

· 论 著 ·

氯氮平和齐拉西酮对精神分裂症患者体质量、血浆神经肽 Y 及瘦素影响的研究

陈 琪¹, 施 辉², 戴立彬³, 程 祺³, 李 宁¹, 徐乐平¹, 宋梓祥³

[摘要] 目的 分析比较氯氮平和齐拉西酮对精神分裂症患者体质量、血浆神经肽 Y 及瘦素的影响。方法 采用随机数表法,将 60 例符合《中国精神障碍分类与诊断标准》第 3 版诊断标准的精神分裂症患者分为氯氮平组和齐拉西酮组,每组各 30 例,分别接受氯氮平和齐拉西酮治疗,于治疗前、治疗第 3、6 周末,测定 2 组的体质量、血浆神经肽 Y 和瘦素水平。结果 ① 氯氮平组治疗第 3、6 周末体质量和神经肽 Y 水平均显著高于治疗前,治疗第 6 周末瘦素水平显著高于治疗前(均 $P < 0.05$);齐拉西酮组治疗第 3、6 周末体质量、神经肽 Y 和瘦素水平与治疗前比较差异无统计学意义($P > 0.05$);② 氯氮平组和齐拉西酮组体质量、神经肽 Y 和瘦素水平在组别 \times 时间上存在明显的交互作用;③ 氯氮平组治疗 3 周和 6 周末体质量的变化(Δ 体质量)与神经肽 Y 的变化(Δ 神经肽 Y)呈明显正相关(r 分别为 0.662 与 0.495,均 $P < 0.05$);④ 逐步回归分析显示,氯氮平组 Δ 神经肽 Y 进入以 Δ 体质量为因变量的回归方程,3 周末 Δ 神经肽 Y 可以解释 Δ 体质量变异的 41.9%,6 周末 Δ 神经肽 Y 仍可以解释 Δ 体质量变异的 21.8%。结论 与齐拉西酮比较,氯氮平显著增加了精神分裂症患者的体质量,而神经肽 Y 的变化可能是氯氮平导致精神分裂症患者体质量增加的机制之一。

[关键词] 氯氮平;齐拉西酮;神经肽 Y;瘦素;精神分裂症

[中图分类号] R749.3 [文献标志码] A doi:10.3969/j.issn.1672-271X.2016.02.010

Effect of clozapine and ziprasidone on body weight, neuropeptide Y and leptin of schizophrenia patients

CHEN Qi¹, SHI Hui², DAI Li-bin³, CHENG Qi³, LI Ning¹, XU Le-ping¹, SONG Zi-xinag³ 1. Department of Psychiatry, 102 Hospital of PLA, Changzhou, Jiangsu 213003, China; 2. 118 Clinical Branch, 113 Hospital of PLA, Wenzhou, Zhejiang 325000, China; 3. Departemnt of Adolescence and Child's Behavioral Medicine, 102 Hospital of PLA, Changzhou, Jiangsu 213003, China

[Abstract] Objective To analyze and compare the effect of clozapine and ziprasidone treatment on body weight, neuropeptide Y and leptin in schizophrenics. Methods 60 patients who were eligible for the Classification and Diagnostic Criteria of Mental Disorders in China(3rd edition) were assigned to Clozapine and Ziprasidone treatment group respectively (30 patients for each group). Body weight, neuropeptide Y and leptin level of both groups were measured at baseline, weekend 3 and weekend 6. Results ① Both the body weight and plasma NPY level in clozapine group at weekend 3 and weekend 6 were significantly higher compared to the baseline, and leptin level was significantly higher at weekend 6 compared to baseline ($P > 0.05$). The difference of body weight and plasma NPY, leptin level at each time point in ziprasidone group were not statistically significant compared to the baseline ($P > 0.05$). ② There was significant interaction between groups and time of body weight, NPY, and leptin level in two groups. ③ In clozapine group, the altering rate of body weight (Δ body weight) at weekend 3 and weekend 6 was positively correlated with that of NPY (Δ NPY) level ($r = 0.662$, $P < 0.05$; $r = 0.495$, $P < 0.05$). ④ Stepwise regression analysis showed Δ plasma NPY of clozapine group entered to regression equation which the Δ body weight as dependent variable, and Δ plasma NPY can explain Δ body weight variance of 41.9% in 3 weekend, 21.8% in 6 weekend. Conclusion Clozapine significantly increases body weight in schizophrenia patients compared with Ziprasidone, and the change of neuropeptide Y may be the intrinsic cause of body weight increasing of patients.

