

DOI: 10.3969/j.issn.1005-8982.2021.12.017
文章编号: 1005-8982 (2021) 12-0087-05

临床研究·论著

血清瘦素/脂联素在首发精神分裂症治疗前后的变化及与疗效的相关性

蒋秀兰, 戴福强, 胡康

(皖北煤电集团总医院 精神科, 安徽 宿州 234000)

摘要: **目的** 探讨血清瘦素/脂联素在首发精神分裂症治疗前后的变化及与疗效的相关性。**方法** 选取2016年1月—2018年12月于皖北煤电集团总医院就诊的首发精神分裂症100例患者作为实验组, 另选择同期健康志愿者50例作为对照组。收集并登记研究对象的一般资料, 包括姓名、年龄、身高、体重、体重指数(BMI)等。患者服用利培酮片进行为期4周的治疗和临床观察。对两组临床资料进行比较。**结果** 观察组治疗后瘦素(LEP)、瘦素和脂联素的比值(L/A)、BMI及腰臀比指数(WHR)较治疗前升高, 脂联素(APN)较治疗前降低($P < 0.05$)。观察组治疗后阳性与阴性症状量表(PANSS)评分较治疗前低($P < 0.05$)。LEP与PANSS评分呈负相关($r = -0.260, P < 0.05$), APN与PANSS呈正相关($r = 0.340, P < 0.05$), L/A与PANSS呈负相关($r = -0.690, P < 0.05$), BMI与WHR呈正相关($r = 0.430, P < 0.05$)。**结论** 首发精神分裂症治疗后L/A较治疗前高, 且与药物疗效呈负相关。

关键词: 精神分裂症; 瘦素; 脂联素

中图分类号: R749.3

文献标识码: A

The change of serum leptin/adiponectin ratio before and after treatment of first-episode schizophrenia and its correlation with treatment response

Xiu-lan Jiang, Fu-qiang Dai, Kang Hu

(Department of Psychiatry, Wanbei Coal-Electricity Group General Hospital, Suzhou, Anhui 234000, China)

Abstract: Objective To investigate the change of serum leptin/adiponectin (L/A) ratio before and after treatment of first-episode schizophrenia and its correlation with treatment response. **Methods** A total of 100 patients with first-episode schizophrenia in our hospital from January 2016 to December 2018 were enrolled as the experimental group, and 50 healthy people during the same period were chosen as the control group. The general information about the selected subjects were collected and registered, including name, age, height, weight, and body mass index (BMI). Patients in the experimental group were treated with risperidone tablets and observed for 4 weeks, and they were tested for serum leptin (LEP) and adiponectin (APN) levels before and after four weeks of the treatment. These indicators of individuals in the control group were also detected on the following day after enrollment. Correlation between L/A ratio and Positive and Negative Syndrome Scale (PANSS) scores was analyzed.

Results After 4 weeks of risperidone treatment, serum LEP level, L/A ratio, BMI and waist-to-hip ratio (WHR) increased, but serum APN level and PANSS scores decreased in the experimental group ($P < 0.05$). Serum LEP level ($r = -0.26, P = 0.009$) and L/A ratio ($r = -0.69, P = 0.000$) were negatively correlated with PANSS scores, while serum APN level was positively correlated with PANSS scores ($r = 0.34, P = 0.015$). Besides, BMI was positively

收稿日期: 2020-12-26

correlated with WHR ($r = 0.43, P = 0.000$). **Conclusions** The serum L/A ratio increases after treatment in patients with first-episode schizophrenia and shows a negative correlation with the efficacy of drug therapy.

Keywords: schizophrenia; leptin; adiponectin

精神分裂症是一种临床症状复杂、可由多种因素引发的重性精神类疾病,患者通常伴随认知功能障碍,严重影响患者及其亲属的生活质量^[1]。此外,由于需长期服用抗精神病类药物,患者并发药源性肥胖、糖尿病及冠状动脉性心脏病的风险大大增加,同时还可引起焦虑、悲观等消极心理情绪。瘦素(LEP)和脂联素(APN)的比值(L/A)最开始应用于评估胰岛素抵抗水平^[2]。后有学者认为LEP和APN参与了脑部能量代谢的调节,并与认知功能、神经退化等密切相关^[3-4]。另有研究表明,精神分裂症患者长期服用的抗精神病类药物如利培酮、氯丙嗪等,对脑部能量代谢具有潜在影响。因此,本研究通过观察患者服用利培酮用于精神分裂症治疗前后血清中LEP、APN及L/A的变化,探析其与精神分裂症病情变化及阳性与阴性症状量表(PANSS)评分的相关性。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选取2016年1月—2018年12月于皖北煤电集团总医院收治的精神分裂症患者100例作为观察组。纳入标准:①参照《精神障碍诊断与统计手册(第5版)》^[5]确诊为精神分裂症;②均为首次发作,且未接受过任何药物治疗;③年龄 ≤ 73 岁;④患者间不存在亲属关系。排除标准:①严重慢性病者;②患有其他类型精神疾病者;③合并恶性肿瘤者。另选择同期健康志愿者50例作为对照组。纳入标准:①无精神类疾病;②无精神类疾病家族遗传史;③年龄20~50岁。观察组男性49例,女性51例,平均年龄(38.52 ± 2.45)岁,平均体重指数(body mass index, BMI) (23.10 ± 1.04) kg/m^2 ;平均腰臀比指数(waist-to-hip ratio, WHR) (0.86 ± 0.06)。对照组男性25例,女性25例;平均年龄(37.17 ± 3.15)岁,平均BMI (22.80 ± 1.21) kg/m^2 ;平均WHR (0.85 ± 0.04)。两组一般资料比较,差异无统计学意义($P > 0.05$),具有可比性。本研究经医院医学伦理委员会批准,研究对象签署知情同意书。

