

· 短篇论著 ·

喹硫平与舒必利对首发精神分裂症患者血糖及血脂代谢的影响

黄乾坤 朱新 易正辉 方贻儒 张晨

【摘要】 目的 研究喹硫平与舒必利对首发精神分裂症患者糖脂代谢的影响。方法 2005年2月至2009年2月入上海市精神卫生中心予喹硫平或舒必利治疗的首发精神分裂症患者167例,分析喹硫平与舒必利治疗8周前后的空腹血糖(FBS)、胆固醇(TC)、甘油三酯(TG)浓度变化。结果 (1)喹硫平治疗后,FBS略有下降,但差异无统计学意义($t = -1.731, P = 0.085$);舒必利治疗组FBS前后变化不明显($t = 1.561, P = 0.120$);两组男女间均无差异。(2)喹硫平治疗组TC及TG前后变化不明显,差异均无统计学意义($t = 1.647, P = 0.102; t = 0.552, P = 0.582$),且男女间无差异。舒必利治疗组TG明显升高($t = 2.355, P = 0.024$),且女性TG升高的程度显著大于男性患者($t = 2.201, P = 0.029$)。(3)舒必利对TC及TG的影响程度均大于喹硫平($t = 2.631, P = 0.009; t = 2.430, P = 0.016$)。结论 喹硫平对首发精神分裂症患者血糖及血脂代谢的影响不大;舒必利使血TG水平升高,且对女性影响大。舒必利对TC及TG的影响均大于喹硫平。

【关键词】 精神分裂症; 血糖; 脂类; 喹硫平; 舒必利

精神分裂症是一种最常见的精神障碍,其终生患病率约是1%^[1],造成个人、家庭和社区的极大负担^[2]。绝大多数患者需要长期服药控制病情,然而药物的副反应会直接影响着患者服药的依从性而影响预后。其中糖脂代谢异常就是其中最常见的副反应之一。喹硫平与舒必利分别是较为常见的非典型抗精神病药物和传统抗精神病药物,副作用相对较轻。然而,国内外许多研究显示患者服用喹硫平与舒必利仍然可能引起体质量的增加和血糖、血脂代谢的异常,使得冠心病、糖尿病、高血压的患病风险增加,影响了患者的心身健康和对照药物的依从性^[3-6]。到目前为止,喹硫平与舒必利对糖脂代谢影响的研究结果并不一致,而且研究对象也存在许多混杂因素,如复发分裂症、已经服用过抗精神病药物等等。故本研究通过对首发分裂症患者,使用喹硫平或舒必利治疗8周后空腹血糖(FBS)、胆固醇(TC)及甘油三酯(TG)水平的检测研究,进一步了解喹硫平或舒必利对于首发分裂症患者糖脂代谢的影响,并研究这些影响有无性别差异,为喹硫平或舒必利的临床应用提供理论依据。

一、对象和方法

1. 研究对象:2005年2月至2009年2月住上海市精神卫生中心的符合《中国精神障碍分类与诊断标准第3版(CCMD-3)》诊断标准的首发精神分裂症患者;入院前3个月未服用过抗精神病药物;住院后予喹硫平或舒必利治疗超过8周以上;入院时无高血压病、糖尿病、高脂血症及严重的肝肾重要脏器疾病史。

2. 研究方法:(1)研究方案:自制人口学资料调查表,入院用药前查FBS、TC、TG浓度;用药8周后复查FBS、TC及TG浓度。所有患者均统一饮食。共入组167例患者,其中喹硫平组112例,男性患者51例(45.54%),女性患者61例(54.46%),平均年龄(34.28±9.64)岁;舒必利组55例,男性患者24例(43.64%),女性患者31例(53.36%),平均年龄(33.76±7.54)岁。两组间的平均年龄、男女比例、组间及组内性别间治疗前各实验室指标的差异无统计学意义($P > 0.05$)。所有患者或其家属均对本研究知情并同意。(2)给药方案:治疗药物均从小剂量开始,喹硫平起始剂量100 mg/d,约7 d达到治疗剂量600~700 mg/d,平均(628±76.4) mg/d;舒必利起始剂量0.1 g/d,约7 d达到治疗剂量0.8~1.0 mg/d,平均(0.86±0.21) mg/d。必要时可合用小剂量苯二氮革类药物及苯海索。

