

• 论 著 •

# 齐拉西酮与利培酮对精神分裂症患者的疗效及其对血糖血脂的影响<sup>\*</sup>

李淇坪<sup>1</sup>, 赵 毅<sup>1</sup>, 李辉腾<sup>2</sup>, 李春阳<sup>1</sup>, 黄再萍<sup>1</sup>, 许环宇<sup>1</sup>, 关洁萍<sup>1</sup>, 肖谭玲<sup>1</sup>, 张金花<sup>1</sup>, 傅展鸿<sup>1</sup>

(1. 佛山市顺德区伍仲珮纪念医院, 广东佛山 528333; 2. 广东同江医院, 广东佛山 528300)

**摘 要:**目的 观察齐拉西酮与利培酮对精神分裂症患者的治疗效果及其对血糖、血脂的影响。方法 将 96 例精神分裂症患者随机分为采用齐拉西酮治疗的齐拉西酮组与采用利培酮治疗的利培酮组, 共治疗 8 周, 于基线水平(治疗前)、治疗第 4 周末和第 8 周末分别对患者的血糖、血脂进行测定。结果 两组治疗前阳性和阴性症状量表(PANSS)阳性症状评分、阴性症状评分比较, 差异无统计学意义( $P>0.05$ )。两组治疗第 4、8 周评分与基线评分比较均显著下降, 差异均有统计学意义( $P<0.05$ ), 而两组间比较差异无统计学意义( $P>0.05$ )。治疗 8 周后, 齐拉西酮组有效率为 91.7%, 利培酮组有效率为 89.6%, 两组间比较差异无统计学意义( $P>0.05$ )。齐拉西酮组治疗后血脂、血糖水平与基线水平比较差异无统计学意义( $P>0.05$ )。利培酮组治疗后血脂、血糖水平增加明显, 与基线水平比较差异有统计学意义( $P<0.05$ )。结论 齐拉西酮与利培酮治疗精神分裂症疗效相当。齐拉西酮对精神分裂症患者的血糖、血脂无明显影响, 而利培酮可升高血糖、血脂, 长期服用需注意其副作用。

**关键词:**齐拉西酮; 利培酮; 血糖; 血脂; 精神分裂症

DOI:10.3969/j.issn.1673-4130.2015.17.007

文献标识码:A

文章编号:1673-4130(2015)17-2471-03

## Comparative study of curative effect and blood glucose and lipid in schizophrenic patients who treated with ziprasidone and risperidone<sup>\*</sup>

Li Qiping<sup>1</sup>, Zhao Ao<sup>1</sup>, Li Huiteng<sup>2</sup>, Li Chunyang<sup>1</sup>, Huang Zai ping<sup>1</sup>, Xu Huanyu<sup>1</sup>,  
Guan Jie ping<sup>1</sup>, Xiao Tanling<sup>1</sup>, Zhang Jinhua<sup>1</sup>, Fu Zhanhong<sup>1</sup>

(1. Shunde Wu Zhongpei Hospital, Foshan, Guangdong 528333, China; 2. Guangdong Tongjiang Hospital, Foshan, Guangdong 528300, China)

**Abstract:** Objective To observe the effects of ziprasidone and risperidone on patients with schizophrenia and their influence on blood glucose and lipids. **Methods** 96 patients with schizophrenic enrolled in the study were randomly divided into two groups, ziprasidone and risperidone group, and both were treated for 8 weeks. Their blood glucose, blood lipid of base line and at the end of the 4th, 8th week were determined respectively. **Results** The positive and negative symptoms scores of the two groups by using Positive and Negative Syndrome Scale(PANSS) before and after treatment were not statistically different( $P>0.05$ ). Compared with the baseline scores, scores at the end of 4th and 8th week in both ziprasidone and risperidone groups significantly decreased( $P<0.05$ ), but there was no statistically significant difference between the two groups( $P>0.05$ ). After 8 weeks' treatment, the effective rate was 91.7% in ziprasidone groups and 89.6% in risperidone group. There were no significant differences between the two groups( $P>0.05$ ). The blood lipids and glucose levels were less increased after ziprasidone treatment, but was not statistically significant( $P>0.05$ ). The blood lipids and glucose levels significantly increased after risperidone treatment( $P<0.05$ ). **Conclusion** Ziprasidone and risperidone had the same effect on schizophrenia. Ziprasidone had no effect on blood glucose and lipids in schizophrenic patients, while risperidone could increase blood glucose and lipids level, we should pay attention to the side effects of long-term use.

