

综述

吡格列酮抗抑郁作用研究进展

史一凡¹, 黄佳¹, 方贻儒^{1,2,3}

1. 上海交通大学医学院附属精神卫生中心心境障碍科, 上海 200030; 2. 中国科学院脑科学与智能技术卓越创新中心, 上海 200030; 3. 上海市重性精神病重点实验室, 上海 200030

[摘要] 吡格列酮作为一种过氧化物酶体增殖激活受体 γ (peroxisome proliferator-activated receptor γ , PPAR γ) 的激动剂, 可能参与糖脂代谢、氧化应激、免疫炎症反应的调节, 从而起到改善抑郁的作用。研究发现, 吡格列酮对抑郁症尤其是治疗抵抗和共病代谢综合征的患者疗效较好, 有望成为抑郁症治疗的新方案。该文综述吡格列酮在抑郁症临床应用及相关机制的研究进展, 以期为后续研究提供理论依据和支持。

[关键词] 吡格列酮; 抑郁症; 过氧化物酶体增殖激活受体 γ

[DOI] 10.3969/j.issn.1674-8115.2019.12.019 **[中图分类号]** R964 **[文献标志码]** A

Progress in antidepressant effects of pioglitazone

SHI Yi-fan¹, HUANG Jia¹, FANG Yi-ru^{1,2,3}

1. Division of Mood Disorder, Shanghai Mental Health Center, Shanghai Jiao Tong University School of Medicine, Shanghai 200030, China; 2. CAS Center for Excellence in Brain Science and Intelligence Technology, Shanghai 200030, China; 3. Shanghai Key Laboratory of Psychotic Disorders, Shanghai 200030, China

[Abstract] As an agonist of peroxisome proliferator-activated receptor γ (PPAR γ), pioglitazone may be involved in the regulation of glycolipid metabolism, oxidative stress and immune inflammatory response, thereby improving depression. Studies find that pioglitazone is effective in treating depression, especially in patients with resistance and comorbid metabolic syndrome, and is expected to be a new treatment for depression. This article reviews the research progress of pioglitazone in clinical application and related mechanisms of depression, in order to provide theoretical basis and support for subsequent research.

[Key words] pioglitazone; depressive disorder; peroxisome proliferator-activated receptor γ

WHO 报告指出, 截至 2015 年, 全球大约有 3.5 亿抑郁症患者, 其患病率高达 4.4%, 已成为全世界疾病负担最重的健康问题^[1]。尽管该报告提及抑郁症是一种可以有效治疗的精神障碍, 但是目前抗抑郁药物的临床应用提示, 一线抗抑郁药物单药治疗有效率仅 60% ~ 70%, 超过 1/3 的患者表现出了难治性的特征^[2]。如何提升现有抗抑郁药物的疗效不仅是临床面临的重要问题, 更是抑郁症治疗中尚未被满足的迫切需求。迄今为止, 抗抑郁药物研发的瓶颈仍然是抑郁症的发病机制不明确, 所以临床实践更注重优化抗抑郁治疗方案。相关研究^[3]也提出, 联合用药可能比单药治疗抑郁更加有效。

抑郁症的发生发展涉及多种病理生理机制, 而免疫

炎症假说、代谢障碍等也越来越为人们所关注。近年来, 不少临床研究尝试使用抗炎药物、调节代谢障碍的药物来作为抗抑郁的联合治疗方案, 结果提示能优化抗抑郁治疗的效果。吡格列酮是一种广泛应用于临床的降糖药物, 通过激活过氧化物酶体增殖激活受体 γ (peroxisome proliferator-activated receptor γ , PPAR γ), 不仅可以调节血糖, 还对脂代谢、氧化应激、免疫炎症反应等具有一定的调节作用, 提示了其潜在的抗抑郁作用。吡格列酮抗抑郁作用的临床研究始于 2009 年, Kemp 等^[4]在临床中对一位共病代谢综合征的难治性老年白人女性抑郁患者合并使用吡格列酮, 12 周后, 该患者的抑郁症状较前显著改善。这为抑郁症的治疗提供了新思路。

