

非典型抗精神病药诱发代谢综合征和加重认知障碍 相关机制的研究进展

伊思敏 翁飞鸿 王婷云 魏少卿 李申 时文涛

300070 天津医科大学基础医学院

通信作者: 李申, Email: lishen@tmu.edu.cn; 时文涛, Email: shiwentao@tmu.edu.cn

DOI: 10.3969/j.issn.1009-6574.2022.12.010

【摘要】 认知障碍是精神分裂症的核心症状。非典型抗精神病药物治疗容易诱发患者的代谢综合征,而代谢综合征又可进一步加重患者的认知障碍。引起以上临床表现的内在机制主要包括脑源性神经因子机制、胰岛素抵抗机制、肠道菌群机制、免疫炎症机制和微血管病变机制。基于非典型抗精神病药物、代谢综合征和认知障碍之间存在复杂联系,现就3者的关系及已发现的生物学机制予以综述。

【关键词】 精神分裂症; 非典型抗精神病药物; 代谢综合征; 认知障碍; 综述

基金项目: 国家自然科学基金项目(32170649, 81801323)

Research progress on the mechanism of atypical antipsychotics inducing metabolic syndrome and aggravating cognitive impairment Yin Simin, Weng Feihong, Wang Tingyun, Wei Shaoqing, Li Shen, Shi Wentao

School of Basic Medicine, Tianjin Medical University, Tianjin 300070, China

Corresponding authors: Li Shen, Email: lishen@tmu.edu.cn; Shi Wentao, Email: shiwentao@tmu.edu.cn

【Abstract】 Cognitive impairment is the core symptom of schizophrenia. Atypical antipsychotics treatment can easily induce metabolic syndrome in patients, and metabolic syndrome can further aggravate their cognitive impairment. The internal mechanisms causing this series of clinical symptoms mainly include the following: brain-derived neurotrophic factor mechanism, insulin resistance mechanism, intestinal flora mechanism, immune inflammation mechanism and micro vasculopathy mechanism. Based on the complicated relationship among atypical antipsychotics, metabolic syndrome and cognitive impairment, this article reviews the correlation among them and the related biological mechanisms that have been discovered.

【Key words】 Schizophrenia; Atypical antipsychotics; Metabolic syndrome; Cognition disorders; Review

Fund programs: National Natural Science Foundation of China (32170649, 81801323)

精神分裂症(schizophrenia, SCZ)是一种常见的重性精神疾病,临床表现出多种症状,包括阳性症状如幻觉和妄想,阴性症状如冷漠和缺乏动力,以及认知障碍^[1]。认知障碍作为SCZ的核心症状之一,指涉及记忆、注意、执行、定向力等方面的一种或多种功能受损,严重影响SCZ患者的生活质量及预后,近年来受到广泛关注^[2]。非典型抗精神病药物(atypical antipsychotic drugs, AAPDs)是治疗SCZ患者的临床一线用药,其常见的不良反应是引起代谢综合征(metabolic syndrome, MetS),以奥氮平和氯氮平最为显著^[3]。MetS是以腹部肥胖、脂代谢异常、高血压病、高血糖以及高血脂为特征的一组临床综合征,不仅会导致心血管疾病,而且是加重SCZ

患者认知障碍的重要因素之一^[3]。现梳理AAPDs、MetS、认知障碍3者间的内在联系,归纳非典型抗精神病药诱发MetS并加重认知障碍的生物学机制,以了解抗精神病药对认知功能的影响,从而为患者个体化诊疗,科学干预和治疗提供新的方向。

一、非典型抗精神病药物、认知障碍与代谢综合征的关系概述

SCZ是一种严重慢性致残性精神疾病,是目前全球社会经济负担最重的疾病之一^[1]。认知是准确感知、关注、处理和记忆信息的能力^[4]。根据临床诊断标准DSM-5和ICD-11,认知障碍是SCZ的核心症状^[2]。在SCZ患者中,认知障碍表现为语言记忆和流畅性、处理速度、工作记忆、注意力和执行功能

