

双相障碍的免疫治疗研究进展

杨凯^{1,2}, 李乐华¹, 邱妍¹

1. 中南大学湘雅二医院, 湖南长沙 410011

2. 湖南省第二人民医院, 湖南长沙 410007

摘要: 双相障碍是一种临床表现复杂、致残率高的慢性重型精神疾病, 经常与免疫性疾病共病。其致病机制未明, 现有研究支持炎症反应和免疫调节障碍可能是关键病因之一。目前有多项抗炎和免疫调节药物辅助治疗双相障碍的研究取得了进展。传统抗炎药物, 如非甾体类抗炎药、米诺环素的治疗效果不尽一致; 免疫调节药物, 如N-乙酰半胱氨酸、吡格列酮在有效改善抑郁症状上证据较多; 微生态制剂、肿瘤坏死因子- α (TNF- α)抑制剂、白细胞介素6(IL-6)拮抗剂等改善胃肠道反应、疲劳等特定症状的方面可能具有优势。这些治疗方案可能为双相障碍治疗困境的解除提供新选择。不过, 未来的研究仍需要进行大规模的实验以验证其疗效、耐受性及安全性。

[国际神经病学神经外科学杂志, 2021, 48(1): 81-85]

关键词: 双相障碍; 免疫治疗; 抗炎药物

中图分类号: R747.8

DOI: 10.16636/j.cnki.jinn.1673-2642.2021.01.019

Research advances in progress of immunotherapy for bipolar disorder

YANG Kai^{1,2}, LI Le-Hua¹, QIU Yan¹

1. The Second Xiangya Hospital, Central South University, Changsha, Hunan 410011, China

2. The Second People's Hospital of Hunan Province, Changsha, Hunan 410007, China

Corresponding author: LI Le-Hua, Email: llyyz2006@126.com

Abstract: Bipolar disorder (BD) is a severe chronic mental disease with complex clinical manifestations and a high disability rate, and it is frequently comorbid with immune diseases. The pathogenic mechanism of the disease remains unclear, but current studies support the hypothesis that inflammatory responses and immunoregulatory disorders may play key roles in the pathogenesis of BD. At present, progress has been made in studies regarding adjuvant treatment of BD with anti-inflammatory and immunoregulatory drugs. Traditional anti-inflammatory drugs such as non-steroidal anti-inflammatory drugs and minocycline showed inconsistent therapeutic effects; there were more evidences for immunoregulatory drugs such as N-acetylcysteine and pioglitazone to be effective in improving depressive symptoms; microecological agents, tumor necrosis factor- α inhibitors, and interleukin-6 antagonists may have advantages in improving specific symptoms such as gastrointestinal reactions and fatigue. These treatment regimens may provide new options for resolving the dilemma of BD treatment. However, large-scale experiments are still needed in future studies to validate the efficacy, tolerability, and safety of the regimens.

[Journal of International Neurology and Neurosurgery, 2021, 48(1): 81-85]

Keywords: bipolar disorder; immunotherapy; anti-inflammatory drugs

双相障碍(bipolar disorder, BD)是一种以心境不稳定为主要临床特征的重性精神障碍, 在全世界有超过4500万人群罹患双相障碍^[1], 其疾病负担呈日益增加的趋势^[2]。BD的临床表现复杂多样, 具有高致残率、高复发

率、高误诊率的特点, 除情感症状和精神病性症状外, 同时影响着患者的认知、内分泌、自主神经、生物节律等多方面的功能^[3]。随着疾病的反复发作和进展, BD患者的症状可逐渐表现为不典型的情感发作, 且对药物治疗的

收稿日期: 2020-10-08; 修回日期: 2021-02-08

作者简介: 杨凯(1988-), 男, 主治医师, 同等学历硕士在读, 主要从事情感障碍的优化诊疗研究。

通信作者: 李乐华(1962-), 男, 主任医师, 硕士生导师, 主要从事临床精神病学和精神药理学研究。Email: llyyz20062006@126.com。

