



DOI:10.3969/j.issn.1672-7347.2013.04.005

<http://xbyx.xysm.net/xbwk/fileup/PDF/201304365.pdf>

齐拉西酮与奥氮平对首发精神分裂症患者糖脂代谢的影响

邵平^{1,2}, 欧建君³, 吴仁容³, 房茂胜⁴, 陈红辉⁴, 许毅⁵, 赵靖平³

(1. 湖南省脑科医院神经症科, 长沙 410007; 2. 湖南中医药大学临床医学院, 长沙 410007; 3. 中南大学湘雅二医院精神卫生研究所, 长沙 410011; 4. 武汉市精神卫生中心, 武汉 430022; 5. 浙江大学医学院附属第一医院精神科, 杭州 310003)

[摘要] **目的:** 比较齐拉西酮和奥氮平对首发精神分裂症患者糖脂代谢的影响。**方法:** 260 名患者随机分为齐拉西酮组和奥氮平组, 治疗观察 6 周。测量患者基线、第 2 周末、第 4 周末和第 6 周末时体质量, 并计算体质量指数。基线和治疗终点时采集空腹血测量空腹血糖、空腹胰岛素、高密度脂蛋白、胆固醇和三酰甘油, 并计算胰岛素抵抗指数, 部分患者检测了治疗前后的低密度脂蛋白。**结果:** 共有 245 名患者完成研究, 齐拉西酮组 121 例, 奥氮平组 124 例。齐拉西酮剂量 137.5 mg/d, 奥氮平剂量 19.5 mg/d。治疗 6 周末, 奥氮平组 [(4.55±3.37) kg] 的体质量增加显著高于齐拉西酮组 [(-0.83±2.05) kg, $P<0.001$]。与基线比较, 治疗 6 周末奥氮平组空腹血糖、空腹胰岛素、高密度脂蛋白、总胆固醇、三酰甘油、低密度脂蛋白及胰岛素抵抗指数明显升高 (均 $P<0.001$); 而齐拉西酮组空腹血糖明显降低, 高密度脂蛋白和三酰甘油明显升高 (均 $P<0.05$); 治疗前后空腹血糖、空腹胰岛素、总胆固醇、三酰甘油、低密度脂蛋白及胰岛素抵抗指数的变化值在 2 组间的差异均具有统计学意义 (均 $P<0.001$)。**结论:** 齐拉西酮在短期内对未用药的首发精神分裂症患者的糖脂代谢影响较小, 而奥氮平会显著增加体质量和引起糖脂代谢紊乱, 从而增加各类并发症的风险。因此, 在临床用药选择时需慎重考虑药物可能存在的不良反应。

[关键词] 齐拉西酮; 奥氮平; 精神分裂症; 体质量; 糖脂代谢

Effects of ziprasidone and olanzapine on glucose and lipid metabolism in first-episode schizophrenia

SHAO Ping^{1,2}, OU Jianjun³, WU Renrong³, FANG Maosheng⁴, CHEN Honghui⁴, XU Yi⁵, ZHAO Jingping³

(1. Department of Neurosis, Brain Hospital of Hunan Province, Changsha 410007; 2. Clinic Medical College, Hunan University of Chinese Medicine, Changsha 410007; 3. Mental Health Institute, Second Xiangya Hospital, Central South University, Changsha 410011; 4. Mental Health Center of Wuhan, Wuhan 430022; 5. Department of Psychiatry, the First Hospital, Zhejiang University, Hangzhou 310003, China)

ABSTRACT

Objective: To investigate the effect of ziprasidone and olanzapine on glucose and lipid metabolism in first-episode schizophrenia.

Methods: A total of 260 schizophrenics were assigned randomly to receive ziprasidone or

收稿日期 (Date of reception): 2012-06-22

作者简介 (Biography): 邵平, 硕士, 主治医师, 主要从事生物精神病学的研究。

通信作者 (Corresponding author): 赵靖平, Email: zhaopingcsu@163.com

基金项目 (Foundation item): 2009 年教育部博士点基金 (20090162110012)。 This work was supported by the Doctoral fund of the Ministry of Education (20090162110012).

olanzapine for 6 weeks. The weight was measured at baseline, week 2, 4 and 6. Fasting blood glucose (FBS), fasting insulin, high-density lipoprotein (HDL), total-cholesterol (TC) and triglycerides (TG) were measured at baseline and the end of 6-week treatment. Low-density lipoprotein (LDL) was measured in some patients at baseline and the end of 6-week treatment. Body mass index (BMI) and insulin resistance index (IRI) were counted.

