

利培酮与齐拉西酮对精神分裂症患者糖脂代谢和细胞因子水平的影响研究

杨志*(衢州市第三医院精神科,浙江衢州 324000)

中图分类号 R749.3 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2014)44-4165-03

DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2014.44.13

摘要 目的:观察利培酮与齐拉西酮对精神分裂症患者糖脂代谢和细胞因子水平的影响。方法:选择76例精神分裂症患者,随机均分为利培酮组和齐拉西酮组。利培酮组患者口服利培酮片,起始剂量为1 mg/d,1周内逐渐加量至4~6 mg/d;齐拉西酮组患者口服齐拉西酮片,起始剂量为40 mg/d,分2次服用,1周内逐渐加量至120~160 mg/d。两组患者均以2周为1个疗程,共治疗4个疗程。比较患者治疗前后血糖、胰岛素、血脂、瘦素(LEP)和细胞因子水平。结果:治疗后两组患者血糖、胰岛素、血脂、LEP水平均较治疗前显著升高,治疗前后比较差异大多有统计学意义($P<0.05$),且齐拉西酮组患者空腹胰岛素(FINS)、胰岛素敏感指数(ISI)、LEP升高较利培酮组更显著,利培酮组患者总胆固醇(TC)升高较齐拉西酮组更显著,两组比较差异均有统计学意义($P<0.05$);治疗后两组患者细胞因子水平均较治疗前显著降低,治疗前后比较差异均有统计学意义($P<0.05$),且利培酮组患者细胞因子水平的改善均优于齐拉西酮组,两组比较差异均有统计学意义($P<0.05$)。结论:利培酮与齐拉西酮均可能使精神分裂症患者超重、肥胖和糖尿病的发生率升高,利培酮对患者TC影响较大,齐拉西酮对患者FINS、ISI和LEP影响较大,同时两药可降低精神分裂症患者的细胞因子水平,利培酮对细胞因子水平的改善优于齐拉西酮。

关键词 精神分裂症;利培酮;齐拉西酮;糖脂代谢;细胞因子

Effects of Risperidone and Ziprasidone on Glucolipid Metabolism and Cytokines of Schizophrenia Patients

YANG Zhi(Dept. of Psychiatry, Quzhou Municipal Third Hospital, Zhejiang Quzhou 324000, China)

ABSTRACT **OBJECTIVE:** To observe the effect of risperidone and ziprasidone on glucolipid metabolism and cytokine of schizophrenia patients. **METHODS:** 76 schizophrenia patients were randomly divided into risperidone group and ziprasidone group. Risperidone group was given Risperidone tablet orally with initial dose of 1 mg/d, increasing to 4-6 mg/d with one week; Ziprasidone group was given Ziprasidone tablet orally with initial dose of 40 mg/d in 2 installments, increasing to 120-160 mg/d with one week; a treatment course of 2 groups lasted for 2 weeks, and they received 4 courses of treatment. The blood glucose, insulin, blood lipid, leptin (LEP) and cytokine levels were compared before and after treatment. **RESULTS:** Compared with before treatment, blood glucose, insulin, blood lipid and LEP of 2 groups were significantly increased after treatment; there was statistical significance ($P<0.05$). The increase of FINS, ISI and LEP in ziprasidone group were more significant than in risperidone group, while the increase of TC in risperidone group was more significant than in ziprasidone group; there was statistical significance ($P<0.05$); compared with before treatment, cytokine levels of 2 groups were decreased significantly after treatment; there was statistical significance ($P<0.05$); the improvement of cytokine in risperidone group was better than in ziprasidone group; there was statistical significance ($P<0.05$). **CONCLUSIONS:** Risperidone and ziprasidone may increase the incidence of overweight, obesity and diabetes in schizophrenia patients; risperidone has great influence on TC, but ziprasidone has great influence on FINS, ISI and LEP. Two medicines also can reduce plasma cytokine levels in patients with schizophrenia, and on the risperidone is better than ziprasidone in the improvement of cytokines levels.

