

· 临床研究 ·

阿立哌唑、利培酮和氯氮平治疗精神分裂症对糖脂代谢的影响*

马达休, 李永华[△], 冉庆国, 陈大坤, 周琳钧

(重庆市南川区第二人民医院精神科 408400)

摘要:目的 比较阿立哌唑、利培酮和氯氮平治疗精神分裂症患者对患者血糖、血脂影响。方法 将 270 例精神分裂症患者随机分为 3 组:阿立哌唑组、利培酮组及氯氮平组(各 90 例),分别给予口服阿立哌唑、利培酮及氯氮平治疗 12 周。比较治疗前后空腹血糖(FBG)、总胆固醇(TC)、三酰甘油(TG),体质量指数(BMI)的变化。结果 3 组患者治疗后,FBG 较治疗前增高($P < 0.05$),氯氮平组增高最明显;阿立哌唑组治疗后 TC、TG、BMI 值较治疗前差异无统计学意义($P > 0.05$);利培酮及氯氮平组治疗后 TC、TG、BMI 较治疗前均有升高($P < 0.05$),且氯氮平组增高大于利培酮组($P < 0.05$)。结论 阿立哌唑、利培酮及氯氮平治疗精神分裂症均可导致糖脂代谢异常的不良反应,阿立哌唑的不良反应相对较小。

关键词:脂类;葡萄糖;代谢;阿立哌唑;利培酮;氯氮平

doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2011.34.007

文献标识码:A

文章编号:1671-8348(2011)34-3450-02

The effects of aripiprazole, risperidone and clozapine administrated for schizophrenia treatment on glucose and lipid metabolism*

Ma Daxiu, Li Yonghua[△], Ran Qingguo, Chen Dakun, Zhou Linjun

(Department of Psychiatry, the Second People's Hospital of Nanchuan District, Nanchuan, Chongqing 408400, China)

Abstract: Objective To compare the effects of aripiprazole, risperidone and clozapine used for treating schizophrenia on serum glucose and lipids of patients. **Methods** 270 patients with schizophrenia were divided randomly into 3 groups of 90 patients each: aripiprazole group, risperidone group and clozapine group, and aripiprazole, risperidone and clozapine were administrated for 12 weeks, respectively. Levels of fast blood glucose (FBG), total cholesterol (TC), triglyceride (TG) and body mass index (BMI) before and after treatment were compared. **Results** FBG levels of patients in 3 groups after treatment were increased as compared to those before treatment ($P < 0.05$), with clozapine group increased most obviously. There were no statistically differences in levels of TC, TG and BMI between before and after treatment in aripiprazole group ($P > 0.05$), all those in risperidone and clozapine groups increased after treatment as compared with treatment before ($P < 0.05$), and those in clozapine group increased greater than in risperidone group ($P < 0.05$). **Conclusion** Aripiprazole, risperidone and clozapine used for schizophrenia treatment can lead to adverse effects of glucose and lipid metabolism which are relatively milder for aripiprazole.

Key words: lipids; glucose; metabolism; aripiprazole; risperidone; clozapine

精神分裂症是一种慢性疾病,需要长期服用抗精神病药物,而非典型抗精神病药较典型抗精神病药疗效明显,不良反应较小,在精神分裂症患者治疗中的应用多年来已经得到广泛的认可^[1-2]。但是,长期使用该类药物会导致糖脂代谢异常^[3-4]。本研究以阿立哌唑、利培酮及氯氮平治疗精神分裂症,比较 3 种药物的疗效及对糖脂代谢的影响。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选择 2009 年 6 月至 2010 年 9 月在本院就诊的未曾接受或停用抗精神病药 3 个月以上的患者,符合《中国精神障碍分类与诊断标准》第 3 版精神分裂症诊断标准,阳性症状与阴性症状量表(PANSS)评分大于或等于 60,单一抗精神病药物治疗(阿立哌唑、利培酮或氯氮平)患者。不包括高血糖症/糖尿病、严重躯体疾病、联合用药及不合作患者,共 270 例。采用单盲法随机分为 3 组:阿立哌唑组 90 例,男 35 例,女 55 例,年龄 18~50 岁,平均(28±7)岁,病程 0.5~10 年;利培酮组 90 例,男 50 例,女 40 例,年龄 17~49 岁,平均(26±8)岁,病程 1~6 年;氯氮平组 90 例,男 63 例,女 27 例,年龄 18~45 岁,平均(25±8)岁,病程 0.6~8 年。其中阿立哌唑组 3 例,利培酮组 2 例,氯氮平组 5 例,共 10 例中途退出实验,失访

