

阿立哌唑联合奥氮平对精神分裂症患者体质量、糖脂代谢影响的研究

高 帅 张瑜良 蔡丽莉

【摘要】目的 探讨联合阿立哌唑与单用奥氮平对精神分裂症患者体质量、糖脂代谢的影响。**方法** 选择符合《国际疾病分类(第 10 版)》(ICD-10) 诊断标准的精神分裂症患者 100 例,采用随机数字表法分为研究组和对照组各 50 例,研究组予奥氮平合并小剂量阿立哌唑治疗,对照组单一使用奥氮平治疗。于入组时及治疗后 4 周、12 周、24 周末评定临床疗效和测量血糖、血脂、载脂蛋白 A 和 B、胰岛素和 c 肽水平。**结果** 治疗 4 周后,对照组和研究组治疗有效率分别为 30.0% 和 40.0%,12 周后分别为 46.0% 和 56.0%,24 周后分别为 80.0% 和 90.0%。研究组有效率均高于对照组,差异有统计学意义($P < 0.05$)。对照组治疗 24 周后体质量、胸围、体质量指数(BMI)、空腹血糖、胰岛素(INS)和胰岛素抵抗(IR)水平与治疗前相比,差异有统计学意义($P < 0.05$);而研究组治疗 24 周后各指标值与治疗前相比,差异无统计学意义($P > 0.05$)。对照组治疗 24 周后血脂代谢各指标值与治疗前相比,差异有统计学意义($P < 0.05$);而研究组治疗 24 周后与治疗前相比,差异无统计学意义($P > 0.05$)。**结论** 奥氮平联合小剂量阿立哌唑对精神分裂症的疗效以及对体质量和糖脂代谢的影响可能优于单用奥氮平。

【关键词】 阿立哌唑;奥氮平;联合;糖脂代谢;体质量

中图分类号:R749.3

文献标识码:A

doi:10.11886/j.issn.1007-3256.2015.02.010

Investigation of effect of combination of aripiprazole with olanzapine on weight and glucolipid metabolism of patients with schizophrenia

GAO Shuai¹, ZHANG Yu-liang², CAI Li-li¹

¹Mental Hospital of Guangzhou Civil Administration, Guangzhou 510430, China

²The Third People's Hospital of Meizhou City, Meizhou 514089, China

【Abstract】Objective To investigate the effect of combination of aripiprazole with olanzapine and olanzapine on weight and glucolipid metabolism of patients with schizophrenia. **Methods** 100 cases of schizophrenia patients were randomly divided into control group and research group with number table, 50 cases in each group. Patients in research group were administrated with combination of aripiprazole with olanzapine, while patients in control group received olanzapine. The curative effect, blood glucose, blood lipid, apolipoprotein A and B, insulin and c peptide were determined at the time point of before treatment, after treatment 4, 12, 24 weeks. **Results** After treatment for four weeks, the effective rate of research group and control group were 30.0% and 40.0%, 12 weeks was 46.0% and 56.0%, 24 weeks was 80.0% and 90.0%, with significant difference ($P < 0.05$). For control group, the weight, chest circumference, body mass, FBS, INS and IR significantly increased after 24 weeks ($P < 0.05$). For research group, after 24 weeks, all these indices did not significantly change ($P > 0.05$). The blood lipid indices significantly changed ($P < 0.05$), while no for research group ($P > 0.05$). **Conclusion** Treatment of schizophrenia using the combination of aripiprazole with olanzapine could enhance the curative effect, decrease the side effect on body mass, slow down the glucolipid metabolism disorder, and increase the compliance and life quality.

【Key words】 Aripiprazole; Olanzapine; Combination; Glucolipid metabolism; Body mass

精神分裂症是一种重大精神疾病,其在我国具有较高的发病率^[1]。目前,临床治疗精神分裂症的

常用药物主要包括传统抗精神病药物和非典型抗精神病药物,其中第二类抗精神病药物在疗效和耐受性上优于传统精神药物,但随着其广泛应用,其引起的体质量增加、糖脂代谢紊乱也备受关注^[2-3]。奥氮平和阿立哌唑作为典型的第二类抗精神病药物,前者疗效好,锥体外系副反应少,但不良反应严重,

项目基金:广东省梅州市科技局立项课题(2014B34)

作者单位:510430 广州市民政局精神病院(高帅,蔡丽莉);梅州市第三人民医院(张瑜良)

通信作者:高帅, E-mail: 295190900@qq.com

后者具有多巴胺功能平衡拮抗作用,对阳性症状和阴性症状均有效果^[4-5]。奥氮平和阿立哌唑对精神分裂症患者的体质量及糖脂代谢的影响在国内外已有大量报道,但尚未见有关阿立哌唑与奥氮平联合用药和单用奥氮平对体质量及糖脂代谢的长期观察的报道。本研究对比分析了奥氮平联合小剂量阿立哌唑与单用奥氮平治疗精神分裂的效果,旨在探讨联合阿立哌唑与单用奥氮平对精神分裂症患者体质量、糖脂代谢的影响,为精神分裂症的治疗提供参考。

