

DOI: 10.3969/j.issn.1005-8982.2021.02.016
文章编号: 1005-8982 (2021) 02-0082-05

新进展研究·论著

二甲双胍治疗奥氮平致精神分裂症患者 代谢综合症的疗效观察*

李美花, 张素娟

(温州医科大学附属康宁医院 精神科, 浙江 温州 325000)

摘要: 目的 探讨二甲双胍治疗奥氮平致精神分裂症患者代谢综合征 (MS) 过程中炎症因子的变化及对体重指数 (BMI) 和糖脂代谢的影响。**方法** 选取2017年1月—2020年1月温州医科大学附属康宁医院收治的精神分裂症患者100例, 按照随机数字表法分为观察组与对照组, 每组50例。两组患者维持原有奥氮平治疗方案, 且合理增加运动量、督促饮食控制, 进行生活方式干预及健康教育。观察组在此基础上口服盐酸二甲双胍片。两组治疗时间均为24周。比较两组治疗前与治疗24周BMI和稳态胰岛素评价指数 (HOMA-IR)、血糖、血脂和炎症因子的变化。**结果** 观察组治疗前后BMI和HOMA-IR的差值高于对照组 ($P < 0.05$)。观察组治疗前后空腹血浆葡萄糖和糖化血红蛋白的差值高于对照组 ($P < 0.05$)。观察组治疗前后高密度脂蛋白胆固醇、低密度脂蛋白胆固醇、总胆固醇和甘油三酯的差值高于对照组 ($P < 0.05$)。观察组治疗前后C反应蛋白和肿瘤坏死因子- α 的差值高于对照组 ($P < 0.05$)。**结论** 二甲双胍治疗奥氮平致精神分裂症患者MS效果良好, 可降低BMI, 改善血脂代谢紊乱, 减轻炎症反应。

关键词: 精神分裂症; 代谢综合征; 二甲双胍; 奥氮平; 炎症因子; 体重指数; 糖代谢; 脂代谢
中图分类号: R749.3 **文献标识码:** A

Efficacy of metformin in metabolic syndrome induced by olanzapine in schizophrenia patients*

Mei-hua Li, Su-juan Zhang

(Department of Psychiatry, The Affiliated Kangning Hospital of Wenzhou Medical University,
Wenzhou, Zhejiang 325000, China)

Abstract: Objective To investigate the changes of inflammatory factors and their effects on body mass index (BMI) and glucose and lipid metabolism in schizophrenia patients with metabolic syndrome induced by olanzapine. **Methods** The 100 schizophrenia patients admitted to our hospital from January 2017 to January 2020 were enrolled and divided into observation group ($n = 50$) and control group ($n = 50$). During the study period, the original olanzapine treatment was maintained. The two groups of patients received lifestyle intervention, on the basis of health education, diet control, and proper exercise, while the observation group was additionally given metformin hydrochloride tablets orally. The course of treatment was 24 weeks in both groups. The changes of BMI, Homeostatic Model Assessment of Insulin Resistance (HOMA-IR), blood glucose, blood lipid and inflammatory factors were compared between the two groups before and after 24 weeks of treatment. **Results** The differences of BMI, HOMA-IR, fasting plasma glucose (FPG), and glycosylated hemoglobin (HbA1c) before and after treatment in the observation group were higher than those in the control group ($P < 0.05$). The differences of high-density lipoprotein cholesterol (HDL-C), low-density lipoprotein cholesterol (LDL-C), total cholesterol (TC) and

收稿日期: 2020-07-17

* 基金项目: 2018年温州市基础性科研项目 (No: Y20180561)

triglyceride (TG) in the observation group before and after treatment were higher than those in the control group as well ($P < 0.05$). In addition, the differences of C-reactive protein (CRP) and tumor necrosis factor- α (TNF- α) before and after treatment in the observation group were higher than those in the control group ($P < 0.05$). **Conclusions** Metformin has a good effect in the treatment of metabolic syndrome induced by olanzapine in schizophrenia patients, playing roles in reducing BMI, improving dyslipidemia and ameliorating inflammatory reaction.

