

# 二甲双胍早期干预对非典型抗精神病药物所致精神病患者代谢综合征的预防作用

吴小霞 祁富生 朱进才 黄 炜 黎 艳 刘 锐

(广东省佛山市第三人民医院, 广东 佛山 528041)

**【摘要】目的** 探讨二甲双胍早期干预对非典型抗精神病药物所致精神病患者代谢综合征的预防作用。**方法** 选取 2013 年 7 月 - 2015 年 4 月间在佛山市第三人民医院住院的精神病患者 160 例, 采用随机数字表法将患者分为实验组和对照组各 80 例, 实验组采用二甲双胍治疗, 对照组采用饮食、运动干预。在治疗前(0 周)及治疗第 4、8、12 周末测量身高、体重、腰围、空腹血糖(FPG)、餐后 2 小时血糖(2h PG)、血脂、血压, 计算体重指数(BMI)。**结果** 治疗 4、8、12 周后, 实验组 BMI、FPG、高密度脂蛋白(HDL)、舒张压(DBP)、收缩压(SBP)均低于治疗前, 差异有统计学意义( $P < 0.05$ )。腰围、2h PG、甘油三酯(TG)随治疗时间的延长其差异无统计学意义( $P > 0.05$ ); 对照组 BMI、腰围、FPG、TG 均较治疗前高, 差异有统计学意义( $P < 0.05$ ), 2h PG、HDL、DBP、SBP 与治疗前比较差异无统计学意义( $P > 0.05$ )。治疗前两组 BMI、腰围、FPG、2h PG、TG、HDL、DBP、SBP 数据比较差异均无统计学意义( $P > 0.05$ ); 治疗 4、8、12 周后, 实验组 BMI、腰围、FPG、TG、HDL、DBP、SBP 均低于对照组( $P < 0.05$ ), 两组 2h PG 比较差异无统计学意义( $P > 0.05$ )。**结论** 与采用饮食、运动干预相比, 二甲双胍能预防非典型抗精神病药物所致代谢综合征的发生, 对临床应用有一定的参考价值。

**【关键词】** 二甲双胍; 非典型抗精神病药物; 代谢综合征; 预防

中图分类号: R749.3

文献标识码: A

doi: 10.11886/j.issn.1007-3256.2016.01.012

## Prevention effect of metformin for early intervention in metabolic syndrome caused by atypical antipsychotics in psychiatric patients

WU Xiao-xia, QI Fu-sheng, ZHU Jin-cai, HUANG Wei, LI Yan, LIU Rui

(The Third People's Hospital of Foshan, Foshan 528041, China)

**【Abstract】 Objective** To study the early prevention of metformin for psychotics with metabolic syndrome caused by atypical antipsychotics. **Methods** A total of 160 psychiatric patients who were treated with atypical antipsychotics and hospitalized from July 2013 to April 2015 were randomly divided into two groups by the random number table: experimental group treated with metformin ( $n = 80$ ), control group treated with diet and exercise intervention ( $n = 80$ ). The indicators including height, weight, waist circumference, fasting plasma glucose (FPG), 2 hours postprandial blood glucose (2h PG), blood fat, blood pressure were measured and recorded among all patients before treatment (0 weeks), treatment of 4 weeks, 8 weeks and 12 weeks respectively, then the body mass index (BMI) was calculated. **Results** In experimental group, when treatment time was prolonged (treatment of 4 weeks, 8 weeks and 12 weeks), the BMI, FPG, HDL, DBP and SBP levels were lower than prior treatment (0 weeks,  $P < 0.05$ ). While the waist circumference, 2h PG and TG levels had no statistical difference ( $P > 0.05$ ). Similarly, when treatment time was prolonged (treatment of 4 weeks, 8 weeks and 12 weeks), in control group, the BMI, waist circumference, FPG and TG levels were higher than prior treatment ( $P < 0.05$ ). While the 2h PG, HDL, DBP and SBP levels had no statistical difference ( $P > 0.05$ ). Finally, we compared the therapeutic effect between two groups, all the recorded indicators had no statistical difference before treatment ( $P > 0.05$ ). But when treatment time was prolonged (treatment of 4 weeks, 8 weeks and 12 weeks), the BMI, waist circumference, FPG, TG, HDL, DBP and SBP levels of experimental group were lower than control group ( $P < 0.05$ ), while 2h PG between two groups had no statistical difference ( $P > 0.05$ ). **Conclusion** Comparing to control group, treatment with diet and exercise intervention, metformin can prevent the occurrence of the metabolic syndrome caused by atypical antipsychotics, and there is certain value for clinical application.