1.2 方法

1.2.1 一般资料 收集研究对象一般资料,包括姓名、年龄、身高、体重、腰围、臀围、受教育年限等,同时计算患者的BMI及WHR。

1.2.2 药物治疗 观察组患者服用利培酮片(西安杨森制药有限公司,规格:1 mg/片)进行治疗,日剂量由主治及以上医师根据病情进行调整,最大日剂量 ≤ 5 mg,治疗4周。若治疗期间患者出现严重副反应,由医师根据具体情况进行处理^[6]。

1.2.3 实验室检测 对照组在入组第2天、观察组在治疗前及治疗4周后的次日,抽取空腹静脉血5 ml,分离血清,于 -20°C 冰箱冷冻保存待用。采用酶联免疫吸附试验检测血清LEP和APN的表达水平,全自动酶联免疫分析仪购自美国Rayto公司,试剂盒购自上海西塘生物有限公司,严格按照试剂盒的说明完成检测,并计算L/A。

1.2.4 疗效评估 观察组患者在治疗前后分别使用PANSS评分。PANSS量表是评测精神分裂症严重程度标准,患者从无症状到极重度症状分为7级,分别对应1~7分。评价标准:①基本痊愈,与治疗前相比,治疗后PANSS评分减分 $\geq 75\%$;②显著进步,减分 $50\% \sim < 75\%$;③进步,减分 $25\% \sim < 50\%$;④无效,减分 $< 25\%$ ^[7]。由2位主治或以上医师进行双盲法评估。

1.3 统计学方法

数据分析采用SPSS 22.0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;相关性分析用Pearson法, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组LEP、APN、L/A、BMI及WHR比较

两组治疗前LEP、APN、L/A、BMI及WHR比较,差异无统计学意义($P > 0.05$)。观察组治疗前后LEP、APN、L/A、BMI及WHR比较,差异有统计学意义($P < 0.05$),治疗后LEP、L/A、BMI及WHR较治疗前升高,APN较治疗前降低。见表1、2。

2.2 观察组治疗前后 PANSS 评分比较

观察组治疗前后 PANSS 评分比较, 差异有统

计学意义 ($P < 0.05$), 治疗后较治疗前低。见表 3。

表 1 两组治疗前 LEP、APN、L/A、BMI 及 WHR 比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	n	LEP/($\mu\text{g/L}$)	APN/(mg/L)	L/A	BMI/(kg/m^2)	WHR
对照组	50	4.35 \pm 1.62	17.21 \pm 1.46	0.25 \pm 0.03	22.8 \pm 1.21	0.85 \pm 0.04
观察组	100	4.53 \pm 1.40	16.99 \pm 1.33	0.26 \pm 0.04	23.1 \pm 1.04	0.86 \pm 0.06
t 值		0.704	0.924	1.715	1.576	1.213
P 值		0.483	0.357	0.089	0.117	0.227

表 2 观察组治疗前后 LEP、APN、L/A、BMI 及 WHR 比较 ($n=100, \bar{x} \pm s$)

时间	LEP/($\mu\text{g/L}$)	APN/(mg/L)	L/A	BMI/(kg/m^2)	WHR
治疗前	4.53 \pm 1.40	16.99 \pm 1.33	0.26 \pm 0.04	23.1 \pm 1.04	0.86 \pm 0.06
治疗后	8.36 \pm 2.03	9.03 \pm 0.65	0.93 \pm 0.14	26.4 \pm 1.78	0.94 \pm 0.11
t 值	15.532	59.521	46.016	14.02	6.385
P 值	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000

表 3 观察组治疗前后 PANSS 评分比较 ($n=100, \bar{x} \pm s$)

