

• 综述 •

精神分裂症与糖尿病共病流行病学、临床特征及发病机制新进展

范毅敏 杨程青 胡国芹

【摘要】 本文主要从抗精神病药物的使用、遗传学因素以及环境因素等方面对近年来精神分裂症共病糖尿病的机制研究作一综述。

【关键词】 精神分裂症; 糖尿病; 共病现象; 机制

Epidemiology, clinical characteristics and new advances in the pathogenesis of schizophrenia and diabetes Fan Yimin, Yang Chengqing, Hu Guoqin. Department of Psychiatric, Shanghai Mental Health Center, Shanghai Jiao Tong University, Shanghai 200030, China
Corresponding author: Hu Guoqin, Email: huguoqin1990@126.com

【Abstract】 This study tried to review the comorbidity mechanisms of schizophrenia and diabetes mainly from antipsychotic drugs, genetic factors and environmental factors.

【Key words】 Schizophrenia; Diabetes mellitus; Comorbidity; Mechanism

精神分裂症和糖尿病是严重影响人类健康的两大慢性疾病。糖尿病与精神分裂症相互影响,相互加重,这提示了两者之间可能存在某种共病性的联系。其共病机制有三种假说:(1)抗精神病药物引发糖尿病;(2)两者共同的病因和发病机制;(3)生活环境。精神分裂症与糖尿病共病机制相当复杂,目前还没被完全探究清楚。本文主要从以上3个方面对精神分裂症和糖尿病的共病机制进行归纳总结。

一、精神分裂症与糖尿病流行病学研究

近年来,流行病学研究表明精神分裂症比普通人群共病糖尿病的患病率要高,如 Sweileh 等^[1]在巴勒斯坦四个基层精神科医护中心进行横断面研究,将精神分裂症共病糖尿病前期和糖尿病的患病率与健康人群糖尿病的患病率进行比较,结果发现精神分裂症中 27 例(10.8%)共病糖尿病,34 例(13.6%)共病糖尿病前期,表明巴勒斯坦精神分裂症共病(预)糖尿病患病率与普通人群相比显著增高,回归分析表明,年龄的增长和异常的腰围是精神分裂症患者血糖代谢障碍的显著预测因子。代谢综合征是精神分裂症的主要问题,Kumar 等^[2]通过队列研究探讨印度南部农村社区代谢综合征的

发病率及其与精神分裂症的相关性,使用国际糖尿病联盟标准筛选代谢综合征,171 例精神分裂症中 94.8% 的患者接受持续(13.04±9.51)个月非典型抗精神病药物治疗。结果发现 54 例(31.6%)精神分裂症患者满足向心性肥胖标准,22 例(12.86%)患者满足代谢综合征标准,女性比男性更有可能同时患中心性肥胖和代谢综合征,生物和社会文化因素可能导致代谢异常,但缺乏对照组的数据是本研究最重要的限制。Enger 等^[3]通过美国一家大型健康保险公司的回顾性队列研究的索赔数据,探讨 1997~2006 年青少年(13~17 岁)精神分裂症或双相情感障碍的索赔数据,以无精神分裂症或双相情感障碍的青少年为健康对照,纳入 17 884 例精神分裂症和双相情感障碍、188 059 例健康人群,精神分裂症或双相情感障碍每十万人糖尿病的年发病率为 424.3(95% CI: 344.5~517.3),比一般人群[90.0(95% CI: 79.6~101.3)]要高,血脂异常的年发病率为 346.4(95% CI: 274.9~431.0),比一般人群[86.6(95% CI: 76.4~97.7)]要高,糖尿病和血脂异常的精神分裂症相对于一般人群 OR 分别为 1.76(95% CI: 1.15~2.72)和 1.66(95% CI: 1.22~2.28),青少年精神分裂症或糖尿病抗精神病药治疗比那些未经治疗的患者糖尿病和血脂异常的患病率要高,这一数据表明青少年患有精神分裂症或糖尿病会显著增加其罹患糖尿病和血脂异常的风险。

