

3种抗精神病药物对精神分裂症患者血糖指标、血脂指标的影响

徐学文 吴向平 马宏 翁金丽 胡长舟
宁波市康宁医院精神科,浙江宁波 315000

[摘要] 目的 探讨3种抗精神病药物对精神分裂症患者血糖指标、血脂指标的影响。方法 选取2018年1月至2019年12月我院收治的精神分裂症患者共120例进行分组研究,根据使用药物的不同分为奥氮平组(A组)、利培酮组(B组)和阿立哌唑口崩片组(C组),每组各40例,分别口服对应药物治疗,治疗周期1个月。于治疗前后分别检测入组患者的空腹血糖、餐后2h血糖、总胆固醇和三酰甘油并统计分析。结果 治疗前后B、C两组各项指标检测结果相比较,差异均无统计学意义($P>0.05$);治疗后A组空腹血糖(FBG)、餐后2h血糖(2hPBG)、三酰甘油(TG)指标检测结果均较治疗前显著升高,且显著高于治疗后的B、C两组,差异有统计学意义($P<0.05$)。结论 抗精神病药物用于精神分裂症患者的治疗时,利培酮和阿立哌唑口崩片对糖脂代谢影响较小,奥氮平可显著升高血糖、血脂水平,临床应用中应引起重视。

[关键词] 精神分裂症;抗精神病药物;血糖;血脂

[中图分类号] R749.3

[文献标识码] B

[文章编号] 1673-9701(2021)11-0104-04

Analysis on the impacts of three antipsychotics on the indexes of blood glucose and blood lipid in schizophrenic patients

XU Xuewen WU Xiangping MA Hong WENG Jinli HU Changzhou

Department of Psychiatry, Ningbo Kangning Hospital, Ningbo 315000, China

[Abstract] **Objective** To investigate the impacts of three antipsychotics on the indexes of blood glucose and blood lipid in schizophrenic patients. **Methods** A total of 120 schizophrenic patients admitted to our hospital from January 2018 to December 2019 were selected and divided into the olanzapine group(group A, $n=40$), the risperidone group (group B, $n=40$) and the aripiprazole orally disintegrating tablets group (group C, $n=40$) according to the different drugs used. Corresponding drugs were administrated orally to patients for one month. Before and after treatment, fasting blood glucose (FBG), 2-hour postprandial blood glucose(2 h PBG), total cholesterol and triglyceride (TG) levels were detected and statistically analyzed. **Results** There was no statistically significant difference in test results of various indexes between group B and group C before and after treatment ($P>0.05$). After treatment, all indexes detection results of FBG, 2 hPBG and TG in group A were raised more significantly than those before treatment, which were higher than those in the group B and group C after treatment, with significant difference($P<0.05$). **Conclusion** When antipsychotic drugs are applied in the treatment of schizophrenia, the risperidone and aripiprazole orally disintegrating tablets have little impact on glucose and lipid metabolisms, while olanzapine can significantly raise blood glucose and blood lipid levels, which should be paid attention to in clinical application.

[Key words] Schizophrenia; Antipsychotic drugs; Blood glucose; Blood lipid

精神分裂症是一组常见且病因未明的慢性和致残性精神疾病,以感知觉、思维、情感、行为等多方面障碍及精神活动的不协调为特征,病程多迁延,对个人、家庭乃至整个社会都有重大影响^[1-3]。精神分裂症患者主要自青少年期或成年早期起病,其典型表现为反复出现的阳性症状(如精神功能的异常或亢进、明显的思维障碍以及反复的行为紊乱和失控等)和阴性症状(如精神功能减退或缺失、情感平淡以及注意障碍等)^[4-5]。最新流行病学调查显示,全球范围内精神分裂症的年龄标准化发病率为0.28%,最近国内学者发

现,我国精神分裂症及其他精神病性障碍终生患病率为0.75%,30d患病率为0.61%^[6]。在精神分裂症的治疗上,非典型抗精神病药(Atypical antipsychotics, AAP)作为目前精神分裂症治疗的一线用药,较第一代抗精神病药物具有更低的副作用和更优异的功效。但越来越多的研究发现, AAP由于多受体作用机制多会引起患者体重增加、高血糖、高血脂等代谢异常^[7-8],虽已有不少研究但多为短期治疗^[9]。本研究为前瞻性研究,分析了奥氮平、利培酮和阿立哌唑口崩片3种非典型抗精神病药物对精神分裂症患者血糖、血脂相关代谢指标的影响,旨在为临床治疗提供参考,现报道如下。