Results: A total of 245 patients completed the trial, including 121 ziprasidone patients and 124 olanzapine patients. The average dose was 137.5 mg/d for ziprasidone and 19.5 mg/d for olanzapine. Patients treated with olanzapine had higher weight gain than those treated with ziprasidone [(4.55±3.37) kg vs (-0.83±2.05) kg, $P < 0.001$]. After the treatment, FBS, fasting insulin, HDL, TC, TG, LDL and IRI levels were significantly increased in the olanzapine group (all P values < 0.001). However, in the ziprasidone group, FBS decreased significantly and HDL and TG levels increased significantly after the 6-week treatment (all P values < 0.05). The mean changes of FBS, fasting insulin, TC, TG, LDL and IRI were significantly different in the two groups (all P values < 0.001).

Conclusion: Ziprasidone has less glucose and lipid metabolic effect for first-episode schizophrenia patients in short-term treatment. However, olanzapine induces weight gain and dysfunction of glucose and lipid metabolism significantly, which is associated with increased risk of complications. When the doctors choose antipsychotics in the clinic, they should consider the side effects of the medication.

KEY WORDS

ziprasidone; olanzapine; schizophrenia; weight; metabolism

与第1代抗精神病药, 第2代抗精神病药有着相当的疗效, 并且锥体外系不良反应风险更小, 已逐渐成为治疗精神分裂症的一线用药^[1]。不过第2代抗精神病药仍存在一些显著的不良反应, 如体重增加、糖脂代谢紊乱。奥氮平和齐拉西酮是两种临床上常用的第2代抗精神病药物。但奥氮平对体质量和脂代谢的影响尤为突出^[2-3], 而齐拉西酮不仅对体质量影响较少, 甚至还可能减轻体质量, 并且对患者的脂代谢影响较小^[3-4]。为更好的指导临床用药, 本研究比较了齐拉西酮和奥氮平对未用药的首发精神分裂症患者的糖脂代谢的影响。

1 对象与方法

1.1 对象

本研究为多中心研究, 病例来源于湖南省脑科医院、中南大学湘雅二医院、浙江大学医学院附属第一医院和武汉市精神卫生中心2009年3月至2010年11月的精神科住院患者。所有量表评定者均经过统一培训, 评定者间评分一致性Cronbach's $\alpha = 0.87 \sim 0.89$ 。入组标准: 1)符合美国精神疾病诊断标准第四版(Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, DSM-IV)中精神分裂症或分裂

样精神病的诊断标准; 2)年龄18~60岁; 3)首次发病, 既往未用过任何抗精神病药物; 4)阳性阴性症状量表(positive and negative symptom scale, PANSS)总分 ≥ 60 分, 临床总体印象量表(clinical global impression of severity, CGI-S)评分 ≥ 4 分; 5)未参加节食或其他减轻体质量的项目; 6)获得家属、监护人或法定代理人的书面知情同意。排除标准: 1)妊娠、哺乳期妇女或计划妊娠者; 2)有严重的躯体疾病的患者, 如癫痫、肝肾功能损害、糖尿病、血液系统疾病等; 3)存在心血管系统疾病、代谢指标异常或心电图存在异常(包括QTc ≥ 500 ms)、或正在服用可能显著影响QT间期的药物; 4)患有其他符合DSM-IV诊断标准的精神障碍。

共有260名患者完成初筛进入随机分组, 其中齐拉西酮组130人, 奥氮平组130人。齐拉西酮组男性69人, 女性61人; 年龄18~46(26.86±7.75)岁; 病程3~19(6.52±4.53)个月; 体质量指数(21.17±3.50) kg/m²; 胰岛素抵抗指数(1.73±1.96)。奥氮平组男性74人, 女性56人; 年龄18~45(27.68±8.04)岁; 病程3~26(6.74±5.46)个月; 体质量指数(20.69±2.81) kg/m²; 胰岛素抵抗指数(1.96±1.26)。两组患者基线情况(包括其他代