等方面的异常^[5]。认知障碍的出现不仅影响患者的生活质量及日常生活自理能力,而且影响患者心理健康的恢复和回归社会的能力。相较于SCZ主要症状——阳性症状和阴性症状,认知障碍对患者的预后影响更大^[3]。关于SCZ认知障碍与脑结构改变相关性的研究不断丰富,早期研究中发现认知障碍与灰质结构改变有关,近期研究将其精确到皮质部位,如枕部、内侧顶叶、外侧颞叶、前额叶、边缘区域如扣带回和海马、皮质下区域如尾状结构和小脑结构^[6]。AAPDs是治疗SCZ的一线用药,同时在抑郁症、双相情感障碍、躁狂症等疾病的情绪稳定方面发挥重要临床价值^[7]。既往研究表明,AAPDs比典型抗精神病药物改善认知功能的效果更明显,但这些研究受到混杂因素如一般症状改善、疾病阶段和持续时间、药物剂量、治疗依从性、药物相关镇静作用和抗胆碱能作用等的影响,其结果仍有争议^[8]。既往的两项研究表明,慢性SCZ患者经AAPDs治疗后认知功能几乎没有得到改善^[9-10]。

新的证据表明AAPDs的使用对神经认知功能和特定认知领域,如加工速度、视觉记忆、延迟回忆、智商表现和执行功能等方面会产生负面影响,这可能与长期使用AAPDs引起的MetS密切相关^[3, 11-12]。然而,不同AAPDs引起MetS的风险也不尽相同,奥氮平和氯氮平诱发MetS的风险更高^[11]。同时,也有研究发现AAPDs的抗胆碱能特性与认知障碍有关,而奥氮平、氯氮平与中枢胆碱受体亲和力最高^[13]。目前认为MetS的各种症状如高血压、血脂异常、腹部肥胖、糖尿病均与人群的认知障碍有关。高甘油三酯水平和腹部肥胖是与认知障碍相关程度最高的两个指标^[14],血脂水平升高与首发SCZ患者的认知功能呈负相关^[15],高血压与言语认知分数包括记忆力和语言流利性呈负相关^[16]。总的来说,这三者相互影响,SCZ患者治疗过程中AAPDs的使用加重了MetS,进而加重患者的认知障碍。所以,奥氮平等MetS风险较高的AAPDs更容易引起认知障碍可能与其引发的MetS密切相关。

二、非典型抗精神病药物通过代谢综合征加重患者认知障碍的机制

多个临床研究发现使用AAPDs治疗SCZ能够诱发MetS,并进一步加重患者的认知障碍,但其内在的生物学机制并不能通过单一的途径来解释。现对已报道的几种途径予以综述,以期更全面地理解AAPDs诱导的MetS加重SCZ患者认知障碍的生物学机制。

(一)BDNF机制

BDNF广泛表达于成年哺乳动物的海马体和大脑皮层^[17],在神经发生、神经可塑性的形成,以及多种神经递质的表达过程中发挥主要调节作用;BDNF还参与了SCZ发病过程中的多巴胺能系统的过度激活^[18]。外周血BDNF水平与工作记忆、注意力和执行功能等认知功能水平呈正相关,因此BDNF可以作为SCZ患者认知功能的生物标志物^[19-20]。对SCZ患者尸检发现患者脑脊液、顶叶和前额叶皮质、小脑及周围组织中BDNF水平降低,这可能是SCZ患者发生认知障碍的一个重要原因^[21]。