[基金项目] 浙江省医药卫生科技计划项目(2019RC269)

1 资料与方法

1.1 一般资料

选取 2018 年 1 月至 2019 年 12 月我院收治的精神分裂症患者共 120 例进行分组研究,根据诊疗知情同意原则,通过使用药物不同分为奥氮平组(A 组)、利培酮组(B 组)和阿立哌唑口崩片组(C 组),每组各 40 例。纳入标准:①年龄 30~50 岁者;②符合《中国精神障碍分类与诊断标准第三版(精神障碍分类)》(CCMD-3)中精神分裂症的诊断标准^[10]者;③病程迁延 2 年以上且住院时间不少于 1 个月者;④在入院治疗前 2 周内未服用任何抗精神病药物及其他可能对血糖、血脂有影响的药物者;⑤入院检查血糖、血脂水平无明显异常者;⑥获得患者及其家属知情同意并签署知情同意书。排除标准^[11]:①合并其他类型的精神疾病者;②妊娠或哺乳期女性;③有物质依赖病史者;④有严重的心脑血管疾病及肝肾功能异常者。本研究已通过本院医学伦理委员会审查,入组患者均自愿签署知情同意书。三组患者入院时人口统计学和临床特征比较,差异均无统计学意义($P>0.05$),具有可比性。见表 1。

1.2 方法

A 组予以奥氮平(江苏豪森药业股份有限公司,批号:181002)治疗,初始剂量为 5 mg/d,治疗 1 周后将剂量逐渐增加至 5~20 mg/d,最大剂量不超过 20 mg/d;B 组予以利培酮(西安杨森制药有限公司,批号:180623676)治疗,初始剂量为 1 mg/d,1 周后逐渐增加至 2~6 mg/d,最大剂量不超过 6 mg/d;C 组予以阿立哌唑口崩片(成都康弘药业集团股份有限公司,批号:181001)治疗,初始剂量为 5 mg/d,治疗 2 周后根据患者病情变化和自身情况逐渐增加至 15~20 mg/d,最大

剂量不超过 20 mg/d。3 组患者每天在医护及其家属的指导下遵医嘱定时定量服药,持续治疗 1 个月。

1.3 观察指标

所有患者于入院次日清晨空腹采集静脉血检测三酰甘油(Triglyceride, TG)、总胆固醇(Total cholesterol, TC)和空腹血糖(Fasting blood glucose, FBG)水平,餐后 2 h 再次采集静脉血检测餐后血糖水平(2 h postprandial blood glucose, 2 h PBG),并于 1 个月的疗程结束后再次采血检测上述指标。

1.4 统计学方法

使用购买 IBM 公司 SPSS 24.0(IBM, Chicago, IL, USA)统计学软件进行数据分析,连续变量以($\bar{x}\pm s$)表示,组间比较采用独立样本 t 检验,多组样本间采用单因素方差分析进行比较,二分类变量以频率和比例表示,采用 χ^2 检验。 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 三组患者治疗前后血糖检测结果比较

治疗前后 B、C 两组患者 FBG 和 2 h PBG 水平检测结果比较,差异均无统计学意义($P>0.05$);而治疗后 A 组患者 FBG 和 2 h PBG 水平均较治疗前显著升高,差异有统计学意义($P<0.01$),且显著高于治疗后的 B、C 两组,差异有统计学意义($P<0.05$)。见表 2。

2.2 三组患者治疗前后血脂检测结果比较

治疗前后 B、C 两组患者 TC 和 TG 水平检测结果比较,差异均无统计学意义($P>0.05$);而治疗后 A 组患者 TG 水平均较治疗前显著升高,差异有统计学意义($P<0.05$),且显著高于治疗后的 B、C 两组,差异有统计学意义($P<0.05$)。见表 3。

