素在人体内不能正常发挥作用,瘦素功能的失衡使摄食行为增多。然而,也有学者们认为患者在服用SGA后瘦素水平的增加不是产生肥胖症的原因,他们认为瘦素水平的增加滞后于机体出现肥胖症,高瘦素水平仅仅在患者保持肥胖的过程中发挥了一定的作用^[24]。

4.3 脂联素 脂联素是一种多肽,由脂肪组织释放,具有抗炎、调节体内脂肪代谢,提高胰岛素敏感性等作用^[25]。研究人员发现长期服用奥氮平的患者,其血浆脂联素的水平较低,与此同时,对于长期服用奥氮平治疗并且没有患肥胖症的患者,其血浆脂联素水平并未降低^[26-29],可见血浆中脂联素的下降与奥氮平引起的肥胖存在相关性。然而,这项研究的局限性在于研究人员无法解释脂联素水平的降低是否为患者产生肥胖症的原因。

5 小结

本文主要从遗传、炎症因子、神经递质和内分泌这几方面来综述SGA引起肥胖的机制。这些因素并非孤立存在,而是相互作用共同诱导肥胖。瘦素基因的多态性影响其在外周血清中的水平;HTR2C的多态性可通过降低5-HT_{2C}受体的水平诱发小鼠患上贪食症,进而引起肥胖;炎症因子如IL-1和TNF-α通过调控瘦素的水平,间接地作用于下丘脑,引起摄食行为的改变。除了以上因素外,不良的生活方式和饮食习惯、肠道微生物菌群的变化等被认为也是SGA所致肥胖的风险因子。

尽管学者们已经做了大量研究并取得一定成果,但很多问题仍不清楚。HTR2C基因-759C>T、DRD2基因rs4436578-C以及BDNF基因Val66Met这

3种基因多态性是否存在协同作用?基于现有的研究,全基因组学表明至少有250个基因位点与肥胖的产生有关,在这些相关基因位点中,哪些是主要基因,哪些是微效基因,它们之间是否具有相互作用?炎症因子IL-1和TNF-α是如何作用于脂肪组织使其释放瘦素,其中具体的分子学机理是什么?炎症因子的改变是如何通过下丘脑摄食中枢来调节摄食行为?另外,胰岛素水平的降低、瘦素水平的增高以及脂联素水平的降低等内分泌激素的改变可能是患者得肥胖症的原因,然而,也有可能是由于SGA所致肥胖所产生的上述激素的改变。以上这些问题都有待进一步研究。

综上所述,为了改善SGA的代谢相关不良反应,提高患者的治疗依从性,我们要综合考虑遗传、内分泌和炎症反应等多方面因素,从整体和分子层面更深入地研究SGA诱导肥胖的机制。与此同时,在临床治疗中,医生要定期检测患者的体重、血糖、血脂、内分泌激素、相关基因和炎症因子等水平,采取有效措施预防代谢紊乱的发生,从而进行针对性的精准预防和治疗。

参 考 文 献

- [1] Gründer G, Heinze M, Cordes J, et al. Effects of first-generation antipsychotics versus second-generation antipsychotics on quality of life in schizophrenia: a double-blind, randomized study[J]. *Lancet Psychiatry*, 2016, 3(8): 717-729.
- [2] Wysokiński A, Kowman M, Kloszewska I. The prevalence of metabolic syndrome and Framingham cardiovascular risk scores in adult inpatients taking antipsychotics—a retrospective medical records review[J]. *Psychiatr Danub*, 2012, 24(3): 314-322.
- [3] 闫德亮,宋丽丽,李洁璐,等.精神分裂症患者超重及影响因素研究[J].*神经疾病与精神卫生*, 2015, 15(3): 276-278.
- [4] Roerig JL, Steffen KJ, Mitchell JE. Atypical antipsychotic-induced weight gain: insights into mechanisms of action[J]. *CNS Drugs*, 2011, 25(12): 1 035-1 059.
- [5] 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): 1 418-1 437.
- [6] Malhotra AK, Correll CU, Chowdhury NI, et al. Association between common variants near the melanocortin 4 receptor gene and severe antipsychotic drug-induced weight gain[J]. *Arch Gen Psychiatry*, 2012, 69(9): 904-912.
- [7] Daray FM, Rodante D, Carosella LG, et al. -759C>T Polymorphism of the HTR2C Gene is Associated with Second Generation Antipsychotic-Induced Weight Gain in Female Patients with Schizophrenia[J]. *Pharmacopsychiatry*, 2017, 50(1): 14-18.
- [8] Lencz T, Robinson DG, Napolitano B, et al. DRD2 promoter region variation predicts antipsychotic-induced weight gain in first episode schizophrenia[J]. *Pharmacogenet Genomics*, 2010, 20(9): 569-572.
- [9] Hong CJ, Liou YJ, Bai YM, et al. Dopamine receptor D2 gene