[基金项目] 国家十三五重大专项 (2016YFC1307100); 国家自然科学基金面上项目 (81771465) (National Key R&D Program of China, 2016YFC1307100; National Natural Science Foundation of China, 81771465)。

[作者简介] 史一凡 (1995—), 女, 博士生; 电子信箱: artemis_syf@163.com。

[通信作者] 方贻儒, 电子信箱: yirufang@aliyun.com。



本文对吡格列酮在抑郁症临床应用和相关机制的研究进展进行综述, 以期为后续研究提供理论依据和支持。

1 抑郁症与代谢综合征

研究显示, 抑郁症与代谢综合征 (metabolic syndrome, MetS) 之间可能存在双向联系。meta 分析结果提示, 患 MetS 的人群更易并发抑郁症^[5], 同时抑郁症患者共病 MetS 的概率也高达健康人群的 1.57 倍^[6]。2 种疾病的高共病率, 提示其可能存在共同的病理生理机制。

MetS 早期的氧化应激产物如活性氧 (reactive oxygen species, ROS) 可损伤线粒体结构、干扰能量代谢, 与胰岛素抵抗、血压血脂升高密切相关^[7]; 而炎症反应也在 MetS 的发生发展中起着重要作用。同时, 氧化应激和炎症反应在抑郁症的发生发展中的作用也越来越被人们所重视^[8-9]。在此基础上, 有研究者提出了“代谢-情绪综合征 (metabolic-mood syndrome)”的概念^[10], 认为这 2 种疾病实质上是相似作用机制下的不同临床表现。

Koponen 等^[11]的研究发现共病 MetS 与抑郁患者的高自杀风险相关; 也有研究发现, 共病 MetS 的患者抑郁症症状更严重, 对治疗的应答反应更低^[12]。这提示 MetS 不仅与抑郁症的症状和严重程度有关, 还与其治疗及预后密切相关。因此, 具有调节炎症反应和代谢障碍的药物, 亦可能成为抗抑郁治疗的新选择。

2 吡格列酮抗抑郁的临床研究

吡格列酮是一种噻唑烷二酮类药物, 被广泛应用于糖尿病的治疗中。吡格列酮通过激活 PPAR γ , 调控下游基因转录, 有效控制 MetS 中的氧化应激和炎症反应, 从而起到调节代谢的作用。相关靶向分子研究^[13]也提示吡格列酮可通过调节脂代谢来减轻炎症反应。如前所述, 抑郁症与 MetS 可能存在共同的机制, 吡格列酮作为一种可以调节炎症反应和代谢障碍的药物, 其潜在抗抑郁作用也引起了学者们的关注。

Kemp 等^[14]后续进行了一项为期 12 周的开放性前瞻性研究, 纳入了 23 名腹型肥胖或共病 MetS 的抑郁症患者, 采用吡格列酮单药或联合治疗 (15~45 mg/d), 结果提示, 12 周后, 所有患者抑郁症症状评分均显著改善。同时, 患者的炎症指标、脂代谢指标、血糖水平及胰岛素抵抗程度 (以 HOMA-IR 值计) 也明显好转, 且胰岛素抵抗的降低与抑郁严重程度的改善显著相关^[14]。研究结束时, 仅 5% 的患者出现了不良反应, 主要表现为头晕和头

痛, 有 1 名受试者出现了外周水肿, 但是无患者因不良反应而停药^[14]。

Kashani 等^[15]为了探索吡格列酮的抗抑郁作用是否基于其胰岛素增敏作用, 将二甲双胍作为对照, 对 50 名重度抑郁障碍共病多囊卵巢综合征的女性患者进行了为期 6 周的随机对照研究。结果提示, 6 周后吡格列酮组的改善程度优于二甲双胍组^[15]。2 组胰岛素抵抗的改善程度 (以 HOMA-IR 值计) 均与抑郁症状的好转程度 [以汉密尔顿抑郁量表 (Hamilton Depression Scale, HAMD) 评分计] 显著相关, 提示吡格列酮具有较好的抗抑郁效果, 且与其胰岛素增敏作用相互独立, 且胃肠道不良反应的发生率明显低于二甲双胍组, 具有良好的有效性和安全性^[15]。