KEYWORDS Schizophrenia; Risperidone; Ziprasidone; Glucolipid metabolism; Cytokines

精神分裂症是目前未发现明确病因的重型精神类疾病,临床主要表现为患者思维、情感、行为等方面出现障碍,以及患者精神活动与周围环境不相协调。该病具有起病隐匿、病情严重、反复持续的特点,患者常需长期服药^[1]。有研究发现,精神分裂症患者由于抗精神病药物的长期服用,引起自身糖脂代谢紊乱和细胞因子水平异常,进而使其超重和肥胖发生的风险增加^[2]。利培酮和齐拉西酮均为临床用于治疗精神分裂症的非典型抗精神病药物。本研究旨在探讨利培酮与齐拉西酮对精神分裂症患者糖脂代谢和细胞因子水平的影响。

* 主治医师。研究方向:精神疾病治疗。电话:0570-3012572。
E-mail:99907670@qq.com

1 资料与方法

1.1 一般资料

选择2011年6月—2013年12月我院收治的76例精神分裂症患者。所有入选患者均符合《疾病和有关健康问题的国际统计分类》第10次修订本(简称ICD-10)精神与行为障碍分类中有关精神分裂症的诊断标准,均为首次进行抗精神分裂药物治疗,均无单纯性肥胖、心脑血管疾病、糖尿病、甲状腺功能减退或肝肾功能异常类疾病,且入院前常规检查血常规、尿常规、大便常规、心电图和肝肾功能结果均正常。所有入选患者按随机数字表法均分为利培酮组和齐拉西酮组,其中利培酮组男性20例,女性18例,年龄15~45岁,平均(32.6±8.4)

岁;齐拉西酮组男性22例,女性16例,年龄14~46岁,平均(33.3±8.6)岁。两组患者性别、年龄等一般资料比较,差异均无统计学意义($P>0.05$),具有可比性。本研究方案经我院医学伦理委员会批准,所有患者或其监护人均签署了知情同意书。

1.2 治疗方法

两组患者均为单纯口服1种药物治疗。利培酮组给予利培酮片(浙江华海药业股份有限公司,规格:1 mg),起始剂量为1 mg/d,1周内逐渐加量到4~6 mg/d;齐拉西酮组给予齐拉西酮片(重庆圣华曦药业股份有限公司,规格:20 mg),起始剂量为40 mg/d,分2次服用,1周内逐渐加量到120~160 mg/d。两组患者均以2周为1个疗程,共治疗4个疗程。

1.3 观察指标

治疗前后,两组患者均于早晨饭前空腹抽取静脉血约5 ml,经抗凝、离心、吸取上层血浆后,于-70℃低温保存。采用OLYMPUS AU640全自动生化分析仪(日本OLYMPUS公司)对空腹血糖(FBG)、总胆固醇(TC)、甘油三酯(TG)、高密度脂蛋白胆固醇(HDL-C)、低密度脂蛋白胆固醇(LDL-C)和瘦素(LEP)等指标进行测定,所用试剂盒均购自上海生工生物工程有限公司;采用电化学发光分析仪(瑞士罗氏公司)对空腹胰岛素(FINS)、胰岛素抵抗指数(IRI)、胰岛素敏感指数(ISI)等指标进行测定,所用试剂盒均购自瑞士罗氏公司。采用Hyperion MR III型酶标仪(美国Hyperion公司)对白介素(IL)-2、IL-6和肿瘤坏死因子(TNF)- α 等细胞因子进行测定,所用试剂盒由深圳市晶美电子科技有限公司提供。

1.4 统计学方法

使用SPSS 17.0统计学软件对相关数据进行处理。计量资料以 $\bar{x}\pm s$ 表示,采用 t 检验。 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组患者血糖和胰岛素水平比较

治疗后两组患者血糖和胰岛素水平均较治疗前显著升高,治疗前后比较差异大多有统计学意义($P<0.05$),且齐拉西酮组患者FINS、ISI升高较利培酮组更显著,两组比较差异均有统计学意义($P<0.05$),详见表1。

