

论著·临床研究

女性患者长期服用氯氮平及新型抗精神病药对糖脂代谢的影响*

李振华,高 琼,胥 杰,金伟峰,陈姝子,郭照宇,刘遵建,孙佳琪,方 伟,张 磊,林 萍,朱莉莉[△]
(上海市精神卫生中心检验科,上海 200030)

摘 要:**目的** 观察长期服用氯氮平及新型抗精神病药对女性精神分裂症患者糖脂代谢的影响,为临床用药提供思路以提高临床用药安全性。**方法** 对 2010—2016 年 51 例女性精神分裂症患者血糖、胰岛素、糖化血红蛋白、三酰甘油、胆固醇、高密度脂蛋白、低密度脂蛋白、载脂蛋白 A、载脂蛋白 B 糖脂代谢指标进行检测分析。探讨单用氯氮平(A 组)、单用新型抗精神病药(B 组)、氯氮平和新型抗精神病药联用(C 组)对糖脂代谢指标的影响。**结果** 2010 年胰岛素、胆固醇、低密度脂蛋白均值水平与 2016 年比较差异有统计学意义($t_1 = -3.728, t_2 = -3.047, t_3 = -7.449$, 均 $P < 0.05$)。2010 年 A、B、C 组低密度脂蛋白均值水平与 2016 年比较差异有统计学意义($P < 0.05$)。**结论** 长期服用抗精神病药物可引起女性糖脂代谢紊乱,从而增加各类并发症的风险,在临床用药选择时需慎重考虑药物可能存在的不良反应。

关键词:氯氮平; 抗精神病药; 糖脂代谢

DOI:10.3969/j.issn.1673-4130.2019.14.010

中图法分类号:R749.3

文章编号:1673-4130(2019)14-1705-04

文献标识码:A

Effects of long-term clozapine and new antipsychotics on glucose and lipid metabolism in females*

LI Zhenhua, GAO Qiong, XU Jie, JIN Weifeng, CHEN Shuzi, GUO Zhaoyu, LIU Zhunjian
SUN Jiaqi, FANG Wei, ZHANG Lei, LIN Ping, ZHU Lili[△]

(Department of Clinical Laboratory, Shanghai Mental Health Center, Shanghai 200030, China)

Abstract:**Objective** To observe the effects of long-term clozapine and new antipsychotics on glycometabolism and lipid metabolism in female patients with schizophrenia, and to provide some ideas for clinical to improve the safety of clinical medication. **Methods** From 2010 to 2016, blood glucose, insulin, glycosylated hemoglobin, triacylglycerin, cholesterol, high density lipoprotein, low density lipoprotein, apolipoprotein A, and apolipoprotein B were detected and analyzed in 51 female patients with schizophrenia. The effects of clozapine alone (group A), new antipsychotics alone (group B), clozapine combined with new antipsychotics (group C) on glucose and lipid metabolism were investigated. **Results** The mean levels of insulin, cholesterol and low density lipoprotein in 2010 were significantly different from those in 2016 ($t_1 = -3.728, t_2 = -3.047, t_3 = -7.449$, all $P < 0.05$). There was statistically significant difference between the mean level of low density lipoprotein in group A, B and C in 2010 and that in 2016 ($P < 0.05$). **Conclusion** Long-term use of antipsychotic drugs can cause glucose and lipid metabolism disorders in females, increasing the risk of various complications. Therefore, the choice of clinical medication needs to be carefully considered as the possible adverse drug reactions.