DOI:10.3877/cma.j.issn.1674-0785.2014.15.020

作者单位:200030 上海交通大学医学院附属精神卫生中心普通精神科

通讯作者:胡国芹, Email: huguoqin1990@126.com

但也有一些结果为阴性,如 Reddy 等^[4]发现代谢综合征是临床常见的共病疾病。代谢综合征共病精神分裂症是更为普遍的,然而,精神分裂症本身是否可以直接导致代谢紊乱,他们通过系统的文献检索评估了代谢综合征和精神分裂症之间独立的连接作用。检索 12 篇论文,893 例患者。代谢综合征的平均患病率为 10.8%,表明它的发生率没有增加。

二、糖尿病共病精神分裂症的表型

目前研究发现精神分裂症共病糖尿病认知功能损害更严重,如 Unsal 等^[5]从 2008 年 1 月至 2010 年 12 月纳入 55 例精神分裂症共病糖尿病患者,106 例糖尿病患者无精神分裂症,127 例精神分裂症患者无糖尿病及 190 名健康对照,应用 RBANS 评估认知功能,发现病例组相对于健康对照,除视觉空间和结构指数,总的和 5 个分 RBANS 评分均显著降低(均 $P < 0.01$),精神分裂症共病糖尿病患者比精神分裂症无糖尿病患者表现出更差的即时记忆 ($P < 0.01$) 和总 RBANS 分数 ($P < 0.05$),并在某些方面表现出下降的趋势,如注意力 ($P = 0.05$) 和视觉空间/结构容量 ($P = 0.06$),精神分裂症共病糖尿病相比糖尿病无精神分裂症患者表现出更差的即时记忆 ($P < 0.001$) 和注意力 ($P < 0.05$),总 RBANS 分数表现出减少的趋势 ($P = 0.07$)。回归分析表明,该 RBANS 与精神分裂症 PANSS 分数、抗精神病治疗的耐受性、糖尿病的诊断有适度的相关性。精神分裂症共患糖尿病比精神分裂症无糖尿病或糖尿病无精神分裂症表现为更差的认知功能,特别是在即时记忆和注意力障碍。Takayanagi 等^[6]从抗精神病药干预效果的临床试验来评估精神分裂症治疗前后的认知功能,研究纳入 1 289 例精神分裂症患者,在试验基线和抗糖尿病药物治疗后评估几个认知领域:言语,警觉性,处理速度,推理和工作记忆的分数及综合得分和代谢特征(BMI,高脂血症,高血压和糖尿病),结果发现糖尿病共病精神分裂症患者整体认知能力和三个认知领域(警觉性、加工速度和推理)分数较低,但代谢因素与精神分裂症认知功能不相关(即肥胖、高血压和血脂异常);精神分裂症共病未经治疗的糖尿病与精神分裂症无糖尿病相比表现出较差的整体认知能力和显著降低的警觉性,这一数据表明:糖尿病会负面影响精神分裂症总体认知功能。

同时,部分研究发现精神分裂症共病糖尿病对

体力活动也有影响,如 Vancampfort 等^[7]通过纳入 86 例精神分裂症无(预)糖尿病,10 例糖尿病前期和 10 例糖尿病患者,使用 Baecke 体力活动问卷调查体能活动和使用 6 min 步行试验(the six-minute walk test, 6MWT)评估运动能力,确定糖尿病的发生是否与较低的体力活动和运动能力有关。结果发现精神分裂症共病糖尿病比不共病(预)糖尿病 [$(500.3 \pm 76.9) \text{ m vs. } (590.7 \pm 101.8) \text{ m}$]患者体力活动显著减少 ($P < 0.05$),6MWT 距离缩短约 15% ($P < 0.05$)。表明糖尿病可能会限制精神分裂症日常生活功能。