血清BDNF水平与MetS关系十分密切^[22]。最近的Meta分析表明,与伴有MetS的SCZ患者相比,未患MetS的SCZ患者的血清BDNF水平更低,认知功能也下降得更为明显^[19]。另一项研究发现AAPDs不仅会影响SCZ患者的血清BDNF水平,也会降低大鼠海马体中BDNF mRNA的表达水平^[23]。BDNF可通过上调下丘脑血清素、神经肽Y和多巴胺系统抑制食欲、降低体重^[24],从而影响MetS的发生与发展。BDNF还对胰岛素、瘦素和生长素释放肽等能量稳态相关细胞因子的分泌和功能具有调节作用^[25]。总的来说,AAPDs诱导的MetS可以导致BDNF水平下降,BDNF的下降会通过慢性食欲亢进、肥胖以及胰岛素抵抗等方式加重MetS。AAPDs引起的BDNF降低与MetS形成恶性循环,逐步加重患者的认知障碍。

(二)胰岛素抵抗机制

胰岛素抵抗是MetS症状群以及发病机制的核心^[3]。现有研究也发现胰岛素抵抗在AAPDs加重SCZ患者认知障碍中可能发挥重要作用,其具体作用机制可能与PI3K/AKT信号通路、多巴胺/5-HT受体系统、中枢胰岛素抵抗等途径均有关。

1. PI3K/AKT信号通路:PI3K/AKT在胰岛素信号调控及葡萄糖代谢中发挥着极为重要的作用。在AAPDs引发的MetS患者中,出现胰岛素抵抗的同时往往伴随PI3K/AKT信号通路激活^[26]。当AAPDs通过上游负向调控原件PTEN触发PI3K/AKT信号通路,会降低海马体的突触可塑性从而影响记忆功能^[27]。同时,AAPDs激活PI3K/AKT信号通路的下游mTOR信号通路,能够影响前内侧额叶皮层的记忆保留^[27]。PI3K/AKT信号通路在神经系统正常生长和代谢调节中发挥着不可替代的作用,其相关级联通路发生改变往往加重SCZ患者的认知障碍^[28]。因此,AAPDs在引发患者MetS并加重认知障碍的过程中PI3K/AKT信号是一个关键信号通路。但该假

说是否能解释尚未出现胰岛素抵抗患者的认知损害仍有待进一步探究。

2. 多巴胺/5-HT受体学说: AAPDs主要是通过多巴胺受体(dopamine receptors, DAR)和5-HT受体阻断作用缓解SCZ患者阳性症状和阴性症状^[29]。近来研究发现, AAPDs对相关分子靶标的影响也可能与其导致MetS和加重认知障碍有关^[29]。AAPDs与5-HT受体的作用更多的是直接影响组织代谢, 其中对5-HT_{2c}受体的激动作用最容易导致胰岛素抵抗^[30]。5-HT系统在认知功能中发挥着重要作用, 拮抗5-HT_{2a/2c}受体往往会损害患者的记忆和学习功能^[31]。相反, 激活5-HT受体能够促进成人海马体新生神经元的增殖, 并提高前额叶皮层多巴胺水平, 进而改善SCZ患者的认知功能^[32]。

由于不同种类AAPDs对不同亚型DAR及不同亚型5-HT受体的亲和力不同, 且多巴胺的分泌和5-HT的分泌会相互影响, 同时考虑到多巴胺与5-HT两种神经递质都能对认知功能产生影响^[29], 因此该学说尚不能完全解释各类AAPDs引起MetS同时加重认知障碍的作用机制。

3. 中枢胰岛素抵抗学说: 在AAPDs引起的MetS患者中, 脑组织活性氧和膜损伤导致的中枢胰岛素抵抗会降低葡萄糖代谢速率及ATP生成速率, 从而加重认知障碍^[26]。其具体作用机制是: AAPDs诱导中枢胰岛素抵抗后, 脑内海马体等部位的神经元AKT和GSK-3磷酸化增强, 与此同时颞额叶多巴胺能神经元谷氨酸能兴奋性传入减少, 进而降低脑内谷氨酸水平^[33]。PI3K/AKT信号通路的增强和谷氨酸信号通路的抑制都是引起认知障碍的潜在危险因素^[33]。

