

· 定性系统综述 ·

氯氮平和奥氮平所致精神分裂症患者体重增加和脂代谢异常的治疗进展

康 丽,王海霞,柳贵明,鲍天昊*

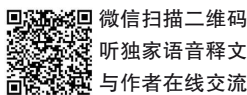
(昆明医科大学附属精神卫生中心,云南省精神病医院,云南 昆明 650224)

*通信作者:鲍天昊,E-mail:baotianhao@126.com)

【摘要】 为解决精神分裂症患者服用氯氮平和奥氮平导致体重增加、脂代谢异常的问题,本文对此做一定性系统综述,为临床治疗和未来研究提供参考。文章将从药物治疗、中医治疗等方面进行阐述。

【关键词】 氯氮平;奥氮平;脂代谢异常;体重增加;治疗

开放科学(资源服务)标识码(OSID):



微信扫描二维码

听独家语音释文

与作者在线交流

中图分类号:R749.3

文献标识码:A

doi:10.11886/scjsws20201214001

Treatment progress of weight gain and abnormal lipid metabolism in patients with schizophrenia caused by clozapine and olanzapine

Kang Li, Wang Haixia, Liu Guiming, Bao Tianhao*

(Kunming Medical University Affiliated Mental Health Center, Psychiatric Hospital of Yunnan Province, Kunming 650224, China)

*Corresponding author: Bao Tianhao, E-mail: baotianhao@126.com)

【Abstract】 To address the issue of weight gain and abnormal lipid metabolism caused by clozapine and olanzapine administration in patients with schizophrenia, a qualitative and systematic review was carried out, thus providing references for clinical treatment and future research. This review embraces the aspects of pharmacotherapy, traditional Chinese medicine treatment and so on.

【Keywords】 Clozapine; Olanzapine; Abnormal lipid metabolism; Weight gain; Treatment

氯氮平是一种苯二氮草类抗精神病药,奥氮平是氯氮平的衍生物。氯氮平对精神分裂症的阳性症状、阴性症状都有很好的效果,镇静作用在第二代抗精神病药中最强,锥体外系副反应、迟发性运动障碍和高催乳素血症的发生率低,并能降低精神分裂症患者的自杀风险^[1]。但长期应用氯氮平可引起粒细胞缺乏、体重增加、血脂升高,从而导致代谢综合征,增加罹患高血压、心脑血管疾病和猝死的风险^[2],严重影响患者的治疗依从性。研究显示,约有三分之一的精神分裂症患者伴发代谢综合征,慢性病患病率高达69%^[3]。精神分裂症患者中

肥胖、2型糖尿病和高胆固醇血症的患病率比普通人群高3~5倍^[4],因心血管疾病而死亡的可能性是普通人群的两倍^[5]。因此,本文就氯氮平和奥氮平治疗精神分裂症所致体重增加和脂代谢异常的治疗进展做一定性系统综述,为临床治疗和未来研究提供参考。

1 资料与方法

1.1 资料来源与检索策略

1.1.1 资料来源

检索中国知网(CNKI)、万方数据库、PubMed,对2000年1月-2020年12月国内外有关精神分裂症患者因服用氯氮平和奥氮平所致体重增加、脂代谢异常的研究进行收集与归纳。

1.1.2 检索策略

中文检索以“精神分裂症”“抗精神病药物”“氯

基金项目:春城计划昆明青年拔尖人才项目(项目名称:基于经颅磁刺激对精神分裂症临床诊疗策略的创新研究,项目编号:2018-03-09-004);云南省科技厅昆明医科大学应用基础研究联合专项资金面上项目(项目名称:自主运动介导miR-103-3p/BDNF通路改善精神分裂症认知功能的机制研究,项目编号:2018FE001(-223);项目名称:miR-124/TCF4轴在氯氮平抑制精神分裂症小鼠海马组织细胞凋亡过程中的机制研究,项目编号:2019FE001(-107))

