维普资讯 http://www.cqvip.com

综 述 文章编号:0253-3626(2007)08-0888-03

非典型抗精神病药物所致的体重增加及应对策略

杨 艳,杨德兰

(重庆医科大学附属第一医院心理卫生中心,重庆 400016)

【中国图书分类法分类号】R749.05 【文献标识码】A 【收稿日期】2007-01-30

非典型抗精神病药物(Atypical antipsychotics,APS)具有作用谱广,锥体外系副作用小,安全性好等优点,但近年来非典型 APS 致体重增加的不良反应也日益受到人们关注。体重增加不仅与精神疾病患者心脑血管疾病、高血压病、高血脂症、Ⅱ型糖尿病、睡眠呼吸暂停综合症等多种健康问题有关,而且会降低患者的自我认同以及其对治疗的依从性。本文就非典型抗精神病药物所致体重增加的概况、生物学机制以及应对策略的研究进展综述如下。

1 体重增加在非典型 APS 治疗中的发生概况

1.1 发生率

文献中有关非典型 APS 致体重增加的报道,氯氮平居首位,奥氮平次之。据荟萃分析[1]显示非典型 APS 治疗 10 周后,氯氮平引起患者体重增加最多为 5.56kg(4.34 ~ 7.00),奥氮平 4.17kg(3.70 ~ 4.64),奎硫平 2.49kg(1.51 ~ 3.47),利培酮 1.67kg(1.38 ~ 1.96),齐哌西酮 0.28kg(-0.27 ~ 0.83)。Liberman 等[2]将奥氮平和氟哌啶醇进行为期 12 周的随机双盲对照研究,发现奥氮平组 61.5%患者体重增加,体重指数(BMI)平均增加 2.39; 均较氟哌啶醇组 22.7%患者体重增加,BMI 平均增加 0.88 显著为多。非典型 APS 致体重增加的发生率的高低排序依次为:氯氮平 > 奥氮平 > 奎硫平 > 佐替平 > 利培酮 > 齐哌西酮[3];Correll[4]等报道服用非典型 APS 的儿童和青少年患者体重增加的排序为: 氯氮平 = 奥氮平 >> 利培酮≥奎硫平 > 齐哌西酮≥阿立哌唑,利培酮致儿童的体重增加的作用较成人明显。

1.2 与性别、年龄、种族关系

Basson 等[5]报道服非典型 APS 的病人女性体重增加率较男性为低。但 Aichorn 等[6]研究发现非典型 APS 致女性体重增加、高泌乳素血症较男性更为显著。普通人群的体重随年龄增加而增加,然而服 APS 的病人体重增加率随年龄增加而降低。体重增加的发生与种族也有一定关系,美国的糖尿病、精神科学学会指出[7]:非高加索人种(包括亚洲人)为代谢综合征的高危人群,用药须谨慎。

1.3 与基线体重指数(BBMI)、用药时间、药物剂量、疗效的关系

病人 BBMI (该指数 = 基线体重 / 身高^2, 正常值为 18.5 ~ 24.9kg/m^2)低的患者接受非典型 APS 治疗后体重增幅显著性的大于 BBMI 正常或较高者,BBMI 是对体重增加具有预测作用的重要指标[4]。氯氮平致体重增加与用药时间相关,尤其在用药的前 12 周至患者体重增加的比例最高, 随后增重趋缓[8]。Jones 等[9]报道使用奥氮平治疗 3 年的精神分裂症患者在最初的 3 月体重增加最为显著, 在 40 周左右体重增加达到平台期。在剂量方面,体重增加与奥氮平和利培酮呈正相关,而与奎硫平和氯氮平无明显相关。有研究报道[8]氯氮平所致的体重增加与简明精神量表评分(BPRS)下降关系显著。60%经奥氮平治疗的患者在体重增加的同时,BPRS 评分也相应降低,但体重增加与阴性或阳性症状改善的关系无显著相关性。国外研究发现服用非典型 APS 的精神分裂症患者,体重增加和食欲增强与临床疗效具有正相关性[9]。

