

黄连素对精神分裂症患者血脂水平影响的 Meta 分析

郑 微¹, 蔡东滨², 郑 伟³, 李宗磊⁴, 吴为阁⁴, 吕 娜⁴, 孙加伟⁵, 王文强^{4*}

(1. 厦门大学研究生院, 福建 厦门 361000;

2. 深圳市中医院, 广东 深圳 518000;

3. 广州医科大学附属脑科医院, 广州市惠爱医院, 广东 广州 510370;

4. 厦门市仙岳医院, 福建 厦门 361000;

5. 苏州大学第二附属医院, 江苏 苏州 215000

* 通信作者: 王文强, E-mail: wwq5392616@sina.com)

【摘要】目的 系统评价黄连素对精神分裂症患者血脂水平的影响, 为精神分裂症患者血脂干预方案的选择提供参考。**方法** 系统检索英文数据库(PubMed、PsycINFO、Embase、Cochrane Library)和中文数据库(中国期刊全文数据库、万方数据库), 纳入关于黄连素对精神分裂症患者血脂水平影响的随机对照研究(RCT)。由两位研究者独立进行文献筛选、数据提取和方法学质量评价, 采用 RevMan 5.3 进行 Meta 分析。**结果** 共纳入 3 篇 RCT, 包括 207 例精神分裂症患者, 其中黄连素组 103 例, 对照组 104 例。Meta 分析结果显示, 黄连素组的甘油三酯水平低于对照组(WMD = -0.54, 95% CI: -0.75 ~ -0.33), 差异有统计学意义($P < 0.01$); 黄连素组胆固醇水平低于对照组(WMD = -0.48, 95% CI: -0.67 ~ -0.29), 差异有统计学意义($P < 0.01$); 黄连素组低密度脂蛋白胆固醇水平低于对照组(WMD = -0.56, 95% CI: -0.74 ~ -0.38), 差异有统计学意义($P < 0.01$); 黄连素组高密度脂蛋白胆固醇水平高于对照组(WMD = 0.06, 95% CI: 0.02 ~ 0.10), 差异有统计学意义($P < 0.01$)。**结论** 黄连素联合抗精神病药物可改善精神分裂症患者的血脂水平, 调控脂肪代谢。

【关键词】 黄连素; 血脂; Meta 分析

中图分类号: R749.3

文献标识码: A

doi: 10.11886/j.issn.1007-3256.2019.02.011

Effect of adjunctive berberine on blood lipids in patients with schizophrenia: a Meta-analysis

Zheng Wei¹, Cai Dongbin², Zheng Wei³, Li Zonglei⁴, Wu Weige⁴, Lyu Na⁴, Sun Jiawei⁵, Wang Wenqiang^{4*}

(1. Graduate School of Xiamen University, Xiamen 361000, China;

2. Shenzhen Traditional Chinese Medicine Hospital, Shenzhen 518000, China;

3. The Affiliated Brain Hospital of Guangzhou Medical University, Guangzhou Huiai Hospital, Guangzhou 510370, China;

4. Xiamen Xianyue Hospital, Xiamen 361000, China;

5. The Second Affiliated Hospital of Suzhou University, Suzhou 215000, China

* Corresponding author: Wang Wenqiang, E-mail: wwq5392616@sina.com)

【Abstract】Objective To systematically evaluate the effect of berberine on blood lipids levels in patients with schizophrenia, so as to provide references for the intervention program of blood lipid in patients with schizophrenia. **Methods** Randomized controlled clinical trials (RCTs) in English databases (PubMed, PsycINFO, Embase, Cochrane library) and Chinese databases (CNKI, Wanfang) were retrieved. The literature screening, data extraction and quality assessment were independently completed by two researchers. RevMan 5.3 was used for Meta-analysis. **Results** A total of 3 RCTs ($n = 207$) were included, including 103 patients in the berberine group and 104 patients in the control group. Meta-analysis showed that the blood triglyceride level in the berberine group was lower than that in the control group (WMD = -0.54, 95% CI: -0.75 ~ -0.33), with statistic difference ($P < 0.01$). The cholesterol level of the berberine group was lower than that of the control group (WMD = -0.48, 95% CI: -0.67 ~ -0.29), with statistic difference ($P < 0.01$). The low-density lipoprotein cholesterol level of the berberine group was lower than the control group (WMD = -0.56, 95% CI: -0.74 ~ -0.38), with statistic difference ($P < 0.01$). The high-density lipoprotein cholesterol level in the berberine group was higher than that in the control group (WMD = 0.06, 95% CI: 0.02 ~ 0.10), with statistic difference ($P < 0.01$). **Conclusion** The application of berberine combined with antipsychotic drugs can effectively ameliorate the blood lipids levels as well as regulate fat metabolism in patients with schizophrenia.

