

二甲双胍治疗非典型抗精神病药物 所致代谢综合征的研究

龚科*, 白克镇, 张涛

(泸州医学院附属医院精神科, 四川 泸州 646000)

[摘要] 目的:探讨二甲双胍治疗非典型抗精神病药物所致代谢综合征的疗效。方法:将非典型抗精神病药物所致代谢综合征患者随机分为治疗组(盐酸二甲双胍 500 mg, 1次/d, 口服)和对照组(饮食控制+运动), 疗程3个月。治疗前后检测身高、体重、腰围(WAIST)、血脂、空腹血糖(FBG)、OGTT后2h血糖(PG 2h)、血压, 计算体重指数(BMI)。结果:治疗组患者治疗后体重指数(BMI)、WAIST、FPG、2hPG、血压(SBP/DBP)、血清甘油三酯(TG)、高密度脂蛋白胆固醇(HDL-C)均有显著改善($P < 0.01$);对照组患者治疗后仅BMI、WAIST、FPG、TG有明显改善($P < 0.05$);治疗组除HDL-C外所有指标的改善显著优于对照组[(2.47 ± 1.15) $\text{kg} \cdot \text{m}^{-2}$ vs (0.48 ± 1.18) $\text{kg} \cdot \text{m}^{-2}$, (7.53 ± 4.35) cm vs (2.21 ± 5.37) cm, (0.85 ± 0.82) $\text{mmol} \cdot \text{L}^{-1}$ vs (0.22 ± 0.57) $\text{mmol} \cdot \text{L}^{-1}$, (1.31 ± 1.00) $\text{mmol} \cdot \text{L}^{-1}$ vs (0.21 ± 0.71) $\text{mmol} \cdot \text{L}^{-1}$, (0.92 ± 0.55) $\text{mmol} \cdot \text{L}^{-1}$ vs (0.32 ± 0.65) $\text{mmol} \cdot \text{L}^{-1}$, (0.19 ± 0.21) $\text{mmol} \cdot \text{L}^{-1}$ vs (0.06 ± 0.3) $\text{mmol} \cdot \text{L}^{-1}$, (4.59 ± 6.59) mmHg vs (0.76 ± 4.30) mmHg, (4.25 ± 7.03) mmHg vs (0.31 ± 5.63) mmHg, $P < 0.01$]。结论:两组均能改善非典型抗精神病药物所致代谢综合征, 但二甲双胍组的疗效明显优于饮食控制+运动组。

[关键词] 非典型抗精神病药物; 代谢综合征; 二甲双胍; 饮食控制及运动

[中图分类号] R287 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1005-9903(2012)17-0282-04

[网络出版地址] <http://www.cnki.net/kcms/detail/11.3495.R.20120704.1744.032.html>

[网络出版时间] 2012-07-04 17:44

Study on Metformin Treatment for Metabolic Syndrome Induced by Atypical Antipsychotic Drugs

GONG Ke*, BAI Ke-zhen, ZHANG Tao

(Psychiatric Department, Luzhou Medical School Affiliated Hospital, Luzhou 646000, China)