- is associated with weight gain in schizophrenic patients under long-term atypical antipsychotic treatment[J]. *Pharmacogenomics*, 2010, 20(6): 359-366.
- [10] Zhang XY, Zhou DF, Wu GY, et al. BDNF levels and genotype are associated with antipsychotic-induced weight gain in patients with chronic schizophrenia[J]. *Neuropsychopharmacology*, 2008, 33(9): 2 200-2 205.
- [11] Fang H, Zhen Y F, Liu XY, et al. Association of the BDNF Val66Met polymorphism with BMI in chronic schizophrenic patients and healthy controls[J]. *Int Clin Psychopharmacol*, 2016, 31(6): 353-357.
- [12] Fonseka TM, Müller DJ, Kennedy SH. Inflammatory Cytokines and Antipsychotic-Induced Weight Gain: Review and Clinical Implications[J]. *Mol Neuropsychiatry*, 2016, 2(1): 1-14.
- [13] Chida D, Osaka T, Hashimoto O, et al. Combined interleukin-6 and interleukin-1 deficiency causes obesity in young mice[J]. *Diabetes*, 2006, 55(4): 971-977.
- [14] Tourjman V, Kouassi É, Koué MÈ, et al. Antipsychotics' effects on blood levels of cytokines in schizophrenia: a meta-analysis[J]. *Schizophr Res*, 2013, 151(1/3): 43-47.
- [15] Reynolds GP, Hill MJ, Kirk SL. The 5-HT_{2C} receptor and antipsychotic-induced weight gain—mechanisms and genetics[J]. *J Psychopharmacol*, 2006, 20(4 Suppl): 15-18.
- [16] Deng C, Weston-Green K, Huang XF. The role of histaminergic H₁ and H₃ receptors in food intake: a mechanism for atypical antipsychotic-induced weight gain?[J]. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*, 2010, 34(1): 1-4.
- [17] Mohammad-Zadeh LF, Moses L, Gwaltney-Brant SM. Serotonin: a review[J]. *J Vet Pharmacol Ther*, 2008, 31(3): 187-199.
- [18] Meier U, Gressner AM. Endocrine regulation of energy metabolism: review of pathobiochemical and clinical chemical aspects of leptin, ghrelin, adiponectin, and resistin[J]. *Clin Chem*, 2004, 50(9): 1 511-1 525.
- [19] Malmf K, Hastrup S, Wulff BS, et al. Antagonistic targeting of the histamine H₃ receptor decreases caloric intake in higher mammalian species[J]. *Biochem Pharmacol*, 2007, 73(8): 1 237-1 242.
- [20] Johnson PM, Kenny PJ. Dopamine D₂ receptors in addiction-like reward dysfunction and compulsive eating in obese rats[J]. *Nat Neurosci*, 2010, 13(5): 635-641.
- [21] Correll CU, Malhotra AK. Pharmacogenetics of antipsychotic-induced weight gain[J]. *Psychopharmacology (Berl)*, 2004, 174(4): 477-489.
- [22] Mondelli V, Pariante CM. Metabolic syndrome and obesity in psychosis: the possible mechanisms [J]. *Obesity and Metabolism*, 2008, 4(1): 59-64.
- [23] Murashita M, Kusumi I, Inoue T, et al. Olanzapine increases plasma ghrelin level in patients with schizophrenia[J]. *Psychoneuroendocrinology*, 2005, 30(1): 106-110.
- [24] Milano W, De Rosa M, Milano L, et al. Antipsychotic drugs opposite to metabolic risk: neurotransmitters, neurohormonal and pharmacogenetic mechanisms underlying with weight gain and metabolic syndrome[J]. *Open Neurol J*, 2013, 7: 23-31.
- [25] Müller DJ, Kennedy JL. Genetics of antipsychotic treatment emergent weight gain in schizophrenia[J]. *Pharmacogenomics*, 2006, 7(6): 863-887.
- [26] Tiwari AK, Zai CC, Likhodi O, et al. A common polymorphism in the cannabinoid receptor 1 (CNR1) gene is associated with antipsychotic-induced weight gain in Schizophrenia[J]. *Neuropsychopharmacology*, 2010, 35(6): 1 315-1 324.
- [27] Milano W, D'Acunzio CW, De Rosa M, et al. Recent clinical aspects of hyperprolactinemia induced by antipsychotics[J]. *Rev Recent Clin Trials*, 2011, 6(1): 52-63.
- [28] Executive Summary of The Third Report of The National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, And Treatment of High Blood Cholesterol In Adults (Adult Treatment Panel III)[J]. *JAMA*, 2001, 285(19): 2 486-2 697.
- [29] 伍海珊, 赵丽萍, 赵靖平, 等. 脂联素与非典型抗精神病药物所致的代谢综合征关系研究进展[J]. *中国神经精神疾病杂志*, 2013, 39(2): 107-110.

(收稿日期: 2017-03-11)

· 消息 ·

《神经疾病与精神卫生》杂志在线采编系统启用公告

为了更好地服务于广大读者、作者及审稿专家,方便查询论文信息、投稿、询稿及审稿,提高杂志工作效率,《神经疾病与精神卫生》编辑部已开通期刊采编系统。系统入口位于我刊杂志官方网站www.ndmh.com首页。作者投稿,请首先在本刊网站在线注册账号,以该账号登录稿件采编系统投稿,并可随时了解稿件编审进度。如您在操作中遇到任何问题,请与编辑部联系(010-83191160)。

《神经疾病与精神卫生》杂志编辑部