

预防抗精神病药物所致首发精神分裂症患者 体重增加的研究现况

蔡东滨¹, 杨欣湖², 郑伟^{2*}, 冷传芳³, 向应强³, 宁玉萍²,
李春波⁴, 项玉涛⁵, 吴智兵^{1*}

(1. 广州中医药大学第一临床医学院, 广州中医药大学第一附属医院, 广东 广州 510405;

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

3. 首都医科大学附属北京安定医院, 北京 100088;

4. 上海交通大学医学院附属精神卫生中心, 上海 201100;

5. 澳门大学, 澳门

* 通信作者: 郑伟, E-mail: zhengwei0702@163.com; 吴智兵, E-mail: 13602765166@163.com)

【摘要】 抗精神病药物引起精神分裂症患者的体重增加等代谢异常是临床面临的一大问题, 尤其对首发精神分裂症患者。目前有较多的干预方法, 包括药物干预措施和非药物干预措施。本课题组通过检索中英文数据库中已发表的关于预防抗精神病药物所致首发精神分裂症患者体重增加的随机对照研究, 探讨能有效控制体重增加的药物和非药物干预方法。

【关键词】 预防; 体重; 首发精神分裂症; 综述文献

中图分类号: R749.3

文献标识码: B

doi: 10.11886/j.issn.1007-3256.2017.02.023

Research progress on how to prevent weight gain induced by antipsychotics in patients with first – episode schizophrenia

Cai Dongbin¹, Yang Xinhui², Zheng Wei^{2*}, Leng Chuanfang³, Xiang Yingqiang³, Ning Yuping²,
Li Chunbo⁴, Xiang Yutao⁵, Wu Zhibing^{1*}

(1. The First Clinical Medical College of Guangzhou University of Chinese Medicine, The First Affiliated Hospital of
Guangzhou University of Chinese Medicine, Guangdong 510405, China;

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

3. Beijing Anding Hospital Affiliated to Capital Medical University, Beijing 100088, China;

4. Shanghai Mental Healer Center, Shanghai 201110, China;

5. Macao University, Macao

* Corresponding author: Zheng Wei, E-mail: zhengwei0702@163.com; Wu Zhibing, E-mail: 13602765166@163.com)

【Abstract】 Antipsychotic drugs cause schizophrenia in patients with weight gain and other metabolic abnormalities is a major clinical problem, especially for the first – episode of schizophrenia. There are currently many interventions, including drug interventions and non – drug interventions. In this paper, we searched the Chinese and English databases of randomized controlled trials on the weight gain of first – episode schizophrenia patients in the prevention of antipsychotic drugs, and discussed the effective drug and non – drug intervention methods of controlling of weight gain.

【Keywords】 Prevention; Body weight; First – episode schizophrenia; Reviews

精神分裂症伴有严重的精神病性症状如幻听、妄想等, 常起病于青少年, 发病率约为 1%。该病病程迁延, 患者社会功能日益衰减且寿命较普通人群短 10 ~ 20 年^[1-2]。Torniainen 等^[3]对接受常规抗精神病药物治疗的精神分裂症患者随访 5 年后发现, 其死亡率是普通人群的 6.3 倍, 其高死亡风险受多方面因素影响。目前临床科研工作者对患者服用抗精神病药物所致体重增加的问题虽然非常关注但经

常束手无策^[4]。一项纳入 15 种抗精神病药物的网状 Meta 分析^[5]显示, 经治疗 4 ~ 12 周后, 其中的 12 种抗精神病药物较安慰剂会显著增加体重, 尤其是接受奥氮平治疗的患者 (效应值为 0.74)。有报道, 联合二甲双胍、托吡酯等药物治疗抗精神病药物所致体重增加, 疗效佳且安全性好^[4]。对首发精神分裂症患者体重增加及代谢紊乱问题的干预可以决定其预后好坏^[6-9], 但目前抗精神病药物所致首发精神分裂症患者体重增加问题常被精神科医护人员忽视。因此, 本研究检索 PubMed、PsycINFO、