**【Key words】** Metformin; Atypical antipsychotics; Metabolic syndrome; Prevention

代谢综合征是腹型肥胖、糖尿病或糖调节受损、血脂异常、高血压等多种代谢性疾病合并出现的一组临床症候群, 可引起严重的心血管疾病及其并发症<sup>[1]</sup>。引发代谢综合征的主要因素<sup>[2]</sup>有: 肥胖和脂肪分布异常, 腹型肥胖和“脂毒性”作用; 胰岛素抵抗; 其他独立危险因素聚集, 包括炎症因子、氧化应

激酶、激素、遗传和环境等。

非典型抗精神病药物 (Atypical Antipsychotics, AAP) 又称第二代抗精神病药物<sup>[3]</sup>, 这类药物主要用于除多巴胺以外的其它受体, 包括谷氨酸受体, 5-羟色胺 (5-HT) 受体等。由于其疗效确切, 副作用轻, 能够较好地促进精神病患者社会功能的恢复。

复,越来越多地受到医生的青睐,作为首选药物广泛应用于各类精神疾病的治疗<sup>[4]</sup>。但是其导致的不良反应——代谢综合征(Metabolic Syndrome, MS)主要表现为体重增加、糖耐量异常、2型糖尿病、血脂异常等代谢异常以及心脑血管疾病,严重威胁精神病患者用药安全性和依从性,进而影响其生活质量,缩短其生命周期,已经引起了人们的关注<sup>[5]</sup>。二甲双胍作为首选的口服降糖药能够有效降低患者体重、降低血压并改善糖脂代谢<sup>[6]</sup>。本研究采用病例对照研究,探索二甲双胍治疗组和饮食、运动干预组之间发生代谢综合征的差异,了解二甲双胍对非典型抗精神病药物所致代谢综合征的预防作用。

## 1 对象与方法

### 1.1 对象

选取 2013 年 7 月—2015 年 4 月间在佛山市第三人民医院住院的精神病患者,性别、年龄以及病程不限,符合《国际疾病分类(第 10 版)》(International Classification of Diseases, tenth edition, ICD-10)诊断标准。入组条件符合下列条件之一:①单纯肥胖;②空腹血糖(FPG)升高但不符合糖尿病诊断标准或有糖尿病家族史;③血脂升高,包括甘油三酯和高密度脂蛋白(TG、HDL);④血压轻度升高,收缩压(SBP)140~159 mmHg 和/或舒张压(DBP)90~99 mmHg 或有高血压家族史。排除有严重躯体疾病、脑器质性病变、酒精或药物滥用史者、妊娠或哺乳期妇女,以及不同意参加本研究的患者。符合入组排除标准的共 160 例,采用随机数字表法将患者分为实验组(二甲双胍治疗)和对照组(饮食、运动干预)各 80 例。两组患者使用的精神病药物治疗方案和剂量差异无统计学意义( $P > 0.05$ )。研究过程中若 FPG  $> 7.0$  mmol/L 或 2h PG  $> 11.1$  mmol/L, SBP  $> 160$  mmHg 和/或 DBP  $> 100$  mmHg,需联合其他降压降糖药治疗的患者视为脱落病例。本研究获得本院伦理委员会的批准,并得到患者及其监护人的知情同意。

