

·论著·

非典型抗精神病药物对不同性别青少年精神分裂症患者代谢的影响

舒畅¹,王晓萍¹,刘靖²

作者单位
1. 武汉大学人民医院精神卫生中心
武汉 430060
2. 北京大学第六医院儿童心理卫生中心
北京 100191
收稿日期
2018-07-25
通讯作者
刘靖
ljyuch@163.com

摘要 目的:探讨不同性别青少年精神分裂症患者经抗精神病药物治疗4周前后体质量、空腹血糖(FBG)、尿酸(UA)和血脂代谢的变化。**方法**:纳入住院治疗的青少年精神分裂症患者186例,男88例,女98例。给予相应的抗精神病药物治疗4周。比较治疗前、后患者体质量、血UA、甘油三酯(TG)、总胆固醇(TC)、低密度脂蛋白(LDL)和高密度脂蛋白(HDL)水平及其变化。**结果**:与治疗前相比,女性青少年治疗4周后体质量、TG、LDL增高($P<0.05$),FBG、TC、UA、HDL的血清水平,高TG血症的发生率和高UA血症发生率差异无统计学意义($P>0.05$);男性青少年治疗4周后体质量、TG、LDL、UA的血清水平,高TG血症发生率增高($P<0.05$),FBG、TC、HDL的血清水平,高UA血症的发生率差异无统计学意义($P>0.05$);治疗4周后15.30%的女性青少年和15.91%的男性青少年体重增加了7%。**结论**:抗精神病药物治疗对青少年精神分裂症患者血脂和血UA代谢有影响,尤其是男性患者。**关键词** 精神分裂症;血糖;血脂;尿酸;抗精神病药物
中图分类号 R741;R749 文献标识码 A DOI 10.16780/j.cnki.sjssgncj.2018.10.007

Metabolic Side Effects of Atypical Antipsychotic Agents on Adolescent Schizophrenia Patients of Different Sexes SHU Chang¹, WANG Xiao-ping¹, LIU Jing². 1. Department of Psychiatry, Wuhan University, Renmin Hospital, Wuhan 430060, China; 2. Mental health center for children, Peking University sixth hospital, Beijing 100083, China
Abstract **Objective:** To explore the changes in weight, fasting blood glucose (FBG), serum uric acid (UA), and lipid metabolism among adolescent schizophrenia patients of different sexes after 4-week treatment with atypical antipsychotic agents. **Methods:** One-hundred and eighty-six adolescent schizophrenia inpatients (88 males and 98 females) were involved in the study. Patients were treated with appropriate antipsychotic medication for 4 weeks. Weight, FBG, UA, triglyceride (TG), total cholesterol (TC), low-density lipoprotein (LDL), and high-density lipoprotein (HDL) were measured before and after treatment, and the levels were compared. **Results:** In female patients, compared with baseline, a significant increase in weight, TG, and LDL was observed after treatment ($P<0.05$), and no significant difference was observed in FBG, TC, UA, HDL, and the incidence of hypertriglyceridemia and hyperuricemia ($P>0.05$). In male patients, compared with baseline, a significant increase in weight, TG, LDL, UA, and the incidence of hypertriglyceridemia was observed after treatment ($P<0.05$), and no significant difference was observed in FBG, TC, HDL, and the incidence of hyperuricemia ($P>0.05$). The weight of 15 female patients (15.30%) and the weight of 14 male patients (15.91%) increased 7% compared with those before treatment. **Conclusion:** Atypical antipsychotic agents have a certain affection on lipid and uric acid metabolism in adolescent schizophrenia, especially in male patients.
Key words schizophrenia; blood glucose; serum triglyceride; uric acid; antipsychotic agents

研究显示,服用抗精神药物的精神分裂症患者中,代谢综合征发病率较高,影响躯体健康,也降低服药依从性和生活质量^[1]。目前针对青少年精神分裂症患者人群的相关研究较少。本研究通过对186例青少年精神分裂症患者服用抗精神药物前后的体质量、空腹血糖(fasting blood glucose, FBG)、血脂及尿酸(uric acid, UA)水平进行检测,了解抗精神病药物对青少年精神分裂症患者血糖、血脂和UA代谢的影响。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选择2013年12月至2017年2月北京大学第六医院儿少科和武汉大学人民精神卫生中心住院的精神分裂症患者186例,均符合ICD-10中精神分裂症的诊断标准,年龄12~18岁,阳性与阴性症状量表(positive and negative syndrome scale, PANSS)评分 ≥ 60 分。同时排除患有躯体及神经系统疾病、吸烟及其他精神活性物质滥用或依赖者。

本组男 88 例,病程(13.01±12.61)月,首发未服药患者 34 例;本组女 98 例,病程(14.84±12.04)月,首发未服药患者 42 例。2 组一般资料差异无统计学意义($P>0.05$),具有可比性。