Key words:clozapine; antipsychotics; glucose and lipid metabolism

精神分裂症是常见的精神疾病,严重影响患者正常生活和工作且需要长期服用抗精神病药。第一代抗精神病药如氟哌啶醇由于副作用大,已逐渐淡出一线用药,氯氮平及奥氮平、利培酮、喹硫平、阿立哌唑等非典型抗精神病药是目前精神分裂症的主要治疗

用药。不过这些药物仍然存在一些显著不良反应,近年来,国内外出现大量有关抗精神病药引起糖代谢及脂代谢异常的报道,并且会增加肥胖、糖尿病、高血压、高脂血症、冠心病、癌症的发病风险,进而增加患者的病死率^[1-4]。随着新型抗精神病药的广泛使用,

* 基金项目:上海市精神卫生中心院级课题(2017-YJ-14);上海市精神卫生中心特色学科项目(2017-TSXX-07)。

作者简介:李振华,男,技师,主要从事临床化学研究。 △ 通信作者,E-mail:18018699780@189.cn。

本文引用格式:李振华,高琼,胥杰,等.女性患者长期服用氯氮平及新型抗精神病药对糖脂代谢的影响[J].国际检验医学杂志,2019,40(14):1705-1708.

人们也越来越关注其副作用。本研究通过分析抗精神病药对女性精神分裂症患者糖、脂代谢指标的影响,旨在为临床合理用药提供参考依据,同时也为精准医疗下精神科的精准给药提供数据支持。

1 资料与方法

1.1 一般资料 收集上海市精神卫生中心 2010 年 1 月至 2016 年 12 月住院的女性精神分裂症患者 51 例,且发病时间均超过 10 年,51~<55 岁 5 例,55~<60 岁 21 例,60~<66 岁 25 例,平均年龄(60.07±3.70)岁。单服用氯氮平患者 14 例为 A 组,单服用新型抗精神病药(奥氮平、利培酮、喹硫平、阿立哌唑)患者 11 例为 B 组,氯氮平和新型抗精神病药联用患者 20 例为 C 组,6 例单服用氯氮平转为单服用新型抗精神病药未统计入内。患者符合中国精神障碍分类与诊断标准第 3 版的精神分裂症诊断标准。排除标准:(1)有严重的躯体疾病的患者,如癫痫、肝肾功能损害、糖尿病、血液系统疾病等;(2)存在心血管系统疾病、代谢指标异常或心电图存在异常。

1.2 方法 患者各指标数据进行回顾性调查。检验科每天对各指标做质量控制,故各检测指标准确性高,取各指标年测量均值,以年为单位做各指标随时间变化的趋势图,并对结果进行描述性分析。

1.3 统计学处理 采用 SPSS19.0 统计学软件包进行统计分析。部分缺失资料采用序列均值法替换缺失值。计量资料的描述采用 $\bar{x} \pm s$,统计方法采用 t 检验。以年为单位取各代谢相关指标的均值,各代谢相关指标 2016 年均值与 2010 年均值进行配对 t 检验, $P<0.05$ 表示差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 糖代谢指标的变化 胰岛素均值水平随时间变化逐渐升高,2010 年胰岛素均值水平为(42.07±24.18)mmol/L,2016 年胰岛素均值水平为(59.31±35.66)mmol/L,差异有统计学意义($t=-3.728, P<0.05$)。2010 年血糖和糖化血红蛋白均值水平与 2016 年比较差异无统计学意义($t_1=0.443, t_2=0.863, P>0.05$),见图 1~3。血糖年均值水平随时间变化波动不明显,选取 2013—2016 年血糖各月均值水平,波动较明显且每年 6 月血糖最低。见图 4。

2.2 2010—2016 年脂代谢指标的变化 胆固醇均值水平随时间变化而呈上升趋势,2010 年胆固醇均值水平为(4.62±0.77)mmol/L,2016 年胆固醇均值水平为(4.92±0.77)mmol/L,差异有统计学意义($t=-3.047, P<0.05$);2010 年低密度脂蛋白均值水平为(2.41±0.77)mmol/L,2016 年低密度脂蛋白均值水平为(3.10±0.69)mmol/L,差异有统计学意义($t=-7.449, P<0.05$);2010 年载脂蛋白 A、载脂蛋白 B 均值水平为(1.24±0.20)mg/L、(0.87±0.14)mg/L,2016 年载脂蛋白 A、载脂蛋白 B 均值水平为