【Keywords】 Berberine; Blood lipid; Meta-analysis

精神分裂症是一种重性精神疾病, 多于青少年时期起病, 发病率约为 1%^[1]。该病病程多迁延, 需

长期甚至终身服用抗精神病药物治疗, 而长期服用抗精神病药物易导致患者出现相关不良反应^[2-4],

包括血糖血脂等代谢异常,不仅影响患者的服药依从性和生活质量,还会增加患者发生心血管疾病的风险,影响其远期寿命。一项针对精神分裂症患者早亡研究的结果显示,高达 1/3 的精神分裂症患者最终死于代谢性疾病和心血管相关疾病^[5]。而血脂异常是心血管疾病的独立危险因素之一。在临床实践中,改善血脂异常的药物主要包括他汀类药物和二甲双胍。然而很多患者被降脂药物的副作用困扰,如他汀类药物与横纹肌溶解和转氨酶水平增高有关,严重者可危及生命。近年来国内外研究表明,联合托吡酯、金刚烷胺、 $\omega-3$ 脂肪酸、维生素 D₃、纳曲酮等药物治疗均能改善精神分裂症患者的血脂异常^[6-10]。

黄连素,别名小檗碱,可从黄连、黄柏、三颗针等植物中提取,临床上主要用于抗肠道细菌感染,近年来研究发现其还具有调节血脂的作用^[11-12]。多数研究报道黄连素可改善血脂水平,少数研究认为黄连素对血脂水平没有影响^[13]。本研究全面收集黄连素联合抗精神病药物治疗精神分裂症的随机对照研究(Randomized Controlled Trial, RCT),采用 Meta 分析,评估黄连素对精神分裂症患者血脂水平的影响,为临床实践与用药提供参考。

1 资料与方法

1.1 文献纳入与排除标准

根据研究目的制定文献纳入标准和排除标准。纳入标准:①研究对象为 18~65 岁的符合诊断标准的精神分裂症患者,诊断标准包括《中国精神障碍分类与诊断标准(第 3 版)》(Chinese Classification and Diagnostic Criteria of Mental Disease, third edition, CCMD-3)、CCMD-2、《国际疾病分类(第 10 版)》(International Classification of Diseases, tenth edition, ICD-10)、《精神障碍诊断与统计手册(第 4 版)》(Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, fourth edition, DSM-IV)和 DSM-5;②干预措施方面,黄连素组在常规抗精神病药治疗基础上联用黄连素,对照组在常规抗精神病药基础上联用安慰剂或空白对照或生活方式干预;③结局指标方面,明确提供黄连素组与对照组干预前后血脂相关指标,包括总胆固醇(TC)、甘油三酯(TG)、低密度脂蛋白胆固醇(LDL-C)、高密度脂蛋白胆固醇(HDL-C)、载脂蛋白 A1(ApoA1)、载脂蛋白 B

(ApoB);④研究设计为 RCT。排除标准:①非中国人群;②重复发表的文献;③综述或 Meta 分析。

1.2 文献检索

计算机检索 PubMed、PsycINFO、Embase、Cochrane Library、中国期刊全文数据库、万方数据库,检索时限均从建库至 2018 年 10 月 28 日。中文检索策略为(精神分裂症 OR 精神分裂) AND (黄连素 OR 小檗碱),英文检索策略为(berberine OR Alkaloids, Berberine) AND (schizophrenia OR schizophrenic disorder OR disorder, schizophrenic OR schizophrenic disorders OR dementia praecox)。

