

# 双相障碍伴发代谢综合征与细胞因子关系的研究进展

袁慧谦 李春阳 陈超

524023 湛江, 广东医科大学第一临床医学院(袁慧谦、李春阳、陈超); 528300 佛山市顺德区伍仲珮纪念医院精神科(李春阳、陈超)

通信作者: 陈超, Email: doctir22321372@126.com

DOI: 10.3969/j.issn.1009-6574.2023.07.011

**【摘要】** 双相障碍是一组具有高发病率、高致残率、高病死率的重性精神障碍, 其中共病代谢综合征会导致更多不良的临床预后。迄今为止, 两者之间的病理生理机制尚不清楚。目前的很多研究发现, 双相障碍、代谢及免疫炎症之间存在联系。本文拟从肿瘤坏死因子- $\alpha$ 、脑源性神经营养因子、抗炎性细胞因子及脂肪因子等方面对双相障碍伴发代谢异常的相关研究进行综述, 以期探索双相障碍伴发代谢综合征的早期监测指标提供初步依据。

**【关键词】** 双相障碍; 代谢综合征; 细胞因子; 肿瘤坏死因子- $\alpha$ ; 脑源性神经营养因子; 综述

**Research on the relation between metabolic syndrome and cytokines in bipolar disorder** Yuan Huiqian, Li Chunyang, Chen Chao

The First Clinical Medical College of Guangdong Medical University, Zhanjiang 524023, China (Yuan HQ, Li CY, Chen C); Department of Psychiatry, Shunde Wu Zhongpei Memorial Hospital, Foshan 528300, China (Li CY, Chen C)  
Corresponding author: Chen Chao, Email: doctir22321372@126.com

**【Abstract】** Bipolar disorder is a group of severe mental disorders with high morbidity, high disability rate and high mortality, in which comorbid metabolic syndrome can lead to more adverse clinical outcomes. So far, the pathophysiological mechanism between the two is not clear. At present, a lot of studies have found a link among bipolar disorder, metabolism and immune inflammation. This article reviews the related research on metabolic abnormalities in bipolar disorder from the aspects of tumor necrosis factor- $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ), brain-derived neurotrophic factor (BDNF), anti-inflammatory cytokines and adipokines, in order to provide a preliminary basis for early monitoring indicators of metabolic syndrome in bipolar disorder.

**【Key words】** Bipolar disorder; Metabolic syndrome; Cytokines; TNF- $\alpha$ ; Brain-derived neurotrophic factor; Review

双相障碍(bipolar disorder, BD)是一组复杂的慢性重性精神障碍, 以轻躁狂或躁狂和抑郁发作交替或混合出现为特征, 包括双相障碍 I 型(bipolar disorder- I, BD- I) 和双相障碍 II 型(BD- II)<sup>[1]</sup>。研究发现, BD 的平均预期寿命较普通人群减少 8~12 年<sup>[2]</sup>, 其中心血管疾病是导致 BD 早期死亡风险增加的常见原因<sup>[3]</sup>。代谢综合征(metabolic syndrome, MS)是一组多种代谢紊乱的临床症候群, 主要表现为腹型肥胖、高血糖(糖尿病或糖耐量异常)、血脂异常以及高血压病, 这些因素显著增加了动脉粥样硬化性心脏病、2 型糖尿病的风险, 严重影

响身体健康<sup>[4]</sup>。据统计, MS 患者的心血管事件风险较健康人增加 2 倍, 全因死亡率也增加了 1.5 倍<sup>[5]</sup>。与健康人群相比, BD 发生 MS 的患病率明显升高, 流行病学数据显示各个国家及地区 BD 伴发 MS 的患病率为 16.7%~67.0%<sup>[6]</sup>。BD 发生 MS 的机制不明, 可能与不健康的生活方式、精神药物的使用、遗传因素、下丘脑-垂体-肾上腺轴紊乱、免疫炎症反应以及肠道微生物紊乱等因素有关<sup>[7]</sup>。