表1 两组患者血糖和胰岛素水平比较($\bar{x}\pm s$)

Tab 1 Comparison of blood glucose and insulin levels between 2 groups($\bar{x}\pm s$)

指标	利培酮组		齐拉西酮组	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
FBG, mmol/L	4.50±0.52	5.06±0.55*	4.89±0.54	4.91±0.53
FINS, mU/L	7.11±1.28	9.34±1.47**	7.14±1.28	9.96±1.64*
ISI	1.61±0.35	1.89±0.38**	1.60±0.38	2.08±0.42*
IRI	-2.46±0.54	-2.92±0.60*	-2.23±0.45	-2.97±0.73*

与治疗前比较: * $P<0.05$;与齐拉西酮组比较: # $P<0.05$

vs. before treatment: * $P<0.05$; vs. ziprasidone group: # $P<0.05$

2.2 两组患者血脂和LEP水平比较

治疗后两组患者血脂和LEP水平均较治疗前显著升高,治疗前后比较差异大多有统计学意义($P<0.05$),且齐拉西酮组患者LEP升高较利培酮组更显著,利培酮组患者TC升高较齐拉西酮组更显著,两组比较差异均有统计学意义($P<0.05$),详见表2。

表2 两组患者血脂和LEP水平比较($\bar{x}\pm s$)

Tab 2 Comparison of blood lipid and LEP level between 2 groups($\bar{x}\pm s$)

指标	利培酮组		齐拉西酮组	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
TC, mmol/L	4.12±0.39	4.98±0.43**	4.22±0.40	4.34±0.48
TG, mmol/L	1.12±0.28	1.68±0.37*	1.15±0.29	1.69±0.37*
HDL-C, mmol/L	1.38±0.29	1.29±0.22*	1.44±0.26	1.31±0.26*
LDL-C, mmol/L	2.41±0.47	2.91±0.42*	2.48±0.45	2.90±0.48*
LEP, pg/L	7.15±1.20	9.31±1.39**	7.24±1.23	9.86±1.54*

与治疗前比较: * $P<0.05$;与齐拉西酮组比较: # $P<0.05$

vs. before treatment: * $P<0.05$; vs. ziprasidone group: # $P<0.05$

2.3 两组患者细胞因子水平比较

治疗后两组患者细胞因子水平均较治疗前显著降低,治疗前后比较差异均有统计学意义($P<0.05$),且利培酮组患者细胞因子水平的改善均优于齐拉西酮组,两组比较差异均有统计学意义($P<0.05$),详见表3。

表3 两组患者细胞因子水平比较($\bar{x}\pm s$)

Tab 3 Comparison of cytokine levels between 2 groups ($\bar{x}\pm s$)

指标	利培酮组		齐拉西酮组	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
IL-2, ng/mL	6.55±0.62	3.89±0.52**	5.97±0.61	4.46±0.36*
IL-6, pg/mL	63.45±45.38	40.21±4.32**	68.14±42.11	45.23±5.02*
TNF- α , ng/mL	67.58±7.38	48.69±5.87**	69.56±6.53	53.01±6.10*

与治疗前比较: * $P<0.05$;与齐拉西酮组比较: # $P<0.05$

vs. before treatment: * $P<0.05$; vs. ziprasidone group: # $P<0.05$

3 讨论

目前,临床并未发现精神分裂症的具体病因,该病具有相对较高的患病率和较低的治愈率,且高发于青壮年人群,患者首发如不彻底治疗常常会演变成慢性迁延性疾病,对其身心健康和工作、生活带来严重危害和较大负担^[3]。研究表明,抗精神病药物可对精神分裂症患者的中脑边缘和大脑前额叶的多巴胺(DA)系统功能、5-羟色胺(5-HT)系统功能产生影响,传统的经典抗精神病药物主要是通过阻断D₂受体抑制DA系统功能,达到对精神分裂症患者的治疗作用,但由于该类药容易引起锥体外系(EPS)不良反应,临床应用较为受限,已不作为治疗精神分裂症的一线用药^[4]。利培酮和齐拉西酮作为新型非典型抗精神病药物,临床疗效显著、安全性好,已成为抗精神分裂症的一线药物而广泛应用于临床^[5]。