[Key words] clozapine; ziprasidone; neuropeptide Y; leptin; schizophrenia

作者单位: 1. 213003 江苏常州,解放军 102 医院精神二科;2. 325000 浙江温州,解放军 113 医院 118 临床部;3. 213003 江苏常州,解放军 102 医院少儿行为医学科

通讯作者: 宋梓祥, E-mail: axiang952@sohu.com

引用格式: 陈 琪,施 辉,戴立彬,等.氯氮平和齐拉西酮对精神分裂症患者体质量、血浆神经肽 Y 及瘦素影响的研究[J].东南国防医药,2016,18(2): 142-144,150.

体重增加是大多数抗精神病药物常见的不良反应之一^[1],不同抗精神病药物导致体重增加的程度也不尽相同,具体机制目前仍不十分清楚。神经肽 Y 和瘦素被认为是机体重要的食欲调控因子,与肥胖的发生有着密切的关联^[2-3]。抗精神病药物治疗过程中,血浆中神经肽 Y 和瘦素水平的变化有可能是精神分裂症患者体质量增加的始动因素。本研究比较氯氮平和齐拉西酮这两种抗精神病药物

对体质量、神经肽 Y 和瘦素的影响,并进一步分析体质量的增加与血浆中神经肽 Y 和瘦素变化的关系,以期为阐明精神分裂症患者治疗过程中体质量的增加提供参考。

1 对象与方法

1.1 对象 为 2011 年 12 月~2013 年 12 月在我院连续住院的精神分裂症患者。入组标准:①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;②入院前未接受过抗精神病药治疗或停药 > 4 周;③体质量指数在正常范围(18~24 kg/m²)。排除标准:严重躯体疾病、内分泌疾病、精神活性物质依赖。共 60 例,其中男 39 例,女 21 例;年龄 18~58 岁;病程 0.4~11.5 年。采用随机数表法分为氯氮平组和齐拉西酮组。氯氮平组:共 30 例,其中男 18 例,女 12 例;年龄 18~56 (34.5±11.3) 岁;体质量 46~76 (65.8±3.1) kg;病程 0.3~11.0 (4.5±3.2) 年。齐拉西酮组:共 30 例,其中男 21 例,女 9 例;年龄 22~58 (32.9±9.8) 岁;体质量 49~72 (67.3±2.8) kg;病程 0.5~11.5 (5.1±3.2) 年。两组患者性别、年龄、病程、体质量等差异无统计学意义($P>0.05$)。全部受试者均对本研究知情同意并签署知情同意书,并经本院医学伦理委员会审核批准。

1.2 方法

1.2.1 药物治疗 氯氮平组起始剂量 25~50 mg/d,常规加量,2 周内达治疗剂量 250~400 (332±53) mg/d;齐拉西酮组起始剂量 40 mg/d,餐时服用,常规加量,2 周内达治疗剂量 80~160 (133±28) mg/d。两组均接受单一抗精神病药治疗,疗程 6 周。研究期间,采用本院统一普食标准,避免使用其他可能影响体质量的药物,每周核对并记录服药量。

1.2.2 体质量测定 分别于治疗前、治疗第 3、6 周末,于晨 6:00 测定空腹体质量,体质量变化(Δ 体质量)=治疗后体质量-治疗前体质量。

1.2.3 生化指标检测 分别于治疗前、治疗第 3、6 周末,于晨 6:00 抽取空腹肘静脉血 6 mL(EDTA 抗

凝管及普通管各 3 mL)分离后置于-20℃低温冰箱保存。采用放射免疫法测定血浆神经肽 Y 和血清瘦素水平(北京普尔生物科技有限公司)。神经肽 Y 变化(Δ 神经肽 Y)=治疗后神经肽 Y 浓度-治疗前神经肽 Y 浓度;瘦素变化(Δ 瘦素)=治疗后瘦素浓度-治疗前瘦素浓度。

