

• 临床检验研究论著 •

利培酮和氯氮平治疗精神分裂症疗效评价及其对糖、脂代谢的影响分析

刘洪光,曾志强,王元彬,叶昌斌
(深圳市康宁医院检验科,广东深圳 518020)

摘要:目的 探讨利培酮和氯氮平治疗精神分裂症初诊患者的临床疗效及其对糖脂代谢的影响。方法 94 例精神分裂症初诊患者分为利培酮组和氯氮平组,治疗 8 周后评价临床疗效,测定并比较治疗前后患者总胆固醇(TC)、三酰甘油(TG)、低密度脂蛋白(LDL)、高密度脂蛋白(HDL)、空腹血糖(FBG)、空腹胰岛素(Fins)、胰岛素抵抗指数(IRI)及胰岛素敏感指数(ISI)水平。结果 两组患者治疗总有效率无统计学差异($P>0.05$)。两组患者治疗后血浆 TC、TG、LDL、FBG、Fins、IRI 水平升高, HDL、ISI 水平降低($P<0.05$),氯氮平组 TC、TG、LDL 水平升高幅度、HDL 降低幅度大于利培酮组($P<0.05$)。结论 氯氮平和利培酮对精神分裂症初诊患者临床疗效确切,二者均对患者糖、脂代谢有影响;利培酮对患者脂代谢的影响相对较小,可作为患者临床治疗的首选用药。

关键词:精神分裂症; 利培酮; 氯氮平; 糖代谢; 脂代谢
DOI:10.3969/j.issn.1673-4130.2013.01.014 **文献标识码:**A **文章编号:**1673-4130(2013)01-0033-03

Clinical efficacy of risperidone and clozapine treatment for schizophrenia and the impact on glucose and lipid metabolism
Liu Hongguang, Zeng Zhiqiang, Wang Yuanbin, Ye Changbin
(Clinical Laboratory, Shenzhen Corelle Hospital, Shenzhen, Guangdong 518020, China)

Abstract: **Objective** To investigate the clinical efficacy of risperidone and clozapine for treating patients with first-case schizophrenia and the impact on glucose and lipid metabolism. **Methods** 94 patients with first-case schizophrenia were randomly divided into risperidone group and clozapine group. After treatment of 8 weeks, clinical efficacy was evaluated. The pre-treatment and post-treatment total cholesterol(TC), triacylglycerol(TG), low density lipoprotein(LDL), high density lipoprotein(HDL), fasting blood glucose(FBG) and fasting insulin(Fins), insulin resistance index(IRI), insulin sensitivity index(ISI) levels of the two groups were detected and compared. **Results** The total effective rate of the two groups was with no statistical difference($P>0.05$). After treatment, the plasma TC, TG, LDL, FBG, Fins and IRI levels of two groups significantly increased, the HDL, ISI levels significantly decreased($P<0.05$), and the increase extent of TC, TG and LDL level and the decrease extent of HDL level of the clozapine group was more obvious than the risperidone group($P<0.05$). **Conclusion** The clinical efficacy of clozapine and risperidone for treating first-case schizophrenia could be exact, both of which might have impact on glucose and lipid metabolism. Risperidone could have relatively weaker affect and could be used as the first choice for treating first-case schizophrenia.

Key words: schizophrenia; risperidone; clozapine; glucose metabolism; lipid metabolism

精神分裂症好发于青壮年,患者一般无意识障碍和明显的智能障碍,多数病程迁延,且有慢性化和致残倾向,约 50% 患者最终出现精神残疾^[1]。精神分裂症的病因和发病机制尚未完全阐明,对其治疗仍以药物保守治疗为主。有研究发现,在神经-内分泌-免疫网络的影响下,精神分裂症患者存在代谢及免疫功能异常^[2]。笔者推测精神分裂症与糖脂代谢及免疫功能可能存在一定的相关性。本研究采用利培酮和氯氮平治疗初诊精神分裂症患者,比较其临床疗效及其对患者糖脂代谢的影响,旨在为确定患者治疗方案提供依据。

1 资料与方法

1.1 一般资料 2009 年 3 月至 2012 年 3 月本院收治的精神分裂症初诊患者 94 例(患者组),均符合《精神病学》相关诊断标准^[3],入院前 1 个月未服用任何抗精神病类药物,临床总体印象量表严重程度(CGI-S)评分不少于 4 分,阳性与阴性症状量表(PANSS)评分不少于 60 分,无其他脏器系统异常,无单纯性肥胖、心脑血管疾病、糖尿病、甲状腺功能减退及肝肾疾病史,患者及家属均签署知情同意书;按随机数字表法分为利培酮组和氯氮平组,两组患者一般资料比较差异无统计学意义($P>0.05$),见表 1。

