

dent sialyltransferase[ J ]. *Proc Natl Acad Sci USA* 2001 98 ( 24 ) :13554 - 13559.

[ 8 ] Hook VY , Reisine TD. Cysteine proteases are the major  $\beta$ -secretase in the regulated secretory pathway that provides most of the  $\beta$ -amyloid in Alzheimer's disease : role of BACE-1 in the constitutive secretory pathway[ J ]. *J Neurosci Res* , 2003 74( 3 ) 393 - 405.

[ 9 ] Van Gassen G , Annaert W. Amyloid , presenilins , and Alzheimer's disease[ J ]. *Neuroscientist* ,2003 9( 2 ) :117 - 126.

[ 10 ] Takasugi N , Tomita T , Hayashi I , et al. The role of presenilin cofactors in the  $\gamma$ -secretase complex[ J ]. *Nature* , 2003 , 422( 6930 ) 438 - 441.

[ 11 ] Iwatsubo T. The  $\gamma$ -secretase complex : machinery for intramembrane proteolysis[ J ]. *Curr Opin Neurobiol* ,2004 , 14 ( 3 ) 379 - 383.

[ 12 ] Dovey HF , John V , Anderson JP , et al. Functional gamma-secretase inhibitors reduce beta-amyloid peptide levels in brain[ J ]. *J Neurochem* 2001 76( 1 ) :173 - 181.

[ 13 ] Petit A , Bihel F , Alves da Costa C , et al. New protease inhibitors prevent gamma-secretase-mediated production of Abeta40/42 without affecting Notch cleavage[ J ]. *Nat Cell Biol* 2001 3( 5 ) 507 - 511.

[ 14 ] Petit A , Pasini A , Alves da Costa C , et al. JNK isocoumarin inhibitors : selective  $\gamma$ -secretase inhibitors that do not interfere with notch pathway *in vitro* or *in vivo*[ J ]. *J Neurosci Res* 2003 74( 3 ) 370 - 377.

[ 15 ] Weggen S , Eriksen JL , Das P , et al. A subset of NSAIDs lower amyloidogenic Abeta42 independently of cyclooxygenase activity[ J ]. *Nature* 2001 414( 6860 ) 212 - 216.

## 非典型抗精神病药物的副作用

乔虹编译

( 军事医学科学院毒物药物研究所 , 北京 100850 )

摘要 : 抗精神病药物代谢副作用从上世纪开始已引起人们的关注 , 但主要是研究其对神经系统的作用。随着副作用案例的增多 , 人们发现其导致糖尿病的副作用更严重。本文检索 Medline 1996 年至 2003 年 6 月有关氨磺必利、阿立哌唑、氯氮平、奥氮平、喹硫平、利培酮、齐拉西酮及佐替平致糖尿病文献报道 , 总结了这些药物的副作用及可能的作用机制 , 并为如何选用这些药物及用药期间注意事项提出了建议。

关键词 : 非典型抗精神病药物 ; 胰岛素 ; 脂代谢 ; 瘦素

中图分类号 : R971<sup>+</sup>.4 文献标识码 : A 文章编号 : 1001-0971( 2005 ) 01-0026-03

自从 1956 年 Bettie 博士首次报道 5 例因服用氯丙嗪出现高血糖症及葡萄糖尿 , 症状可随停药而消失后 , 陆续出现有关氯丙嗪副作用的报道。从 20 世纪 50 年代及 60 年代 , 报道逐渐增多 , 但多是关于抗精神病药物对神经系统的副作用 , 如锥体外症状及迟发性运动障碍等 , 而与氯丙嗪相关的糖尿病却很少报道。直到 1968 年 Thonnard-Neumann 再次报道一名精神病患者服用氯丙嗪前后发生糖尿病的案例。此时 , 尽管其致病机制并不清楚 , 但氯丙嗪可导致糖尿病已是定论。

随着时间的推移 , 抗精神病药物的副作用 , 如糖尿病及脂代谢异常越来越明显 , 并且已不局限于老药 , 如氯丙嗪 , 一些被称作非典型抗精神病药物的新

药 , 也发现有此副作用。

本研究的目的是分析新的非典型抗精神病药物 氨磺必利( amisulpride ) 阿立哌唑( aripiprazole ) 氯氮平( clozapine ) 奥氮平( olanzapine ) 喹硫平( quetiapine ) 利培酮( risperidone ) 齐拉西酮( ziprasidone ) 及佐替平( zotepine ) 对葡萄糖-胰岛素水平、脂代谢及瘦素水平的作用。

### 1 葡萄糖-胰岛素水平及非典型抗精神病药物

#### 1.1 研究概况

迄今为止 , 绝大多数文献报道发现 , 氯氮平、奥氮平及利培酮对葡萄糖-胰岛素水平有影响 , 而有关其他药物的文献则非常有限。另外 , 因其他因素如年龄、2 型糖尿病家族史、民族、肥胖、吸烟及其他可增加患糖尿病的风险 , 使得针对抗精神病药物导致

