

· 论 著 ·

# 齐拉西酮和利培酮对精神分裂症患者的疗效及其瘦素、脂联素水平的变化\*

赵 敖<sup>1</sup>, 李洪坪<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>

(1. 广东省佛山市顺德区伍仲珮纪念医院检验科, 广东佛山 528333; 2. 广东同江医院检验科, 广东佛山 528000)

**摘要:**目的 观察齐拉西酮与利培酮对精神分裂症患者治疗效果及其瘦素、脂联素水平的变化。方法 将 80 例精神分裂症患者随机分为齐拉西酮组与利培酮组, 共治疗 8 周, 于基线、治疗后 4、8 周分别对患者行阳性和阴性症状量表(PANSS)评分、体质量指数、瘦素、脂联素行测定, 试验结束后对结果进行统计分析。结果 两组治疗后 4、8 周评分与基线评分比较显著下降, 差异有统计学意义( $P < 0.05$ )。利培酮组治疗后体质量指数、瘦素水平增加明显, 脂联素水平明显下降, 与治疗前基线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体质量、瘦素水平及脂联素水平无明显影响, 利培酮则影响明显, 长期服用需注意其不良反应。

**关键词:**齐拉西酮; 利培酮; 瘦素; 脂联素; 精神分裂症

DOI:10.3969/j.issn.1673-4130.2016.04.031

文献标识码:A

文章编号:1673-4130(2016)04-0506-03

## The effect of ziprasidone and risperidone on schizophrenia patients and the change of leptin, adiponectin levels\*

Zhao Ao<sup>1</sup>, Li Hongping<sup>1△</sup>, Li Huiteng<sup>2</sup>, Li Chunyang<sup>1</sup>, Huang Zaiping<sup>1</sup>, Xu Huanyu<sup>1</sup>, Guan Jieping<sup>1</sup>

(1. Department of Clinical Laboratory, Shunde District Wuzhongpei Memorial Hospital of Foshan, Foshan, Guangdong 528333,

China; 2. Department of Clinical Laboratory, Tongjiang Hospital of Guangdong, Foshan, Guangdong 528000, China)

**Abstract: Objective** To observe the effects of ziprasidone and risperidone on schizophrenia patients and the change of serum leptin and adiponectin levels. **Methods** Totally 80 cases of schizophrenia patients were randomly divided into ziprasidone group and risperidone group, which were treated for 8 weeks. Measure the positive and negative symptoms scale (PANSS) score and body weight of that number, leptin and adiponectin at baseline, treatment 4 weeks and 8 weeks respectively for patients, at the end of the experiment, the results for statistical analysis. **Results** Two groups of 4, 8 weeks after treatment scores compared with baseline scores dropped significantly, the difference was statistically significant ( $P < 0.05$ ). Risperidone group after treatment, leptin levels significantly increased body mass index, and adiponectin levels significantly decreased, compared with the baseline before treatment was statistically significant difference ( $P < 0.05$ ). **Conclusion** Ziprasidone and risperidone in treatment of schizophrenia have similar efficacy. Ziprasidone has no significant effect on body weight, leptin and adiponectin levels in treatment of schizophrenia patients. However, risperidone has a significant effect, long-term use should pay attention to the side effects.

**Key words:** ziprasidone; risperidone; leptin; adiponectin; schizophrenia

目前, 国内外研究已表明, 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>[1]</sup>。有研究报道, 服用抗精神病药后肥胖的精神分裂症患者不能坚持治疗是非肥胖患者的 3 倍<sup>[2-3]</sup>。体质量增加尤其是出现超体质量或肥胖时, 会给患者带来不良的主观体验, 降低其治疗的依从性, 造成患者不恰当的中断治疗, 增加病情复发的风险。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, 增加高血压、糖尿病、冠心病发病率。瘦素、脂联素是目前代谢疾病领域研究热点, 瘦素与腹部肥胖密切相关。研究表明, 新型抗精神病药物可导致体质量增加并促进瘦素分泌, 脂联素是一种与胰岛素抵抗密切相关的细胞因子<sup>[4-5]</sup>。本研究通过比较齐拉西酮和利培酮对精神分裂症患者的疗效, 及探讨对精神分裂症患者的体质量、瘦素水平及脂联素水平的影响。