(三) 免疫炎症机制

MetS与炎症的发生密切相关, 患有MetS的SCZ患者其外周血白细胞总数和脂肪因子水平都显著提高^[34]。AAPDs可直接作用于外周脂肪组织而引起MetS, 而MetS导致的炎症可以增加脂肪细胞促炎因子的表达以加重认知障碍^[35]。长期暴露于奥氮平的雄性小鼠, 其脂肪组织中促炎细胞因子IL-6的表达水平会显著提高^[36]; 奥氮平可以导致外周脂肪组织TNF- α 、IL-1 β 和IL-6 mRNA表达显著上调, 同时出现巨噬细胞浸润, 脂肪细胞体积增大。巨噬细胞浸润率与平均脂肪细胞大小呈正相关, 提示在奥氮平治疗的背景下, 炎症和高脂血症之间存在联系^[37]。

高水平的IL-6可促进海马体的神经退行性病变和结构重塑相关过程, 影响情绪、学习和记忆等认知功能^[38]。给小鼠静脉注射IL-1 β 或TNF- α 会导致小鼠运动减少、摄食减少、慢波睡眠增加和认知

功能下降^[39]。炎症还可以影响中枢血脑屏障, 如破坏其细胞紧密连接, 增加血脑屏障中TNF- α 的水平, 上调血脑屏障溶酶体酶的表达, 促进纤维蛋白以不溶性纤维蛋白的形式沉积破坏血脑屏障^[40-41]。炎症还可以通过促进白细胞外渗、破坏星形胶质细胞、诱导巨噬细胞分泌趋化因子募集免疫细胞等多个途径破坏血脑屏障结构, 从而引发中枢神经系统障碍并加重认知障碍^[41]。BDNF的生成, BDNF与TNF- α 的相互作用也会受到炎症的影响^[35, 39]。

(四) 肠道菌群机制

肠道菌群是人体内最多样化的微生物群落, 通过肠-脑轴维持双向通信, 肠道中的细菌可以通过调节血清素能、去甲肾上腺素能、多巴胺能、谷氨酸能和GABA能神经递送来影响大脑认知功能^[42]。AAPDs诱导的MetS可以通过改变肠道菌群的分布来实现, 如首发SCZ患者在使用利培酮治疗24周后, 肠道微生物群发生了一定的变化, 双歧杆菌属和大肠杆菌增加, 而球状梭菌和乳酸杆菌减少, 这些改变与AAPDs诱导的体重增加密切相关, 这也在动物模型中被证实^[43]。另一方面, 肠道微生物群的变化会影响肠道屏障作用, 增加肠道黏膜的通透性, 使更多的炎性因子进入血液循环引起MetS^[39]。AAPDs对于SCZ患者认知障碍的影响, 也与其影响肠道菌群并诱发MetS的过程相关。动物实验显示, 移植高脂饮食小鼠的肠道菌群后, 会导致海马体依赖的学习能力降低和记忆缺陷^[44]。

肠道菌群可能通过以下4个途径影响SCZ患者的认知: (1) 肠道菌群通过分泌炎性因子影响认知功能, 肠道菌群可以提高外周血液中IL-6的水平^[36]。(2) 肠道菌群特定分布改变可引起血清、脑脊液中BDNF水平下降, 激活神经炎症, 进而加重MetS和认知障碍^[45]。(3) 肠道菌群还可以利用激素信号通路使肠内分泌细胞释放肠肽, 这些肠肽可穿过血脑屏障, 通过受体影响认知功能^[46]。(4) 伴有MetS的SCZ患者肠道菌群分布比例的改变会导致其大脑中白质的微结构异常, 从而表现为语言学习和记忆能力下降^[47]。

(五) 微血管病变

MetS所引起的微血管病变对患者的认知功能也可能产生影响。微血管病变是MetS的严重后果之一, 其作用部位不仅包括肾脏和眼, 对脑和脂肪组织也有影响^[48]。已有研究证明大脑微血管病变可以导致血管内皮功能障碍、脑组织灌注不足、脑血流失调、脑细胞损伤和认知障碍^[49]。对多巴胺D₂受体具有强效拮抗作用的抗精神病药物, 可通