1.3 文献筛选与数据提取

由两位研究者独立筛选文献和提取数据,核对后若遇分歧,请第三位研究者判定。采用自制数据提取表提取数据,提取内容包括纳入文献的基本信息、研究被试的基本特征及结局指标等。

1.4 纳入文献的方法学质量评价

由两位研究者采用风险偏倚评估工具^[14]独立对所纳入文献进行质量评价,评估条目包括随机序列的产生、分配隐藏、盲法、不完整数据报道、选择性报道、其他偏倚。若遇分歧,请第三位研究者判定。

1.5 统计方法

采用 Revman 5.3 进行 Meta 分析。通过 I^2 判断纳入文献间的异质性大小,若 $I^2 < 50\%$,认为各研究间异质性差异无统计学意义,使用固定效应模型;若 $I^2 \geq 50\%$,使用随机效应模型,并进行敏感性分析以确定异质性来源。计数资料采用优势比(OR)及其 95% CI 表示,计量资料采用加权均数差(WMD)或标准化均数差(SMD)及其 95% CI 表示。采用漏斗图及 Egger 直线回归法对发表偏倚进行评估, $P < 0.05$ 认为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 文献检索结果

初步检索共获取文献 88 篇,手工检索 0 篇,剔除重复文献 18 篇,阅读题目、摘要、全文后,纳入 3 篇^[15-17]关于黄连素联合抗精神病药物治疗精神分裂症的 RCT 并进行定量分析。文献筛选流程和结果见图 1。

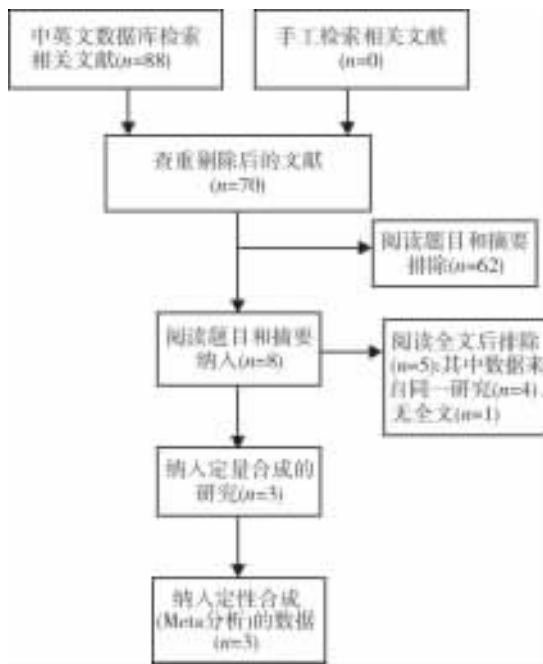


图 1 文献筛选流程和结果

2.2 纳入文献的基本特征

纳入的 3 篇^[15-17]RCT 共包括 207 例精神分裂症患者,其中黄连素治疗组 103 例,对照组 104 例。样本量为 68~70 例,黄连素剂量均为 900 mg/d,观察时间为 8~12 周。见表 1。

2.3 纳入文献的方法学质量评价结果

2 篇^[15,17]研究采用随机数字表法进行随机分组,仅 1 篇^[17]文献报告了分配隐藏,3 篇^[15-17]文献选择性报道均为低风险,均不清楚其他来源偏倚,偏倚风险评估结果见表 2。

2.4 Meta 分析结果

2.4.1 TG 的 Meta 分析结果

3 篇^[15-17]文献均报道了 TG 的相关结果。异质

表 1 纳入文献的基本特征

纳入文献	性别 ^a (男/女)	年龄 ^a (岁)	病例 ^a 类型	诊断 标准 ^a	病程 (年)	疗程 (周)	样本量(n)		干预措施	
							黄连素组	对照组	黄连素组	对照组
李美娟 ^[15] 2016 年 ^a	33/30	37.6	住院	DSM-IV	5.8	8	30	32	APs ^b , 黄连素;900	APs ^b + 生活方式
李美娟等 ^[16] 2016 年 ^b	29/35	38.3	NR	DSM-IV	12.1	12	31	32	OLA, 黄连素;900	OLA, 安慰剂
刘莹 ^[17] 2015 年	24/38	40.2	住院	DSM-IV	5.8	12	31	33	RIS, 黄连素;900	RIS, 安慰剂