2 非典型 APS 致体重增加的生物学机制

2.1 对神经递质受体的影响

2.1.1 5- 羟色胺(5-HT)受体 研究表明[10]5-HT 系统在下丘脑水平参与了摄食行为的调控,5-HT 被称为饱觉因子。5-HT_{1A} 受体为 5-HT 神经元的自身抑制性受体,8-OH-DPAT(5-HT_{1A} 激动剂)则使突触间 5-HT 减少,引起摄食增加; 而 5-HT_{2C} 受体则存在于多巴胺 (DA) 神经元及 5-HT 神经元轴突, 激活 5-HT_{2C} 受体则减少摄食,5-HT_{2C} 拮抗剂则增加大鼠摄食;在大鼠,激活 5-HT_{2A} 受体引起厌食。非典型 APS 多为 5-$HT_{2C/2A}$ 受体拮抗剂和 5-HT_{1A} 受体激动剂,因此易导致肥胖。

2.1.2 组织胺受体 在大鼠下丘脑腹内侧核和室旁核,激动突触后膜 H_1 受体,引起厌食效应[10]。H_1 受体拮抗剂可增加食欲,并具有镇静作用。H_2 受体激动剂可促进胃酸分泌,致胃灼热感和胃炎,从而致食欲增加和进食增多以缓解症状[11]。不典型 APS 阻断 H_1 受体的效价由强到弱依次为:氯氮平、奥氮

作者介绍: 杨 艳(1979-),女,硕士,
主要研究方向:精神药理学。

维普资讯 http://www.cqvip.com

平、奎硫平、利培酮和齐拉哌酮,这与它们引起体重增加的强度完全一致,因而推测阻断 H_1 受体是不典型 APS 致体重增加的关键性机制[12]。

2.1.3 去甲肾上腺素(NE)受体 在大鼠室旁核,注射选择性 α_1 受体激动剂引起厌食,而注射选择性 α_2 受体激动剂则引起贪食。非典型 APS 多为 α_1 受体拮抗剂,此外拮抗 NE 受体所致的镇静,能量消耗的减少可能也参与了体重增加的形成[10]。

2.1.4 DA 受体 在大鼠下丘脑外侧部局部注射 DA 会降低摄食,因为激动 D_2 受体引起厌食,故推测这是通过 D_2 受体发挥作用。给大鼠下丘脑外侧部注射 D_2/D_3 受体拮抗剂则会明显引起摄食摄水行为。非典型 APS 对 $5\text{-}HT_{2C}$ 受体的拮抗作用,部分是通过 DA 受体介导而促进摄食行为的[10]

2.1.5 乙酰胆碱受体 乙酰胆碱能促进唾液分泌,氯氮平和奥氮平拮抗 M_1 受体,致唾液分泌减少,引起口干口渴,常导致病人大量饮用高能量饮料,大量饮用高能量饮料能增加体重[11]。

2.2 对神经内分泌系统影响

2.2.1 瘦素(Leptin) 瘦素是由脂肪组织分泌的多肽,是肥胖基因(ob)表达产物。人体存在脂肪 - 胰岛素反馈调节系统,体脂合成增多后血瘦素浓度升高,其抑制食欲、增加能耗、抑制胰岛素分泌的作用增强,从而使体脂平衡得以维持[13]。然而长期的高瘦素血症则会引起瘦素受体功能下调,即瘦素抵抗,从而削弱瘦素对体脂的调节作用和对胰岛素分泌的抑制作用,引起高胰岛素血症或胰岛素抵抗,反过来,胰岛素又可刺激脂肪细胞分泌瘦素。Kraus 等[14]临床试验报道服用氯氮平 2 周后患者瘦素水平升高,认为氯氮平所致的体重增加与外周瘦素升高有关。但 Melkersson 等[15]观察到奥氮平组 57% 的患者瘦素水平增加,瘦素水平与 BMI 无相关性。鉴于上述非典型 APS 致体重增加与瘦素水平之间关系的报道存在分歧,是否高瘦素血症是体重增加的原因我们还需进行进一步研究,但瘦素在维持体重平衡中的重要作用已被确切证实。

2.2.2 催乳素 (PRL) PRL 是脂肪沉积与动员中起主要决定作用的激素之一。此外,高催乳素血症能增加雌激素与雄激素的比值,激动进食中枢,增加进食与体重。APS 阻断 D_2 受体,引起催乳素脱抑制性升高,导致高催乳素血症。Baptista 等报道,服用抗精神病药舒必利的健康男性,其血清 PRL 水平的增加与体重增加呈明显正相关[16]。