反应更差^[4]。BD发病机制尚未明确,除传统的神经递质失调、遗传与环境作用外,目前有越来越多的证据提示BD可能与免疫功能障碍有关^[5-6]。

流行病学发现,BD患者中一些免疫相关疾病发病率明显高于一般人群。经常合并的免疫性疾病包括糖尿病、自身免疫性甲状腺炎、炎症性肠病、系统性红斑狼疮、多发性硬化等等,这些合并疾病因素与BD的预期寿命缩短关系密切^[7]。有学者推测,免疫功能紊乱可能是BD与这些躯体疾病之间的桥梁^[8]。与健康人群相比,BD患者的自然调节T细胞(CD4⁺、CD25⁺、FoxP3⁺)比例降低,而衰老相关免疫细胞(CD8⁺、CD28⁻)增加^[9]。促炎症细胞因子水平增加,无论在躁狂发作或是抑郁发作阶段,都有白细胞介素-6(Interleukin-6, IL-6)、白细胞介素-8(Interleukin-8, IL-8)、肿瘤坏死因子- α (tumor necrosis factor- α , TNF- α)水平的上升,并且在疾病缓解期,这种变化仍可能持续存在^[10-11]。有些研究发现锂盐等心境稳定剂的使用可以改变BD患者外周血中的炎症因子水平,有望成为治疗反应标志物^[12]。促炎细胞因子可以促进色氨酸消耗和血清素分解,造成单胺类神经递质水平异常,同时在高炎症反应的状态下,小胶质细胞异常激活,可能会出现异常病理性神经突出修剪和神经可塑性受损。这些因素都可能诱导情感障碍发生^[13-14]。

1 BD的免疫学治疗

目前BD的药物治疗以情绪稳定剂、非典型抗精神病药为主,但是这些药物不能对BD多维度的损害完全有效,如精神性焦虑、认知障碍等是常见的残余症状^[15]。同时精神药物普遍存在明显的不良反应,如过度镇静、体重增加等使得患者的躯体其他疾病发生率增加,降低患者服药依从性^[16]。

现有证据表明,BD患者存在免疫功能障碍^[17],且有研究发现,丙戊酸盐、锂盐和部分抗精神病药能够影响免疫细胞的功能、调节免疫因子水平,从而通过影响免疫系统起到改善精神症状的作用^[18-19]。因此,推测免疫系统可能是BD治疗的潜在有效靶点。

1.1 非甾体类抗炎药

非甾体类抗炎药(nonsteroidal antiinflammatory drugs, NSAID)是一类不含有甾体结构的抗炎药,能够抑制前列腺素的合成,临床上主要用于解热镇痛以及抗风湿治疗。2010年,Stolk等^[20]通过对荷兰PHARMO系统中所有处方了锂盐的BD患者进行分析,将“药物转换或联合治疗、剂量增加”定义为“药物事件”,即意味着疾病恶化,发现合并低剂量的阿司匹林的患者具有较低恶化风险,且与使用持续时间无关。2008年,Nery等^[21]进行了1项为期6周的双盲、安慰剂对照RCT研究,纳入28例目前为抑郁发

作或混合发作的BD患者,除接受常规且剂量不变的精神药物治疗外,予以塞来昔布400 mg/d或安慰剂辅助治疗,结果发现,塞来昔布组患者的抑郁症状得分较安慰剂组有更快地改善,HAMD分值在治疗的第1周存在显著性差异;但是自治疗的第2周起,这种差异消失了。在青少年急性躁狂患者的研究中,Somayeh等^[22]发现使用6周后,塞来昔布组躁狂症状的缓解率较安慰剂组高。但是由于可能带来的消化道不良反应以及心血管疾病风险,仍需谨慎权衡联合使用此类药物的利弊。

1.2 N-乙酰半胱氨酸

N-乙酰半胱氨酸(N-acetyl-cysteine, NAC)是谷胱甘肽的前体,作为一种抗炎、抗氧化剂,目前临床上主要用于溶解痰液和解救对乙酰氨基酚过量中毒。在1项大型安慰剂对照的RCT实验中,NAC作为辅助治疗(2 g/d)的实验组在第24周实验终点的评价中,较安慰剂组能够显著降低MADRS量表得分^[23]。另1项为期8周的NAC辅助治疗BD抑郁的开放性实验,显示出NAC治疗后的患者抑郁症状显著减轻,以及社会功能和生活质量显著改善^[24]。但在随后的同一样本的辅助维持治疗阶段中,NAC组与安慰剂组抑郁严重程度的进一步改善都很小^[25]。荟萃分析研究,与安慰剂相比NAC在CGI-S评分方面优于安慰剂,但没有治疗组之间其他功效结果的显著差异,且NAC的胃肠道不良事件的发生率更高^[26]。

