

· 述评 ·

抗抑郁药物对体重影响机制的研究进展

吕钦谕 陆佳晶 易正辉

200030 上海交通大学医学院附属精神卫生中心精神科(吕钦谕、易正辉); 200040

上海, 复旦大学附属华山医院精神科(吕钦谕、陆佳晶、易正辉)

通信作者: 易正辉, Email: yizhenghui1971@163.com

DOI: 10.3969/j.issn.1009-6574.2021.06.001

【摘要】 抗抑郁药物是抑郁症的一线治疗选择。然而, 大多数抗抑郁药都有许多不良反应, 包括影响心脏代谢和增加体重。抗抑郁药存在不同的体重增加风险, 同一类别的抗抑郁药物也存在差异。目前的研究表明, 组胺和5-羟色胺在体重增加不良反应中起到关键作用, 超出了以往认为的促进食欲途径。关注体重增加这一不良反应是选择抗抑郁药的一个重要因素。现就目前常用抗抑郁药物对体重影响的机制进行综述。

【关键词】 抑郁症; 抗抑郁药物; 体重增加; 综述

基金项目: 上海交通大学“交大之星”计划医工交叉研究基金项目(YG2019QNB07)

Research progress on the mechanism of antidepressants on body weight Lyu Qinyu, Lu Jiajing, Yi Zhenghui

Department of Psychiatry, Shanghai Mental Health Centre, Shanghai Jiao Tong University School of Medicine, Shanghai 200030, China (Lyu QY, Yi ZH); Department of Psychiatry, Huashan Hospital, Fudan University, Shanghai 200040, China (Lyu QY, Lu JJ, Yi ZH)

Corresponding author: Yi Zhenghui, Email: yizhenghui1971@163.com

【Abstract】 Antidepressants are the first-line treatment choice for depression. However, most antidepressants have many adverse reactions, including cardiac metabolic effects and weight gain. Antidepressants have different risks of weight gain, and there are differences in the same category of antidepressants. Current research results show that histamine and serotonin play a key role in adverse reactions of weight gain, beyond the previously thought ways of promoting appetite. Therefore, paying attention to the side effect of weight gain is an important factor in choosing antidepressants. This article reviews the mechanism of the effect of commonly used antidepressants on body weight.

【Key words】 Depression; Antidepressants; Weight Gain; Review

Fund program: Shanghai Jiao Tong University "Star of Jiao Tong University" Medical staff Cross Research Fund Project (YG2019QNB07)

严重抑郁障碍(major depressive disorder, MDD)是一个重要的公共卫生问题, 具有较高的发病率和死亡风险。目前, 抗抑郁药物是MDD最常用的治疗方法^[1-2]。1957年底, 丙咪嗪作为第一种临床有效的三环类抗抑郁药(tricyclic antidepressant, TCAs)被研发^[3]。同年, 伊普利嗪作为单胺氧化酶抑制剂(monoamine oxidase inhibitor, MAOI)被用于MDD治疗^[4]。后来, 为了减少TCAs和MAOIs相关的不良反应, 针对5-羟色胺(5-HT)的药物选择性5-HT再摄取抑制剂(selective serotonin reuptake inhibitors, SSRIs)被研发出来^[5]。目前, MDD治疗指南建议将抗抑郁药作为中到重度MDD的一线治疗选择^[6]。

虽然在耐受性方面已经取得了显著的改善, 但所有抗抑郁药仍然有显著的不良反应, 平衡抗抑郁药的疗效和不良反应仍然是目前的重大挑战。

体重增加是目前抗抑郁药物常见的不良反应, 影响患者服药依从性。Cipriani等^[7]比较了21种抗抑郁药物的疗效和耐受性, 结果发现所有21种药物的有效率相似, 但与安慰剂相比, 抗抑郁药组的停药比例明显更高。长期服用抗抑郁药物的数据显示, 65.3%的患者出现了体重增加不良反应^[8]。与普通人群相比, 患有精神疾病的个人的肥胖发生率要高出2~3倍^[9]。体重增加可能发生在急性和维持期抗抑郁药治疗期间^[10], 体重和其他相关代谢参数

(如胰岛素抵抗)可能显著影响抗抑郁药的依从性。体重增加已被证明是治疗开始后2个月内停止治疗的一个重要原因^[11]。在选择抗抑郁药时,应强烈考虑耐受性和相关的不良反应^[12]。本文就以下几类抗抑郁药物对体重影响的现有文献进行综述,包括SSRIs、5-HT和去甲肾上腺素再摄取抑制剂(serotonin and norepinephrine reuptake inhibitor, SNRI)、去甲肾上腺素和特异性5-HT能抗抑郁药(noradrenergic and specific serotonergic antidepressant, NaSSA)、去甲肾上腺素-多巴胺再摄取抑制剂(norepinephrine-dopamine reuptake inhibitor, NDRI)和多模式抗抑郁药。

一、抗抑郁药物的作用机制

不同抗抑郁药的药理差异可能直接转化为对体重增加和(或)代谢紊乱的不同易感性,如抗抑郁剂特异性受体的活性,其中组胺能H₁受体和5-HT_{2C}受体拮抗可能是代谢风险的原因,主要是通过增加食欲和抑制饱腹感^[13]。因此,本文对抗抑郁药的不同作用机制进行讨论。