1.2 方法

1.2.1 患者治疗 利培酮组:口服利培酮(商品名:维思通,西

安杨森;批号:070125422;规格:1 毫克/片),起始剂量为 1 毫克/次、1 次/天,1 周内逐渐加量到 4~6 mg/d。氯氮平组:口服氯氮平(上海医药有限公司信谊制药总厂,批号:080501A;规格:25 毫克/片),起始剂量为 25 毫克/次、2 次/天,早晚服用 1 次,1 周内逐渐加量到 200~400 mg/d,3 次/天,随餐服用。两组疗程均为 8 周,治疗期间禁止摄入高脂肪食物。

表 1 两组患者一般资料比较(n/n 或 $\bar{x} \pm s$)

指标	利培酮组(n=47)	氯氮平组(n=47)
性别(男/女)	27/20	28/19
年龄(岁)	27.51±4.62	26.37±4.74
受教育时间(年)	10.42±2.81	10.84±2.96
病程(月)	12.54±3.54	13.02±4.17
PANSS 评分(分)	97.42±8.87	96.61±7.69
BPRS 评分(分)	55.53±6.25	54.92±5.96

1.2.2 指标检测 于治疗前及治疗第 8 周末采集患者空腹 12 h 肘静脉血 5 mL,离心分离血浆标本用于检测。采用全自动生化仪测定总胆固醇(TC)、三酰甘油(TG)、高密度脂蛋白(HDL)、低密度脂蛋白(LDL)和空腹血糖(FBG)水平。采用电

作者简介:刘洪光,男,主任检验技师,主要从事临床检验医学研究。

化学发光分析仪测定胰岛素(Fins),计算胰岛素敏感指数(ISI)、胰岛素抵抗指数(IRI)。

1.2.3 疗效评价^[4] 临床痊愈: PANSS 减分率不少于 75%;显著进步: PANSS 减分率 50%~74%;好转: PANSS 减分率为 25%~49%;无效: PANSS 减分率小于 25%。临床痊愈、显著进步、好转记为治疗有效。PANSS 减分率=(治疗前 PANSS 总分-治疗 8 周后 PANSS 总分)×100%/(治疗前 PANSS 总分-30)。

1.3 统计学处理 采用 SPSS13.0 统计软件包分析数据。计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,组间比较采用 t 检验;计数资料以百分率表示,组间比较采用 χ^2 检验;显著性检验水准为 $\alpha=0.05$ 。

2 结 果

2.1 临床疗效比较 氯氮平组、利培酮组临床疗效总有效率分别为 91.5%(43/47)、89.4%(42/47),组间比较无统计学差异($\chi^2=0.123, P=0.726$),见表 2。

表 2 两组患者临床疗效比较[n 或 n(%)]

组别	n	临床痊愈	显著进步	好转	无效	总有效率
氯氮平组	47	22(46.8)	16(34.0)	5(10.6)	4(8.5)	43(91.5)
利培酮组	47	19(40.4)	21(44.7)	2(4.3)	5(10.6)	42(89.4)

2.2 治疗前后血脂水平比较 两组患者治疗后血浆 TC、TG、LDL 水平升高、HDL 水平降低($P<0.05$);与利培酮组患者治疗后血脂水平比较,氯氮平组血浆 TC、TG、LDL 水平升高、HDL 水平降低(t 值分别 2.221、2.544、2.928、3.699, P 值均小于 0.05),见表 3。

表 3 治疗前后患者血脂水平比较($\bar{x} \pm s$, mmol/L)*

组别		TC	TG	HDL	LDL
氯氮平组($n=47$)	治疗前	4.27±1.40	0.97±0.31	1.69±0.52	2.13±0.73
	治疗后	6.14±2.01	1.75±0.56	1.02±0.31	3.67±1.27
利培酮组($n=47$)	治疗前	4.26±1.40	0.95±0.30	1.67±0.51	2.17±0.75
	治疗后	5.28±1.73	1.48±0.47	1.23±0.38	2.81±0.97

*: 氯氮平组治疗前后 TC、TG、HDL、LDL 比较, t 值分别为 5.228、8.419、7.563、7.215, P 值均小于 0.05;利培酮组治疗前后 TC、TG、HDL、LDL 比较, t 值分别为 3.144、6.508、4.727、3.584, P 值均小于 0.05。

