

二甲双胍对抗精神药物致精神分裂症体质量增长患者的影响

张 宏

(应城市人民医院内分泌风湿科,湖北应城 432400)

摘 要:**目的** 探讨二甲双胍对抗精神药物致精神分裂症体质量增长患者的影响。**方法** 选取 2015 年 2 月至 2017 年 2 月该院收治的精神分裂症患者 86 例作为研究对象,均在使用抗精神药物奥氮平治疗后体质量增长率 $\geq 7\%$,按入院顺序编号后随机分为观察组、对照组各 43 例,观察组给予盐酸二甲双胍片辅助治疗,对照组给予安慰剂,采用阴性症状量表(SANS)、阳性症状量表(SAPS)、阳性和阴性症状评定量表(PANSS)评价两组治疗前后精神症状,测定两组治疗前后空腹血糖(FBG)、餐后 2 h 血糖(2 hPBG)、稳态模型评估胰岛素抵抗指数(HOMA-IR)及总胆固醇(TC)、三酰甘油(TG)水平,记录两组体质量指数(BMI)、肝脏脂肪含量(LFC)及瘦素(LP)、人脂联素(ADPN)变化,并观察不良反应。**结果** 观察组治疗后 SANS 评分(30.19 ± 1.30)分、SAPS 评分(7.24 ± 1.46)分、PANSS 评分(37.22 ± 1.31 分)明显低于对照组,差异有统计学意义($P < 0.05$);治疗后观察组 FBG(4.30 ± 0.45)mmol/L、2 hPBG(6.45 ± 0.48)mmol/L、HOMA-IR(3.58 ± 0.17)、TC(4.01 ± 0.26)mmol/L、TG(1.85 ± 0.16)mmol/L 明显低于对照组,差异有统计学意义($P < 0.05$);治疗后观察组 BMI(21.40 ± 1.87)kg/m²、LFC(16.21 ± 0.23)%、LP(20.12 ± 0.13) μ g/L 明显低于对照组,ADPN 水平(40.49 ± 0.13) μ g/mL 高于对照组,差异有统计学意义($P < 0.05$);观察组不良反应发生率(13.95%)与对照组(6.98%)比较,差异无统计学意义($P > 0.05$)。**结论** 二甲双胍可明显改善抗精神药物致精神分裂症体质量增长患者体脂指标、糖脂代谢水平,减轻胰岛素抵抗与脂肪因子水平,且不会增加不良反应,值得在临床推广应用。

关键词:二甲双胍; 抗精神药物; 精神分裂症; 体质量; 体脂指标

DOI:10.3969/j.issn.1673-4130.2019.06.011

中图法分类号:R749.3

文章编号:1673-4130(2019)06-0683-04

文献标识码:A

Effects of metformin on body-mass gain in patients with schizophrenia induced by antipsychotics

ZHANG Hong

(Department of Rheumatology and Endocrinology, the People's Hospital of Yingcheng, Yingcheng, Hubei 432400, China)

Abstract:**Objective** To explore the effects of metformin on body-mass gain in patients with schizophrenia induced by antipsychotics. **Methods** 86 cases of schizophrenia patients treated in a hospital from February 2015 to February 2017 were selected for the study, and the body-mass gain rates of all the patients were greater than or equal to 7% after treatment of antipsychotics olanzapine. The patients were numbered according to the order of admission and randomly divided into the observation group and the control group with 43 cases in each group, and the observation group was treated with metformin hydrochloride tablets for adjuvant therapy and the control group was given placebo. The Scale for the Assessment of Negative Symptoms (SANS), Scale for the Assessment of Positive Symptoms (SAPS) and the positive and negative symptom rating scale (PANSS) were used to assess the mental symptoms of the two groups before and after treatment, and the levels of fasting blood glucose (FBG), postprandial 2h blood glucose (2 hPBG) homeostasis model assessment of insulin resistance (HOMA-IR), total cholesterol (TC) and triglyceride (TG) were measured before and after treatment between the two groups. The changes of body mass index (BMI), liver fat content (LFC) and leptin (LP) and human adiponectin (ADPN) were recorded and the adverse reactions were observed. **Results** The scores of SANS, SAPS and PANSS were (30.19 ± 1.30)points, (7.24 ± 1.46)points and (37.22 ± 1.31)points in the observation group after treatment, which were significantly lower than those in the control group ($P < 0.05$). After treatment, the levels of FBG, 2 hPBG, HOMA-IR, TC and TG were (4.30 ± 0.45)mmol/L, (6.45 ± 0.48)mmol/L, (3.58 ± 0.17), (4.01 ± 0.26)mmol/L and (1.85 ± 0.16)mmol/L in the observation group, which were significantly lower than those in the control group ($P < 0.05$). After treatment, the levels