细胞因子是免疫系统中重要的体液因子, 在生理和病理条件下都能作为细胞间的信使, 不仅调节细胞间的免疫反应, 还参与大脑免疫、炎症反应和

神经可塑性的调节过程<sup>[8]</sup>。目前,炎症在BD中的作用得到了广泛研究,现有证据表明,BD和炎症通过共享的基因多态性和基因表达联系起来,并且在BD的早期阶段即可能存在多系统炎症参与<sup>[9]</sup>。尽管结论尚不一致,但大多数研究发现BD患者的细胞因子水平如IL-1 $\beta$ 、IL-4、IL-6、IL-10和TNF- $\alpha$ 均升高<sup>[10-13]</sup>。2021年的一项荟萃分析比较了BD患者与健康对照组的炎性介质水平,结果显示与健康对照组相比,BD患者的促炎免疫生物标志物,即CRP、TNF- $\alpha$ 水平升高<sup>[14]</sup>,这为外周炎症参与了BD病理生理的过程提供了证据。研究发现,脂肪组织分泌的细胞因子导致的慢性低度炎症状态可影响多种继发疾病的发展,如MS、胰岛素抵抗、糖尿病等。一项关于肥胖和BD的Meta分析结果提示,BD患者肥胖和MS患病率的增加与机体的慢性低度炎症状态密切相关<sup>[15]</sup>。因此,细胞因子水平与BD伴发MS存在一定的关联性。越来越多的研究表明,免疫炎症反应在BD的发病机制、共病及治疗中发挥着重要作用,如能早期诊断和预测BD患者发生MS的风险将对其临床的治疗及预后有很大的推动作用。目前,针对BD伴发MS尚缺乏相关的早期监测指标,因此探寻BD伴发MS相关的生物标志物尤为重要。本文从TNF- $\alpha$ 、脑源性神经营养因子(brain-derived neurotrophic factor, BDNF)、抗炎性细胞因子及脂肪因子等方面对BD伴发代谢异常的相关研究现状进行综述,以期探索BD伴发MS的早期监测指标提供初步依据。

### 一、双相障碍伴发MS与TNF- $\alpha$ 的关系

TNF- $\alpha$ 是一种由157个氨基酸组成的促炎性细胞因子,可以由多种免疫细胞产生,具有多种生物学功能,在免疫炎症、细胞增殖、分化和凋亡过程中发挥着重要作用<sup>[16]</sup>。

1. TNF- $\alpha$ 与中枢神经系统:长期以来,人们认为血-脑脊液屏障为中枢神经系统提供了一种免疫豁免的环境,然而,越来越多的证据表明中枢神经系统也存在着免疫细胞和免疫炎症反应。当机体存在炎症性合并症时,外周释放的促炎性细胞因子可以通过激活传入神经、体积扩散、主动转运或激活小胶质细胞等方式增加大脑区域的细胞因子水平(例如IL-1 $\beta$ 、IL-6、TNF- $\alpha$ 等)<sup>[17]</sup>。在中枢神经系统中,活化的小胶质细胞是TNF- $\alpha$ 的主要来源之一,在一个基础水平时,TNF- $\alpha$ 在大脑发育中起着重要的作用,特别是影响海马的发育和功能<sup>[18]</sup>。在某些病理条件下,这种细胞因子水平的升高会过度激活小胶

质细胞,从而导致神经元损伤<sup>[19]</sup>。O'Conno等<sup>[20]</sup>通过接种卡介苗的小鼠实验发现,TNF- $\alpha$ 协同干扰素 $\gamma$ 可刺激小胶质细胞中色氨酸降解酶吲哚胺2-氧化的产生,加速色氨酸降解而引起抑郁症状。目前有证据表明,促炎性细胞因子不仅会导致疾病症状,还会增加既往无精神障碍病史的躯体疾病患者抑郁发作的风险,Dantzer等<sup>[17]</sup>的研究结果支持这一观点。Pan等<sup>[21]</sup>系统回顾了基于人群的29项横断面研究,结果表明抑郁症和MS之间存在双向关联。Moreira等<sup>[22]</sup>通过比较BD和重度抑郁障碍(major depressive disorder, MDD)患者抑郁发作时的MS患病率及其代谢因素的差异,结果发现BD和MDD患者的MS发生率明显高于健康对照组,其中代谢因素与抑郁发作有显著关联,提示在疾病的早期阶段即可能存在代谢相关因素的改变。

2. TNF- $\alpha$ 与外周炎症:已有大量的研究表明,受重度精神障碍影响患者的外周血炎症标志物水平升高,提示炎症参与了此类疾病的发生和发展,其中TNF- $\alpha$ 在BD的病理机制中起着重要作用。一项对精神分裂症、BD和MDD与血清细胞因子水平的荟萃分析选取了68项急性期精神障碍研究(精神分裂症40项,BD 10项及MDD 18项)及46项慢性期精神障碍研究(精神分裂症18项,BD 16项及MDD 12项),结果发现BD急性躁狂期患者的IL-6、TNF- $\alpha$ 水平显著高于对照组,慢性BD缓解期患者的IL-6、IL-1 $\beta$ 水平显著高于对照组<sup>[23]</sup>;另外,在疾病的急性和慢性阶段,上述3种精神障碍的细胞因子改变模式存在相似性,这与全基因组关联研究发现这些疾病存在显著的全基因组相关性结论一致<sup>[24]</sup>。O'Brien等<sup>[25]</sup>同时报道双相躁狂和双相抑郁急性期患者5种血浆细胞因子的研究概况,结果显示双相躁狂和双相抑郁都与促炎性细胞因子TNF- $\alpha$ 水平升高有关。Chakrabarty等<sup>[26]</sup>研究了诊断不足3年的BD-I患者细胞因子与认知功能之间的关系,结果发现TNF- $\alpha$ 在BD-I早期即有显著升高,并与认知功能呈负相关。Luo等<sup>[27]</sup>对59例BD患者(包括躁狂状态37例、抑郁状态12例、混合状态10例)和80名健康对照者外周血中的细胞因子进行分析,发现BD患者无论是躁狂状态、抑郁状态还是混合状态,其血清TNF- $\alpha$ 水平均明显高于健康对照者,进一步证实了TNF- $\alpha$ 可能参与了BD的病理生理过程。BD中促炎性细胞因子的升高已被反复证明。Rosenblat等<sup>[28]</sup>评估了免疫功能障碍在BD和医学共病之间起到的中介作用,结果发现BD与自身免疫