注:DSM-IV,精神障碍诊断与统计手册(第4版);NR,未报告;APs,抗精神病药物;RIS,利培酮;OLA,奥氮平;^a来自纳入分析的数据;^b包括氯氮平、奥氮平、利培酮、喹硫平

表 2 纳入文献的偏倚风险评估

纳入文献	随机序列的产生	分配隐藏	患者及实施者盲法	评估者盲法	不完整数据报道	选择性报道	其他来源偏倚
李美娟 ^[15] 2016 年	+	?	-	-	+	+	?
李美娟等 ^[16] 2016 年	?	?	+	?	?	+	?
刘莹 ^[17] 2015 年	+	+	+	?	?	+	?

注:“+”表示低风险;“-”表示高风险;“?”表示无法判断

性检验 $I^2 = 0\%$, 选用固定效应模型。Meta 分析结果显示:治疗后,黄连素组 TG 水平低于对照组,差异有统计学意义(WMD = -0.54, 95% CI: -0.75 ~ -0.33, $P < 0.01$)。见图 2。

2.4.2 TC 的 Meta 分析结果

3 篇^[15-17]文献均报道了 TC 的相关结果。异质性检验 $I^2 = 30\%$, 选用固定效应模型。Meta 分析结果显示:治疗后,黄连素组 TC 水平低于对照组,差

异有统计学意义(WMD = -0.48, 95% CI: -0.67 ~ -0.29, $P < 0.01$)。见图 3。

2.4.3 LDL-C 的 Meta 分析结果

3 篇^[15-17]文献均报道了 LDL-C 的相关结果。异质性检验 $I^2 = 16\%$, 选用固定效应模型。Meta 分析结果显示:治疗后,黄连素组 LDL-C 水平低于对照组,差异有统计学意义(WMD = -0.56, 95% CI: -0.74 ~ -0.38, $P < 0.01$)。见图 4。

2.4.4 HDL - C 的 Meta 分析结果

3 篇^[15-17]文献均报道了 HDL - C 的相关结果。异质性检验 $I^2 = 16\%$, 选用固定效应模型。Meta 分析结果显示: 治疗后, 黄连素组 HDL - C 水平高于对照组, 差异有统计学意义 (WMD = 0.06, 95% CI: 0.02 ~ 0.10, $P < 0.01$)。见图 5。

2.4.5 ApoA1 的 Meta 分析结果

2 篇^[15,17]文献报道了 ApoA1 的相关结果。异质性检验 $I^2 = 95\%$, 选用随机效应模型, Meta 分析

结果显示: 治疗后, 黄连素组与对照组的 ApoA1 水平比较差异无统计学意义 (SMD = 0.09, 95% CI: -0.73 ~ 0.90, $P = 0.83$)。见图 6。

2.4.6 ApoB 的 Meta 分析结果

2 篇^[15,17]文献报道了 ApoB 的相关结果。异质性检验 $I^2 = 16\%$, 选用固定效应模型。Meta 分析结果显示: 治疗后, 黄连素组 ApoB 水平低于对照组, 差异有统计学意义 (WMD = -0.21, 95% CI: -0.27 ~ -0.15, $P < 0.01$)。见图 7。