1 对象与方法

1.1 对象 选取 2013 年 6 月-2014 年 12 月广州市民政局精神病院和梅州市第三人民医院收治的精神分裂症患者,入组标准:①符合《国际疾病分类(第 10 版)》(International Classification of Diseases, tenth edition ICD-10)的诊断标准;②年龄 18~60 岁;③阳性和阴性症状量表(Positive and Negative Syndrome Scale, PANSS)评分 >60 分;④入组前一周

内未使用其他抗精神病药物或者一月内未使用长效抗精神病药物;⑤家属或患者知情同意。排除标准:①孕期、哺乳期妇女;②同时存在严重的躯体疾病、神经系统疾病,或近一周内出现感染或发热;③有肥胖家族史者;入组前有中心性肥胖者;④符合代谢综合征诊断;⑤已知对奥氮平或者阿立哌唑过敏者或不能耐受者;⑥不愿或不能参加临床研究者。共 100 例,其中男性 56 例(56.00%),女性 44 例(44.00%);年龄 18~60 岁,平均年龄(42.9±18.8)岁;病程 1~13 月,平均病程(5.5±3.8)月。采用随机数字表法将 100 例患者分为研究组和对照组各 50 例。其中研究组男性 26 例,女性 24 例;年龄 18~60 岁,平均年龄(41.3±17.5)岁;病程 1~13 月,平均病程(5.8±3.1)月;对照组男性 30 例,女性 20 例;年龄 18~60 岁,平均年龄(43.5±19.3)岁;病程 1~13 月,平均病程(5.1±4.1)月。本研究通过广州市民政局精神病院伦理委员会批准。两组治疗前一般资料比较。见表 1。

表 1 两组一般资料比较

项 目	研究组(n=50)	对照组(n=50)	t/χ^2	P
性别(男/女)	26/24	30/20	0.327	0.492
年龄(岁)	41.30±17.50	43.50±19.30	0.782	0.291
病程(月)	5.80±3.10	5.10±4.10	0.683	0.392
PANSS 总评分	93.29±5.13	91.28±4.94	0.198	0.593
空腹血糖(mmol/L)	5.05±0.38	5.16±0.41	0.429	0.421
总胆固醇(mmol/L)	4.06±0.46	4.18±0.22	0.168	0.692
甘油三酯(mmol/L)	1.38±0.56	1.40±0.39	0.983	0.194
HDL(mmol/L)	1.40±0.28	1.39±0.34	0.335	0.463
LDL(mmol/L)	1.43±0.19	1.44±0.45	0.288	0.553
ApoA1(g/L)	1.71±0.18	1.69±0.09	0.234	0.618
ApoB(g/L)	0.64±0.11	0.63±0.14	0.136	0.782
体质量(kg/m ²)	19.55±0.89	19.76±0.37	0.112	0.892

注: HDL: 高密度脂蛋白; LDL: 低密度脂蛋白; ApoA1: 载脂蛋白 A1; ApoB: 载脂蛋白 B。

1.2 治疗方法 研究组予奥氮平(欧兰宁,江苏豪森药业股份有限公司 20130120)合并小剂量阿立哌唑(博思清,成都康弘药业集团股份有限公司,130302)治疗,对照组单一使用奥氮平治疗。两组奥氮平起始剂量均为 10mg/d,2 周后加至 20mg/d,根据病情 4 周后加至最大剂量 30mg/d;阿立哌唑为 5~10 mg/d,早餐后顿服。合并用药:治疗中视情况予苯二氮草类药物、苯海索或普萘洛尔等做对症处理并作记录。

1.3 观察项目

1.3.1 临床疗效 每位患者入组时及治疗后 4 周、12 周、24 周进行 PANSS 评定。PANSS 减分率 = [(第 1 次评分 - 第 2 次评分) / 第 1 次评分] × 100%。PANSS 减分率 ≥ 75% 为临床痊愈,50%~74% 为显著进步,25%~49% 为进步, < 25% 为无效。

1.3.2 标本采集及测定 每位患者于入组时及治疗后 4 周、12 周、24 周末抽取凌晨 6:00-7:00 空腹静脉血 4ml 两管,分别检测血糖和血脂。应用日立 7180A 全自动生化分析仪,采用 GPO-PAP 法测定空腹血糖、血清甘油三酯和总胆固醇,采用免疫透射