谢指标, 如血糖、胰岛素、低密度脂蛋白、高密度脂蛋白、胆固醇、三酰甘油)间的差异均无统计学意义($P>0.05$)。共有245名患者完成研究, 齐拉西酮组121人, 奥氮平组124人。脱落的15名患者中, 7人是因为不能耐受药物不良反应, 2人因疗效欠佳撤回知情同意, 3人失访, 3人因经济等问题导致脱落。

本研究经中南大学湘雅二医院伦理委员会审核通过, 所有参与研究的患者均由其本人或监护人签署知情同意书。

1.2 方法

本研究采用随机、对照临床试验设计。随机方法: 按入组顺序进行编号1~260, 使用随机数字表法进行随机分组, 齐拉西酮组134人, 奥氮平组126人。继续利用随机数字表法进行调整, 将齐拉西酮组的4人调至奥氮平组, 使每组130人。

1.2.1 治疗方案

齐拉西酮起始剂量40 mg/d, 有效剂量范围为80~160 mg/d; 奥氮平起始剂量5 mg/d, 有效剂量范围为10~30 mg/d; 一般在1周内加至有效剂量, 根据患者病情变化调整至适当有效剂量后维持剂量不变至研究结束。研究期间允许使用抗胆碱能药和/或 β 受体阻滞剂对抗锥体外系不良反应, 并可以在短期内使用小剂量的苯二氮䓬类药物改善睡眠; 禁止合用其他抗精神病药, 如因为临床病情需要合并此类药物, 则视为脱落。

1.2.2 糖脂代谢指标

患者在基线、治疗第2周末、第4周末和第6周末接受体质量测量, 并计算体质量指数。在基线和治疗开始后第6周末(治疗终点或末次观察时点)采空腹血测量空腹血糖、空腹胰岛素、高密度脂蛋白、总胆固醇和三酰甘油, 并计算胰岛素抵抗指数=(空腹血糖 \times 空腹胰岛素)/22.5。部分患者(齐拉西酮组61例, 奥氮平组46例)在基线和治疗开始后第6周末(治疗终点或末次观察时点)检测了低密度脂蛋白。

1.2.3 常规体检

在初筛和末次随访时会检测记录患者的生命体征、血常规、尿常规、尿妊娠试验(女性患者)、肝肾功能和心电图。两组患者在治疗前后均无上述测量指标的明显异常。

1.3 统计学处理

采用SPSS17.0统计学软件包进行统计分析。

采用末次观测值结转法将脱落病例的最后一次随访作为研究终点, 以考虑可能存在的脱落率差异。部分缺失资料采用序列均值法替换缺失值。计量资料经正态性检验后, 对总体为正态分布的资料进行成组 t 检验; 总体为非正态分布性资料进行秩和检验; 组内自身前后比较采用配对 t 检验; 组间比较首先采用协方差分析治疗组与研究中心的交互作用, 如果此交互作用无统计学意义($P>0.10$), 则使用独立样本 t 检验进行组间比较; 计数资料的比较采用 χ^2 检验或Fisher精确概率检验法。

2 结果

2.1 齐拉西酮组与奥氮平组体质量变化的比较

齐拉西酮剂量为(137.5 \pm 30.2) mg/d, 奥氮平剂量为(19.5 \pm 2.9) mg/d。齐拉西酮组基线体质量(57.97 \pm 11.28) kg, 体质量指数(21.17 \pm 3.50) kg/m²; 奥氮平组基线体质量(56.54 \pm 10.37) kg, 体质量指数(20.69 \pm 2.81) kg/m², 两组间体质量和体质量指数的差异无统计学意义($P>0.05$)。

治疗6周末, 齐拉西酮组体质量减轻(0.83 \pm 2.05) kg, 体质量指数减少(0.29 \pm 0.74) kg/m²; 奥氮平组体质量增加(4.55 \pm 3.37) kg, 体质量指数增加(1.70 \pm 1.32) kg/m²。2组在治疗2周末、4周末及6周末体质量和体质量指数的差异均具有统计学意义($P<0.001$, 图1)。齐拉西酮组无体质量增加比入组时超过7%的患者, 而奥氮平组有52.3%(68/130)的患者体质量增加超过了7%, 有33.8%(44/130)的患者体质量增加率超过了10%, 两组间的差异均具有统计学意义($P<0.001$)。

