

药物干预抗精神病药物所致代谢综合征的研究进展

李芯国¹, 邢 莉¹, 许大庆², 贾博文¹, 徐学兵^{1,3*}

1. 宁夏回族自治区宁安医院, 宁夏 银川 750021

2. 银川市第一人民医院, 宁夏 银川 750001

3. 宁夏精神卫生中心, 宁夏 银川 750021

摘 要: 抗精神病药物是治疗精神分裂症的主要方法, 但抗精神病药物所致代谢综合征是医生和患者面临的首要问题。抗精神病药物所致代谢综合征的临床表现有葡萄糖代谢紊乱、血脂异常、体质量异常和泌乳素水平异常, 目前临床主要以对症治疗为主, 通过降低原有抗精神病药物剂量、选择适合的抗精神病药物、联合用药进行药物干预。总结了抗精神病药物所致代谢综合征的临床表现、发生机制和药物干预策略, 以期临床、社区精神分裂症的治疗提供帮助。

关键词: 抗精神病药物; 精神分裂症; 代谢综合征; 葡萄糖代谢; 血脂; 体质量; 泌乳素; 药物干预

中图分类号: R971

文献标志码: A

文章编号: 1674-5515(2025)12-3206-05

DOI: 10.7501/j.issn.1674-5515.2025.12.039

Research progress on drug in interventions of metabolic syndrome induced by antipsychotic drugs

LI Xinguo¹, XING Li¹, XU Daqing², JIA Bowen¹, XU Xuebing^{1,3}

1. Ningxia Hui Autonomous Region Ning'an Hospital, Yinchuan 750021, China

2. Yinchuan First People's Hospital, Yinchuan 750001, China

3. Ningxia Mental Health Center, Yinchuan 750021, China

Abstract: Antipsychotic drugs are the main method in treatment of schizophrenia, but metabolic syndrome induced by antipsychotic drugs is the primary issue faced by doctors and patients. The clinical manifestations of metabolic syndrome induced by antipsychotic drugs include glucose metabolism disorders, abnormal blood lipids, abnormal body mass, and abnormal prolactin levels. Currently, symptomatic treatment is mainly used in clinical practice, which involves reducing the dosage of existing antipsychotic drugs, selecting suitable antipsychotic drugs, and using combination therapy for drug intervention. This article summarizes the clinical manifestations, mechanisms of action, and drug intervention strategies of metabolic syndrome induced by antipsychotic drugs, in order to provide assistance for the treatment of schizophrenia in clinical and community settings.

Key words: antipsychotic drug; schizophrenia; metabolic syndrome; glucose metabolism; blood lipid; body mass; prolactin; drug intervention

精神分裂症是一种严重的精神心理障碍疾病, 表现为情感、行为、认知功能异常, 常同时存在持久的缺陷性症状, 严重影响患者精神和生活^[1]。流行病学调查显示, 精神分裂症影响全球近 1% 的人口, 患病率和年龄标准化患病率分别为每 10 万人 23.6、287.4 例^[2-3]。与普通人群相比, 抗精神病药所致代谢综合征是精神分裂症患者出现过早死亡风

险, 更高的全因死亡率, 预期平均寿命缩短约 20 年的首要原因^[4-5]。抗精神病药物是治疗精神分裂症的主要方法, 但抗精神病药物所致代谢综合征是医生和患者面临的首要问题, 该类药物引起的代谢综合征能明显延长原有疾病病程, 加重患者及其家属就医负担。目前代谢综合征临床主要以对症治疗为主, 如通过在高风险抗精神病药物基础上加用降糖

收稿日期: 2025-07-21

基金项目: 宁夏回族自治区重点研发计划项目 (2024BEG02026)

作者简介: 李芯国, 男, 药师, 硕士, 研究方向为临床药学。E-mail: 13895017495@163.com

*通信作者: 徐学兵, 男, 主任医师, 研究方向为精神病与精神卫生学。E-mail: nxnayyxuebing@126.com

药、调脂药、抗抑郁药、部分抗癫痫药的方法显著降低血糖代谢紊乱、血脂异常、体质量异常和泌乳素水平异常,精神专科医院由于缺乏其他药物临床使用能力,该方法在临床实际诊疗活动中使用率较低。需要通过降低原有抗精神病药物剂量、选择适合的抗精神病药物、联合用药进行药物干预。本文总结了抗精神病药物所致代谢综合征的临床表现、发生机制和药物干预策略,以期临床、社区精神分裂症的治疗提供帮助。