1. SSRIs: 5-HT是一种单胺类神经递质,已被确定为许多精神疾病的重要治疗靶点^[14],包括SSRIs在内的几种抗抑郁药可以改变中枢神经系统中的5-HT水平^[15]。从机制上讲,5-HT从中缝核释放到突触前终末,并作用于突触前5-HT受体,由单胺氧化酶代谢。5-HT与其受体的相互作用诱导了一个负反馈环路,以抑制突触的进一步释放^[16],这增加了细胞外突触中5-HT的浓度,从而改善了抗抑郁作用^[17]。某些SSRIs可能与此一般作用机制略有不同。氟西汀作用于5-HT能系统中的5-HT_{2C}和5-HT_{2A}受体。然而,氟西汀治疗也被证明增加了大脑前额叶皮质的去甲肾上腺素和多巴胺水平,同时减少了突触前终末的5-HT再摄取^[18]。因此,与更具选择性的SSRIs(如西酞普兰)相比,氟西汀具有更高水平的多巴胺和肾上腺素能活性^[19]。

2. SNRIs: 与5-HT一样,去甲肾上腺素也是许多精神疾病的重要治疗靶点^[11]。去甲肾上腺素从蓝斑投射到额叶皮质和边缘系统。MDD患者的尸检研究表明,蓝斑中的去甲肾上腺素转运体结合减少。此外,神经影像研究显示,抑郁症患者前额叶皮质边缘和边缘旁结构中存在去甲肾上腺素代谢异常。SNRIs的使用已被证明可以使杏仁核和前额叶皮质的异常代谢正常化^[20]。SNRIs与5-HT和去甲肾上腺素转运体结合具有一定的效力和结合亲和力。其抑制5-HT和去甲肾上腺素的再摄取,并且与SSRIs不同,产生一个递增的剂量-反应曲线^[21]。某些SNRIs的作用机制存在一定的变异性。例如,由于文拉法辛对5-HT通道的亲和力较对去甲肾上腺素

转运体的亲和力更高,所以其与SSRIs非常相似。也就是说,其首先会抑制5-HT转运体(SERT),然后随着剂量的增加抑制去甲肾上腺素转运体。更高的剂量会产生更大的不良反应,因为需要更高的摄取和阻断去甲肾上腺素转运体^[22]。因此,文拉法辛与其SNRIs功能之间存在剂量-浓度关系。另一种SNRIs药物度洛西汀对5-HT和去甲肾上腺素神经递质都有很高的亲和力,但很平衡^[23],其不是多巴胺能、肾上腺素能或组胺能受体的有效抑制剂^[24]。

3. NaSSA: 米氮平是一种新型抗抑郁药物,具有独特的作用方式,它优先阻断负责控制去甲肾上腺素和5-HT释放的去甲肾上腺素能 α_2 自身受体和异身受体。此外,米氮平对5-HT_{1A}受体的亲和力较低,但能有效地阻断5-HT₂和5-HT₃受体。通过微透析测量,它增加中缝背侧的5-HT能细胞放电和海马的5-HT释放。这些效应可以解释去甲肾上腺素能增强5-HT细胞的放电和阻断去甲肾上腺素介导的抑制海马5-HT释放。由于米氮平阻断5-HT₂和5-HT₃受体,因此只有5-HT₁介导的传递增强。去甲肾上腺素能激活和由此间接增强的5-HT能传递可能是米氮平显著治疗作用的基础。阻断5-HT₂和5-HT₃受体可防止非选择性5-HT激活相关的不良反应的产生,并呈现出抗焦虑和改善睡眠的特性。因此米氮平可以被描述为去甲肾上腺素能和特异性5-HT能抗抑郁药^[25]。

4. 多模式抗抑郁药: 多模式抗抑郁药表现出对选择性5-HT受体和SERT的亲和力,从而增强了抗抑郁药的安全性、耐受性和有效性。例如,沃替西汀的多通道作用机制针对5-HT₃、5-HT₇、5-HT_{1A}、5-HT_{1B}和5-HT_{1D}受体,并抑制这些受体的转运体^[26]。现有的研究表明,沃替西汀的抗抑郁作用是与多种系统和受体相互作用的结果,包括5-HT、去甲肾上腺素、多巴胺、乙酰胆碱、组胺和谷氨酸^[27-28]。对于另一种多模式抗抑郁药维拉唑酮,其作为5-HT受体的抑制剂和5-HT_{1A}的部分激动剂发挥作用,而且缺乏与多巴胺或去甲肾上腺素能受体的结合亲和力^[29]。同样,曲唑酮是5-HT_{1A}受体的部分激动剂,但它是5-HT_{2A}的有效激动剂^[30]。左旋米那普兰表现出对5-HT和去甲肾上腺素受体的亲和力,因为它是5-HT和去甲肾上腺素受体的有效抑制剂^[31]。本质上,多模式抗抑郁药对受体表现出高度的特异性,从而产生更好的抗抑郁药疗效、安全性和耐受性。

5. NDRI: NDRI缺乏对5-HT受体的亲和力。相反,其选择性地抑制多巴胺和去甲肾上腺素再摄取泵,以增加多巴胺和去甲肾上腺素的神经传递^[11]。现有文献已证实多巴胺和去甲肾上腺素在MDD病理

生理学中的作用。具体而言,多巴胺和去甲肾上腺素影响快感的驱动力、认知功能、能量和动机^[32]。例如,安非他酮是一种显示出治疗MDD潜力的NDRI; Contrave是安非他酮和纳曲酮的组合,其通过增加去甲肾上腺素和多巴胺的神经传递证明抗抑郁效果^[11]。因此,NDRI通过调节多巴胺和去甲肾上腺素的神经传递而显示出抗抑郁效果,与5-HT受体没有亲和力。