2.2 齐拉西酮组与奥氮平组治疗前后糖脂代谢指标的比较

与治疗前比较, 治疗第6周末齐拉西酮组仅在空腹血糖, 高密度脂蛋白和三酰甘油这3项指标上的改变具有统计学意义($P<0.05$), 其中空腹血糖较治疗前降低, 三酰甘油和高密度脂蛋白水平则升高($P<0.05$); 而奥氮平组空腹血糖, 空腹胰岛素, 总胆固醇, 高密度脂蛋白、三酰甘油, 胰岛素抵抗指数及低密度脂蛋白均明显升高。组间比较显示, 除高密度脂蛋白的差异无统计学意义($P>0.05$), 空腹血糖, 空腹胰岛素, 总胆固醇, 三酰甘油, 胰岛素抵抗指数及低密度脂蛋白治疗终点2组间的差异均具有统计学意义($P<0.001$, 表1)。

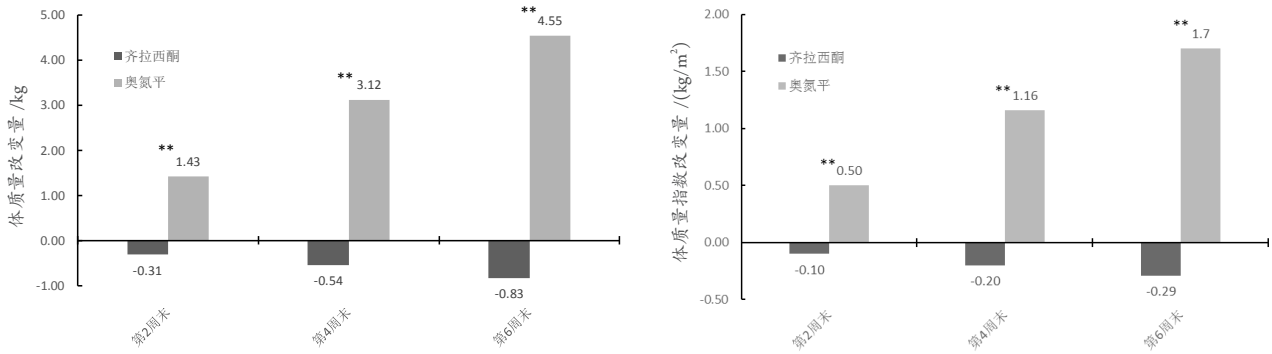


图1 齐拉西酮组与奥氮平组各治疗时点体质量和体质量指数变化量的比较($n=260$, $\bar{x}\pm s$)。与齐拉西酮组比较, $**P<0.001$ 。

Figure 1 Comparison of body weight and body mass index between the ziprasidone group and the olanzapine group($n=260$, $\bar{x}\pm s$). $**P<0.001$ vs the ziprasidone group.

表 1 齐拉西酮组与奥氮平组治疗前后糖脂代谢指标的比较 ($n=260$, $\bar{x}\pm s$)

Table 1 Comparison of glucose and lipid metabolism between the ziprasidone group and the olanzapine group ($n=260$, $\bar{x}\pm s$)

指标	治疗时点	齐拉西酮组	奥氮平组	t	P
空腹血糖 / (mmol/L)	基线	4.55 ± 0.50	4.58 ± 0.41	-0.486	0.628
	治疗终点	4.41 ± 0.51 [*]	4.99 ± 0.49 ^{**}	-9.434	<0.001
空腹胰岛素 / ($\times 10^3 \mu\text{U/L}$)	基线	8.43 ± 5.19	9.54 ± 5.64	-1.649	0.100
	治疗终点	9.13 ± 7.46	15.57 ± 12.39 ^{**}	-5.077	<0.001
低密度脂蛋白 / (mmol/L)	基线	2.11 ± 0.65	2.16 ± 0.43	-0.393	0.695
	治疗终点	2.00 ± 0.73	2.64 ± 0.86 ^{**}	-4.226	<0.001
高密度脂蛋白 / (mmol/L)	基线	1.36 ± 0.31	1.32 ± 0.40	0.895	0.372
	治疗终点	1.41 ± 0.29 [*]	1.46 ± 0.41 ^{**}	-1.106	0.270
总胆固醇 / (mmol/L)	基线	3.97 ± 0.69	4.04 ± 0.68	-0.877	0.381
	治疗终点	4.06 ± 0.74	4.57 ± 0.84 ^{**}	-5.203	<0.001
三酰甘油 / (mmol/L)	基线	1.18 ± 0.46	1.19 ± 0.54	-0.297	0.766
	治疗终点	1.30 ± 0.49 [*]	1.60 ± 0.76 ^{**}	-3.837	<0.001
胰岛素抵抗指数	基线	1.73 ± 1.16	1.96 ± 1.26	-1.523	0.129
	治疗终点	1.81 ± 1.58	3.53 ± 2.96 ^{**}	-5.868	<0.001