过改变SCZ患者血管收缩-舒张平衡来影响额叶皮层的神经血管,从而减少血流和局部组织代谢水平,产生微血管病变^[50]。额叶皮层多巴胺能系统的功能完整性取决于血管供血能力,任何功能障碍都会增加神经元损失,并伴有认知障碍^[50]。AAPDs导致的MetS可以加重微血管病变,加重SCZ患者的认知障碍。

三、总结与展望

综上所述,服用AAPDs导致的MetS,会进一步加重SCZ患者本身的认知障碍。免疫炎症机制、胰岛素抵抗机制、BDNF机制、肠道菌群机制以及微血管病变机制,在疾病进程中均发挥作用,这些机制有其各自的独立性,又会互相影响,共同促进了认知功能的下降。然而,现有临床研究结果囿于较多混杂因素的影响,动物实验无法完全模拟人类SCZ的临床特征,均不能获得确切结论。今后在研究SCZ患者的认知障碍时应评估患者是否存在MetS及其严重程度。MetS引起认知障碍具体作用机制仍有待进一步深入探讨,为临床针对性治疗提供更确切的依据。总体而言,需要更大规模的队列研究、更有代表性的实验动物模型以期对这一问题更系统、完善的认识。

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 文章设计为伊思敏、李申、时文涛,文献收集与分析为翁飞鸿,文章撰写为伊思敏、翁飞鸿、王婷云、魏少卿,技术指导、审校、资助为李申、时文涛