2.2.3 性激素 在女性雌二醇水平降低和睾酮增高可致体重增加,而在男性则相反,睾酮降低可引起体重增加。非典型 APS 所致的高催乳素血症可升高女性的睾酮水平和降低雌激素和孕激素水平从而致体重增加;在男性高催乳素水平对脂质代谢的影响可能使睾酮水平下降至体重增加。此外,氯氮平和奥氮平可致胰岛素水平升高,女性高胰岛素血症有促性腺分泌的效应,使睾酮分泌增加;在男性则相反,表现为低水平睾酮与胰岛素抵抗的关系,从而致体重增加[17]。

2.3 其他因素

2.3.1 相关基因 Ruano 等[18]对 67 例使用奥氮平治疗和 101 例使用利培酮治疗的患者进行横断面研究,发现接受奥氮平治疗的患者的体重增加与载体蛋白 E_1、A_4 基因和清道夫受体 B 族 1 号基因的单核苷酸多态性(SNPs)具有显著相关性;使用利培酮治疗病人的体重增加与瘦素受体,神经肽 Y_5 受体和对氧磷酶 1 受体显著相关。与奥氮平致体重改变相关基因可能与外周脂质稳态轴有关,而利培酮致体重改变的基因与脑内对食欲调节的肽类物质相关。

2.3.2 肽类物质 参与调节进食与肥胖的短效肽类物质有:促胆囊素(CCK)、蚕素、促胃肽、胰高血糖素等;长效肽类物质有:胰岛素、神经肽 Y(NPY)、CRH 等。长期使用氯氮平可增加大鼠纹状体 CCK-8 肽硫酸盐的含量,CCK 可引起饱食感,所以这种结果可能提提示长期非典型 APS 使用也促发了自体对抗肥胖的生理反应,此外 CCK 可增加镇静作用。长期给与 APS 的大鼠脑内 NPY 水平升高,NPY 可致摄食增加,瘦素与胰岛素可抑制下丘脑 NPY 的活动[19]。有研究显示服用氯氮平或利培酮治疗 8 周后,患者存在高胰岛素和高瘦素血症与治疗后腰围有关,并认为肥胖与胰岛素抵抗有关[20]。

3 非典型 APS 致体重增加的应对策略

3.1 使用前的评估

对低 BBMI、高空腹血糖、高甘油三酯、低高密度脂蛋白血症及高血压患者,在选用药物时需尽量选择对体重增加影响小的非典型 APS,如阿立哌唑、齐哌西酮。

3.2 非药物干预

3.2.1 饮食控制 控制热量的摄入,每天饮食控制在 5016~7524kJ 以内,给予低脂(脂肪<25%)、高纤维食物能增加饱胀感,降低美味性,从而降低能量摄入;低脂高糖类饮食体积小,能减轻饭后嗜睡感,改善依从性[21]。

3.2.2 锻炼 单纯饮食控制效果欠佳,锻炼能增加能量消耗,减少脂肪,有研究报道认为,运动可使 5- 羟色胺水平升高,从而抑制食欲。锻炼应注意进行低强度的能够长期坚持的运动,减少空闲时间久坐,以散步作为运动的主要方式,每天行走 30 ~ 40min[22]。

3.2.3 行为疗法 行为治疗最显著的减重发生在治疗前的前 3 个月,随后的体重减轻很少,但对减轻后体重的保持仍具有一定效果[22]。尽管行为疗法有效,但较多患者难以坚持,需患者家属和医护人员进行有效的监督。

3.3 药物干预

3.3.1 奥利司他(Orlistat)和西布曲明(Sibutramine) 奥利司他是一种高度特异的胰脂肪酶抑制剂,西布曲明是一种选择性 5-HT 和 NE 再摄取抑制剂(SNRI),它们都是获 FDA 批准的减肥药。国外研究报道上述药物可致体重减轻 7 ~ 10kg,但安慰剂组患者体重也减轻 3 ~ 6kg,认为可能与行为干涉有关,同时发现它们对血糖和血脂的升高也有控制作用。服用奥利司他必须进行低脂饮食,否则将导致胃肠胀气或脂肪泻,在服药时应注意补充多种维生素。西布曲明通过增加饱食感和减少饥饿感的双重机制发挥作用,另外可通过避免能