氮平”“奥氮平”“体重增加”“脂代谢异常”为主题词进行检索,英文检索以“Schizophrenia”“Antipsychotic Drugs”“Clozapine”“Oanzapine”“Weight Gain”“Abnormal Lipid Metabolism”为主题词进行检索。中文检索式:精神分裂症 and 抗精神病药物+氯氮平+奥氮平 and 体重增加+脂代谢异常;英文检索式:(“Schizophrenia”OR“Schizophrenias”OR“Schizophrenic Disorders”OR“Disorder, Schizophrenic”OR“Disorders, Schizophrenic”OR“Schizophrenic Disorder”OR“Dementia Praecox”)AND(“Antipsychotic Agents”OR“Clozapine”OR“Clozaril”OR“Leponex”OR“Olanzapine”)AND (“Weight Gain”OR“Gain, Weight”OR“Gains, Weight”OR“Weight Gains”OR“Lipid Metabolism Disorders”OR“Lipid Metabolism Disorder”OR“Metabolism Disorder, Lipid”OR“Metabolism Disorders, Lipid”)。

1.2 文献纳入与排除标准

纳入标准:①研究对象为符合精神分裂症诊断标准的患者;②研究内容为服用奥氮平或氯氮平后所致体重增加、脂代谢异常患者的治疗,包括药物治疗、中医治疗等;③中英文文献。排除标准:①重复发表或重复检出的文献;②无法获取全文的文献。

1.3 文献筛选与质量评估

由 2 名研究者独立进行文献检索,再交叉审核,综合检出文献,若对是否纳入存在争议,征求指导老师的意见。并由 2 名研究者分别进行筛选和质量评估,通过阅读题目及摘要进行初步筛选,再通过阅读全文,严格按照纳入排除标准筛选符合要求的文献。

2 结 果

2.1 纳入文献基本情况

初步检索共获取文献 3 781 篇,其中英文文献 2 861 篇,中文文献 920 篇。通过排除重复文献、阅读文题和摘要,筛选出文献 388 篇;通过阅读全文,排除 354 篇细节内容不符合要求的文献,最终共纳入文献 34 篇。文献筛选流程见图 1。

2.2 药物治疗

2.2.1 二甲双胍

当患者脂代谢异常无法改善,但不适合换用抗精神病药物时,可给予相应的药物治疗,目前使用较多的是降糖药,尤其是二甲双胍。二甲双胍作为

肝脏选择性胰岛素增敏剂,具有预防和控制代谢紊乱的潜在作用。短期和中期的随机对照试验结果表明,二甲双胍可以改善体重、空腹血糖和其他血糖控制指标以及总胆固醇和其他脂质代谢指标^[6]。陶锋^[7]将 64 例首发精神分裂症患者随机分为奥氮平联合二甲双胍组(研究组)和单用奥氮平组(对照组),治疗 12 周后研究组的体重、BMI、TG 均低于对照组,差异有统计学意义。提示二甲双胍可能有助于改善精神分裂症患者服用奥氮平所致的体重增加。Wang 等^[8]研究显示,二甲双胍可减轻奥氮平所致体重增加的精神分裂症患者的肝脂肪含量。这可能与部分糖脂代谢指标的改善有关。