[Abstract] **Objective:** To study the effect of metformin treatment for metabolic syndrome induced by atypical antipsychotic drugs. **Method:** The patients suffered from metabolic syndrome induced by atypical antipsychotic were randomly divided into the treatment group (hydrochloric acid metformin 500 mg 1 time, daily) and the control group (diet control + exercise). Treatment lasted for 3 months. Before and after treatment the following parameters were observed: height, weight, waist circumference (WAIST), blood fat, fasting blood sugar (FPG), blood glucose 2 h after OGTT (PG 2 h), blood pressure (SBP/DBP), body mass index (BMI). **Result:** After the treatment, BMI, WAIST, FPG, PG 2 h, SBP/DBP, serum triglyceride (TG), high-density lipoprotein (HDL) all were improved significantly ($P < 0.01$). In the control group, after the intervention, only BMI, WAIST, FPG and TG were obviously improved ($P < 0.05$). Except HDL-C, all the other parameters in the treatment group were improved better than those in the control group [(2.47 ± 1.15) $\text{kg} \cdot \text{m}^{-2}$ vs (0.48 ± 1.18) $\text{kg} \cdot \text{m}^{-2}$, (7.53 ± 4.35) cm vs (2.21 ± 5.37) cm, (0.85 ± 0.82) $\text{mmol} \cdot \text{L}^{-1}$ vs (0.22 ± 0.57) $\text{mmol} \cdot \text{L}^{-1}$, (1.31 ± 1.00) $\text{mmol} \cdot \text{L}^{-1}$ vs (0.21 ± 0.71) $\text{mmol} \cdot \text{L}^{-1}$, (0.92 ± 0.55) $\text{mmol} \cdot \text{L}^{-1}$ vs (0.32 ± 0.65) $\text{mmol} \cdot \text{L}^{-1}$, (0.19 ± 0.21) $\text{mmol} \cdot \text{L}^{-1}$ vs (0.06 ± 0.3) $\text{mmol} \cdot \text{L}^{-1}$, (4.59 ± 6.59) mmHg vs (0.76 ± 4.30) mmHg, $P < 0.01$].

[收稿日期] 20120221(189)

[通讯作者] * 龚科, 硕士, 主治医师, 从事精神病临床与研究, Tel: 18989131848, E-mail: 363417415@qq.com

mmHg, (4.25 ± 7.03) mmHg vs (0.31 ± 5.63) mmHg, $P < 0.01$]. **Conclusion:** The interventions in both groups could improve metabolic syndrome caused by atypical antipsychotic drugs, but metformin showed better effects compared with diet control + exercise.

[**Key words**] atypical antipsychotic drugs; metabolic syndrome; metformin; diet and exercise

近年来随着非典型抗精神病药物的推广使用,精神分裂症患者的疗效及预后有了较大改善,但是国内外出现了大量有关抗精神病药物引起体重增加、糖代谢及脂代谢紊乱方面的报道^[1-5]。特别是非典型抗精神病药物在临床普遍使用以来,对其所引起体重增加、血压升高、糖代谢及脂代谢紊乱的问题尤为关注,把它称为非典型抗精神病药物所致代谢综合征。并由此引起的肥胖、高血脂、糖尿病和心血管等疾病问题已凸现出来,严重影响了患者的治疗依从性,增加了临床选药的局限性,最终导致患者较早的死亡。由于患有这些躯体疾病,将给患者、家庭和社会带来了极大的经济和精神负担。这些躯体疾病的早期是以代谢紊乱的形式出现的,其发病机制目前并不清楚。但是非典型抗精神病药物是导致精神分裂症患者代谢紊乱原因之一的观点已被学界所共识。本研究旨在寻求一种新的治疗非典型抗精神病药物所致代谢综合征的方法。

1 资料与方法

1.1 一般资料 病例均为2009年4月至2010年2月在泸州医学院附属医院精神科门诊及住院的精神分裂症患者共74例,其中7例因精神分裂症复发、2例因躯体疾病离开试验,4例失访未能完成试验,完成试验61例,年龄(37.29 ± 7.99)岁,其中男性17例,女性44例(占72.13%)。治疗组(二甲双胍)32例,其中男性7例,女性25例,年龄(37.96 ± 8.78)岁;对照组(饮食控制+运动组)29例,其中男性10例,女性19例,年龄(36.55 ± 7.10)岁。两组性别、年龄均无统计学差异。61例患者中使用氯氮平24例,奥氮平17例,利培酮14例,阿立哌唑4例,氯氮平加利培酮1例,奥氮平加利培酮1例。

1.2 诊断标准 ①符合中国精神障碍分类与诊断标准第3版(CCMD-3)及美国精神障碍诊断统计手册第4版(DSM-IV)中精神分裂症诊断标准,由两名高年资精神科专科医师明确诊断;②使用非典型抗精神病药物3月以上;③符合中华医学会糖尿病学分会(CDS)建议代谢综合征的诊断标准;④使用非典型抗精神病药物前无糖尿病史及其他内分泌病史,无单纯性肥胖、高血压、高脂血症、心脑血管疾病及其他严重的躯体和神经系统或器质性疾病。