Keywords : metformin; olanzapine; schizophrenia; metabolic syndrome; inflammatory factors; body mass index; glucose metabolism; lipid metabolism

精神分裂症是临床常见的重性精神疾病之一,发病率约为1%,与健康人群相比,精神分裂症患者伴随躯体疾病的发生率及死亡率明显升高^[1]。精神分裂症患者平均寿命比健康人少15~20年,代谢性疾病如糖尿病等是主要原因之一^[2]。体重增加、肥胖、代谢综合征(metabolic syndrome, MS)、糖尿病等代谢性疾病并发症是非典型抗精神病药物常见的副作用^[3-4]。奥氮平在众多非典型抗精神病药中有明显的疗效优势,但极易导致肥胖、代谢紊乱,还会降低精神分裂症患者的治疗依从性,加重患者病耻感,影响生活质量^[5]。二甲双胍作为最常用的降血糖药物之一,能改善血脂紊乱,降低胰岛素抵抗、瘦素抵抗^[6]。因此,本文研究旨在探讨二甲双胍治疗奥氮平致精神分裂症患者MS过程中炎症因子的变化及对体重指数(body mass index, BMI)和糖脂代谢的影响。

1 资料与方法

1.1 病例资料

选取2017年1月—2020年1月温州医科大学附属康宁医院收治的精神分裂症患者100例。依据《中国精神疾病分裂与诊断标准》^[7]中关于精神分裂症的诊断标准和《中国2型糖尿病防治指南(2013年版)》^[8]代谢综合征诊断标准,将符合以下 ≥ 3 项的患者诊断为MS:①肥胖: BMI ≥ 25.0 kg/m²;②血脂紊乱:空腹高密度脂蛋白(high density lipoprotein, HDL) < 0.9 mmol/L(男性)或 < 1.0 mmol/L(女性)和或甘油三酯(Triglyceride, TG) ≥ 1.7 mmol/L;③血压升高:收缩压/舒张压 $\geq 140/90$ mmHg;④高血糖:空腹血浆葡萄糖(fasting plasma glucose, FPG) ≥ 6.1 mmol/L。按照随机数字表法分为观察组与对照组,每组50例。观察组男性27例,女性23例;年龄19~53岁,平均(38.74 \pm 6.51)岁;病程(3.42 \pm 0.87)年;受教育程度:初中及以下16例,

高中及以上34例。对照组男性28例,女性22例;年龄18~55岁,平均(39.20 \pm 5.83)岁;病程(3.50 \pm 0.64)年;受教育程度:初中及以下15例,高中及以上35例。两组一般情况比较,差异无统计学意义($P > 0.05$),具有可比性。

1.2 纳入标准、排除标准及脱落标准

1.2.1 纳入标准 ①符合精神分裂症和MS诊断标准;②首次接受奥氮平治疗,且治疗时间 ≥ 6 个月;③年龄 ≥ 18 岁;④精神症状相对稳定、阳性和阴性精神症状评定量表(positive and negative syndrome scale, PANSS)总分 ≤ 60 分;⑤患者家属知情同意。

1.2.2 排除标准 ①近1个月存在创伤、手术、急慢性感染史者;②近1个月内使用过对脂糖代谢和体重有明显影响的药物(如抗组胺药、激素等);③严重自身免疫性疾病、心脑血管病变者;④二甲双胍禁忌证者,如严重肝、肾功能不全等;⑤妊娠或哺乳期妇女。

1.2.3 脱落标准 ①治疗依从性差;②中途由于各种原因退出治疗者。

1.3 治疗方法

两组患者维持原有奥氮平治疗方案,初始剂量为5 mg/d,根据患者症状和病情增加剂量,最大剂量 ≤ 30 mg/d。两组患者奥氮平用药剂量无明显差异,同时合理增加运动量、督促饮食控制,进行生活方式干预及健康教育。观察组在此基础上口服盐酸二甲双胍片(北京中新药业股份有限公司,规格:0.25 g,国药准字:H13020586),起始剂量为250 mg/次,2次/d,第5天起调整为500 mg/次,2次/d。两组治疗时间均为24周。

1.4 观察指标

1.4.1 BMI和稳态胰岛素评价指数(homeostasis modeall assessment of insulin resistance, HOMA-IR) 观察两组治疗前和治疗24周BMI和HOMA-IR的变化,测量身高及空腹时体重,计算BMI;采用内稳

态模型评估 HOMA-IR, $HOMA-IR = FPG \times \text{空腹胰岛素} / 22.5$ 。

1.4.2 血糖指标 观察两组治疗前和治疗 24 周血糖变化, 患者空腹 10 h 以上, 次日晨起抽取静脉血, 3 000 r/min 离心 10 min, 离心半径 15 cm, 测定 FPG 和糖化血红蛋白 (glycosylated hemoglobin, HbA1c)。