Lin 等^[16]将 42 名不伴有精神病性症状的抑郁发作患者随机分配至吡格列酮组 (30 mg/d) 和安慰剂组, 结果提示, 在吡格列酮组内, HAMD 评分的变化与口服葡萄糖耐量试验 (oral glucose tolerance test, OGTT) 的变化呈正相关, 安慰剂组中未发现这种相关性。根据是否有胰岛素抵抗进行亚组分析后发现, 吡格列酮对胰岛素抵抗抑郁症患者的疗效显著, 且年龄越小, 抑郁症状改善越明显, 提示吡格列酮对胰岛素抵抗患者具有潜在治疗优势^[16]。但该研究并未对不良反应等安全性问题进行讨论^[16]。

更值得关注的是, 吡格列酮的抗抑郁作用并不局限于共病 MetS 的患者, 其对于无 MetS 的患者的抑郁症状也同样有效。Sepanjnia 等^[17]的一项随机双盲对照研究将 40 例不伴 MetS 的抑郁症患者随机分为西酞普兰 + 吡格列酮 (15~30 mg/d) 和西酞普兰 + 安慰剂组, 6 周后吡格列酮组的 HAMD 评分显著低于安慰剂组, 且早期改善作用 (2 周内 HAMD 评分下降至少 20%) 更为明显。在整个研究过程中, 吡格列酮组的不良反应发生率与安慰剂组差异无统计学意义^[17]。

上述研究表明, 吡格列酮具有改善抑郁症状的作用, 这种作用不仅局限于共病 MetS 的患者。而且, 其不良反应发生率低, 有潜在的快速起效作用, 同时还可以改善抑郁症患者的 MetS 表现或降低 MetS 发生的风险, 值得在临床研究中进一步探索和观察。

3 吡格列酮抗抑郁的相关机制

迄今为止, 吡格列酮的抗抑郁作用机制尚未阐明。当前观点认为, 吡格列酮作为噻唑烷二酮类药物, 是一种 PPAR γ 激动剂, 其抗抑郁作用可能与 PPAR 的激活相关。



PPAR 是核受体超家族的配体活化转录因子，由 3 个不同亚型 (α 、 β/δ 、 γ) 组成，3 种亚型的分布和作用各异。PPAR γ 主要表达于脂肪组织和巨噬细胞，参与调控脂肪细胞分化、炎症反应，并与胰岛素的作用有关^[18]，其辅助激活因子 (PPAR γ -coactivator-1 α , PGC-1 α) 在线粒体代谢、炎症反应、神经生理方面均发挥重要作用^[19-21]。吡格列酮通过激活 PPAR γ ，可能由氧化应激和免疫炎症 2 种途径发挥其抗抑郁作用。

3.1 氧化应激

线粒体通过调节脂质、类固醇和蛋白质的代谢在能量代谢中发挥关键作用，同时通过调节细胞内 ROS 的水平维持细胞稳定性。因此，线粒体功能障碍不仅通过氧化应激机制阻碍细胞能量需求，也可能造成神经元可塑性的损害，从而导致情绪障碍^[9]。PGC-1 α 是线粒体生成和代谢的关键调节蛋白，可以通过与核呼吸因子 (nuclear respiratory factors, NRFs) 作用，促进线粒体 DNA 的转录，增加神经元中线粒体的密度，使线粒体数量增加^[22-23]。PGC-1 α 也可通过与特定转录因子结合，调节线粒体内的三羧酸循环、脂肪酸 β 氧化、线粒体 DNA 复制和电子传递过程；PGC-1 α 与过氧化物酶体增殖激活受体 / 视黄酸 X 受体异二聚体 (peroxisome proliferator-activated receptor/retinoic acid X receptor heterodimer, PPAR/RXR heterodimer) 结合，可促进线粒体中脂肪酸 β 氧化^[22]。线粒体是 ROS 的主要产生部位，过量的 ROS 可通过氧化应激作用造成线粒体损伤、细胞凋亡^[24]，进而影响突触可塑性和认知功能^[9]。在 St-Pierre 等^[25] 的实验中，敲除 PGC-1 α 的小鼠体内 ROS 关键解毒酶，如谷胱甘肽过氧化物酶-1 (glutathione peroxidase-1, GPX-1)、过氧化物歧化酶-2 (superoxide dismutase-2, SOD-2) 含量显著减少，提示 PGC-1 α 可能对过氧化物酶的生成有促进作用。