1.3 排除标准 ①使用非典型抗精神病药物前已患有严重消化系统疾病、影响饮食和活动的躯体疾病;②已确诊糖尿病未治疗者;③已确诊高血压未治疗者;④严重的躯体疾病如肝肾功能不全、感染等;⑤患者监护人及本人不同意参与者、不合作者。

对于入组患者及家属均签署知情同意书。

1.4 治疗方法

1.4.1 治疗组 盐酸二甲双胍缓释片(百时美施贵宝公司),每日500 mg,早餐后顿服,疗程3个月。

1.4.2 对照组 ①饮食控制:进食的总热量根据患者的标准体重、生理条件、劳动强度及工作性质而定,每日热量:105~126 J·kg⁻¹;蛋白质每日0.8~1.2 g·kg⁻¹,约占总热量的15%;碳水化合物每日可进食200~350 g,约占总热量的50%~65%;脂肪可根据饮食习惯及需要而定,约每日0.6~1.0 g·kg⁻¹,占总热量的30%~35%以下;高纤维饮食每日约10~20 g;②运动:每日进行轻至中等强度体力活动30 min,如骑自行车、擦地板、散步、跳舞等,对于生活较为退缩及懒散者,要求家属予以督促。疗程3个月。

1.5 观测指标 两组患者均在治疗前以及治疗3个月末接受以下测量:身高、体重、腰围(WAIST)、血清甘油三酯(TG)、高密度脂蛋白胆固醇(HDL-C)、空腹血糖(FPG)、OGTT后2 h血糖(PG 2 h)、血压(SBP/DBP),计算体重指数(BMI)。

1.6 统计学方法 用SPSS 13.0统计软件处理。计量资料采用 $\bar{x} \pm s$ 表示,组间比较采用两组独立样本 t 检验,组内治疗前后比较采用配对 t 检验。计数资料用 χ^2 检验, $P < 0.05$ 差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组间治疗前代谢相关指标比较 治疗组和对照组的年龄、体重指数,WAIST,FBG,PG 2 h,TG,HDL-C,SBP,DBP等指标比较均无显著性差异,可进行比较研究。

2.2 两组治疗前后组内代谢相关指标比较 治疗组治疗前后比较,BMI,WAIST,FPG,PG 2 h,TG,HDL-C,SBP,DBP比较均有显著性差异($P < 0.01$)。对照组治疗前后比较,BMI,WAIST,FBG,TG均有统计学差异($P < 0.05$);PG 2 h,HDL-C,SBP,CBP比

较无统计学差异。见表 1。

2.3 两组治疗 3 个月后代谢相关指标变化情况比较

两组在治疗前和治疗 3 个月后 BMI, WAST, FBG,

PG2 h, TG, SBP, DBP 等指标水平变化比较均有统计学差异($P < 0.01$), 仅 HDL-C 无统计学差异。

表 1 两组治疗前后组内代谢相关指标比较($\bar{x} \pm s$)

组别	时间	n	BMI /kg·m ⁻²	WAIST /cm	FPG /mmol·L ⁻¹	PG2 h /mmol·L ⁻¹	TG /mmol·L ⁻¹	HDL-C /mmol·L ⁻¹	DBP /mmHg	SBP /mmHg
治疗	疗前	32	27.85 ± 1.16	94.38 ± 6.19	5.37 ± 0.96	8.27 ± 1.4	2.85 ± 0.63	1.2 ± 0.28	86.25 ± 9.84	141.78 ± 12.58
	疗后		25.38 ± 1.39 ²⁾	86.84 ± 5.38 ²⁾	4.52 ± 0.52 ²⁾	6.96 ± 0.7 ²⁾	1.93 ± 0.5 ²⁾	1.39 ± 0.27 ²⁾	81.67 ± 7.55 ²⁾	137.53 ± 9.04 ²⁾
对照	疗前	29	27.75 ± 1.32	97.62 ± 7.25	5.44 ± 0.86	8.37 ± 1.23	3.06 ± 0.73	1.22 ± 0.39	85.93 ± 8.71	141.10 ± 12.66
	治后		27.27 ± 1.41 ¹⁾	95.41 ± 6.07 ¹⁾	5.22 ± 0.67 ¹⁾	8.16 ± 1.01	2.74 ± 0.61 ¹⁾	1.29 ± 0.33	86.69 ± 6.69	141.41 ± 8.89