### 1 资料与方法

**1.1 一般资料** 将 2013 年 1 月至 2014 年 7 月在本院精神科

住院、门诊的精神分裂症患者 80 例随机分为齐拉西酮组和利培酮组。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) 无药物及酒精依赖。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) 妊娠及哺乳期。(4) 使用电休克治疗者。齐拉西酮与利培酮组各 40 例, 共 80 例, 其中男性 39 例, 女性 41 例。患者年龄最小 16 岁, 最大 55 岁, 平均(27.8±6.4)岁。

### 1.2 方法

**1.2.1 给药方法** 齐拉西酮组服用齐拉西酮治疗, 起始剂量 40 mg/d, 逐渐加量, 根据病情在 2 周内加至治疗量 80~160 mg/d, 平均(121.11±26.00)mg/d; 利培酮组服用利培酮的起

\* 基金项目: 佛山市医学类科技攻关项目(2014AB001693)。 作者简介: 赵敖, 男, 副主任技师, 主要从事生化免疫研究。 △ 通讯作者, E-mail: 674974300@qq.com。

始剂量为 1 mg/d(商品名:维思通),逐渐加量,根据病情在 2 周内加至治疗量 2~6 mg/d,平均(4.11±0.74)mg/d。每组均治疗 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** 所有患者于基线及治疗第 4、8 周末测量体质量并留取血液标本。血样采集均于清晨 7:00 抽取空腹肘静脉血 4 mL 用于瘦素、脂联素检测。血清瘦素、脂联素测定采用酶联免疫吸附测定(ELISA)法,瘦素试剂盒采用安徽安科生物工程(集团)股份有限公司的产品,脂联素检测试剂盒为北京博蕾德生物科技有限公司产品,检测步骤严格按照说明书进行,经孵育、洗板酶标、再洗板、显色、酶标仪测定等步骤得出结论。并用安图 ADC400 全自动酶免分析仪检测。

**1.2.3 量表评定** 所有患者收治后及维持治疗后 4、8 周均行量表评定,治疗前后采用阳性和阴性症状量表(PANSS)对精神症状和疗效进行评定,PANSS 减分率:≥75%为痊愈,50%~74%为显著进步,25%~49%为进步,小于 25%为无效。

**1.3 统计学处理** 资料统计采用 SPSS13.0 统计软件包进行。计量资料以  $\bar{x} \pm s$  表示,两组间比较采用两样本 *t* 检验,治疗前后自身对照比较采用配对 *t* 检验,计数资料采用  $\chi^2$  检验,等级资料采用秩和检验, $P < 0.05$  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** 两组治疗后 4、8 周评分与基线评分比较显著下降,差异有统计学意义( $P < 0.05$ )。见表 1。

表 1 两组治疗前后 PANSS 评分比较( $\bar{x} \pm s$ )

组别	PANSS	基线(分)	治疗后 4 周(分)	治疗后 8 周(分)
齐拉西酮组	阳性	21.05±5.22	14.46±4.05*	10.32±3.64*
	阴性	20.12±5.43	13.30±3.45*	9.42±3.36*
利培酮组	阳性	20.05±4.94	15.05±4.24*	10.75±4.84*
	阴性	19.05±4.86	12.80±3.75*	9.02±3.45*

\*:  $P < 0.05$ ,与基线评分比较。

表 2 两组治疗前后体质量、瘦素、脂联素水平比较( $\bar{x} \pm s$ )