3. 统计学处理:全部数据采用SPSS 17.0统计软件包进行统计,一般人口学资料采用独立样本 t 检验或 χ^2 检验;各组治疗前后血糖及血脂浓度的比较采用配对 t 检验;性别间差异比较采用独立样本 t 检验;喹硫平和舒必利对血糖、血脂的改变程度的差异采用独立样本 t 检验。

二、结果

1. 患者治疗第8周末与治疗前血糖、血脂浓度的比较:由表1可见,经过8周治疗后,喹硫平组FBS略有下降,但差异无

DOI:10.3877/cma.j.issn.1674-0785.2011.12.045

基金项目:国家自然科学基金(81000581、30971047);上海市科学自然基金(10ZR1425700);上海市卫生局科研课题项目(2009097)

作者单位:200092 上海,同济大学医学院(黄乾坤);上海市闵行区精神卫生中心(黄乾坤、朱新);上海交通大学医学院附属精神卫生中心(易正辉、方贻儒、张晨)

通讯作者:方贻儒,Email:yirufang@yahoo.com.cn;张晨,Email:zhang_chen@msn.com

统计学意义($t = -1.731, P = 0.085$);血 TC 及血 TG 变化不明显,差异均无统计学意义($t = 1.647, P = 0.102; t = 0.552, P = 0.582$)。舒必利组治疗前后 FBS 变化不明显($t = 1.561, P = 0.120$),血 TC 改变无统计学差异($t = 2.415, P = 0.017$),而血 TG 明显升高($t = 2.355, P = 0.024$)。治疗前后喹硫平组与舒必利组血 TC 及 TG 均在正常范围内。

2. 治疗第8周末2种抗精神病药对血糖、血脂影响程度(差值)的比较:由表1可见,喹硫平组与舒必利组之间治疗前后各指标差值经独立样本 t 检验;对 FBS 影响程度两组之间差异无统计学意义($t = 1.482, P = 0.140$);血 TC 的影响程度为舒必利组 > 喹硫平组,差异有统计学意义($t = 2.631, P = 0.009$);对 TG 的影响程度舒必利组 > 喹硫平组,差异有统计学意义($t = 2.430, P = 0.016$)。

3. 两组患者治疗第8周末对血糖、血脂影响程度男女之间的比较(表2):FBS 变化男女性别之间比较中,喹硫平组与舒必利组男女性别间均无差异($t = 0.850, P = 0.397; t = 1.542, P = 0.139$);血脂变化男女性别之间比较中,喹硫平组治疗后女性患者血 TC 及 TG 的升高程度男女性别间均无差异($t = 0.610, P = 0.543; t = 1.467, P = 0.146$);舒必利组治疗前后的 TC 改变程度男女间无统计学差异($t = 1.663, P = 0.098$),而女性 TG 升高的程度显著大于男性患者($t = 2.201, P = 0.029$)。

表1 两组治疗前后血脂的变化与两组之间对血糖、血脂影响程度的比较(mmol/L, $\bar{x} \pm s$)

组别	FBS				TC				TG			
	治疗前	治疗后	P值	差值	治疗前	治疗后	P值	差值	治疗前	治疗后	P值	差值
喹硫平	4.22 ± 0.63	4.13 ± 0.52	>0.05	-0.08 ± 0.01	3.94 ± 0.30	4.09 ± 0.56	>0.05	0.16 ± 0.08	0.73 ± 0.11	0.80 ± 0.18	>0.05	0.07 ± 0.01
舒必利	4.04 ± 0.47	4.11 ± 0.53	>0.05	0.07 ± 0.01	4.10 ± 0.47	4.29 ± 0.53	>0.05	0.20 ± 0.05	0.76 ± 0.12	0.84 ± 0.15	<0.05	0.08 ± 0.01
P值	>0.05				<0.05				<0.05			

表2 按性别分组后喹硫平与舒必利治疗8周前后血糖、血脂改变程度(差值)的比较(mmol/L, $\bar{x} \pm s$)

组别	FBS 前后差值			TC 前后差值			TG 前后差值		
	男	女	P值	男	女	P值	男	女	P值
喹硫平	-0.07 ± 0.01	-0.09 ± 0.02	>0.05	0.15 ± 0.05	0.16 ± 0.06	>0.05	0.08 ± 0.012	0.06 ± 0.007	>0.05
舒必利	0.08 ± 0.01	0.07 ± 0.01	>0.05	0.18 ± 0.04	0.20 ± 0.07	>0.05	0.06 ± 0.011	0.10 ± 0.009	<0.05