二、抗抑郁药物治疗引起体重增加的潜在机制

抗抑郁药物通过调节神经化学活动缓解抑郁症状,而这些神经化学变化也可能导致不良影响,如体重增加。下面将讨论抗抑郁药相关体重变化的中枢和外周机制。

1. 抗组胺和抗胆碱能作用:脱靶的抗组胺和抗胆碱能效应可能对体重增加非常重要,组胺能H₁受体的亲和力被证明是最好的预测体重增加的因素^[33],特别是对H₁受体阻断有高亲和力的药物与低饱腹感和更多的碳水化合物渴求有关,这会导致热量摄入量增加,随后体重增加。此外,阻断抗胆碱能部位与食欲增加有关,从而进一步促进体重增加^[34]。TCAs证明了这些作用,因为它们是组胺和M型乙酰胆碱受体的拮抗剂^[35]。

2. 5-HT: 5-HT是治疗抑郁症最常用的靶向神经递质,用调节5-HT的抗抑郁药治疗可以产生降低体重或增重的效果。例如,短期5-HT再摄取抑制有助于调节食欲,并产生厌食效应。然而,当5-HT再摄取减少导致细胞外突触5-HT浓度增加,从而阻断5-HT受体时,体重就会增加。总而言之,短期再摄取抑制会导致冲动降低,从而减少食物摄入量,同时通过刺激新陈代谢和交感活动增强饱腹感^[14]。相反,长期再摄取抑制(≥ 12 个月)会因为对碳水化合物的渴望而导致体重增加^[11]。因此,抑制5-HT再摄取的药物根据治疗时间的长短会产生不同的降低体重和增重效果。

3. 去甲肾上腺素:去甲肾上腺素已被证明可以调节情绪和体重^[11]。联合5-HT和去甲肾上腺素再摄取抑制似乎在短期使用时有很小的降低体重效果,然后随着使用时间的延长体重增加。然而,相对于单独抑制5-HT再摄取,这会导致更大的降低体重效果和更小的增重效果^[19]。这是因为脂肪组织中的 β_3 肾上腺素能受体对去甲肾上腺素作出反应,将脂肪转化为热量和能量。因此,去甲肾上腺素能促进体重适中或降低体重作用。

4. 多巴胺:多巴胺在奖励和进食行为中起着关键作用。多巴胺能神经传递调节下丘脑黑皮素系统,该系统参与调节体内能量平衡,增加多巴胺神经传递的抗抑郁药也会上调下丘脑黑素皮质素系统。通

常,肥胖者的多巴胺能张力降低,逆转这种张力降低可能有助于降低体重^[11]。相反,在健康参与者的样本中,多巴胺能纹状体反应降低与体重增加和肥胖有关^[36-37]。因此,多巴胺受体刺激可以产生降低体重或增重效应,由此多巴胺能神经传递增加与体重减轻相关,神经传递减少与体重增加相关。

5. 外周效应:外周效应通过影响外周循环中的成分产生体重变化,这些成分为饱腹感和饥饿感相关的神经回路提供反馈。某些物质(如葡萄糖)浓度的变化与饮食行为的变化有关^[38]。例如,MAOI的使用(即苯乙肼)可能会导致某些患者的低血糖。特别是与治疗无效者相比,苯乙肼治疗应答者的尿液木糖返回率显著降低。血糖水平的下降可能会产生刺激饥饿的效果,从而增加热量摄入量^[38]。然而,一些外周变化可能会导致体重变化,而不会增加热量摄入量,这表明体重增加可能是代谢过程异常的结果,而不是食欲和食物摄入量增加的结果^[39]。例如,苯乙肼的使用也与脂肪组织的发育改变有关,特别是在脂肪细胞分化的过程中。这对体重有重要的影响,因为脂肪组织充当热量储存库,在系统能量的动态平衡调节中起着关键作用。其会导致体重增加,但不会增加食物摄入量^[40]。因此,目前的研究结果表明,与治疗相关的体重增加可能与药物通过对外周系统的影响而导致的细胞变化有关。

三、抗抑郁药引起体重增加风险

在所有抗抑郁药物类别中,与体重变化相关的差异都存在。例如,在一项短期治疗试验中,在接受SSRIs治疗的患者中,4.3%的患者在治疗4~12周后体重至少有7%的变化^[41]。最近的一项荟萃分析发现,虽然最初与降低体重有关,但对于一些SSRIs而言,这种影响在使用4个月后会消失^[42]。如果报告短期和(或)长期治疗中体重显著增加($> 7%$)和 ≥ 1.5 kg体重变化,则该抗抑郁药被归类为高危药物;报告体重显著增加($> 7%$),体重增加0.5~1.4 kg,则该抗抑郁药被归类为体重增加的中等风险药物;短期和长期治疗中有降低体重或不影响体重,则该抗抑郁药被归类为低风险药物。

1. 体重增加风险较高的抗抑郁药物:(1)西酞普兰。其是最广泛使用的SSRIs抗抑郁药^[43]。短期和维持治疗期间体重变化的数据发现,治疗4个月后体重显著增加(+1.69 kg)^[19]。同样,一份电子病历回顾报告显示,13%($n=5\ 215$)服用西酞普兰的患者在9个月的随访后报告体重比基线增加了7%以上^[44]。在一项回顾性队列试验中,患者在接受西酞普兰治疗24个月后体重平均增加2.68 kg($n=1\ 137$)。此外,在一项调查抗抑郁药物对心脏代谢影响的较小规模