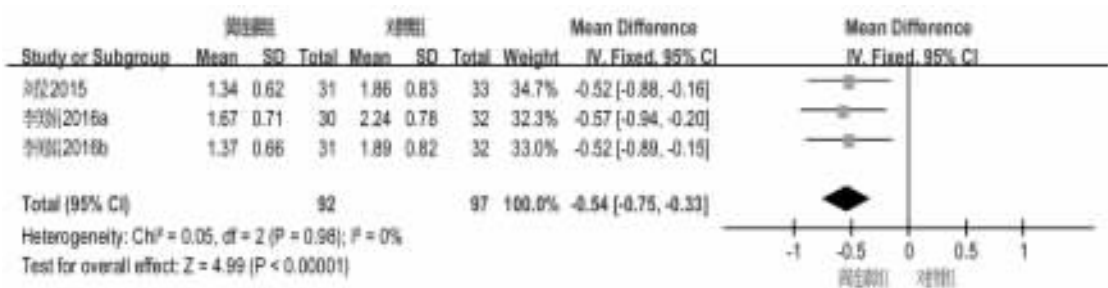


图 2 TG 的 Meta 分析森林图

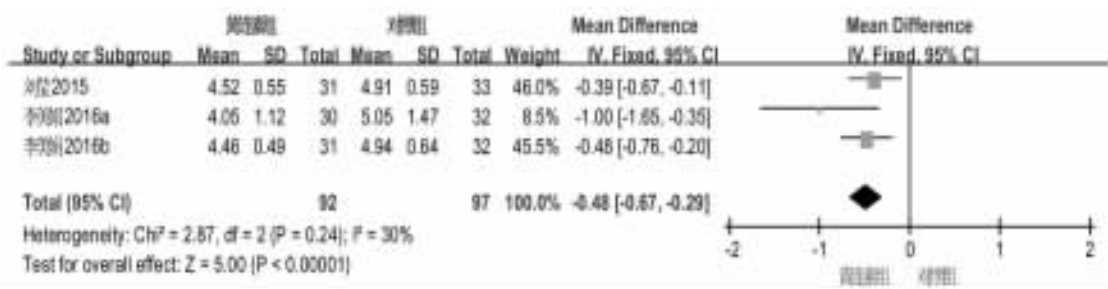


图 3 TC 的 Meta 分析森林图

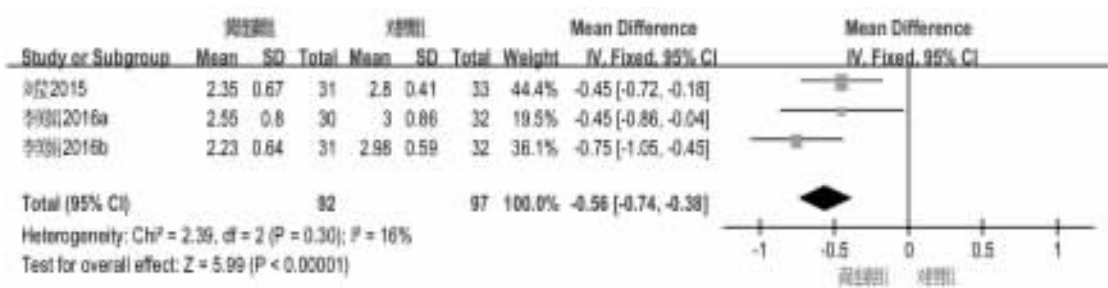


图 4 LDL - C 的 Meta 分析森林图

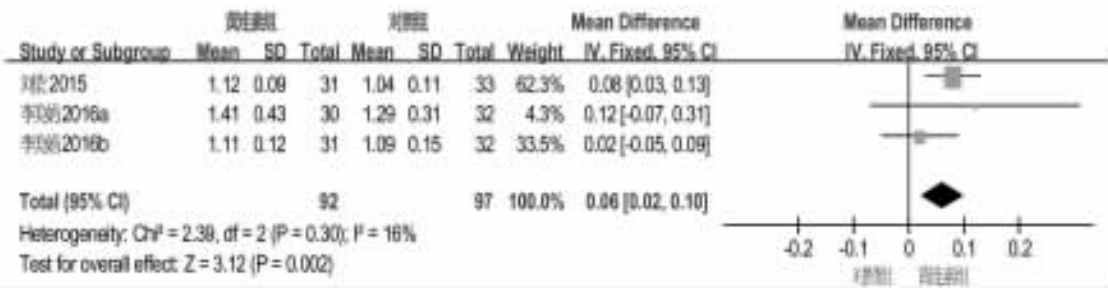


图 5 HDL - C 的 Meta 分析森林图

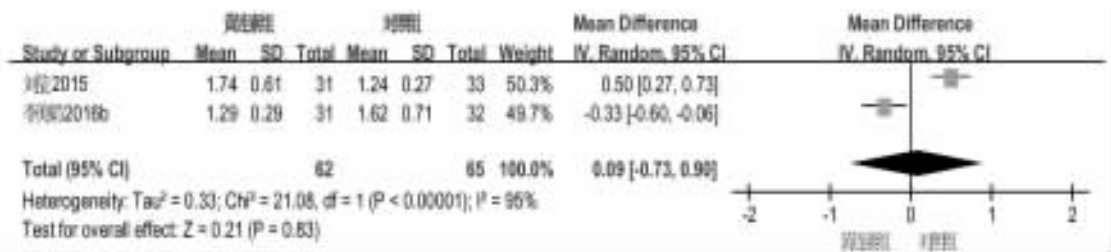


图 6 ApoA1 的 Meta 分析森林图

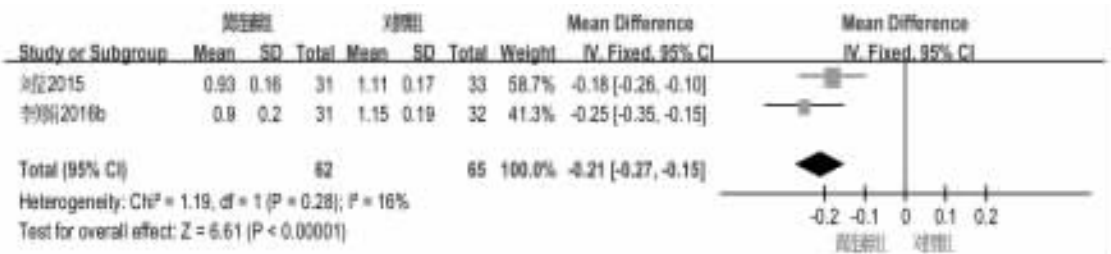


图 7 ApoB 的 Meta 分析森林图

2.4.7 发表偏倚

因纳入研究的文献数量 < 10 篇,故无法采用漏斗图及 Egger 直线回归法对发表偏倚进行评估,推测本研究可能存在潜在的发表偏倚。

3 讨论

目前对精神分裂症的首选治疗为口服抗精神病药物,而长期服用抗精神病药物对血脂影响较大,尤以非典型抗精神病药中的氯氮平和奥氮平明显^[18]。Bresee 等^[19]研究显示,与非精神分裂症患者相比,精神分裂症患者发生冠状动脉疾病的风险更高。