注:与本组治疗前比较¹⁾ $P < 0.05$ ²⁾ $P < 0.01$, 1 mmHg = 0.133 kPa。

表 2 两组治疗后代谢相关指标变化(前后差值)比较($\bar{x} \pm s$)

组别	n	BMI /kg/m ²	WAIST /cm	FPG /mmol·L ⁻¹	PG 2 h /mmol·L ⁻¹	TG /mmol·L ⁻¹	HDL-C /mmol·L ⁻¹	DBP /mmHg	SBP /mmHg
治疗	32	2.47 ± 1.15 ¹⁾	7.53 ± 4.35 ¹⁾	0.85 ± 0.82 ¹⁾	1.31 ± 1.00 ¹⁾	0.92 ± 0.55	0.19 ± 0.21	4.59 ± 6.59 ¹⁾	4.25 ± 7.03 ¹⁾
对照	29	0.48 ± 1.18	2.21 ± 5.37	0.22 ± 0.57	0.21 ± 0.71	0.32 ± 0.65	0.06 ± 0.30	0.76 ± 4.30	0.31 ± 5.63

注:与对照组比较¹⁾ $P < 0.01$ 。

3 讨论

目前代谢综合征的治疗研究较多,但是非典型抗精神病药物所致代谢综合征治疗探讨在国内较少,多关注于使用饮食调整和增加运动的方式治疗,对于使用药物治疗非典型抗精神病药物所致代谢综合征的仅见于理论探讨上。

对于非典型抗精神病药物引起患者体重增加的机制目前不十分清楚。Hemids T^[6]推测可能是多因素综合作用的结果,涉及到药物的种类和剂量、服药时间、药理机制、个体遗传素质、神经内分泌异常、营养和代谢以及病程、性别年龄等诸多因素。认为药物的抗 5-HT_{2c}、组胺 H₁、α₁ 肾上腺素、乙酰胆碱 M₁ 受体性能比抗多巴胺 D₂ 受体性能的比值越大,体重增加越明显。还推测体重的增加与调节食欲的激素和脂质代谢异常有关,与下丘脑分泌的瘦素有关。而盐酸二甲双胍降低体重的机制一般认为是肥胖患者脂肪分解旺盛,可造成血液中游离脂肪酸(FFA)浓度增高,高浓度的 FFA 可抑制胰岛素敏感性,二甲双胍通过减少 FFA 从脂肪细胞中游出从而抑制肝糖产生,并间接提高外周胰岛素敏感性。目前,有学者已将二甲双胍联合控制饮食作为一种新的减肥方法^[7]。张泽欣等^[8]报道肥胖患者口服二甲双胍 3 个月后体重指数、腰围、空腹胰岛素显著下降,胰岛素敏感指数升高。本研究也证实了盐酸二甲双胍能够明显减轻非典型抗精神病药物所致代谢综合征患者的体重,其疗效优于饮食加运动。

血脂的升高与体质量增加有关。血脂的升高通常伴有明显的胰岛素抵抗 IR,而二甲双胍治疗后提高了胰岛素敏感性,血胰岛素水平降低,脂质过氧化反应减弱,从而降低了血脂水平。本实验研究发现,饮食控制及运动能够降低血清中 TG,而对 HDL-C 改善不明显;盐酸二甲双胍能够明显降低 TG,也能明显改善 HDL-C;盐酸二甲双胍降低 TG 程度明显优于饮食控制及运动的方法,但两者在改善 HDL-C 程度上并无明显区别。Carlsen 等^[9]将二甲双胍与其他的降脂药合用,可改善脂代谢紊乱,并降低治疗费用。这与本实验结果类似。