的横断面研究中发现,西酞普兰导致31.6%的患者体重显著增加($>7\%$) ($n=19$)。因此,在其他SSRIs中,西酞普兰显示出体重增加的高风险^[44]。这些结果与以前的研究结果一致,表明服用西酞普兰的患者长期体重增加($>7\%$)。总体而言,研究结果表明西酞普兰与严重的、长期的体重增加有关,建议进行体重监测。(2)帕罗西汀。其是一种治疗多种精神疾病的处方药,包括MDD、强迫症(obsessive compulsive disorder, OCD)和创伤后应激障碍以及焦虑和恐怖症。与其他SSRIs相比,帕罗西汀显示患者报告的体重显著增加。特别是帕罗西汀与长期使用(≥ 4 个月)后的体重增加(+2.73 kg)有关^[19]。大约13%的服用帕罗西汀的患者在9个月的随访后报告体重增加了7%以上^[44]。此外,一项回顾性队列研究观察到,服用帕罗西汀的患者在2年的随访中平均体重增加了2.49 kg^[46-47]。在一项横断面研究中,有超过50%的患者在使用帕罗西汀后的体重较基线增加了7%或更多,有10%的患者($n=80$)中体重增加了20%或更多^[48]。因此,帕罗西汀在长期治疗后会出现明显的体重增加,需要定期监测体重。(3)米氮平。其是一种NaSSA,主要用于治疗MDD。米氮平已被证明与短期(+1.74 kg; 4~12周)治疗和长期(+2.59 kg; ≥ 4 个月)治疗导致体重增加有关。大约22%的服用米氮平的患者报告在9个月时体重增加了7%以上^[44]。同样,在一项为期10年的抗抑郁药物使用和体重增加事件评估中,米氮平与不良体重增加的风险最大($OR=1.50$; 95%CI: 1.45~1.56)^[43]。一项回顾性队列分析发现,接受米氮平治疗的患者($n=36$)在24个月体重平均增加7.35 kg。此外,一项评估使用新型抗抑郁药物患者体重增加的横断面研究发现,88%的参与者使用米氮平与体重增加有关($n=17$),其中76.5%的参与者经历了 $\geq 7\%$ 的体重增加,而17.6%的参与者在平均13.5个月的米氮平使用后报告体重较基线增加了20%或更多^[48]。总体而言,米氮平在组胺能和5-HT能受体上的联合活性导致短期和长期使用都有很高的体重增加风险。

2. 体重增加中等风险的抗抑郁药物:(1)舍曲林。舍曲林在临床前试验中被认为与进食行为有关,是治疗MDD和OCD的常用SSRIs一线处方药^[49]。在短期治疗期间(4~12周),其被观察到了很小的降低体重效果(-0.87 kg)。同样,另一项研究报告称,在认知行为疗法和舍曲林联合治疗6个月后,肥胖症患者的BMI平均降低了6.5%。此外,结合认知行为疗法的降低体重效果最好^[14]。然而,在长期维持治疗后,未观察到对体重变化的影响^[19]。舍曲林和氟西汀在SSRIs中对体重影响最小^[50]。相比之下,最

新的研究结果显示,长期服用舍曲林的患者体重有适度增加。电子病历检查发现,预计和观察到的体重变化在9个月时为+1.0 kg^[44]。同样,一项横断面研究的结果发现,20%($n=80$)的患者体重增加了7%;而一项回顾性队列研究发现,长期使用(24个月)后体重增加了4.76 kg^[46, 48]。因此,短期治疗期间,舍曲林可能表现出对体重轻度影响或降低体重效果。然而,大多数研究结果表明,长期维持治疗后体重增加的效果是中等的。(2)艾司西酞普兰。与外消旋对映体西酞普兰相比,其对体重影响较小。初步的数据分析表明,短期治疗体重下降(-0.33 kg),长期维持治疗期间对体重无影响^[19]。同样,Uher等^[51]探索与使用艾司西酞普兰相关的体重影响,艾司西酞普兰治疗组在6个月的治疗后体重发生显著变化(≥ 2 kg)的个体不到3%。相比之下,一项双盲安慰剂对照试验比较了艾司西酞普兰和度洛西汀的抗抑郁效果,发现在8个月时平均体重增加了1.83 kg ($n=274$)^[52]。事实上,一项对19 244例成年患者服用抗抑郁药物至少3个月的医疗记录审查发现,艾司西酞普兰和西酞普兰引起的体重变化情况相似。在9个月时,服用艾司西酞普兰的患者($n=758$)观察到体重增加了1.1 kg^[44]。因此,研究结果表明,长期和维持治疗期间体重增加的适度影响在短期治疗期间体重变化的风险较低。(3)度洛西汀。其用于治疗MDD,也被批准用于治疗慢性疼痛^[53]。荟萃分析数据报告,在短暂治疗期间体重减轻(-0.55 kg),而在维持期内对体重无影响^[19]。相比之下,Blumenthal等^[44]报告9个月时的平均体重变化+0.5 kg($n=326$)。同样,一项回顾性队列研究观察到,服用度洛西汀的患者($n=37$)在24个月时的平均体重变化+1.63 kg^[43]。其他研究也表明,体重增加与度洛西汀处方呈正相关,随着时间的推移逐渐增加(+0.61 kg; 8个月)^[52]。现有的研究结果表明,度洛西汀在长期治疗期间体重增加的风险适中。

3. 体重增加风险较低的抗抑郁药物:(1)氟西汀。其被用来治疗MDD、强迫症和神经性暴食症。调查与氟西汀相关的体重变化的研究在很大程度上是不确定的;然而,现有的文献暗示了其一般的体重中性效应^[22]。氟西汀被证明只在短期治疗中影响体重变化。也就是说,与安慰剂对照组相比,服用氟西汀的患者在4~12周的过程中观察到了早期体重减轻(-0.94 kg)^[19]。在一项回顾性研究中,服用氟西汀的患者($n=80$)在治疗后没有记录的体重变化^[54]。同样,Michelson等^[55]也证明了氟西汀短期治疗对体重无影响或降低体重效果,而长期治疗会导致中度体重增加。此外,一项对医疗健康记录