1.3 TNF- α 抑制剂(英夫利昔)

TNF- α 广泛参与机体炎症反应和免疫应答,同时可促进其他促炎细胞因子的产生,从而引起组织损伤。TNF- α 对神经细胞具有毒性,可以造成神经细胞脱髓鞘改变,参与神经细胞凋亡,造成患者额叶体积的减少。BD患者的认知障碍与TNF- α 及其受体水平有关^[27]。Raison等^[28]进行的1项英夫利昔单抗治疗治疗抵抗性抑郁症(包括其样本中的BD和重度抑郁症受试者)的随机、安慰剂对照实验结果表明,尽管总体上该研究的结果是阴性的,但是在亚组分析中,基线期血清CRP和TNF- α 水平升高的患者,实验组较安慰剂组具有更大的治疗应答率,即英夫利昔单抗可能改善高基线炎症生物标志物患者的抑郁症状。这个研究提示使用炎症生物标志物进行分层可能有助于确定哪些患者可能从抗炎治疗中获益。也有一些病例研究发现,英夫利昔单抗对双相躁狂症状也有改善作用,但是缺少RCT实验进一步证明其效果^[29]。

1.4 吡格列酮

吡格列酮(Pioglitazone)是一种具有强效抗炎和抗高血糖作用的过氧化物酶体增殖物激活的核受体 γ (PPAR γ)的合成激动剂,目前临床上主要用于2型糖尿病的治疗。在1项为期6周的双盲RCT中,44名患者接受吡

格列酮(30 mg/d)或安慰剂作为锂的辅助治疗,结果发现,在第2、4、6周吡格列酮组的HAMD评分低于安慰剂组,表明吡格列酮可以作为一种可耐受且有效的辅助疗法,用于改善无2型糖尿病或代谢综合征的BD的抑郁症状^[30]。此外,在1项合并代谢功能障碍的BD患者的开放性实验中,吡格列酮的辅助治疗与治疗8周后抑郁症状的减少相关,并且发现较高的基线IL-6水平与抑郁严重程度的显著降低有关^[31]。

1.5 米诺环素

米诺环素(Minocycline)是一种具有抗炎、抗氧化和神经保护特性的四环素抗生素,在抑郁障碍的辅助治疗研究中,可有效改善抑郁症状,并且耐受性良好^[32]。Savitz等^[33]进行了1项为期6周的随机、双盲、安慰剂平行对照、2×2设计的临床实验,目的是评价阿司匹林和/或米诺环素辅助治疗BD效果,研究纳入了120例双相抑郁患者,结果发现米诺环素+阿司匹林辅助治疗组患者显示出比安慰剂+安慰剂组更高的应答率。此外,阿司匹林、米诺环素和IL-6之间存在三方相互作用,对于具有较高IL-6水平的参与者,对米诺环素的应答更为明显。而另1项更大样本(266例)的临床实验则暂未发现阳性结果^[34]。以上发现表明,米诺环素治疗BD的有效性仍需要进一步探讨。

1.6 ω-3脂肪酸

ω-3脂肪酸(omega-3 fatty acids)广泛存在深海鱼类和植物油中,是一种天然的、耐受性良好的抗炎物质,包括α-亚麻酸(α-Linolenic, ALA)、二十碳五烯酸(eicosapentaenoic acid, EPA)、二十二碳六烯酸(docosahexaenoic acid, DHA)。2007年美国精神病学协会精神病治疗研究委员会(APA)对于是否建议ω-3脂肪酸用于预防或治疗精神疾病进行了评估,其中EPA和DHA似乎在MDD和BD中具有潜在的、不确定的益处。基于精神疾病常常合并肥胖、心血管疾病等健康问题以及精神药物的代谢不良反应,APA推荐为严重精神病患者提供每天至少1 mg的EPA和DHA^[35]。目前,相关荟萃分析研究结果显示,来自鱼油的EPA、DHA具有一定的抗抑郁作用,且未发现明确的不良反应^[36]。但是也有研究报告ω-3脂肪酸辅助治疗BD与单独的常规治疗相比没有显著差异^[37]。

