

· 综述 ·

抗精神病药物治疗所致体重增加与血清细胞因子的关系

李红娜 宋佳起 陈大春

100096 北京大学回龙观临床医学院 北京回龙观医院临床五科

通信作者: 陈大春, Email: cdc1963@sina.com

DOI: 10.3969/j.issn.1009-6574.2019.09.008

【摘要】 抗精神病药物是治疗精神分裂症及其他精神障碍最主要的方法,尤其第二代抗精神病药物,与精神分裂症患者体重增加显著相关。具有高增重倾向的抗精神病药物,如氯氮平和奥氮平,会影响免疫基因的表达,并引起血清细胞因子水平的变化,最终下调神经炎症。越来越多的证据表明,抗精神病药物通过影响细胞因子水平变化,阻止下丘脑回路通过厌食反应恢复能量平衡,最终导致体重增加。现就抗精神病药物治疗所致体重增加与血清细胞因子之间的相关研究作一综述,在此基础上,为临床医师筛选抗精神病药物治疗所致体重增加的潜在生物标志物,提供参考借鉴意义。

【关键词】 抗精神病药; 体重; 细胞因子类; 炎症; 综述

基金项目: 首都卫生发展科研专项项目(首发2018-2-2131)

Antipsychotic-induced weight gain associated with inflammatory cytokines in schizophrenia

Li Hongna, Song Jiaqi, Chen Dachun

The Fifth Clinical Department, Peking University Huilongguan Clinical Medical School, Beijing Huilongguan Hospital, Beijing 100096, China

Corresponding author: Chen Dachun, Email: cdc1963@sina.com

【Abstract】 Antipsychotic medications (APs) are the most important way to treat schizophrenia and other psychiatric disorders, especially the second-generation-antipsychotics (SGAs), which are significantly related with weight gain in schizophrenia. APs with a high tendency of weight gain, such as clozapine and olanzapine, will affect the expression of immune genes and cause changes in serum cytokine levels, thus eventually down-regulate neuroinflammation. Recently increasing evidence suggests that the APs changes the levels of cytokines to prevent the hypothalamus loop back by anorexia reaction energy balance, eventually lead to weight gain. This article reviews the relationship between serum cytokines and weight gain in schizophrenia. On this basis, it can provide references for clinicians to screen potential biomarkers of antipsychotic-induced weight gain.

【Key words】 Antipsychotic agents; Body weight; Cytokines; Inflammation; Review

Fund program: Capital Health Development Research Project (FEP 2018-2-2131)

精神分裂症(schizophrenia)是一种严重的精神疾病,目前临床上主要采用抗精神病药物治疗,尤其是第二代抗精神病药物,以奥氮平、利培酮等为代表的第二代抗精神病药物与第一代药物相比,很少发生锥体外系综合征,但长期服用抗精神病药物容易诱发代谢综合征, CATIE 研究证实服用抗精神病药物的精神分裂症患者在各个年龄段患代谢综合征的发生率是普通人群的2~3倍^[1],而抗精神病药引起的体重增加更为突出,研究显示抗精神病药引起的体重增加影响了高达72%的患者接受急性期

或维持期治疗^[2],降低了患者服药的依从性,增加了疾病复发的风险。如何提高精神病药物的疗效,减轻体重增加,降低代谢综合征发生率是目前国内外临床上亟待解决的重要问题。但抗精神病药引起的体重增加所涉及的机制尚不明确,最近的证据表明,抗精神病药物可能通过介导细胞因子水平的变化而导致体重增加。目前国内外关于肥胖相关细胞因子IL-1、IL-6、TNF- α 的研究甚多,然而到目前为止还没有得到一致的结论。综合之前的研究成果,现从细胞因子角度出发,就抗精神病药引起的体重

增加与血清细胞因子水平变化关系进行综述。

一、细胞因子的生物学机制

细胞因子是由外周细胞(如内皮细胞、单核/巨噬细胞、树突状细胞、自然杀伤细胞和T细胞)和中枢神经细胞(如星形胶质细胞、小胶质细胞等)分泌的小分子多肽。根据结构和功能,可分为IL、集落刺激因子(colony stimulating factor, CSF)、干扰素(interferon, IFN)、肿瘤坏死因子(tumor necrosis factor, TNF)、生长因子(growth factor, GF)及趋化因子家族等,根据不同的作用又分为促炎性细胞因子(IL-1 β 、IL-2、IL-6、TNF- α 、IFN- γ 等)和抗炎性细胞因子(IL-4、IL-5、IL-10、IL-1RA、sIL-2R等)。