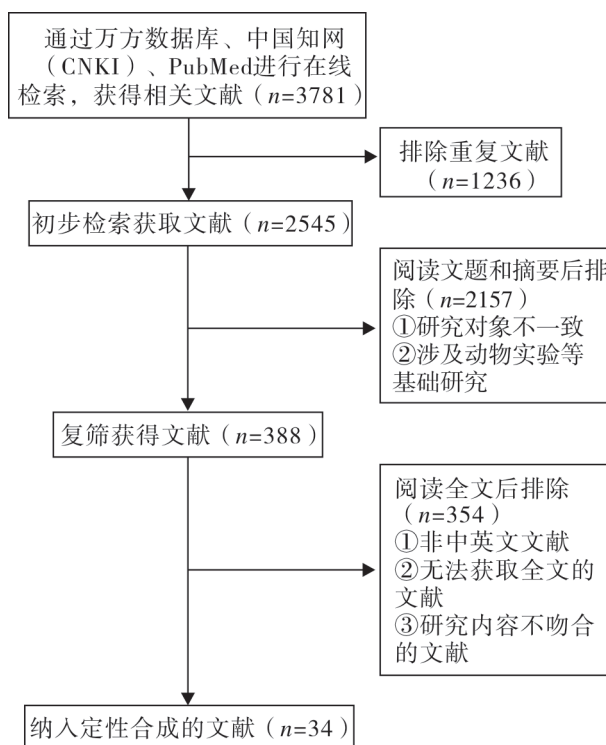


图 1 文献筛选流程图

2.2.2 奥利司他

奥利司他通过阻断肠道内腔中的胰酶脂肪酶来抑制卡路里吸收,从而防止脂肪通过肠道运输到血液中。Tchoukhine 等^[9]研究表明,予氯氮平或奥氮平治疗后导致体重增加的患者服用奥利司他后,仅在男性中引起中等程度的体重减轻。对于在前 16 周内对奥利司他无反应的患者,继续治疗可能没有任何其他益处。奥利司他似乎是安全的选择,可作为经抗精神病药物治疗的肥胖或超重男性精神病患者的体重控制手段^[10]。以上研究均证实了奥利司他对经氯氮平或奥氮平治疗后体重增加的男性精神病患者有效,但对于是否有助于改善女性患者的体重增加,有待进一步研究。

2.2.3 托吡酯

托吡酯是一种心境稳定剂,通过强化 γ -氨基丁酸能阻断 Ca^+ 通道,抑制胃肠蠕动,减少摄食,增加能量消耗,引起恶心和厌食,从而减轻体重。焦清艳等^[11]研究显示,托吡酯联合奥氮平有助于降低首发精神分裂症患者单一使用奥氮平引起的脂代谢异常的风险。Zheng等^[12]研究表明,抗精神病药联用托吡酯是精神分裂症患者症状改善和体重减轻的一种有效且安全的选择,托吡酯辅助给药的推荐剂量为150 mg/d或更低,但需进一步评估剂量。

2.2.4 阿立哌唑

阿立哌唑是第二代抗精神病药,其所致体重增加、锥体外系副反应等发生率低,患者耐受性较好。丁兆猛等^[13]将240例难治性精神分裂症患者分为对照组和观察组,对照组接受氯氮平治疗,观察组接受阿立哌唑联合氯氮平治疗,结果表明阿立哌唑联合氯氮平可能有助于降低难治性精神分裂症患者脂代谢异常的风险。Obayashi等^[14]研究显示,当服用抗精神病药物引起脂代谢异常或者疗效不佳时,改用阿立哌唑可能会为慢性精神分裂症患者带来更好的预后。

2.2.5 利拉鲁肽

胰高血糖素样肽-1(GLP-1)受体激动剂利拉鲁肽能轻微延长胃排空时间,通过减轻饥饿感、减少能量摄入以降低体重和体脂量。Svensson等^[15]的一项随机试验结果显示,与安慰剂相比,采用利拉鲁肽治疗16周可降低接受氯氮平或奥氮平治疗的超重或肥胖型精神分裂症患者的体重,并改善其糖代谢紊乱。Siskind等^[16]研究表明,GLP-1受体激动剂对于抗精神病药物相关的体重增加特别是接受氯氮平或奥氮平治疗的患者有效且可耐受。GLP-1受体激动剂还具有降低主要心血管不良事件的风险^[17]。但目前对于GLP-1受体激动剂的常规使用建议很少,需进一步研究。

2.2.6 姜黄素

氯氮平可以激活SREBP途径并增强下游脂肪生成,而姜黄素是姜黄的主要活性化合物,具有降血脂的特性^[18]。已有研究表明,姜黄素可以通过调节SREBP途径在高脂饮食小鼠模型中拯救肥胖并减少脂肪生成^[19]。Liu等^[20]研究了姜黄素对氯氮平诱导的脂质紊乱的保护作用,并分析了肝脂质代谢

中关键成分的表达,结果显示,采用氯氮平治疗4周后,患者血脂水平升高并导致肝脂质蓄积,而姜黄素的联合治疗减轻了氯氮平引起的血脂异常。姜黄素可以通过直接与AMP激活蛋白激酶结合来维持脂质稳态,提示辅助使用姜黄素可能是一种有前景的药物诱导脂肪形成的预防策略。