的葡萄糖耐受及糖尿病的分析 and 风险预测变得较困难。

**1.1.1 氯氮平** 1998年,6名接受氯氮平200或450 mg·d<sup>-1</sup>治疗的精神分裂症病人,口服葡萄糖耐量试验发现,氯氮平可以通过增加胰岛素抗性影响葡萄糖代谢。另有研究发现,胰岛素水平与血清中氯氮平浓度正相关,而此现象在服用奋乃静及珠氯噻醇病人中未发现,说明氯氮平可能影响胰岛素的分泌。另外一项针对服用氯氮平的精神分裂症病人或情感分裂精神病病人的5年随访证明,氯氮平可以导致糖尿病,并且病人的年龄与糖尿病有一定的联系。但也有报道认为,因服用氯氮平的病人年龄比服用传统抗精神病药物组病人年龄小,因而,两者致糖尿病发病率无明显差别。服用氟哌啶醇与氯氮平相比,因病例数少,糖耐量检查无差别。

**1.1.2 奥氮平** 2000年一项抽样研究报告,在14名平均服用6个月奥氮平的病人中,发现10名有高胰岛素血症,10名中3名有高脂血症。另一项平均服药时间为25个月的研究也得到同样的结论。相比之下,在一项为期14周的前瞻性研究中,47名因对前期的抗精神治疗方法不明显而改服奥氮平,有5名病人出现一过性或持续性的高糖血症。

**1.1.3 喹硫平** 在一项公开、非随机、回顾性研究中,65名病人在接受6个月200~800 mg·d<sup>-1</sup>氯氮平治疗后,再接受10个月的喹硫平与氯氮平合用治疗。两者的比例是1 mg 氯氮平:2 mg 喹硫平,喹硫平的剂量为200~800 mg·d<sup>-1</sup>。联合用药治疗后,所有病人的体重均下降。13名已因单独服用氯氮平而导致糖尿病的病人中,有3名病人的血糖控制情况有所改善,说明降低氯氮平的用量有利于改变其导致的体重增加及糖尿病状况。此研究采用的喹硫平剂量对体重及糖代谢没有影响。

**1.1.4 利培酮** 据报道,除发现3名病人使用利培酮后葡萄糖-胰岛素水平有变化外,其他服用利培酮的病人都未出现糖耐受、血糖、胰岛素水平异常。

**1.1.5 氨磺必利、阿立哌唑、齐拉西酮及佐替平** 至今为止,未见氨磺必利、阿立哌唑、齐拉西酮及佐替平4种药物对葡萄糖-胰岛素水平有影响的报道。

**1.1.6 对照研究** 在用2种以上药物的对照试验中,只有氯氮平和奥氮平与葡萄糖不耐受及患糖尿病危险性增加相关,其他药物的副作用还没有定论。

## 1.2 案例报道

1990年,陆续出现因服用非典型抗精神病药物

后发生糖尿病、糖尿病酮症酸中毒、高渗非酮症糖尿病昏迷或血糖控制能力受损等案例报道,奥氮平52例,氯氮平30例,喹硫平4例,利培酮2例,齐拉西酮1例,氨磺必利、阿立哌唑及佐替平未见报道。另外,3名服用奥氮平导致高渗非酮性糖尿病昏迷的病人中,有1名死亡。还有报道认为,种族与糖尿病的发病率有关,例如,美国印第安人、墨西哥美洲人及西班牙人服非典型抗精神病药物患糖尿病的风险较大。如果间断性服药,许多病人的病情得到缓解。

## 2 血脂与非典型抗精神病药物

药物对血脂的影响有以下几点:(1)大部分研究证实,氯氮平与甘油三酯升高有关,但对胆固醇水平没有影响;(2)尽管氯氮平与奥氮平对血脂的作用方式不同,但结果相同;(3)利培酮及齐拉西酮对血脂水平没有或几乎没有影响;(4)因喹硫平与佐替平、氯氮平及奥氮平结构相似,推测可能对血脂会有影响;(5)至今未见有关氨磺必利及阿立哌唑对血脂影响的报道。

## 3 瘦素与非典型抗精神病药物

瘦素(leptin)是一种激素,主要由脂肪细胞分泌,在维持体重的平衡中起着重要作用。瘦素可以通过抑制细胞脂肪代谢而影响外周组织。高瘦素血症可以改变外周胰岛素敏感性,因而认为肥胖与胰岛素抵抗有关。此外,胰岛素可刺激脂肪细胞分泌瘦素。反之,瘦素也可以影响胰腺β细胞功能,刺激或抑制胰岛素分泌。

