

论 著

(临床研究)

帕利哌酮缓释片联合奥氮平对精神分裂症患者血清脑源性神经营养因子和神经生长因子水平及对代谢综合征影响

李 晞, 时 丽, 姚尚武, 陈大春

【摘要】 目的 探讨帕利哌酮缓释片联合奥氮平对精神分裂症患者血清脑源性神经营养因子(BDNF)、神经生长因子(NGF)及对代谢综合征(MS)影响。**方法** 选择 2017 年 5 月至 2019 年 5 月期间北京回龙观医院收治的精神分裂症患者 83 例,依据随机表法分为联合组 42 例与对照组 41 例。对照组患者给予奥氮平治疗,联合组在对照组基础上结合帕利哌酮缓释片治疗。2 组疗程均为 8 周。比较 2 组治疗疗效,治疗前后阳性和阴性症状量表(PANSS)评分、BDNF、NGF 水平变化及 MS 发生情况。**结果** 联合组精神分裂症患者治疗 8 周总有效率(90.48%)高于对照组(70.73%, $P < 0.05$)。联合组精神分裂症患者治疗 8 周 PANSS 总分[(38.72±3.61)分]低于对照组[(45.93±4.25)分, $P < 0.05$]。联合组精神分裂症患者治疗 8 周血清 BDNF[(3.61±0.18) ng/mL]和 NGF[(42.31±2.08) pg/mL]高于对照组[(3.09±0.23) ng/mL、(38.03±2.24) pg/mL, $P < 0.05$]。联合组精神分裂症患者 MS 发生率(28.57%)低于对照组(51.22%, $P < 0.05$)。**结论** 帕利哌酮缓释片联合奥氮平对精神分裂症患者效果良好,其原因可能与上调 BDNF、NGF 水平相关,可降低 MS 发生率。

【关键词】 帕利哌酮缓释片;奥氮平;精神分裂症;代谢综合征;脑源性神经营养因子;神经生长因子

【中图分类号】 R749.3;R589

【文献标志码】 A

【文章编号】 1672-271X(2021)04-0368-04

【DOI】 10.3969/j.issn.1672-271X.2021.04.007

Analysis of the effect of paliperidone sustained release tablets combined with olanzapine on serum BDNF, NGF levels and metabolic syndrome in schizophrenics

LI Xi¹, SHI Li¹, YAO Shang-wu¹, CHEN Da-chun²

(1. Department of Laboratory Medicine, 2. Department of Psychiatry, Beijing Huilongguan Hospital, Beijing 100096, China)

【Abstract】 Objective To investigate the effect of sustained-release tablets of paliperidone combined with olanzapine on the levels of brain-derived neurotrophic factor (BDNF), nerve growth factor (NGF) and metabolic syndrome (MS) in patients with schizophrenia. **Methods** 83 schizophrenics admitted to our hospital from May 2017 to May 2019 were randomly divided into a combined group (42 cases) and control group (41 cases). The patients in the control group were treated with olanzapine, while the patients in the combined group were treated with paliperidone sustained-release tablets on the basis of the control group. The course of treatment in both groups was 8 weeks. The therapeutic effect, PANSS score, BDNF, NGF levels before and after treatment were comparable between the two groups. **Results** The combined group effective (90.48%) was higher control group (70.73%, $P < 0.05$). After treatment of 8 weeks, the combined group PANSS total score (38.72±3.61) was lower control group (45.93±4.25, $P < 0.05$). After treatment of 8 weeks, the combined group serum BDNF (3.61±0.18) ng/mL and NGF (42.31±2.08) pg/mL were higher control

group (3.09±0.23) ng/mL and (38.03±2.24) pg/mL ($P < 0.05$). The combined group incidence of MS (28.57%) was lower control group (51.22%, $P < 0.05$). **Conclusion** The effect of paliperidone sustained release tablets combined with

作者单位:100096 北京,北京回龙观医院检验科(李 晞、时 丽、姚尚武),精神科(陈大春)

通信作者:陈大春, E-mail:cdc1963@sina.com

olanzapine on schizophrenia is good, it may be related to the up regulation of BDNF and NGF, can reduce the incidence of MS.