2.3 治疗前后 FBG 和胰岛素指标水平比较 两组患者治疗后 FBG、Fins 以 IRI 水平升高、ISI 水平下降($P<0.05$);治疗前后 FBG 和胰岛素指标检测组间比较无统计学差异($P>0.05$),见表 4。

表 4 治疗前后患者 FBG 和胰岛素指标水平比较($\bar{x} \pm s$)*

组别		FBG (mmol/L)	Fins (mIU/L)	IRI	ISI
氯氮平组($n=47$)	治疗前	4.27±1.40	7.21±2.29	1.57±0.53	-2.43±0.76
	治疗后	5.75±1.89	9.49±3.01	1.97±0.67	-2.91±0.91
利培酮组($n=47$)	治疗前	4.32±1.42	7.18±2.28	1.51±0.51	-2.37±0.74
	治疗后	4.86±1.59	9.76±3.10	2.12±0.72	-2.84±0.89

*: 氯氮平组治疗前后 FBG、Fins、IRI、ISI 比较, t 值分别为 4.321、4.131、3.211、2.778, P 值均小于 0.05;利培酮组治疗前后 FBG、Fins、IRI、ISI 比较, t 值分别为 1.736、4.598、4.740、2.787, P 值均小于 0.05。

3 讨 论

精神分裂症的病因及发病机制尚未明确,可能与遗传、病

毒感染、环境影响、内分泌代谢紊乱等有关^[5]。有研究发现,早期给予患者有效治疗可很大程度地缓解症状、延缓精神分裂症的发作、改善患者预后和避免复发,因此药物治疗对于精神分裂症初诊患者十分重要^[6]。但也有研究认为,长期服用非典型抗精神分裂症药物可导致患者血糖及血脂代谢紊乱,提示此类药物有可能增加心脑血管疾病、高血压及糖尿病发病风险^[7]。

氯氮平和利培酮属于非典型抗精神分裂症药物,对中枢神经系统的 DA2 受体和 5-HT2 受体具有平衡拮抗作用,对精神分裂症的阳性、阴性症状和认知症状均有效,更能改善患者的认知功能,且不良反应较小,患者耐受性好、依从性好,已广泛应用于精神分裂症的治疗^[8]。氯氮平药理作用特点为 D1、5-HT2 受体阻滞作用比值大于 D2,较强的 D3、D4、5-HT2A、5-HT2C 拮抗作用和抗胆碱及抗肾上腺素作用^[9];不良反应以镇静作用强、嗜睡、便秘、流涎、体质量增加、食欲增强多见,严重的不良反应包括粒细胞缺乏症及继发性感染,严重时可导致患者死亡。氯氮平在国内使用仍较广泛,但国外专家主张慎用^[10]。利培酮对 5-HT2A 受体拮抗作用强,对 D2 受体拮抗作用弱,但仍可保留拮抗 D2 受体的抗精神病作用^[11]。

本研究结果显示,氯氮平和利培酮均能有效改善患者临床症状,且临床疗效比较无统计学差异($P>0.05$),提示二者对精神分裂症初诊患者的疗效相当。氯氮平和利培酮均可导致患者 TC、TG、LDL 水平升高和 HDL 水平下降,提示二者均可导致患者血脂异常,其原因可能在于:氯氮平和利培酮的镇静作用使患者活动减少而睡眠增多,加之药物对视丘脑下部食欲调节中枢的作用,使患者食欲增强,饮食控制不佳,因而患者能量相对过剩而导致体内脂肪储存增加,这也是导致精神分裂症患者肥胖的重要原因之一^[12]。有研究认为此现象与 H1、5-HT2C 及 DA2 受体被阻滞有关^[13]。此外,精神症状被控制后,患者生活规律及饮食均恢复正常,也可导致血脂水平较治疗前升高^[14]。上述研究结论提示对精神分裂症初诊患者尽可能选择镇静作用相对较弱的抗精神病药物,在疾病恢复期需减少脂肪的摄入,加强锻炼,同时监测血脂水平以调整药物剂量和种类,避免因药物治疗而引起的心血管系统不良反应。本研究结果显示,氯氮平组 TC、TG、LDL 水平升高幅度和 HDL 水平降低幅度均大于比利培酮组,说明氯氮平导致患者血脂异常的作用较利培酮更为明显,其原因可能是氯氮平具有更强的去甲肾上腺素拮抗作用和 5-HT 受体拮抗作用,导致脂肪细胞胰岛素受体数目及亲和力发生改变,影响胰岛素对脂类代谢的调节作用,导致脂类代谢异常,最终导致患者血脂异常^[15]。利培酮对血脂代谢的影响作用弱于氯氮平,可能与前者作用谱相对狭窄有关,但其作用仍不容忽视^[16]。