1 抗精神病药物所致代谢综合征的表现

1.1 血糖代谢紊乱

精神分裂症患者的糖尿病患病率约为 20%,是一般人群的 3 倍^[6]。抗精神病药物所致血糖升高的机制主要有 3 个方面:(1)外周组织和骨骼肌组织对胰岛素的敏感性降低,直接导致患者血糖升高,实验室主要表现为空腹血糖升高、糖化血红蛋白升高^[7-9]。(2)抗精神病药发挥受体作用。抗精神病药物对 5-HT_{1A} 受体的拮抗作用削弱胰腺 β 细胞对血糖的反应性,从而损害葡萄糖代谢功能;拮抗 5-HT_{2C} 受体可导致食欲增加和体质量上升,进而间接影响胰岛素敏感性,增加葡萄糖代谢紊乱的风险;此外,还能拮抗 5-HT₃ 受体,可能影响胃肠道的正常功能,进而间接影响葡萄糖的吸收和代谢^[10-11]。(3)损伤胰高血糖素样肽-1 (GLP-1)。GLP-1 是一种由胃黏膜的肠内分泌 L 细胞分泌的内源性肽激素, GLP-1 受体在整个体内广泛分布,通过 β 细胞增强胰岛素分泌,并通过 α 细胞抑制胰高血糖素的分泌。作为肠降血糖素激素, GLP-1 对于正常的葡萄糖耐量至关重要。以氯氮平为例,一方面氯氮平可诱导肝脏胰高血糖素水平增加,影响 GLP-1 在肝脏中调节糖异生和糖原分解功能,导致 2 型糖尿病的发生。另一方面氯氮平拮抗去甲肾上腺素 (NE) 神经元突触前膜上的 α_2 受体,影响 GLP-1 的分泌,增加 NE 释放,促进糖原分解,使血糖升高^[12-14]。

1.2 血脂异常

抗精神病药物所致脂质代谢异常中起作用的特异性受体或信号通路目前未被发现。但有研究发现抗精神病药物可通过影响 SREBP/PCSK9 通路调节脂质代谢^[15]。SREBP 是调控脂质代谢的关键转录因子, PCSK9 作为 SREBP 下游调控基因之一,对低密度脂蛋白胆固醇 (LDL-C) 具有重要调控作用。抗精神病药物可能通过激活 SREBP 增加 PCSK9 的表达,进而影响 LDL-C 的代谢,导致血脂异常^[16]。

抗精神病药物所致脂质代谢异常的实验室主要表现为三酰甘油、总胆固醇、低密度脂蛋白升高和高密度脂蛋白降低^[17-18]。研究发现,氯氮平、奥氮平对脂质代谢影响程度最大,阿立哌唑、齐拉西酮对脂质异常影响最小^[19]。此外, Kaushal 等^[20]临床试验研究发现,奥氮平相比利培酮可显著增加患者总胆固醇和低密度脂蛋白水平,但仍然需要更大的临床样本量来进行验证。

1.3 体质量异常

目前主流观点认为主要有两种作用机制导致体质量增加。第一种观点为药物作用的多种受体叠加作用。抗精神病药物对 5-HT_{1A} 受体的拮抗作用削弱胰腺 β 细胞对血糖的反应性,从而损害葡萄糖代谢功能,使血糖水平升高,进而促进脂肪合成,导致体质量增加。5-HT_{2C} 受体在下丘脑中起抑制食欲的作用,其拮抗作用会增加食欲,导致进食增多。组胺 H₁ 受体在中枢神经系统中参与调节食欲和能量消耗,其拮抗作用可导致能量平衡失调。多巴胺 D₂ 受体拮抗作用可能影响饱腹感和奖励机制,间接增加食欲。氯氮平、奥氮平等抗精神病药物对上述受体具有高度亲和力,体质量异常更加明显。第二种观点为瘦素抵抗。瘦素是由脂肪组织分泌的多肽,可经血脑屏障进入中枢,主要结合下丘脑神经元表面的瘦素受体,激活促厌食神经肽的表达,导致食欲和摄食下降。抗精神病药导致瘦素水平升高,由于瘦素效应抑制摄食和体质量增加,因此瘦素水平升高是体质量异常的可能原因^[21]。

1.4 泌乳素水平异常

高泌乳素血症是指血液中泌乳素高于正常水平。在精神分裂症患者群体中,抗精神病药是诱发高泌乳素血症的最常见原因。泌乳素由垂体前叶分泌的一种肽类激素,分泌的过程受多巴胺能调控,抗精神病药物阻断结节漏斗部的多巴胺 D₂ 受体后,泌乳素的分泌抑制被破坏,从而引起高泌乳素血症。