的审查发现,与其他SSRIs相比,服用氟西汀的患者长期体重变化最小,9个月时体重变化预测值为+0.8 kg,观察值为+0.7 kg^[44]。现有的文献表明,氟西汀有降低体重的趋势。在短期治疗临床试验中,基于氟西汀对体重的影响较少,这一点是显而易见的。因此,目前的文献表明,长期使用氟西汀可能需要体重监测;然而,短期使用氟西汀通常体重无明显影响。(2)文拉法辛。文拉法辛与SSRIs非常相似,因为其是一种较去甲肾上腺素转运体更有效的5-HT通道抑制剂。在一项关于抗抑郁药物和体重变化的综述中, Serretti和Mandelli^[19]发现文拉法辛使用者短期治疗体重下降幅度较小(-0.5 kg)。同样,在一项为期10年的队列研究中,文拉法辛对体重的影响低于平均水平^[43]。然而,长期和维持期的体重变化还没有定论。一些研究表明,在长期治疗期间观察到体重增加^[43]。一项横断面研究发现,超过50%的精神科门诊患者($n=49$)服用文拉法辛(万拉法新)后体重严重增加($>7%$)。同样,一项病历回顾($n=944$)观察到13%的患者在9个月后体重增加 $>7%$ ^[48]。与此同时,一项第二代抗抑郁药相关的长期体重变化的临床试验报告显示,没有足够的估计文拉法辛患者的长期体重变化^[46]。总体而言,现有的临床结果表明,服用文拉法辛的患者短期治疗无体重影响和适度的长期体重增加。然而,长期效果仍然没有定论,短期研究结果表明文拉法辛对体重的影响微乎其微。(3)沃替西汀。其是一种多模式抗抑郁药,被批准用于治疗MDD,在抑郁症症状学的许多临床重要领域都有很强的疗效^[56]。临床试验表明,服用沃替西汀的患者体重变化的发生率很低^[57]。一项调查沃替西汀安全性和耐受性的研究发现,长期治疗后体重无明显增加,未观察到剂量效应,从基线到治疗后6~8周,安慰剂和沃替西汀患者的体重变化相似。在沃替西汀的长期开放标签延伸研究中,5~10 mg组和15~20 mg组的体重增加发生率分别为3.8%和4.4%,试验结束时平均增重分别为+0.8 kg($n=1\ 297$)和+0.7 kg($n=1\ 105$)。因此,初步研究结果表明,沃替西汀是一种可行的一线抗抑郁药物,对体重的影响最小。(4)曲唑酮。其是一种对体重无明显影响的抗抑郁药,药理性与维拉唑酮相似。现有的关于曲唑酮耐受性和安全性的研究发现,没有或只有很小的体重增加^[58]。一些研究也证明了曲唑酮与轻度降低体重之间的关系,例如,一项随机、双盲、安慰剂对照研究比较了阿米替林和曲唑酮对272例抑郁症参与者的降低体重效果,结果表明,曲唑酮在超重的参与者中产生了轻微的体重减轻^[59]。此外,1篇关于药物及其

增重效应的叙述性综述也将曲唑酮与轻微的降低体重效应联系在一起^[45]。因此,曲唑酮表现出最小的体重增加或减轻,使其非常适合与体重相关的患者。(5)安非他酮。其是唯一一种被证明能显著降低体重的药物,从新陈代谢的角度来看,其被认为是最佳的。Contrave是一种由安非他酮和纳曲酮组成的药物,用于治疗肥胖症患者的慢性体重管理^[60]。安非他酮/纳曲酮联合疗法在25例患有超重/肥胖和MDD的女性参与者样本中也显示出显著的减轻抑郁症状的效果,在实验开始后12周(-4.0%, $P < 0.001$)和24周(-5.3%, $P < 0.001$),开放标签安非他酮/纳曲酮联合饮食和行为咨询也与体重减轻有关^[61]。此外,Croft等^[62]进行了一项为期44周的双盲随机安慰剂对照试验,观察了210例服用安非他酮缓释片的MDD患者的体重,结果显示,平均体重下降取决于基线体重,基线体重越高,表明安非他酮缓释治疗后的降低体重效果越好。体重指数(BMI) $> 30\text{ kg/m}^2$ 的人平均体重下降最多(2.4 kg),而BMI $< 22\text{ kg/m}^2$ 的人的平均体重下降幅度较小,为0.1 kg。因此,安非他酮的降低体重作用使其特别适合肥胖和抑郁症患者或关注体重增加的正常体重患者。

四、小结

抗抑郁药物引起的体重变化是常见的不良反应,包括中枢和外周机制,涉及组胺能、胆碱能、5-HT、去甲肾上腺素、多巴胺、外周效应等。体重增加是肥胖、心血管疾病、糖尿病和过早死亡的已知危险因素,影响患者服药依从性。因此,在抗抑郁药物治疗过程中,应该优先密切监测体重变化,选择对体重影响小的药物。同时,临床中需要对抗抑郁药进行代谢指标监测,鉴于某些抗抑郁药物对体重影响风险很高,更应该值得重视。

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 文章构思、文献收集、撰写及修订为吕钦谕,文献收集、论文修订为陆佳晶,论文指导及审校为易正辉

参 考 文 献

- [1] Lopez JP, Fiori LM, Cruceanu C, et al. MicroRNAs 146a/b-5 and 425-3p and 24-3p are markers of antidepressant response and regulate MAPK/Wnt-system genes[J]. Nat Commun, 2017, 8: 15497. DOI: 10.1038/ncomms15497.
- [2] Dale E, Bang-Andersen B, Sánchez C. Emerging mechanisms and treatments for depression beyond SSRIs and SNRIs[J]. Biochem Pharmacol, 2015, 95(2): 81-97. DOI: 10.1016/j.bcp.2015.03.011.
- [3] Pereira VS, Hiroaki-Sato VA. A brief history of antidepressant drug development: from tricyclics to beyond ketamine[J]. Acta Neuropsychiatr, 2018, 30(6): 307-322. DOI: 10.1017/neu.2017.39.
- [4] Walter S. Drug discovery; the evolution of modern medicines[J].