率 3.7%。各组间的平均年龄、组间及组内性别间各实验室基线指标差异无统计学意义($P > 0.05$)。

1.2 方法

1.2.1 给药方法 3 组分别单一给药,阿立哌唑组起始剂量 5 mg/d,最大剂量 30 mg/d;利培酮组起始剂量 1 mg/d,最大剂量 6 mg/d,氯氮平组起始剂量 25 mg/d,最大剂量 400 mg/d。不合并其他抗精神病药,可酌情使用苯二氮卓类和抗胆碱能药物。

1.2.2 评价指标 体质量及血糖、血脂测量:分别于治疗前及治疗 12 周后于清晨采取患者空腹静脉血 5 mL,测其空腹血糖(FBG)、总胆固醇(TC)及三酰甘油(TG),检验设备采用美国雅培 alcyon300 全自动生化分析仪。体质量指数(BMI):于治疗前及治疗 12 周后清晨禁食、禁饮 6 h 后测量, BMI=体质量(kg)/身高(m²)。

1.3 统计学处理 采用 SPSS17.0 统计软件进行分析,组内治疗前后比较采用配对 *t* 检验,组间多重比较采用方差分析,组间两两比较采用 *q* 检验,以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 3 组患者治疗前、后 BMI 及 FBG 比较 3 组患者治疗前

BMI 及 FBG 值差异无统计学意义 ($P > 0.05$), 阿立哌唑组治疗前后 BMI 值差异无统计学意义 ($P > 0.05$), 利培酮组及氯氮平组治疗后 BMI 值增加, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。治疗 12 周后 3 组 FBG 值较治疗前均有增高, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。治疗后 BMI 及 FBG 值两两比较的结果为每两两间 BMI 及 FBG 值差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。见表 1、2。

表 1 3 组患者 BMI 治疗前后比较 ($\bar{x} \pm s, \text{kg/m}^2$)

组别	n	治疗前	治疗后	t	P
阿立哌唑组	90	21.98 ± 2.1	22.01 ± 1.9	-0.130 4	>0.05
利培酮组	90	22.35 ± 1.7	23.02 ± 1.3*	-3.835 1	<0.05
氯氮平组	90	21.37 ± 2.3	23.21 ± 1.5 [△]	-8.206 9	<0.05
F		2.435 2	4.895 1	-	-
P		>0.05	<0.05	-	-

*: $P < 0.05$, 与阿立哌唑组、氯氮平组比较; [△]: $P < 0.05$, 与阿立哌唑组比较; - : 此项无数据。

表 2 3 组患者 FBG 治疗前后比较 ($\bar{x} \pm s, \text{mmol/L}$)

组别	n	治疗前	治疗后	t	P
阿立哌唑组	90	5.12 ± 1.1	5.87 ± 0.9	-6.465 5	<0.05
利培酮组	90	4.91 ± 1.4	6.45 ± 1.3*	-9.871 8	<0.05
氯氮平组	90	4.88 ± 1.8	7.01 ± 1.2 [△]	-12.061 1	<0.05
F		3.013 2	8.354 2	-	-
P		>0.05	<0.05	-	-

*: $P < 0.05$, 与阿立哌唑组、氯氮平组比较; [△]: $P < 0.05$, 与阿立哌唑组比较; - : 此项无数据。

2.2 3 组患者治疗前、后 TG、TC 值比较 3 组患者治疗前 TG、TC 值差异无统计学意义 ($P > 0.05$), 治疗 12 周后阿立哌唑组 TG、TC 值与治疗前比较差异无统计学意义 ($P > 0.05$), 利培酮组及氯氮平组治疗后 TG、TC 值增加, 且差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。治疗后 TG、TC 值两两比较的结果为每两两间值差异有统计学意义 ($P < 0.05$), 见表 3、4。