3.2 免疫炎症

研究^[26] 表明，与健康人群相比，抑郁症患者血清中趋化因子、炎症细胞因子和白细胞介素均显著升高，提示免疫炎症在抑郁症的发生发展中发挥一定作用。PPAR γ 激动剂可通过抑制 NF- κ B (nuclear factor- κ B) 通路和 JAK-STAT (Janus kinase-signal transducer and activator of transcription) 通路抑制炎症反应，减少炎性细胞因子的生成，减轻中枢神经系统疾病症状^[21]。同时通过促进 PPAR γ 辅助激活因子 PGC-1 α 表达，使神经元中纤维连结蛋白 III 型结构域蛋白 5 (fibronectin type III domain-containing protein 5, FNDC5) 基因表达增加，进一步促进皮层神

经元中脑源性神经营养因子 (brain derived neurotrophic factor, BDNF) 的表达，发挥对神经元的保护作用^[20]。不仅如此，FNDC5 还可以裂解为鸢尾素，作用于线粒体密度低、代谢活性低的白色脂肪组织，上调解偶联蛋白 1 (uncoupling protein 1, UCP1) 表达，促使其转变为线粒体密度高、代谢活性高的棕色脂肪组织^[27]。白色脂肪组织易在应激状态下发生促炎因子聚集、局部免疫炎症、增加胰岛素抵抗，而棕色脂肪组织可有效减少上述情况的产生^[28]。

4 总结与展望

综上所述，抑郁症与 MetS 之间可能存在共同的作用机制，“代谢—情绪综合征”这个概念的提出使人们越来越重视两者之间的关联，而氧化应激、免疫炎症反应在这 2 种疾病中的作用均不容忽视。临床观察发现，共病 MetS 的患者抑郁症状更严重，更容易表现出治疗抵抗。吡格列酮是一种 PPAR γ 激活剂，对氧化应激、免疫炎症和代谢异常均有调节作用，在抗抑郁的基础上还能够降低 MetS 发生的风险，改善患者预后。针对当前抑郁症的药物治疗有效率低这个瓶颈，吡格列酮作为一种新的治疗选择，其抗抑郁临床使用也引起了诸多学者和临床医生的关注。

研究^[29] 提示，抑郁症状的早期改善是良好预后的敏感指标。吡格列酮的早期改善作用显著优于安慰剂，其不仅可以缓解抑郁症状，还能改善患者预后；这种作用不仅局限于共病 MetS 的患者，为抗抑郁治疗提供了新思路，而且，吡格列酮可降低抑郁患者血清中 C 反应蛋白浓度，从而降低远期罹患心血管疾病的风险，改善预后^[30-31]。另外值得关注的是，吡格列酮还能改善双相抑郁患者的临床症状^[32-34]。但不容忽视的是，吡格列酮在抑郁患者中的应用属超适应证用药，需考虑相关伦理问题，严格把控用药剂量、研究流程，并取得患者的充分知情同意^[30]。

研究^[31] 还发现，吡格列酮的安全性较高，常见不良反应包括水肿、血红蛋白减少、血小板减少、排卵反应等，故在心力衰竭患者中应慎用，且在使用过程中需严密监测血液指标，育龄期妇女也应做好避孕工作以防意外怀孕。值得一提的是，吡格列酮虽大部分通过肝脏代谢，但其对肝功能并无显著影响。同类药物研究提示，罗格列酮也有缓解抑郁症状的作用^[32]，但罗格列酮与心肌梗死的风险增加显著相关，并且在心血管事件引起的死亡风险增加中具有临界意义^[33]。根据美国心脏病协会 (American Heart Association, AHA) 的声明，儿童和青少年中抑郁障碍会加速动脉粥样硬化和早期心血管疾病的发生发展^[34]。因此