[Key words] sustained release tablets of pariprasidone; olanzapine; schizophrenia; metabolic syndrome; brain-derived neurotrophic factor; nerve growth factor

0 引言

精神分裂症是常见的一种慢性精神疾病, 据统计资料调查显示其发病率呈不断上升趋势, 严重影响患者生活质量^[1]。抗精神病药物是精神分裂症主要治疗手段, 但长期使用会导致心电图 QT 间期延长, 而增加猝死率, 且单一药物效果不佳^[2]。随着近年来非典型抗精神病药物的不断应用, 临床症状得到良好控制^[3-4]。奥氮平是常用非典型药物, 但长期服用会引起一些糖脂代谢相关不良反应, 从而影响治疗依从性^[4]。帕利哌酮缓释片属新型的一种抗精神病药物, 用于精神疾病方面获得良好疗效^[5]。近年来研究发现脑源性神经营养因子 (brain-derived neurotrophic factor, BDNF)、神经生长因子 (nerve growth factor, NGF) 与精神分裂症发生、发展密切相关^[6]。本文研究旨在探讨帕利哌酮缓释片联合奥氮平对精神分裂症患者血清 BDNF、NGF 及对代谢综合征 (metabolic syndrome, MS) 影响, 为临床用药提供参考。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选择我院于 2017 年 5 月至 2019 年 5 月期间收治的精神分裂症患者 83 例, 参照《ICD 精神与行为障碍分类临床描述与诊断要点》^[7] 诊断标准。纳入标准: ①符合精神分裂症诊断标准; ②阳性和阴性症状量表 (PANSS) 总分 > 60 分; ③获得知情同意书, 签订知情同意书者。排除标准: ①合并非药物性内分泌疾病; ②既往存在 MS 病史; ③合并心肺、肝肾严重异常; ④合并其他类型精神疾病; ⑤合并中枢神经系统病变; ⑥过敏体质者。依据随机表法随机分为联合组 42 例与对照组 41 例。联合组 42 例中, 男 24 例, 女 18 例; 年龄 21~58 岁, 平均年龄 (40.83±5.46) 岁; 病程 1~8 年, 平均病程 (4.53±1.28) 年; 平均体质量 (57.83±2.31) kg; 受教育程度: 初中及以下 10 例, 高中及以上 32 例。对照组 41 例中, 男 25 例, 女 16 例; 年龄 20~61 岁, 平均年龄 (41.37±7.29) 岁; 病程 1~9 年, 平均

病程 (4.78±1.16) 年; 平均体质量 (57.21±2.59) kg; 受教育程度: 初中及以上 11 例, 高中及以上 30 例。2 组一般资料比较差异无统计学意义 ($P>0.05$)。本研究经医院伦理委员会批准 (批准号: 2016-29), 患者及家属均签署知情同意书。

1.2 方法 对照组: 给予患者奥氮平 (生产企业: 江苏豪森药业集团有限公司; 规格: 5 mg×14 片/盒; 批准文号: 国药准字 H20052688) 5 mg/d, 2 周内按照患者病情及耐受情况增加剂量至 5~20 mg/d; 联合组: 在对照组基础上服用帕利哌酮缓释片 (生产企业: 西安杨森制药有限公司; 规格: 6 mg×7 片/盒; 批准文号: 国药准字 J20170011) 3 mg/d, 2 周内按照患者病情及耐受情况增加剂量至 3~12 mg/d。2 组疗程均为 8 周。2 组治疗期间不使用电休克及其他抗精神病药物治疗。

1.3 疗效标准 ①治愈: 患者治疗 8 周 PANSS 减分率 75% 及以上; ②显著进步: 患者治疗 8 周 PANSS 减分率 50% 及以上且低于 75%; ③进步: 患者治疗 8 周 PANSS 减分率 25% 及以上且低于 50%; ④无效: 患者治疗 8 周 PANSS 减分率低于 25%。

1.4 观察指标 (1) 观察 2 组 PANSS 评分变化; (2) 观察 2 组治疗前后血清 BDNF 和 NGF 水平变化, 抽取患者 5 mL 外周静脉血, 以离心速率 3000 r/min, 离心 10 min, 采用酶联免疫吸附法测定 BDNF 和 NGF 水平; (3) 观察 2 组 MS 发生率, 符合以下 3 项或以上诊断为 MS: ①肥胖: 体质量指数 ≥ 28.0 kg/m²; ②血脂紊乱: 空腹高密度脂蛋白 (HDL) < 0.9 mmol/L (男性) 或 < 1.0 mmol/L (女性) 和 (或) 甘油三酯 (TG) ≥ 1.7 mmol/L; ③血压升高: 收缩压/舒张压 $\geq 140/90$ mmHg (1 mmHg = 0.133 kPa); ④高血糖: 空腹血糖 ≥ 6.1 mmol/L。