表 3 3 组患者 TC 治疗前后比较 ($\bar{x} \pm s, \text{mmol/L}$)

组别	n	治疗前	治疗后	t	P
阿立哌唑组	90	3.94 ± 1.3	4.15 ± 1.1	-1.510 8	>0.05
利培酮组	90	3.86 ± 0.9	4.68 ± 0.8*	-8.367 3	<0.05
氯氮平组	90	4.02 ± 1.5	5.37 ± 1.9 [△]	-6.832 0	<0.05
F		2.342 3	5.634 7	-	-
P		>0.05	<0.05	-	-

*: $P < 0.05$, 与阿立哌唑组、氯氮平组比较; [△]: $P < 0.05$, 与阿立哌唑组比较; - : 此项无数据。

表 4 3 组患者 TG 治疗前后比较 ($\bar{x} \pm s, \text{mmol/L}$)

组别	n	治疗前	治疗后	t	P
阿立哌唑组	90	1.21 ± 1.8	1.28 ± 0.8	-0.435 3	>0.05
利培酮组	90	1.13 ± 0.9	1.45 ± 1.1*	-2.758 6	<0.05
氯氮平组	90	1.09 ± 1.2	1.58 ± 0.9 [△]	-4.356 0	<0.05
F		2.113 2	4.823 2	-	-
P		>0.05	<0.05	-	-

*: $P < 0.05$, 与阿立哌唑组、氯氮平组比较; [△]: $P < 0.05$, 与阿立哌唑组比较; - : 此项无数据。

3 讨论

阿立哌唑、利培酮及氯氮平为目前临床上使用较为广泛的治疗精神分裂症的药物, 且疗效相当好^[5-8]。非典型抗精神病药影响糖代谢的机制目前尚未完全阐明, 可能与下丘脑多巴胺机制有关, 如 5-羟色胺 A(5-HTA)受体, 该受体兴奋可降低血糖水平, 而拮抗剂引起胰岛素减少, 从而导致高血糖^[9]。wirshing 等^[10]提出非典型抗精神病药通过拮抗 5-HTA 受体而降低胰岛 B 细胞的反应性, 导致胰岛素水平下降和高血糖症。Allison 等^[11]认为糖尿病的发生主要继发于药物相关的体质量增加。

本研究结果显示, 阿立哌唑、利培酮及氯氮平使用后均有血糖升高, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。但影响程度不同。阿立哌唑对血糖影响最小, 氯氮平影响最大, 与朱庆和姚静^[12]报道一致。这可能与氯氮平对 5-HTA 受体亲和力最高, 而阿立哌唑为多巴胺系统稳定剂, 对 5-HT、H₁、M 等受体的亲和力低有关^[13]。

在血脂及体质量方面, 本结果显示阿立哌唑对血脂及体质量无明显影响 ($P > 0.05$), 利培酮及氯氮平对 TG、TC、BMI 值均有升高 ($P < 0.05$), 而氯氮平对 TG、TC、BMI 值均升高最多。这与白锦波等^[14]的报道一致。抗精神病药物增加体质量的机制与药物的抗 5-HT_{2A}、5-HT_{2C}、H₁、 α_1 、M₁ 受体和抗多巴胺 D₂ 受体的比例有关。氯氮平对 5-HT 亲和力高, 所以体质量增加最明显, 利培酮次之, 而阿立哌唑亲和力最低, 所以影响力最小^[15]。氯氮平对血脂影响最大可能的原因是, 通过对胰岛细胞的直接作用引起胰岛素释放和分泌的增加, 导致血脂尤其是 TG 的升高。