与基线相比, $^*P<0.05$, $^{**}P<0.001$ 。治疗组与研究中心的交互作用无统计学意义 ($P>0.10$), 因此使用独立样本 t 检验进行组间比较。

3 讨论

本研究比较了齐拉西酮和奥氮平对未用药的首发精神分裂症患者的糖脂代谢的影响。结果显示: 经过6周的治疗, 2组间体质量和体质量指数改变量在各治疗时点间的差异均具有统计学意义; 奥氮平组有52.3%的患者体质量增加率超过了7%, 33.8%的患者体质量增加率超过了10%, 而齐拉西酮组没有体质量增加率超过7%的患者; 这提示奥氮平导致体质量增加的风险要显著高于齐拉西酮。这与既往的一些研究^[3-7]结果一致, 最近公布的齐拉西酮和奥氮平的循证医学证据^[8-9]也支持了这一结果。虽然既往研究均支持奥氮平导致体质量增加的作用非常明显, 但对齐拉西酮是否会在短期内导致体质量降低仍存在不一致的研究结

果。本研究显示齐拉西酮对体质量有显著的降低作用, 但一些相似的研究^[3-7]却显示该药仍然会导致少量的体质量增加。尽管如此, 短期内未观察到体质量降低的齐拉西酮组患者在服药后6个月显示出了显著的体质量降低^[6]。

在为期6周的治疗后, 齐拉西酮组空腹血糖较治疗前显著降低, 而奥氮平组则表现为显著的升高。齐拉西酮组空腹胰岛素和胰岛素抵抗指数虽然较治疗前有所增加, 但差异无统计学意义; 而奥氮平组的这两项指标依然表现为显著的升高, 这与既往的一些研究^[3,6]结果一致。两治疗组间空腹血糖、空腹胰岛素和胰岛素抵抗指数的差异在治疗6周末有统计学意义。最近的比较第2代抗精神病药对代谢影响的系统综述加Meta分析研究也显示, 奥氮平与齐拉西酮对体质量、胆固醇和血

糖的影响差异具有统计学意义^[10]。

增高的低密度脂蛋白粒子数被一致认为与增高的心血管疾病密切相关, 并且是独立于其他脂质指标的危险因素, 总胆固醇水平也是心血管事件较好的预测因子^[11-12]。在为期6周的治疗后, 这两个主要脂质指标在齐拉西酮组无明显改变, 而奥氮平组则表现出显著的升高, 并且两组药物间的差异有统计学意义。这与既往的一些研究^[3-5, 7]结果相似。治疗终点时2组间三酰甘油水平也存在明显差异, 虽然该指标与冠心病仅存在轻度的关联^[13], 但早期的三酰甘油水平升高可以有效地预测患者长期升高的三酰甘油水平^[14]。作为保护性的HDL虽然存在明显组内差异, 但在组间比较差异无统计学意义。

综上所述, 齐拉西酮在短期内对未用药的首发精神分裂症患者的体质量和其他脂代谢指标的影响较小; 而奥氮平会显著增加体质量, 并对空腹血糖和胰岛素、低密度脂蛋白、总胆固醇和三酰甘油这些重要指标产生显著的影响, 从而增加心血管疾病、代谢性疾病和恶性肿瘤的风险。因此, 在临床用药选择时需慎重考虑药物可能存在的副作用。本研究仍存在一些局限, 如未采用盲法, 未测量患者的腰围, 且仅有部分患者测量了低密度脂蛋白水平。因此, 在以后的研究中仍有待改进。