性疾病、心血管疾病、肥胖和2型糖尿病等疾病的共病率较高,而这些都与细胞因子所致的慢性炎症状态有关。总而言之,各种免疫代谢和内分泌稳态系统显示出精神和躯体健康存在双向的相互作用,其中某一环节的失调就可能导致BD共病MS的出现。

## 二、双相障碍伴发MS与BDNF的关系

BDNF是一种对大脑和周围组织发挥多效性作用的蛋白质,主要作用于海马体、大脑皮层、小脑、下丘脑和脑干,是大脑中表达最多的神经营养因子之一<sup>[29]</sup>。其具体作用包括:(1)促进中枢神经系统神经元的增殖、分化和存活;(2)调节食欲;(3)参与调节代谢功能,如脂肪氧化和葡萄糖利用。

1. BDNF的基础研究:在许多遗传变异中,BDNF与代谢、心血管疾病以及心境障碍关系密切,其中BDNF Val66Met基因多态性与MDD、BD、肥胖以及BDNF的分泌有关<sup>[30]</sup>。Lin等<sup>[31]</sup>对BD患者中的BDNF蛋白水平、mRNA表达、Val66Met多态性和表观遗传修饰进行研究,发现与健康者相比,双相躁狂患者在BDNF外显子IX中有更高的CpG第217位甲基化状态和更低的CpG第391位甲基化状态,但在ValMet多态性方面未发现差异。Kernie等<sup>[32]</sup>报道的一项动物模型研究结果表明,小鼠大脑中BDNF的缺失会导致摄食过多、肥胖和运动功能受损。另外,在肥胖和2型糖尿病的小鼠模型中,注射外源性BDNF和转移BDNF基因都可使其恢复正常的食物摄入量,进而减轻小鼠的体重和胰岛素抵抗<sup>[33-34]</sup>。这些动物研究对临床研究具有重要提示意义。在临床研究中想要直接以脑脊液或脑组织为实验样本困难重重,因此目前的绝大多数临床研究首选血清或血浆等外周样本。基于BDNF在2型糖尿病、心血管疾病和肥胖中的作用和MS中BDNF的低水平状态, Motamedi等<sup>[35]</sup>得出结论,MS可能会影响BDNF在中枢神经系统中的功能,进而导致MS患者认知功能障碍和精神障碍的发生。对BD患者的尸检研究显示,海马区BDNF表达降低<sup>[36]</sup>,提示BDNF在BD的病理生理中发挥了一定的作用。

2. BDNF的临床研究:目前的观点认为,肥胖与外周BDNF水平降低有关<sup>[35, 37]</sup>,然而2018年的一项荟萃分析得出了相反的结论,该研究筛选出10项研究,其中包括307例肥胖患者和236名健康对照,结果显示肥胖和外周循环中的BDNF低水平无关<sup>[38]</sup>,这可能与外周中BDNF的来源尚存在争议有关。外周血BDNF被认为是BD疾病活动和神经进展相关的潜在生物标志物<sup>[39]</sup>。许多研究探索了外周BDNF

水平与BD患者不同情感状态的关系, Jacoby等<sup>[40]</sup>对60例BD-I患者和35名健康者进行了一项前瞻性研究,随访3~6个月后发现,BD-I患者和健康者的BDNF水平无显著差异,且BDNF水平不会随着情感状态的变化而变化。但并非所有的研究结果都一致, Munkholm等<sup>[41]</sup>对涉及3798例BD患者的35项研究进行荟萃分析,结果显示不同情感发作状态的BD患者的外周血BDNF水平均低于健康对照组,且不同情感状态之间的BDNF水平无显著差异,其中患者的病程越长,血清中的BDNF水平越高。Polyakova等<sup>[42]</sup>纳入了19项涉及BD患者BDNF水平的横断面研究进行荟萃分析,并对7项有关BD治疗前后BDNF水平的纵向研究进行了定量分析,结果发现在躁狂发作和抑郁发作期间,患者的血清和血浆BDNF浓度均明显降低,但处于缓解期的BD患者的BDNF水平却与健康对照组比较差异无统计学意义;而BDNF在治疗后虽有不同程度的升高,但差异无统计学意义。因此BDNF水平的波动可能反映其在情绪状态调节中的重要作用,并且提示与治疗效果存在一定关联。虽然目前的研究证据暂不足以支持BDNF成为预测BD治疗后疗效的生物标志物,但在目前的研究中已经观察到BDNF未来可能作为预测BD治疗后疗效的生物标志物的一种趋势。