作者简介:张宏,男,主治医师,主要从事内分泌风湿病相关研究。

本文引用格式:张宏.二甲双胍对抗精神药物致精神分裂症体质量增长患者的影响[J].国际检验医学杂志,2019,40(6):683-686.

of BMI, LFC and LP were $(21.40 \pm 1.87) \text{ kg/m}^2$, $(16.21 \pm 0.23) \%$ and $(20.12 \pm 0.13) \mu\text{g/L}$, which were significantly lower than those in the control group, while the ADPN level was $(40.49 \pm 0.13) \mu\text{g/mL}$, which was higher than that in the control group ($P < 0.05$). The incidence rates of adverse reactions were 13.95% and 6.98% respectively between observation group and control group, which were not statistically significant ($P > 0.05$). **Conclusion** Metformin can significantly improve body fat indicators and glucose and lipid metabolism, and reduce insulin resistance and adipokines levels without increasing the adverse reactions in the treatment of schizophrenia patients with body-mass gain induced by antipsychotic drugs. Therefore it is worthy of clinical promotion and application.

Key words: metformin; antipsychotic drugs; schizophrenia; body-mass; body fat indicators

精神分裂症为致残率极高的慢性重型精神疾病,抗精神治疗是临床研究热点^[1-2]。非典型抗精神病药物是治疗精神分裂症首选药物,其中奥氮平有起效快、作用小优点,但常会导致体质量显著增加乃至在治疗 6 个月后即出现肥胖及糖脂代谢紊乱^[3]。二甲双胍为双胍类口服降血糖药,可提高胰岛素敏感性而降低血糖^[4]。本文展开双盲试验,分析二甲双胍对抗精神药物致精神分裂症体质量增长患者体脂指标、糖脂代谢及胰岛素抵抗的影响,现将结果报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取 2015 年 2 月至 2017 年 2 月本院收治的精神分裂症患者 86 例作为研究对象,均符合精神分裂症诊断标准^[5],纳入标准:(1)单一服用不变剂量的奥氮平持续 1 个月以上,剂量在 5~20 mg/d;(2)患者精神分裂症状处于缓解期,精神症状相对稳定,同时阳性和阴性症状评定量表(PANSS)评分 < 60 分;(3)称重时发现奥氮平治疗 6 个月后体质量较治疗前增加 $\geq 7\%$,并愿意接受二甲双胍减轻体质量或防止体质量进一步加重的治疗;(4)签署知情同意书。排除标准:(1)合并严重心、肝、肾功能疾病或病毒性肝炎、药物性肝病等肝脏疾病者;(2)治疗过程中出现精神分裂症以外的精神科诊断者;(3)在入组前 2 个月内服用过对体质量、糖脂代谢有显著影响的其他药物;(4)因躯体原因需节食或存在全胃肠外营养、甲状腺功能减退等可能导致脂肪肝的特定疾病者。按入院顺序编号后随机分为观察组、对照组各 43 例,无脱落病例,观察组中男 8 例,女 35 例;年龄 20~36 岁,平均 (28.10 ± 0.45) 岁;精神分裂症病程:4~8 个月,平均 (6.10 ± 0.22) 个月;奥氮平剂量 7~11 mg/d,平均 (9.10 ± 0.13) mg/d,对照组中男 9 例,女 34 例;年龄 21~38 岁,平均 (28.13 ± 0.41) 岁;精神分裂症病程:4~9 个月,平均 (6.12 ± 0.21) 个月;奥氮平剂量 7~10 mg/d,平均 (9.12 ± 0.11) mg/d,两组在性别、年龄、精神分裂症病程、奥氮平剂量等一般资料方面比较差异无统计学意义($P > 0.05$),具有可比性。