- Gen Pharmacol, 1986, 17(4): 513. DOI: 10.1016/0306-3623(86)90226-0.
- [5] López-Muñoz F, Alamo C. Monoaminergic neurotransmission: the history of the discovery of antidepressants from 1950s until today[J]. *Curr Pharm Des*, 2009, 15(14): 1563-1586. DOI: 10.2174/138161209788168001.
- [6] Kennedy SH, Lam RW, McIntyre RS, et al. Canadian Network for Mood and Anxiety Treatments (CANMAT) 2016 Clinical Guidelines for the management of adults with major depressive disorder: section 3. Pharmacological treatments[J]. *Can J Psychiatry*, 2016, 61(9): 540-560. DOI: 10.1177/0706743716659417.
- [7] Cipriani A, Furukawa TA, Salanti G, et al. Comparative efficacy and acceptability of 21 antidepressant drugs for the acute treatment of adults with major depressive disorder: a systematic review and network Meta-analysis[J]. *Focus (Am Psychiatr Publ)*, 2018, 16(4): 420-429. DOI: 10.1176/appi.focus.16407.
- [8] Cartwright C, Gibson K, Read J, et al. Long-term antidepressant use: patient perspectives of benefits and adverse effects[J]. *Patient Prefer Adherence*, 2016, 10: 1401-1407. DOI: 10.2147/ppa.S110632.
- [9] Compton MT, Daumit GL, Druss BG. Cigarette smoking and overweight/obesity among individuals with serious mental illnesses: a preventive perspective[J]. *Harv Rev Psychiatry*, 2006, 14(4): 212-222. DOI: 10.1080/10673220600889256.
- [10] Fava M. Weight gain and antidepressants[J]. *J Clin Psychiatry*, 2000, 61 Suppl 11: 37-41.
- [11] Lee SH, Paz-Filho G, Mastrorardi C, et al. Is increased antidepressant exposure a contributory factor to the obesity pandemic?[J]. *Transl Psychiatry*, 2016, 6(3): e759. DOI: 10.1038/tp.2016.25.
- [12] McIntyre RS, Suppes T, Tandon R, et al. Florida best practice psychotherapeutic medication guidelines for adults with major depressive disorder[J]. *J Clin Psychiatry*, 2017, 78(6): 703-713. DOI: 10.4088/JCP.16cs10885.
- [13] Carvalho AF, Sharma MS, Brunoni AR, et al. The safety, tolerability and risks associated with the use of newer generation antidepressant drugs: a critical review of the literature[J]. *Psychother Psychosom*, 2016, 85(5): 270-288. DOI: 10.1159/000447034.
- [14] Ricca V, Mannucci E, Di Bernardo M, et al. Sertraline enhances the effects of cognitive-behavioral treatment on weight reduction of obese patients[J]. *J Endocrinol Invest*, 1996, 19(11): 727-733. DOI: 10.1007/bf03347875.
- [15] Fitzgerald KT, Bronstein AC. Selective serotonin reuptake inhibitor exposure[J]. *Top Companion Anim Med*, 2013, 28(1): 13-17. DOI: 10.1053/j.tcam.2013.03.003.
- [16] Mc IW, Page IH. The metabolism of serotonin(5-hydroxytryptamine)[J]. *J Biol Chem*, 1959, 234(4): 858-864.
- [17] Artigas F, Nutt DJ, Shelton R. Mechanism of action of antidepressants[J]. *Psychopharmacol Bull*, 2002, 36 Suppl 2: 123-132.
- [18] Nutt DJ, Forshall S, Bell C, et al. Mechanisms of action of selective serotonin reuptake inhibitors in the treatment of psychiatric disorders[J]. *Eur Neuropsychopharmacol*, 1999, 9 Suppl 3: S81- S86. DOI: 10.1016/s0924-977x(99)00030-9.
- [19] Serretti A, Mandelli L. Antidepressants and body weight: a comprehensive review and meta-analysis[J]. *J Clin Psychiatry*, 2010, 71(10): 1259-1272. DOI: 10.4088/JCP.09r05346blu.
- [20] Moret C, Briley M. The importance of norepinephrine in depression[J]. *Neuropsychiatr Dis Treat*, 2011, 7 Suppl 1: 9-13. DOI: 10.2147/ndt.S19619.