## 三、双相障碍伴发MS与其他细胞因子的关系

心境障碍被认为是一种系统性疾病,从最初抑郁症的单胺假说正逐渐转变成更复杂和更全面的心境障碍模型<sup>[43]</sup>。目前,由于许多研究表明炎症性疾病、炎症生物标志物与BD之间存在相互关联,因此各种细胞因子在BD的病理生理中的作用显得越来越重要。

1. 抗炎性细胞因子:促炎性细胞因子在各种精神障碍中的改变和作用已有比较充分的研究,但是抗炎性细胞因子在基础和临床中的研究相对较少,因其可能具有抗抑郁作用,日益受到研究者的关注。抗炎性细胞因子主要包括IL-4、IL-10、IL-13、干扰素 $\alpha$ 以及转化生长因子 $\beta$ (TGF- $\beta$ )等。中枢神经系统的损伤会导致TNF- $\alpha$ 和TGF $\beta$ 1产生增加,基于这一观点, Welser-Alves等<sup>[44]</sup>采用细胞培养方法进一步明确大脑中这两种细胞因子的具体来源,发现TGF $\beta$ 1可以由小胶质细胞和星形胶质细胞产生,其中小胶质细胞是其主要来源,并且TGF $\beta$ 1可以抑制TNF- $\alpha$ 的表达。Mesquita等<sup>[45]</sup>发现,IL-10缺失的雌性小鼠在强迫游泳试验中表现出更多的抑郁样行为,通过注射IL-10后抑郁样行为得到改善,说明IL-10的表达与抑郁样行为的改变有关。现有研

究证明,使用奥氮平会导致机体的慢性炎性改变<sup>[46]</sup>,锂盐作为一种具有抗炎特性的心境稳定剂<sup>[47]</sup>,可以减轻奥氮平诱导的这一不良反应。为了验证这一假设,Fernandes等<sup>[48]</sup>在体外实验中使用奥氮平激活巨噬细胞,72 h后巨噬细胞增殖明显增强,表达TNF- $\alpha$ 、IL-1 $\beta$ 和IL-6的水平升高;而在继续暴露于锂盐后巨噬细胞表达TNF- $\alpha$ 、IL-1 $\beta$ 和IL-6的水平较前下降,表达IL-10水平升高,提示锂盐可部分逆转奥氮平诱导的巨噬细胞炎性反应。然而Boufidou等<sup>[49]</sup>的研究结果与此相反,经锂盐长期治疗的BD缓解期患者中分泌IL-10的外周血淋巴细胞数明显低于健康志愿者。Hsu等<sup>[50]</sup>发现,BD缓解期患者的IL-10水平显著升高,而TNF- $\alpha$ 水平与健康对照组无明显差异,提示IL-10和TNF- $\alpha$ 之间可能存在相互抵消的作用。O'Brien等<sup>[25]</sup>的研究显示,双相躁狂和双相抑郁患者中促炎细胞因子IL-8和TNF- $\alpha$ 的产生均明显增加,而抗炎细胞因子IL-10水平无差异,但双相躁狂患者的IL-10浓度与皮质醇浓度呈正相关。以上关于抗炎性细胞因子的基础和临床研究结果尚存在矛盾,但可以推测促炎性细胞因子和抗炎性细胞因子之间的失衡状态可能是导致机体炎症和BD的因素之一。

2. 脂肪因子:有证据表明,心境障碍和肥胖是以额叶-纹状体-边缘回路改变,炎症、代谢和内分泌系统相互作用失调为特征的多系统综合征<sup>[51]</sup>。与肥胖相关的慢性低度炎症已被确定为MS患病率增加的一个重要因素,脂肪因子在代谢活动中发挥着重要的生理作用,参与了MS的发病以及与BD相关的免疫炎症过程,因此脂肪因子的异常分泌被认为是BD和MS之间的联系枢纽。脂肪因子包括脂联素、瘦素和抵抗素等,在免疫反应、胰岛素抵抗和MS中发挥多种作用<sup>[52]</sup>。瘦素被认为是与肥胖、MS和心血管疾病相关的一个重要因素,而脂联素的作用与其相反,具有抗动脉粥样硬化、抗炎和抗糖尿病的作用<sup>[53]</sup>。一项研究探讨了脂肪因子在BD病程中的作用及其与代谢共病(如2型糖尿病和肥胖症)的关系,结果发现59例BD患者的脂联素和瘦素水平与28名健康对照组相比无明显差异,但在按性别分层后,女性BD患者的脂联素水平明显低于健康对照组;另外还发现BD患者的脂联素水平与血糖、胰岛素、C肽、血脂等多种代谢指标密切相关,且与BD的不良病程独立相关<sup>[54]</sup>。Platzer等<sup>[55]</sup>对120例BD患者(75例处于双相缓解期,45例处于双相抑郁期)和68名健康者进行空腹血脂联素和瘦素分析,结果