三、糖尿病与精神分裂症之间的特异双向性关系

1. 抗精神病药物不良反应:目前部分研究发现抗精神病药物对血糖有影响。Thakurathi 等^[8]对无精神分裂症、双相障碍、糖尿病或高血压病史的 65 岁老年人进行两项病例对照研究,在糖尿病组,病例组 13 075 名老年人在 2004~2008 年首次接受抗糖尿病药物治疗,对照组 65 375 名老年人未接受抗糖尿病药物治疗;在高血脂组,病例组 63 829 名老年人首次接受抗高血脂药物治疗,对照组 63 829 名老年人未接受抗高血脂药物治疗。结果发现:在糖尿病组,病例组和对照组老年人使用非典型抗精神病药物的比例分别为 3% 和 0.8% ($OR = 1.32, 95\% \text{ CI } 1.10 \sim 1.59$),并发症,高脂血症,高血压及老年痴呆均增加抗糖尿病治疗的比例,但焦虑症降低抗糖尿病治疗的比例;在高血脂组,病例组和对照组老年人使用非典型抗精神病药物的比例分别为 0.8% 和 1.0% ($OR 1.32, 95\% \text{ CI } 1.10 \sim 1.59$),并发症、糖尿病和心脏病增加抗糖尿病治疗比例,但是老年痴呆和适应障碍降低抗糖尿病治疗比例。这一数据表明非典型抗精神病药物比精神分裂症或双相障碍本身更易增加老年人糖尿病的患病率,减少高脂血症的患病率。Mitchell 等^[9]用病例对照的研究方法,检测 2 548 例首发的精神分裂症患者,1 325 例未用药的精神分裂症患者及 24 892 例服用抗精神病药物的精神分裂症患者糖尿病发病率,结果发现在未用药和首发的精神分裂症患者,代谢综合征、糖尿病、高脂血症的发病率分别为 9.8%、2.1%、6.4% 和 9.9%、1.2%、8.7%。未用药的患者和首发的患者,超重率分别为 26.6%、22%,高甘油三酯血症比例分别为 16.9%、19.6%,低 HDL 比例分别为 20.4%、21.9%,高血压比例分别为 24.3%、30.4%;

吸烟比例分别为 40.2%、46.8%。早期精神分裂症与那些服用抗精神病药物的精神分裂症患者相比,所有代谢成分和危险因素显著减少;未用药的患者与首发的患者相比,腰围、血压异常,吸烟比例均显著降低。这一结果表明:早期精神分裂症与慢性精神分裂症相比,心脏和代谢风险会显著降低。前原黑色素浓缩激素(prepro melanin concentrating hormone, PMCH)促使用于促进食欲的神经肽黑色素浓缩激素分泌。Chagnon 等^[10]为研究 PMCH 候选基因 rs7973796 和 rs1111201 位点是否与精神分裂症患者服用抗精神病药物后 BMI 增加有关,选取 300 例服用抗精神病药物的精神分裂症患者和 150 名正常对照,结果发现 rs7973796 位点纯合子基因型比杂合子基因型 BMI 要高($P=0.02$),病例组和对照组之间 BMI 有显著性差异($P=0.01$),G 等位基因与精神分裂症患者奥氮平治疗后 BMI 增加有关,但 rs1111201 位点没有显著差异。这一数据表明 rs7973796 位点纯合子基因型与精神分裂症患者奥氮平治疗后 BMI 增加有关。

但部分研究发现抗精神病药物可以减轻精神分裂症患者代谢风险,如吡格列酮可以改善认知和抑郁,同时对血糖、血脂异常也有改善作用。Smith 等^[11]为研究吡格列酮对精神分裂症代谢、抑郁和认知方面的影响,在 5 个地区(4 个美国地区,1 个中国地区)进行为期 3 个月的随机双盲安慰剂对照研究,病例组为 54 例精神分裂症患者,进行吡格列酮(30~45 mg/d)治疗,对照组进行安慰剂治疗,结果发现吡格列酮对空腹血糖, HDL 与抑郁有显著改善作用($P<0.01\sim 0.05$),空腹胰岛素, 2 h 餐后血糖和胰岛素抵抗显著下降($P<0.05$);在美国患者,吡格列酮治疗相对于安慰剂治疗的患者,空腹血糖显著降低($P=0.02$),胰岛素敏感性显著提高($P=0.00$),甘油三酯降低($P=0.06$)和 HDL 显著增加($P=0.00$),抑郁显著改善($P=0.05$)通过吡格列酮治疗的患者,病例组和对照组空腹血糖在正常范围内的比例为 52% vs. 15% ($P=0.02$),而认知功能没有改善。吡格列酮并没有增加体重或产生其他任何显著不良反应,而在中国,吡格列酮没有表现出代谢或精神病理学症状的改善。

2. 遗传学因素:流行病学和遗传学研究表明 2 型糖尿病易感基因与精神疾病,如精神分裂症和糖尿病易感基因可能存在重叠。Kajio 等^[12]为比较 2 型糖尿病与精神分裂症,双相障碍及精神分裂症共