有关抗精神病药物对瘦素作用的报道很少。但总的认为,氯氮平及奥氮平似乎具有升高血清瘦素水平的能力。喹硫平影响作用中等,利培酮作用强度最小。目前,还未见氨磺必利、阿立哌唑、齐拉西酮或佐替平对瘦素水平有影响。

## 4 抗精神病药物导致胰岛素抵抗及糖尿病的可能途径

抵抗胰岛素作用的结果是导致高脂血症。因此,为保持血糖正常,就要代偿性增加胰岛素分泌,因而出现高胰岛素血症。如果代偿性分泌失败,则发生高血糖症及糖尿病。

非典型抗精神病药物可因其所致的肥胖、镇静等间接诱发胰岛素抵抗,并伴有继发性高胰岛素血症和高脂血症,进而增加患2型糖尿病或心血管疾

病的危险。自身患有高脂血症及胰岛素血症的精神病人胰岛素敏感性下降,很可能使抗精神病药物导致代谢异常引发胰岛素抵抗,继而导致糖尿病及增加发生心血管病的风险。但是,还不能排除某些抗精神病药物对胰岛素有直接的副作用,而导致胰岛素抵抗和糖尿病。

最近,在体研究结果发现,氯氮平与奥氮平对胰岛β细胞的分泌有刺激作用,这一结果说明氯氮平与奥氮平对胰岛素分泌有直接作用。相比之下,在体实验未发现氯氮平对脂肪细胞的形成及瘦素的产生有直接作用。与2型糖尿病不同,有糖尿病家族史及体重增加似乎不会增加药物导致的糖尿病风险。

### 5 精神分裂症与糖尿病的可能关系

普查发现,精神分裂症人群中,患2型糖尿病比率高于正常人群。研究认为,造成这一结果的部分原因可能是因为精神分裂症者中肥胖、吸烟及身体迟钝等是诱发胰岛素抵抗和2型糖尿病的重要因素。也有研究认为,精神分裂症本身与葡萄糖耐受不足及糖尿病有直接关系。但是精神疾病的类型及严重程度对此影响还不清楚。

### 6 对公开数据的分析结果

文献报道,对葡萄糖-胰岛素水平、脂代谢及瘦素水平影响最大的药物是氯氮平和奥氮平,喹硫平

中等,利培酮较低,齐拉西酮最低。因此,在选择抗精神病药物时,尤其是长期使用情况下,必须考虑其副作用大小。

### 7 预防和治疗

不论抗精神病药物是直接还是间接对葡萄糖-胰岛素水平及脂代谢产生副作用而导致糖尿病,控制体重是预防糖尿病的战略手段。预防和治疗方法如下(1)使用氯氮平、奥氮平、佐替平或喹硫平治疗时,整个服药过程都要密切注意控制体重、空腹血糖、空腹胰岛素及脂肪水平(2)对患有糖尿病或高脂血症还需非典型抗精神病药物治疗的患者,尽可能选用副作用小的药物(3)对于明确是因服药导致的糖尿病患者,改换副作用小或没有副作用的药物,如果其他药物治疗失败,必须将药物剂量控制在最低有效剂量范围内,并密切注意调整患者的体重、空腹血糖、空腹胰岛素及血脂水平(4)对于只有服用氯氮平才有效的病人,应采用最小有效剂量,并服用抗糖尿病药物和(或)胰岛素(5)注意患者突然出现体重下降、嗜睡、烦渴和(或)多尿现象,以避免发生酮症酸中毒或昏迷(6)对于因服药出现超重、肥胖者,应改换药物,同时还应通过饮食控制及锻炼,达到控制体重的目的(7)注意纠正患者吸烟等易导致糖尿病的问题。(8)注意控制因服药导致的白天镇静作用,以降低发生糖尿病的风险(9)注意患者的年龄、糖尿病家族史及种族等诱发糖尿病的因素。

## 胰岛素增敏剂的研究进展

陈秋综述 夏永鹏,邱宗荫审校  
(重庆医科大学药学系,重庆 400016)

摘要:本文综述了近年来已用于临床或具有开发前景的胰岛素增敏剂,它们改善胰岛素抵抗的作用机制各有其特点。改善胰岛素抵抗或增加胰岛素敏感性的药物学研究具有重要的临床意义,应重视对新型胰岛素增敏剂的研究与开发。

关键词:胰岛素抵抗;胰岛素增敏剂;作用机制

中图分类号:R587.1 文献标识码:A 文章编号:1001-0971(2005)01-0028-05

胰岛素抵抗(insulin resistance)是亚细胞、细胞、组织或机体的一种病理生理状态,经典定义是指需

要超过正常量的胰岛素才能在胰岛素的效应器官产生正常的生理效应,现代的胰岛素抵抗概念则泛指胰岛素在周围组织摄取和清除葡萄糖的作用减低。胰岛素的主要靶器官是肝脏、骨骼肌及脂肪组织,主