### 1.2 治疗方法

研究期间两组患者均维持原有精神病药物奥氮平片(欧兰宁,江苏豪森药业股份有限公司)20 mg/d 治疗不变,在此基础上,实验组同时给予盐酸二甲双

胍肠溶片(北京利龄恒泰药业有限公司)500 mg/d;对照组同时采用饮食、运动干预,进食的总热量根据患者的标准体重制定,饮食由我院膳食科标准配送,每日热量摄入 106~125 J/kg;其中蛋白质 0.8~1.2 g/kg,占每日摄入总热量的 16%;碳水化合物 200~350g,占每日摄入总热量的 50%~65%;高纤维饮食 15~20g;脂肪摄入不超过每日摄入总热量的 35%。根据需要进行而定。同时在监督下每日进行散步、跳舞、骑自行车等轻至中等强度的体力活动 30 分钟。

### 1.3 观察指标

两组在治疗前(0 周)及治疗 4、8、12 周后测量身高、体重、腰围、FPG、餐后 2 小时血糖(2h PG)、TG、HDL、DBP、SBP,并计算体质量指数(BMI)以评定疗效。

### 1.4 统计方法

采用 SPSS13.0 进行统计分析。计量资料采用( $\bar{x} \pm s$ )表示,组间比较采用两独立样本  $t$  检验,组内治疗前后比较采用配对  $t$  检验,计数资料采用  $\chi^2$  检验,检验水准  $\alpha = 0.05$ 。

## 2 结果

### 2.1 一般情况

实验组男性 40 例,女性 40 例,平均年龄( $36.08 \pm 8.21$ )岁,平均体重( $77.84 \pm 1.23$ )Kg,平均病程( $7.2 \pm 1.2$ )月;对照组男性 41 例,女性 39 例,平均年龄( $35.85 \pm 9.76$ )岁,平均体重( $76.94 \pm 2.37$ )kg,平均病程( $7.9 \pm 2.2$ )月。两组年龄、性别、体重、病程差异无统计学意义( $P > 0.05$ )。治疗过程中实验组脱落 3 人,其中 1 人于第 8 周因人为因素放弃,2 人于第 12 周出现血压升高脱落。对照组脱落 5 人,其中 2 人分别于第 8 周、第 12 周因高血糖脱落,另外 3 人分别于第 8 周、第 12 周由于血压升高脱落。

### 2.2 治疗前后两组观察指标比较

实验组治疗后 BMI、FPG、HDL、DBP、SBP 均较治疗前低,差异有统计学意义( $P < 0.05$ );腰围、2h PG、TG 差异无统计学意义( $P > 0.05$ )。对照组治疗后 BMI、腰围、FPG、TG 均高于治疗前,差异有统计学意义( $P < 0.05$ );2h PG、HDL、DBP、SBP 治疗

前后比较差异无统计学意义( $P > 0.05$ )。治疗前两组 BMI、腰围、FPG、2h PG、TG、HDL、DBP、SBP 比较差异无统计学意义( $P > 0.05$ )。治疗 4、8、12 周后,

实验组 BMI、腰围、FPG、TG、HDL、DBP、SBP 均低于同期对照组( $P < 0.05$ ),但两组 2h PG 比较差异无统计学意义( $P > 0.05$ )。见表 1。