**Key words:** ziprasidone; risperidone; blood glucose; blood lipids; schizophrenia

我国精神分裂症终生患病率为 6.55%, 发病率较高。早期、足量、足疗程用药可控制精神分裂症症状, 减少致死率、致残率。但非典型抗精神病药如奥氮平、利培酮等可导致患者体重增加, 给患者带来不良的主观体验, 降低其治疗的依从性, 增加病情复发的风险。利培酮是一种选择性的单胺能拮抗剂, 有刺激下丘脑分泌血清催乳素作用, 可导致溢乳、月经不调、男性乳房发育及性欲下降, 长期使用可导致体重增加<sup>[1]</sup>, 同时利培酮可影响患者血糖、血脂代谢水平<sup>[2-3]</sup>。齐拉西酮为苯并异噻唑基取代的哌嗪类非典型抗精神病药物, 通过 5-HT/<sub>2A</sub>多巴胺作用起效, 与传统抗精神病药物相比, 除可改善阳性症状外, 还可改善阴性症状, 提高认知功能<sup>[4]</sup>。本研究分别使用齐拉西酮与利培酮治疗精神分裂症患者, 发现齐拉西酮对血糖、

血脂影响较小, 现报道如下。

### 1 资料与方法

**1.1 一般资料** 选取 2013 年 1 月至 2014 年 7 月于本院精神科门诊就诊或住院的精神分裂症患者 96 例, 随机分为采用齐拉西酮治疗的齐拉西酮组和利培酮治疗的利培酮组。纳入标准: (1) 精神分裂症诊断需符合 ICD-10 的诊断标准, 阳性和阴性症状量表(PANSS)总分大于或等于 60 分; (2) 住院前未经抗精神病治疗或曾经过抗精神病治疗的患者进行停药 2 周, 进入药物洗脱期; (3) 无神经系统疾病及其他精神疾病; (4) 无肥胖、糖尿病、高血压及其他代谢综合征表现; (5) 无药物或酒精依赖。排除标准: (1) 无法配合治疗及检查者; (2) 入院、门诊检查血脂、血糖、心电图异常, 复查后仍异常者; (3) 妊娠及哺乳

<sup>\*</sup> 基金项目: 佛山市医学类科技攻关项目(2014AB001693)。 作者简介: 李淇坪, 女, 主管检验技师, 主要从事临床生物化学与检验的研究。

期;(4)使用电休克治疗者。齐拉西酮与利培酮治疗组各 48 例,患者年龄最小 16 岁,最大 55 岁,平均(27.8±6.4)岁,男 39 例、女 57 例。

### 1.2 方法

**1.2.1 给药方法** 齐拉西酮(商品名为力复君安)治疗的起始剂量 40 mg/d,逐渐加量,根据病情在两周内加至治疗量(80~160 mg/d),平均(121.11±26.00)mg/d。利培酮(商品名为维思通)治疗的起始剂量为 1 mg/d,逐渐加量,根据病情在两周内加至治疗量(2~6 mg/d),平均(4.11±0.74)mg/d。两组患者均治疗 8 周,研究过程中禁用其他抗精神病药、抗抑郁药、心境稳定剂及抗惊厥药物。

**1.2.2 标本采集** 所有患者于治疗前(基线水平)及治疗第 4、8 周末测量体质量并留取血液标本。血液标本采集:于清晨 7 时抽取空腹肘静脉血 4 mL 用于胆固醇、三酰甘油、低密度脂蛋白、血糖测定。采用美国贝克曼 DXC800 全自动生化分析仪进行检测,所检测的项目均在控。

**1.2.3 量表评定** 所有患者收治后及维持治疗后第 4 周、8 周均行量表评定,治疗前后采用 PANSS 对精神症状和疗效进行评定,PANSS 减分率大于或等于 75%为痊愈,50%~<75%为显著进步,25%~<50%为进步,<25%为无效。

**1.3 统计学处理** 资料统计采用 SPSS13.0 统计软件进行。计量资料以  $\bar{x} \pm s$  表示,两组间比较采用两样本 *t* 检验,治疗后与自身基线水平的比较采用配对 *t* 检验;计数资料的组间比较采用  $\chi^2$  检验,等级资料间的比较采用秩和检验;*P*<0.05 为差异有统计学意义。