1.3 统计学处理 所有数据均采用 SPSS 17.0 统计学软件包进行统计分析。正态分布计量数据采用采用均数±标准差($\bar{x}\pm s$)表示。组间计量资料比较采用独立样本 t 检验;采用重复测量的方差分析比较治疗前、治疗第 3 周及治疗第 6 周末体质量、神经肽 Y 和瘦素的变化及两组的差异;用 Person 相关分析探究体质量的变化与神经肽 Y 及瘦素变化的相关性;用逐步回归分析探究神经肽 Y 及瘦素的变化对体质量增加的影响。 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组药物治疗后体质量、神经肽 Y 和瘦素变化的比较 氯氮平组治疗 3、6 周末时,体质量和神经肽水平 Y 均高于治疗前($P<0.05$,表 1);治疗第 6 周末瘦素水平高于治疗前($P<0.05$),治疗第 3 周末瘦素则与治疗前比较差异无统计学意义($P>0.05$)。齐拉西酮组治疗第 3、6 周末时,体质量、神经肽 Y 和瘦素水平与治疗前比较差异均无统计学意义($P>0.05$)。两组体质量、神经肽 Y 和瘦素,均存在组别×时间的交互作用($P<0.05$)。

2.2 氯氮平组体质量变化与神经肽 Y 和瘦素水平变化的相关分析 治疗 3 周和 6 周末体质量的变化与神经肽 Y 水平的变化呈明显正相关(r 分别为 0.662 与 0.495, $P<0.05$);治疗 3 周和 6 周末体质量的变化与瘦素水平的变化相关性不明显(r 分别为 0.247 与 0.081, $P>0.05$)。

2.3 神经肽 Y 和瘦素水平变化对体质量影响的逐步回归分析 分别以氯氮平组 3 周末和 6 周末 Δ 体质量为因变量,以对应时间段 Δ 神经肽 Y 和 Δ 瘦素为自变量,进行逐步回归分析(变量选入标准为

表 1 两组治疗前后神经肽 Y、瘦素和体质量的比较($\bar{x}\pm s$)

项目	氯氮平组($n=30$)			齐拉西酮组($n=30$)		
	治疗前	治疗 3 周末	治疗 6 周末	治疗前	治疗 3 周末	治疗 6 周末
体质量(kg)	65.80±3.10	67.18±3.46*	68.58±4.31*	67.33±2.82	68.09±2.99	67.69±3.32
神经肽 Y(ng/L)	39.12±4.59	50.40±4.22*	67.73±5.53*	42.03±3.11	43.34±4.91	43.90±4.68
瘦素(ng/L)	4.87±1.90	5.06±1.03	7.36±1.41*	5.11±1.70	5.32±1.49	5.44±2.06

注:与治疗前比较,* $P<0.05$

0.01,剔除标准为 0.05)。结果显示:△神经肽 Y 均进入以体质量差值为因变量的回归方程,3 周末△神经肽 Y 可以解释△体质量变异的 41.9%,6 周末△神经肽 Y 仍可以解释△体质量变异的 21.8%;△瘦素未能进入回归方程。

3 讨论

研究发现,精神分裂症患者中代谢综合征的患病率明显高于普通人群^[4-5]。Mc Evoy 等^[6]调查发现,抗精神病药物治疗过程中入组的 1460 例精神分裂症患者,有 686 例达到代谢综合征的诊断标准。我国张本等^[7]研究发现,153 例伴有代谢综合征患者中有 129 例伴发肥胖,占代谢综合征人数的 84.3%。精神分裂症患者伴发代谢综合征,与患者的遗传、生活方式、饮食习惯、药物治疗等都有一定的关联^[8]。