利培酮主要通过选择性拮抗D₂受体和5-HT₂受体而发挥抗精神分裂症的作用。齐拉西酮除了对D₂受体、5-HT₂受体有拮抗作用外,还可选择性拮抗5-HT₁受体,进而发挥抗精神分裂症的作用^[6]。有研究表明,当精神分裂症患者长期服用该类药物时,其超重、肥胖和糖尿病发生率明显高于普通人群,这可能是由于该类药可拮抗D₂受体、5-HT₂受体、5-HT₁受体,引起患者食欲增加、生活方式改变,进而导致胰岛素抵抗、糖利用度下降等,最终引发糖脂代谢紊乱和血浆细胞因子异常^[7]。

相关研究认为,非典型抗精神病药物主要是通过影响5-HT系统、组胺系统、去甲肾上腺素(NE)系统、DA系统的中枢和外周调节作用,进而对患者胰岛素和LEP抵抗机制产生影响^[8]。长期应用非典型抗精神病药物会使精神分裂症患者胰

胰岛素分泌出现异常,逐渐出现胰岛素抵抗,并呈现加重趋势,而随着胰岛素抵抗的加重,使血糖升高,引起血管内皮细胞损伤,血管舒缩功能失调,易导致血管壁处黏聚血小板,脂质在血管内沉积,造成高血糖、高血脂、高黏血症、高血压的“四高”病情,增加患者糖尿病、心脑血管疾病的发病风险^[9]。而LEP是由脂肪组织分泌的蛋白激素,属于肥胖基因编码的一部分,主要作用是进入血液调节血糖、血脂和机体能量代谢,LEP在体内的浓度越高间接反映人体脂肪储量越多^[10-11]。

本研究结果显示,治疗后两组患者血糖、胰岛素、血脂、LEP水平基本均较治疗前显著升高,治疗前后比较差异大多有统计学意义,且齐拉西酮组患者FINS、ISI、LEP升高较利培酮组更显著,利培酮组患者TC升高较齐拉西酮组更显著,两组比较差异均有统计学意义。提示非典型抗精神病药物可影响患者的糖脂代谢,利培酮对患者TC的影响较齐拉西酮显著,而齐拉西酮对患者FINS、ISI和LEP的影响较利培酮显著^[12]。

本研究结果显示,治疗后两组患者细胞因子水平均较治疗前显著降低,治疗前后比较差异均有统计学意义,且利培酮组患者细胞因子水平的改善均优于齐拉西酮组,两组比较差异均有统计学意义,但两组患者治疗后的细胞因子水平依旧高于正常水平。提示精神分裂症患者存在血浆细胞因子水平异常增高的情况,而利培酮和齐拉西酮均可降低患者的细胞因子水平^[13]。现代医学研究表明,免疫系统在受到神经递质和激素影响的同时,会产生大量细胞因子,而细胞因子会对神经内分泌系统产生反作用,以维持机体各项机能活动处在相应水平^[14]。IL是在免疫活性细胞成熟、活化、增殖、分化过程中起着重要作用的细胞因子,由单核细胞、淋巴细胞以及其他非单核细胞产生,参与调节细胞间相互作用、炎症和造血过程。TNF是具有杀伤或抑制肿瘤细胞、激活白细胞、刺激机体局部炎症反应、抗感染等多种生物学作用的细胞因子,主要由激活的单核细胞、巨噬细胞分泌产生,T细胞、B细胞、NK细胞、浆细胞也可以分泌产生TNF^[12]。相关研究认为,激活的IL-2和IL-6可参与神经递质的调节,提高下丘脑、海马区和额叶前部NE及中皮层DA、5-HT的活性;TNF- α 可促进神经细胞生长和分化速度,对少突神经胶质细胞产生细胞毒作用,与精神分裂症的病理生理过程密切相关^[15]。