Embase、Cochrane Library databases、中国知网、万方数据库和中国生物医学文献数据库,截至 2016 年 11 月 26 日,总结已发表的关于预防抗精神病药物所致首发精神分裂症患者体重增加的随机对照研究(RCTs),旨在为今后深入研究预防抗精神病药物所致首发精神分裂症患者的体重增加提供参考,从而降低患者体重增加所致心血管疾病和死亡风险,提高患者服药依从性,促进其早日回归社会。

1 药物干预措施

1.1 二甲双胍

二甲双胍是治疗 2 型糖尿病的一线药物,尤其针对肥胖的糖尿病患者^[10]。9 篇^[11-19] RCTs ($n = 819$) 结果显示,经二甲双胍(500 ~ 1 500 mg/d)治疗 8 ~ 24 周后,二甲双胍组较安慰剂组(7 篇 RCTs)或空白对照组(2 篇 RCTs)均能显著改善首发精神分裂症患者的体重增加。其中,Wu 等^[13]研究表明,二甲双胍联合生活方式干预效果较好。二甲双胍最常见的不良反应是胃肠道反应,如便秘及恶心呕吐等,而其严重的不良反应包括血清维生素 B₁₂ 下降和乳酸酸中毒,后者致患者的死亡率高达 50%^[20]。而目前仅有的 9 篇 RCTs 报道的不良反应只是胃肠道不适,故服用二甲双胍的患者应定期检测血乳酸盐和血清维生素 B₁₂ 水平。

1.2 托吡酯

托吡酯是用于治疗癫痫及偏头痛的药物。6 篇^[21-26] 纳入 384 例首发精神分裂症患者的 RCTs 显示,经托吡酯(25 ~ 200 mg/d)治疗 6 ~ 12 周后,托吡酯组改善体重增加的作用优于对照组。其中 3 篇 RCTs 报道托吡酯引起不良反应包括注意困难和精神运动迟缓,提示托吡酯可能会损害认知功能。

1.3 雷尼替丁

雷尼替丁是 H₂ 受体阻滞剂,具有抑制胃酸分泌的作用。共 2 篇 RCTs^[27-28] ($n = 143$) 探讨雷尼替丁(150 ~ 300 mg/d)对首发精神分裂症患者体重的影响,但结论不一。其中 Mehta 等^[27] 研究显示,经雷尼替丁(150 或 300 mg/d)治疗 8 ~ 10 周后,雷尼替丁组和对照组体重均减轻,且结果差异无统计学意义。而孙静等^[28] 研究则显示,雷尼替丁组较对照组均能显著改善体重增加,但未能有效降低体重。

今后需要更高质量的 RCTs 或 Meta 分析进一步探讨其对改善抗精神病药物所致首发精神分裂症患者体重增加的疗效及安全性。

1.4 法莫替丁

法莫替丁是用于治疗消化性溃疡、反流性食管炎等疾病的药物。最近两篇 RCTs^[29-30] 结果表明,将 54 例首发精神分裂症患者分别给予口服法莫替丁(40mg/d)和安慰剂治疗 6 ~ 8 周后,法莫替丁组和安慰剂组均不能显著改善体重增加。有研究表明^[31] 这可能与引起体重增加的抗精神病药物(如奥氮平)是有效的 H₁ 受体拮抗剂有关。

1.5 氟西汀

氟西汀是选择性 5-HT 再摄取抑制剂,临床上主要用于治疗抑郁障碍。Poyurovsky 等^[32] 将 30 例首发精神分裂症患者随机分为氟西汀组(20 mg/d)和安慰剂组各 15 例,治疗 8 周后,氟西汀未能有效改善患者体重增加。而且,氟西汀会加重首发精神分裂症患者的阳性症状。以上结论有待进一步验证。