组别	时间	体质量指数(kg/m <sup>2</sup> )	瘦素(μg/L)	脂联素(mg/L)
齐拉西酮组	基线	22.6±2.4	4.38±0.56	7.85±1.02
	治疗后 4 周	23.2±2.6	4.66±0.63	7.62±0.92
	治疗后 8 周	23.5±2.5	4.85±0.59	7.55±0.83
利培酮组	基线	22.5±2.2	4.26±0.44	7.76±0.98
	治疗后 4 周	24.6±2.7*	6.06±0.86*	5.58±0.76*
	治疗后 8 周	24.9±2.6*	7.38±1.24*	4.86±0.69*

\*:  $P < 0.05$ ,与基线比较。

**2.2 两组疗效比较** 齐拉西酮组痊愈 5 例,显著进步 18 例,进步 13 例,无效 4 例,有效率为 90.0%。利培酮组痊愈 6 例,显著进步 17 例,进步 12 例,无效 5 例,有效率为 87.5%。

**2.3 两组治疗前后体质量、瘦素、脂联素水平比较** 齐拉西酮组治疗后体质量、瘦素水平轻度增加,脂联素水平轻度下降,但差异无统计学意义( $P > 0.05$ )。利培酮组治疗后体质量、瘦素

水平增加明显,脂联素水平明显下降,差异有统计学意义( $P < 0.05$ ),见表 2。

**3 讨 论**

目前研究发现,抗精神病药物可导致肥胖的不良反应,体质量增加尤其是出现超重或肥胖时,会给患者带来不良的主观体验,降低其治疗的依从性,造成患者不恰当的中断治疗,增加病情复发的风险。同时,肥胖也增加了患者同患心脑血管疾病与非胰岛素依赖型糖尿病的概率<sup>[6]</sup>。

瘦素是由脂肪组织或脂肪细胞合成和分泌的氨基酸激素,经脂肪组织分泌进入血液循环与下丘脑瘦素受体结合,通过调节食欲和能量消耗控制体质量<sup>[7]</sup>。Jin 等<sup>[8]</sup>研究报道,使用抗精神病治疗的患者,90%都有血浆瘦素水平升高。蔡旭明等<sup>[9]</sup>研究发现,非典型抗精神病药物可导致胰岛素水平升高,进而促进脂肪组织分泌瘦素。本研究结果提示,齐拉西酮和利培酮组治疗精神分裂症在 PANSS 评分及治疗效果方面差异无统计学意义( $P > 0.05$ ),均能显著改善精神分裂症症状。但利培酮组对患者体质量增长不良反应明显,与基线比较差异有统计学意义( $P < 0.05$ ),同时利培酮组患者瘦素水平升高较齐拉西酮组更显著,脂联素水平下降更明显,提示利培酮组体质量增长与瘦素分泌增高有关。张志珺等<sup>[10]</sup>研究发现经利培酮、氯丙嗪治疗后患者各项体质量指标均较前显著增加,血瘦素明显增加,腹部皮下脂肪变化率与治疗前后血瘦素呈显著负相关,提示利培酮治疗精神分裂症患者可引起腹部脂肪沉积伴瘦素增高,瘦素系统对腹部脂肪增加具有一定控制能力,但已处于失代偿状态。与本研究结果一致。

脂联素是由脂肪组织分泌的一种激素,它能够促进胰岛素受体信号的传导,增加脂肪氧化,降低血脂<sup>[11]</sup>。脂联素是至今发现的唯一与肥胖呈负相关的脂肪细胞因子<sup>[12]</sup>。在结构上,脂联素与Ⅶ型胶原蛋白与睡眠相关的特殊蛋白 C1q 具有同源性。本研究结果提示,利培酮组治疗后脂联素水平较基线水平明显下降。利培酮组治疗后体质量增加可能与脂联素降低有关。

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,但利培酮对体质量增加效果明显,考虑与瘦素、脂联素代谢失衡有关,长期服用利培酮需注意其肥胖不良反应,建议在条件允许的情况下可选用体质量增加较少的齐拉西酮。

**参考文献**

[1] Taylor DM, McAskill R. Atypical antipsychotics and weight gain: a systematic review[J]. Acta Psychiatr Scand, 2000, 10(1): 416-432.