病糖尿病是否有共病基因,应用全基因组关联研究对 37 个 SNPs 进行研究,第一批筛选样本 3 037 例和第二批验证样本 4 950 例,结果发现精神疾病和糖尿病 37 个 SNPs 之间没有显著关联,为了避免 II 型错误,应用前人发现的关联性最强的三位的 BCL11A、HMG20A 和 HNF4A ($P<0.01$) 在独立样本中来复制正态关联,结果发现精神疾病和糖尿病之间 3 个 SNPs (BCL11A, HMG20A 和 HNF4A) 无显著关联 ($P>0.05$)。这一数据表明:2 型糖尿病与精神分裂症和双相障碍之间不存在共同的易感基因。Spelman 等^[13]也报道精神分裂症一级亲属比健康受试者患 2 型糖尿病的风险高。Zhang 等^[14]发现精神分裂症共病 2 型糖尿病患病率增加,而 2 型糖尿病显示与胰岛素样生长因子 II mRNA 结合蛋白 2 (IGF2BP2) 基因 rs4402960 位点多态性相关。为了解中国汉族精神分裂症此位点多态性与 IGF2BP2 mRNA 的表达水平的差异,应用病例对照研究对 790 例慢性精神分裂症患者和 1 083 名健康对照中检测 rs4402960 多态性,采用实时聚合酶链反应比较 34 例慢性精神分裂症和 30 名健康对照该 IGF2BP2 基因表达水平的差异,结果发现病例组和对照组之间 rs4402960 基因型 ($P=0.03$) 和等位基因 ($P=0.01$) 有显著差异。这些数据表明,IGF2BP2 基因可能是精神分裂症易感位点,支持 2 型糖尿病与精神分裂症共享遗传风险的机制。然而该关联还没有被验证。

3. 环境因素:环境因素会影响精神分裂症和 2 型糖尿病的易感性。近年来研究表明,维生素 D 与糖尿病关系密切。Eyles 等^[15]发现生命初期低维生素 D 与精神分裂症的发生有关。Chen 等^[16]证实维生素 D 主要通过 1, 25 羟维生素 D3 生物活性形式或通过 1- α 羟化酶激活维生素 D 后结合胰岛 β 细胞上维生素 D 受体来调节胰岛素分泌。我国周智广^[17]研究口服维生素 D 对 62 例初诊成人迟发型自身免疫性糖尿病患者胰岛 β 细胞功能的影响,结果显示,补充维生素 D 对使用口服降糖药或使用胰岛素的该类患者胰岛 β 细胞有保护作用。Dixon 等^[18]认为贫穷、不稳定的生活状况,甚至低于预期的教育水准会增加肥胖以及一些其他医疗后遗症的危险性,与精神分裂症患糖尿病有关。目前,研究发现不良生活环境和生活方式可能是导致这两种疾病发生的环境因素,干预精神分裂症的生活方式在一定程度上可以减轻代谢综合征。

四、小结

总之,精神分裂症和糖尿病确实存在共病现象,但对这种共病现象的研究还在起步阶段,但也是热点之一。精神分裂症共病糖尿病患者,既有精神症状也有糖尿病的症状。精神症状可致机体内环境失衡,而糖尿病又可加剧精神症状,两者相互作用相互影响,造成此类患者疾病的特殊性、复杂性及难治性。精神分裂症患者认知功能的损害使得他们的社会功能也受到严重影响,导致其认知和社会功能缺陷越严重,生活质量也越差。故研究两者共病机制意义重大。目前其共病机制研究主要集中在共同的生物学基础,药物、生活环境等危险因素,已取得一定的成果,但仍有不足之处:(1)大量研究没有统计学差异;(2)种族,治疗史,饮食和其他生活方式的差异可能对结果有影响;(3)研究技术还不成熟,各项研究都很表浅,可重复性差,建议进一步深入地从分子遗传的角度揭示这两种多基因遗传病的内在相关性以及可能的发病机制。