(1.35±0.27)mg/L、(0.98±0.20)mg/L,差异有统计学意义($t_1=-4.803, P_1<0.05; t_2=-4.841, P_2<0.05$);2010 年三酰甘油、高密度脂蛋白均值水平与 2016 年比较差异无统计学意义($t_1=-1.056, P_1>0.05; t_2=-1.512, P_2>0.05$)。见图 5。

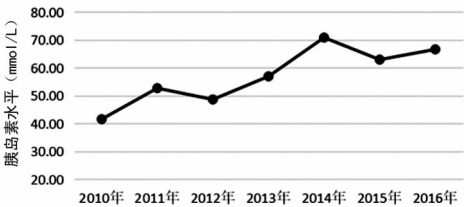


图 1 2010—2016 年胰岛素水平均值变化

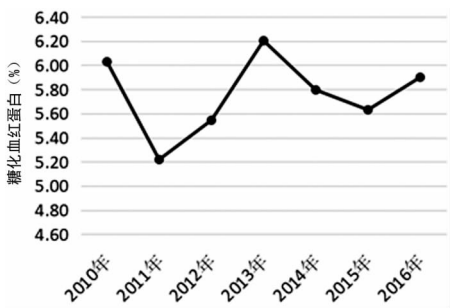


图 2 2010—2016 年糖化血红蛋白水平均值变化

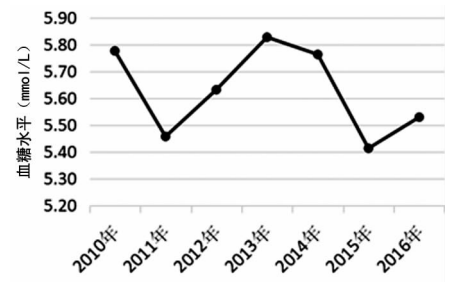


图 3 2010—2016 年血糖水平均值变化

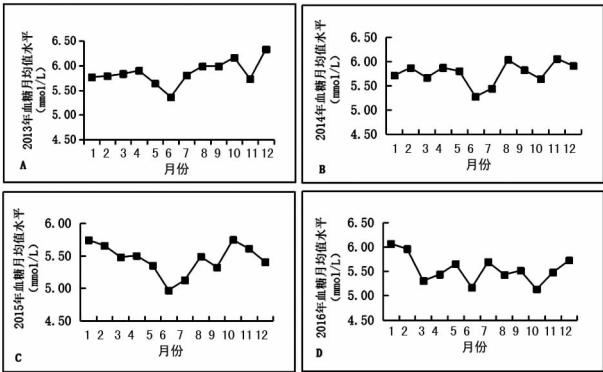


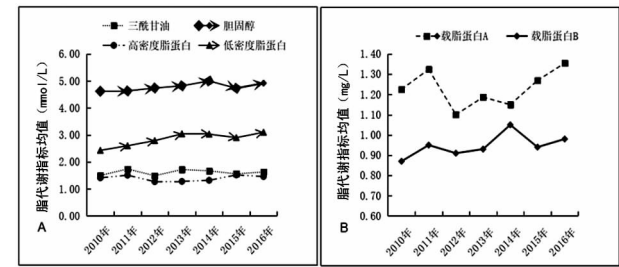
图 4 2013—2016 年血糖均值水平比较

2.3 各组脂代谢指标均值水平比较 2010 年 A、B、C 组低密度脂蛋白均值水平与 2016 年比较差异有统计学意义($P<0.05$);2010 年 A 组胰岛素均值水平与 2016 年比较差异有统计学意义($P<0.05$),2010 年 B、C 组胰岛素均值水平与 2016 年比较差异无统计学意义($P>0.05$)。见表 1。

表 1 各组脂代谢指标均值水平比较($\bar{x} \pm s$)