维普资讯 http://www.cqvip.com

量消耗的减少而致体重下降,因而西布曲明成为可致体重减轻药物中唯一一种不需要同时进行饮食控制的药物。西布曲明的副作用包括:口干、厌食、失眠、恶心、眩晕等,患者一般可赖受[23]。

3.3.2 氟西汀(Fluoxetine) 氟西汀是一种 5-羟色胺再摄取抑制剂(SSRI)。氟西汀致体重减轻存在剂量应答关系,研究显示其在 60mg 剂量时至体重减轻最显著,合并低卡路里饮食可获更佳效果。氟西汀在治疗 6 周时可致体重减轻 1.0~1.6kg,Goldstein 等对 458 名肥胖患者给予每天 60mg 氟西汀或安慰剂治疗,在 20 周时,氟西汀组体重减轻 5.1kg,与安慰剂组体重增加 2.4kg 存在显著差异;在 50 周时,氟西汀致体重减轻发生反弹,氟西汀组体重减轻 1.7kg,与安慰剂组体重增加 2.1kg 无显著差异,因而提示氟西汀对短期的体重增加控制效果较好,而长期效果欠佳。氟西汀应避免使用在伴有糖尿病的患者,因可能致低血糖,同时应注意其具有抗抑郁作用,需要镇静患者避免应用[23]。

3.3.3 尼扎替丁(Nizatidine)和西咪替丁(Cimetidine) 有研究证实 H_2 受体阻滞剂可能对体重控制有效,尼扎替丁和西咪替丁为抗溃疡药,均为 H_2 受体阻滞剂。Patrizia 将 175 名精神分裂症患者随机分至奥氮平(5~20mg)加安慰剂组、奥氮平加尼扎替丁 150mg 每天 2 次(Bid)组或奥氮平加尼扎替丁 300mg Bid 组治疗 16 周,发现尼扎替丁 300mg Bid 组在 3 至 4 周时与安慰剂组相比较对体重减轻作用具有显著性,但这种显著差异在用药 16 周时消失,提示尼扎替丁在早期对体重增加有短暂的控制作用。同时尼扎替丁具有很好的耐受性且对临床症状的改善无不良影响[23]。

3.3.4 托吡酯(Topiramate) 托吡酯是第二代抗癫痫药物,可强化 GABA 能和阻断 Na^+ 通道,抑制儿茶酚胺释放,并直接阻断 Ca^{2+} 通道,抑制胃肠蠕动,引起恶心和厌食致体重减轻。国内外对托吡酯用于双相情感障碍、癫痫和肥胖症患者可致体重减轻已有较多报道,对其用于精神分裂症患者使用非典型 APS 所致的体重增加研究报道较少。Marius 等对 43 例服用奥氮平治疗且有体重增加副作用的女性给予托吡酯或安慰剂,在第 10 周观察到托吡酯组患者体重减轻 8.5kg,安慰剂组体重减轻 3.0kg,二组患者体重均减轻,但仍存在显著差异($P<0.001$)。在治疗中托吡酯最常见的副作用是头昏、疲劳、嗜睡、认知损害和感觉异常,通常发生在开始用药或加量时,但上述副作用患者都可很好的耐受[24]。

4 展 望

非典型 APS 并非通过单一途径导致体重增加,而是通过对神经递质受体、神经内分泌激素、肽类物质等多途径以及它们之间交互影响而发挥作用,对神经递质受体单核苷酸多态性的研究将进一步揭示非典型 APS 至体重增加机制的奥秘,也是我们下一步研究方向。对非典型 APS 所致的体重增加,临床医生可根据患者情况对上述的控制体重方法:控制饮食,锻炼,认知疗法和药物疗法,选择 2 种或 2 种以上联合使用将达到更佳疗效。目前,对非典型 APS 所致的体重增加的药物干预研究一般只对体重和药物副反应进行观测,我们进一步的研究还需进行相关的生化指标的检测,从而更客观的评价机体对药物的赖受性并且对干预药物至体重减轻机制作进一步深入了解。

参 考 文 献

[1] Allison DB,Caseu D. Antipsychotic induced weight gain. A review of the literature[J]. JClin psychiatry,2001;62(suppl.7):22-31.