表 1 三组患者的人口统计学和临床特征比较

临床特征	A 组(n=40)	B 组(n=40)	C 组(n=40)	F/χ^2 值	P 值
年龄($\bar{x}\pm s$, 岁)	40.6±3.9	41.2±3.2	41.1±3.8	0.312	0.966
性别[n(%)]				1.418	0.495
男	29(72.5)	24(60.0)	26(65.0)		
女	11(27.5)	16(40.0)	14(35.0)		
受教育程度($\bar{x}\pm s$, 年)	11.8±2.6	12.1±2.3	12.1±2.5	0.357	0.822
婚姻状况[n(%)]				0.813	0.937
已婚	22(55.0)	24(60.0)	20(50.0)		
离婚	8(20.0)	7(17.5)	9(22.5)		
未婚	10(25.0)	9(22.5)	11(27.5)		
BMI($\bar{x}\pm s$, kg/m ²)	24.6±5.1	24.1±4.4	25.1±5.7	0.495	0.681
空腹血糖(FBG)($\bar{x}\pm s$, mg/dL)	96.5±11.5	100.3±10.6	99.5±11.6	1.286	0.285
餐后 2 h 血糖(2 h PBG)($\bar{x}\pm s$, mg/dL)	150.1±12.4	147.3±11.9	152.6±12.6	1.771	0.161
TC($\bar{x}\pm s$, mg/dL)	175.1±47.4	172.2±56.4	179.1±53.1	0.389	0.840
TG($\bar{x}\pm s$, mg/dL)	97.6±21.4	100.9±19.7	99.1±22.1	0.441	0.783
收缩压($\bar{x}\pm s$, mmHg)	128.5±15.2	127.8±14.2	130.2±15.9	0.453	0.766
舒张压($\bar{x}\pm s$, mmHg)	84.8±11.8	83.7±11.7	84.1±12.0	0.337	0.915

表2 三组患者治疗前后血糖水平比较($\bar{x}\pm s$, mg/dL)

组别	n	FBG				2 h PBG			
		治疗前	治疗后	t 值	P 值	治疗前	治疗后	t 值	P 值
A 组	40	96.5±11.5	116.5±13.5	10.119	0.000	150.1±12.4	186.1±14.2	17.120	0.000
B 组	40	100.3±10.6	103.3±10.9	1.764	0.216	147.3±11.9	152.1±11.3	2.617	0.068
C 组	40	99.5±11.6	103.6±11.2	2.275	0.130	152.6±12.6	156.2±11.9	1.859	0.193
F _{组别} 值		0.347				3.557			
P _{组别} 值		0.713				0.061			

注:治疗后,与 A 组比较,B 组 $t=4.811, 11.849, P=0.000, 0.000$, C 组 $t=4.651, 10.207, P=0.000, 0.000$;与 B 组比较,C 组 $t=0.121, 1.541, P=0.904, 0.127$

表3 三组治疗前后患者血脂水平比较($\bar{x}\pm s$, mg/dL)

组别	n	TC				TG			
		治疗前	治疗后	t 值	P 值	治疗前	治疗后	t 值	P 值
A 组	40	175.1±47.4	198.6±47.9	3.119	0.050	97.6±21.4	132.1±23.2	9.785	0.000
B 组	40	172.2±56.4	176.3±53.9	0.470	0.740	100.9±19.7	103.3±21.5	0.737	0.604
C 组	40	179.1±53.1	180.6±54.2	0.177	0.901	99.1±22.1	102.8±21.9	1.064	0.454
F _{组别} 值		0.088				0.761			
P _{组别} 值		0.917				0.488			

注:治疗后,与 A 组比较,B 组 $t=1.956, 5.759, P=0.054, 0.000$, C 组 $t=1.574, 5.808, P=0.120, 0.000$;与 B 组比较,C 组 $t=0.358, 0.103, P=0.723, 0.918$

3 讨论

精神分裂症作为一种复杂的慢性精神疾病,绝大多数患者会反复发作并最终导致部分患者精神残疾。中国精神卫生调查(China Mental Health Survey, CMHS)显示,全国在七大类 36 小类精神障碍中任何一种精神障碍(不含老年痴呆)终生患病率为 16.57%, 12 个月患病率为 9.32%,其中精神分裂症及其他精神病性障碍终生患病率为 0.75%, 30 d 患病率为 0.61%^[6]。同时与无严重精神疾病的人相比,精神分裂症患者的预期寿命减少了 15~20 年,且只有 8% 的患者能够在社会上正常就业工作,造成了巨大的社会负担和经济负担^[12-14]。