比浊法测定载脂蛋白 A 和 B 及脂蛋白,直接法测定高、低密度脂蛋白。应用 Siemens 化学发光免疫分析仪,采用 ADVIAcentaur 测定法测定胰岛素和 C 肽的检测。载脂蛋白、胰岛素和 C 肽的检测由梅州市第三人民医院协助检测。

1.3.3 体质量、腹围及体质量指数(BMI)的测定 分别于入组时和治疗后 4 周、12 周、24 周末由评定人员记录患者体质量、腹围、身高等数据,以平脐水平绕腹 1 周测量腹围,松紧度以一手指为度。体重指数(BMI) = 体质量(kg) / 身高平方(m²)。

1.4 统计方法 采用 SPSS17.0 进行分析处理,计数资料采用 χ^2 检验,计量资料采用 $(\bar{x} + s)$ 表示并行 *t* 检验。*P* < 0.05 认为差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 两组临床疗效比较 治疗 4 周后,对照组和研究组的有效率分别为 30.0% 和 40.0%,12 周后分别为 46.0% 和 56.0%,24 周后分别为 80.0% 和 90.0%,研究组有效率均高于对照组,差异有统计学意义(*P* < 0.05)。见表 2。

表 2 两组随访 24 周内临床疗效比较

组 别	时 间	临床疗效			有效率(%)
		痊愈	显著进步	进步	
研究组 (n=50)	第 4 周	0	12	8	40.0 ^a
	第 12 周	2	15	11	56.0 ^a
	第 24 周	5	28	12	90.0 ^a
对照组 (n=50)	第 4 周	0	8	7	30.0
	第 12 周	1	13	9	46.0
	第 24 周	3	25	12	80.0

注:与对照组比较^a*P* < 0.05。

1.4 体质量及糖代谢相关指标值比较 对照组治疗 24 周后体质量、胸围、BMI、空腹血糖、INS 和 IR 水平与治疗前相比,差异有统计学意义(*P* < 0.05);

而研究组治疗 24 周后各指标值与治疗前相比,差异无统计学意义(*P* > 0.05)。见表 3。

表 3 两组体质量及糖代谢相关指标值比较($\bar{x} \pm s$)

组 别	时 间	体质量及糖代谢相关指标						
		体质量 (kg)	胸围 (cm)	BMI (kg/m ²)	空腹血糖 (mmol/L)	INS (mU/L)	C 肽 (nmol/L)	IR
研究组 (n=50)	治疗前	67.32 ± 2.92	81.28 ± 7.49	19.76 ± 0.37	5.16 ± 0.41	10.29 ± 2.10	0.46 ± 0.22	1.90 ± 0.29
	第 24 周	68.66 ± 3.29	83.05 ± 9.21	20.45 ± 1.49	5.44 ± 0.26	11.89 ± 1.56	0.52 ± 0.29	2.10 ± 0.33
对照组 (n=50)	治疗前	66.29 ± 3.21	81.25 ± 10.34	19.55 ± 0.89	5.05 ± 0.38	9.13 ± 3.27	0.44 ± 0.16	1.83 ± 0.12
	第 24 周	70.29 ± 3.99 ^a	86.36 ± 0.29 ^a	22.89 ± 3.14 ^a	6.43 ± 0.49 ^a	13.20 ± 3.12 ^a	0.68 ± 0.27	2.75 ± 0.33 ^a

注:与本组治疗前比较^a*P* < 0.05。INS:胰岛素;IR:胰岛素抵抗。

1.5 血脂代谢指标值比较 对照组治疗 24 周后各指标值与治疗前相比,差异有统计学意义(*P* <

0.05);而研究组治疗 24 周后各指标值与治疗前相比,差异无统计学意义(*P* > 0.05)。见表 4。

表 4 两组血脂代谢指标值比较($\bar{x} \pm s$)

组 别	时 间	血脂代谢指标					
		总胆固醇 (mmol/L)	甘油三酯 (mmol/L)	HDL (mmol/L)	LDL (mmol/L)	APoA1 (g/L)	APoB (g/L)
研究组 (n=50)	治疗前	4.18 ± 0.22	1.40 ± 0.39	1.39 ± 0.34	1.44 ± 0.45	1.69 ± 0.09	0.63 ± 0.14
	24 周	4.41 ± 0.21	1.66 ± 0.32	1.29 ± 0.21	1.55 ± 0.19	1.49 ± 0.29	0.77 ± 0.18
对照组 (n=50)	治疗前	4.06 ± 0.46	1.38 ± 0.56	1.40 ± 0.28	1.43 ± 0.19	1.71 ± 0.18	0.64 ± 0.11
	24 周	5.52 ± 0.55 ^a	2.35 ± 0.46 ^a	0.75 ± 0.155 ^a	2.21 ± 0.29 ^a	0.78 ± 0.19 ^a	1.29 ± 0.36 ^a