抗精神病药物氯氮平、奥氮平、利培酮和舒必利等均可引起精神分裂症患者体质量不同程度的增加。Wu 等^[9]调查发现,氯氮平对体质量的影响最大,导致代谢异常的风险更大,相比较齐拉西酮则对精神分裂症患者的体质量影响较小^[10-11]。Lamberti 等^[12]对 93 例氯氮平治疗的精神分裂症患者进行 6 个月的观察,结果发现有 50 例(53.8%)符合代谢综合征的诊断标准。本研究发现,氯氮平治疗过程中精神分裂症患者体质量有明显的增加,而齐拉西酮治疗过程中体质量变化不明显,该结论与既往研究一致。氯氮平可能是作用于 5-羟色胺、组胺、等受体,使摄食中枢功能紊乱而导致精神分裂症患者体质量增加^[13]。

神经肽 Y 由下丘脑弓状核神经元分泌和产生,在体质量调解中起着关键性作用,中枢和外周神经肽 Y 的升高与体质量的增加有关^[14]。神经肽 Y 通过与瘦素等与代谢有关的神经肽相互作用,共同调节能量平衡及体质量。长期在脑室中给予神经肽 Y,可导致多食、体质量增加^[15]。瘦素是由脂肪细胞分泌,可与中枢神经系统受体直接结合,调节摄食行为和体质量平衡;瘦素亦可通过抑制食欲、增加能量消耗、抑制脂肪合成等途径调节机体脂肪沉积,能负向调节神经肽 Y mRNA 的表达^[16],通过抑制神经肽 Y 的释放来抑制食欲和控制摄食行为,引起体质量下降^[17]。有研究发现,抗精神病药物治疗过程中患者体质量的增加和神经肽 Y 及瘦素的变化有相关性,患者体内神经肽 Y 和瘦素的变化有可能是体质量增加的影响因素^[18-19]。本研究显示,氯氮平组治疗第 3 周末体质量、神经肽 Y 有明显升

高,体质量的增加与神经肽 Y 的变化有明显相关,△神经肽 Y 可以解释△体质量变异的 41.9%;治疗第 6 周末体质量、神经肽 Y 和瘦素都有明显升高,体质量的增加与神经肽 Y 的变化有明显相关性,△神经肽 Y 仍可以解释△体质量变异的 21.8%;治疗第 3 周和第 6 周末,瘦素的变化与体质量的增加无明显相关性。由此可见,氯氮平治疗过程中神经肽 Y 的变化有可能是患者体质量增加的内在因素之一,瘦素的变化可能是机体适应性调节的结果,短时间内其作用效果没能够显现出来,但具体作用机制有待进一步研究。

综上所述,给予氯氮平治疗的精神分裂症患者体质量有明显的增加,同时血浆中神经肽 Y 和瘦素水平也随着升高,神经肽 Y 的变化与体质量的增加有明显的相关性,神经肽 Y 的变化有可能是患者体质量增加的内因之一。与氯氮平相比较,齐拉西酮对精神分裂症患者体质量、神经肽 Y 和瘦素影响较小。本研究结果也提示,在氯氮平治疗过程中,应加强体质量监测,同时加强健康宣教、运动等以减少肥胖的发生^[20-21]。