1.6 瑞波西汀

共 3 篇 RCTs^[33-35] ($n = 128$) 探讨了瑞波西汀(20 mg/d)对预防首发精神分裂症的体重增加,结果显示其能改善患者体重增加。这可能与瑞波西汀是选择性去甲肾上腺素重摄取抑制剂有关。另外,瑞波西汀能改善首发精神分裂症患者的阴性症状^[36]。

1.7 阿立哌唑

阿立哌唑是 2002 年美国食品药品监督管理局批准上市的非典型抗精神病药物。陈健华等^[37] 将 86 例首发精神分裂症患者随机分为干预组($n = 40$)和空白对照组($n = 46$),干预组给予口服阿立哌唑(10 mg/d)8 周后结果显示,阿立哌唑较空白对照能显著地改善抗精神病药物所致首发精神分裂症患者的体重增加。除此之外,联合小剂量阿立哌唑能显著改善首发精神分裂症患者的阳性和阴性症状^[37]。

1.8 齐拉西酮

齐拉西酮是一种苯异噻唑啉型抗精神病药物。近年来,2 篇^[38-39] 针对齐拉西酮预防首发精神分裂症患者体重增加的 RCTs ($n = 134$) 显示,经齐

拉西酮(40 ~ 160 mg/d)治疗 8 ~ 12 周后,患者体重有显著改善且安全性好,其常见的副作用有头晕、恶心呕吐等。Strom 等^[40] 研究报道,予齐拉西酮治疗过程中,最严重的不良反应是 QT 间期延长,严重者可能会发生晕厥甚或心源性猝死,因此患者服用该药的同时应定期复查心电图。

1.9 金刚烷胺

金刚烷胺能够促进纹状体多巴胺的释放和合成,临床上用于治疗帕金森氏病。纪家武等^[41] 对 61 例首发精神分裂症患者的研究显示,金刚烷胺(200 mg/d)未能显著改善首发精神分裂症患者体重增加,但能有效改善精神分裂症患者阴性症状,提高其社会功能,促进患者早日回归社会。

2 非药物干预措施

2.1 护理干预

护理干预是指专职护士为精神分裂症患者提供预防体重增加的干预方法,包括运动和改变饮食习惯,并定期电话随访等。樊爱珍等^[42] 将 100 例首发精神分裂症患者随机分为护理干预组和空白对照组,治疗 48 周后结果显示,护理干预较空白对照组更能显著地改善患者体重增加,且有助于提高患者服药依从性。因此,保持运动和养成良好的饮食习惯对预防首发精神分裂症患者的体重增加和代谢紊乱有积极作用。

2.2 认知行为治疗(Cognitive Behavior Therapy, CBT)

CBT 是基于思维、感觉和行为之间存在联系而发展的一种心理治疗方法。目前仅 1 项 RCT 纳入 61 例首发精神疾病患者,结果显示干预 3 个月后,早期行为干预较对照组更能显著改善体重增加^[43]。另外, CBT 能够改善精神病性症状(尤其是阴性症状),减少疾病复发,改善社会功能和自知力。

2.3 运动疗法

运动疗法是美国关于成人肥胖管理指南^[44] 推荐的减肥方法之一,推荐有氧运动作为降低内脏脂肪的核心运动。国内外研究^[45-46] 也表明,运动疗法能够改善抗精神病药物所致的体重增加,降低患者患心脑血管疾病等风险。

万方数据

2.4 营养干预

营养干预是中国超重或肥胖医学营养治疗专家共识推荐的减重方法之一^[47]。Teasdale 等^[48] 观察 45 例首发精神疾病患者,治疗 12 周后结果显示,营养干预组体重虽然增加 1.1 kg,但显著优于对照组(+7.8 kg)。另外,营养干预可树立改善患者健康状况的信心,改善其生活质量。因此,将来应深入研究营养干预或联合其他措施对预防首发精神分裂症患者体重增加的疗效及安全性。