表 1 实验组和对照组治疗前后观察指标比较

组别	时间	指标							
		BMI	腰围(cm)	FPG(mmol/L)	2h PG(mmol/L)	TG(mmol/L)	HDL(mmol/L)	DBP(mmHg)	SBP(mmHg)
实验组 (n=80)	治疗前	27.58±7.88	72.19±7.93	5.05±1.19	8.72±1.04	3.97±1.55	1.45±0.72	86.52±8.94	140.87±11.85
	治疗 4 周	27.36±2.28 <sup>ac</sup>	72.02±9.42 <sup>c</sup>	4.88±1.52 <sup>c</sup>	8.01±0.13	4.11±1.57 <sup>c</sup>	1.37±0.48 <sup>c</sup>	84.84±7.93 <sup>ac</sup>	139.39±9.75 <sup>ac</sup>
	治疗 8 周	27.02±3.74 <sup>a</sup>	71.37±10.16	4.53±1.26 <sup>a</sup>	8.42±0.96	4.57±1.05	1.33±0.54 <sup>a</sup>	82.73±3.56 <sup>a</sup>	135.43±11.60 <sup>a</sup>
	治疗 12 周	26.85±3.12 <sup>ac</sup>	70.83±9.78 <sup>c</sup>	4.20±1.24 <sup>ac</sup>	8.36±0.75	4.43±1.22 <sup>c</sup>	1.38±0.48 <sup>ac</sup>	82.66±4.32 <sup>ac</sup>	126.54±11.35 <sup>ac</sup>
对照组 (n=80)	治疗前	27.43±6.48	72.89±7.71	5.12±1.51	8.23±1.47	3.88±1.31	1.47±0.63	87.45±6.23	143.65±10.23
	治疗 4 周	28.38±3.35 <sup>b</sup>	75.18±11.33 <sup>b</sup>	5.83±1.36	8.19±1.69	4.25±1.56	1.42±0.55	87.04±7.71	140.19±11.23
	治疗 8 周	28.43±3.74 <sup>b</sup>	79.45±11.29 <sup>b</sup>	5.97±1.59	8.32±0.58	4.94±1.81 <sup>b</sup>	1.43±0.61	89.33±8.29	148.84±3.25
	治疗 12 周	29.85±2.89 <sup>b</sup>	81.29±9.39 <sup>b</sup>	6.12±1.54 <sup>b</sup>	8.16±1.03	5.46±2.61 <sup>b</sup>	1.51±0.67	90.23±1.02	147.94±5.34

注:与实验组治疗前比较,<sup>a</sup> $P < 0.05$ ;与对照组治疗前比较,<sup>b</sup> $P < 0.05$ ;与对照组同期比较,<sup>c</sup> $P < 0.05$

### 3 讨 论

近年来的临床实践和相关的研究表明,精神病患者伴发代谢综合征的情况越来越明显,国内外报道<sup>[7-8]</sup>均显示精神分裂症患者中代谢综合征发病率高于普通人群,另有文献报告精神分裂症患者的预期寿命较普通人群低 10~20 年,三分之一的死亡原因是心脑血管疾病,而代谢综合征是其主要的危险因素<sup>[9]</sup>。伴随着非典型抗精神病药物的应用,精神病患者出现代谢综合征的风险也越来越高。非典型抗精神病药物治疗可能引起患者体重增加,血糖代谢异常,血脂代谢异常等<sup>[10]</sup>。目前研究推测可能是多种因素综合作用的结果,与药物的种类、剂量、服药时间、药理机制、个体遗传素质、神经内分泌异常、性别、年龄等诸多因素有关<sup>[11-12]</sup>。

国内大量文献表明二甲双胍对非典型抗精神病药物导致的代谢紊乱有效,陈宏波等<sup>[13]</sup>的研究采用二甲双胍干预,通过降血糖治疗奥氮平所致的药源性肥胖患者,发现二甲双胍既有降糖作用又有抗炎作用。而吴仁容等<sup>[14]</sup>认为二甲双胍与行为干预单一或联合治疗均能有效地减轻抗精神病药物所致的体重增加及胰岛素抵抗,二甲双胍联合行为干预的治疗效果最好。Prossin 等<sup>[15]</sup>报道接受非典型抗精神病药物治疗的精神分裂症患者中新发糖尿病病例 14% 出现在服药 1 个月内,60% 出现在服药的 6 个月,服药全程均可能发生糖尿病。二甲双胍的作用