1.2 方法 均接受单一奥氮平片(欧兰宁,国药准字 H20010799,生产单位:江苏豪森药业股份有限公司),每片 10 mg 治疗,剂量在干预期保持在 5~20 mg/d 不变,根据随机方案,观察组在入组当晚开始服

用盐酸二甲双胍片(国药准字 H11020908,生产单位:北京双鹤现代医药技术有限责任公司,规格:每片 250 mg)250 mg,次日加量为 250 mg,每天 2 次,早餐、中餐各 1 次;第 5 天加至 250 mg,每天 3 次,早、中、晚餐各 1 次;1 周后增量至 500 mg,每天 2 次,早餐、中餐时各 1 次。对照组安慰剂选用与二甲双胍外形一致的二甲双胍模拟片(内含淀粉),服药时间与服药方法同观察组。两组均治疗 8 周,研究期间均不合并使用其他抗精神病药物,小剂量苯二氮卓类药物、安坦可酌情使用。

1.3 观察指标 (1)应用 PANSS 评价治疗前后精神分裂症状改善情况,PANSS 包括阴性症状量表(SANS)、阳性症状量表(SAPS)、一般精神病理学症状量表具有 3 部分内容,SANS 含 24 个条目,计分由无到严重计 0~5 分,总分为 0~120 分,SAPS 为 SANS 补充,含 34 个条目,计分由无到严重计 0~5 分,满分 0~170 分,PANSS 总计 30 个条目,每个条目有无到严重计 1~7 分,满分 30~210 分,得分越高,精神分裂症状越严重;(2)两组治疗前后糖脂代谢水平比较:采用日立 7060C 全自动生化分析仪(试剂盒由郑州安塞生物科技有限公司提供)测定两组治疗前后空腹血糖(FBG)、餐后 2 h 血糖(2 hPBG)、总胆固醇(TC)和三酰甘油(TG)水平,应用化学发光法检测空腹胰岛素(FINS)及早餐后 2 h 胰岛素(PINS)水平,人胰岛素检测试剂盒购自上海纪宁生物科研有限公司,以稳态模型评估胰岛素抵抗指数(HOMA-IR), $\text{HOMA-IR} = [\text{FINS}(\text{mU/L}) \times \text{FBG}(\text{mmol/L})] / 22.5$;(3)两组治疗前后体质量指数(BMI)、脂肪因子水平比较:记录两组 BMI 变化,根据公式 $\text{BMI} = \text{体质量}(\text{kg}) / \text{身高}^2(\text{m}^2)$ 进行计算,同时取空腹静脉血 3 mL,离心分离得血清后采用酶联免疫吸附试验检测瘦素(LP)、人脂联素(ADPN)水平,试剂盒分别购自上海纪宁酶联科技有限公司、厦门惠嘉生物科技有限公司,肝脏脂肪含量(LFC)采用德国 1.5 T Siemens Magnetom Essenza,以 MRI 正反相位(DGE-MRI)进行测定,分别测定感兴趣区正相位、反相位的信号值强度(S_{IP} 、 S_{OP}), $\text{LFC} = (S_{\text{IP}} - S_{\text{OP}}) / 2S_{\text{IP}} \times 100\%$;(4)观察不良反应,主要包括低血压、头晕、腹痛、乏力等,均由 1 名医生在双盲条件下进行评定。