3 总结与展望

虽然抗精神病药物所致首发精神分裂症患者体重增加的问题常被精神科临床工作者、患者及其家属所忽视,但其严重性包括糖脂代谢紊乱,增加患者心脑血管疾病及死亡风险等值得关注。在药物干预策略中,二甲双胍和托吡酯均能显著改善抗精神病药物所致首发精神分裂症患者体重增加^[44]。在非药物干预措施中,虽然 CBT 和运动疗法^[45] 均能改善体重增加问题,但缺乏循证医学支持。运动疗法不仅对于健康人群适用,也适用于精神分裂症患者,而且该疗效也能改善患者的阴性症状,提高其生活质量。未来的研究中应尝试回答以下问题:①进一步探讨抗精神病药物(尤其是奥氮平)所致首发精神分裂症患者体重增加的相关机制;②多种治疗措施的联合使用是否能更有效地改善抗精神病药物所致首发精神分裂症患者体重增加的问题;③精准医疗的量化治疗是否更能更有效地改善首发精神分裂症患者所服用抗精神病药物的不良反应,尤其是患者体重增加问题;④药物与非药物联合干预措施对首发精神分裂症患者体重增加的疗效及安全性有待进一步探讨。

参考文献

- [1] Tiihonen J, Lönnqvist J, Wahlbeck K, et al. 11-year follow-up of mortality in patients with schizophrenia: a population-based cohort study (FIN11 study) [J]. *Lancet*, 2009, 374(9690): 620-627.
- [2] Laursen TM, Wahlbeck K, Hällgren J, et al. Life expectancy and death by diseases of the circulatory system in patients with bipolar disorder or schizophrenia in the Nordic countries [J]. *Plos One*, 2013, 8(6): e67133.
- [3] Tomiainen M, Mittendorfer-Rutz E, Tanskanen A, et al. Anti-psychotic treatment and mortality in schizophrenia [J]. *Schizophr*