1.7 微生态制剂

胃肠道是人体最大的免疫器官,肠道粘膜微生物可能通过改变免疫系统的功能来影响人体的认知和行为。因此,微生态制剂(probiotic compounds)可能在人类精神疾病中起作用^[38]。已有证据表明BD中的胃肠道炎症增加,炎症性肠病、麸质过敏等疾病在BD患者中的发生率较普通人群更高^[7]。研究还发现,抗生素的使用与精神

疾病的发病率增加之间存在关联,这可能是通过影响肠道微生物组分而造成的。对于急性躁狂症患者的纵向观察性研究发现,与肠道炎症相关的免疫因子水平、麦醇溶蛋白IgG抗体、麸质敏感性测值和NMDA受体NR2B抗体水平增加^[39]。基于以上研究基础,有学者进行了益生菌补充剂在躁狂患者中的研究。一项在稳定期BD患者的研究中,益生菌补充剂对于改善患者的胃肠道症状,如胃肠胀气、便秘等症状有效,且对改善精神症状有一定正面影响^[40],但因为患者基线期的情绪症状评分已经较低,这种影响并不显著。

1.8 IL-6拮抗剂

Tocilizumab(TCZ)是一种重组人类单克隆抗体,具有拮抗IL-6受体的作用。目前TCZ主要用于治疗成年患者的中度至重度活动性类风湿性关节炎,其起效迅速,耐受性良好,并且具有改善疲劳的功效^[41]。在抑郁或躁狂发作期,BD患者中IL-6基因表达上调,外周及中枢水平增加,造成神经炎症,且过多的IL-6刺激HPA轴时会出现疲乏、精力减退等症状,因此有学者推测IL-6拮抗剂可能是BD的潜在治疗选择,并且在改善疲劳的方面可能具有优势^[42]。目前尚无TCZ治疗BD的研究,未来需要开展相关研究来证实这个假设。

2 小结与展望

尽管目前BD的免疫学发病机制尚不能完全明确,现有的各类免疫学指标研究结果没有表现出良好的一致性,但现有的研究已经支持BD患者免疫功能紊乱的存在,BD的免疫学机制值得进一步深入探索,并且可能成为有价值治疗靶点。目前尚没有足够的证据来推荐临床使用某种抗炎和免疫调节药物治疗BD,但现有的研究表明,抗炎和免疫药物辅助治疗BD具有一定的效果,特别是对于治疗BD的某些特定的症状,如认知障碍、疲乏、疼痛等,以及抗抑郁治疗的起效延迟,免疫治疗可能具有优势。未来应对免疫治疗的疗效、安全性、耐受性进行深入研究,以探索更为优化的治疗方案。

参 考 文 献

- [1] GBD 2017 Disease and Injury Incidence and Prevalence Collaborators. Global, regional, and national incidence, prevalence, and years lived with disability for 354 diseases and injuries for 195 countries and territories, 1990-2017: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2017[J]. Lancet, 2018, 392(10159): 1789-1858.
- [2] Fagioli A, Forgiione R, Maccari M, et al. Prevalence, chronicity, burden and borders of bipolar disorder[J]. J Affect Disord, 2013, 148(2-3): 161-169.
- [3] Miskowiak KW, Burdick KE, Martinez-Aran A, et al. Assessing and addressing cognitive impairment in bipolar disorder: the In-