1.4.3 血脂指标 观察两组治疗前与治疗 24 周血脂变化, 患者空腹 10 h 以上, 次日晨起抽取静脉血, 3 000 r/min 离心 10 min, 离心半径 15 cm, 取上清液血清标本, 采用 7600 型全自动生化分析仪 (日本日立公司) 及配套试剂盒测定血脂四项水平。

1.4.4 炎症因子 观察两组治疗前与治疗 24 周炎症因子的变化, 患者空腹 10 h 以上, 次日晨起抽取静脉血, 3 000 r/min 离心 10 min, 离心半径 15 cm, 取上清液血清标本, 采用酶联免疫吸附法测定 C 反应蛋白 (C-reactive protein, CRP) 和肿瘤坏死因子- α (tumor necrosis factor- α , TNF- α) 水平。采用美国 Bio-Rad 公司 Beckman 酶标仪测定 CRP 和 TNF- α , 试剂盒均来自于上海通蔚生物科技有限公司。

1.5 统计学方法

数据分析采用 SPSS22.0 统计软件。计量资料以均数 \pm 标准差 ($\bar{x} \pm s$) 表示, 比较用 t 检验, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组 BMI、HOMA-IR 的变化

两组治疗前后 BMI、HOMA-IR 的差值比较, 经 t 检验, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$), 观察组高于对照组。见表 1。

表 1 两组治疗前后 BMI、HOMA-IR 的差值比较
($n=50, \bar{x} \pm s$)

组别	BMI/(kg/m ²)	HOMA-IR
观察组	1.78 \pm 0.43	0.40 \pm 0.06
对照组	0.24 \pm 0.06	0.02 \pm 0.01
t 值	25.081	44.174
P 值	0.000	0.000

2.2 两组血糖变化

两组治疗前后 FPG 和 HbA1c 的差值比较, 经 t 检验, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$), 观察组高于对照组。见表 2。

表 2 两组治疗前后血糖的差值比较 ($n=50, \bar{x} \pm s$)

组别	FPG/(mmol/L)	HbA1c/%
观察组	1.54 \pm 0.68	2.07 \pm 0.72
对照组	0.06 \pm 0.02	0.04 \pm 0.01
t 值	15.383	19.935
P 值	0.000	0.000

2.3 两组血脂指标变化

两组治疗前后高密度脂蛋白胆固醇 (high density lipoprotein cholesterol, HDL-C)、低密度脂蛋白胆固醇 (low density lipoprotein cholesterol, LDL-C)、总胆固醇 (total cholesterol, TC) 和 TG 的差值比较, 经 t 检验, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$), 观察组高于对照组。见表 3。

表 3 两组治疗前后血脂指标的差值比较
($n=50, \text{mmol/L}, \bar{x} \pm s$)

组别	HDL-C	LDL-C	TC	TG
观察组	0.28 \pm 0.05	0.36 \pm 0.12	0.35 \pm 0.08	0.38 \pm 0.06
对照组	0.02 \pm 0.01	0.03 \pm 0.02	0.03 \pm 0.01	0.04 \pm 0.02
t 值	36.056	19.181	28.066	38.013
P 值	0.000	0.000	0.000	0.000

2.4 两组炎症因子变化比较

两组治疗前后血清 CRP 和 TNF- α 水平的差值比较, 经 t 检验, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$), 观察组高于对照组。见表 4。

表 4 两组治疗前后炎症因子的差值比较 ($n=50, \bar{x} \pm s$)

组别	CRP/(mmol/L)	TNF- α /($\mu\text{g/L}$)
观察组	3.12 \pm 0.89	0.39 \pm 0.07
对照组	0.17 \pm 0.05	0.05 \pm 0.01
t 值	23.401	34.000
P 值	0.000	0.000

3 讨论

精神分裂症发病原因和病情较为复杂, 常表现为意志行为障碍、情感障碍、幻觉、思维联想障碍^[9]。精神分裂症病情通常反复发作, 并且病程不愈, 容易伴发失眠、抑郁症状, 甚至可能出现自杀行为^[10]。奥氮平适用于治疗精神分裂症, 药物能够达到中枢神经系统, 且疗效明显, 锥体体系