时间	阳性症状得分	阴性症状得分	一般病理得分	总分
治疗前	27.32 \pm 6.57	19.76 \pm 3.25	38.24 \pm 3.33	85.32 \pm 9.87
治疗后	13.38 \pm 3.25	12.54 \pm 2.81	23.36 \pm 3.76	49.28 \pm 9.51
t 值	19.023	16.292	29.634	26.295
P 值	0.000	0.000	0.000	0.000

2.3 相关性分析

LEP 与 PANSS 评分呈负相关 ($r = -0.260, P = 0.009$), APN 与 PANSS 呈正相关 ($r = 0.340, P = 0.015$), L/A 与 PANSS 呈负相关 ($r = -0.690, P = 0.000$), BMI 与 WHR 呈正相关 ($r = 0.430, P = 0.000$)。

3 讨论

精神分裂症是精神科常见的疾病, 不仅影响患者的身心健康, 也为患者的家庭和社会造成威胁^[8]。美国食品药品监督管理局数据显示, 长期服用抗精神病类药物会导致 50% 以上的患者体重增加^[9]。其中利培酮、氯丙嗪、氯氮平等作用于脑内多巴胺受体的药物, 在增加体重的同时还可激活 LEP 基因, 从而增加 LEP 分泌。负反馈调节胰岛素脂肪组织信号传导, 同时刺激大脑皮质, 增加能量代谢。然而, 虽然 LEP 分泌增加, 但患者仍较难控制住体重的增长, 提示长期服用该类药物可能产生 LEP 抵抗。同时高 LEP 表达也可影响脑皮质代谢, 能对精

神分裂症患者的认知功能存在潜在影响。

LEP 是由脂肪细胞分泌的因子之一, 可作为调节因子参与机体日常的脂肪和能量代谢, 也可引起精神患者的代谢紊乱。LEP 可以通过多巴胺等递质作用于下丘脑, 调节体重的变化^[10-11]。本研究患者经利培酮治疗后血清中 LEP 水平增高, 这与其他学者的研究结果一致^[4]。这一现象可能与多巴胺受体有关。但是有学者的报道指出血清中 LEP 增加并不能扼制精神分裂症患者体重增长的趋势, 原因是长期服用的患者可能存在 LEP 抵抗^[4]。目前已有研究证明, LEP 可影响大脑的多个区域, 在学习、认知能力等方面起重要作用。李远等^[12]研究提示 LEP 与认知功能呈负相关。本研究中同样显示, LEP 与衡量患者精神状态的 PANSS 评分呈负相关。

APN 是一种特异性脂源性蛋白质, 可与 LEP 联合作用于体内脂肪代谢过程^[13]。国内外多项研究证明其与肥胖症、糖尿病及冠状动脉粥样硬化性心脏病 (冠心病) 等疾病的发生、发展密切相关。

金婷等^[14]和 XU 等^[15]学者研究发现血清中 APN 水平也与神经退化性疾病相关。本研究结果中,精神分裂症患者在治疗4周后,血清中 APN 下降。有学者提出 APN 的低表达与认知功能障碍存在一定的相关性^[12]。

LEP 和 APN 作为重要的脂肪类激素,两者相互作用,维持机体正常代谢。由于两者功能的相关性,国内外有多项研究探析 L/A 在疾病发生、发展中的作用。有研究证明 L/A 对脑卒中患者的预后、2型糖尿病患者、代谢综合症及冠心病等多种疾病中有一定的影响^[16-18]。L/A 越高即机体内炎症反应越严重,会加重内皮细胞的损伤,促进动脉硬化。GORSKA-CIEBIADA 等^[10]在研究糖尿病合并早期认知障碍的患者时提出,LEP 的高表达、APN 低表达与患者的认知功能有相关性。本研究发现治疗后 L/A 较治疗前增高,L/A 与 PANSS 评分呈负相关,且相关性高于血清中 LEP 和 APN 水平。L/A 的增高可能会引起类似于胰岛素抵抗 (insulin resistance, IR) 的炎症反应,IR 水平的升高可能导致机体产生异常代谢,而人脑海马体和下丘脑区存在大量胰岛素受体,因此 IR 将会导致脑部代谢紊乱,进而导致脑神经功能受损。

本文主要存在两点不足:①既往文献报道抗精神病药物对 LEP 的影响受个体差异较大,但受限于单中心研究设计,样本量相对较小,因此结果可能存在偏倚,期待更多学者能够一同开展多中心研究进一步论证二者关联。②抗精神病药物对 LEP 和 APN 的表达影响可能存在剂量依赖关系,而本文缺少对不同剂量患者的亚组分析。深入解析使用抗精神病药物剂量与潜在认知损害的关联,将有助于改进抗精神病药物的治疗方案,为后续研究留下可能的方向。