1.4 统计学处理 采用 SPSS19.0 软件处理数据,计数资料以 % 表示,采取 χ^2 检验,计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,行 t 检验, $P < 0.05$ 表示差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 两组治疗前后精神分裂症症状改善情况比较 治疗前两组 SANS、SAPS、PANSS 评分比较差异无统计学意义 ($P > 0.05$),治疗后两组 SANS、SAPS、PANSS 评分均较同组治疗前下降,而且观察组治疗后 SANS、SAPS、PANSS 评分均明显低于对照组,差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。见表 1。

2.2 两组治疗前后糖脂代谢水平比较 治疗前两组 FBG、2 hPBG、HOMA-IR、TC、TG 水平比较差异无统计学意义 ($P > 0.05$),治疗后观察组 FBG、2 hPBG、HOMA-IR、TC、TG 水平明显低于对照组及同组治疗

前,差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。见表 2。
2.3 两组治疗前后 BMI、脂肪因子水平比较 治疗后观察组 BMI、LFC、LP 明显低于对照组及同组治疗前,观察组 ADPN 较对照组明显增加,差异均有统计学意义 ($P < 0.05$)。见表 3。

表 1 两组治疗前后精神分裂症症状改善情况比较(分)

指标	时间	观察组	对照组	<i>t</i>	<i>P</i>
SANS	治疗前	56.35±1.56	56.30±1.61	0.146	0.884
	治疗后	30.19±1.30	43.34±1.25	47.814	0.000
SAPS	治疗前	22.22±1.05	22.26±1.01	0.180	0.858
	治疗后	7.24±1.46	10.18±1.24	10.065	0.000
PANSS	治疗前	78.23±1.56	78.17±1.63	0.174	0.862
	治疗后	37.22±1.31	53.23±1.25	57.980	0.000

表 2 两组治疗前后糖脂代谢水平比较($\bar{x} \pm s$)

组别	时点	FBG(mmol/L)	2 hPBG(mmol/L)	HOMA-IR	TC(mmol/L)	TG(mmol/L)
观察组	治疗前	5.41±0.46	10.16±1.20	7.60±0.12	4.71±0.48	2.39±0.48
	治疗后	4.30±0.45*#	6.45±0.48*#	3.58±0.17*#	4.01±0.26*#	1.85±0.16*#
对照组	治疗前	5.42±0.44	10.12±1.25	7.64±0.08	4.68±0.51	2.35±0.51
	治疗后	5.12±0.17*	8.42±1.06*	4.36±1.21*	4.43±0.15*	2.10±0.19*

注:与同组治疗前比较,* $P < 0.05$;与对照组同时点比较,# $P < 0.05$

表 3 两组治疗前后 BMI、脂肪因子水平比较($\bar{x} \pm s$)

组别	时点	BMI(kg/m ²)	LFC(%)	LP(μg/L)	ADPN(μg/mL)
观察组	治疗前	24.50±1.36	19.45±0.21	25.18±1.54	31.56±1.68
	治疗后	21.40±1.87*#	16.21±0.23*#	20.12±0.13*#	40.49±0.13*#
对照组	治疗前	24.52±1.32	19.40±0.25	25.15±1.51	31.52±1.71
	治疗后	22.14±1.36*	18.10±0.16*	22.39±0.17*	34.21±0.66*

注:与同组治疗前比较,* $P < 0.05$;与对照组同时点比较,# $P < 0.05$

2.4 两组治疗后不良反应发生率比较 治疗后 2 个月,观察组出现恶心 2 例,头晕 2 例,腹痛、乏力各 1 例,对照组出现低血压 2 例,头晕 1 例,观察组不良反应发生率(13.95%)与对照组(6.98%)比较差异无统计学意义($\chi^2 = 1.117, P > 0.05$)。

3 讨 论

精神分裂症为临床常见病,多在青壮年时期呈亚急性或缓慢起病。近年来,随着人们生活节奏加快及竞争压力增加,该病发病率呈上升趋势,且在治疗期间反复发作,不仅影响患者身心健康,同时也增加家庭经济负担,因此选择有效的方案进行治疗对患者预后有重要意义^[6]。临床研究发现精神分裂症患者应用奥氮平、喹硫平、利培酮等非典型抗精神病药物治疗过程中,可能会导致糖脂代谢异常、体质量增加等,如奥氮平治疗后发生代谢综合征(MS)的风险有显著增高趋势,且高于其他抗精神病药物与典型抗精神病药物,这一现象已成为精神治疗领域重要研究问题^[7]。非典型抗精神病药物致精神分裂症糖脂代谢