- ternational Society for Bipolar Disorders Targeting Cognition Task Force recommendations for clinicians[J]. *Bipolar Disord*, 2018, 20(3): 184-194.
- [4] Post RM. Preventing the malignant transformation of bipolar disorder[J]. *JAMA*, 2018, 319(12): 1197-1198.
- [5] Pape K, Tamouza R, Leboyer M, et al. Immunoneuropsychiatry - novel perspectives on brain disorders[J]. *Nat Rev Neurol*, 2019, 15(6): 317-328.
- [6] Misiak B, Bartoli F, Carrù G, et al. Chemokine alterations in bipolar disorder: a systematic review and meta-analysis[J]. *Brain Behav Immun*, 2020, 88: 870-877.
- [7] 陈梦伊, 刘铁榜. 双相障碍与免疫性疾病共病的研究进展[J]. *临床精神医学杂志*, 2019, 29(2): 131-133.
- [8] Rosenblat JD, McIntyre RS. Are medical comorbid conditions of bipolar disorder due to immune dysfunction?[J]. *Acta Psychiatr Scand*, 2015, 132(3): 180-191.
- [9] do Prado CH, Rizzo LB, Wieck A, et al. Reduced regulatory T cells are associated with higher levels of Th1/TH17 cytokines and activated MAPK in type 1 bipolar disorder[J]. *Psychoneuroendocrinology*, 2013, 38(5): 667-676.
- [10] Sayana P, Colpo GD, Simões LR, et al. A systematic review of evidence for the role of inflammatory biomarkers in bipolar patients[J]. *J Psychiatr Res*, 2017, 92: 160-182.
- [11] Castaño-Ramírez OM, Sepúlveda-Arias JC, Duica K, et al. Inflammatory markers in the staging of bipolar disorder: a systematic review of the literature[J]. *Rev Colomb Psiquiatr*, 2018, 47(2): 119-128.
- [12] Gonzalez SD, Williams AJ, Blacker CJ, et al. Putative biological predictors of treatment response in bipolar disorders[J]. *Pers Med Psychiatry*, 2017, 1-2: 39-58.
- [13] 张丽, 蒙华庆. 双相障碍的免疫学研究进展[J]. *四川精神卫生*, 2017, 30(1): 85-89.
- [14] Kokkosis AG, Tsirka SE. Neuroimmune mechanisms and sex/gender-dependent effects in the pathophysiology of mental disorders[J]. *J Pharmacol Exp Ther*, 2020, 375(1): 175-192.
- [15] Grover S, Chakrabarti S, Sahoo S. Prevalence and clinical correlates of residual symptoms in remitted patients with bipolar disorder: an exploratory study[J]. *Indian J Psychiatry*, 2020, 62(3): 295-305.
- [16] Butler M, Urošević S, Desai P, et al. Treatment for bipolar disorder in adults: a systematic review[EB/OL]. (2018-08-07). <https://doi.org/10.23970/AHRQEPCCER208>.
- [17] Al-Diwani AAJ, Pollak TA, Irani SR, et al. Psychosis: an autoimmune disease?[J]. *Immunology*, 2017, 152(3): 388-401.
- [18] Himmerich H, Bartsch S, Hamer H, et al. Impact of mood stabilizers and antiepileptic drugs on cytokine production in-vitro[J]. *J Psychiatr Res*, 2013, 47(11): 1751-1759.
- [19] Maddu N, Raghavendra PB. Review of Lithium effects on immune cells[J]. *Immunopharmacol Immunotoxicol*, 2015, 37(2): 111-125.
- [20] Stolk P, Souverein PC, Wilting I, et al. Is aspirin useful in patients on lithium? A pharmacoepidemiological study related to bipolar disorder[J]. *Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids*, 2010, 82(1): 9-14.
- [21] Nery FG, Monkul ES, Hatch JP, et al. Celecoxib as an adjunct in the treatment of depressive or mixed episodes of bipolar disorder: a double-blind, randomized, placebo-controlled study[J]. *Hum Psychopharmacol*, 2008, 23(2): 87-94.
- [22] Mousavi SY, Khezri R, Karkhaneh-Yousefi MA, et al. A randomized, double-blind placebo-controlled trial on effectiveness and safety of celecoxib adjunctive therapy in adolescents with acute bipolar mania[J]. *J Child Adolesc Psychopharmacol*, 2017, 27(6): 494-500.
- [23] Berk M, Copolov DL, Dean O, et al. N-acetyl cysteine for depressive symptoms in bipolar disorder—a double-blind randomized placebo-controlled trial[J]. *Biol Psychiatry*, 2008, 64(6): 468-475.
- [24] Berk M, Dean O, Cotton SM, et al. The efficacy of N-acetylcysteine as an adjunctive treatment in bipolar depression: an open label trial[J]. *J Affect Disord*, 2011, 135(1-3): 389-394.
- [25] Berk M, Dean OM, Cotton SM, et al. Maintenance N-acetyl cysteine treatment for bipolar disorder: a double-blind randomized placebo controlled trial[J]. *BMC Med*, 2012, 10: 91.
- [26] Kishi T, Miyake N, Okuya M, et al. N-acetylcysteine as an adjunctive treatment for bipolar depression and major depressive disorder: a systematic review and meta-analysis of double-blind, randomized placebo-controlled trials[J]. *Psychopharmacology (Berl)*, 2020, 237(11): 3481-3487.
- [27] Morgan JA, Singhal G, Corrigan F, et al. TNF signalling via the TNF receptors mediates the effects of exercise on cognition-like behaviours[J]. *Behav Brain Res*, 2018, 353: 74-82.
- [28] Raison CL, Rutherford RE, Woolwine BJ, et al. A randomized controlled trial of the tumor necrosis factor antagonist infliximab for treatment-resistant depression: the role of baseline inflammatory biomarkers[J]. *JAMA Psychiatry*, 2013, 70(1): 31-41.
- [29] Austin M, Tan YC. Mania associated with infliximab[J]. *Aust N Z J Psychiatry*, 2012, 46(7): 684-685.
- [30] Zeinoddini A, Sorayani M, Hassanzadeh E, et al. Pioglitazone adjunctive therapy for depressive episode of bipolar disorder: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial[J]. *Depress Anxiety*, 2015, 32(3): 167-173.
- [31] Kemp DE, Schinagle M, Gao KM, et al. PPAR- γ agonism as a modulator of mood: proof-of-concept for pioglitazone in bipolar depression[J]. *CNS Drugs*, 2014, 28(6): 571-581.
- [32] Rosenblat JD, McIntyre RS. Efficacy and tolerability of minocycline for depression: a systematic review and meta-analysis of clinical trials[J]. *J Affect Disord*, 2018, 227: 219-225.
- [33] Savitz JB, Teague TK, Misaki M, et al. Treatment of bipolar depression with minocycline and/or aspirin: an adaptive, 2x2 dou-