参 考 文 献

- [1] Green MF, Horan WP, Lee J. Social cognition in schizophrenia[J]. *Nat Rev Neurosci*, 2015, 16(10): 620-631. DOI: 10.1038/nrn4005.
- [2] Biedermann F, Fleischhacker WW. Psychotic disorders in DSM-5 and ICD-11 [J]. *CNS Spectr*, 2016, 21(4): 349-354. DOI: 10.1017/s1092852916000316.
- [3] Zheng W, Jiang WL, Zhang X, et al. Use of the RBANS to Evaluate Cognition in Patients with Schizophrenia and Metabolic Syndrome: a Meta-Analysis of Case-Control Studies[J]. *Psychiatr Q*, 2022, 93(1): 137-149. DOI: 10.1007/s11126-021-09889-9.
- [4] Green MF. Impact of cognitive and social cognitive impairment on functional outcomes in patients with schizophrenia[J]. *J Clin Psychiatry*, 2016, 77 Suppl 2: 8-11. DOI: 10.4088/JCP.14074su1c.02.
- [5] Lim K, Smucny J, Barch DM, et al. Cognitive Subtyping in Schizophrenia: a Latent Profile Analysis[J]. *Schizophr Bull*, 2021, 47(3): 712-721. DOI: 10.1093/schbul/sbaa157.
- [6] Kirschner M, Shafiei G, Markello RD, et al. Latent Clinical-Anatomical Dimensions of Schizophrenia[J]. *Schizophr Bull*, 2020, 46(6): 1426-1438. DOI: 10.1093/schbul/sbaa097.
- [7] Shim IH, Woo YS, Kim MD, et al. Antidepressants and Mood Stabilizers: Novel Research Avenues and Clinical Insights for Bipolar Depression[J]. *Int J Mol Sci*, 2017, 18(11): 2406. DOI: 10.3390/ijms18112406.
- [8] MacKenzie NE, Kowalchuk C, Agarwal SM, et al. Antipsychotics, Metabolic Adverse Effects, and Cognitive Function in Schizophrenia[J]. *Front Psychiatry*, 2018, 9: 622. DOI: 10.3389/fpsy.2018.00622.
- [9] Hughes C, Kumari V, Soni W, et al. Longitudinal study of symptoms and cognitive function in chronic schizophrenia[J]. *Schizophr Res*, 2003, 59(2/3): 137-146. DOI: 10.1016/s0920-9964(01)00393-0.
- [10] Rund BR. A review of longitudinal studies of cognitive functions in schizophrenia patients[J]. *Schizophr Bull*, 1998, 24(3): 425-435. DOI: 10.1093/oxfordjournals.schbul.a033337.
- [11] Boyer L, Richieri R, Dassa D, et al. Association of metabolic syndrome and inflammation with neurocognition in patients with schizophrenia[J]. *Psychiatry Res*, 2013, 210(2): 381-386. DOI: 10.1016/j.psychres.2013.06.020.
- [12] Bora E, Akdede BB, Alptekin K. The relationship between cognitive impairment in schizophrenia and metabolic syndrome: a systematic review and meta-analysis[J]. *Psychol Med*, 2017, 47(6): 1030-1040. DOI: 10.1017/s0033291716003366.
- [13] Joshi YB, Thomas ML, Braff DL, et al. Anticholinergic Medication Burden-Associated Cognitive Impairment in Schizophrenia[J]. *Am J Psychiatry*, 2021, 178(9): 838-847. DOI: 10.1176/appi.ajp.2020.20081212.
- [14] Hagi K, Nosaka T, Dickinson D, et al. Association Between Cardiovascular Risk Factors and Cognitive Impairment in People With Schizophrenia: A Systematic Review and Meta-analysis[J]. *JAMA Psychiatry*, 2021, 78(5): 510-518. DOI: 10.1001/jamapsychiatry.2021.0015.
- [15] Whitson S, O'Donoghue B, Hester R, et al. Cognitive ability and metabolic physical health in first-episode psychosis[J]. *Schizophr Res Cogn*, 2021, 24: 100194. DOI: 10.1016/j.scog.2021.100194.
- [16] Wang X, Ji L, Tang Z, et al. The association of metabolic syndrome and cognitive impairment in Jidong of China: a cross-sectional study[J]. *BMC Endocr Disord*, 2021, 21(1): 40. DOI: 10.1186/s12902-021-00705-w.
- [17] Altar CA, DiStefano PS. Neurotrophin trafficking by anterograde transport[J]. *Trends Neurosci*, 1998, 21(10): 433-437. DOI: 10.1016/s0166-2236(98)01273-9.
- [18] Nieto RR, Carrasco A, Corral S, et al. BDNF as a Biomarker of Cognition in Schizophrenia/Psychosis: An Updated Review[J]. *Front Psychiatry*, 2021, 12: 662407. DOI: 10.3389/fpsy.2021.662407.
- [19] Ahmed AO, Kramer S, Hofman N, et al. A Meta-Analysis of Brain-Derived Neurotrophic Factor Effects on Brain Volume in Schizophrenia: Genotype and Serum Levels[J]. *Neuropsychobiology*, 2021, 80(5): 411-424. DOI: 10.1159/000514126.
- [20] Xia H, Du X, Yin G, et al. Effects of smoking on cognition and BDNF levels in a male Chinese population: relationship with BDNF Val66Met polymorphism[J]. *Sci Rep*, 2019, 9(1): 217. DOI: 10.1038/s41598-018-36419-8.
- [21] Di Carlo P, Punzi G, Ursini G. Brain-derived neurotrophic factor and schizophrenia[J]. *Psychiatr Genet*, 2019, 29(5): 200-210. DOI: 10.1097/ypg.0000000000000237.
- [22] Bent-Enakhil N, Cécile Périer M, Sobocki P, et al. Incidence of cardiovascular diseases and type-2-diabetes mellitus in patients with psychiatric disorders[J]. *Nord J Psychiatry*, 2018, 72(7): 455-461. DOI: 10.1080/08039488.2018.1463392.