[2] Liberman JA,Tollefson G,Tohen M,et al. Comparative efficacy and safety of atypical and Conventional antipsychotic drugs in first-episode psychosis[J]. Am J psychiatry,2003;160:1401-1403.

[3] Sussman N. The implications of weight changes with antipsychotic treatment[J]. J Clin Psychopharmacol,2003;23(suppl.1):21-26.

[4] Correll CU,Parikh UH. Body composition changes associated with second-generation antipsychotics[J]. Biol Psychiatry,2005;7:36.

[5] Basson BR,Kinon BJ. Factors influencing aculrle weight change in patients with schizophremia treatea with olanzapine haloperidol, risperidone[J]. J Clin Psychiatry,2001;62(4):231.

[6] Aichhorn W,Whitworth AB. Second- gneration antipsychotics: is there evidence for sex differences in pharmacokinetic and adverse effect profiles[J]. Drug Saf,2006;29(7):587-598.

[7] American Diabetes Association,American Psychiatric Association. Consenus development conference on antipsychotic drugs and obesity and diabetes[J]. J Clin Psychiatry,2004;65:267-272.

[8] Bustillo JR,Buchanan RW,Irish D,et al. Differential effect of clozapine on weight:a controlled Study[J]. Am J Psychiatry,1999;60(6):817.

[9] Jones B,Basson BR.Weight change and atypical antipsychotic treatment in patients with schizophrenia[J]. J Clin Psychiatry,2001;62(suppl.2):41-42.

[10] Casey DE,Zorn SH. The pharmacology of weight gain with antipsychotics[J]. J Clin Psychiatry ,2001;62(suppl.7):5-7.

[11] Wirshing DA,Wirshing WC. Novel antipsychotics. Comparison of weight gain liabilities[J]. J Clin Psychiatry,1999;60:358-363.

[12] 喻东山,主编. 精神科合理用药手册[M]. 南京:江苏科学技术出版社,2006.35.

[13] Atmaca M,kuloglu M. Serum leptin and triglyceride levels in patients on treatment with atypical antipsychotics[J]. J Clin Psychiatry,2003;64:598-604.

[14] Kraus T,Haack M. Body weight and leptin plasma levels during treatment with antipsychotic drugs[J]. Am J Psychiatry,1999;156:312-314.

[15] Melkersson KI,Hulting AL. Insulin and leptin levels in patients with schizophrenia or related psychoses:a comparison between different antipsychotic agents[J]. Psychopharmacology,2001;154:205-212.

(下转第 893 页)

维普资讯 http://www.cqvip.com

参 考 文 献

[1] Burck R. Challenges of treating on the basis of knowledge:The ARDS Network trials and the ensuing controversy[J]. Crit Care Med, 2004;32(3):904-905.

[2] Goodman RB,Pugin J,Lee JS,et al. Cytokine-mediated inflammation in acute lung injury[J]. Cytokine Growth Factor Rev,2003;14(6):523-535.

[3] Tzouvelekis A,Pneumatikos I,Bouros D. Serum biomarkers in acute respiratory distress syndrome an ailing prognosticator[J]. Respir Res,2005;6(1):62.

[4] Puneet P,Moochhala S,Bhatia M. Chemokines in acute respiratory distress syndrome[J]. Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol,2005;288(1):L3-15.

[5] Souza AL Jr,Poggetti RS,Fontes B,et al. Gut ischemia/reperfusion activates lung macrophages for tumor necrosis factor and hydrogen peroxide production[J]. J Trauma,2000;49(2):232-236.

[6] Abraham E,Carmody A,Shenkar R,et al. Neutrophils as early immunologic effectors in hemorrhage- or endotoxemia-induced acute lung injury[J]. Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol,2000;279(6):L1137-1145.

[7] Borjesson A,Norlin A,Wang X,et al. TNF-alpha stimulates alveolar liquid clearance during intestinal ischemia-reperfusion in rats[J]. Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol,2000;278(1):L3-12.

[8] Al-Mehdi AB, Fisher AB. Invited editorial on "tumor necrosis factor-alpha in ischemia and reperfusion injury in rat lungs"[J]. J Appl Physiol,1998;85(6):2003-2004.