机制包括<sup>[16-17]</sup>:增加周围组织对胰岛素的敏感性,减少胃肠道的糖吸收,促进葡萄糖的利用;抑制肝糖原异生作用,降低肝糖输出;抑制胆固醇的生成和贮存,降低血液甘油三酯、总胆固醇水平,提示二甲双胍可能对预防非典型抗精神病药物所致的代谢综合征有一定的作用。

治疗后 4 周、8 周、12 周,实验组患者的 BMI、FPG、HDL、DBP、SBP 均较治疗前低( $P < 0.05$ )。表明二甲双胍能够改善患者 BMI、FPG、HDL、DBP、SBP 等代谢综合征高危因素,且在治疗的第 4 周即有效果。同样随着治疗时间的推移,对照组患者的 BMI、腰围、FPG、TG 与干预前比较差异无统计学意义( $P > 0.05$ ),表明饮食、运动对 BMI、腰围、FPG、TG 等代谢综合征高危因素并未起作用。在治疗 4 周、8 周、12 周后,实验组患者的 BMI、腰围、FPG、TG、HDL、DBP、SBP 均低于对照组,表明二甲双胍能够改善糖代谢紊乱、体重增加等代谢综合征现象。综上所述,对于伴发代谢综合征高危因素的精神病患者,在服用非典型抗精神病药物的同时联合二甲双胍能预防代谢综合征的发生,对临床应用有一定的参考价值。

### 参考文献

- [1] 戴升太,朱立毛,肖依烂,等. 二甲双胍对抗精神病药所致精神分裂症患者肥胖及脂质代谢的影响[J]. 临床精神医学杂志,2014,24(6): 409-410.
- [2] 饶世雄,杨余,谭伟,等. 二甲双胍合并利培酮治疗精神分裂

- 症合并代谢综合征的疗效分析[J]. 神经损伤与功能重建, 2015, 10(4): 358-359.
- [3] 陈健, 周颖, 胡国芹, 等. 综合干预对抗精神病药所致精神分裂症患者体质量增加及糖脂代谢的影响[J]. 临床精神医学杂志, 2015, 25(1): 5-8.
- [4] 朱颖, 王莹, 王彬, 等. 降糖药联合行为干预治疗非典型抗精神病药所致代谢综合征的研究[J]. 精神医学杂志, 2009, 22(3): 195-197.
- [5] 陈晶晶. 降糖药联合行为干预治疗非典型抗精神病药所致代谢综合征的研究[J]. 健康必读(中旬刊), 2013, 12(10): 263.
- [6] Mitchell AJ, Vancampfort D, Sweers K, et al. Prevalence of metabolic syndrome and metabolic abnormalities in schizophrenia and related disorders - a systematic review and meta-analysis[J]. Schizophr Bull, 2013, 39(2): 306-318.
- [7] 李雅忠, 刘海军, 杨杰, 等. 脂糖消颗粒治疗精神分裂症伴代谢综合征 120 例疗效观察[J]. 中国健康心理学杂志, 2013, 21(10): 1461-1462.
- [8] 李洁, 姚贵忠, 刘丽娟, 等. 非典型抗精神病药物相关代谢不良反应的系统评价和 meta-分析[J]. 中国心理卫生杂志, 2015, 29(3): 210-216.
- [9] 季春英, 孙莲芳, 翁英, 等. 非典型抗精神病药物所致代谢综合征干预措施的研究进展[J]. 中国实用护理杂志, 2014, 30(35): 51-53.
- [10] 朱峰, 易正辉, 盛国红, 等. 二甲双胍对精神科肥胖患者体重影响的半年观察[J]. 精神医学杂志, 2011, 24(1): 5-7.
- [11] 王滢, 刘治军, 迟家敏, 等. 非典型抗精神病药物与代谢综合征[J]. 中国全科医学, 2007, 10(6): 474-475.
- [12] 张静. 非典型抗精神病药物与代谢综合征相关性分析[J]. 中国医药指南, 2012, 10(12): 47-48.
- [13] 陈宏波, 杨凌, 熊南山, 等. 二甲双胍治疗奥氮平所致药源性肥胖患者的临床研究[J]. 中国药师, 2011, 14(10): 1491-1493.
- [14] 吴仁容, 赵靖平, 邵平, 等. 二甲双胍对奥氮平所致精神分裂症患者体质量增加的影响[J]. 中华精神科杂志, 2008, 41(1): 1-4.
- [15] Prossin AR, Zalcman SS, Evans SJ, et al. A pilot study investigating tumor necrosis factor- $\alpha$  as a potential intervening variable of atypical antipsychotic-associated metabolic syndrome in bipolar disorder[J]. Ther Drug Monit, 2013, 35(2): 194-202.
- [16] 肖敏, 杜辉, 杨美珍, 等. 非典型抗精神病药物治疗精神分裂症所致代谢综合征对照研究[J]. 临床心身疾病杂志, 2013, 19(1): 11-13.
- [17] 王恩霞, 刘元华, 李彩芳, 等. 非典型抗精神病药物对精神分裂症患者体重、糖脂代谢的影响[J]. 中国民康医学, 2013, 25(23): 19-21.