也表明女性患者的脂联素水平显著低于健康人,提示不同性别患者的脂肪因子水平有所不同。按情绪状态分组后,发现双相抑郁组、双相缓解组以及健康对照组间的脂联素水平存在显著差异,表明低脂联素水平与BD患者的抑郁状态存在关联;而瘦素与BD之间尚未发现存在明显关联,这与一项荟萃分析报道的BD患者血清瘦素水平与健康对照者无明显差异的结果一致<sup>[56]</sup>。但与部分研究的结果不太一致,少数研究报道BD患者的脂联素、瘦素浓度高于健康对照者<sup>[57-58]</sup>。一项荟萃分析显示,BD患者脂联素水平与健康人比较无显著差异,处于BD缓解期的患者的脂联素水平显著升高<sup>[59]</sup>;抑郁症状越严重,脂联素水平越低,提示脂联素可能是BD的状态性指标。

#### 四、总结和展望

综上所述,BD、代谢障碍以及细胞因子三者之间的关系受到研究者们越来越多的关注。BD与神经、免疫及内分泌三大系统密切关联,通过复杂的生物机制相互作用、相互制衡,这3个系统之间平衡的破坏或内部环节的异常均可能导致BD病情的变化。大量证据显示,BD与MS都与慢性低度炎症有关,而细胞因子是诱发炎症的直接因素。其中TNF- $\alpha$ 、BDNF水平与BD的发病密切相关,而IL-10和脂联素可能在评估BD患者的疗效时发挥一定作用。BD的病理生理机制十分复杂,涉及多个系统的变化及相互影响,仅从某一方面进行研究难以有突破性的进展,因此多个方面相结合的研究方向是大势所趋。有研究表明,BD患者伴发MS会增加导致更多不良的临床预后,因此监测MS对于评估躯体负担和精神障碍的预后都十分重要,故研究细胞因子水平与伴或不伴MS的BD患者的关系是一个值得研究的课题。其中TNF- $\alpha$ 作为促炎细胞因子最具代表性的一员,值得进一步证实其作用。未来研究中,可以进一步以TNF- $\alpha$ 为靶点,积极寻找BD患者出现代谢紊乱的早期监测指标,探索BD、代谢紊乱与免疫炎症因子之间的关系,为验证BD的病理生理机制假说提供新的临床依据。

**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** 文献搜集、分析以及论文撰写为袁慧谦,论文修订为李春阳,陈超审校

#### 参 考 文 献

- [1] McIntyre RS, Berk M, Brietzke E, et al. Bipolar disorders[J]. Lancet, 2020, 396(10265): 1841-1856. DOI: 10.1016/s0140-6736(20)31544-0.