2.2.7 金刚烷胺

Praharaj等^[21]研究支持金刚烷胺有助于减轻奥氮平诱导的体重增加,且效果优于安慰剂。Zheng等^[22]荟萃分析表明,辅助性药物金刚烷胺似乎是减轻精神分裂症患者抗精神病药物所致体重增加的有效选择,不过需要更多的RCT来指导临床建议。

2.2.8 黄连素

瞬态受体潜在类香草素1型(TRPV1)通道是新陈代谢性疾病的治疗靶标。黄连素是TRPV1的调节剂,已被证明具有抗肥胖和抗糖尿病的潜力。研究表明,在精神病患者中补充黄连素可能是减少抗精神病药物代谢不良反应的预防方法^[23-24]。

2.2.9 H_2 受体拮抗剂

组胺是一种神经递质,可调节能量和摄食行为。瘦素是一种降低食欲的激素,组胺在瘦素上起调节作用。Sacchetti等^[25]研究表明,尼扎替丁治疗可能是预防和减少精神分裂症患者体重增加的有效策略。但Kishi等^[26]研究得出, H_2 受体拮抗剂辅助治疗不能改善服用抗精神病药物后引起的体重增加。Poyurovsky等^[27]研究也表明,法莫替丁在预防和减轻接受奥氮平治疗的首发精神分裂症患者的体重增加方面无效。关于 H_2 受体拮抗剂对使用抗精神病药物后产生代谢综合征的治疗有效性仍存在争议,近几年的研究也很少,未来的研究应进行长期追踪随访,并通过更大的样本产生更多的安全性数据。

2.2.10 纳曲酮

Tek等^[28]研究表明,纳曲酮使一组服用奥氮平的精神分裂症患者体重急剧减轻,但单独使用纳曲酮不会对未服用抗精神病药物的肥胖或超重个体产生明显的体重减轻作用。纳曲酮和安非他酮联合治疗肥胖也有相关研究报道,不过在心血管安全方面存在争议^[29]。因此,还需对纳曲酮的临床应用进一步研究。

2.2.11 瑞波西汀

瑞波西汀是一种去甲肾上腺素再摄取抑制剂,是一种抗抑郁药和抗焦虑药。Amrami-Weizman 等^[30]研究显示,瑞波西汀可改善奥氮平诱导的体重增加相关的部分代谢和内分泌指标。在 Zheng 等^[31]的荟萃分析中,瑞波西汀似乎可以减轻精神分裂症患者抗精神病药物引起的体重增加。瑞波西汀在预防奥氮平引起的体重增加和心脏代谢性疾病中的潜在作用值得进一步的大规模长期研究。

2.3 中医治疗

中医领域普遍认为高脂血症属于中医“痰浊”和“血淤”的范畴,因此,本着疏肝健脾补肾化痰祛淤的主要原则,杨媛^[32]的研究结果显示,中药二陈汤合桃红四物汤有助于改善精神分裂症患者的脂代谢异常。张世应等^[33]自拟疏肝解郁、清热化痰、安神定志的舒肝定志汤对奥氮平所致精神分裂症患者体重增加及糖脂代谢紊乱进行治疗,结果表明二甲双胍联合舒肝定志汤可减轻奥氮平所致精神分裂症患者体重增加及糖脂代谢紊乱的不良影响。此外,埋线治疗、六郁汤均能在一定程度上改善抗精神病药物所致的精神分裂症患者脂代谢异常^[34]。

3 小结与展望

目前对于氯氮平和奥氮平引起的体重增加、脂代谢异常的预防和治疗,主要有药物治疗和生活干预两种方法。相对于药物治疗,生活干预的效果略弱。在药物治疗中,二甲双胍国内外皆比较推崇;奥利司他、托吡酯、阿立哌唑、利拉鲁肽、姜黄素、黄连素均有一定疗效;中医治疗因其副作用较小而显示出一定的优越性。临床医生应督促患者养成健康的饮食习惯、进行有计划的体育锻炼;应谨慎选择药物,尤其对于具有糖脂代谢紊乱家族史或个人史、腹部肥胖症以及体重过度波动的个体;定期进行体重指数、血糖和脂质等代谢指标的检测,在脂代谢紊乱或体重异常增加时换用或联用药物。