- [23] Li N, Cao T, Wu X, et al. Progress in Genetic Polymorphisms Related to Lipid Disturbances Induced by Atypical Antipsychotic Drugs[J]. *Front Pharmacol*, 2019, 10: 1669. DOI: 10.3389/fphar.2019.01669.
- [24] Lebrun B, Bariouh B, Moyses E, et al. Brain-derived neurotrophic factor (BDNF) and food intake regulation: a minireview[J]. *Auton Neurosci*, 2006, 126-127: 30-38. DOI: 10.1016/j.autneu.2006.02.027.
- [25] Motamedi S, Karimi I, Jafari F. The interrelationship of metabolic syndrome and neurodegenerative diseases with focus on brain-derived neurotrophic factor (BDNF): Kill two birds with one stone[J]. *Metab Brain Dis*, 2017, 32(3): 651-665. DOI: 10.1007/s11011-017-9997-0.
- [26] Frisardi V, Solfrizzi V, Capurso C, et al. Is insulin resistant brain state a central feature of the metabolic-cognitive syndrome? [J]. *J Alzheimers Dis*, 2010, 21(1): 57-63. DOI: 10.3233/jad-2010-100015.
- [27] Cai J, Yi Z, Lu W, et al. Crosstalk between 5-HT_{2c}R and PTEN signaling pathway in atypical antipsychotic-induced metabolic syndrome and cognitive dysfunction[J]. *Med Hypotheses*, 2013, 80(4): 486-489. DOI: 10.1016/j.mehy.2013.01.012.
- [28] Wang L, Zhou K, Fu Z, et al. Brain Development and Akt Signaling: the Crossroads of Signaling Pathway and Neurodevelopmental Diseases[J]. *J Mol Neurosci*, 2017, 61(3): 379-384. DOI: 10.1007/s12031-016-0872-y.
- [29] Ballon JS, Pajvani U, Freyberg Z, et al. Molecular pathophysiology of metabolic effects of antipsychotic medications[J]. *Trends Endocrinol Metab*, 2014, 25(11): 593-600. DOI: 10.1016/j.tem.2014.07.004.
- [30] Teff KL, Rickels MR, Grudziak J, et al. Antipsychotic-induced insulin resistance and postprandial hormonal dysregulation independent of weight gain or psychiatric disease[J]. *Diabetes*, 2013, 62(9): 3232-3240. DOI: 10.2337/db13-0430.
- [31] Jenkins TA, Nguyen JC, Polglaze KE, et al. Influence of Tryptophan and Serotonin on Mood and Cognition with a Possible Role of the Gut-Brain Axis[J]. *Nutrients*, 2016, 8(1): 56. DOI: 10.3390/nu8010056.
- [32] Schreiber R, Newman-Tancredi A. Improving cognition in schizophrenia with antipsychotics that elicit neurogenesis through 5-HT_{1A} receptor activation[J]. *Neurobiol Learn Mem*, 2014, 110: 72-80. DOI: 10.1016/j.nlm.2013.12.015.
- [33] Agarwal SM, Kowalchuk C, Castellani L, et al. Brain insulin action: Implications for the treatment of schizophrenia[J]. *Neuropharmacology*, 2020, 168: 107655. DOI: 10.1016/j.neuropharm.2019.05.032.
- [34] Kelly CW, McEvoy JP, Miller BJ. Total and differential white blood cell counts, inflammatory markers, adipokines, and incident metabolic syndrome in phase I of the clinical antipsychotic trials of intervention effectiveness study[J]. *Schizophr Res*, 2019, 209: 193-197. DOI: 10.1016/j.schres.2019.04.021.
- [35] 王丹丹, 张晨. 精神分裂症患者认知功能的神经免疫机制及非典型抗精神病药物对其影响的研究进展[J]. *上海交通大学学报(医学版)*, 2019, 39(7): 795-799. DOI: 10.3969/j.issn.1674-8115.2019.07.019.
- Wang DD, Zhang C. Research progress on the neuroimmune mechanism of cognitive function in patients with schizophrenia and the effect of atypical antipsychotic drugs on it[J]. *Journal of Shanghai Jiao Tong University (Medical Science)*, 2019, 39(7): 795-799.