- Bull, 2015, 41(3): 656-663.
- [4] 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.
- [5] Leucht S, Cipriani A, Spineli L, et al. Comparative efficacy and tolerability of 15 antipsychotic drugs in schizophrenia: a multiple-treatments meta-analysis[J]. Lancet, 2013, 382(9896): 951-962.
- [6] Emsley R, Oosthuizen PP, Koen L, et al. Symptom recurrence following intermittent treatment in first-episode schizophrenia successfully treated for 2 years: a 3-year open-label clinical study[J]. J Clin Psychiatry, 2012, 73(4): e541.
- [7] Caseiro O, Pérez-Iglesias R, Mata I, et al. Predicting relapse after a first episode of non-affective psychosis: a three-year follow-up study[J]. J Psychiatr Res, 2012, 46(8): 1099-1105.
- [8] Emsley R, Chiliza B, Asmal L, et al. The nature of relapse in schizophrenia[J]. BMC Psychiatry, 2013, 13(1): 1-8.
- [9] 赵靖平, 施慎逊. 中国精神分裂症防治指南[M]. 2 版. 北京: 中华医学电子音像出版社, 2015: 38.
- [10] American Diabetes Association. Standards of medical care in diabetes-2016: summary of revisions[J]. Diabetes Care, 2016, 39(Suppl 1): S4-S5.
- [11] 周锦泉, 董再文, 周雪, 等. 二甲双胍对首发精神分裂症白族患者代谢影响的对照研究[J]. 中国药物滥用防治杂志, 2014, 20(3): 144-147, 154.
- [12] Wang M, Tong J H, Zhu G, et al. Metformin for treatment of antipsychotic-induced weight gain: a randomized, placebo-controlled study[J]. Schizophr Res, 2012, 138(1): 54-57.
- [13] Wu RR, Zhao JP, Jin H, et al. Lifestyle intervention and metformin for treatment of antipsychotic-induced weight gain: a randomized controlled trial[J]. JAMA, 2008, 299(2): 185-193.
- [14] Wu RR, Jin H, Gao K, et al. Metformin for treatment of antipsychotic-induced amenorrhea and weight gain in women with first-episode schizophrenia: a double-blind, randomized, placebo-controlled study[J]. Am J Psychiatry, 2012, 169(8): 813-821.
- [15] 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.
- [16] 冯婉霞. 二甲双胍防治奥氮平所致代谢综合征的临床观察[J]. 广州医学院学报, 2013, 41(6): 60-63.
- [17] 陶锋. 二甲双胍减轻奥氮平治疗首发精神分裂症所致体重增加的疗效观察[J]. 海峡药理学, 2012, 24(7): 124-125.
- [18] Wu RR, Zhao JP, Guo XF, et al. Metformin addition attenuates olanzapine-induced weight gain in drug-naive first-episode schizophrenia patients: a double-blind, placebo-controlled study[J]. Am J Psychiatry, 2008, 165(3): 352-358.
- [19] 张永超. 盐酸二甲双胍对奥氮平所致代谢紊乱对照研究[J]. 中国民康医学, 2013, 25(7): 69-70.
- [20] Andrade C. Use of metformin for cardiometabolic risks in psychiatric practice: need-to-know safety issues[J]. J Clin Psychiatry, 2016, 77(11): e1491-e1494.
- [21] 陈志兴, 夏美丽, 夏玮君, 等. 托吡酯对奥氮平所致体质量增加的影响[J]. 现代实用医学, 2012, 24(9): 979-980.
- [22] 杨斌, 张玉堂, 叶兰仙. 托吡酯对利培酮所致体质量变化及血浆瘦素的影响[J]. 中国神经精神疾病杂志, 2013, 39(6): 331-334.
- [23] 刘建金. 托吡酯联合奥氮平防治第二代抗精神病药所致体质量增加及代谢功能障碍的研究[J]. 现代实用医学, 2011, 23(6): 665-667.
- [24] Narula PK, Rehan HS, Unni KE, et al. Topiramate for prevention of olanzapine associated weight gain and metabolic dysfunction in schizophrenia: a double-blind, placebo-controlled trial[J]. Schizophr Res, 2010, 118(1-3): 218-223.
- [25] 杨艳, 杨德兰. 托吡酯防治奥氮平所致体重增加的分析[J]. 浙江临床医学, 2011, 13(11): 1263-1265.
- [26] 张红梅, 张红云, 梁炜, 等. 托吡酯对奥氮平所致精神分裂症患者体质量增加及血浆瘦素水平的影响[J]. 临床心身疾病杂志, 2016, 22(4): 1-3.
- [27] Mehta VS, Ram D. Efficacy of ranitidine in olanzapine-induced weight gain: a dose-response study[J]. Early Interv Psychiatry, 2014, 10(6): 522-527.
- [28] 孙静, 牟小冬, 李元, 等. 雷尼替丁防治奥氮平所致体重增加及糖代谢障碍的研究[J]. 中国神经精神疾病杂志, 2007, 33(9): 560-562.
- [29] 何益群, 马四海. 法莫替丁预防奥氮平引起体质量增加的研究[J]. 中国基层医药, 2008, 15(3): 390-391.
- [30] Poyurovsky M, Tal V, Maayan R, et al. The effect of famotidine addition on olanzapine-induced weight gain in first-episode schizophrenia patients: a double-blind placebo-controlled pilot study[J]. Eur Neuropsychopharmacol, 2004, 14(4): 332-336.
- [31] Kroeze WK, Hufeisen SJ, Popadak BA, et al. H1-histamine receptor affinity predicts short-term weight gain for typical and atypical antipsychotic drugs[J]. Neuropsychopharmacology, 2003, 28(3): 519-526.
- [32] Poyurovsky M, Pashinian A, Gil-Ad I, et al. Olanzapine-induced weight gain in patients with first-episode schizophrenia: a double-blind, placebo-controlled study of fluoxetine addition[J]. Am J Psychiatry, 2002, 159(6): 1058-1060.
- [33] Poyurovsky M, Fuchs C, Pashinian A, et al. Attenuating effect of reboxetine on appetite and weight gain in olanzapine-treated schizophrenia patients: a double-blind placebo-controlled study[J]. Psychopharmacology (Berl), 2007, 192(3): 441-448.
- [34] Poyurovsky M, Fuchs C, Pashinian A, et al. Reducing antipsychotic-induced weight gain in schizophrenia: a double-blind placebo-controlled study of reboxetine-betahistine combination[J]. Psychopharmacology, 2013, 226(3): 615-622.
- [35] Poyurovsky M, Isaacs I, Fuchs C, et al. Attenuation of olanzapine-induced weight gain with reboxetine in patients with schizophrenia: a double-blind, placebo-controlled study[J]. Am J Psychiatry,