指标	A 组(n=14)			B 组(n=11)			C 组(n=20)		
	2010 年	2016 年	差值	2010 年	2016 年	差值	2010 年	2016 年	差值
三酰甘油(mmol/L)	1.63±0.47	2.03±1.14	0.40±0.93	1.40±0.75	1.36±0.75	-0.05±0.80	1.54±0.59	1.37±0.73	-0.17±0.48
胆固醇(mmol/L)	4.60±0.67	4.75±0.84	0.15±0.54	4.89±0.88	5.12±0.82	0.22±0.85	4.63±0.79	4.78±0.67	0.15±0.49
高密度脂蛋白(mmol/L)	1.35±0.36	1.31±0.46	-0.05±0.24	1.37±0.29	1.41±0.37	0.04±0.19	1.48±0.34	1.59±0.39	0.11±0.26
低密度脂蛋白(mmol/L)	2.40±0.73	2.97±0.77 *	0.57±0.57	2.79±0.83	3.41±0.63 *	0.62±0.77	2.30±0.68	2.89±0.63 *	0.59±0.48
载脂蛋白 A(mg/L)	1.21±0.16	1.28±0.30	0.07±0.22	1.21±0.23	1.29±0.24	0.07±0.12	1.26±0.22	1.41±0.24 *	0.15±0.15
载脂蛋白 B(mg/L)	0.88±0.13	0.99±0.26 *	0.11±0.17	0.91±0.13	1.06±0.15 *	0.15±0.15	0.88±0.15	0.92±0.17	0.04±0.13
血糖(mmol/L)	5.74±0.87	6.13±1.83	0.39±1.86	6.77±2.99	5.93±1.96	-0.84±2.34	5.33±0.46	5.00±0.51 *	-0.33±0.58
糖化血红蛋白(%)	5.96±0.36	6.15±1.03	0.19±0.93	6.54±1.26	6.30±1.18	-0.25±0.91	5.74±0.31	5.55±0.31 *	-0.19±0.30
胰岛素(mmol/L)	38.82±26.37	61.04±32.14 *	22.22±26.99	61.52±22.48	86.36±47.66	24.84±51.00	32.25±19.10	38.92±14.88	6.67±14.83

注: * $P<0.05$, 与 2010 年脂代谢指标均值水平比较



注: A 为三酰甘油、胆固醇、高密度脂蛋白、低密度脂蛋白脂代谢指标均值变化; B 为载脂蛋白 A、载脂蛋白 B 脂代谢指标均值变化

图 5 2010—2016 年脂代谢指标均值变化

3 讨 论

1994 年 1 例由氯氮平联用苯扎托品、雷尼替丁致胰岛素依赖型高血糖症的病例首次被报道^[5]。随着新型抗精神病药的广泛应用,相关报道越来越多,研究显示,胰岛素抵抗与脂代谢紊乱之间存在着密切联系,糖代谢紊乱常伴有脂代谢紊乱。

本结果显示长期服用抗精神病药会导致患者胰岛素水平升高,可能是抗精神病药通过直接或间接作用,引起体内胰岛素分泌稳态发生变化^[6]: (1) 氯氮平直接刺激基础状态下胰腺 β 细胞分泌, 导致基础状态胰岛素水平增加。 (2) 抗精神药物引起血糖升高, 高血糖引起机体分泌更多胰岛素。 (3) 胰岛素功能下降, 机体代偿性分泌过多胰岛素, 产生高胰岛素血症。氯氮平对胰岛素升高有明显作用, 其影响大于新型抗精神药物(奥氮平、利培酮、喹硫平、阿立哌唑)。氯氮平、利培酮及奥氮平的药理作用是阻断神经中枢的多巴胺 D2 受体, 此外还对 5-羟色胺(5-HT)受体有阻断作用。

本研究中患者血糖和糖化血红蛋白水平 2010 年与 2016 年比较差异无统计学意义($P>0.05$), 但月均值趋势图可以看出血糖水平波动十分明显, 可能是患者血糖升高后服用了降血糖药物干预。临床调查和统计发现 3~5 月是精神心理疾病的高发期^[7], 服用抗精神病药物引起血糖水平升高, 再用降血糖药物调节, 这可能是每年 6 月患者血糖水平较低的原因。