三、讨论

国内对于喹硫平与舒必利对血糖、血脂影响的对照研究已经有报道,如唐茂芹等^[7]研究显示喹硫平对于分裂症患者血糖血脂影响不大,而舒必利对于血糖、血脂均有显著影响。但该研究对象并没有强调患者是否停药后再入组,可能存在一定研究的偏倚。而本研究通过对停药至少3个月以上的首发精神分裂症患者,分别使用喹硫平和舒必利治疗8周前后测定 FBS、TC 及 TG 的浓度,减少了入组前药物对结果的影响,本研究的结果支持了喹硫平对于分裂症患者血糖血脂影响不大,而舒必利对于血脂有显著影响这一结论。

然而近几年来,关于喹硫平和舒必利对血脂代谢影响研究结果并不一致。在对 FBS 影响方面,本研究发现首发分裂症患者予喹硫平治疗8周后,虽然 FBS 有下降,但与治疗前的差异无统计学意义,且浓度均在正常范围内,与国内外研究结果基本一致^[8-9]。对于这种经治疗后 FBS 有下降的原因,之前早已经有研究发现了这样一个现象^[10],这很有可能是由于抗精神病药可通过直接或间接作用,先引起体内胰岛素分泌稳态发生变化,从而引起血糖的相应变化^[11]。本研究还发现喹硫平和舒必利对首发分裂症患者 FBS 影响无差异。另外按性别分组后,每组男女组之间的 FBS 变化也无差异。

目前,对于 TC、TG 的研究结果也不一致。国内曾宪茂等^[12-13]研究发现经喹硫平治疗后血 TC 及 TG 均显著升高。国外 Goff 等^[14]研究也发现喹硫平会使血 TC 及 TG 均显著升高。这可能是由于以上几项研究的样本量相对较少及研究对象的异质性有关。例如国内最近的一项多中心研究就发现喹硫平对血脂代谢的影响不大,与本研究结果相符。而舒必利对于 TG 影响显著,与国内外大部分研究一致^[7,15]。目前舒必利引起血 TC 及 TG 升高的机制仍不十分明确,可能是原发性高血压、冠心病、脑血管疾病、糖尿病等多种肥胖相关疾病潜在的生物学危险因素,或者是舒必利对 H1、M1、 $\alpha 1$ 受体有较强的亲和力,会作用于下丘脑调节中枢使食欲增加,加上患者活动量少,导致能量过剩脂肪储存增加,从而也使得患者血脂升高^[15]。有研究发现抗精神病药物能使得编码血脂受体(Ob-Ra)转导的基因表达水平升高及细胞因子抑制通路3(SOCS-3)基因表达水平的上调。Ob-Ra 转导的基因表达水平升高直接引起血脂升高,而 SOCS-3 基因表达水平的上调可能是通过调节患者的食欲而引起血脂升高^[16]。本研究还发现舒必利组女性患者 TG 升高的程度显著大于男性患者,这可能是由于舒必利对女性患者的内分泌影响相对较大,从而引起女性胰岛素分泌等内分泌稳态发生明显变化,导致血脂代谢紊乱^[17-18]。Baptista 等^[19-20]动物实验也显示,舒必利是一种强多巴胺受体阻滞剂,能引起雌鼠的催乳素及体质量明显升高,而对雄鼠无明显影响,催乳素及体质量的变化也会引起血脂代谢紊乱。

另外,本研究对喹硫平与舒必利对血糖、血脂影响的比较发现舒必利对于血脂的影响远大于喹硫平,这提示我们在今后

的临床用药中,对于高血脂或肥胖的患者应用喹硫平要较舒必利更为安全。

值得指出的是,本研究还存在很多不足之处,如没有多中心的研究验证,研究方法还存在缺陷,没有采用随机双盲对照方法,所得结果需谨慎,仅供临床中选择用药时参考,并有待今后的进一步大样本多中心的队列研究加以验证。