志谢与声明

感谢美国辉瑞公司对本研究提供资金资助。该公司未参与本研究的任何工作, 所有研究数据的记录、录入和分析, 以及对研究结果的解释均由研究者独立进行。

参考文献

1. Leucht S, Leucht S, Leucht S, et al. Relapse prevention in schizophrenia with new-generation antipsychotics: a systematic review and exploratory meta-analysis of randomized, controlled trials [J]. *Am J Psychiatry*, 2003, 160(7): 1209-1222.
2. Allison DB, Mentore JL, Heo M, et al. Antipsychotic-induced weight gain: a comprehensive research synthesis [J]. *Am J Psychiatry*, 1999, 156(11): 1686-1696.
3. Simpson GM, Glick ID, Weiden PJ, et al. Randomized, controlled, double-blind multicenter comparison of the efficacy and tolerability of ziprasidone and olanzapine in acutely ill inpatients with schizophrenia or schizoaffective disorder [J]. *Am J Psychiatry*, 2004, 161(10): 1837-1847.
4. Brown RR, Estoup MW. Comparison of the metabolic effects observed in patients treated with ziprasidone versus olanzapine [J]. *Int Clin Psychopharmacol*, 2005, 20(2): 105-112.

5. Breier A, Berg PH, Thakore JH, et al. Olanzapine versus ziprasidone: results of a 28-week double-blind study in patients with schizophrenia [J]. *Am J Psychiatry*, 2005, 162(10): 1879-1887.
6. Simpson GM, Weiden P, Pigott T, et al. Six-month, blinded, multicenter continuation study of ziprasidone versus olanzapine in schizophrenia [J]. *Am J Psychiatry*, 2005, 162(8): 1535-1538.
7. Grootens KP, Van Veelen NM, Peuskens J, et al. Ziprasidone vs Olanzapine in recent-onset schizophrenia and schizoaffective disorder: results of an 8-week double-blind randomized controlled trial [J]. *Schizophr Bull*, 2011, 37(2): 352-361.
8. Komossa K, Rummel-Kluge C, Hunger H, et al. Olanzapine versus other atypical antipsychotics for schizophrenia [J]. *Cochrane Database Syst Rev*, 2010(3): CD006654.
9. Komossa K, Rummel-Kluge C, Hunger H, et al. Ziprasidone versus other atypical antipsychotics for schizophrenia [J]. *Cochrane Database Syst Rev*, 2009(4): CD006627.
10. Rummel-Kluge C, Komossa K, Schwarz S, et al. Head-to-head comparisons of metabolic side effects of second generation antipsychotics in the treatment of schizophrenia: a systematic review and meta-analysis [J]. *Schizophr Res*, 2010, 123(2/3): 225-233.
11. Cromwell WC, Otvos JD, Keyes MJ, et al. LDL Particle number and risk of future cardiovascular disease in the framingham offspring study-implications for LDL management [J]. *J Clin Lipidol*, 2007, 1(6): 583-592.
12. Ip S, Lichtenstein AH, Chung M, et al. Systematic review: association of low-density lipoprotein subfractions with cardiovascular outcomes [J]. *Ann Intern Med*, 2009, 150(7): 474-484.
13. Preiss D, Sattar N. Lipids, lipid modifying agents and cardiovascular risk: a review of the evidence [J]. *Clin Endocrinol (Oxf)*, 2009, 70(6): 815-828.
14. Hoffmann VP, Case M, Stauffer VL, et al. Predictive value of early changes in triglycerides and weight for longer-term changes in metabolic measures during olanzapine, ziprasidone or aripiprazole treatment for schizophrenia and schizoaffective disorder post hoc analyses of 3 randomized, controlled clinical trials [J]. *J Clin Psychopharmacol*, 2010, 30(6): 656-660.

(本文编辑 郭征)

本文引用: 邵平, 欧建君, 吴仁容, 房茂胜, 陈红辉, 许毅, 赵靖平. 齐拉西酮与奥氮平对首发精神分裂症患者糖脂代谢的影响 [J]. *中南大学学报: 医学版*, 2013, 38(4): 365-369. DOI:10.3969/j.issn.1672-7347.2013.04.005

Cite this article as: SHAO Ping, OU Jianjun, WU Renrong, FANG Maosheng, CHEN Honghui, XU Yi, ZHAO Jingping. Effects of ziprasidone and olanzapine on glucose and lipid metabolism in first-episode schizophrenia [J]. *Journal of Central South University. Medical Science*, 2013, 38(4): 365-369. DOI:10.3969/j.issn.1672-7347.2013.04.005