有研究报道,氯氮平治疗可导致精神分裂症患者糖代谢异常,表现为血糖升高,糖耐量降低,引发糖尿病,或使血糖水平控制良好的糖尿病合并精神分裂症患者血糖水平失控,降糖药及胰岛素用量增加,严重时引起酮症酸中毒而威胁生命,其糖代谢异常的发生率明显高于传统抗精神病药物^[17]。本研究结果显示氯氮平和利培酮均可引起患者 FBG、Fins、IRI 水平增高、ISI 水平下降,且二者对患者糖代谢的影响程度相当($P>0.05$),均可增加心脑血管疾病、高血压、糖尿病等发病风险。但这种现象是一过性的(仅与精神分裂症急性期有关)还是持续性的(与精神分裂症疾病本身有关)尚不清楚,且其机制也不完全明确,有待进一步深入研究,以便于对患者的早期干预。

综上所述,氯氮平和利培酮对精神分裂症初诊患者临床疗效确切,但均可导致患者不同程度的糖、脂代谢异常,且利培酮对脂代谢的影响相对较小,可作为初诊患者临床治疗首选用

药。精神分裂症患者临床治疗期间,需定期检测血脂和血糖水平,并采取适当的措施,以确保患者的治疗安全。

参考文献

[1] Tomas K, Carlos ET, Joao RS, et al. Maximum-uncertainty linear discrimination analysis of first-episode schizophrenia subjects[J]. *Psychiatry Res*, 2011, 191(3): 174-181.

[2] Mizuno Y, Bies RR, Remington G, et al. Dopamine D2 receptor occupancy with risperidone or olanzapine during maintenance treatment of schizophrenia; a cross-sectional study[J]. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*, 2012, 37(1): 182-187.

[3] 郝伟. 精神病学[M]. 6 版. 北京: 人民卫生出版社, 2008: 89-91.

[4] 陈立成, 杨瑞明, 姜国柱, 等. PANSS 在罹患精神分裂症罪犯中的试用[J]. *临床心身疾病杂志*, 2007, 13(1): 23-24.

[5] Krakowski MI, Czoisor P, Citrome L. Atypical antipsychotic agents in the treatment of violent patients with schizophrenia and schizoaffective disorder[J]. *Arch Gen Psychiatry*, 2006, 63(6): 622-629.

[6] 徐汉生. 精神分裂症治疗药物的进展和希望[J]. *精神医学杂志*, 2008, 21(1): 1-2.

[7] Rathods SW, Kingdond IN, Weidenp ED, et al. Cognitivebehavioral therapy for medication-resistant schizophrenia; a review[J]. *J Psychiatr Pract*, 2008, 14(1): 32-33.

[8] 汪卫华, 赵汉清, 王焕林, 等. 抗精神病药对代谢的影响比较[J]. *临床精神医学杂志*, 2009, 19(1): 55-57.

[9] 于信兵. 利培酮与氯氮平治疗老年期女性精神分裂症的 60 例对照研究[J]. *中国民康医学*, 2012, 24(5): 1052-1053.

(上接第 32 页)

于结核病患者和健康者,且恶性肿瘤患者胸腔积液 HIF-1 α 水平高于结核病患者($P<0.05$),说明恶性肿瘤患者胸腔积液中 HIF-1 α 呈高水平表达,与张艳霞等^[12]的研究结果一致。HIF-1 α 在恶性胸腔积液中高表达的机制尚不明确,可能与 HIF-1 α 可促进肿瘤血管生成、促进细胞合成代谢、影响细胞周期、抑制细胞凋亡等有关外。HIF-1 α 也可诱导多种肿瘤侵袭和转移相关因子的表达,如尿激酶性纤维蛋白溶酶原激活剂受体(uPAR)、基质金属蛋白酶-2(MMP-2)、自分泌动力因子(AMF)及波形蛋白(VIM)等。这些因子在肿瘤细胞,尤其是上皮源性肿瘤细胞突破基底膜向下浸润转移的过程中发挥着重要作用。

恶性肿瘤侵犯胸膜引起的胸腔积液称为恶性胸腔积液,一旦确诊多为晚期,预后不良,因此早期鉴别胸腔积液的性质极为重要。本研究结果显示 HIF-1 α 在恶性胸腔积液中高表达,但能否作为鉴别良恶性胸腔积液的有效标志物,还有待进一步研究。

参考文献

[1] Shi YH, Bingle L, Gong LH, et al. Basic FGF augment hypoxia induced HIF-1 α expression and VEGF release in T47 D breast cancer cells[J]. *Pathology*, 2007, 39(4): 396-400.