【参考文献】

- [1] De Hert M, Detraux J, van Winkel R, et al. Metabolic and cardiovascular adverse effects associated with antipsychotic drugs [J]. Nat Rev Endocrinol, 2012, 8(2): 114-126.
- [2] Polyzos SA, Kountouras J, Zavos C, et al. The potential adverse role of leptin resistance in nonalcoholic fatty liver disease: a hypothesis based on critical review of the literature [J]. J Clin Gastroenterol, 2011, 45(1): 50-54.
- [3] Mercer RE, Chee MJ, Colmers WF. The role of NPY in hypothalamic mediated food intake [J]. Front Neuroendocrinol, 2011, 32(4): 398-415.
- [4] Pramyothin P, Khaothiar L. Metabolic syndrome with the atypical antipsychotics [J]. Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes, 2010, 17(5): 460-466.
- [5] Das C, Mendez G, Jagasia S, et al. Second-generation antipsychotic use in schizophrenia and associated weight gain: a critical review and meta-analysis of behavioral and pharmacologic treatments [J]. Ann Clin Psychiatry, 2012, 24(3): 225-239.
- [6] Mc Evoy JP, Meyer JM, Goff DC, et al. Prevalence of the metabolic syndrome in patients with schizophrenia: baseline results from the Clinical Antipsychotic Trials of Intervention Effectiveness (CATIE) schizophrenia trial and comparison with national estimates from NHANES III [J]. Schizophr Res, 2005, 80(1): 19-32.
- [7] 张本, 王丰, 王学义, 等. 精神分裂症患者伴发代谢综合征的相关因素 [J]. 中国心理卫生杂志, 2006, 20(10): 661-664.
- [8] 陈剑华, 刘登堂, 李岩, 等. 氯氮平与代谢综合征的研究进展 [J]. 上海交通大学学报(医学版), 2010, 30(11): 1424-1427.
- [9] Wu RR, Zhao JP, Liu ZN, et al. Effects of typical and atypical antipsychotics on glucose-insulin homeostasis and lipid metabolism in first-episode schizophrenia [J]. Psychopharmacology (Berl), 2006, 186(4): 572-578.

(下转第 150 页)

苦。ADM 治疗原理是通过理化方法除去细胞和表皮成分,同时对患处的胶原进行了交联,能够发挥理想的黏附性和生物膜的屏障作用,大大降低了异物对受损皮肤的免疫排斥反应,在伤口的创面被覆盖后,ADM 还具有一定的透水性和相对润湿的环境,最大限度的保护了患处生态组织,有利于修复受损的创面^[7-8]。另一方面,基质的胶原具有诱导细胞再生的作用,基质的三维网状结构有聚集细胞的作用,能促进创面黏附、迁移、分化和增殖作用^[9-10],因此可促进创面愈合。由于大大缩短创面愈合时间,从根源上控制了深Ⅱ度创面的瘢痕增生,改善了预后。本研究证明 ADM 对烧伤创面能产生良好的止痛作用。使用 ADM 的创面中重度疼痛仅为 4%(2/50),而使用磺胺嘧啶银乳膏的创面,中重度疼痛 60%(30/50),这充分显示 ADM 对烧伤创面疼痛的良好疗效^[11-12]。

3.3 小结 ADM 敷料包扎疗法治疗烧伤Ⅱ度创面具有:①止痛快,减轻患者痛苦;②最大限度保护间生态组织,促进创面愈合,后期效果好;③方法简单易行,且能明显减少换药次数,减少医生工作量。

【参考文献】

[1] 刘天舒,朱克俭,尹天雷,等.复方桐叶烧伤油治疗新鲜中、小

面积Ⅱ度烧伤的多中心临床研究[J].中药新药与临床药理,2012,23(3):350-353.