参考文献

- [1] Jeon SW, Kim YK. Unresolved issues for utilization of atypical antipsychotics in schizophrenia: antipsychotic polypharmacy and metabolic syndrome[J]. *Int J Mol Sci*, 2017, 18(10): 2174.
- [2] Rojo LE, Gaspar PA, Silva H, et al. Metabolic syndrome and obesity among users of second generation antipsychotics: a global challenge for modern psychopharmacology [J]. *Pharmacol Res*, 2015, 101: 74-85.
- [3] Vancampfort D, Stubbs B, Mitchell AJ, et al. Risk of metabolic syndrome and its components in people with schizophrenia and related psychotic disorders, bipolar disorder and major depressive disorder: a systematic review and meta-analysis [J]. *World Psychiatry*, 2015, 14(3): 339-347.
- [4] Mitchell AJ, Vancampfort D, Sweers K, et al. Prevalence of metabolic syndrome and metabolic abnormalities in schizophrenia and related disorders--a systematic review and meta-analysis [J]. *Schizophr Bull*, 2013, 39(2): 306-318.
- [5] Pillinger T, McCutcheon RA, Vano L, et al. Comparative effects of 18 antipsychotics on metabolic function in patients with schizophrenia, predictors of metabolic dysregulation, and association with psychopathology: a systematic review and network meta-analysis [J]. *Lancet Psychiatry*, 2020, 7(1): 64-77.
- [6] Andrade C. Cardiometabolic risks in schizophrenia and directions for intervention, 3: psychopharmacological interventions [J]. *J Clin Psychiatry*, 2016, 77(9): e1090-e1094.
- [7] 陶锋. 二甲双胍减轻奥氮平治疗首发精神分裂症所致体质量增加的疗效观察[J]. *现代实用医学*, 2012, 24(1): 58-59, 97.
- [8] Wang L, Chen Y, Sui YC, et al. Metformin attenuates liver fat content: finding from schizophrenia patients with olanzapine-induced weight gain [J]. *Clin Psychopharmacol Neurosci*, 2020, 18(1): 67-74.
- [9] Tchoukhine E, Takala P, Hakko H, et al. Orlistat in clozapine- or olanzapine-treated patients with overweight or obesity: a 16-week open-label extension phase and both phases of a randomized controlled trial [J]. *J Clin Psychiatry*, 2011, 72(3): 326-330.
- [10] Chukhin E, Terevnikov V, Takala P, et al. Is there an interrelationship between the effects of antipsychotics on psychopathology and on metabolism? [J]. *Nord J Psychiatry*, 2016, 70(3): 190-194.
- [11] 焦清艳, 刘晓华, 左津淮, 等. 托吡酯治疗伴有糖脂代谢异常的精神分裂症患者的临床研究[J]. *天津药学*, 2018, 30(1): 56-58.
- [12] Zheng W, Xiang YT, Xiang YQ, et al. Efficacy and safety of adjunctive topiramate for schizophrenia: a meta-analysis of randomized controlled trials [J]. *Acta Psychiatr Scand*, 2016, 134(5): 385-398.
- [13] 丁兆猛, 陈振林. 阿立哌唑联合氯氮平对难治性精神分裂症患者体质量指数、低密度脂蛋白胆固醇、总胆固醇水平的影响 [J]. *实用临床医药杂志*, 2017, 21(19): 212.
- [14] Obayashi Y, Mitsui S, Sakamoto S, et al. Switching strategies for antipsychotic monotherapy in schizophrenia: a multi-center cohort study of aripiprazole [J]. *Psychopharmacology (Berl)*, 2020, 237(1): 167-175.
- [15] Svensson CK, Larsen JR, Vedtofte L, et al. One-year follow-up on liraglutide treatment for prediabetes and overweight/obesity in clozapine- or olanzapine-treated patients [J]. *Acta Psychiatr Scand*, 2019, 139(1): 26-36.