参 考 文 献

- [1] Saha S, Chant D, Welham J, et al. A systematic review of the prevalence of schizophrenia. *Plos Med*, 2005, 2; e141.
- [2] Kim E, Gupta S, Bolge S, et al. Adherence and outcomes associated with copayment burden in schizophrenia: a cross-sectional survey. *J Med Econ*, 2010, 13; 185-192.
- [3] Mehta S, Johnson ML, Chen H, et al. Risk of cerebrovascular adverse events in older adults using antipsychotic agents: a propensity-matched retrospective cohort study. *J Clin Psychiatry*, 2010, 71; 689-698.
- [4] Ren XS, Herz L, Qian S, et al. Measurement of treatment adherence with antipsychotic agents in patients with schizophrenia. *Neuropsychiatr Dis Treat*, 2009, 5; 491-498.
- [5] Ray WA, Chung CP, Murray KT, et al. Atypical antipsychotic drugs and the risk of sudden cardiac death. *N Engl J Med*, 2009, 360; 225-235.
- [6] Kruszewski SP, Paczynski RP. Antipsychotic agents and cardiometabolic morbidity in youth. *Arch Pediatr Adol Med*, 2009, 163; 394-395.
- [7] 唐茂芹, 翟杰, 黄劲松, 等. 喹硫平与舒必利治疗对精神分裂症患者血糖和脂代谢的影响. *中国心理卫生杂志*, 2009, 23; 575-578.
- [8] 周缓, 王高华. 新型抗精神病药对血糖代谢的影响及其机制的研究进展. *中华精神科杂志*, 2004, 37; 251-253.
- [9] Müller-Siecheneder F, Müller MJ, Hllert A, et al. Risperidone versus haloperidol and amitriptyline in the treatment of patients with a combined psychotic and depressive syndrome. *J Clin Psychopharmacol*, 1998, 18; 111-120.
- [10] Luna B, Feinglos MN. Drug-induced hyperglycemia. *JAMA*, 2001, 286; 1945-1948.
- [11] Watanabe J, Suzuki Y, Fukui N, et al. Hypoglycemia associated with second generation antipsychotic agents. *Int J Neuropsychop*, 2010, 13; 111.
- [12] 曾宪茂, 张华江. 喹硫平对体质量及脂代谢的影响. *临床精神医学杂志*, 2008, 18; 303-304.
- [13] 刘珺. 利培酮、喹硫平、阿立哌唑对精神分裂症患者糖脂代谢的影响. *江苏大学学报: 医学版*, 2010, 20; 61-63.
- [14] Goff DC, Cather C, Evins AE, et al. Medical morbidity and mortality in schizophrenia: guidelines for psychiatrists. *J Clin Psychiatry*, 2005, 66; 183-194.
- [15] Lindenmayer JP, Nathan AM, Smith RC. Hyperglycemia associated with the use of atypical antipsychotics. *J Clin Psychiatry*, 2001, 62 Suppl 23; 30-38.
- [16] Ota M, Nakashima A, Kaneko YS, et al. Risperidone reduces mRNA expression levels of Sulfonylurea Receptor 1 and TASK1 in PC12 cells. *Neurosci Lett*, 2007, 412; 254-258.
- [17] Melksson KI, Hulting AL. Insulin and leptin levels in patients with schizophrenia or related psychoses - a comparison between different antipsychotic agents. *Psychopharmacology (Berl)*, 2001, 154; 205-212.
- [18] Melkerson KI, Hulting AL, Rane AJ. Dose requirement and prolactin elevation of antipsychotics in male and female patients with schizophrenia or related psychoses. *Br J Clin Pharmacol*, 2001, 51; 317-324.
- [19] Baptista T, Araujo de Baptista E, Ying Kin NM, et al. Comparative effects of the antipsychotics sulpiride or risperidone in rats. I: bodyweight, food intake, body composition, hormones and glucose tolerance. *Brain Res*, 2002, 957; 144-151.
- [20] Baptista T, de Baptista EA, Lalonde J, et al. Comparative effects of the antipsychotics sulpiride and risperidone in female rats on energy balance, body composition, fat morphology and macronutrient selection. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*, 2004, 28; 1305-1311.

(收稿日期: 2011-03-03)

(本文编辑: 戚红丹)

黄乾坤, 朱新, 易正辉, 等. 喹硫平与舒必利对首发精神分裂症患者血糖及血脂代谢的影响[J/CD]. *中华临床医师杂志: 电子版*, 2011, 5(12): 3595-3597.