- [2] 李志峰,孙井军,陈建新,等.rh-EGF 治疗儿童小面积深Ⅱ度烧伤的临床研究[J].海南医学,2011,22(12):40-42.
- [3] 张金玉,张金军,杨义成,等.回药张氏烧伤膏治疗浅Ⅱ度烧伤 100 例疗效观察[J].中外健康文摘,2013,11(26):45-46.
- [4] 张雪莲.乡镇卫生院用湿润烧伤膏(MEBO)治疗Ⅱ度烧伤的护理[J].医学信息,2014,5(16):330-331.
- [5] 杨娟,周宜芳,毛学飞,等.异种脱细胞真皮基质敷料应用于Ⅱ度烧伤创面的护理体会[J].东南国防医药,2013,15(6):642-643.
- [6] 杨媚月,张月娟,刘梨,等.蜈蚣油联用 Duoderm 膏治疗浅Ⅱ度烧伤创面的疗效观察[J].全科护理,2013,11(34):3201-3202.
- [7] 钟芹峰,王俊华.胶原贴敷料在面部烧伤治疗中的疗效观察[J].中国美容医学,2012,21(11):110-114.
- [8] 荣卫平,王丽,李洁,等.纳米银敷料在皮肤撕脱伤术后感染伴坏死创面中的应用[J].西南国防医药,2013,23(11):1203-1204.
- [9] 耿健.创作创面外用阿杰姆®纳米银敷料后纳米银在体内的分布及毒理安全性研究[D].南方医科大学,2011,DOI:10.7666/d.y1997189.
- [10] 王培,管云枫,徐添颖,等.G-CSF 对大鼠烧伤合并海水浸泡后内皮祖细胞的影响[J].东南国防医药,2013,15(1):1-3.
- [11] 叶晓.魔芋葡甘聚糖/壳聚糖新型天然烫伤敷料的研究—制备、结构表征、构效关系及安全性评价[D].华中农业大学,2006.DOI:10.7666/d.y1812588.
- [12] 赵超莉,吴荣宗.生物敷料 A 贴敷烧伤二度创面与暴露、包扎疗法的比较[J].临床外科杂志,1999,7(1):33-34.

(收稿日期:2015-11-20;修回日期:2015-12-20)

(本文编辑:黄攸生; 英文编辑:王建东)

(上接第 144 页)

- [10] 王恩霞,刘元华,李彩芳,等.非典型抗精神病药物对精神分裂症患者体重、糖脂代谢的影响[J].中国民康医学,2013,25(23):19-21.
- [11] 刘朝军,田素赢,宋光云,等.齐拉西酮对精神分裂症患者体重、血糖和泌乳素的影响[J].神经疾病与精神卫生,2009,9(1):50-52.
- [12] Lamberti JS,Olson D,Crilly JF,et al.Prevalence of the metabolic syndrome among patients receiving clozapine[J].Am J Psychiatry,2006,163(7):1273-1276.
- [13] Reynolds GP,Kirk SL.Metabolic side effects of antipsychotic drug treatment-pharmacological mechanisms[J].Pharmacol Ther,2010,125(1):169-179.
- [14] Supranowicz P,Wysocki MJ,Car J,et al.The risk of over-weight and obesity in chronic diseases among Warsaw inhabitants measured by self-reported method[J].Rocz Panstw Zakl Hig,2013,64(2):197-203.
- [15] Zhang I,Yagi M,Herzog H.The role of NPY and ghrelin in anorexia nervosa[J].Curr Pharm Des,2012,18(22):4766-4778.
- [16] Nam SY,Kratzsch J,Kim KW,et al.Cerebrospinal fluid and plasma concentrations of leptin, NPY, and alpha-MSH in obese women and

their relationship to negative energy balance[J].J Clin Endocrinol Metab,2001,86(10):4849-4853.

- [17] Shintani M,Ogawa Y,Ebihara K,et al.Ghrelin, an endogenous growth hormone secretagogue, is a novel orexigenic peptide that antagonizes leptin action through the activation of hypothalamic neuropeptide Y/Y1 receptor pathway[J].Diabetes,2001,50(2):227-232.
- [18] 汪卫华,赵汉清,王焕林,等.氯氮平、利培酮、奥氮平、喹硫平和氟哌啶醇对首发精神分裂症患者血浆瘦素的影响[J].中国行为医学科学,2008,17(2):138-140.
- [19] 宋梓祥,陈琪,徐乐平,等.氯氮平与氟哌啶醇对精神分裂症患者体质量和神经肽 Y 及瘦素的影响[J].中华精神科杂志,2012,45(6):331-334.
- [20] 王海林,杨扬,蔡东联.营养宣教对舰艇超重或肥胖官兵的影响[J].东南国防医药,2014,16(3):295-297.
- [21] 吴刚,董春霞,黄少南,等.运动疗法对抗精神病药物所致精神分裂症患者糖代谢异常的干预研究[J].东南国防医药,2012,14(4):339-341.

(收稿日期:2015-09-30;修回日期:2016-02-12)

(本文编辑:张仲书; 英文编辑:王建东)