2 代谢综合征的药物干预

目前抗精神病药物所致代谢综合征尚无特效药,需要长期治疗的精神分裂症患者在临床上多为对症治疗以控制精神分裂症患者药物相关的代谢性疾病进展,提高患者康复后的社会功能和生活质量。

2.1 血糖代谢紊乱的干预

二甲双胍是治疗 2 型糖尿病的基础药物,也是研究最多的对抗抗精神病药物诱导血糖代谢紊乱的有效药物之一,其作用机制是在不引起明显血糖

降低的情况下减少肝脏葡萄糖生成,提高胰岛素敏感性^[22]。GLP-1 受体激动剂被认为是辅助治疗精神分裂症患者血糖代谢紊乱的有效药物之一。有研究发现,与安慰剂相比,利拉鲁肽每天 1 次皮下注射连续用药 16 周可显著改善接受氯氮平或奥氮平治疗的精神分裂症患者的葡萄糖耐量^[23-24]。

2.2 体质量异常的干预

研究表明,二甲双胍不仅能够改善抗精神病药物所致血糖代谢紊乱异常,还能有效减轻第 2 代抗精神病药物所致体质量增高^[25-26]。Patino 等^[27]开展 1 项双盲随机安慰剂对照试验发现,艾塞那肽可有效抑制奥氮平诱导的体质量增加,且耐受性良好,但作用机制尚未明晰,可能与 GLP-1 受体激动剂调节中枢食欲信号(如岛叶、杏仁核)相关。张红梅等^[28]临床研究发现,托吡酯能有效抑制奥氮平导致的体质量增加,且具有协同增效作用趋势。Lu 等^[29]在氯氮平基础上加用氟伏沙明,进行了为期 12 周的随机、双盲、安慰剂对照研究,结果显示,临床疗效不变的基础上,在氯氮平基础上加用氟伏沙明可减轻精神分裂症患者的体质量增加。

2.3 血脂、泌乳素水平异常的干预

对于抗精神病药物所致的高泌乳素血症,宋礼彬等^[30]通过比较阿立哌唑、逍遥丸和维生素 B6 发现,阿立哌唑展现出较大的优势;阿立哌唑合并利培酮能显著降低泌乳素水平,且对血脂水平有改善作用^[31-32]。在氯氮平基础上加用阿立哌唑展现出对高脂血症的保护作用^[33]。

3 结语

代谢综合征主要以血糖代谢紊乱、血脂异常、泌乳素水平异常以及体质量增加为主。目前有报道在抗精神病药基础上有干预效果药物包括二甲双胍、利拉鲁肽、罗格列酮、艾塞那肽、托吡酯、氟伏沙明、调血脂药、阿立哌唑等,但主要局限于精神专科医院因缺乏内科用药经验,加之精神分裂症患者住院周期长,同时较其他人群对自身异常指标关注度降低,因此可能错过最佳的代谢异常干预窗口期,长期治疗过程中逐渐形成精神分裂症共病状态,增加疾病治疗难度和就医负担。

代谢综合征的预防、干预和综合管理至关重要。(1)降低原有抗精神病药物剂量。建议一旦出现相关代谢指标异常或诊断为代谢性疾病,首先降低原有抗精神病药剂量,但剂量降低程度、是否需要减量应根据临床症状、既往治疗经验和治疗阶段

决定的,一般认为精神分裂症急性治疗阶段和巩固期尽量避免降低药物剂量。(2)选择适合的抗精神病药物。相比于第 1 代抗精神病药物,第 2 代抗精神病药物的作用受体更广泛,更容易引起代谢相关指标异常。相比奥氮平、氯氮平的代谢风险,喹硫平、利培酮次之,阿立哌唑、齐拉西酮和鲁拉西酮最小^[34]。因此在临床用药过程中,可优先选择阿立哌唑、齐拉西酮、鲁拉西酮等药物,当然治疗疾病是首位的。在药物转换治疗方面,Siskind 等^[35]研究发现,氯氮平转换为阿立哌唑后,可显著减轻体质量,改善空腹血糖,降低三酰甘油水平;转换为齐拉西酮后,可显著改善体质量和心功能指标,为治疗精神分裂症提供了药物转化方案。但需要注意的是在换药调整过程中应遵循抗精神病药物换药原则。(3)联合用药。在抗精神病药基础上加用阿立哌唑、二甲双胍、艾塞那肽、他汀类药物等可显著降低泌乳素水平、血糖代谢紊乱、体质量以及血脂水平,但相关研究的样本量均较少,可能存在样本选择性偏倚,因此在加用上述药物过程中应格外谨慎,必要时邀请内科资深临床医师和临床药师协助诊疗。