IL-1被认为是重要的前炎性因子,其中IL-1 β 是IL-1的一种主要存在形式,仅在成熟状态下具有活性,主要由活化的单核巨噬细胞产生,能激活多种免疫和炎性细胞。IL-6可激活星形细胞和小神经胶质细胞,反馈促进其他细胞因子的生成。Zalman等^[3]发现外周注射IL-1和IL-6均能显著提高小鼠海马和前额叶皮质的5-HT、多巴胺水平,由于多巴胺神经递质的改变已被认为是精神病行为的一个基本特征,故此试验明确验证了细胞因子参与精神分裂症的发病机制。研究表明,啮齿动物母体服用单一剂量的IL-6会导致后代出现类似精神分裂症的行为变化,然而抑制IL-6可以使成年后代的这些异常行为正常化^[4]。炎症反应病理过程对精神分裂症的发病有重要作用,并强调IL-6有望成为诊断精神分裂症的外周免疫标记物。

TNF- α 是一种促炎性细胞因子,已被证明与包括1型糖尿病在内的多种自身免疫性疾病有很强的遗传联系,非肥胖糖尿病小鼠在疾病早期可发现胰岛细胞表达TNF- α mRNA,雌性小鼠体内注射TNF- α 可加速糖尿病的发展^[5]。Wang等^[5]的研究表明TNF- α 可独立或联合其他细胞因子如IL-6、C反应蛋白(CRP)等,产生NO毒性物质,损害胰岛 β 细胞,进一步导致胰岛素抵抗,从而影响人体代谢。

除中枢系统产生细胞因子外,外周的细胞因子可通过多种体液途径进入中枢神经系统:(1)通过载体以主动转运方式跨越血脑屏障^[6];(2)通过在血脑屏障薄弱的脉络丛与室周器官以及血脑屏障破坏的部位被动转运进入脑组织^[7];(3)通过结合脑内皮细胞使其产生次级炎性信使,进一步传导信息^[8]。细胞因子与特定的受体结合后,通过一系列途径激活基因转录和细胞活性,从而发挥细胞间信使作用,影响机体的新陈代谢。

二、细胞因子与正常体重调节

目前很多证据表明肥胖是体内免疫系统持续激活的低度慢性炎症反应。一些研究人员试图将这种炎症状态称为“metaflammation”或“parainflammation”,并作为一个术语来定义介于基础状态和炎症状态之间的中间状态^[9]。Nicklas等^[10]关于316名老年肥胖居民的随机对照试验表明,通过饮食控制体重后,减重患者比肥胖患者血清中CRP、IL-6、TNF- α 显著降低。与上面结论一致的是肥胖患者体内炎症标志物升高,体重减低伴随着炎症标志物的降低^[11-13]。Chida等^[14]采用基因敲除模型测定了细胞因子产生不足与肥胖之间的关系。他们观察到IL-1和IL-6这两种基因缺乏的小鼠在10周后出现了肥胖,同时伴随着食物摄入量的增加,碳水化合物和脂质代谢的改变、瘦素水平的升高以及瘦素治疗反应性的降低。他们认为IL-1和IL-6这两种炎症因子参与了幼鼠的新陈代谢过程中。García等^[15]发现,与野生型小鼠相比,IL-1R缺乏的小鼠在5~6个月时出现成熟期肥胖,与对照组相比9个月时出现20%的体重差异。IL-1R缺乏的小鼠,其内脏和皮下脂肪量、胰岛素抵抗、瘦素水平增加了1.5~2.5倍,这些数据均表明细胞因子在生命早期就发挥广泛的代谢作用。

体重调节是一种复杂的神经生理和激素现象,细胞因子主要通过下丘脑内稳态回路在调节能量代谢方面起着关键作用^[16]。弧形核(arcuate nucleus hypothalamus, ARC)是沿第三脑室腹侧对称分布的神经细胞群,在维持能量平衡中起着主导和关键作用。该区域缺乏血脑屏障,因此细胞对脑脊液成分的变化表现出敏感性^[17],从而使得弧形核神经元能够通过特定的受体对调节信号做出反应,如细胞因子、瘦素、胰岛素、胆囊收缩素等。在弧形核结构中,发现了两个功能相反但相互依赖的神经元群:(1)厌食神经元,其抑制食物摄入,主要分泌前阿片黑素细胞皮质激素(pro-opiomelanocortin, POMC)、可卡因苯丙胺调节转录肽(cocaine-and amphetamine-regulated transcript, CART)。(2)促食神经元,其促进摄食,主要分泌神经肽Y(NPY)、豚鼠相关蛋白(agouti-related protein, AgRP)。POMC神经元的突触末梢释放黑素细胞刺激激素,其作用于位于下丘脑室旁核的二级神经元上表达的黑素皮质激素受体(MC3R/MC4R),抑制食物摄入^[18]。在禁食条件下,AgRP的表达增加,而POMC的表达减少,导致MC4R信号的减少。在摄食状态下,AgRP水平降低,POMC水平升高,从而触发MC4R信号,最终达到饱