不良反应少,但其作为非典型抗精神病药物容易引起MS^[11-14]。MS是一组以肥胖、高血糖(糖尿病或糖调节受损)、血脂异常(高甘油三酯血症和或低高密度脂蛋白血症)及高血压等聚集发病,严重影响机体健康的临床征候群,是一组在代谢上相互关联的危险因素^[15-19]。肥胖导致的全身慢性炎症是MS的一个重要发病机制。

二甲双胍作为肝脏胰岛素增敏剂,能预防和控制多种代谢紊乱^[20]。研究报道,二甲双胍能够安全、有效地改善奥氮平所致的胰岛素抵抗、脂代谢紊乱和体重增加等MS组分^[21]。药理研究表明,二甲双胍主要通过活化AMPK参与脂质代谢过程,调节如脂肪酸合成及氧化等过程,从而降低TG水平;同时,二甲双胍还对胆固醇的生物合成及储存过程有一定的影响,可增加HDL-C,降低LDL-C水平^[22-23]。本研究结果表明,观察组治疗前后BMI和HOMA-IR的差值高于对照组,提示二甲双胍可降低BMI及改善胰岛素抵抗;观察组治疗前后FPG和HbA1c的差值高于对照组,提示二甲双胍可改善血糖代谢紊乱;观察组治疗前后HDL-C、LDL-C、TC、TG的差值高于对照组,提示二甲双胍可改善患者血脂代谢紊乱。

炎症因子如CRP、TNF- α 介导的慢性炎症,与一系列的代谢性疾病,如血脂紊乱、高血压、2型糖尿病及动脉粥样硬化等的发生机制密切相关^[24]。CRP作为一种急性时相蛋白,是非特异性反映全身性炎症反应及其严重程度的标志物之一。当机体发生急性损伤或处于炎症状态时,机体组织因受到刺激,由肝脏反应性地产生CRP。血浆CRP水平上升可促进巨噬细胞转移抑制因子,其可诱导TNF- α 的产生,两者共同调节胰岛素;当调节紊乱时,可导致胰岛素抵抗,而胰岛素抵抗为MS的临床特征之一^[25-26]。本研究结果表明,观察组治疗前后血清CRP和TNF- α 的差值高于对照组,说明二甲双胍可通过降低血清CRP和TNF- α 水平而发挥抗炎作用。

综上所述,二甲双胍治疗奥氮平致精神分裂症患者MS效果良好,可降低BMI,改善血脂代谢紊乱,减轻炎症反应。本研究仍存在一些不足,缺乏多中心、多样本的深入研究,还需在后续研究中增加样本量、延长观察时间和增加观察指标,

为临床提供可靠的参考价值。

参 考 文 献 :