[2] Ryan MC, Thakore JH. Physical consequences of schizophrenia and its treatment: the metabolic syndrome[J]. Life Sci, 2002, 7(1): 239-257.

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

[4] Mc-Neely MJ, Boyko EJ, Weigle DS, et al. Association between baseline plasma leptin levels and subsequent development of diabetes in Japanese Americans[J]. Diabetes Care, 1999, 22(1): 65-67.

[5] Atmaca M, Kuloglu M, Tezcan E, et al. Serum leptin(下转第 510 页)

ng/mL)( $P < 0.05$ ), 表明 PCT 水平较高患者的血培养结果是革兰阴性菌的可能性较大。对常见的 5 种细菌血培养阳性患者 PCT 水平比较, 从高到低排序依次为肺炎克雷伯菌、大肠埃希菌、鲍曼不动杆菌、尿肠球菌、金黄色葡萄球菌, 证明了可以根据 PCT 结果预测感染菌种的可能性。

本回顾性研究根据感染部位的不同将体液培养阳性患者分为 4 组, 分别为胸腔积液培养阳性组、腹腔积液培养阳性组、胆汁培养阳性组、其他体液培养阳性组。4 组体液培养阳性 PCT 水平比较, 从高到低排序依次为腹腔积液培养阳性组、胆汁培养阳性组、胸腔积液培养阳性组、其他体液培养阳性组, 说明不同部位感染的 PCT 水平表现不同, 这可能是由于不同部位易感染细菌不同导致的<sup>[13]</sup>。高水平的 PCT 预示着腹部感染或胆囊感染的可能性更大, 低水平的 PCT 预示着胸部感染或其他部位(如关节腔、脑部等)的可能性较大。

本研究通过 ROC 曲线分析了 PCT 用于早期诊断脓毒血症和重度脓毒血症的可能性。PCT 诊断脓毒血症的灵敏度和特异度分别为 79.6%、61.3%, PCT 诊断重度脓毒血症灵敏度和特异度分别为 91.34%、65.2%, 表明 PCT 对脓毒血症的诊断, 尤其是对重度脓毒血症的诊断具有更高的灵敏度和特异度。严重脓毒血症组 PCT 水平明显高于脓毒血症组, 连续监测患者 PCT 水平的变化, 可能对预测脓毒血症患者病情的进展具有重要意义<sup>[14]</sup>。

综上所述, 根据患者血清 PCT 水平对预测血培养的结果、患者感染部位及菌种具有一定的重要意义。PCT 对于诊断脓毒血症和重度脓毒血症具有较高的灵敏度和特异性, 更重要的是, PCT 检测与血培养相比具有时间短、操作简单等优点, 对脓毒血症及重度脓毒血症的早期诊断具有重要意义, 为患者获得较早抗菌药物干预提供重要依据。

参考文献

[1] Levy MM, Artigas A, Phillips GS, et al. Outcomes of the surviving sepsis campaign in intensive care units in the USA and Europe: a prospective cohort study[J]. *Lancet Infect Dis*, 2012, 12(12): 919-924.

[2] Lever A, Mackenzie I. Sepsis: definition, epidemiology, and diagnosis[J]. *BMJ*, 2007, 335(7625): 879-883.

[3] Clerico A, Plebani M. Biomarkers for sepsis: an unfinished journey

[J]. *Clin Chem Lab Med*, 2013, 51(6): 1135-1138.

[4] Guo SY, Zhou Y, Hu QF, et al. Procalcitonin is a marker of gram-negative bacteremia in patients with sepsis[J]. *Am J Med Sci*, 2015, 349(6): 499-504.