本研究显示, 3 种药物治疗精神分裂症均有致糖脂代谢异常的不良反应, 阿立哌唑不良反应相对较小, 以氯氮平对 FGB、BMI、TG、TC 影响最明显。在临床使用时, 特别是对有糖尿病及高脂血症风险的患者, 应谨慎用药, 可选用对糖脂代谢影响相对较小的阿立哌唑治疗。且建议所有使用抗精神病药物的患者定期检查体质量、腹围、FBG 及血脂, 一旦出现异常可积极干预。

参考文献:

- [1] Stroup TS, Lieberman JA, McEvoy JP, et al. Effectiveness of olanzapine, quetiapine, risperidone, and ziprasidone in patients with chronic schizophrenia following discontinuation of a previous atypical antipsychotic [J]. Am J Psychiatry, 2006, 163(4): 611-622.
- [2] Melnik T, Soares BG, Puga ME, et al. Efficacy and safety of atypical antipsychotic drugs (quetiapine, risperidone, aripiprazole and paliperidone) compared with placebo or typical antipsychotic drugs for treating refractory schizophrenia: overview of systematic reviews [J]. Sao Paulo Med J, 2010, 128(3): 141-166.
- [3] 曾庆云. 氯氮平、氯丙嗪和利培酮对体质量及血糖的影响 [J]. 中国社区医师: 医学专业, 2010(9): 94-95.
- [4] Tschoner A, Engl J, Rettenbacher M, et al. Effects of six second generation antipsychotics on body weight and metabolism - risk assessment and results from a prospective study [J]. Pharmacopsychiatry, 2009, 42(1): 29-34.
- [5] 司天梅, 舒良, 于欣, 等. 10 省市抗精神 (下转第 3454 页)

义。同时也应指出,MEWS 在评估院前急性脑梗死患者,AU-ROCC 未达到 0.9 以上,个别相应的指标也不高,说明 MEWS 在神经系统疾病病情评估方面并非完美,其赋予的分值权重不一定最合理,同时和脑梗死患者的结局受很多因素的影响有关,也有学者认为可以考虑对评分标准加以完善,以增加 MEWS 的灵敏度和特异度^[20]。因此在脑血管意外等疾病若能加上专科的一些指标,如瞳孔等能否提高总体判断能力值得进一步的研究。

参考文献:

- [1] 李小宇,李亚林,秦俭,等. 4 349 例急诊抢救病例流行病学分析[J]. 中国急救医学,2008,28(10):950-952.
- [2] 中华医学会神经科学会. 各类脑血管疾病的诊断要点[J]. 中华神经科杂志,1996,29(6):379-380.
- [3] 饶明俐. 中国脑血管病防治指南[M]. 北京:人民卫生出版社,2007.
- [4] 龚涛.《中国脑血管病防治指南》解读(脑卒中的院前处理部分)[J]. 中国全科医学,2009,12(3C):9-10.
- [5] 中华医学会神经病学分会脑血管病学组急性缺血性脑卒中诊治指南撰写组. 中国急性缺血性脑卒中诊治指南 2010[J]. 中华神经科杂志,2010,43(2):146-153.
- [6] 《中国全科医学》编辑部. 英国早期预警评分介绍[J]. 中国全科医学,2007,10(2):148.
- [7] 李燕. 院前急救质量控制的探讨[J]. 临床和实验医学杂志,2010,9(6):474-475.
- [8] 赵永春. 北京市紧急医疗救援的组织管理[J]. 中华急诊医学杂志,2005,14(7):542-545.
- [9] von Lilienfeld-Toal M, Midgley K, Lieberbach S, et al. Observation-based early warning scores to detect impending critical illness predict in-hospital and overall survival in patients undergoing allogeneic stem cell transplantation [J]. Biol Blood Marrow Transplant, 2007, 13(5): 568-576.
- [10] Garcea G, Jackson B, Pattenden CJ, et al. Progression of early warning scores (EWS) in patients with acute pan-

creatitis: a re-evaluation of a retrospective cohort of patients[J]. Postgrad Med J, 2008, 84(991): 271-275.