而 TC、TG 等均为精神分裂症患者发生心血管疾病的独立危险因素, HDL - C 为保护性因素^[20]。抗精神病药物致心血管疾病及代谢综合征的可能机制为抗精神病药物阻断了外周多巴胺受体,加重了精神分裂症患者自主神经功能紊乱,副交感神经活动度降低,导致糖脂代谢紊乱,增加心血管疾病发生风险^[21]。

本研究显示,治疗 8 ~ 12 周后,黄连素组 TG、TC、LDL - C 水平均低于对照组, HDL - C 水平高于对照组,与 Dong 等^[22]的 Meta 分析结果一致。黄连素改善精神分裂症患者血脂水平的机制尚不明确,可能是盐酸小檗碱作为一种生物碱,可通过抑制前蛋白转化酶枯草杆菌蛋白酶 Kexin9 型 (PSCK - 9) 活性增加 LDL 受体表达^[23], LDL 受体的增加可使肝脏清除胆固醇的功能增强;激活 AMP 和 MAPK/ERK 等信号途径,加速脂肪酸的氧化和分解,抑制胆固醇的生成,从而起到调节血脂的作用^[24]。除黄连素外, Zheng 等^[25-26] Meta 分析显示,二甲双胍、托吡酯也有助于改善精神分裂症患者的血脂水平。李万方数据

建功^[27]的一项头对头研究显示,黄连素与二甲双胍对精神分裂症患者血脂水平的改善效果差异无统计学意义,提示黄连素与二甲双胍对血脂调节作用相当。但目前尚缺乏黄连素与托吡酯的头对头研究,尚不清楚两者对精神分裂症患者血脂水平的影响是否存在差异。