在脂代谢方面, 胆固醇和低密度脂蛋白水平随着时间增高明显。低密度脂蛋白水平升高被认为与心血管疾病密切相关, 是独立于其他脂质指标的危险因素, 胆固醇水平也是心血管疾病较好的预测因子^[8-10]。本研究中患者均为女性精神分裂症患者, 2016 年三酰甘油水平与 2010 年比较差异无统计学意义($P>0.05$), 与吴仁容等^[11]研究结果一致。

抗精神病药引起代谢紊乱的机制包括摄食过多、活动量减少和胰岛素抵抗等, 大量研究发现, 抗精神病药引起的胰岛素抵抗在其代谢副作用中起重要作用。胰岛素的生物学作用主要是通过经典信号通路实现^[12]: 胰岛素与细胞表面的胰岛素受体(IRS)结合, IRS 酪氨酸磷酸化, 激活磷脂酰肌醇 3 激酶(PI3K)和蛋白激酶 B(PKB 也称 Akt), 即 PI3K/Akt 途径, 进而促进葡萄糖摄取、糖原合成及糖异生减弱, 从而调节机体血糖。胰岛素抵抗时, 胰岛素信号通路传导受阻, 导致机体摄取葡萄糖减少, 血糖升高; 同时, 脂肪细胞代偿性分解, 导致游离脂肪酸升高, 进而引起机体脂代谢紊乱。

有研究发现, 抗精神病药影响胆固醇调节元件结合蛋白(SREBP), SREBP 是一种锌指蛋白, 可调控胆固醇、脂肪酸生物合成和转运, 能与脂肪合成基因调节区的胆固醇调节元件(SRE)结合。奥氮平、氯氮平和利培酮可引起 SREBP-1 和 SREBP-2 及其下游靶基因显著上调, 从而导致脂质和胆固醇合成增加^[13]。激活的 SREBP 不仅可上调脂质合成相关基因的表达, 也影响胆固醇转运相关基因的表达。SREBP 在脂肪酸及胆固醇的自身反馈调控中起重要作用。在细胞内胆固醇水平较低时, SREBP 在内质网合成后与 SREBP 裂解激活蛋白(SCAP)结合形成 SREBP-SCAP 复合物, 转运至高尔基体, 经位点 1 蛋白酶(S1P)和位点 2 蛋白酶(S2P)依次裂解, 活化的 SREBP 片段进入细胞核, 与 SRE 结合, 促进脂代谢相关酶的基因转录。当细胞内胆固醇水平上升, SREBP 与 SCAP、胰岛素诱导基因(INGIGs)形成复合体,

SREBP 不能离开内质网,无法转运至高尔基体, SREBP 裂解受抑制,胆固醇合成相关酶的靶基因表达下调,引起胆固醇和脂肪酸合成相关的酶减少^[14]。这可能是抗精神病药物影响脂代谢的一种机制。

抗精神病药物引起患者体质量增加和糖脂代谢改变已成为临床医生和患者越来越关注的问题,研究发现,患有严重精神疾病者的寿命比普通人群短 3 年,其中主要的影响因素就是体质量增加引起的肥胖及高血压、糖尿病和高脂血症。

4 结 论

本研究数据结果表明,长期使用氯氮平和新型抗精神病药可引起糖、脂代谢异常,胰岛素、胆固醇和低密度脂蛋白显著升高,抗精神病药物可能增加糖尿病、高血脂和心血管疾病的患病风险。氯氮平和新型抗精神病药对患者的影响不同,可根据患者情况,在早期治疗中选择相对安全的药物,有助于降低抗精神病药对患者的副作用,降低患者罹患各类并发症的风险。关于这些药物的作用机制,还有更多的工作要做。

参考文献

[1] ORSOLINI L, TOMASETTI C, VALCHERA A, et al. An update of safety of clinically used atypical antipsychotics[J]. Expert Opin Drug Saf, 2016, 15(10): 1329-1347.

[2] 梁英,于欣. 第二代抗精神分裂症药物对体重与代谢的影响[J]. 神经疾病与精神卫生, 2013, 13(1): 54-56.