综上所述,利培酮与齐拉西酮均可能使精神分裂症患者超重、肥胖和糖尿病的发生率升高,利培酮对患者TC影响较大,齐拉西酮对患者FINS、ISI和LEP影响较大,同时两药可降低精神分裂症患者的细胞因子水平,利培酮对细胞因子水平的改善优于齐拉西酮。目前,有关精神分裂症的研究大多处在探讨性和摸索性阶段,而本研究由于纳入观察的样本量相对较小,所得结论仍有待大样本、多中心研究进一步证实。

参考文献

[1] 杨文,刘靖,齐军慧,等.精神分裂症少年的神经系统软体征、执行功能与临床症状[J].中国心理卫生杂志,2013,27(6):429.
[2] 刘林晶,刘家洪,唐伟,等.氨磺必利与利培酮治疗首发精神分裂症疗效和安全性对照研究[J].中国神经精神疾病杂志,2012,38(4):249.

[3] 徐会利,郑伟,唐利荣,等.北京市社区精神分裂症与抑郁症患者疾病和生活现况对比研究[J].中国全科医学,2013,16(36):4300.
[4] 朱丞,王奕权,曹阳光,等.经典与非经典抗精神病药物维持治疗对精神分裂症患者转归的影响[J].浙江医学,2013,12(23):2083.
[5] 李学成,胡光涛,朱艳,等.齐拉西酮与利培酮治疗116例首发精神分裂症疗效分析[J].重庆医学,2012,41(27):2862.
[6] 曹国兴,曹华琼.利培酮治疗精神分裂症长期疗效及安全性临床观察[J].重庆医科大学学报,2011,36(5):621.
[7] 薛晓斌.利培酮和齐拉西酮对精神分裂症患者糖脂代谢及血浆细胞因子的影响[D].苏州:苏州大学,2011.
[8] Grimaldi-Bensouda L, Rouillon F, Astruc B, 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]. *Schizophrenia Research*, 2012, 134(2/3):187.
[9] Olivares JM, Rodriguez Morales A, Diels J, et al. Long-term outcomes in patients with schizophrenia treated with risperidone long-acting injection or oral antipsychotics in Spain: results from the electronic Schizophrenia Treatment Adherence Registry (e-STAR)[J]. *European Psychiatry*, 2009, 24(5):287.
[10] Sugai T, Suzuki Y, Fukui N, et al. Dysregulation of adipocytokines related to second-generation antipsychotics in normal fasting glucose patients with schizophrenia[J]. *Journal of Clinical Psychopharmacology*, 2012, 32(3):390.
[11] Venkatasubramanian G, Arasappa R, Christopher R, et al. Neuropharmacology of schizophrenia: is there a role for leptin?[J]. *Clinical Chemistry and Laboratory Medicine*, 2010, 48(6):895.
[12] 石雪丽.利培酮与齐拉西酮治疗精神分裂症的疗效对比分析[J].医学信息:中旬刊,2011,24(5):2075.
[13] Pedrini M, Massuda R, Fries G.R, et al. Similarities in serum oxidative stress markers and inflammatory cytokines in patients with overt schizophrenia at early and late stages of chronicity[J]. *Journal of Psychiatric Research*, 2012, 46(6):819.
[14] 薛晓斌,缪竞诚.利培酮和齐拉西酮对精神分裂症病人血浆CK影响[J].齐鲁医学杂志,2011,26(6):515.
[15] Anderson G, Maes M. Schizophrenia: linking prenatal infection to cytokines, the tryptophan catabolite (TRY-CAT) pathway, NMDA receptor hypofunction, neurodevelopment and neuroprogression[J]. *Progress in Neuro-Psychopharmacology & Biological Psychiatry*, 2013, 42:5.

(收稿日期:2014-07-11 修回日期:2014-10-11)