1.5 统计学分析 采用 SPSS 22.0 软件进行统计分析, 计量资料用均数±标准差 ($\bar{x} \pm s$) 表示, 本研究所有数据均符合正态分布, 组间比较采用 t 检验进行。计数资料用频数 (百分率) 表示, 组间比较采用 χ^2 检验。以 $P \leq 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 治疗 8 周疗效比较 联合组患者治疗 8 周总有效率(90.48%)高于对照组(70.73%),差异有统计学意义($P<0.05$)。见表 1。

表 1 入组精神分裂症患者治疗 8 周疗效比较[n(%)]

组别	n	治愈	显著进步	进步	无效	总有效率
对照组	41	13(31.71)	9(21.95)	7(17.07)	12(29.27)	29(70.73)
联合组	42	22(52.38)	10(23.81)	6(14.29)	4(9.52)	38(90.48)*

与对照组比较, * $P<0.05$

2.2 PANSS 总分比较 2 组精神分裂症患者治疗 8 周 PANSS 总分低于治疗前($P<0.05$);联合组精神分裂症患者治疗 8 周 PANSS 总分低于对照组($P<0.05$)。见表 2。

2.3 血清 BDNF 和 NGF 水平比较 2 组精神分裂症患者治疗 8 周血清 BDNF 和 NGF 水平高于治疗前($P<0.05$);联合组精神分裂症患者治疗 8 周血清 BDNF 和 NGF 水平高于对照组($P<0.05$)。见表 2。

表 2 入组精神分裂症患者 PANSS 总分、血清 BDNF 和 NGF 水平比较($\bar{x}\pm s$)

组别	n	PANSS 总分	BDNF(ng/mL)	NGF(pg/mL)
对照组	41			
治疗前		81.79±5.46	2.75±0.35	34.98±2.65
治疗 8 周		45.93±4.25*	3.09±0.23*	38.03±2.24*
联合组	42			
治疗前		82.34±4.18	2.73±0.27	35.47±3.19
治疗 8 周		38.72±3.61**	3.61±0.18**	42.31±2.08**

与本组治疗前比较, * $P<0.05$;与对照组比较, # $P<0.05$

2.4 MS 发生率比较 联合组精神分裂症患者 MS 发生率[12(28.57%)]低于对照组[21(51.22%)],差异有统计学意义($P<0.05$)。

3 讨 论

精神分裂症发病原因较为复杂,常表现为意志行为障碍、情感障碍、幻觉、思维联想障碍,且易反复发作,病程迁延不愈,容易伴发失眠、抑郁症状,甚至可能出现自杀行为^[9]。因此,及时有效的治疗精神分裂症方法尤为重要。奥氮平适用于治疗精神分裂症,药物能够达到中枢神经系统,且效果明显,锥体体系不良反应少,但其容易引起 MS^[10-12]。

帕利哌酮缓释片属新型的一种抗精神病药物,可作用于多巴胺系统,抑制高兴奋多巴胺系统,且可有效抑制亢进多巴胺的活性,此外还可上调低兴奋状态多巴胺系统,有效缓解阴性和阳性症状^[13-15]。本研究表明,帕利哌酮缓释片联合奥氮平可获得良好疗效,及改善患者阴性和阳性症状。

精神分裂症具体发病机理尚未完全阐明,目前神经发育假说是其最具影响假说,特别是大脑进行性发育障碍的假说。BDNF 和 NGF 是神经营养因子家族的重要成员,在调节突触可塑性具有一定作用,且在调节认知功能发挥重要作用^[16]。神经营养因子 BDNF 和 NGF 对五羟色胺神经元和多巴胺能神经元的存活、生长以及维持方面具有调控作用,故而认为其可能在精神分裂症病理过程中具有一定作用。有学者研究表明,精神分裂症血清 BDNF 和 NGF 水平低于正常人群^[17]。本研究表明,联合组治疗后血清 BDNF 和 NGF 水平高于对照组,由此可见帕利哌酮缓释片联合奥氮平可提高 BDNF 和 NGF 水平,笔者认为 BDNF 和 NGF 水平下降可能会导致脑功能损伤,特别是信息传递方面的功能缺损;而本文研究帕利哌酮缓释片联合奥氮平可提高 BDNF 和 NGF 水平而改善患者脑损伤,但具体作用机制尚不十分清楚,故而还需作多中心、多样本深入研究,提供可靠的参考价值。