本研究中,治疗 8 ~ 12 周后黄连素组 ApoB 水平低于对照组,差异有统计学意义,而两组 ApoA1 水平比较差异无统计学意义。ApoA1 是 HDL 的主要载脂蛋白,可直接作用于动脉壁,促进胆固醇从动脉壁流出,加速肝脏内胆固醇的代谢^[28],故 ApoA1 的临床意义与 HDL 相同,其浓度升高有利于预防动脉硬化和冠心病^[29]。本研究仅 2 篇文献报道了 ApoA1 相关结果,因此需高质量、大样本的临床研究进一步探讨黄连素对精神分裂症患者 ApoA1 水平的影响。

综上所述,抗精神病药物联合黄连素治疗有助于改善精神分裂症患者的血脂水平,调控患者脂肪代谢,对精神分裂症患者心血管疾病的发生有一定的预防作用。本研究存在以下不足:①3 篇研究疗程为 8 ~ 12 周,观察时间均较短,缺乏长期研究,其远期疗效还需进一步验证;②虽进行全面检索,但纳入文献较少,且均为单中心研究,缺乏多中心、大样本试验,影响研究结果的可靠性,后期仍需开展多中心、大样本的随机双盲对照试验,以验证本研究结果、更好地指导临床用药;③本研究仅涉及 4 种抗精神病药物(奥氮平、利培酮、氯氮平、喹硫平),缺乏黄连素联合其他抗精神病药物的相关研究;④本研究纳入文献的语种均为中文,存在潜在的语种偏倚,可能会影响本系统评价结果的外推性。