## 2 结 果

**2.1 两组患者治疗前后 PANSS 量表评定结果比较** 两组治

疗前 PANSS 阳性症状评分、阴性症状评分,差异无统计学意义(*P*>0.05)。治疗第 4、8 周评分与基线评分比较均下降,差异有统计学意义(*P*<0.05),两组间比较差异无统计学意义(*P*>0.05)。见表 1。

| 表 1 两组治疗前后 PANSS 评分比较(分, $\bar{x} \pm s$ ) |       |            |             |             |
|--------------------------------------------|-------|------------|-------------|-------------|
| 组别                                         | PANSS | 基线水平       | 治疗后第 4 周    | 治疗后第 8 周    |
| 齐拉西酮组                                      | 阳性症状  | 21.05±5.22 | 14.46±4.05* | 10.32±3.64* |
|                                            | 阴性症状  | 20.12±5.43 | 13.30±3.45* | 9.42±3.36*  |
| 利培酮组                                       | 阳性症状  | 20.05±4.94 | 15.05±4.24* | 10.75±4.84* |
|                                            | 阴性症状  | 19.05±4.86 | 12.80±3.75* | 9.02±3.45*  |

\*:*P*<0.05,与同组同 PANSS 症状的基线水平比较。

**2.2 两组疗效比较** 齐拉西酮组痊愈 13 例,显著进步 20 例,进步 11 例,无效 4 例,有效率为 91.7%;利培酮组痊愈 12 例,显著进步 18 例,进步 13 例,无效 5 例,有效率为 89.6%,见表 2。两组间有效率比较差异均无统计学意义(*P*>0.05)。

| 表 2 两组的疗效结果 |          |                |                  |                |                       |
|-------------|----------|----------------|------------------|----------------|-----------------------|
| 组别          | <i>n</i> | 痊愈( <i>n</i> ) | 显著进步( <i>n</i> ) | 进步( <i>n</i> ) | 无效( <i>n</i> ) 有效率(%) |
| 齐拉西酮组       | 48       | 13             | 20               | 11             | 4 91.7                |
| 利培酮组        | 48       | 12             | 18               | 13             | 5 89.6                |

**2.3 两组治疗前后血脂、血糖水平比较** 齐拉西酮组治疗前后血脂、血糖水平比较,差异无统计学意义(*P*>0.05)。利培酮组治疗后血脂、血糖水平较治疗前明显增高,差异有统计学意义(*P*<0.05)。见表 3。

| 表 3 两组治疗前后血糖、血脂比较(mmol/L, $\bar{x} \pm s$ ) |         |            |            |            |            |
|---------------------------------------------|---------|------------|------------|------------|------------|
| 组别                                          | 时间      | 总胆固醇       | 三酰甘油       | 低密度脂蛋白     | 空腹血糖       |
| 齐拉西酮组                                       | 基线水平    | 4.02±0.73  | 1.26±0.36  | 2.14±0.42  | 5.82±1.65  |
|                                             | 治疗后 4 周 | 4.11±0.85  | 1.32±0.28  | 2.18±0.33  | 5.94±1.63  |
|                                             | 治疗后 8 周 | 4.16±0.78  | 1.35±0.34  | 2.23±0.35  | 5.99±1.74  |
| 利培酮组                                        | 基线水平    | 4.08±0.62  | 1.16±0.32  | 2.34±0.55  | 5.56±1.08  |
|                                             | 治疗后 4 周 | 5.23±0.96* | 1.85±0.46* | 2.88±0.62* | 5.95±1.38* |
|                                             | 治疗后 8 周 | 5.56±0.88* | 1.96±0.52* | 2.96±0.74* | 6.44±1.64* |

\*:*P*<0.05,与同组基线水平比较。

## 3 讨 论

精神分裂症药物治疗目前选择齐拉西酮、利培酮、奥氮平、喹硫平作为一线治疗药物。已有的研究表明,抗精神病药物可导致体质量增加及血糖升高、糖耐量异常<sup>[5]</sup>。同时,精神分裂症本身可能是代谢综合征危险因素<sup>[6]</sup>。Weiden 等<sup>[7]</sup>报道,服用抗精神病药后肥胖的精神分裂症患者不能坚持治疗的概率是非肥胖患者的 3 倍。长期应用利培酮可导致患者体质量增长甚至肥胖,肥胖是代谢综合征的决定性危险因素,会增加高血压、糖尿病、冠心病发病率。Wirshing 等<sup>[8]</sup>提出非典型抗精神病药通过拮抗 5-羟色氨酸(5-HT)A1 受体而降低胰腺 β 细胞的反应性,导致胰岛素水平下降和高血糖症。

齐拉西酮是临床的一种非典型的抗精神病药,属于苯丙噻嗪基呱嗪类药,可以有效地改善阴性和阳性症状,有效控制患者激动、抑郁、焦虑症状且副作用小。本研究表明齐拉西酮与利培酮治疗精神分裂症的 PANSS 量表评分及减分率比较无明显差异,疗效相当。但治疗 4 周及 8 周后齐拉西酮对血糖、血脂无明显影响,利培酮可显著升高血糖及血脂水平。齐拉西