紊乱的机制尚未明确,可能与抗精神病药物的药效学机制有关,单胺类神经递质的生理作用被拮抗后会导致食欲增强、镇静过度等不良反应,使其消耗减少,物质储备增多,促进胰岛素抵抗,引起糖脂代谢紊乱,临床可检测到 FBG、2 hPBG、HOMA-IR、TC、TG 增加,而 LFC 是肝脏脂肪沉积程度的衡量指标,LP 则与肥胖关系密切,可与下丘脑食欲中枢 LP 受体结合而发挥抑制摄食、增加能量消耗、抑制脂肪合成作用,ADPN 也是胰岛素敏感性标志物,因此在应用抗精神药物同时,改善精神分裂症患者糖脂代谢等指标也至关重要^[8-9]。二甲双胍为胰岛素增敏剂,可增加周围组织对胰岛素敏感性,促进胰岛素与靶器官的受体结合,增加胰岛素介导的葡萄糖利用率及非胰岛素依赖组织对葡萄糖的利用率,提高葡萄糖总利用率,同时抑制肝糖原异生作用,降低肝糖原输出,抑制肠壁细胞摄取葡萄糖,在受体水平提高外周及胰岛素敏感性,改善胰岛素抵抗状态,此外可明显减少肝脏脂肪累积,降低脂肪对肝脏的损伤,进一步改善胰岛素抵

抗,有利于减轻体质量,对空腹、餐后高血糖也有调节作用,因此可能对使用抗精神药物治疗后体质量增加的精神分裂症患者有较好干预作用^[10-11]。

在精神分裂症症状改善方面,张世应等^[12]在分析二甲双胍联合中药对奥氮平所致精神分裂症患者体质量增加及糖脂代谢紊乱的影响时发现,治疗后两组 PANSS 评分均较同组治疗前明显降低,且治疗组治疗后 PANSS 评分明显高于对照组,本研究结果显示观察组采用二甲双胍辅助治疗后,其 SANS、SAPS、PANSS 评分明显低于对照组及同组治疗前,这与上述研究结果相近,因而辅助应用二甲双胍可提高奥氮平治疗精神分裂症的综合疗效,改善其阳性与阴性症状,有利于预后。在糖脂代谢指标、胰岛素抵抗指标改善方面,周进涛等^[13]在采用二甲双胍缓释片治疗非典型抗精神病药致精神分裂症糖脂代谢紊乱 52 例时发现,治疗组治疗后 FBG、2 hPBG、TC、TG 降低幅度均超过对照组。本研究结果显示,观察组治疗后 FBG、2 hPBG、HOMA-IR、TC、TG 水平明显低于同组治疗前,且观察组治疗后 FBG、2 hPBG、HOMA-IR、TC、TG 水平明显低于对照组,这与上述研究结果相近。因此,二甲双胍能明显改善精神分裂症伴体质量增长患者糖脂代谢水平及胰岛素抵抗状态,可能通过抑制肠道葡萄糖吸收减轻食欲而减少体质量,同时增加周围组织对胰岛素敏感性,增加葡萄糖充分利用率,降低血脂水平及周围血管阻力,增加局部血供与营养交换,继而加速代谢,有利于减轻患者体质量。在体质量及体脂水平方面,本研究结果显示观察组治疗后 BMI、LFC、LP 较对照组明显下降,观察组治疗后 ADPN 高于对照组,这与韩攸村等^[14]的报道结果基本一致,因而二甲双胍对精神分裂症伴体质量增长患者体脂指标有较好改善作用,可能是因为二甲双胍可调节胰岛素抵抗状态,干预脂代谢异常,促进脂肪分解,使 LP 水平降低,ADPN 分泌水平增多,继而减少脂肪堆积,LFC 减少,使血脂代谢平衡恢复,患者体质量明显改善。在不良反应发生方面,韩攸村等^[14]的研究结果显示研究组治疗后恶心、腹泻、恶性心律失常、锥体外系反应发生率与对照组比较差异无统计学意义。本研究结果显示,两组治疗后 2 个月低血压、头晕、腹痛、乏力等不良反应发生率比较也无明显差异,这与上述研究结果相似,因而应用二甲双胍不会明显增加不良反应,安全性尚好。本研究不足之处在于样本量较小,研究结论有待进一步扩大样本量证实。

