

阿立哌唑治疗男性精神分裂症的疗效及对糖脂代谢的影响

谭友才,胡敬群,张艳艳,江毅,陈会群
(庐江县精神病医院,安徽 庐江 231500)

摘要:目的 探讨阿立哌唑与利培酮对精神分裂症患者的疗效及对患者糖脂代谢的影响。方法 将80例精神分裂症患者采用随机数字表法分为阿立哌唑组(40例)为观察组和利培酮组(40例)为对照组,疗程8周。两组于治疗前、治疗后2、4、6、8周末采用阳性与阴性症状量表(PANSS)进行评分,并检测血总胆固醇(TC),三酰甘油(TG),高密度脂蛋白(HDL),低密度脂蛋白(LDL),空腹血糖。结果 观察组显效率77.5%,有效率90.0%,对照组显效率80.0%,有效率92.5%,两组疗效比较差异无统计学意义($P > 0.05$);治疗前后TC,TG,HDL,LDL和空腹血糖:观察组差异无统计学意义($P > 0.05$),对照组均差异有统计学意义($P < 0.05$)。结论 阿立哌唑治疗精神分裂症的疗效与利培酮相当,对精神分裂症患者的糖脂代谢几乎没有影响,而利培酮对患者的糖脂代谢影响更明显。

关键词:精神分裂症;阿立哌唑;疗效;空腹血糖;血脂

doi:10.3969/j.issn.1009-6469.2018.05.047

Efficacy of aripiprazole in the treatment of schizophrenia and its effects on glucose and lipid metabolism

TAN Youcai, HU Jingqun, ZHANG Yanyan, JIANG Yi, CHEN Huiqun
(Lujiang Mental Hospital, Lujiang, Anhui 231500, China)

Abstract: Objective To study the effect of aripiprazole and risperidone in treating patients with schizophrenia and its effects on glucose and lipid metabolism. **Methods** Eighty patients with schizophrenia were randomly assigned into aripiprazole group (40 cases), and risperidone group (40 cases), with the treatment for 8 weeks. Respectively before and after treatment 2, 4, 6, 8 week, the two groups were scored by positive and negative symptom scale (PANSS), and total cholesterol (TC), triglyceride (TG), high density lipoprotein (HDL), low density lipoprotein (LDL), fasting glucose were tested. **Results** The significantly efficiency rate and efficiency rate in the observation group were 77.5% and 90.0%, respectively; the significantly efficiency rate and efficiency rate in the control group were 80.0% and 92.5%, respectively, there were no significant differences between the two groups ($P > 0.05$); TC, TG, HDL, LDL and fasting blood glucose in the observation group were no significant differences before and after treatment ($P > 0.05$), but in the control group were statistically significant differences before and after treatment ($P < 0.05$). **Conclusions** The effect of aripiprazole in the treatment of schizophrenia is comparable to that of risperidone, which has little effect on the metabolism of glucose and lipid in patients with schizophrenic, and the effect of risperidone on the glucose and lipid metabolism of patients is more obvious.

Keywords: schizophrenia; aripiprazole; curative effect; fasting glucose; blood lipid

多年的临床诊疗实践以及相关临床研究显示,精神疾病患者伴发糖脂代谢异常的情况越发显现,国内报道^[1-2]均表明精神分裂症患者引发代谢综合征的发病率明显高于一般人群。典型和非典型抗精神病药物均可引起内分泌、代谢的改变导致肥胖、糖脂代谢

异常等不良反应,严重影响着精神分裂症患者的服药依从性、预后,甚至危及生命。因此使用疗效好、不良反应少的抗精神病药物已成为临床用药的新趋势。笔者对阿立哌唑治疗精神分裂症患者的疗效及对糖脂代谢方面的影响进行研究,现报道如下。

[9] 周小妮. 胸腺五肽联合常规化疗治疗复治菌阳肺结核的疗效及对患者呼吸功能和免疫功能的影响[J]. 海南医学院学报, 2016, 22(4): 343-345, 349.