- [11] 魏刚,孟新科,杨径,等. MEWS 与 SAPS II 评分在急诊潜在危重病患者病情评价和预后预测中的对比研究[J]. 岭南急诊医学杂志,2006,11(4):297-298.
- [12] 孟新科,杨径,吴华雄,等. MEWS 与 APACHE II 评分在急诊潜在危重病患者病情评价和预后预测中的对比研究[J]. 实用临床医药杂志,2005,9(8):1-4.
- [13] 李银先,叶红梅. MEWS 评分对重症加强治疗病房危重症患者死亡的预测价值[J]. 中国危重病急救医学,2008,20(7):419-421.
- [14] 李银先,汤道雄,马国中,等. MEWS 评分与 APACHE II 评分在脑外伤患者预后预测中的对比研究[J]. 四川医学,2009,30(8):1261-1263.
- [15] Duckitt RW, Buxton-Thomas R, Walker J, et al. Worthing physiological scoring system: derivation and validation of a physiological early-warning system for medical admissions. An observational, population-based single-centre study[J]. Br J Anaesth, 2007, 98(6): 769-774.
- [16] Brown E, Bleetman A. Ambulance alerting to hospital: the need for clearer guidance [J]. Emerg Med J, 2006, 23(10): 811-814.
- [17] 阮海林,杨春旭,黄福文,等. 改良早期预警评分在评估院前急救患者病情及预后的价值[J]. 山东医药,2011,51(21):97-98.
- [18] 阮海林,杨春旭,丁爱国,等. 6 646 例院前急救与转运患者的疾病谱研究[J]. 中国全科医学,2006,15(2):1689-1691.
- [19] 黄文祺,何庆. 比较早期预警评分和改良早期预警评分在急诊的应用价值[J]. 华西医学,2009,24(8):2044-2046.
- [20] 林良友,林海燕. 改良早期预警评分在急诊内科的应用[J]. 中华急诊医学杂志,2010,19(1):92-93.

(收稿日期:2011-03-09 修回日期:2011-07-12)

(上接第 3451 页)

- 病药使用现况的调查[J]. 中华精神科杂志,2004,37(3):152-155.
- [6] 李轶琛,钟宝亮,马筠,等. 阿立哌唑、利培酮和氯氮平对精神分裂症患者糖脂代谢及体质量影响的 6 个月临床观察[J]. 中国心理卫生杂志,2009,23(8):569-574.
- [7] 朱银波. 阿立哌唑与利培酮治疗首发精神分裂症对照研究 [J]. 临床心身疾病杂志,2010,16(2):127-128.
- [8] 韩惠芬. 3 种二代精神病药治疗精神分裂症的成本分析 [J]. 齐齐哈尔医学院学报,2010(9):1379-1380.
- [9] 王茂萍,侯洪. 新型抗精神病药物阿立哌唑对糖代谢影响的研究 [J]. 实用临床医药杂志,2009,13(7):66-67.
- [10] Wirshing DA, Spellberg BJ, Erhart SM, et al. Novel antipsychotics and new onset diabetes [J]. Biol Psychiatry, 1998, 44(8): 778-783.

- [11] Allison DB, Mentore JL, Heo M, et al. Antipsychotic-induced weight gain: a comprehensive research synthesis [J]. Am J Psychiatry, 1999, 156(11): 1686-1696.
- [12] 朱庆,姚静. 利培酮和氯氮平对糖脂代谢的影响[J]. 中国民康医学杂志,2009,21(24):3115-3116.
- [13] 钟涌. 精神分裂症患者长期应用氯氮平的血糖状况分析 [J]. 中国临床保健杂志,2007,10(3):293.
- [14] 白锦波,黄海燕,陶世武. 3 种非典型抗精神病药物对精神分裂症患者脂代谢的影响[J]. 中国医药指南,2010,8(17):8-10.
- [15] 杨可冰,卞清涛,邸晓兰. 非典型抗精神病药物对患者体质量的影响[J]. 国际精神病学杂志,2007,34(3):187-189.

(收稿日期:2011-03-09 修回日期:2011-08-12)