腹感和促进能量消耗^[19]。在正常的脂肪积累或脂肪细胞增殖过程中,脂肪组织(尤其是内脏脂肪组织)会积聚大量巨噬细胞,进而分泌炎症细胞因子等多种免疫因子,成为活跃炎症的部位^[20]。这些细胞因子随后通过下丘脑反馈回路抑制进食并诱导能量消耗,防止脂肪细胞过度积累。一旦热量摄入受到限制,就会产生强大的抗炎效应,细胞因子随之分泌减少,人体能量恢复平衡^[21]。抗精神病药物抗炎效应,影响了细胞因子的表达,破坏了这种代谢反馈回路,进一步促进了食物摄入量的增加和体重的增加,最终导致肥胖。因此我们可知,下丘脑内稳态回路依赖于外周释放的细胞因子来监测身体的能量储存,细胞因子在调节人体体重方面发挥着重要作用。

三、细胞因子与精神分裂症

越来越多的证据表明,感染和免疫功能异常与精神分裂症的发生发展有着密切关系,并且试验观察到精神分裂症患者中存在多种细胞因子的不平衡。例如,多个研究表明精神分裂症血清、血浆或脑脊液中促炎性细胞因子IL-1、IL-6、TNF- α 等水平及其可溶性受体增加^[22-23]。Capuzzi等^[24]一项荟萃分析发现首发精神分裂症IL-1 β 、IL-2、IL-6、TNF- α 、IFN- γ 、IL-17等细胞因子升高,药物治疗后仅IL-1 β 、IL-2、IL-6下降,故可以认为IL-1 β 、IL-2、IL-6为精神分裂症的状态标记物。另一方面,抗炎细胞因子在精神分裂症中也存在一定的改变^[25]。然而,既往少数研究存在矛盾结果。例如,Drexhage等^[26]发现在较年轻(平均24岁)近期发病的精神分裂症患者中(治疗时间在3个月以下),血清IL-1 β 、TNF- α 、IL-6和穿透素3(PTX3)水平正常。类似的,有研究发现精神分裂症脑脊液及血清中IL-1水平不仅没有增高,反而显著降低^[27]。既往研究结果不一致的原因可能与样本量太少,对研究人群混杂因素控制不规范有关。目前越来越多的研究表明,精神分裂症存在促炎性细胞因子的升高,抗炎性细胞因子的降低,炎性因子失衡为精神分裂症一个重要的发病机制。然而这些横断面研究的一个重要限制是,不能确定细胞因子的改变是疾病的原因还是结果。最近ALSPAC的一项前瞻性研究报告称,如果孩子9岁时血清IL-6水平升高,那么18岁时其患精神病的风险将增加2倍^[28]。这些研究结果表明炎症在精神疾病发病机制中发挥潜在因果作用,但尚需进一步在其他人群中的前瞻性研究得出类似发现。尽管如此,比较明确的是精神分裂症最

