

表 1 两组患者用药后流产效果比较

组别	例数	6 h 孕囊排出		6 h 出血量/mL	再清宫	
		例	%		例	%
治疗组	187	162	86.6 ^{*1}	35.00 ~ 143.27 ^{*2}	9	5.6 ^{*1}
对照组	296	221	74.7	33.13 ~ 103.67	27	12.2

与对照组比较, *¹ $P < 0.01$, *² $P > 0.05$

道出血多,出血时间长等不良反应。国内外学者最新研究发现,双炔失碳酯和米非司酮能够有效降低孕激素受体浓度,升高雌激素受体浓度,提高 ER/PR 比例^[1],并能抑制绒毛和蜕膜组织中绒毛膜促性腺激素(HCG),催乳素(PRL),雌二醇(E₂),黄体酮(P)的分泌,促使多肽生长因子 2(PGF₂)的产生。米非司酮和双炔失碳酯具有协同抗早孕作用,复方米非司酮降

低了米非司酮和双炔失碳酯的剂量,但仍能达到满意的抗早孕作用^[2]。笔者就两种药物抗早孕结果对比表明,治疗组 6 h 孕囊排出率高于对照组,1 个月内再清宫率明显低于对照组,但出血量差异无显著性。这说明复方米非司酮和单方米非司酮均有明显的抗早孕作用,但复方米非司酮服用方法简便,服药时间短,剂量小,成功率高,需再清宫率低,临床效果明显优于单方米非司酮,值得推广。

[参考文献]

- [1] 金力,沈维雄,孙志达,等. 复方米非司酮对人早孕绒毛和蜕膜组织雌激素受体的影响[J]. 生殖与避孕, 2000, 20(4): 202-208.
- [2] 刘芳,于俊荣,李杰,等. 复方米非司酮对人早孕绒毛和蜕膜组织结构和分泌功能的影响[J]. 生殖与避孕, 2001, 21(5): 293.

不同抗精神病药物对糖代谢影响的差异及其与糖化血红蛋白的关系

汪莉¹,徐乐平¹,纪菊英¹,施辉¹,仲爱芳¹,金卫东²

(1. 解放军第 102 医院精神科,常州 213003; 2. 浙江省精神卫生研究所,杭州 311122)

[摘要] 目的 探讨不同抗精神病药物(APS)对精神分裂症患者糖代谢的影响及其与糖化血红蛋白(HbA_{1c})间关系。方法 85 例精神分裂症患者按 HbA_{1c} 正常和异常分组后,随机接受利培酮、氯氮平、氯丙嗪治疗,检测治疗前和治疗 6 周的空腹血糖(FPG)、糖耐量试验 2 h 血糖值(2HPG)。结果 HbA_{1c} 异常组,治疗后 2HPG 为氯氮平(9.45 ± 0.96) mmol · L⁻¹,利培酮(8.13 ± 0.89) mmol · L⁻¹,氯丙嗪(6.98 ± 0.87) mmol · L⁻¹ (分别 $P < 0.01$, $P < 0.01$, $P < 0.05$); HbA_{1c} 正常组,治疗后 2HPG 在各药物间差异无显著性(均 $P > 0.05$)。HbA_{1c} 异常组 2HPG 治疗前后均高于正常组。结论 HbA_{1c} 异常时,不同 APS 对糖代谢影响存在差异,HbA_{1c} 正常时,药物间差异不显著,可能与 HbA_{1c} 异常者存在糖代谢功能的缺陷有关。

[关键词] 抗精神病药物;糖化血红蛋白;糖代谢;精神分裂症

[中图分类号] R971.4

[文献标识码] A

[文章编号] 1004-0781(2006)04-0317-02

多项研究显示,抗精神病药物(APS)可对糖代谢产生影响,其效应在不同药物间有所差异^[1]。但 APS 对患者糖代谢的影响是独立存在的,还是与患者接受治疗前糖代谢功能(自身糖代谢功能)状态密切联系的?目前多数研究采用单因素分析,注重于 APS(药物)因素的研究,忽略了自身糖代谢功能状态的差异对结果可能产生的影响。不同 APS 对糖代谢影响效应间的差异,多数为回顾性研究,缺乏平行进行的药物间对照研究。2003 年 1 月~2004 年 1 月,笔者以糖化血红蛋白(HbA_{1c})值为自身糖代谢功能的评价指标,采用双因素设计(分层随机研究),同时考察 APS(药物因素)及 HbA_{1c} 水平(自身糖代谢功能因素)对糖代谢的影响,试图为上述问题的解决提供线索。

1 资料与方法

1.1 临床资料 我院连续入院的女性首发精神分裂症患者,符合《中国精神障碍分类与诊断标准》第 3 版精神分裂症的诊断标准,入院前未接受过 APS 治疗,排除严重躯体疾病和内分泌