- [36] Calevro A, Cotel MC, Natesan S, et al. Effects of chronic antipsychotic drug exposure on the expression of translocator protein and inflammatory markers in rat adipose tissue[J]. *Psychoneuroendocrinology*, 2018, 95: 28-33. DOI: 10.1016/j.psyneuen.2018.05.021.
- [37] Zhang Q, He M, Deng C, et al. Effects of olanzapine on the elevation of macrophage infiltration and pro-inflammatory cytokine expression in female rats[J]. *J Psychopharmacol*, 2014, 28(12): 1161-1169. DOI: 10.1177/0269881114555250.
- [38] Dantzer R, O'Connor JC, Freund GG, et al. From inflammation to sickness and depression: when the immune system subjugates the brain[J]. *Nat Rev Neurosci*, 2008, 9(1): 46-56. DOI: 10.1038/nrn2297.
- [39] Castanon N, Luheshi G, Layé S. Role of neuroinflammation in the emotional and cognitive alterations displayed by animal models of obesity[J]. *Front Neurosci*, 2015, 9: 229. DOI: 10.3389/fnins.2015.00229.
- [40] Davalos D, Akassoglou K. Fibrinogen as a key regulator of inflammation in disease[J]. *Semin Immunopathol*, 2012, 34(1): 43-62. DOI: 10.1007/s00281-011-0290-8.
- [41] Van Dyken P, Lacoste B. Impact of Metabolic Syndrome on Neuroinflammation and the Blood-Brain Barrier[J]. *Front Neurosci*, 2018, 12: 930. DOI: 10.3389/fnins.2018.00930.
- [42] Kelly JR, Minuto C, Cryan JF, et al. The role of the gut microbiome in the development of schizophrenia[J]. *Schizophr Res*, 2021, 234: 4-23. DOI: 10.1016/j.schres.2020.02.010.
- [43] Brandl EJ, Frydrychowicz C, Tiwari AK, et al. Association study of polymorphisms in leptin and leptin receptor genes with antipsychotic-induced body weight gain[J]. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*, 2012, 38(2): 134-141. DOI: 10.1016/j.pnpbp.2012.03.001.
- [44] Yang Y, Zhong Z, Wang B, et al. Early-life high-fat diet-induced obesity programs hippocampal development and cognitive functions via regulation of gut commensal *Akkermansia muciniphila*[J]. *Neuropsychopharmacology*, 2019, 44(12): 2054-2064. DOI: 10.1038/s41386-019-0437-1.
- [45] Zhang C, Fang X, Yao P, et al. Metabolic adverse effects of olanzapine on cognitive dysfunction: A possible relationship between BDNF and TNF- α [J]. *Psychoneuroendocrinology*, 2017, 81: 138-143. DOI: 10.1016/j.psyneuen.2017.04.014.
- [46] Holzer P, Farzi A. Neuropeptides and the microbiota-gut-brain axis[J]. *Adv Exp Med Biol*, 2014, 817: 195-219. DOI: 10.1007/978-1-4939-0897-4_9.
- [47] Alfaro FJ, Lioutas VA, Pimentel DA, et al. Cognitive decline in metabolic syndrome is linked to microstructural white matter abnormalities[J]. *J Neurol*, 2016, 263(12): 2505-2514. DOI: 10.1007/s00415-016-8292-z.
- [48] Thow LA, MacDonald K, Holmes WM, et al. Hyperglycaemia does not increase perfusion deficits after focal cerebral ischaemia in male Wistar rats[J]. *Brain Neurosci Adv*, 2018, 2: 2398212818794820. DOI: 10.1177/2398212818794820.
- [49] Jennings JR, Muldoon MF, Ryan C, et al. Reduced cerebral blood flow response and compensation among patients with untreated hypertension[J]. *Neurology*, 2005, 64(8): 1358-1365. DOI: 10.1212/01.Wnl.0000158283.28251.3c.
- [50] De Silva TM, Faraci FM. Microvascular Dysfunction and Cognitive Impairment[J]. *Cell Mol Neurobiol*, 2016, 36(2): 241-258. DOI: 10.1007/s10571-015-0308-1.

(收稿日期: 2022-05-02)

(本文编辑: 赵金鑫)