终表现为促炎反应和抗炎反应失衡,这种失衡影响精神分裂症的发生发展。

四、细胞因子与抗精神病药引起的体重增加

目前研究结果显示抗精神病药物具有抗炎效应,细胞因子的改变诱导肥胖通路发生变化,最终导致体重结果的变化。众多证据表明长期应用抗精神病药物能够增加抗炎介质的生成(如sIL-1RA、sIL-2R、IL-10),同时减少促炎性细胞因子的表达(如IL-1 β 、IL-2、IL-6、sIL-6R和TNF- α)^[29]。Moots等^[30]进行了一项观察,他们报告了氟哌啶醇给药后类风湿关节炎的明显改善以及停药后症状的复发。他们将这种作用归因于抑制促炎细胞因子IL-1 β 和TNF- α 的产生,这两种因子与类风湿关节炎的病理过程密切相关。相似的,有报道称抗精神病药物抗炎特性可以治疗炎性相关疾病如结核分枝杆菌感染^[31]。Song等^[32]对首发未用药精神分裂症纵向研究表明,在基线水平患者组IL-1 β 、IL-6和TNF- α 显著高于健康对照组,药物治疗6个月后,精神分裂症体重增加组(>7%)有更高水平的IL-1 β 、IL-6、TNF- α ,且IL-1 β 血清基线水平更能够预测6个月时体重增加的风险。同样的,有研究将精神分裂症患者分为正常体重组、超重或肥胖组,以及年龄、性别相匹配的健康对照组,他们发现无论是体重正常组、超重或肥胖患者组,血清IL-1 β 、IL-6和TNF- α 水平均高于对照组,而且超重或肥胖的精神分裂症患者上述细胞因子水平明显高于其他两组,结果表明精神分裂症是一种慢性炎性疾病,超重或肥胖使得疾病的免疫活化状态更严重^[33]。刘洪杨和田海佳^[34]研究发现,单一奥氮平治疗的精神分裂症组肥胖患者较正常体重患者血清TNF- α 水平升高,并且升高的TNF- α 水平与体质指数呈正相关,提示TNF- α 水平升高可能与奥氮平诱导性肥胖有关。总的来说,这些结果表明,给予抗精神病药物治疗会产生细胞因子水平的变化,这些变化与体重结果的变化同步发生。初步推断抗精神病药物可能通过干扰炎症性细胞因子的释放,下调神经炎症,从而阻止下丘脑回路通过厌食反应恢复能量平衡,这可能最终导致肥胖的持续积累,表现为体重增加或肥胖。第二代抗精神病药比第一代抗精神病药具有更高的抗炎特性,有助于理解第二代抗精神病药物更容易导致药源性肥胖的原因。

综上,本文主要从下丘脑内稳态回路阐述了细胞因子与抗精神病药引起的体重增加之间的关系,研究显示炎性因子,尤其是IL-1、IL-6、TNF- α 等可

能通过负反馈环路阻止人体能量摄入过多,影响人体代谢指标的变化,从而导致身体肥胖。但目前研究结果尚未统一,且细胞因子和抗精神病药引起的体重增加之间关系的细节未明确阐明,因此在寻找精准的生物标志物,制定有效的临床干预措施前,还需要进一步的研究来揭示细胞因子在抗精神病药引起的体重增加中的调控机制。