精神分裂症本身即为 MS 高发人群,认为可能与患者本身代谢缺陷相关^[18]。MS 是精神分裂症患者认知功能缺损的危险因素,其中血糖上升会使线粒体功能障碍,从而促使神经细胞的凋亡。因此,控制精神分裂症 MS 发生尤为重要。本研究表明,奥氮平 MS 发生率为 51.22%,帕利哌酮缓释片联合奥氮平 MS 发生率为 28.57%,由此说明奥氮平可引起患者 MS 发生率较高,而帕利哌酮缓释片联合奥氮平可降低 MS 发生。

综上所述,帕利哌酮缓释片联合奥氮平对精神分裂症患者效果良好,认为可能与上调 BDNF、NGF 水平相关,且可降低 MS 发生率。

【参考文献】

- [1] 张文润,鲁文慧,刘万善. 河北省沧州市严重精神障碍患病情况的流行病学调查[J]. 中华神经医学杂志, 2017, 16(1): 78-81.

- [2] 郭鑫,王静,李丽娜,等.精神分裂症与抑郁症患者认知功能障碍的比较研究[J].医学研究生学报,2016,29(12):1255-1259.
- [3] 白凤凤,杨建立,李涛,等.精神分裂症伴发代谢综合征患者的认知功能特点[J].中国慢性病预防与控制,2016,24(12):918-920.
- [4] 朱桂东,宋清海,徐伟杰,等.齐拉西酮联合奥氮平对老年难治性精神分裂症患者症状及血清瘦素和脑源性神经营养因子水平的影响[J].中国慢性病预防与控制,2019,27(3):219-222.
- [5] 张鸿燕,郝晓楠,王雪芹,等.帕利哌酮缓释片治疗非急性期精神分裂症疗效及安全性的开放性研究[J].中华精神科杂志,2012,45(1):20-24.
- [6] 辛一帆,李光梅,郑兴华.精神分裂症患者社会支持程度与血清神经功能指标水平及阴性症状、抑郁症状的相关性[J].神经疾病与精神卫生,2019,19(4):371-376.
- [7] 世界卫生组织. ICD 精神与行为障碍分类临床描述与诊断要点[M].范肖东,汪向东,于欣,等,译.北京:人民卫生出版社,1993:72-79.
- [8] Wu Y, Kang R, Yan Y, *et al.* Epidemiology of schizophrenia and risk factors of schizophrenia-associated aggression from 2011 to 2015[J]. J Int Med Res, 2018, 46(10):4039-4049.
- [9] 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.
- [10] 张云飞,马长林,彭晓晔.奥氮平与利培酮在精神分裂症治疗中疗效差异分析[J].临床药物治疗杂志,2018,16(12):34-37.
- [11] 李涛,李界兴,尚同军,等.奥氮平片与利培酮片治疗男性精神分裂症疗效、安全性及对患者生活质量影响对比研究[J].陕西医学杂志,2019,48(5):657-660.
- [12] 刘曼,胡杨,万妹.奥氮平与喹硫平联合治疗对精神分裂症的疗效观察[J].西南国防医药,2019,29(5):538-540.
- [13] 王群芬.帕利哌酮缓释片治疗精神分裂症的临床效果及安全性[J].中国基层医药,2018,25(5):566-569.
- [14] 王金成,王朝敏,葛怡然,等.帕利哌酮缓释片治疗精神分裂症的临床研究[J].中国临床药理学杂志,2018,34(7):786-789.
- [15] 于箴,秦英杰.氨磺必利联合帕利哌酮缓释片治疗精神分裂症的效果分析[J].医学综述,2018,24(17):3516-3519,3524.
- [16] 万齐根,占瑾琼,杨远坚,等.阿立哌唑对精神分裂症患者临床症状及血清神经营养因子水平的影响[J].中国神经精神疾病杂志,2018,44(4):217-221.
- [17] 李泽兵,李冬,林萍,等.精神分裂症住院患者血清细胞因子和神经营养因子水平的辅助诊断价值[J].国际检验医学杂志,2017,38(6):725-728.
- [18] 蒋光芬,王任昌,刘颖.奥氮平对伴或不伴代谢综合征的精神分裂症病人认知功能的差异性影响分析[J].蚌埠医学院学报,2019,44(8):1027-1029.

(收稿日期:2020-07-29; 修回日期:2020-09-08)

(责任编辑:叶华珍; 英文编辑:吕镗烽)