1.2 方法

1.2.1 治疗 根据以往用药疗效及临床特征给予患者相应的抗精神病药物治疗。男性患者单用奥氮平 17 例、利培酮 10 例、氨磺必利 3 例、阿立哌唑 5 例、喹硫平 3 例,以上 2 种联用 50 例,折合奥氮平等剂量^[2]为 10 ~ 45.62 mg,平均(20.54±7.61)mg;女性患者单用奥氮平 20 例、利培酮 14 例、氨磺必利 4 例、阿立哌唑 9 例、喹硫平 3 例,以上 2 种联用 48 例,折合奥氮平等剂量为 10 ~ 43.57 mg,平均(21.05±7.35)mg;均治疗 4 周。

1.2.2 指标检测 于入院后治疗前与治疗第 4 周末清晨 8 时空腹抽取静脉血,使用西门子全自动生化分析仪 ADvia2400 测定患者血清中 FBG、甘油三酯(triglyceride, TG)、总胆固醇(total cholesterol, TC)、低密度脂蛋白(low-density lipoprotein cholesterol, LDL)、高密度脂蛋白(high-density lipoprotein, HDL)及 UA 水平,并测量体质量。TG≥1.7 mmol/L 定义为高 TG 血症;男性 UA≥420 mmol/L,女性 UA≥375 mmol/L 定义为高 UA 血症。

1.3 统计学处理

采用 SPSS19.0 软件处理数据。计量资料以($\bar{x}\pm s$)表示, t 检验;计数资料以率表示, χ^2 检验; $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

与治疗前相比,女性青少年治疗后 4 周末体质量、TG、LDL 增高($P<0.05$),男性体质量、TG、LDL、UA 增高($P<0.05$),其余各项差异均无统计学意义($P>0.05$),见表 1。女性治疗后体质量较治疗前增加 7%的 15 例(15.30%),男性 14 例(15.91%),差异无统计学意

义($P>0.05$)。

治疗前、后,男性高 TG 血症患者分别为 4 和 14 例($P<0.05$),女性高 TG 血症患者分别为 8 和 17 例($P>0.05$);治疗前、后,男性高 UA 血症患者分别为 26 和 35 例($P>0.05$),女性高 UA 血症患者分别为 25 和 26 例($P>0.05$)。

3 讨论

新一代抗精神病药物正逐渐成为治疗儿童青少年精神障碍的一线用药。但这类药物的心血管副作用成为发育中的儿童青少年的重要问题,如与年龄不相称的体质量增加、肥胖、高血压、血脂和糖代谢异常,这些可能预示着成年的肥胖、代谢综合征、心血管疾病和致死率增加^[3,4]。

本研究以住院青少年精神分裂症患者为研究对象,探讨该人群服用新型抗精神病药物 4 周后的代谢改变。结果显示,治疗 4 周后,男、女性患者体质量、TG、LDL 明显增高,但男、女性体质量增加患者的比例差异无统计学意义,FBG、TC 无明显改变。体质量和 TG、LDL 升高提示新型抗精神病药物在青少年精神分裂症人群同样能引起体质量增加和血脂水平升高,与国外研究结果一致^[5]。这种代谢的紊乱,显著增加了成年后心血管疾病的发病率和病死率^[3,4]。心血管疾病的临床表现虽常发生在中年以后,但其相关损伤却早在儿童、青少年期已经出现。体质量增加和血脂代谢紊乱在儿童、青少年期即可导致动脉内膜增厚等血管病变,导致成人原发性高血压及发生在中年以后的动脉粥样硬化和冠心病^[6,7]。结果还显示,男性青少年患者治疗后,高 TG 血症的发生率高于治疗前,而女性患者高 TG 血症的发生率无显著变化。这可能说明抗精神病药物对男性青少年血脂代谢影响较女性更大。治疗前后 FBG、TC 无显著性差异,可能与青少年代谢调节能力较强或治疗观

表 1 治疗前后男、女患者血清指标水平及体质量水平比较($\bar{x}\pm s$)

组别	例数	体质量/kg		FPG/(mmol/L)		TG/(mmol/L)	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
女性组	98	51.84±9.39	52.58±9.53 ^①	4.65±0.53	4.57±0.34	1.03±0.62	1.21±0.53 ^①
男性组	88	55.82±11.49	56.63±11.56 ^①	4.86±0.48	4.84±0.51	1.00±0.47	1.16±0.54 ^②

组别	TC/(mmol/L)		HDL/(mmol/L)		LDL/(mmol/L)		UA/(mmol/L)	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
女性组	4.05±0.55	4.19±0.86	1.39±0.37	1.41±0.38	2.33±0.54	2.46±0.66 ^②	338.92±86.80	346.54±93.58
男性组	3.81±0.78	3.88±0.70	1.29±0.39	1.24±0.34	2.22±0.70	2.34±0.67 ^②	386.34±91.36	421.50±97.05 ^①