出于安全性的考虑, 吡格列酮更适合抑郁症的治疗。

目前研究仍存在部分局限性: ①所有上述研究样本量均较小、随访时间较短, 无法评估吡格列酮的长期疗效。②部分研究选择的研究对象较年轻^[15, 17], 而抗抑郁药的疗效与患者年龄有关, 年轻患者对抗抑郁治疗的反应优于年老患者^[35], 因此在考虑吡格列酮的抗抑郁疗效时, 无法除外年龄的影响。

总之, 吡格列酮起效快、不良反应低的特点弥补了

传统抗抑郁药物的缺陷, 尤其是在难治性抑郁患者和共病MetS的患者甚至双相抑郁患者的治疗中, 均具有巨大潜力与价值。但是目前相关研究较少, 大部分为小样本研究, 缺乏长期随访, 所以吡格列酮能否真正起到快速抗抑郁的作用仍有待进一步探索, 其抗抑郁的机制也值得我们深入讨论和研究。未来仍需开展更多相关研究, 扩大样本量, 以进一步探索吡格列酮的抗抑郁机制及其疗效和安全性。

参·考·文·献

- [1] Smith KJ, Schmitz N. Association of depression and anxiety symptoms with functional disability and disability days in a community sample with type 2 diabetes[J]. Psychosomatics, 2014, 55(6): 659-667.
- [2] de Sousa RT, Zanetti MV, Brunoni AR, et al. Challenging treatment-resistant major depressive disorder: a roadmap for improved therapeutics[J]. Curr Neuropharmacol, 2015, 13(5): 616-635.
- [3] Cuijpers P, van Straten A, Hollon SD, et al. The contribution of active medication to combined treatments of psychotherapy and pharmacotherapy for adult depression: a meta-analysis[J]. Acta Psychiatr Scand, 2010, 121(6): 415-423.
- [4] Kemp DE, Ismail-Beigi F, Calabrese JR. Antidepressant response associated with pioglitazone: support for an overlapping pathophysiology between major depression and metabolic syndrome[J]. Am J Psychiatry, 2009, 166(5): 619.
- [5] 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.
- [6] 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.
- [7] Spahis S, Borys JM, Levy E. Metabolic syndrome as a multifaceted risk factor for oxidative stress[J]. Antioxid Redox Signal, 2017, 26(9): 445-461.
- [8] Felger JC. Imaging the role of inflammation in mood and anxiety-related disorders[J]. Curr Neuropharmacol, 2018, 16(5): 533-558.
- [9] Bansal Y, Kuhad A. Mitochondrial dysfunction in depression[J]. Curr Neuropharmacol, 2016, 14(6): 610-618.
- [10] Mansur RB, Brietzke E, McIntyre RS. Is there a "metabolic-mood syndrome"? A review of the relationship between obesity and mood disorders[J]. Neurosci Biobehav Rev, 2015, 52: 89-104.
- [11] Koponen H, Kautiainen H, Leppänen E, et al. Association between suicidal behaviour and impaired glucose metabolism in depressive disorders[J]. BMC Psychiatry, 2015, 15: 163.
- [12] Kemp DE, Gao K, Chan PK, et al. Medical comorbidity in bipolar disorder: relationship between illnesses of the endocrine/metabolic system and treatment outcome[J]. Bipolar Disorders, 2010, 12(4): 404-413.
- [13] Hotamisligil GS. Inflammation and metabolic disorders[J]. Nature, 2006, 444(7121): 860-867.
- [14] Kemp DE, Ismail-Beigi F, Ganoczy SJ, et al. Use of insulin sensitizers for the treatment of major depressive disorder: a pilot study of pioglitazone for major depression accompanied by abdominal obesity[J]. J Affect Disord, 2012, 136(3): 1164-1173.
- [15] Kashani L, Omidvar T, Farazmand B, et al. Does pioglitazone improve depression through insulin-sensitization? Results of a randomized double-blind metformin-controlled trial in patients with polycystic ovarian syndrome and comorbid depression[J]. Psychoneuroendocrinology, 2013, 38(6): 767-776.
- [16] Lin KW, Wroolie TE, Robakis T, et al. Adjuvant pioglitazone for unremitting depression: clinical correlates of treatment response[J]. Psychiatry Res, 2015, 230(3): 846-852.