- [21] Shelton RC. Serotonin and norepinephrine reuptake inhibitors[J]. *Handb Exp Pharmacol*, 2019, 250: 145-180. DOI: 10.1007/164_2018_164.
- [22] Harvey AT, Rudolph RL, Preskorn SH. Evidence of the dual mechanisms of action of venlafaxine[J]. *Arch Gen Psychiatry*, 2000, 57(5): 503-509. DOI: 10.1001/archpsyc.57.5.503.
- [23] Bymaster FP, Dreshfield-Ahmad LJ, Threlkeld PG, et al. Comparative affinity of duloxetine and venlafaxine for serotonin and norepinephrine transporters in vitro and in vivo, human serotonin receptor subtypes, and other neuronal receptors[J]. *Neuropsychopharmacology*, 2001, 25(6): 871-880. DOI: 10.1016/s0893-133x(01)00298-6.
- [24] Wong DT, Robertson DW, Bymaster FP, et al. LY227942, an inhibitor of serotonin and norepinephrine uptake: biochemical pharmacology of a potential antidepressant drug[J]. *Life Sci*, 1988, 43(24): 2049-2057. DOI: 10.1016/0024-3205(88)90579-6.
- [25] De Boer T. The effects of mirtazapine on central noradrenergic and serotonergic neurotransmission[J]. *Int Clin Psychopharmacol*, 1995, 10 Suppl 4: 19-23. DOI: 10.1097/00004850-199512004-00004.
- [26] Chen G, Højer AM, Areberg J, et al. Vortioxetine: clinical pharmacokinetics and drug interactions[J]. *Clin Pharmacokinet*, 2018, 57(6): 673-686. DOI: 10.1007/s40262-017-0612-7.
- [27] Pehrson AL, Cremers T, Bétry C, et al. Lu AA21004, a novel multimodal antidepressant, produces regionally selective increases of multiple neurotransmitters—a rat microdialysis and electrophysiology study[J]. *Eur Neuropsychopharmacol*, 2013, 23(2): 133-145. DOI: 10.1016/j.euroneuro.2012.04.006.
- [28] Stahl SM. Modes and nodes explain the mechanism of action of vortioxetine, a multimodal agent (MMA): modifying serotonin's downstream effects on glutamate and GABA (gamma amino butyric acid) release[J]. *CNS Spectr*, 2015, 20(4): 331-336. DOI: 10.1017/s1092852915000334.
- [29] Stuijvenge M, Giltay EJ, Cools O, et al. Evaluation of vilazodone for the treatment of depressive and anxiety disorders[J]. *Expert Opin Pharmacother*, 2019, 20(3): 251-260. DOI: 10.1080/14656566.2018.1549542.
- [30] Cuomo A, Ballerini A, Bruni AC, et al. Clinical guidance for the use of trazodone in major depressive disorder and concomitant conditions: pharmacology and clinical practice[J]. *Riv Psichiatr*, 2019, 54(4): 137-149. DOI: 10.1708/3202.31796.
- [31] Citrome L. Levomilnacipran for major depressive disorder: a systematic review of the efficacy and safety profile for this newly approved antidepressant—what is the number needed to treat, number needed to harm and likelihood to be helped or harmed? [J]. *Int J Clin Pract*, 2013, 67(11): 1089-1104. DOI: 10.1111/ijcp.12298.
- [32] Lambert G, Johansson M, Agren H, et al. Reduced brain norepinephrine and dopamine release in treatment-refractory depressive illness: evidence in support of the catecholamine hypothesis of mood disorders [J]. *Arch Gen Psychiatry*, 2000, 57(8): 787-793. DOI: 10.1001/archpsyc.57.8.787.
- [33] Kroeze WK, Hufeisen SJ, Popadak BA, et al. H1-histamine receptor affinity predicts short-term weight gain for typical and atypical antipsychotic drugs[J]. *Neuropsychopharmacology*, 2003, 28(3): 519-526. DOI: 10.1038/sj.npp.1300027.