泌疾病。初筛后,预检测空腹血糖(FPG),并行口服糖耐量试验(OGTT)测定服糖后 2 h 时点血糖(2HPG)值,按 1990 年中国糖尿病学会诊断评估标准,全部入组患者其值正常(FPG < 6.0 mmol · L⁻¹和 2HPG < 7.8 mmol · L⁻¹^[2])。总共 90 例,年龄 18 ~ 54 岁,平均(37 ± 7)岁,起病年龄 16 ~ 53 岁,平均(36 ± 8)岁。本研究为层次分组设计,流程如下:预检测 HbA_{1c} 值,并以此作为分层因素,分为 HbA_{1c} 正常组(< 6%)、异常组(≥ 6%);各组研究对象再随机分配,分别接受氯氮平、利培酮、氯丙嗪治疗。治疗药物常规加量,2 周内达治疗剂量(氯氮平 200 ~ 300 mg,利培酮 4 ~ 6 mg,氯丙嗪 400 ~ 600 mg)。因锥体外系反应、变态反应等原因终止研究者 5 例。最后完成本研究者 HbA_{1c} 正常组为:氯氮平($n = 21$)、利培酮($n = 21$)、氯丙嗪($n = 21$);HbA_{1c} 异常组:利培酮($n = 7$)、氯氮平($n = 8$)、氯丙嗪($n = 7$)。总共 85 例。经检验,年龄、起病年龄、折合氯丙嗪日平均等效剂量在正常、异常组间及各药物间均差异无显著性($P > 0.05$)。

1.2 研究方法 研究对象接受医院常规饮食,每天总热量约为 10 325 kJ。分别于 APS 治疗前、治疗 6 周(第 43 天),禁食 12 h 后于次晨 6:00 抽取静脉血,测定治疗前后 FPG。随后行

[收稿日期] 2005-05-21

[作者简介] 汪莉(1978-),女,江苏常州人,医师,主要研究方向为临床精神药理学。电话:0519-8042724, E-mail: 102sh@163。

OGTT,予口服葡萄糖 75 g,服糖后 2 h 抽血测定治疗前后 2HPG。APS 治疗前,于晨 6: 00 空腹抽取静脉血测定 HbA_{1c}。葡萄糖氧化酶法测定血糖(7060 日立生化分析仪、南京科华公司试剂),微色谱柱-分光光度比色法测定 HbA_{1c}(721 分光光度计,西班牙 Biosystem 公司提供标准质控物:正常 cod. 1800),精密度正常值为 4% ~ 6%。

1.3 统计学方法 按层次分组设计原则,对结果进行方差分析。方差计算由下式给出: $F_{(组间)} = MS_{(组间)} / MS_{(药物)}$; $F_{(药物)} = MS_{(药物)} / MS_{(误差)}$ 。组间两两比较,采用 *q* 检验(Newman-keuls 法)。脱落 5 例,未纳入数据统计分析。

2 结果

2.1 各药物间糖代谢指标的比较 治疗前 FPG、2HPG 在各药

物间的差异均无显著性(均 $P > 0.05$)。表明各药物组间治疗前的糖代谢指标具有可比性。治疗后各药物间 FPG 差异无显著性($P > 0.05$)。治疗后各药物间的 2HPG 差异有极显著性($P < 0.01$)。见表 1。各药物组间两两比较(*q* 检验),显示 HbA_{1c} 正常组治疗后各药物组间 2HPG 差异无显著性;HbA_{1c} 异常组治疗后 2HPG 为氯氮平组 > 利培酮组 > 氯丙嗪组,差异有极显著性或显著性(分别 $P < 0.01, P < 0.01, P < 0.05$)。

2.2 HbA_{1c} 正常、异常组间糖代谢指标的比较 治疗前后的 2HPG, HbA_{1c} 异常组均高于正常组,差异有极显著性(均 $P < 0.01$)。治疗前后的 FPG, HbA_{1c} 异常组与正常组的差异均无显著性(均 $P > 0.05$)。见表 1。