[10] 熊瑜, 高绪胜, 丁彩红. 初治肺结核合并糖尿病患者噬菌体检测法一线抗结核药物耐药分析[J]. 中国防痨杂志, 2014, 36(3): 211-213.

[11] 吴璇, 毛晓辉, 王勃. 强化血糖控制对肺结核化疗效果的影响[J]. 陕西医学杂志, 2016, 45(1): 21-22.

[12] 陈世浩, 谭少清, 袁磊凌, 等. 初治活动性肺结核患者耐药性分析[J]. 临床肺科杂志, 2016, 21(4): 598-602.

[13] 姬淑英, 张林. 对氨基水杨酸异烟肼联合左氧氟沙星治疗复治菌阳尘肺结核临床疗效研究[J]. 实用心脑血管病杂志, 2015, 12(3): 25-26.

[14] 聂琦, 陶立轩, 袁治, 等. 百令胶囊辅助治疗首次复治菌阳肺结核患者的临床研究[J]. 中国防痨杂志, 2016, 38(1): 61-63.

[15] 董强, 鲁平海, 李少雄. 利福喷丁与利福平治疗初治涂阳肺结核的疗效及对肝功能的影响[J]. 实用临床医药杂志, 2015, 19(19): 125-127.

1 资料与方法

1.1 一般资料 研究对象为2014年4月至2015年12月在庐江县精神病医院住院治疗的男性精神分裂症患者80例,采用随机数字表法随机分为观察组与对照组:阿立哌唑组40例(观察组),利培酮组40例(对照组),均为男性。入组标准:(1)符合国际疾病分类第10版精神与行为障碍(ICD-10)精神分裂症的诊断标准;(2)均为男性;(3)年龄19~57岁;(4)入院前2周末服用任何抗精神病药物、血脂、血糖调节药物;(5)无高血压、糖尿病,无心脑血管疾病及其他严重躯体疾病和神经系统疾病;(6)血常规、肝、肾功能、心电图、血糖、血脂均无异常;(7)排除妊娠及哺乳期妇女、物质滥用和药物过敏者;(8)阳性与阴性症状量表(PANSS)≥60分。(9)患者或近亲属签署知情同意书。本研究得到了医院伦理委员会批准。

1.2 治疗方法 阿立哌唑(奥哌,上海中西制药有限公司生产,批号:140201,每片5mg),观察组的40例患者使用阿立哌唑的剂量从初始剂量5mg·d⁻¹,10d内加至15~30mg·d⁻¹,平均(20.1±6.70)mg·d⁻¹;利培酮(维思通,西安杨森制药有限公司生产,批号:141010096,每片1mg),对照组的40例患者使用利培酮的剂量从初始剂量1mg·d⁻¹,10d内加至3~6mg·d⁻¹,平均(3.5±0.70)mg·d⁻¹。治疗期间根据患者的个体特点和病情需要对症应用盐酸苯海索片、普萘洛尔、苯二氮草类药物。研究过程中,两组患者均不合用其他抗精神病药物或影响血糖血脂代谢药物。入组患者每日定时定量进食,忌高糖高脂饮食。两组疗程为8周。

1.3 检测指标及量表评定 入组者分别于治疗前,治疗后第2,4,6,8周末清晨采集空腹静脉血5mL,使用迈瑞BS-820型全自动生化分析仪(深圳迈瑞生物医疗电子股份有限公司)检测空腹血糖、总胆固醇(TC)、三酰甘油(TG)、高密度脂蛋白(HDL)、低密度脂蛋白(LDL)水平;与此同时对两组患者进行PANSS量表评分。

1.4 疗效判定 以PANSS量表减分率评定疗效。

PANSS减分率≥75%为痊愈,50%~74%为明显好转,25%~49%为好转,<25%为无效。

1.5 统计学方法 采用SPSS17.0软件进行统计分析。观测资料中的计量数据,以 $\bar{x} \pm s$ 描述,组间比较采用独立样本t检验。多时点观测资料则行双因素重复测量方差分析+组间两两比较LSD-t检验+时间两两比较差值t检验。其它计数资料,组间比较采用 χ^2 检验。以P<0.05为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 一般特征及基线资料比较 观察组与对照组患者治疗前年龄、病程、基线PANSS评分、TC、TG、HDL、LDL和血糖等基线数据均差异无统计学意义(P>0.05),结果见表1。