注:与治疗前比较, ^① $P<0.01$, ^② $P<0.05$

察时间较短有关。

UA是人体内外源性(饮食)和内源性嘌呤代谢的最终产物,血UA浓度升高提示患者嘌呤代谢可能存在异常。早期高UA会引起肾素-血管紧张素系统的激活和循环系统中氮氧化物的减少,随后体内高UA水平会引发血管平滑肌细胞的增生和小动脉的硬化,引起尿钠的减少,从而引发钠敏感型高血压^[8]。研究显示,UA在异常的氧化应激中起重要作用,与动脉粥样硬化、高血压和2型糖尿病有关^[9]。抗精神病药物可能影响患者UA代谢^[10],本研究结果显示,治疗4周后男性青少年患者的血UA水平较治疗前显著升高,而女性患者的血UA水平与治疗前差异无统计学意义;男、女性患者4周治疗前后,高UA血症发生率差异均无统计学意义。结果提示,女性血UA浓度在抗精神病药物治疗前后改变不大,可能由于女性青春期雌激素分泌增加,促进肾脏排除UA,起到了保护作用。抗精神病药物可能对男性青少年嘌呤代谢影响更大,但并不一定导致高UA血症。但日本对青少年的研究发现,随着血UA浓度的增加,代谢综合征及心血管危险因素的发生明显增加^[11]。Ioachimescu等^[12]对心血管疾病高患病率人群的研究发现,UA浓度每增加1 mg/dL,死亡几率增加39%。因此抗精神病药物对男性青少年患者血UA浓度的影响值得早期关注。

本研究也存在一定缺陷:如研究时间较短,病例纯化不够,不是全部单一用药,不能辨别不同抗精神病药物的影响大小等,将在以后研究中进一步完善。

参考文献

[1] De Hert M, Peuskens B, van Winkel R, et al. Body weight and self-esteem in patients with schizophrenia evaluated with B-WISE[J]. Schizophr Res, 2006, 88: 222-226.

[2] Leucht S, Samara M, Heres S, et al. Dose Equivalents for Second-Generation Antipsychotic Drugs: The Classical Mean Dose Method [J]. Schizophrenia Bulletin, 2015, 41: 1397-1402.

[3] Baker JL, Olsen LW, Sørensen TI. Childhood body-mass index and the risk of coronary heart disease in adulthood[J]. N Engl J Med, 2007, 357: 2329-2337.

[4] Sinaiko AR, Donahue RP, Jacobs DR Jr, et al. Relation of weight and rate of increase in weight during childhood and adolescence to body size, blood pressure, fasting insulin, and lipids in young adults. The Minneapolis Children's Blood Pressure Study[J]. Circulation, 1999, 99: 1471-1476.

[5] O' Donoghue B, Schäfer MR, Becker J, et al. Metabolic changes in first-episode early-onset schizophrenia with second-generation anti-psychotics[J]. Early Interv Psychiatry, 2014, 8: 276-280.

[6] 邹朝春, 梁黎, 傅君芬, 等. 肥胖儿童及青少年脂代谢紊乱与早期血管病变的关系[J]. 中华儿科杂志, 2010, 48: 413-417.

[7] Knoflach M, Kiechl S, Kind M, et al. Cardiovascular risk factors and atherosclerosis in young males: ARMY study (Atherosclerosis Risk Factors in Male Youngsters)[J]. Circulation, 2003, 108: 1064-1069.

[8] Feig DI. The role of uric acid in the pathogenesis of hypertension in the young[J]. J ClinHypertens (Greenwich), 2012, 14: 346-352.

[9] Hopps E, Noto D, Caimi G, et al. A novel component of the metabolic syndrome: the oxidative stress[J]. Nutr Metab Cardiovasc Dis, 2010, 20: 72-77.

[10] Chiu CC, Chen CH, Huang MC, et al. The relationship between serum uric acid concentration and metabolic syndrome in patients with schizophrenia or schizoaffective disorder[J]. J ClinPsychopharmacol, 2012, 32: 585-592.

[11] Hongo M, Hidaka H, Sakaguchi S, et al. Association Between Serum Uric Acid Levels and Japanese Junior High School Students[J]. Circ J, 2010, 74: 1570-1577.

[12] Ioachimescu AG, Brennan DM, Hoar BM, et al. Serum uric acid is an independent predictor of all-cause mortality in patients at high risk of cardiovascular disease: a preventive cardiology information system (Pre CIS) database cohort study[J]. Arthritis Rheum, 2008, 58: 623-630.

(本文编辑:唐颖馨)