[5] Yu Y, Li XX, Jiang LX, et al. Procalcitonin levels in patients with positive blood culture, positive body fluid culture, sepsis, and severe sepsis: a cross-sectional study[J]. *Infect Dis (Lond)*, 2016, 48(1): 63-69.

[6] Dai X, Fu C, Wang C, et al. The impact of tracheotomy on levels of procalcitonin in patients without sepsis: a prospective study[J]. *Clinics (Sao Paulo)*, 2015, 70(9): 612-617.

[7] Rowland T, Hilliard H, Barlow G. Procalcitonin: potential role in diagnosis and management of sepsis[J]. *Adv Clin Chem*, 2015, 68(10): 71-86.

[8] Christ-Crain M, Müller B. Procalcitonin in bacterial infections—hype, hope, more or less[J]. *Swiss Med Wkly*, 2005, 135(31/32): 451-460.

[9] Naffaa M, Makhoul BF, Tobia A, et al. Procalcitonin and interleukin 6 for predicting blood culture positivity in sepsis[J]. *Am J Emerg Med*, 2014, 32(5): 448-451.

[10] Kasem AJ, Bulloch B, Henry M, et al. Procalcitonin as a marker of bacteremia in children with fever and a central venous catheter presenting to the emergency department[J]. *Pediatr Emerg Care*, 2012, 28(10): 1017-1021.

[11] Wacker C, Prkno A, Brunkhorst FM, et al. Procalcitonin as a diagnostic marker for sepsis: a systematic review and meta-analysis[J]. *Lancet Infect Dis*, 2013, 13(5): 426-435.

[12] Mills GD, Lala HM, Oehley MR, et al. Elevated procalcitonin as a diagnostic marker in meningococcal disease[J]. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*, 2006, 25(8): 501-509.

[13] Choi SH. Predictive performance of serum procalcitonin for the diagnosis of bacterial meningitis after neurosurgery[J]. *Infect Chemother*, 2013, 45(3): 308-314.

[14] Jereb M, Muzlovic I, Hojker S, et al. Predictive value of serum and cerebrospinal fluid procalcitonin levels for the diagnosis of bacterial meningitis[J]. *Infection*, 2001, 29(4): 209-212.

(收稿日期: 2015-11-20)

(上接第 507 页)

and triglyceride levels in patients on treatment with atypical antipsychotics[J]. *J Clin Psychiatry*, 2003, 64(1): 598-560.

[6] Daumit GL, Goff DC, Meyer JM, et al. Antipsychotic effect on estimated 10 year coronary heart disease risk in the CATIE schizophrenia study[J]. *Schizophr Res*, 2008, 105(1): 175-187.

[7] Leibel RL. The role of leptin in the control of body weight[J]. *Nutr Rev*, 2002, 60(10): 15-19.

[8] Jin H, Meyer JM, Mudaliar S, et al. Impact of atypical antipsychotic therapy on leptin, ghrelin, and adiponectin[J]. *Schizophr Res*, 2008, 100(1): 70-78.

[9] 蔡旭明, 阮洪梅, 任季冬, 等. 奥氮平联用利培酮对精神分裂症患者

者糖脂代谢及瘦素影响的临床研究[J]. *四川医学*, 2012, 33(7): 1244-1245.

[10] 张志珺, 姚志剑, 刘文, 等. 利培酮、氯丙嗪致腹部脂肪沉积及其与血瘦素相关性的研究[J]. *中华精神科杂志*, 2004, 37(2): 22-25.

[11] 徐华, 高燕燕. 肥胖与脂联素[J]. *国外医学内科学分册*, 2004, 31(1): 9-11.

[12] Togo T, Kojima K, Shoji M, et al. Serum adiponectin concentrations during treatment with olanzapine or risperidone: a pilot study[J]. *Int Clin Psychopharmacol*, 2004, 19(1): 37-40.

(收稿日期: 2015-11-28)