参考文献

- [1] Denis F, Millot I, Abello N, et al. Study protocol: a cluster randomized controlled trial to assess the effectiveness of a therapeutic educational program in oral health for persons with schizophrenia [J]. *Int J Ment Health Syst*, 2016, 10: 65.
- [2] 杭荣华, 李业平, 吴明飞, 等. 门诊精神分裂症患者药物治疗的依从性与不良反应、社会支持的关系[J]. *中国临床药理学与治疗学*, 2014, 19(8): 912 - 915.
- [3] 马玉娟, 鲁陆, 邓永宜. 门诊精神分裂症患者服药依从性的相关因素研究[J]. *检验医学与临床*, 2017, 14(16): 2405 - 2407.
- [4] Gilmer TP, Dolder CR, Lacro JP, et al. Adherence to treatment with antipsychotic medication and health care costs among Medicaid beneficiaries with schizophrenia[J]. *Am J Psychiatry*, 2004, 161(4): 692 - 699.
- [5] Laursen TM, Nordentoft M, Mortensen PB. Excess early mortality in schizophrenia[J]. *Annu Rev Clin Psychol*, 2014, 10: 425 - 448.
- [6] Gonçalves P, Araújo JR, Martel F. Antipsychotics - induced metabolic alterations: focus on adipose tissue and molecular mechanisms[J]. *Eur Neuropsychopharmacol*, 2015, 25(1): 1 - 16.
- [7] Yan H, Chen JD, Zheng XY. Potential mechanisms of atypical antipsychotic - induced hypertriglyceridemia[J]. *Psychopharmacology (Berl)*, 2013, 229(1): 1 - 7.
- [8] Taveira TH, Wu WC, Tschibelu E, et al. The effect of naltrexone on body fat mass in olanzapine - treated schizophrenic or schizo - affective patients: a randomized double - blind placebo - controlled pilot study[J]. *J Psychopharmacol*, 2014, 28(4): 395 - 400.
- [9] Thakurathi N, Stock S, Oppenheim CE, et al. Open - label pilot study on vitamin D3 supplementation for antipsychotic - associated metabolic anomalies[J]. *Int Clin Psychopharmacol*, 2013, 28(5): 275 - 282.
- [10] 纪家武, 蒋昕, 陈华云, 等. 奥氮平联合金刚烷胺治疗精神分裂症首次发病患者的随机双盲对照研究[J]. *临床精神医学杂志*, 2014, 24(1): 1 - 3.
- [11] Haddad PM, Sharma SG. Adverse effects of atypical antipsychotics: differential risk and clinical implications[J]. *CNS Drugs*, 2007, 21(11): 911 - 936.
- [12] 江焱. 黄连素对代谢综合征胰岛素敏感性的影响[J]. *浙江中医药大学学报*, 2009, 33(3): 390, 393.
- [13] Huang XS, Yang GF, Pan YC. Effect of berberin hydrochloride on blood concentration of cyclosporine A in cardiac transplanted recipients[J]. *Zhongguo Zhong Xi Yi Jie He Za Zhi*, 2008, 28(8): 702 - 704.
- [14] Costa MM. Videofluoroscopy: the gold standard exam for studying swallowing and its dysfunction[J]. *Arq Gastroenterol*, 2010, 47(4): 327 - 328.
- [15] 李美娟. 黄连素和生活干预治疗精神分裂症患者代谢综合征的对照研究[D]. 天津: 天津医科大学, 2016.
- [16] 李美娟, 李洁, 刘莹, 等. 盐酸小檗碱对精神分裂症患者糖脂代谢的影响[J]. *中国慢性病预防与控制*, 2016, 24(4): 262 - 265.
- [17] 刘莹. 黄连素合并利培酮对精神分裂症患者糖脂代谢及认知功能影响的研究[D]. 天津: 天津医科大学, 2015.
- [18] Smith RC, Lindenmayer JP, Bark N, et al. Clozapine, risperidone, olanzapine, and conventional antipsychotic drug effects on glucose, lipids, and leptin in schizophrenic patients[J]. *Int J Neuropsychopharmacol*, 2005, 8(2): 183 - 194.
- [19] Bresee LC, Majumdar SR, Patten SB, et al. Utilization of general and specialized cardiac care by people with schizophrenia[J]. *Psychiatr Serv*, 2012, 63(3): 237 - 242.
- [20] 周中华. 精神分裂症患者心血管疾病风险因素临床分析[J]. *湖北科技学院学报(医学版)*, 2018, 32(5): 393 - 395.
- [21] Scigliano G, Ronchetti G. Antipsychotic - induced metabolic and cardiovascular side effects in schizophrenia: a novel mechanistic hypothesis[J]. *CNS Drugs*, 2013, 27(4): 249 - 257.
- [22] Dong H, Zhao Y, Zhao L, et al. The effects of berberine on blood lipids: a systemic review and meta - analysis of randomized controlled trials[J]. *Planta Med*, 2013, 79(6): 437 - 446.
- [23] Dong B, Li H, Singh AB, et al. Inhibition of PCSK9 transcription by berberine involves down - regulation of hepatic HNF1 α protein expression through the ubiquitin - proteasome degradation pathway [J]. *J Biol Chem*, 2015, 290(7): 4047 - 4058.
- [24] Kong W, Wei J, Abidi P, et al. Berberine is a novel cholesterol - lowering drug working through a unique mechanism distinct from statins[J]. *Nat Med*, 2004, 10(12): 1344 - 1351.
- [25] Zheng W, Xiang YT, Xiang YQ, et al. Efficacy and safety of adjunctive topiramate for schizophrenia: a meta - analysis of randomized controlled trials[J]. *Acta Psychiatr Scand*, 2016, 134(5): 385 - 398.
- [26] Zheng W, Li XB, Tang YL, et al. Metformin for weight gain and metabolic abnormalities associated with antipsychotic treatment: meta - analysis of randomized placebo - controlled trials[J]. *J Clin Psychopharmacol*, 2015, 35(5): 499 - 509.
- [27] 李建功. 小檗碱与二甲双胍对精神分裂症伴代谢综合征的疗效与安全性对照研究[D]. 天津: 天津医科大学, 2017.
- [28] 姚雪. 心脑血管病诊治中血脂检验的临床运用研究[J]. *临床医学研究与实践*, 2016, 1(15): 51.
- [29] 韩宁, 向湘元, 韩春俐. 血脂检验在心脑血管病诊治中的临床应用价值及对 ApoA - 1 水平的影响[J]. *临床检验杂志(电子版)*, 2019, 8(1): 113.

(收稿日期: 2018 - 12 - 10)

(本文编辑: 吴俊林)