(收稿日期: 2015-11-30)

(本文编辑: 吴俊林)

## 统计学处理方法

统计学符号: 按 GB3358-1982《统计学名词及符号》的有关规定 统计学符号一律采用斜体排印。常用: ①样本的算术平均数用英文小写  $\bar{x}$  (中位数仍用  $M$ ); ②标准差用英文小写  $s$ ; ③标准误用英文小写  $s_{\bar{x}}$ ; ④  $t$  检验用英文小写  $t$ ; ⑤  $F$  检验用英文大写  $F$ ; ⑥卡方检验用希腊文小写  $\chi^2$ ; ⑦相关系数用英文小写  $r$ ; ⑧自由度用希腊文小写  $\nu$ ; ⑨概率用英文大写  $P$  ( $P$  值前应给出具体检验值, 如  $t$  值、 $\chi^2$  值、 $q$  值等)。

统计学分析方法的选择: 对于定量资料, 应根据所采用的设计类型、资料具备的条件和分析目的, 选用合适的统计学分析方法, 不应盲目套用  $t$  检验和单因素方差分析; 对于定性资料, 应根据所采用的设计类型、定性变量的性质和频数所具备的条件及分析目的, 选用合适的统计学分析方法, 不应盲目套用  $\chi^2$  检验。对于回归分析, 应结合专业知识和散布图, 选用合适的回归类型, 不应盲目套用直线回归分析; 对具有重复实验数据检验回归分析资料, 不应简单化处理;

对于多因素、多指标资料, 要在一元分析的基础上, 尽可能运用多元统计分析方法, 以便对因素之间的交互作用和多指标之间的内在联系做出全面、合理的解释和评价。

统计结果的解释和表达: 当  $P < 0.05$  (或  $P < 0.01$ ) 时, 应说对比组之间的差异具有统计学意义, 而不应说对比组之间具有显著性 (或非常显著性) 差异; 应写明所用统计分析方法的具体名称 (如: 成组设计资料的  $t$  检验、两因素析因设计资料的方差分析、多个均数之间两两比较的  $q$  检验等), 统计量的具体值 (如:  $t = 3.45$ ,  $\chi^2 = 4.68$ ,  $F = 6.79$  等); 在用不等式表示  $P$  值的情况下, 一般情况下选用  $P > 0.05$ 、 $P < 0.05$  和  $P < 0.01$  三种表达方式即可满足需要, 无须再细分为  $P < 0.001$  或  $P < 0.0001$ 。当涉及总体参数 (如总体均数、总体率等) 时, 在给出显著性检验结果的同时, 再给出 95% 置信区间。

《四川精神卫生》杂志编辑部