- [16] Siskind D, Hahn M, Correll CU, et al. Glucagon-like peptide-1 receptor agonists for antipsychotic-associated cardio-metabolic risk factors: a systematic review and individual participant data meta-analysis [J]. *Diabetes Obes Metab*, 2019, 21 (2) : 293-302.
- [17] Bethel MA, Patel RA, Merrill P, et al. Cardiovascular outcomes with glucagon-like peptide-1 receptor agonists in patients with type 2 diabetes: a meta-analysis [J]. *Lancet Diabetes Endocrinol*, 2018, 6(2): 105-113.
- [18] Panahi Y, Ahmadi Y, Teymouri M, et al. Curcumin as a potential candidate for treating hyperlipidemia: a review of cellular and metabolic mechanisms[J]. *J Cell Physiol*, 2018, 233 (1): 141-152.
- [19] Ding L, Li J, Song B, et al. Curcumin rescues high fat diet-induced obesity and insulin sensitivity in mice through regulating SREBP pathway [J]. *Toxicol Appl Pharmacol*, 2016, 304: 99-109.
- [20] Liu Z, Cui C, Xu P, et al. Curcumin activates AMPK pathway and regulates lipid metabolism in rats following prolonged clozapine exposure[J]. *Front Neurosci*, 2017, 11: 558.
- [21] Praharaj SK, Sharma PS. Amantadine for olanzapine-induced weight gain: a systematic review and meta-analysis of randomized placebo-controlled trials[J]. *Ther Adv Psychopharmacol*, 2012, 2 (4): 151-156.
- [22] Zheng W, Wang S, Ungvari GS, et al. Amantadine for antipsychotic-related weight gain: meta-analysis of randomized placebo-controlled trials[J]. *J Clin Psychopharmacol*, 2017, 37 (3): 341-346.
- [23] 李美娟, 张勇辉. 黄连素治疗精神分裂症患者代谢综合征的研究进展[J]. *齐齐哈尔医学院学报*, 2016, 37(26): 3320-3321.
- [24] Hu Y, Young AJ, Ehli EA, et al. Metformin and berberine prevent olanzapine-induced weight gain in rats [J]. *PLoS One*, 2017, 9(3): e93310.
- [25] Sacchetti E, Guarneri L, Bravi D. H (2) antagonist nizatidine may control olanzapine-associated weight gain in schizophrenic patients[J]. *Biol Psychiatry*, 2000, 48(2): 167-168.
- [26] Kishi T, Iwata N. Efficacy and tolerability of histamine-2 receptor antagonist adjunction of antipsychotic treatment in schizophrenia: a meta-analysis of randomized placebo-controlled trials[J]. *Pharmacopsychiatry*, 2014, 48(1): 30-36.
- [27] Poyurovsky M, Tal V, Maayan R, et al. The effect of famotidine addition on olanzapine-induced weight gain in first-episode schizophrenia patients: a double-blind placebo-controlled pilot study[J]. *Eur Neuropsychopharmacol*, 2004, 14(4): 332-336.
- [28] Tek C, Ratliff J, Reutenauer E, et al. A randomized, double-blind, placebo-controlled pilot study of naltrexone to counteract antipsychotic-associated weight gain: proof of concept[J]. *J Clin Psychopharmacol*, 2014, 34(5): 608-612.
- [29] Howland RH. Melatonin, liraglutide, and naltrexone/bupropion for the treatment of obesity and medication-related weight gain [J]. *J Psychosoc Nurs Ment Health Serv*, 2015, 53(6): 19-22.
- [30] Amrami-Weizman A, Maayan R, Gil-Ad I, et al. The effect of reboxetine co-administration with olanzapine on metabolic and endocrine profile in schizophrenia patients [J]. *Psychopharmacology (Berl)*, 2013, 230(1): 23-27.
- [31] Zheng W, Li XB, Shi ZM, et al. Adjunctive reboxetine for schizophrenia: meta-analysis of randomized double-blind, placebo-controlled trials[J]. *Pharmacopsychiatry*, 2020, 53(1): 5-13.
- [32] 杨媛. 中药治疗精神分裂症患者脂代谢异常的疗效[J]. *医疗装备*, 2016, 29(11): 143-144.
- [33] 张世应, 张书勤. 二甲双胍联合中药对奥氮平所致精神分裂症患者体质量增加及糖脂代谢紊乱的影响[J]. *现代中西医结合杂志*, 2016, 25(34): 3836-3838.
- [34] 杨杰. 精神分裂症伴代谢综合征的中西医结合治疗[D]. 唐山: 华北理工大学, 2018.

(收稿日期:2020-12-14)

(本文编辑:陈霞)