注:与本组治疗前比较^a*P* < 0.05。

3 讨 论

本研究通过结合阿立哌唑与奥氮平的优势,选择奥氮平联合低剂量阿立哌唑治疗精神分裂患者,结果发现,研究组有效率均高于对照组($P < 0.05$),表明不管是单纯使用奥氮平还是奥氮平联合阿立哌唑治疗精神分裂症均有效,且联合用药组效果更优。陈健华等^[5]报道单纯使用奥氮平或奥氮平联合阿立哌唑治疗 8 周后症状均有明显改善,但两组阳性症状和阴性症状的疗效差异无统计学意义,与本研究结果不一致。

奥氮平可引起患者的体质量增加、肥胖等。研究显示,阿立哌唑有助于降低体质量。动物试验发现,阿立哌唑与奥氮平合用与单用奥氮平比较,大鼠的进食量显著减少,体质量减轻,提示合用阿立哌唑可能会改善奥氮平所致的体质量增加^[6-8]。本研究中两组的体质量、胸围均有上升趋势,对照组治疗 24 周后体质量、胸围、体质量与治疗前相比更高($P < 0.05$);而研究组治疗 24 周后各指标值与治疗前相比差异无统计学意义($P > 0.05$),表明阿立哌唑可有效控制精神分裂患者的体质量。有研究显示,奥氮平等非典型抗精神病药物阻断多巴胺 D_2 受体,从而通过多巴胺介导的奖赏通路增加食欲^[9]。阿立哌唑作为多巴胺 D_2 受体激动剂,可通过作用于下丘脑的某些区域减少进食,可能是阿立哌唑减轻奥氮平导致的体质量增加的原因之一。

此外,本研究发现对照组和研究组的空腹血糖、INS、C 肽和 IR 均有上升趋势,对照组治疗 24 周后空腹血糖、INS 和 IR 与治疗前相比差异有统计学意义($P < 0.05$);而研究组治疗 24 周后各指标与治疗前相比差异无统计学意义($P > 0.05$)。胰岛素抵抗增加既可以继发于体质量增加和药物对受体的作用,也可能是奥氮平对胰岛或某些糖转运蛋白的直接损伤作用^[10-11]。

本研究结果表明奥氮平对心血管系统有不利影响的血脂指标有升高作用,如甘油三酯、胆固醇、LDL、APoB,但对心血管系统有保护的血脂指标(APoA1)也有升高作用,而阿立哌唑可以降低或提高这一趋势,反映了其对脂代谢影响的复杂性,需要进一步深入研究。

参 考 文 献

- [1] 蒋鹏. 阿立哌唑与奥氮平治疗精神分裂症患者的疗效和对糖脂代谢影响的对比研究[J]. 重庆医学 2014, 43(1): 96-98.
- [2] Tschoner A, Engl J, Laimer M, et al. Metabolic side effects of antipsychotic medication[J]. Int J Clin Pract 2007, 61(8): 1356-1370.
- [3] 吴小立, 魏钦令, 钟智勇, 等. 阿立哌唑与奥氮平对首发年轻人精神分裂症患者短期内代谢风险的比较[J]. 中山大学学报 2011, 32(5): 653-658.
- [4] Montejo AL. Prolactin awareness: an essential consideration for physical health in schizophrenia[J]. Eur Neuropsychopharmacol, 2008, 18(suppl 2): S108-114.
- [5] 陈健华, 伍远菲, 廖雪珍. 奥氮平联合阿立哌唑治疗女性首发精神分裂症患者的疗效分析[J]. 中国医药指南, 2012, 10(22): 145-146.
- [6] 周天红, 孙凌, 郭杰. 阿立哌唑与奥氮平所致超敏 C 反应蛋白及糖脂代谢的变异分析[J]. 天津药学 2011, 23(4): 33-35.
- [7] Snigdha S, Thumbi C, Reynolds GP, et al. Ziprasidone and aripiprazole attenuate olanzapine-induced hyperphagia in rats[J]. J Psychopharmacol 2008, 22(5): 567-571.
- [8] 孙红梅. 奥氮平与精神分裂症患者血脂水平的临床观察[J]. 中国实用医学 2010, 5(32): 102-103.
- [9] Rizzo M, Corrado E, Coppola G, et al. Prediction of cerebrovascular and cardiovascular events in patients with subclinical carotid atherosclerosis: the role of C-reactive protein[J]. J Investig Med 2008, 56(1): 32-40.
- [10] 汤庆军. 阿立哌唑与奥氮平对首发精神分裂症患者体质量及糖脂代谢影响的对比研究[J]. 精神医学杂志 2011, 24(5): 348-349.
- [11] 白艳乐, 江开达. 新型抗精神病药物与高血糖及 II 型糖尿病[J]. 上海精神医学 2011, 13(4): 228-231.

(收稿日期: 2015-01-16)