2.2 两组PANSS总分及各因子评分治疗前后比较 观察组与对照组在治疗不同时期PANSS总分及各因子评分见表2。整体比较(两因素重复测量方差分析)知: PANSS总分及各因子评分组间差异及交互作用均差异无统计学意义,但时间整体均差异有统计学意义(P<0.05)。而时间两两比较:各因子评分及总分,各组各时间点和0周比较,均差异有统计学意义(P<0.015)。

2.3 两组疗效比较 经过8周治疗后,观察组14例痊愈,17例明显好转,5例好转,4例无效,显效率为77.5%,有效率为90.0%。对照组17例痊愈,15例明显好转,5例好转,3例无效,显效率为80.0%,有效率为92.5%。两组间比较差异无统计学意义(均P>0.05)。

2.4 两组治疗前后血糖、血脂水平的比较 观察组与对照组在治疗不同时期血糖、血脂水平见表3。整体比较(两因素重复测量方差分析)知:HDL指标的组间、时间及分组与时间交互作用均不显著,而其它4项指标(TC、TG、LDL、血糖)则相反:组间整体差异、时间整体差异以及交互作用,均差异有统计学意义(P<0.05)。两两比较并结合该4项指标数据分析:各时点处两组比较,绝大多数均差异有统计学意义(P<0.05)。观察组各时点和0周比

表1 两组一般特征及基线PANSS、基线血脂、基线血糖比较/ $\bar{x} \pm s$

组别	例数	年龄/岁	病程/月	阳性症状/分	阴性症状/分	精神病理/分	总分/分	TC/ mmol·L ⁻¹	TG/ mmol·L ⁻¹	HDL/ mmol·L ⁻¹	LDL/ mmol·L ⁻¹	血糖/ mmol·L ⁻¹
对照组	40	37.63±10.12	82.16±44.67	24.78±1.99	25.00±4.35	32.33±5.08	80.58±4.06	4.11±0.41	1.10±0.22	1.46±0.29	2.37±0.38	4.55±0.59
观察组	40	36.98±8.44	81.88±44.26	25.03±2.33	24.18±4.43	33.03±4.67	81.83±3.90	4.14±0.34	1.05±0.29	1.43±0.33	2.33±0.41	4.46±0.64
t值		0.312	0.028	0.516	0.835	0.642	1.404	0.356	0.869	0.432	0.453	0.654
P值		0.756	0.978	0.607	0.406	0.523	0.164	0.723	0.388	0.667	0.652	0.515