- [17] Sepanljinia K, Modabbernia A, Ashrafi M, et al. Pioglitazone adjunctive therapy for moderate-to-severe major depressive disorder: randomized double-blind placebo-controlled trial[J]. Neuropsychopharmacology, 2012, 37(9): 2093-2100.
- [18] Gross B, Pawlak M, Lefebvre P, et al. PPARs in obesity-induced T2DM, dyslipidaemia and NAFLD[J]. Nat Rev Endocrinol, 2017, 13(1): 36-49.
- [19] Villena JA. New insights into PGC-1 coactivators: redefining their role in the regulation of mitochondrial function and beyond[J]. FEBS J, 2015, 282(4): 647-672.
- [20] Wranne CD, White JP, Salogiannnis J, et al. Exercise induces hippocampal BDNF through a PGC-1α/FNDC5 pathway[J]. Cell Metab, 2013, 18(5): 649-659.
- [21] Bright JJ, Kanakasabai S, Clearwae W, et al. PPAR regulation of inflammatory signaling in CNS diseases[J]. PPAR Res, 2008, 2008: 658520.
- [22] Scarpulla RC, Vega RB, Kelly DP. Transcriptional integration of mitochondrial biogenesis[J]. Trends Endocrinol Metab, 2012, 23(9): 459-466.
- [23] Wareski P, Vaarmann A, Choubeey V, et al. PGC-1α and PGC-1β regulate mitochondrial density in neurons[J]. J Biol Chem, 2009, 284(32): 21379-21385.
- [24] Murphy MP. Mitochondrial dysfunction indirectly elevates ROS production by the endoplasmic reticulum[J]. Cell Metab, 2013, 18(2): 145-146.
- [25] St-Pierre J, Drori S, Uldry M, et al. Suppression of reactive oxygen species and neurodegeneration by the PGC-1 transcriptional coactivators[J]. Cell, 2006, 127(2): 397-408.
- [26] Mechawar N, Savitz J. Neuropathology of mood disorders: do we see the stigmata of inflammation?[J]. Transl Psychiatry, 2016, 6(11): E946.
- [27] Bostrom P, Wu J, Jedrychowski MP, et al. A PGC1-α-dependent myokine that drives brown-fat-like development of white fat and thermogenesis[J]. Nature, 2012, 481(7382): 463-468.
- [28] Villarroya F, Cereijo R, Gavaldà-Navarro A, et al. Inflammation of brown/beige adipose tissues in obesity and metabolic disease[J]. J Intern Med, 2018, 284(5): 492-504.
- [29] Kim JM, Kim SY, Stewart R, et al. Improvement within 2 weeks and later treatment outcomes in patients with depressive disorders: the CRESCEND study[J]. J Affect Disord, 2011, 129(1/2/3): 183-190.
- [30] 黄瑾. 超说明书用药的伦理研究 [J]. 中国医学伦理学, 2011, 24(1): 6-8.
- [31] 沈捷. 吡格列酮的作用机制及临床应用评价 [J]. 实用糖尿病杂志, 2005(2): 53-55.
- [32] Rasgon NL, Kenna HA, Williams KE, et al. Rosiglitazone add-on in treatment of depressed patients with insulin resistance: a pilot study[J]. Sci World J, 2010, 10: 321-328.
- [33] Nissen SE, Wolski K. Effect of rosiglitazone on the risk of myocardial infarction and death from cardiovascular causes[J]. N Engl J Med, 2007, 356(24): 2457-2471.
- [34] Goldstein BI, Carnethon MR, Matthews KA, et al. Major depressive disorder and bipolar disorder predispose youth to accelerated atherosclerosis and early cardiovascular disease: a scientific statement from the American Heart Association[J]. Circulation, 2015, 132(10): 965-986.
- [35] Thase ME, Entsuah R, Cantillon M, et al. Relative antidepressant efficacy of venlafaxine and SSRIs: sex-age interactions[J]. J Womens Health, 2005, 14(7): 609-616.

[收稿日期] 2019-02-25

[本文编辑] 邵碧云 崔黎明