针对精神分裂症所致代谢异常影响患者依从性的问题,已有一些研究开发了具有新疗法靶点的治疗方法^[36-37],希望新型的治疗药物可以有效改善精神分裂症所致代谢异常问题,从而为临床提供新的治疗策略。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] 江开达. 精神药理学 [M]. 第 2 版. 北京: 人民卫生出版社, 2017: 711.
- [2] Marder S R, Cannon T D. Schizophrenia [J]. *N Engl J Med*, 2019, 381(18): 1753-1761.
- [3] Charlson F J, Ferrari A J, Santomauro D F, et al. Global epidemiology and burden of schizophrenia: Findings from the global burden of disease study 2016 [J]. *Schizophr Bull*, 2018, 44(6): 1195-1203.
- [4] 徐书, 吕义晟. 抗精神病药所致代谢异常的机制研究进展 [J]. 中华精神科杂志, 2021, 54(2): 155-159.
- [5] 中华医学会精神医学分会精神分裂症协作组. 精神分裂症患者代谢综合征管理的中国专家共识 [J]. 中华精神科杂志, 2020, 53(1): 3-10.
- [6] Yood M U, Delorenze G N, Quesenberry Jr C P, et al. Association between second-generation antipsychotics and newly diagnosed treated diabetes mellitus: Does the