经典抗精神病药物如氯丙嗪和氟哌啶醇既往用于精神分裂症患者的一线抗精神病药^[15],由于氯氮平在美国的引入并发现其比氯丙嗪有更好的治疗效果且更少出现运动障碍,促进了非典型或第二代抗精神病药物的发展^[16]。与经典抗精神病药物相比,AAP 具有较高的 5-羟色胺(5-HT₂)受体阻断作用,为多巴胺(Dopamine, DA)/5-HT 受体拮抗剂,对中脑边缘系统的作用比对纹状体系统作用更具有选择性,这也使得 AAP 比经典抗精神病药物引起的锥体外系反应及迟发性运动障碍更少,由于这些优势,AAP 已广泛用于精神分裂症的一线治疗^[17-19]。

但多项研究发现,AAP 常与精神分裂症患者的糖脂代谢紊乱相关^[7-8],本研究选取常用的 AAP 药物奥氮平、利培酮和阿立哌唑口崩片探讨 AAP 对精神分裂症患者血糖、血脂代谢的影响,结果显示利培酮和阿立哌唑口崩片治疗精神分裂症患者并未引起血糖和血脂的代谢紊乱,而奥氮平治疗后患者的血糖和血脂相关指标的水平明显上升,差异有统计学意义($P <$

0.05),与已有的研究报道结果一致^[7,20]。有研究报道^[21],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,且糖尿病的发生风险因其所用药物类型而不同,奥氮平和氯氮平可提高糖尿病的发生风险,利培酮和喹硫平风险相对较低,而氨磺必利、齐拉西酮^[22]和阿立哌唑^[23]均未报告增加罹患糖尿病的风险并改善血脂相关指标^[20]。

精神分裂症患者发生血脂异常或高脂血症的风险增加,与精神分裂症患者的饮食和生活习惯不良有一定关系^[24]。此外,特定的抗精神病药物可能加剧血脂异常的发生。既往有研究报道,氯氮平、奥氮平和喹硫平可增加血液中三酰甘油和总胆固醇水平,而利培酮和阿立哌唑对血脂的影响很小甚至没有^[25],与本研究结果相一致。最近的研究表明,与其他 AAP 类药物相比,阿立哌唑引起机体的代谢异常更少^[26]。而当精神分裂症患者从另一种 AAP 药物转换为阿立哌唑治疗时可出现总胆固醇和体重的显著下降^[27]。因此,在临床上可以优先为具有以上风险因素的患者选择阿立哌唑作为首选治疗。

综上所述,利培酮和阿立哌唑口崩片对精神分裂症患者的血糖及血脂代谢均无明显影响,而奥氮平可导致血糖、血脂代谢的异常。因此,在临床中应用抗精神病药物时应警惕可能造成的风险,尤其是针对合并糖尿病和(或)血脂异常的患者应谨慎使用,在保证治疗效果的基础上降低风险。本研究的不足之处在于未对精神分裂症的不同分型进行相关讨论,在今后的研究中将会就该方面进行深入分析,以期为临床用药提供参考。

[参考文献]