酮阻断 5-HT2A/D2 受体的比值在非典型抗精神病药物中最高,同时可激活 5-HT1A,从而导致血糖降低。齐拉西酮能中度阻断 5-HT 和去甲肾上腺素(NE)回收,有减肥药西布曲明样效应,其中阻断 5-HT 回收引起厌食,阻断 NE 回收激动 B3 受体,促进脂肪分解,短期和长期的临床实践证明,齐拉西酮非但不升高血脂,还降低血清总胆固醇和三酰甘油水平<sup>[9]</sup>。

本研究结果提示齐拉西酮与利培酮抗精神分裂症状改善效果相当,但对血糖、血脂无明显影响,值得优先考虑选择使用。利培酮具有明确升高血糖、血脂的副作用,为保证长期应用的安全性需要定期复查血糖、血脂,必要时更改治疗方案。

### 参考文献

[1] Knegtering R,Baselmans P,Castelein S,et al. Predominant role of the 9-hydroxy metabolite of risperidone in elevating blood prolactin levels[J]. Am J Psychiatry,2005,162(5):1010-1012.  
[2] Tschoner A,Engl J,Rettenbacher M,et al. Effects of six second Generation antipsychotics on body weight and(下转第 2475 页)

HLA-DR<sup>-</sup>[2]。为此,笔者采用 CD14<sup>-</sup> CD11b<sup>+</sup> CD33<sup>+</sup> 作为 MDSCs 的标志,检测 MODS 患者外周血 MDSCs 的变化。本研究显示,MODS 组 CD14<sup>-</sup> CD11b<sup>+</sup> CD33<sup>+</sup> 细胞表达高于非 MODS 组和健康对照组( $P<0.05$ ),MODS 死亡组患者外周血 CD14<sup>-</sup> CD11b<sup>+</sup> CD33<sup>+</sup> 表达高于 MODS 生存组患者( $P<0.05$ )。经相关分析,MODS 评分与 MODS 患者外周血 CD14<sup>-</sup> CD11b<sup>+</sup> CD33<sup>+</sup> 细胞表达成正相关性( $P<0.05$ ),表明创伤后并发 MODS 的患者外周血 CD14<sup>-</sup> CD11b<sup>+</sup> CD33<sup>+</sup> 细胞表达明显增高,提示它们在创伤后免疫功能障碍中起重要作用。

TNF- $\alpha$  是各种细胞因子和炎性介质失控性释放前产生的关键性细胞因子,被认为是细胞因子爆发中心,能促进多种因子的释放[16]。IL-10 是由多种细胞(主要以 T 淋巴细胞)产生的炎症抑制因子,其作用是抑制炎症反应。IL-10 可以通过抑制单核巨噬细胞的抗原递呈、细胞活化及继发的细胞免疫应答,抑制单核细胞本身的黏附作用及其介导的黏附反应,抑制活化的单核细胞分泌 IL-1、IL-6、TNF- $\alpha$  等炎症促进因子,发挥其抑制炎症反应的作用[17]。本研究显示,MODS 组血清 TNF- $\alpha$ 、IL-10 浓度明显高于非 MODS 组和健康对照组,MODS 死亡组患者血清 TNF- $\alpha$ 、IL-10 浓度高于 MODS 生存组患者( $P<0.05$ )。经相关分析,TNF- $\alpha$  与 MODS 等疾病严重度评分值成正相关,提示血清 TNF- $\alpha$ 、IL-10 水平可反映 MODS 患者的病情严重程度和预后。Logistic 回归分析显示,严重创伤、严重感染和器官衰竭个数均是影响患者外周血 CD14<sup>-</sup> CD11b<sup>+</sup> CD33<sup>+</sup> 细胞表达的危险因素。

综上所述,创伤后并发 MODS 可导致外周血 MDSCs、IL-10、TNF- $\alpha$  水平发生变化,其变化与 MODS 病情发展和患者预后密切相关,因此动态监测它们的变化对 MODS 的发生、发展及病情转归具有一定预警作用。临床在早期据此适度地应用相关抑制剂,阻止炎症介质的大量表达和释放,对于防止 MODS 的发生是一种新的治疗途径。

参考文献

[1] 沈其猷,李培,刘彪,等. 创伤后 MODS 危险因素分析[J]. 中华创伤杂志,2007,23(7):531-534.

[2] 魏明,付事铭,张俊峰,等. 创伤合并多器官功能障碍综合征患者血清 LTB4 和 LPS 的变化[J]. 中华创伤杂志,2010,26(4):331-333.