参 考 文 献 :

- [1] PILLMANN F, MARNEROS A. Longitudinal follow-up in acute and transient psychotic disorders and schizophrenia[J]. *British Journal of Psychiatry the Journal of Mental Science*, 2018, 187(3): 286-288
- [2] SELTHOFER-RELATIC K, RADIĆ R, STUPIN A, et al. Leptin/adiponectin ratio in overweight patients-gender differences[J]. *Diabetes & Vascular Disease Research*, 2018, 15(3): 260-264
- [3] SULTANA R, KATAKI A C, BORTHAKUR B B, et al. Imbalance in leptin-adiponectin levels and leptin receptor expression as chief contributors to triple negative breast cancer progression in northeast India[J]. *Gene*, 2017, 621: 51-58.
- [4] 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.
- [5] 李功迎, 宋思佳, 曹龙飞. 精神障碍诊断与统计手册第5版解读[J]. *中华诊断学电子杂志*, 2014, 2(4): 310-312.
- [6] 费小聪, 陈海支, 杨胜良, 等. 利培酮对首发精神分裂症患者脑源性营养因子的影响[J]. *医药导报*, 2017, 36(10): 1158-1160.
- [7] 白倩. 氨磺必利联合 MECT 对难治性精神分裂症患者 PANSS 评分及生活质量的影响[J]. *现代诊断与治疗*, 2018, 29(16): 43-45.
- [8] FIRTH J, STUBBS B, ROSENBAUM S, et al. Aerobic exercise improves cognitive functioning in people with schizophrenia: a systematic review and meta-analysis[J]. *Schizophr Bull*, 2017, 43(3): 546-556.
- [9] PUANGPETCH A, UNAHARASSAME E, JIRATJINTANA N, et al. Genetic polymorphisms of HTR2C, LEP and LEPR on metabolic syndromes in patients treated with atypical antipsychotic drugs[J]. *Journal of Pharmacy and Pharmacology*, 2018, 70(4): 536-542
- [10] GORSKA-CIEBIADA M, SARYUSZ-WOLSKA M, BORKOWSKA A, et al. Adiponectin, leptin and IL-1 β in elderly diabetic patients with mild cognitive impairment[J]. *Metabolic Brain Disease*, 2016, 31(2): 257-266.
- [11] SANG Y M, WANG L J, MAO H X, et al. The association of short-term memory and cognitive impairment with ghrelin, leptin, and cortisol levels in non-diabetic and diabetic elderly individuals[J]. *Acta Diabetologica*, 2018, 55(4): 1-9.
- [12] 李远, 章秋, 刘安诺, 等. 血清瘦素/脂联素比值与2型糖尿病患者轻度认知功能障碍相关性研究[J]. *中国全科医学*, 2017, 20(8): 928-933.
- [13] HONG R, DONG L Q. Adiponectin signaling and function in insulin target tissues[J]. *Journal of Molecular Cell Biology*, 2016, 8(2): 101-109.
- [14] 金婷, 宋荣蓉, 韩亚. 急性脑卒中患者血清瘦素/脂联素比值与认知损害的关系[J]. *中国急救医学*, 2017, 37(1): 65-68.
- [15] XU Z P, GAN G S, LIU Y M, et al. Adiponectin attenuates streptozotocin-induced tau hyperphosphorylation and cognitive deficits by rescuing PI3K/Akt/GSK-3 β pathway[J]. *Neurochemical Research*, 2017, 43(2): 1-8.
- [16] STERN J, RUTKOWSKI J, SCHERER P. Adiponectin, leptin, and fatty acids in the maintenance of metabolic homeostasis through adipose tissue crosstalk[J]. *Cell Metabolism*, 2016, 23(5): 770-784.
- [17] SINGH P, SHARMA P, SAHAKYAN K R, et al. Differential

effects of leptin on adiponectin expression with weight gain versus obesity[J]. *International Journal of Obesity*, 2016, 40(2): 266-274.

- [18] 王立坤, 武雪亮, 杨占清, 等. 2型糖尿病患者血清抵抗素和瘦素及脂联素水平与颈动脉斑块的相关性研究[J]. *中国临床药理学杂志*, 2017, 33(4): 297-300.

(李科 编辑)

本文引用格式: 蒋秀兰, 戴福强, 胡康. 血清瘦素/脂联素在首发精神分裂症治疗前后的变化及与疗效的相关性[J]. *中国现代医学杂志*, 2021, 31(12): 87-91.

Cite this article as: JIANG X L, DAI F Q, HU K. The change of serum leptin/adiponectin ratio before and after treatment of first-episode schizophrenia and its correlation with treatment response[J]. *China Journal of Modern Medicine*, 2021, 31(12): 87-91.