- [34] Nihalani N, Schwartz TL, Siddiqui UA, et al. Weight gain, obesity, and psychotropic prescribing[J]. *J Obes*, 2011, 2011: 893629. DOI: 10.1155/2011/893629.
- [35] Gillman PK. Tricyclic antidepressant pharmacology and therapeutic drug interactions updated[J]. *Br J Pharmacol*, 2007, 151(6): 737-748. DOI: 10.1038/sj.bjp.0707253.
- [36] Kapur S, Marques TR. Dopamine, striatum, antipsychotics, and questions about weight gain[J]. *JAMA Psychiatry*, 2016, 73(2): 107-108. DOI: 10.1001/jamapsychiatry.2015.2872.
- [37] Nirenberg MJ, Waters C. Compulsive eating and weight gain related to dopamine agonist use[J]. *Mov Disord*, 2006, 21(4): 524-529. DOI: 10.1002/mds.20757.
- [38] Cantú TG, Korek JS. Monoamine oxidase inhibitors and weight gain[J]. *Drug Intell Clin Pharm*, 1988, 22(10): 755-759. DOI: 10.1177/106002808802201002.
- [39] Rabkin JG, Quitkin FM, Mcgrath P, et al. Adverse reactions to monoamine oxidase inhibitors. Part II. Treatment correlates and clinical management[J]. *J Clin Psychopharmacol*, 1985, 5(1): 2-9.
- [40] Chiche F, Le Guillou M, Chérite G, et al. Antidepressant phenelzine alters differentiation of cultured human and mouse preadipocytes[J]. *Mol Pharmacol*, 2009, 75(5): 1052-1061. DOI: 10.1124/mol.108.052563.
- [41] Sussman N, Ginsberg DL, Bikoff J. Effects of nefazodone on body weight: a pooled analysis of selective serotonin reuptake inhibitor- and imipramine-controlled trials[J]. *J Clin Psychiatry*, 2001, 62(4): 256-260.
- [42] Wang SM, Han C, Bahk WM, et al. Addressing the side effects of contemporary antidepressant drugs: a comprehensive review[J]. *Chonnam Med J*, 2018, 54(2): 101-112. DOI: 10.4068/cmj.2018.54.2.101.
- [43] Gafoor R, Booth HP, Gulliford MC. Antidepressant utilisation and incidence of weight gain during 10 years' follow-up: population based cohort study[J]. *BMJ*, 2018, 361: k1951. DOI: 10.1136/bmj.k1951.
- [44] Blumenthal SR, Castro VM, Clements CC, et al. An electronic health records study of long-term weight gain following antidepressant use[J]. *JAMA Psychiatry*, 2014, 71(8): 889-896. DOI: 10.1001/jamapsychiatry.2014.414.
- [45] Wharton S, Raiber L, Serodio KJ, et al. Medications that cause weight gain and alternatives in Canada: a narrative review[J]. *Diabetes Metab Syndr Obes*, 2018, 11: 427-438. DOI: 10.2147/dmso.S171365.
- [46] Arterburn D, Sofer T, Boudreau DM, et al. Long-term weight change after initiating second-generation antidepressants[J]. *J Clin Med*, 2016, 5(4): 10. DOI: 3390/jcm5040048.
- [47] Alonso-Pedrero L, Bes-Rastrollo M, Marti A. Effects of antidepressant and antipsychotic use on weight gain: a systematic review[J]. *Obes Rev*, 2019, 20(12): 1680-1690. DOI: 10.1111/obr.12934.
- [48] Uguz F, Sahingoz M, Gungor B, et al. Weight gain and associated factors in patients using newer antidepressant drugs[J]. *Gen Hosp Psychiatry*, 2015, 37(1): 46-48. DOI: 10.1016/j.genhosppsych.2014.10.011.
- [49] Murdoch D, Metavish D. Sertraline. A review of its pharmacodynamic and pharmacokinetic properties, and therapeutic potential in depression and obsessive-compulsive disorder[J]. *Drugs*, 1992, 44(4): 604-624. DOI: 10.2165/00003495-199244040-00007.
- [50] Maina G, Albert U, Salvi V, et al. Weight gain during long-term treatment of obsessive-compulsive disorder: a prospective comparison between serotonin reuptake inhibitors[J]. *J Clin Psychiatry*, 2004, 65(10): 1365-1371. DOI: 10.4088/jep.v65n1011.
- [51] Uher R, Mors O, Hauser J, et al. Changes in body weight during pharmacological treatment of depression[J]. *Int J Neuropsychopharmacol*, 2011, 14(3): 367-375. DOI: 10.1017/s1461145710000933.
- [52] Pigott TA, Prakash A, Arnold LM, et al. Duloxetine versus escitalopram and placebo: an 8-month, double-blind trial in patients with major depressive disorder[J]. *Curr Med Res Opin*, 2007, 23(6): 1303-1318. DOI: 10.1185/030079907x188107.
- [53] Lunn MP, Hughes RA, Wiffen PJ. Duloxetine for treating painful neuropathy, chronic pain or fibromyalgia[J]. *Cochrane Database Syst Rev*, 2014, 1: CD007115. DOI: 10.1002/14651858.CD007115.pub3.
- [54] Sansone RA, Wiederman MW, Shrader JA. Naturalistic study of the weight effects of amitriptyline, fluoxetine, and sertraline in an outpatient medical setting[J]. *J Clin Psychopharmacol*, 2000, 20(2): 272-274. DOI: 10.1097/00004714-200004000-00028.
- [55] Michelson D, Amsterdam JD, Quitkin FM, et al. Changes in weight during a 1-year trial of fluoxetine[J]. *Am J Psychiatry*, 1999, 156(8): 1170-1176. DOI: 10.1176/ajp.156.8.1170.
- [56] McIntyre RS, Lophaven S, Olsen CK. A randomized, double-blind, placebo-controlled study of vortioxetine on cognitive function in depressed adults[J]. *Int J Neuropsychopharmacol*, 2014, 17(10): 1557-1567. DOI: 10.1017/s1461145714000546.
- [57] Inoue T, Nishimura A, Sasai K, et al. Randomized, 8-week, double-blind, placebo-controlled trial of vortioxetine in Japanese adults with major depressive disorder, followed by a 52-week open-label extension trial[J]. *Psychiatry Clin Neurosci*, 2018, 72(2): 103-115. DOI: 10.1111/pen.12623.
- [58] Hasnain M, Vieweg WV. Weight considerations in psychotropic drug prescribing and switching[J]. *Postgrad Med*, 2013, 125(5): 117-129. DOI: 10.3810/pgm.2013.09.2706.
- [59] Hecht Orzack M, Cole JO, Friedman L, et al. Weight changes in antidepressants: a comparison of amitriptyline and trazodone[J]. *Neuropsychobiology*, 1986, 15 Suppl 1: 28-30. DOI: 10.1159/000118237.
- [60] Sherman MM, Ungureanu S, Rey JA. Naltrexone/Bupropion ER (contrave): newly approved treatment option for chronic weight management in obese adults[J]. *P T*, 2016, 41(3): 164-172.
- [61] Mcelroy SL, Guerdjikova AI, Kim DD, et al. Naltrexone/Bupropion combination therapy in overweight or obese patients with major depressive disorder: results of a pilot study[J]. *Prim Care Companion CNS Disord*, 2013, 15(3): PCC.12m01494. DOI: 10.4088/PCC.12m01494.
- [62] Croft H, Houser TL, Jamerson BD, et al. Effect on body weight of bupropion sustained-release in patients with major depression treated for 52 weeks[J]. *Clin Ther*, 2002, 24(4): 662-672. DOI: 10.1016/s0149-2918(02)85141-4.

(收稿日期: 2021-01-13)

(本文编辑: 赵金鑫)