利益冲突 文章所有作者共同认可文章无相关利益冲突

作者贡献声明 资料收集、论文撰写为李红娜,资料收集、论文修订为宋佳起,陈大春审核

参 考 文 献

- [1] McEvoy JP, Meyer JM, Goff DC, et al. Prevalence of the metabolic syndrome in patients with schizophrenia: baseline results from the Clinical Antipsychotic Trials of Intervention Effectiveness (CATIE) schizophrenia trial and comparison with national estimates from NHANES III [J]. *Schizophr Res*, 2005, 80(1): 19-32. DOI: 10.1016/j.schres.2005.07.014.
- [2] DE Hert M, Correll CU, Bobes J, et al. Physical illness in patients with severe Mental disorders. I. Prevalence, impact of medications and disparities in health care [J]. *World Psychiatry*, 2011, 10(1): 52-77. DOI: 10.1002/j.2051-5545.2011.tb00014.x.
- [3] Zalcman S, Murray L, Dyck DG, et al. Interleukin-2 and -6 induce behavioral-activating effects in mice [J]. *Brain Res*, 1998, 811(1/2): 111-121. DOI: 10.1016/s0006-8993(98)00904-4.
- [4] Smith SE, Li J, Garbett K, et al. Maternal immune activation alters fetal brain development through interleukin-6 [J]. *J Neurosci*, 2007, 27(40): 10695-10702. DOI: 10.1523/jneurosci.2178-07.2007.
- [5] Wang JL, Qian X, Chinooswong N, et al. Polyethylene glycolated recombinant TNF receptor I improves insulinitis and reduces incidence of spontaneous and cyclophosphamide-accelerated diabetes in nonobese diabetic mice [J]. *Endocrinology*, 2002, 143(9): 3490-3497. DOI: 10.1210/en.2002-220412.
- [6] Plotkin SR, Banks WA, Kastin AJ. Comparison of saturable transport and extracellular pathways in the passage of interleukin-1 alpha across the blood-brain barrier [J]. *J Neuroimmunol*, 1996, 67(1): 41-47. DOI: 10.1016/s0165-5728(96)00036-7.
- [7] Quan N, Whiteside M, Herkenham M. Time course and localization patterns of interleukin-1beta messenger RNA expression in brain and pituitary after peripheral administration of lipopolysaccharide [J]. *Neuroscience*, 1998, 83(1): 281-293. DOI: 10.1016/s0306-4522(97)00350-3.
- [8] Konsman JP, Parnet P, Dantzer R. Cytokine-induced sickness behaviour: mechanisms and implications [J]. *Trends Neurosci*, 2002, 25(3): 154-159. DOI: 10.1016/s0166-2236(00)02088-9.
- [9] Medzhitov R. Origin and physiological roles of inflammation [J]. *Nature*, 2008, 454(7203): 428-435. DOI: 10.1038/nature07201.
- [10] Nicklas BJ, Ambrosius W, Messier SP, et al. Diet-induced weight loss, exercise, and chronic inflammation in older, obese adults: a randomized controlled clinical trial [J]. *Am J Clin Nutr*, 2004, 79(4): 544-551. DOI: 10.1093/ajcn/79.4.544.
- [11] Heilbronn LK, Noakes M, Clifton PM. Energy restriction and weight loss on very-low-fat diets reduce C-reactive protein concentrations in obese, healthy women [J]. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2001, 21(6): 968-970. DOI: 10.1161/01.atv.21.6.968.
- [12] Orea Soler I, Illán Gómez F, González Ortega M, et al. Soluble intercellular adhesion molecule-1 and C reactive protein after bariatric surgery [J]. *Endocrinol Nutr*, 2010, 57(3): 90-94. DOI: 10.1016/j.endonu.2010.01.008.
- [13] Ziccardi P, Nappo F, Giugliano G, et al. Reduction of inflammatory cytokine concentrations and improvement of endothelial functions in obese women after weight loss over one year [J]. *Circulation*, 2002, 105(7): 804-809. DOI: 10.1161/hc0702.104279.
- [14] 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. DOI: 10.2337/diabetes.55.04.06.db05-1250.
- [15] García MC, Wernstedt I, Berndtsson A, et al. Mature-onset obesity in interleukin-1 receptor I knockout mice [J]. *Diabetes*, 2006, 55(5): 1205-1213. DOI: 10.2337/db05-1304.
- [16] Jais A, Brüning JC. Hypothalamic inflammation in obesity and metabolic disease [J]. *J Clin Invest*, 2017, 127(1): 24-32. DOI: 10.1172/JCI88878.
- [17] Kohno D, Yada T. Arcuate NPY neurons sense and integrate peripheral metabolic signals to control feeding [J]. *Neuropeptides*, 2012, 46(6): 315-319. DOI: 10.1016/j.npep.2012.09.004.
- [18] Vogt MC, Brüning JC. CNS insulin signaling in the control of energy homeostasis and glucose metabolism - from embryo to old age [J]. *Trends Endocrinol Metab*, 2013, 24(2): 76-84. DOI: 10.1016/j.tem.2012.11.004.
- [19] Jais A, Brüning JC. Hypothalamic inflammation in obesity and metabolic disease [J]. *J Clin Invest*, 2017, 127(1): 24-32. DOI: 10.1172/JCI88878.
- [20] Fontana L. Neuroendocrine factors in the regulation of inflammation: excessive adiposity and calorie restriction [J]. *Exp Gerontol*, 2009, 44(1/2): 41-45. DOI: 10.1016/j.exger.2008.04.005.
- [21] Waterson MJ, Horvath TL. Neuronal Regulation of Energy Homeostasis: Beyond the Hypothalamus and Feeding [J]. *Cell Metab*, 2015, 22(6): 962-970. DOI: 10.1016/j.cmet.2015.09.026.
- [22] Hayes LN, Severance EG, Leek JT, et al. Inflammatory molecular signature associated with infectious agents in psychosis [J]. *Schizophr Bull*, 2014, 40(5): 963-972. DOI: 10.1093/schbul/sbu052.
- [23] Kalmady SV, Shivakumar V, Jose D, et al. Plasma cytokines in minimally treated schizophrenia [J]. *Schizophr Res*, 2018, 199: 292-296. DOI: 10.1016/j.schres.2018.04.022.
- [24] Capuzzi E, Bartoli F, Crocarno C, et al. Acute variations of cytokine levels after antipsychotic treatment in drug-naïve subjects with a first-episode psychosis: A meta-analysis [J]. *Neurosci Biobehav Rev*, 2017, 77: 122-128. DOI: 10.1016/j.neubiorev.2017.03.003.
- [25] Rodrigues-Amorim D, Rivera-Baltanás T, Spuch C, et al. Cytokines dysregulation in schizophrenia: A systematic review of psychoneuroimmune relationship [J]. *Schizophr Res*, 2018, 197: 19-33. DOI: 10.1016/j.schres.2017.11.023.
- [26] Drexhage RC, Hoogenboezem TA, Cohen D, et al. An activated set point of T-cell and monocyte inflammatory networks in recent-onset schizophrenia patients involves both pro- and anti-inflammatory forces [J]. *Int J Neuropsychopharmacol*, 2011, 14(6): 746-755. DOI: 10.1017/S1461145710001653.