- [1] Zhang W, Amos TB, Gutkin SW, et al. A systematic literature review of the clinical and health economic burden of schizophrenia in privately insured patients in the United States[J]. *Clinicoecon Outcomes Res*, 2018, 10: 309–320.
- [2] Jin H, Mosweu I. The societal cost of schizophrenia: A systematic review[J]. *Pharmacoeconomics*, 2017, 35(1): 25–42.
- [3] Chong HY, Teoh SL, Wu DB, et al. Global economic burden of schizophrenia: A systematic review[J]. *Neuro-psychiatr Dis Treat*, 2016, 12: 357–373.
- [4] Margariti M, Hadjulis M, Lazaridou M, et al. Clinical guidelines for the management of schizophrenia (II): Community service-level interventions and the role of primary care[J]. *Psychiatriki*, 2018, 29(2): 118–129.
- [5] Margariti M, Hadjulis M, Lazaridou M, et al. Clinical guidelines for the management of schizophrenia: Aims and limitations(I)[J]. *Psychiatriki*, 2017, 28(4): 301–305.
- [6] Huang Y, Wang Y, Wang H, et al. Prevalence of mental disorders in China: A cross-sectional epidemiological study[J]. *The Lancet Psychiatry*, 2019, 6(3): 211–224.
- [7] 刘珺, 管娟, 周聪. 3 种抗精神病药物治疗精神分裂症对糖脂代谢、肝功能及心功能的影响[J]. *川北医学院学报*, 2020, 35(1): 61–64, 81.
- [8] 李桂兰, 周有才, 文艳, 等. 抗精神病药物所致代谢综合征情况分析[J]. *深圳中西医结合杂志*, 2018, 28(23): 8–10.
- [9] Jeon SW, Kim YK. Unresolved issues for utilization of atypical antipsychotics in schizophrenia: Antipsychotic polypharmacy and metabolic syndrome[J]. *Int J Mol Sci*, 2017, 18(10): 2174.
- [10] 中华医学会精神病学分会. 中国精神障碍分类与诊断标准第三版(精神障碍分类)[J]. *中华精神科杂志*, 2001, 34(3): 184–188.
- [11] 李冠男, 崔洪梅, 李丹, 等. 精神分裂症稳定期减少抗精神病药物剂量对精神症状的影响[J]. *中国神经精神疾病杂志*, 2018, 44(4): 24–28.
- [12] Barnett R. Schizophrenia[J]. *Lancet*, 2018, 391(10121): 648.
- [13] Keating D, McWilliams S, Schneider I, et al. Pharmacological guidelines for schizophrenia: A systematic review and comparison of recommendations for the first episode[J]. *BMJ Open*, 2017, 7(1): e013 881.
- [14] Chong HY, Chaiyakunapruk N, D BCW, et al. Global economic burden of schizophrenia: A systematic review[J]. *Value Health*, 2014, 17(7): A767.
- [15] Komossa K, Rummel-Kluge C, Schwarz S, et al. Risperidone versus other atypical antipsychotics for schizophrenia[J]. *Cochrane Database Syst Rev*, 2011(1): CD006 626.
- [16] Kane J, Honigfeld G, Singer J, et al. Clozapine for the treatment-resistant schizophrenic: A double-blind comparison with chlorpromazine[J]. *Arch Gen Psychiatry*, 1988, 45(9): 789–796.
- [17] Sweeney S, Air T, Commentary on Galletly, et al. (2016). The Royal Australian and New Zealand College of Psychiatrists clinical practice guidelines for the management of schizophrenia and related disorders[J]. *Aust NZJ Psychiatry*, 2017, 51(3): 288–289.
- [18] Grover S, Chakrabarti S, Kulhara P, et al. Clinical practice guidelines for management of schizophrenia[J]. *Indian J Psychiatry*, 2017, 59(Suppl 1): S19–S33.
- [19] Bastiampillai T, Allison S, Gupta A. NICE guidelines for schizophrenia: Can art therapy be justified[J]. *Lancet Psychiatry*, 2016, 3(11): 1016–1017.
- [20] Reynolds GP, Kirk SL. Metabolic side effects of antipsychotic drug treatment—pharmacological mechanisms[J]. *Pharmacol Ther*, 2010, 125(1): 169–179.
- [21] Ulcickas YM, Delorenze GN, Quesenberry CP, 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.
- [22] 潘虹, 赵林, 陈冬梅. 齐拉西酮与氨磺必利治疗急性期精神分裂症的疗效及对糖脂代谢影响比较[J]. *临床合理用药杂志*, 2020, 13(7): 3–5.
- [23] 薛冬丽. 阿立哌唑与奥氮平治疗精神分裂症的疗效及对糖脂代谢的影响研究[J]. *中国医药指南*, 2020, 18(3): 92–93.
- [24] Casey DE. Dyslipidemia and atypical antipsychotic drugs[J]. *Clin Psychiatry*, 2004, 65 (Suppl 18): 27–35.
- [25] Yogaratnam J, Biswas N, Vadivel R, et al. Metabolic complications of schizophrenia and antipsychotic medications—an updated review[J]. *East Asian Arch Psychiatry*, 2013, 23(1): 21–28.
- [26] Motesafi H, Stip E. Comparing tolerability profile of quetiapine, risperidone, aripiprazole and ziprasidone in schizophrenia and affective disorders: A meta-analysis[J]. *Expert Opin Drug Saf*, 2012, 11(5): 713–732.
- [27] Stroup TS, Byerly MJ, Nasrallah HA, et al. Effects of switching from olanzapine, quetiapine, and risperidone to aripiprazole on 10-year coronary heart disease risk and metabolic syndrome status: Results from a randomized controlled trial[J]. *Schizophr Res*, 2013, 146(1–3): 190–195.

(收稿日期: 2020-05-22)