- [ 2 ] Kessing LV, Vradi E, Andersen PK. Life expectancy in bipolar disorder[ J ]. *Bipolar Disord*, 2015, 17(5): 543-548. DOI: 10.1111/bdi.12296.
- [ 3 ] Correll CU, Solmi M, Veronese N, et al. Prevalence, incidence and mortality from cardiovascular disease in patients with pooled and specific severe mental illness: a large-scale meta-analysis of 3, 211, 768 patients and 113, 383, 368 controls[ J ]. *World Psychiatry*, 2017, 16(2): 163-180. DOI: 10.1002/wps.20420.
- [ 4 ] 中华医学会糖尿病学分会. 中国2型糖尿病防治指南(2017年版)[ J ]. *中国实用内科杂志*, 2018, 38(4): 292-344. DOI: 10.19538/j.nk2018040108.  
Chinese Diabetes Society. Guidelines for the prevention and control of type 2 diabetes in China (2017 Edition) [ J ]. *Chinese Journal of Practical Internal Medicine*, 2018, 38(4): 292-344.
- [ 5 ] Mottillo S, Filion KB, Genest J, et al. The metabolic syndrome and cardiovascular risk a systematic review and meta-analysis[ J ]. *J Am Coll Cardiol*, 2010, 56(14): 1113-1132. DOI: 10.1016/j.jacc.2010.05.034.
- [ 6 ] Mcintyre RS, Danilewitz M, Liauw SS, et al. Bipolar disorder and metabolic syndrome: an international perspective[ J ]. *J Affect Disord*, 2010, 126(3): 366-387. DOI: 10.1016/j.jad.2010.04.012.
- [ 7 ] Penninx BWJH, Lange SMM. Metabolic syndrome in psychiatric patients: overview, mechanisms, and implications[ J ]. *Dialogues Clin Neurosci*, 2018, 20(1): 63-73. DOI: 10.31887/DCNS.2018.20.1/bpenninx.
- [ 8 ] Araska J, Strzelecki D, Kozłowska E, et al. The association between serum levels of TNF- $\alpha$  and IL-6 in schizophrenic patients and their metabolic status - a case control study[ J ]. *J Neuroimmunol*, 2020, 347: 577344. DOI: 10.1016/j.jneuroim.2020.577344.
- [ 9 ] Bai YM, Chen MH, Hsu JW, et al. A comparison study of metabolic profiles, immunity, and brain gray matter volumes between patients with bipolar disorder and depressive disorder[ J ]. *J Neuroinflammation*, 2020, 17(1): 42. DOI: 10.1186/s12974-020-1724-9.
- [ 10 ] Modabbernia A, Taslimi S, Brietzke E, et al. Cytokine alterations in bipolar disorder: a meta-analysis of 30 studies[ J ]. *Biol Psychiatry*, 2013, 74(1): 15-25. DOI: 10.1016/j.biopsych.2013.01.007.
- [ 11 ] Munkholm K, Vinberg M, Vedel Kessing L. Cytokines in bipolar disorder: a systematic review and meta-analysis[ J ]. *J Affect Disord*, 2013, 144(1/2): 16-27. DOI: 10.1016/j.jad.2012.06.010.
- [ 12 ] Barbosa IG, Bauer ME, Machado-Vieira R, et al. Cytokines in bipolar disorder: paving the way for neuroprogression[ J ]. *Neural Plast*, 2014, 2014: 360481. DOI: 10.1155/2014/360481.
- [ 13 ] Rosenblat JD, McIntyre RS. Bipolar disorder and immune dysfunction: epidemiological findings, proposed pathophysiology and clinical implications[ J ]. *Brain Sci*, 2017, 7(11): 144. DOI: 10.3390/brainsci7110144.
- [ 14 ] Solmi M, Suresh Sharma M, Osimo EF, et al. Peripheral levels of C-reactive protein, tumor necrosis factor- $\alpha$ , interleukin-6, and interleukin-1 $\beta$  across the mood spectrum in bipolar disorder: a meta-analysis of mean differences and variability[ J ]. *Brain Behav Immun*, 2021, 97: 193-203. DOI: 10.1016/j.bbi.2021.07.014.
- [ 15 ] Zhao Z, Okusaga OO, Quevedo J, et al. The potential association between obesity and bipolar disorder: a meta-analysis[ J ]. *J Affect Disord*, 2016, 202: 120-123. DOI: 10.1016/j.jad.2016.05.059.
- [ 16 ] Zelová H, Hošek J. TNF- $\alpha$  signalling and inflammation: interactions between old acquaintances[ J ]. *Inflamm Res*, 2013, 62(7): 641-651. DOI: 10.1007/s00011-013-0633-0.
- [ 17 ] 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.
- [ 18 ] Golan H, Levav T, Mendelsohn A, et al. Involvement of tumor necrosis factor alpha in hippocampal development and function[ J ]. *Cereb Cortex*, 2004, 14(1): 97-105. DOI: 10.1093/cercor/bhg108.
- [ 19 ] Harms AS, Lee JK, Nguyen TA, et al. Regulation of microglia effector functions by tumor necrosis factor signaling[ J ]. *Glia*, 2012, 60(2): 189-202. DOI: 10.1002/glia.21254.
- [ 20 ] O'Connor JC, André C, Wang Y, et al. Interferon-gamma and tumor necrosis factor-alpha mediate the upregulation of indoleamine 2, 3-dioxygenase and the induction of depressive-like behavior in mice in response to bacillus Calmette-Guerin[ J ]. *J Neurosci*, 2009, 29(13): 4200-4209. DOI: 10.1523/JNEUROSCI.5032-08.2009.
- [ 21 ] Pan A, Keum N, Okereke OI, et al. Bidirectional association between depression and metabolic syndrome: a systematic review and meta-analysis of epidemiological studies[ J ]. *Diabetes Care*, 2012, 35(5): 1171-1180. DOI: 10.2337/dc11-2055.
- [ 22 ] Moreira FP, Jansen K, Cardoso TA, et al. Metabolic syndrome in subjects with bipolar disorder and major depressive disorder in a current depressive episode: Population-based study: metabolic syndrome in current depressive episode[ J ]. *J Psychiatr Res*, 2017, 92: 119-123. DOI: 10.1016/j.jpsychires.2017.03.025.
- [ 23 ] Goldsmith DR, Rapaport MH, Miller BJ. A meta-analysis of blood cytokine network alterations in psychiatric patients: comparisons between schizophrenia, bipolar disorder and depression[ J ]. *Mol Psychiatry*, 2016, 21(12): 1696-1709. DOI: 10.1038/mp.2016.3.
- [ 24 ] Doherty JL, Owen MJ. Genomic insights into the overlap between psychiatric disorders: implications for research and clinical practice[ J ]. *Genome Med*, 2014, 6(4): 29. DOI: 10.1186/gm546.
- [ 25 ] O'Brien SM, Scully P, Scott LV, et al. Cytokine profiles in bipolar affective disorder: focus on acutely ill patients[ J ]. *J Affect Disord*, 2006, 90(2/3): 263-267. DOI: 10.1016/j.jad.2005.11.015.
- [ 26 ] Chakrabarty T, Torres IJ, Bond DJ, et al. Inflammatory cytokines and cognitive functioning in early-stage bipolar I disorder[ J ]. *J Affect Disord*, 2019, 245: 679-685. DOI: 10.1016/j.jad.2018.11.018.
- [ 27 ] Luo Y, He H, Zhang M, et al. Altered serum levels of TNF- $\alpha$ , IL-6 and IL-18 in manic, depressive, mixed state of bipolar disorder patients[ J ]. *Psychiatry Res*, 2016, 244: 19-23. DOI: 10.1016/j.psychres.2016.07.027.
- [ 28 ] Rosenblat JD, McIntyre RS. Are medical comorbid conditions of bipolar disorder due to immune dysfunction?[ J ]. *Acta Psychiatr Scand*, 2015, 132(3): 180-191. DOI: 10.1111/acps.12414.
- [ 29 ] Goldfield GS, Walsh J, Sigal RJ, et al. Associations of the BDNF Val66Met polymorphism with body composition, cardiometabolic risk factors, and energy intake in youth with obesity: findings from the HEARTY study[ J ]. *Front Neurosci*, 2021, 15: 715330. DOI: 10.3389/fnins.2021.715330.