- [1] 张文润,鲁文慧,刘万普.河北省沧州市严重精神障碍患病情况的流行病学调查[J].中华神经医学杂志,2017,16(1):78-81.
- [2] WADE M, KARL W, SAM H, et al. Strategies to counter antipsychotic-associated weight gain in patients with schizophrenia[J]. Expert Opinion on Drug Safety, 2019, 18(12): 1149-1160.
- [3] ADHIKARI B M, HONG L E, SAMPATH H, et al. Functional network connectivity impairments and core cognitive deficits in schizophrenia[J]. Human Brain Mapping, 2019, 40(16): 4593-4605.
- [4] 白凤凤,杨建立,李涛,等.精神分裂症伴发代谢综合征患者的认知功能特点[J].中国慢性病预防与控制,2016,24(12): 918-920.
- [5] 刘赞.温胆汤加减治疗奥氮平所致代谢综合征[J].吉林中医药,2018,38(5): 540-544.
- [6] 严小宏,卢勇. DPP-4抑制剂联合二甲双胍对2型糖尿病合并代谢综合征患者糖脂代谢、微炎症状态的影响[J].海南医学院学报,2017,23(19): 2623-2626.
- [7] 中华医学会精神科分会编,中国精神障碍分类与诊断标准[M].第3版,济南:山东科学技术出版社,2001: 75-76.
- [8] 中华医学会糖尿病学分会.中国2型糖尿病防治指南(2013年版)[J].中国医学前沿杂志(电子版),2015,12(3): 26-89.
- [9] SIMONA T, DIANA I, ANA V. Paranoid schizophrenia from a philosophical perspective[J]. Open Journal of Social Sciences, 2019, 7(12): 362-374.
- [10] KATHARINA N E, BJØRN R R, BJØRN L, et al. Increased prevalence of psychopathy and childhood trauma in homicide offenders with schizophrenia compared to nonviolent individuals with schizophrenia[J]. Nordic Journal of Psychiatry, 2019, 73(8): 501-508.
- [11] 张云飞,马长林,彭晓晔.奥氮平与利培酮在精神分裂症治疗中疗效差异分析[J].临床药物治疗杂志,2018,16(12): 34-37.
- [12] 朱桂东,宋清海,徐伟杰,等.齐拉西酮联合奥氮平对老年难治性精神分裂症患者症状及血清瘦素和脑源性神经营养因子水平的影响[J].中国慢性病预防与控制,2019,27(3): 219-222.
- [13] 刘曼,胡杨,万姝.奥氮平与喹硫平联合治疗对精神分裂症的疗效观察[J].西南国防医药,2019,29(5): 538-540.
- [14] 杨玲.六郁汤对奥氮平致精神分裂症患者代谢综合征的改善作用[J].世界中医药,2017,12(12): 2995-2998.
- [15] 王承敏,张坤,刘文平,等.精神分裂症伴发代谢综合征的研究进展[J].中国慢性病预防与控制,2020,28(6): 467-471.
- [16] 刘志伟,夏磊,张雨龙,等.抗精神病药相关代谢综合征的早期症状及生物标志物研究进展[J].国际精神病学杂志,2019,46(4): 577-579.
- [17] 尚翠华,谭云龙,王志仁,等.代谢综合征与精神分裂症患者临床特征的关系[J].中国心理卫生杂志,2018,32(12): 986-987.
- [18] 陈艳,方新宇,汪也微,等.中国汉族人泛醌NADH脱氢酶Fe-S

- 蛋白 1 基因多态性与氯氮平所致代谢综合征的关联研究[J]. 临床精神医学杂志, 2020, 30(2): 77-81.
- [19] 梅轶, 乔屹, 陈妍, 等. 达营片对利培酮所致代谢综合征的预防作用[J]. 上海医药, 2020, 41(15): 27-30.
- [20] 曹义坡, 李颖, 吕晓楠, 等. 利拉鲁肽联合二甲双胍改善老年 2 型糖尿病伴代谢综合征患者代谢参数及颈动脉内膜中层厚度效果分析[J]. 山西医药杂志, 2020, 49(7): 789-792.
- [21] 张坤, 任巧华, 吴韬, 等. 西格列汀联合二甲双胍治疗 2 型糖尿病合并代谢综合征的临床观察[J]. 中国药房, 2016, 27(17): 2364-2366.
- [22] 彭书伟, 朱聪. 盐酸二甲双胍对奥氮平治疗的精神分裂症患者糖脂代谢的影响[J]. 医学临床研究, 2019, 36(12): 2471-2473.
- [23] 康庄, 罗志丹, 张虹, 等. 以二甲双胍、噻唑烷二酮类和胰升糖素样肽 1 类似物组成的三联降糖方案治疗 2 型糖尿病合并代谢综合征的临床对照研究[J]. 中华内分泌代谢杂志, 2019, 35(9): 736-742.
- [24] 姚献虎, 夏磊, 李文正, 等. 精神分裂症患者伴发代谢综合征与超敏 C 反应蛋白水平的相关研究[J]. 中国全科医学, 2020, 23(3): 294-298.
- [25] 何云鹏, 周莉, 李智强. 难治性精神分裂症患者血浆 IL-6、CRP 与其临床表型的关联研究[J]. 精神医学杂志, 2019, 32(5): 348-351.
- [26] 许振强, 王兴隆, 许少卿, 等. TNF- α 与氯氮平致代谢综合征的相关性研究[J]. 齐齐哈尔医学院学报, 2016, 37(14): 1822-1823.
- (童颖丹 编辑)

本文引用格式: 李美花, 张素娟. 二甲双胍治疗奥氮平致精神分裂症患者代谢综合征的疗效观察[J]. 中国现代医学杂志, 2021, 31(2): 82-86.

Cite this article as: LI M H, ZHANG S J. Efficacy of metformin in metabolic syndrome induced by olanzapine in schizophrenia patients[J]. China Journal of Modern Medicine, 2021, 31(2): 82-86.