[3] 魏明,涂玲,梁颖红,等. p38MAPK 和 COX-2mRNA 在创伤后多器官功能障碍综合征患者外周血中的表达[J]. 中华急诊医学杂志,2011,20(6):593-596.

[4] Annane D,Bellissant E,Cavaillon JM. Septic shock[J]. Lancet,

2005,365(9453):63-78

[5] Gabrilovich DI,Nagaraj S. Myeloid-derived suppressor cells as regulators of the immune system[J]. Nat Rev Immunol,2009,9(3):162-174.

[6] Ostrand-Rosenberg S,Sinha P. Myeloid-derived suppressor cells: linking inflammation and Cancer[J]. J Immunol,2009,182(8):4499-4506.

[7] Nagaraj S,Gabrilovich DI. Tumor escape mechanism governed by myeloid-derived suppressor cells[J]. Cancer Res,2008,68(8):2561-2563.

[8] Makarenkova VP,Bansal V,Matta BM,et al. CD11b<sup>+</sup>/Gr-1<sup>+</sup> myeloid suppressor cells cause T cell dysfunction after traumatic stress[J]. J Immunol,2006,176(4):2085-2094.

[9] Delano MJ,Scumpia PO,Weinstein JS,et al. MyD88-dependent expansion of an immature GR-1(+)CD11b(+) population induces T cell suppression and Th2 polarization in sepsis[J]. J Exp Med,2007,204(6):1463-1474.

[10] 王今达,王宝恩. 多器官功能障碍综合征(MODS)病情分期诊断及严重程度评分标准[J]. 中国危重病急救医学,1995,7(6):346-347.

[11] Anonymous. American College of Chest Physicians/Society of Critical Care Medicine Consensus Conference: definitions for sepsis and organ failure and guidelines for the use of innovative therapies in sepsis[J]. Crit Care Med,1992,20(6):864-874.

[12] Dellinger RP,Carlet JM,Masur H,et al. Surviving sepsis campaign guidelines for management of severe sepsis and septic shock[J]. Crit Care Med,2004,30(4):536-555.

[13] Almand B,Clark JI,Nikitina E,et al. Increased production of immature myeloid cells in cancer patients;a mechanism of immunosuppression in cancer[J]. J Immunol,2001,166(1):678-689.

[14] Simkova V,Baumgart K,Radermacher P,et al. Year in review 2006;Critical Care-ultiple organ failure,sepsis,and shock[J]. Crit Care,2007,11(4):221.

[15] Nonaka K,Saio M,Suwa T,et al. Skewing the Th cell phenotype toward Th1 alters the maturation of tumor-infiltrating mononuclear phagocytes[J]. J Leukoc Biol,2008,84(3):679-688.

[16] Mizuno Y,Ohama E,Hirato J,et al. Nestin immunoreactivity of Purkinje cells in Creutzfeldt-Jakob disease[J]. J Neurol Sci,2006,246(1/2):131-137.

[17] 李冠兰,刘先哲. 基质金属蛋白酶与 MODS 的研究进展. 现代生物医学进展,2006,6:115-119.

(收稿日期:2015-03-22)

(上接第 2472 页)

metabolism-risk assessment and results from a prospective study[J]. Pharmacopsychiatry,2009,42(1):29-34.

[3] 崔开艳,刘兰芬,杨丽敏. 齐拉西酮与利培酮对精神分裂症患者泌乳素及体质量、血糖、血脂的影响[J]. 精神医学杂志,2010,23(1):7-9.

[4] Findling RL,Cavuş I,Pappadopulos E,et al. Ziprasidone in adolescents with schizophrenia: results from a placebo-controlled efficacy and long-term open-extension study[J]. J Child Adolesc Psychopharmacol,2013,23(8):531-544.

[5] Taylor DM,Mcaskill R. Atypical antipsychotics and weight gain-a systematic review[J]. Acta Psychiatr Scand,2000,101(6):416-

432.

[6] Ryan MC,Thakore JH. Physical Consequences of schizophrenia and its treatment;the metabolic syndrome[J]. Life Sci,2002,71(3):239-257.

[7] Weiden PJ,Mackell JA,Mcdonnell DD. Obesity as a risk factor for antipsychotic noncompliance[J]. Schizophr Res,2004,66(1):51-57.

[8] Wirshing DA,Spellberg BJ,Erhart SM,et al. Novel antipsychotics and new onset diabetes[J]. Biol Psychiatry,1998,44(8):778-783.

[9] 汪春运. 齐哌西酮的精神科应用[J]. 国外医学. 精神病学分册,2005,32(1):40-43.

(收稿日期:2015-04-12)