- [ 30 ] Amare AT, Schubert KO, Klingler-Hoffmann M, et al. The genetic overlap between mood disorders and cardiometabolic diseases: a systematic review of genome wide and candidate gene studies[ J ]. *Transl Psychiatry*, 2017, 7(1): e1007. DOI: 10.1038/tp.2016.261.
- [ 31 ] Jones GH, Vecera CM, Pinjari OF, et al. Inflammatory signaling mechanisms in bipolar disorder[ J ]. *J Biomed Sci*, 2021, 28(1): 45. DOI: 10.1186/s12929-021-00742-6.
- [ 32 ] Kernie SG, Liebl DJ, Parada LF. BDNF regulates eating behavior and locomotor activity in mice[ J ]. *EMBO J*, 2000, 19(6): 1290-1300. DOI: 10.1093/emboj/19.6.1290.
- [ 33 ] Bariohay B, Lebrun B, Moysé E, et al. Brain-derived neurotrophic factor plays a role as an anorexigenic factor in the dorsal vagal complex[ J ]. *Endocrinology*, 2005, 146(12): 5612-5620. DOI: 10.1210/en.2005-0419.
- [ 34 ] Cao L, Lin EJ, Cahill MC, et al. Molecular therapy of obesity and diabetes by a physiological autoregulatory approach[ J ]. *Nat Med*, 2009, 15(4): 447-454. DOI: 10.1038/nm.1933.
- [ 35 ] Motamed 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.
- [ 36 ] Dunham JS, Deakin JF, Miyajima F, et al. Expression of hippocampal brain-derived neurotrophic factor and its receptors in Stanley consortium brains[ J ]. *J Psychiatr Res*, 2009, 43(14): 1175-1184. DOI: 10.1016/j.jpsychires.2009.03.008.
- [ 37 ] Singh RB, Takahashi T, Tokunaga M, et al. Effect of brain derived neurotrophic factor, in relation to diet and lifestyle factors, for prevention of neuropsychiatric and vascular diseases and diabetes[ J ]. *Open Nutraceuticals J*, 2014, 7(1): 5-14. DOI: 10.2174/1876396001407010005.
- [ 38 ] Sandrini L, Di Minno A, Amadio P, et al. Association between obesity and circulating brain-derived neurotrophic factor (BDNF) levels: systematic review of literature and Meta-analysis[ J ]. *Int J Mol Sci*, 2018, 19(8): 2281. DOI: 10.3390/ijms19082281.
- [ 39 ] Berk M, Kapczynski F, Andreazza AC, et al. Pathways underlying neuroprogression in bipolar disorder: focus on inflammation, oxidative stress and neurotrophic factors[ J ]. *Neurosci Biobehav Rev*, 2011, 35(3): 804-817. DOI: 10.1016/j.neubiorev.2010.10.001.
- [ 40 ] Jacoby AS, Munkholm K, Vinberg M, et al. Cytokines, brain-derived neurotrophic factor and C-reactive protein in bipolar I disorder - results from a prospective study[ J ]. *J Affect Disord*, 2016, 197: 167-174. DOI: 10.1016/j.jad.2016.03.040.
- [ 41 ] Munkholm K, Vinberg M, Kessing LV. Peripheral blood brain-derived neurotrophic factor in bipolar disorder: a comprehensive systematic review and meta-analysis[ J ]. *Mol Psychiatry*, 2016, 21(2): 216-228. DOI: 10.1038/mp.2015.54.
- [ 42 ] Polyakova M, Stuke K, Schuemberg K, et al. BDNF as a biomarker for successful treatment of mood disorders: a systematic & quantitative meta-analysis[ J ]. *J Affect Disord*, 2015, 174: 432-440. DOI: 10.1016/j.jad.2014.11.044.
- [ 43 ] Mucci F, Marazziti D, Della Vecchia A, et al. State-of-the-art: inflammatory and metabolic markers in mood disorders[ J ]. *Life (Basel)*, 2020, 10(6): 82. DOI: 10.3390/life10060082.
- [ 44 ] Welser-Alves JV, Milner R. Microglia are the major source of TNF- $\alpha$  and TGF- $\beta$  1 in postnatal glial cultures; regulation by cytokines, lipopolysaccharide, and vitronectin[ J ]. *Neurochem Int*, 2013, 63(1): 47-53. DOI: 10.1016/j.neuint.2013.04.007.