4 结 论

二甲双胍可明显改善抗精神药物致精神分裂症

体质量增长患者体脂指标、糖脂代谢及胰岛素抵抗,近期内未见明显不良反应,值得在临床推广应用。

参考文献

- [1] 平军娇,杜宝国,蒋廷云,等.丝氨酸消旋酶及 D 构象氨基酸氧化酶与精神分裂症的研究进展[J].国际检验医学杂志,2015,36(18):2713-2715.
- [2] 王丽辉,钟小兵,周宪标,等.富马酸喹硫平联合奥氮平对精神分裂症患者临床病理症状,认知功能及生活质量的影响[J].医学临床研究,2017,34(3):590-592.
- [3] 潘奇,陈方斌,欧阳晖,等.二甲双胍对奥氮平致体重增加的精神分裂症患者血清瘦素水平的影响[J].中国健康心理学杂志,2014,22(6):826-828.
- [4] 曹梅,董莉,李玉雯,等.二甲双胍联合吡格列酮对 2 型糖尿病患者糖脂代谢及胰岛素抵抗的影响[J].医学综述,2016,22(3):554-556.
- [5] 中华医学会精神病学分会.中国精神障碍分类与诊断标准第三版(精神障碍分类)[J].中华精神科杂志,2001,34(3):184-188.
- [6] 侯云跃,陈黎明,范林钰,等.不同抗精神病药物对精神分裂症患者临床疗效和糖脂代谢的影响[J].西部医学,2015,27(6):843-846.
- [7] 刘峥嵘,郑伟,高帅,等.对成人精神分裂症患者使用二甲双胍治疗由氯氮平所致的体重增加:一项 meta 分析[J].上海精神医学,2015,27(6):331-340.
- [8] 张丽萍,杨立夏,陈蓉蓉,等.二甲双胍对奥氮平治疗后增重的精神分裂症患者脂联素的影响及其与体脂变化的相关性[J].中国健康心理学杂志,2015,23(12):1772-1775.
- [9] 汪莉,隋云川,徐乐平,等.二甲双胍对奥氮平致体重增加精神分裂症患者肝脏脂肪含量的影响[J].中华精神科杂志,2016,49(1):36-41.
- [10] 柳光芬.二甲双胍对人绒毛膜癌细胞凋亡的影响[J].国际检验医学杂志,2016,37(23):3280-3282.
- [11] 赵涛,乐静,李传静,等.二甲双胍对 2 型糖尿病胰岛素抵抗患者糖脂代谢及脂肪因子的影响[J].安徽医药,2016,20(7):1382-1385.
- [12] 张世应,张书勤.二甲双胍联合中药对奥氮平所致精神分裂症患者体质量增加及糖脂代谢紊乱的影响[J].现代中西医结合,2016,25(34):3836-3838.
- [13] 周进涛,崔中芹,刘燕朋,等.二甲双胍缓释片治疗非典型抗精神病药致精神分裂症糖脂代谢紊乱的临床研究[J].川北医学院学报,2016,31(1):55-57.
- [14] 韩攸村,贾继敏,黄同旭,等.二甲双胍对精神分裂症合并代谢综合征患者糖脂代谢影响及安全性分析[J].精神医学杂志,2016,29(6):443-447.

(收稿日期:2018-08-11 修回日期:2018-11-16)