- 2003, 160(2): 297-302.
- [36] Shafti SS, Jafarabad MS, Azizi R. Tackling negative symptoms in male patients with schizophrenia using a norepinephrine reuptake inhibitor[J]. *Klinik Pskofarmakoloji Bulteni*, 2015, 25(4): 326-332.
- [37] 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.
- [38] 彭红星, 黄兴东. 齐拉西酮与奎硫平对女性首发精神分裂症患者体质量的影响[J]. *医药前沿*, 2014(3): 9-10.
- [39] Wang HH, Cai M, Wang HN, et al. An assessor-blinded, randomized comparison of efficacy and tolerability of switching from olanzapine to ziprasidone and the combination of both in schizophrenia spectrum disorders[J]. *J Psychiatr Res*, 2016, 85: 59-65.
- [40] Strom BL, Eng SM, Faich G, et al. Comparative mortality associated with ziprasidone and olanzapine in real-world use among 18,154 patients with schizophrenia: The Ziprasidone Observational Study of Cardiac Outcomes (ZODIAC)[J]. *Am J Psychiatry*, 2011, 168(2): 193-201.
- [41] 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.
- [42] 樊爱珍, 王怀海, 张瑞国. 护理干预对奥氮平致肥胖患者体重的影响[J]. *护理学杂志*, 2005, 20(11): 42-43.
- [43] Alvarez-Jiménez M, González-Blanch C, Vázquez-Barquero JL, et al. Attenuation of antipsychotic-induced weight gain with early behavioral intervention in drug-naive first-episode psychosis patients: a randomized controlled trial[J]. *J Clin Psychiatry*, 2006, 67(8): 1253-1260.
- [44] American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines, Obesity Expert Panel, 2013. Expert panel report: Guidelines (2013) for the management of overweight and obesity in adults[J]. *Obesity*, 2014, 22(Suppl 2): S41-S410.
- [45] Battaglia G, Alesi M, Inguglia M, et al. Soccer practice as an add-on treatment in the management of individuals with a diagnosis of schizophrenia[J]. *Neuropsychiatr Dis Treat*, 2012, 9: 595-603.
- [46] 吴刚, 董春霞, 黄少南, 等. 运动疗法对抗精神病药物所致精神分裂症患者糖代谢异常的干预研究[J]. *东南国防医药*, 2012, 14(4): 339-341.
- [47] 中国超重肥胖医学营养治疗专家共识编写委员会. 中国超重/肥胖医学营养治疗专家共识(2016年版)[J]. *中华糖尿病杂志*, 2016, 8(9): 525-540.
- [48] Teasdale SB, Ward PB, Rosenbaum S, et al. A nutrition intervention is effective in improving dietary components linked to cardiometabolic risk in youth with first-episode psychosis[J]. *Br J Nutr*, 2016, 115(11): 1987-1993.

(收稿日期:2017-02-28)

(本文编辑:陈霞)