[2] 赵静, 师永红. 缺氧诱导因子-1 及其靶基因在肿瘤进展中的作用[J]. *现代肿瘤医学*, 2010, 18(1): 166-168.

[3] 吴棋, 霍兴华. 以 HIF-1 α 为靶点的抗肿瘤药的研究现状[J]. *齐齐哈尔医学院学报*, 2011, 32(7): 1119-1121.

[4] 张秀琴, 吕喜英, 陈伟红. HIF-1 α 与恶性肿瘤关系研究进展[J]. *临床肺科杂志*, 2010, 15(20): 219-220.

[10] Desiree DD, Aleisha MR, David KB, et al. Clozapine administration ameliorates disrupted long-range synchrony in a neurodevelopmental animal model of schizophrenia[J]. *Schizophr Res*, 2012, 135(1): 112-115.

[11] Hons J, Vasatova M, Cermakova E, et al. Different serine and glycine metabolism in patients with schizophrenia receiving clozapine[J]. *J Psychiatr Res*, 2012, 46(6): 811-818.

[12] Lamiae GB, Frederic R, Bernard A, et al. Does long-acting injectable risperidone make a difference to the real-life treatment of schizophrenia? Results of the Cohort for the General study of Schizophrenia(CGS)[J]. *Schizophr Res*, 2012, 134(2): 187-194.

[13] 栗文靖, 许培扬, 纪志刚. 精神分裂症研究进展[J]. *实用临床医药杂志*, 2011, 15(5): 123-125.

[14] 张忠东, 程灶火. 精神分裂症药物治疗中的肥胖问题[J]. *中国药房*, 2010, 21(46): 4396-4398.

[15] Hwang R, Tiwari AK, Zai CC, et al. Dopamine D4 and D5 receptor gene variant effects on clozapine response in schizophrenia; replication and exploration[J]. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*, 2012, 37(1): 62-75.

[16] Gao S, Hu Z, Cheng J, et al. Impact of catechol-o-methyltransferase polymorphisms on risperidone treatment for schizophrenia and its potential clinical significance[J]. *Clin Biochem*, 2012, 45(10): 787-792.

[17] 康明秀. 奥氮平的精神科临床应用及其不良反应[J]. *精神医学杂志*, 2010, 23(3): 235-237.

(收稿日期: 2012-07-06)

[5] 景绍武. 缺氧诱导因子-1 与肿瘤[J]. *癌变·畸变·突变*, 2011, 23(3): 235-241.

[6] Rezvani HR, Ali N, Serrano-Sanchez M, et al. Loss of epidermal hypoxia-inducible factor-1 α accelerates epidermal aging and affects re-epithelialization in human and mouse[J]. *J Cell Sci*, 2011, 124(24): 4172-4183.

[7] Greenwood KK, Proper SP, Saini Y, et al. Neonatal epithelial hypoxia inducible factor-1 α expression regulates the response of the lung to experimental asthma[J]. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol*, 2012, 302(5): 455-462.

[8] Woo S, Lee BL, Yoon J, et al. Constitutive activation of signal transducers and activators of transcription 3 correlates with better prognosis, cell proliferation and hypoxia-inducible factor-1 α in human gastric cancer[J]. *Pathobiology*, 2011, 78(6): 295-301.

[9] Burrows N, Babur M, Resch J, et al. GDC-0941 inhibits metastatic characteristics of thyroid carcinomas by targeting both the phosphoinositide-3 kinase (PI3K) and hypoxia-inducible factor-1 α (HIF-1 α) pathways[J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2011, 96(12): 1934-1943.

[10] Patton SM, Ponnuru P, Snyder AM, et al. Hypoxia-inducible factor pathway activation in restless legs syndrome patients[J]. *Eur J Neurol*, 2011, 18(11): 1329-1335.

[11] Leung KW, Ng HM, Tang MK, et al. Ginsenoside-Rg1 mediates a hypoxia-independent upregulation of hypoxia-inducible factor-1 α to promote angiogenesis[J]. *Angiogenesis*, 2011, 14(4): 515-522.

[12] 张艳霞, 沈维, 程兴梅, 等. 恶性胸腔积液中 HIF-1 和 iNOS 的表达研究[J]. *中国当代医学*, 2010, 17(1): 49-51.

(收稿日期: 2012-07-09)