[3] BURGHARDT K J, SEYOUM B, MALLISHO A, et al. Atypical antipsychotics, insulin resistance and weight; a meta-analysis of healthy volunteer studies[J]. Prog Neuro Biol Psychiatry, 2018, 20(83): 55-63.

[4] CITROME L. Activating and sedating adverse effects of Second-Generation antipsychotics in the treatment of schizophrenia and major depressive disorder; absolute risk increase and number needed to harm[J]. J Clin Psycho-

pharmacol, 2017, 37(2): 138-147.

[5] KAMRAN A. Acasereport[J]. Am J Psychiatry, 1994, 151(1): 1395.

[6] ZHAI D S, CUI T Z, XU Y H, et al. Cardiometabolic risk in first-episode schizophrenia(FES) patients with the earliest stages of both illness and antipsychotic treatment[J]. Schizophr Res, 2017, 179(17): 41-49.

[7] 马小红,师建国. 精神病医院住院病种的季节性分析[J]. 华西医学, 2000, 20(1): 20-21.

[8] CARAVAGGIO F, HAHN M, NAKAJIMA S, et al. Reduced insulin-receptor mediated modulation of striatal dopamine release by basal insulin as a possible contributing factor to hyperdopaminergia in schizophrenia[J]. Med Hypotheses, 2015, 85(4): 391-396.

[9] WANG J Y, WANG CHENG-YI, TAN CHEN-HUI, et al. Effect of different antipsychotic drugs on short-term mortality in stroke patients[J]. Medicine (Baltimore), 2014, 93(25): 170-176.

[10] 邵平, 欧建君, 吴仁容, 等. 齐拉西酮与奥氮平对首发精神分裂症患者糖脂代谢的影响[J]. 中南大学学报(医学版), 2013, 38(4): 365-369.

[11] 吴仁容, 赵靖平. 四种抗精神病药对糖代谢及脂代谢的不良影响[J]. 中华精神科杂志, 2005, 38(3): 130-133.

[12] CORDERO-HERRERA I, MARTÍN M Á, GOYA L, et al. Cocoa flavonoids attenuate high glucose-induced insulin signalling blockade and modulate glucose uptake and production in human HepG2 cells[J]. Food Chem Toxicol, 2014, 64(1): 10-19.

[13] MOON Y A, LIANG G S, XIE X F, et al. The Scap/SREBP pathway is essential for developing diabetic fatty liver and carbohydrate-induced hypertriglyceridemia in animals[J]. Cell Metab, 2012, 15(2): 240-246.

[14] 杨琳, 徐一峰, 陈剑华, 等. 非典型抗精神病药物对胆固醇调节元件结合蛋白的影响[J]. 中国医药, 2014, 9(9): 1406-1408.

(收稿日期:2018-12-25 修回日期:2019-03-16)

(上接第 1704 页)

[22] KARNCHANASORN R, OU H Y, CHIU K C. Plasma 25-Hydroxyvitamin D levels are favorably associated with beta-Cell function[J]. Pancreas, 2012, 41(6): 863-868.

[23] TANG L, FANG W, LIN J, et al. Vitamin D protects human melanocytes against oxidative damage by activation of Wnt/beta-catenin signaling[J]. Lab Invest, 2018, 3(15): 16-19.

[24] WANG D, LIN H D, XIA M F, et al. Vitamin D levels are inversely associated with liver fat content and risk of non-alcoholic fatty liver disease in a Chinese middle-aged and

elderly population; the Shanghai Changfeng study[J]. PLoS One, 2016, 11(6): e157515.

[25] PARKER L, LEVINGER I, MOUSA A, et al. Plasma 25-Hydroxyvitamin D is related to protein signaling involved in glucose homeostasis in a Tissue-Specific manner[J]. Nutrients, 2016, 8(10): 15-19.

[26] BARCHETTA I, CIMINI F A, CAVALLO M G. Vitamin D supplementation and non-alcoholic fatty liver disease: present and future[J]. Nutrients, 2017, 9(9): 121-142.

(收稿日期:2019-01-11 修回日期:2019-04-21)