二甲双胍降糖机制认为是其抑制糖代谢以及糖酵解中的关键酶,抑制了 ATP 的产生,最终抑制了葡萄糖的生成与肝糖的输出;抑制小肠微绒毛上细胞表面的钠-葡萄糖共离子输送体,降低细胞内外的钠离子浓度差,从而抑制葡萄糖从肠道的吸收。Otto 等^[10]实验发现在相当浓度的二甲双胍存在下培养的大鼠肝脏细胞的糖原合成和异生都受到抑制。本实验证实了二甲双胍能够明显降低空腹血糖和餐后 2 h 血糖水平,并且这两方面均明显优于使用饮食控制及运动的方法。

非典型抗精神病药物通过阻断肾上腺素 α₁ 受体而引起去甲肾上腺素(NE)脱抑制性释放增加,激动突触后膜肾上腺素 α₁ 受体,引起血管收缩,血压升高;非典型抗精神病药物引起患者体重增加,也增高了高血压发生率;非典型抗精神病药物导致高催

乳素血症,高催乳素血症降低雌激素水平,引起一氧化氮显著减少,一氧化氮能明显舒张血管,且高催乳素血症引起水、钠、钾潴留,加重高血压。本实验结果发现饮食控制及运动不能明显降低血压;二甲双胍能够明显降低收缩压和舒张压,并且疗效优于饮食控制及运动。邓宏明等^[11]报道二甲双胍治疗2型糖尿病时,不仅可以降低血胰岛素水平、改善胰岛素抵抗,而且伴有血压的明显下降,这与本实验结果基本一致。

本实验完成61例,其中男性17例,女性44例,女性占72.13%,提示女性服用非典型抗精神病药物更容易导致代谢综合征,不排除由于样本量较小的可能,当然这也有可能是因为女性的催乳素更容易受到非典型抗精神病药物的影响。由于精神分裂症的高发年龄一般是25岁左右,而本实验患者平均年龄(37.29±7.99)岁,这可能提示年龄偏大的精神分裂症患者服用非典型抗精神病药物容易导致代谢综合征。

[参考文献]

[1] Buse J B, Cavazon P, Hornbuckle K, et al. A retrospective cohort study of diabetes mellitus and antipsychotic treatment in the United States [J]. *Clini Epidemiol*, 2003,56(10):164.

[2] Marder S, Essock S M, Miller A L, et al. The Mount Sinai Conference on the Pharmacotherapy of schizophrenia [J]. *Schizophrenia Bulletin*, 2002, 28(7):5.

[3] Kato M M, Goodnick P J. Antipsychotic medication: effects on regulation of glucose and lipid [J]. *Expert Opin Pharmacother*, 2001,28(2):1571.

[4] Goodnick J, Ballas P. Ziprasidone: a novel psychotropic with unique properties [J]. *Expert Rev Nexerother*, 2004,14(10):179.

[5] Marder S R, McQuade R D, Stock E, et al. Aripiprazole in the treatment of schizophrenia, safety and tolerability in short-term, placebo controlled trials [J]. *Schizophr Res*, 2003,6(1):123.

[6] Hermids T. Weight gain associated with atypical antipsychotics [J]. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*, 2002,14(1):1272.

[7] Mogul H R, Peterson S J, Weinstein B I, et al. Metformin and carbohydrate-modified diet: a novel obesity treatment protocol: preliminary findings from a case series of nondiabetic women with midlife weight gain and hyperinsulinemia [J]. *Heart Dis*, 2001, 3(5):285.

[8] 张泽欣,荣海钦,黄玉芳,等. 二甲双胍对单纯性肥胖患者胰岛素敏感性的影响 [J]. *山东医药*, 2006, 46(25):41.

[9] Carlsen S M, Rossvoll O, Bjerve K S, et al. Metformin improves blood lipid pattern in nondiabetic patients with coronary heart disease [J]. *J Intern Med*, 1996, 239(3):227.

[10] Otto M, Bremholt J, Westergaard N. Metformin inhibits glycogen synthesis and gluconeogenesis in cultured rat hepatocytes [J]. *Diabetes Obes Metab*, 2003, 5(3):189.

[11] 邓宏明,肖常青,夏宁,等. 二甲双胍治疗2型糖尿病人对血压影响的研究 [J]. *高血压杂志*, 2002, 10(3):197.

[责任编辑 何伟]