表 1 HbA_{1c} 正常和异常组各药物间糖代谢指标的检测值

mmol · L⁻¹, $\bar{x} \pm s$

组别	例数	治疗前		治疗后	
		FPG	2HPG	FPG	2HPG
HbA _{1c} 正常组					
利培酮	21	4.33 ± 0.41	6.28 ± 0.85	4.31 ± 0.41	6.54 ± 0.67
氯氮平	21	4.50 ± 0.55	6.08 ± 0.93	4.47 ± 0.59	6.53 ± 0.85
氯丙嗪	21	4.59 ± 0.61	5.78 ± 1.15	4.42 ± 0.42	6.06 ± 0.94
HbA _{1c} 异常组					
利培酮	7	4.45 ± 0.41	7.04 ± 1.11	4.32 ± 0.37	8.13 ± 0.89
氯氮平	8	4.59 ± 0.73	7.23 ± 0.81	4.75 ± 0.79	9.45 ± 0.96
氯丙嗪	7	4.51 ± 0.54	6.86 ± 0.70	4.53 ± 0.49	6.98 ± 0.87
HbA _{1c} 正常组合计	63	4.47 ± 0.56	6.05 ± 0.97	4.40 ± 0.48	6.38 ± 0.82
HbA _{1c} 异常组合计	22	4.52 ± 0.57	7.05 ± 0.87	4.54 ± 0.62	8.15 ± 1.81

方差分析, HbA_{1c} 正常组, FPG 组间比较, $P > 0.05$; 2HPG 组间比较, $P < 0.05$ 。HbA_{1c} 异常组, 治疗后 2HPG 药物间比较, $P < 0.01$

3 讨论

患者入组前 FPG 和 2HPG 均正常,笔者以 HbA_{1c} 为依据,对样本分层后分析,发现 HbA_{1c} 异常者其治疗前后 2HPG 水平均显著高于正常者。从统计学来看, HbA_{1c} 异常者、正常者应归属于糖耐量不同的两个群体,其糖代谢功能状态是“不同质”的。从生物学角度来看, HbA_{1c} 值可反映采血前数周至 2 个月内,糖负荷后(或餐后)高血糖的发生情况,而餐后高血糖又是 2 型糖尿病最早出现、最易发现的特征性改变。因此,多数研究者认为: HbA_{1c} 异常是糖代谢受损的一个早期、敏感的指标^[3]。

通过本研究结果,笔者认为 HbA_{1c} 异常者与 HbA_{1c} 正常者比较,可能存在糖代谢功能方面的早期受损或轻度缺陷。由于其常规检查(FPG、2HPG)结果正常,因此这种缺陷是“隐性缺陷”;由于其未表现为 DM、IGT、IFG 等糖代谢疾病的形态,因此这种缺陷又是“相对缺陷”。这种相对的、隐性的缺陷,在一定因素的诱发下(如 APS 治疗),就以 DM 等糖代谢疾病形式表达出来,此时可通过 FPG、2HPG 检查辨认。于是,相对的、隐性的缺陷,就表现为绝对的、显性的缺陷。

研究发现,不同抗精神病药物对糖代谢功能(主要是治疗后 2HPG)的影响具有差异,其次序为氯氮平 > 利培酮 > 氯丙嗪,与多数报道一致^[4]。但本研究进一步发现,这种差异主要出现于 HbA_{1c} 异常者,而在 HbA_{1c} 正常者中却不显著。显然,无法以单一药物因素来解释这种现象,提示 APS 对糖代谢影响药理学效应,与自身糖代谢功能状态密切相关,不能脱离自身糖代谢功能状态,而孤立地谈论药理学效应。

血糖作为内环境因素,机体存在自我调节功能,以消除外源性因素(如 APS)对其产生的影响。其结果可能有两种情形:一是外源性因素作用强度不超出血糖调节功能储备范围,机体仍可保持血糖的相对稳定,此时,外源性的影响因素越强,内源性的调节作用越强,最后仍可达到新的平衡;二是外源性因素作用强度超出血糖调节功能储备范围,则难以抵消外源性影响因素作用,就会远离平衡点。

单纯从药理学效应来说,不同 APS 对糖代谢影响可能存在一定的差异。但在 HbA_{1c} 正常者,其自身糖代谢功能较为完整,血糖调节机制具有较强的功能储备,因此 APS 的影响出现时,可被相应产生的内源性调节因素所抵消,且外源性因素越强,内源性因素作用越强,因此 APS 药理学效应的强弱差异,由于不同强度内源性因素的抵消而难以显现。HbA_{1c} 异常者,由于其自身糖代谢功能的缺陷,血糖调节机制功能储备较弱,外源性因素作用超出了其功能储备的范围,则发生了相异的情况,不同 APS 对糖代谢影响程度上的差异,得以显现出来。

【参考文献】

[1] 王 健,翟书涛. 精神分裂症与糖尿病[J]. 临床精神医学杂志, 2002,12(4):297-298.
 [2] 叶任高. 内科学[M]. 第 5 版. 北京:人民卫生出版社,2001. 810-811.
 [3] 王尚农,杨凯杰,王文君. 餐后高血糖与糖化血红蛋白及尿清蛋白的关系[J]. 临床内科杂志,2001,18(3):221-223.
 [4] 白艳乐,江开达. 新型抗精神病药物与高血糖及 2 型糖尿病[J]. 上海精神医学杂志,2001,13(4):228-230.