- [ 45 ] Mesquita AR, Correia-Neves M, Roque S, et al. IL-10 modulates depressive-like behavior[ J ]. *J Psychiatr Res*, 2008, 43(2): 89-97. DOI: 10.1016/j.jpsychires.2008.02.004.
- [ 46 ] Victoriano M, De Beaurepaire R, Naour N, et al. Olanzapine-induced accumulation of adipose tissue is associated with an inflammatory state[ J ]. *Brain Res*, 2010, 1350: 167-175. DOI: 10.1016/j.brainres.2010.05.060.
- [ 47 ] Sakrajda K, Szczepankiewicz A. Inflammation-Related Changes in Mood Disorders and the Immunomodulatory Role of Lithium[ J ]. *Int J Mol Sci*, 2021, 22(4): 1532. DOI: 10.3390/ijms22041532.
- [ 48 ] Fernandes MS, Barbisan F, Azzolin VF, et al. Lithium is able to minimize olanzapine oxidative-inflammatory induction on macrophage cells[ J ]. *PLoS One*, 2019, 14(1): e0209223. DOI: 10.1371/journal.pone.0209223.
- [ 49 ] Boufidou F, Nikolaou C, Alevizos B, et al. Cytokine production in bipolar affective disorder patients under lithium treatment[ J ]. *J Affect Disord*, 2004, 82(2): 309-313. DOI: 10.1016/j.jad.2004.01.007.
- [ 50 ] Hsu JW, Lirng JF, Wang SJ, et al. Association of thalamic serotonin transporter and interleukin-10 in bipolar I disorder: a SPECT study[ J ]. *Bipolar Disord*, 2014, 16(3): 241-248. DOI: 10.1111/bdi.12164.
- [ 51 ] Soczynska JK, Kennedy SH, Woldeyohannes HO, et al. Mood disorders and obesity: understanding inflammation as a pathophysiological nexus[ J ]. *Neuromolecular Med*, 2011, 13(2): 93-116. DOI: 10.1007/s12017-010-8140-8.
- [ 52 ] Trayhurn P, Wood IS. Adipokines: inflammation and the pleiotropic role of white adipose tissue[ J ]. *Br J Nutr*, 2004, 92(3): 347-355. DOI: 10.1079/bjn20041213.
- [ 53 ] Fahed G, Aoun L, Bou Zerdan M, et al. Metabolic syndrome: updates on pathophysiology and management in 2021 [ J ]. *Int J Mol Sci*, 2022, 23(2): 786. DOI: 10.3390/ijms23020786.
- [ 54 ] Mansur RB, Rizzo LB, Santos CM, et al. Adipokines, metabolic dysfunction and illness course in bipolar disorder[ J ]. *J Psychiatr Res*, 2016, 74: 63-69. DOI: 10.1016/j.jpsychires.2015.12.003.
- [ 55 ] Platzer M, Fellendorf FT, Bengesser SA, et al. Adiponectin is decreased in bipolar depression[ J ]. *World J Biol Psychiatry*, 2019, 20(10): 813-820. DOI: 10.1080/15622975.2018.1500033.
- [ 56 ] Fernandes BS, Dash S, Jacka F, et al. Leptin in bipolar disorder: a systematic review and meta-analysis[ J ]. *Eur Psychiatry*, 2016, 35: 1-7. DOI: 10.1016/j.eurpsy.2016.02.003.
- [ 57 ] Elmslie JL, Porter RJ, Joyce PR, et al. Comparison of insulin resistance, metabolic syndrome and adiponectin in overweight bipolar patients taking sodium valproate and controls[ J ]. *Aust N Z J Psychiatry*, 2009, 43(1): 53-60. DOI: 10.1080/00048670802534341.
- [ 58 ] Barbosa IG, Rocha NP, de Miranda AS, et al. Increased levels of adipokines in bipolar disorder[ J ]. *J Psychiatr Res*, 2012, 46(3): 389-393. DOI: 10.1016/j.jpsychires.2011.11.010.
- [ 59 ] Misiak B, Stramecki F, Kasznia J, et al. Adiponectin levels in patients with bipolar disorder: a systematic review and meta-analysis[ J ]. *Psychoneuroendocrinology*, 2019, 104: 74-79. DOI: 10.1016/j.psychneuen.2019.02.019.

(收稿日期: 2022-09-19)

(本文编辑: 赵金鑫)