- ble-blind, randomized, placebo-controlled, phase IIA clinical trial[J]. *Transl Psychiatry*, 2018, 8(1): 27.
- [34] Husain MI, Chaudhry IB, Khoso AB, et al. Minocycline and celecoxib as adjunctive treatments for bipolar depression: a multi-centre, factorial design randomised controlled trial[J]. *Lancet Psychiatry*, 2020, 7(6): 515-527.
- [35] Freeman MP, Hibbeln JR, Wisner KL, et al. Omega-3 fatty acids: evidence basis for treatment and future research in psychiatry[J]. *J Clin Psychiatry*, 2006, 67(12): 1954-1967.
- [36] Rutkowsky IH, Khan AS, Sahito S, et al. The psychoneuroimmunological role of omega-3 polyunsaturated fatty acids in major depressive disorder and bipolar disorder[J]. *Adv Mind Body Med*, 2017, 31(3): 8-16.
- [37] Bloch MH, Hannestad J. Omega-3 fatty acids for the treatment of depression: systematic review and meta-analysis[J]. *Mol Psychiatry*, 2012, 17(12): 1272-1282.
- [38] Kuo PH, Chung YE. Moody microbiome: challenges and chances [J]. *J Formos Med Assoc*, 2019, 118(Suppl 1): S42-S54.
- [39] Dickerson F, Severance E, Yolken R. The microbiome, immunity, and schizophrenia and bipolar disorder[J]. *Brain Behav Immun*, 2017, 62: 46-52.
- [40] Reininghaus EZ, Wetzlmair LC, Fellendorf FT, et al. Probiotic treatment in individuals with euthymic bipolar disorder: a pilot-study on clinical changes and compliance[J]. *Neuropsychobiology*, 2020, 79(1): 71-79.
- [41] Singh JA, Saag KG, Bridges SL Jr, et al. 2015 American college of rheumatology guideline for the treatment of rheumatoid arthritis[J]. *Arthritis Care Res (Hoboken)*, 2016, 68(1): 1-25.
- [42] Brietzke E, Scheinberg M, Lafer B. Therapeutic potential of interleukin-6 antagonism in bipolar disorder[J]. *Med Hypotheses*, 2011, 76(1): 21-23.

责任编辑:龚学民