[9] 王晓杨. 肺缺血再灌注损伤中细胞因子的作用[J]. 医学理论与实践,2005;18(3):251-253.

[10] Adams DH,Nash GB. Disturbance of leucocyte circulation and adhesion to the endothelium as factors in circulatory pathology [J]. Br J Anaesth,1996;77(1):17-31.

[11] Ghielli M, Verstrepen WA, Nouwen EJ. Inflammatory cells in renal regeneration[J]. De Broe MERen Fail,1996;18(3):355-375.

[12] Boldt J,Kumle B,Papsdorf M,et al. Are circulating adhesion molecules specifically changed in cardiac surgical patients [J]? Ann Thorac Surg,1998;65(3):608-614.

[13] De Greef KE,Ysebaert DK,Ghielli M,et al. Neutrophils and acute ischemia-reperfusion injury[J]. J Nephrol,1998;11(3):110-122.

[14] 陈主初,主编.病理生理学[M]. 第 1 版,北京:人民卫生出版社,2005.190-206.

[15] Chow CW,Herrera Abreu MT,Suzuki T,et al. Oxidative stress and acute lung injury [J]. Am J Respir Cell Mol Biol,2003;29(4):427-433.

[16] 吴 青,陶宏凯,周祖玉,等.心肌缺血再灌注损伤时钙离子\氧自由基及一氧化氮变化的意义 [J]. 中华实用中西医杂志,2004;4(17):11,1629-1631.

[17] Jacobson MD. Reactive oxygen species and programmed cell death[J]. Trends Biochem Sci, 1996;21(3):83-86.

[18] uOsawa Y,Nagaki M,Banno Y,et al.tumor necrosis factor alpha-induced interleukin-8 produc tion via NF-kappaB and phosphatidylinositol 3- kinase/Akt pathways inhibits cell apoptosis in human hepatocytes[J]. Infect Immun,2002;70(11):6294-6301.

[19] Matute-Bello G,Martin TR. Science review: apoptosis in acute lung injury[J]. Crit Care, 2003;7(5):355-358. Epub 2003 Apr 4.

[20] Lu Q,Harrington EO,ounds S. Apoptosis and lung injury[J]. Keio J Med, 2005;54(4):184-189.

[21] Scarabelli TM,Gottlieb RA. Functional and clinical repercussions of myocyte apoptosis in the multifaceted damage by ischemia/reperfusion injury:old and new concepts after 10 years of contributions[J]. Cell Death Differ,2004;11(2):S144-152.

[22] Curtis BR,McFarland JG. Mechanisms of transfusion-related acute lung injury(TRALI):anti-leukocyte antibodies[J]. Crit Care Med, 2006;34(5):S118-123.

(上接第 890 页)

[16] Baptista T,Alastye T. Effects of the antipsychotic drug sulpiride on reproductive hormones in healthy men: relationship with body weight regulation[J]. Pharmcopschiatry,1997;30:250-255.

[17] Baptista T. Body weight gain induced by antipsychotic drugs [J]. Acta Psychiatr Scand,1999;100:3-16.

[18] Ruano G,Goethe JW. Physiogenomic comparison of weight profiles of olanzapine- and risperidone-treated patients[J]. Mol Psychiatry,2007;1:[Epub ahead of print] .

[19] Birkevedt GS,Thom E. Combination of diet,exercise and intermittent treatment of cimetidine on body weight and maintenance on weight loss[J]. Med Sci Monie,2000;6:699-703.

[20] 刘 燕,李华芳,王慧芳,等. 氯氮平、利培酮对精神分裂症病例血糖-胰岛素稳态的影响及相关因素分析[J].上海精神医学,2003;15(5):257-259.

[21] Greenpan FS,Gardner DG. 基础与临床内分泌学[M]. 第 1 版,北京:人民卫生出版社,2001.745-761.

[22] 刘新明,主编. 实用内分泌学[M]. 北京:人民军医出版社,2004.1593-1598.

[23] Werneke U,Taylar D. Options for pharmacological management of obesity in patients treated with atypical antipsychotics[J]. International Clinical Psychopharmacology,2002;17:145-160.

[24] Marius K,Cerstin Nickel. Influence of Topiramate on olanzapine-Related Adiposity in women[J]. Clinical Psychopharmacology,2005;25:211-217.