参 考 文 献

- [1] Sweileh WM, Dalal SA, Zyoud SH, et al. Diabetes mellitus in patients with schizophrenia in West-Bank, Palestine[J]. *Diabetes Res Clin Pract*, 2013, 99(3): 351-357.
- [2] Kumar CN, Thirthalli J, Suresha KK, et al. Metabolic syndrome among schizophrenia patients: study from a rural community of south India[J]. *Asian J Psychiatr*, 2013, 6(6): 532-536.
- [3] Enger C, Jones ME, Kryzhanovskaya L, et al. Risk of developing diabetes and dyslipidemia among adolescents with bipolar disorder or schizophrenia[J]. *Int J Adolesc Med Health*, 2013, 25(1): 31.
- [4] Reddy SM, Goudie CT, Agius M. The metabolic syndrome in untreated schizophrenia patients: prevalence and putative mechanisms[J]. *Psychiatr Danub*, 2013, 25(2): S94-98.
- [5] Unsal C, Oran M, Tureli HO, et al. Detection of subclinical atherosclerosis and diastolic dysfunction in patients with schizophrenia[J]. *Neuropsychiatr Dis Treat*, 2013, 9: 1531-1537.
- [6] Takayanagi Y, Cascella NG, Sawa A, et al. Diabetes is associated with lower global cognitive function in schizophrenia[J]. *Schizophr Res*, 2012, 142(1/3): 183-187.
- [7] Vancampfort D, De Hert M, Sweers K, et al. Diabetes, physical activity participation and exercise capacity in patients with schizophrenia[J]. *Psychiatry Clin Neurosci*, 2013, 67(6): 451-456.
- [8] Thakurathi N, Henderson DC. Atypical antipsychotics are associated with incident diabetes in older adults without schizophrenia or bipolar disorder[J]. *Evid Based Ment Health*, 2012, 15(3): 61.
- [9] Mitchell AJ, Vancampfort D, De Herdt A, et al. Is the prevalence of metabolic syndrome and metabolic abnormalities increased in early schizophrenia? A comparative meta-analysis of first episode, untreated and treated patients[J]. *Schizophr Bull*, 2013, 39(2): 295-305.
- [10] Chagnon YC, Bureau A, Gendron D, et al. Possible association of the pro-melanin-concentrating hormone gene with a greater body mass index as a sideeffect of the antipsychotic olanzapine[J]. *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet*, 2007, 144B(8): 1063-1069.
- [11] Smith RC, Jin H, Li C, Bark N, et al. Effects of pioglitazone on metabolic abnormalities, psychopathology, and cognitive function in schizophrenic patients treated with antipsychotic medication: a randomized double-blind study[J]. *Schizophr Res*, 2013, 143(1): 18-24.
- [12] Kajio Y, Kondo K, Saito T, et al. Genetic association study between the detected risk variants based upon type II diabetes GWAS and psychotic disorders in the Japanese population[J]. *J Hum Genet*, 2014, 59(1): 54-56.
- [13] Spelman LM, Walsh PI, Sharifi N, et al. Impaired glucose tolerance in first-episode drug-naïve patients with schizophrenia[J]. *Diabet Med*, 2007, 24(5): 481-485.
- [14] Zhang X, Hui L, Liu Y, et al. The type 2 diabetes mellitus susceptibility gene IGF2BP2 is associated with schizophrenia in a Han Chinese population[J]. *J Clin Psychiatry*, 2013, 74(4): e287-e292.
- [15] Eyles DW, Burne TH, McGrath JJ. Vitamin D, effects on brain development, adult brain function and the links between low levels of vitamin D and neuropsychiatric disease[J]. *Front Neuroendocrinol*, 2013, 34(1): 47-64.
- [16] Chen TC, Holick MF, Lokeshwar BL, et al. Evaluation of vitamin D analogs as therapeutic agents for prostate cancer[J]. *Recent Results Cancer Res*, 2003, 16(4): 273-288.
- [17] 周智广. 维生素 D 对 LADA 患者胰岛 β 细胞功能的影响[J]. *中华内分泌代谢杂志*, 2005, 21(4): 411.
- [18] Dixon L, Weiden P, Delahanty J, et al. Prevalence and correlates of diabetes in national schizophrenia samples [J]. *Schizophr Bull*, 2000, 26(4): 903-912.

(收稿日期: 2014-05-07)

(本文编辑: 戚红丹)