- effect differ by dose [J]. *BMC Psychiatry*, 2011, 11:197.
- [7] Vancampfort D, Correll C U, Galling B, *et al.* Diabetes mellitus in people with schizophrenia, bipolar disorder and major depressive disorder: A systematic review and large scale meta-analysis [J]. *World Psychiatry*, 2016, 15(2): 166-74.
- [8] 刘世昌, 张黎明, 高晓玲, 等. 非典型抗精神病药物引起精神分裂症患者糖脂代谢异常及其机制的研究进展 [J]. *现代药物与临床*, 2022, 37(12): 2911-2916.
- [9] Petrikis P, Tigas S, Tzallas A T, *et al.* Effects of antipsychotic medications in glucose and lipid metabolism at the fasted state in drug-naïve first episode patients with psychosis after six months and three years of treatment [J]. *Psychiatriki*, 2024, 35(3): 187-198.
- [10] Grajales D, Ferreira V, Valverde Á M. Second-generation antipsychotics and dysregulation of glucose metabolism: Beyond weight gain [J]. *Cells*, 2019, 8(11): 1336.
- [11] 王承敏, 张坤, 刘文平, 等. 精神分裂症伴代谢综合征的研究进展 [J]. *中国慢性病预防与控制*, 2020, 28(6): 467-471.
- [12] Iepsen E W, Torekov S S, Holst J J. Therapies for inter-relating diabetes and obesity-GLP-1 and obesity [J]. *Expert Opin Pharmacother*, 2014, 15(17): 2487-2500.
- [13] Mayfield K, Siskind D, Winckel K, *et al.* Glucagon-like peptide-1 agonists combating clozapine-associated obesity and diabetes [J]. *J Psychopharmacol*, 2016, 30(3): 227-236.
- [14] Ishøy P L, Knop F K, Broberg B V, *et al.* Treatment of antipsychotic-associated obesity with a GLP-1 receptor agonist-protocol for an investigator-initiated prospective, randomised, placebo-controlled, double-blinded intervention study: The TAO study protocol [J]. *BMJ Open*, 2014, 4(1): e004158.
- [15] Huang J, Xiao J, Peng Z, *et al.* PCSK9 mediates dyslipidemia induced by olanzapine treatment in schizophrenia patients [J]. *Psychopharmacology (Berl)*, 2022, 239(1): 83-91.
- [16] 马家树, 郑云哨, 孙丰霞, 等. SREBP/PCSK9 通路对抗精神病药物所致脂代谢紊乱相关性的研究进展 [J]. *中南大学学报: 医学版*, 2023, 48(10): 1529-1538.
- [17] 吴小立, 秦峰, 王继辉, 等. 精神分裂症患者血脂代谢异常情况及停用抗精神病药物的影响 [J]. *中华神经医学杂志*, 2015, 14(2): 156-161.
- [18] 郭琦, 凌四海, 贺静, 等. 常用精神药物治疗后临床检验指标的变化 [J]. *中国医药导报*, 2022, 19(36): 49-53.
- [19] Pillinger T, McCutcheon R A, 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.
- [20] Kaushal J, Bhutani G, Gupta R. Comparison of fasting blood sugar and serum lipid profile changes after treatment with atypical antipsychotics olanzapine and risperidone [J]. *Singapore Med J*, 2012, 53(7): 488-492.
- [21] 赵林. 高瘦素血症导致抗精神病药物相关的肥胖和代谢紊乱 [J]. *广东药科大学学报*, 2023, 39(6): 142.
- [22] Zhuo C, Xu Y, Liu S, *et al.* Topiramate and metformin are effective add-on treatments in controlling antipsychotic-induced weight gain: A systematic review and network Meta-analysis [J]. *Front Pharmacol*, 2018, 9: 1393.
- [23] Larsen J R, Vedtofte L, Jakobsen M S L, *et al.* Effect of liraglutide treatment on prediabetes and overweight or obesity in clozapine- or olanzapine-treated patients with schizophrenia spectrum disorder: A randomized clinical trial [J]. *JAMA Psychiatry*, 2017, 74(7): 719-728.
- [24] Svensson C K, Larsen J R, 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.
- [25] 张宏. 二甲双胍对抗精神病致精神分裂症体质量增长患者的影响 [J]. *国际检验医学杂志*, 2019, 40(6): 683-686.
- [26] Luo C, Wang X, Huang H, *et al.* Effect of metformin on antipsychotic-induced metabolic dysfunction: The potential role of gut-brain axis [J]. *Front Pharmacol*, 2019, 10: 371.
- [27] Patino L R, Strawn J R, Adler C M, *et al.* A double-blind, placebo-controlled trial of exenatide for the treatment of olanzapine-related weight gain in obese and overweight adults [J]. *J Affect Disord*, 2025, 382: 116-122.
- [28] 张红梅, 张红云, 梁炜. 托吡酯对奥氮平所致精神分裂症患者体质量增加及血浆瘦素水平的影响 [J]. *临床心身疾病杂志*, 2016, 22(4): 1-3.
- [29] Lu M L, Chen T T, Kuo P H, *et al.* Effects of adjunctive fluvoxamine on metabolic parameters and psychopathology in clozapine-treated patients with schizophrenia: A 12-week, randomized, double-blind, placebo-controlled study [J]. *Schizophr Res*, 2018, 193: 126-133.
- [30] 宋礼彬, 张英姿, 江益娟, 等. 3 种干预方法对抗精神病药物致高催乳素血症的影响 [J]. *中国临床药理学杂志*, 2023, 32(3): 182-185.
- [31] 李想, 徐凡迪, 于端, 等. 阿立哌唑与利培酮联合治疗精神分裂症的疗效与安全性的 Meta 分析 [J]. *中国医院药学杂志*, 2025, 45(21): 2500-2506.
- [32] 中国神经科学学会精神病学基础与临床分会精神分裂症临床研究联盟. 抗精神病药所致高泌乳素血症干预

- 对策的专家共识 [J]. 中华精神科杂志, 2021, 54(3): 163-169.
- [33] Ijaz S, Bolea B, Davies S, *et al.* Antipsychotic polypharmacy and metabolic syndrome in schizophrenia: A review of systematic reviews [J]. *BMC Psychiatry*, 2018, 18(1): 275.
- [34] 徐赫, 张梦然, 曹阳, 等. 第二代抗精神病药物对精神分裂症患者代谢综合征相关指标影响的网状 Meta 分析 [J]. 中国新药杂志, 2022, 31(19): 1952-1961.
- [35] Siskind D, Gallagher E, Winckel K, *et al.* Does switching antipsychotics ameliorate weight gain in patients with severe mental illness? a systematic review and meta-analysis [J]. *Schizophr Bull*, 2021, 47(4): 948-958.
- [36] Ambe G N N N, Breda C, Bhambra A S, *et al.* Effect of the citrus flavone nobiletin on circadian rhythms and metabolic syndrome [J]. *Molecules*, 2022, 27(22): 7727.
- [37] Larion S, Padgett C A, Butcher J T, *et al.* The biological clock enhancer nobiletin ameliorates steatosis in genetically obese mice by restoring aberrant hepatic circadian rhythm [J]. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol*, 2022, 323(4): G387-G400.

【责任编辑 解学星】