表2 两组治疗前后 PANSS 总分及各因子评分比较/ $\bar{x} \pm s$

组别	例数	0周	2周	4周	6周	8周
阳性症状	40					
对照组		24.78 ± 1.99	18.29 ± 2.95 ^b	13.95 ± 3.67 ^b	10.42 ± 2.36 ^b	8.00 ± 0.80 ^b
观察组		25.03 ± 2.33	18.04 ± 3.13 ^b	14.24 ± 2.55 ^b	10.68 ± 1.82 ^b	8.10 ± 1.82 ^b
整体分析			(HF 系数:0.8009)			
组间 <i>F,P</i> 值			0.180,0.673			
时间 <i>F,P</i> 值			658.859,0.000			
交互 <i>F,P</i> 值			0.187,0.905			
阴性症状	40					
对照组		25.00 ± 4.35	16.31 ± 2.65 ^b	11.98 ± 1.98 ^b	8.98 ± 1.05 ^b	7.43 ± 1.30 ^b
观察组		24.18 ± 4.43	15.78 ± 2.83 ^b	11.74 ± 2.32 ^b	8.69 ± 1.14 ^b	7.35 ± 1.12 ^b
整体分析			(HF 系数:0.5933)			
组间 <i>F,P</i> 值			1.455,0.231			
时间 <i>F,P</i> 值			641.699,0.000			
交互 <i>F,P</i> 值			0.269,0.765			
精神病理	40					
对照组		32.33 ± 5.07	26.06 ± 2.24 ^b	21.09 ± 2.78 ^b	18.51 ± 1.40 ^b	15.59 ± 1.13 ^b
观察组		33.03 ± 4.66	25.74 ± 3.46 ^b	20.84 ± 3.39 ^b	18.70 ± 2.93 ^b	15.93 ± 1.42 ^b
整体分析			(HF 系数:0.7207)			
组间 <i>F,P</i> 值			0.167,0.684			
时间 <i>F,P</i> 值			397.105,0.000			
交互 <i>F,P</i> 值			0.438,0.646			
总分	40					
对照组		80.58 ± 4.06	59.59 ± 4.65 ^{ab}	43.54 ± 5.68 ^b	35.94 ± 2.42 ^{ab}	31.16 ± 1.77 ^b
观察组		81.83 ± 3.89	56.97 ± 5.77 ^b	42.59 ± 7.03 ^b	34.76 ± 1.86 ^b	30.80 ± 2.20 ^b
整体分析			(HF 系数:0.7599)			
组间 <i>F,P</i> 值			2.242,0.138			
时间 <i>F,P</i> 值			1,993.996,0.000			
交互 <i>F,P</i> 值			2.412,0.067			

注:组间精细比较为 LSD-*t* 检验,显著性标记 a 为两组同时间点相比 $P < 0.05$ 。时间精细比较为差值 *t* 检验,显著性标记 b 为和 0 周比较 $P < \alpha'$, α' 为调整后的检验水准 = 0.05/4 = 0.013, 为时间精细比较的次数。

表3 两组治疗前后血糖、TC、TG、LDL、HDL 水平比较($\text{mmol} \cdot \text{L}^{-1}, \bar{x} \pm s$)

组别	例数	0周	2周	4周	6周	8周
TC	40					
对照组		4.11 ± 0.41	4.31 ± 0.42 ^b	5.07 ± 0.43 ^{ab}	5.17 ± 0.40 ^{ab}	5.23 ± 0.37 ^{ab}
观察组		4.14 ± 0.34	4.24 ± 0.39	4.28 ± 0.42 ^b	4.23 ± 0.39	4.25 ± 0.41
整体分析			(HF 系数:0.8462)			
组间 <i>F,P</i> 值			127.278,0.000			
时间 <i>F,P</i> 值			46.116,0.000			
交互 <i>F,P</i> 值			34.517,0.000			
TG	40					
对照组		1.10 ± 0.22	1.56 ± 0.30 ^{ab}	1.66 ± 0.29 ^{ab}	1.76 ± 0.28 ^{ab}	1.86 ± 0.28 ^{ab}
观察组		1.05 ± 0.29	1.06 ± 0.29	1.08 ± 0.30	1.09 ± 0.30	1.11 ± 0.29
整体分析			(HF 系数:0.9885)			
组间 <i>F,P</i> 值			235.055,0.000			
时间 <i>F,P</i> 值			27.037,0.000			
交互 <i>F,P</i> 值			20.150,0.000			
HDL	40					
对照组		1.46 ± 0.29	1.42 ± 0.30	1.39 ± 0.30	1.38 ± 0.32	1.34 ± 0.33
观察组		1.43 ± 0.33	1.44 ± 0.32	1.43 ± 0.30	1.43 ± 0.29	1.42 ± 0.29
整体分析			(HF 系数:1.0110)			
组间 <i>F,P</i> 值			0.710,0.402			
时间 <i>F,P</i> 值			0.595,0.667			
交互 <i>F,P</i> 值			0.407,0.804			
LDL	40					
对照组		2.37 ± 0.38	2.91 ± 0.38 ^{ab}	3.34 ± 0.35 ^{ab}	3.46 ± 0.32 ^{ab}	3.60 ± 0.18 ^{ab}
观察组		2.33 ± 0.41	2.42 ± 0.56	2.44 ± 0.58	2.45 ± 0.59	2.48 ± 0.59
整体分析			(HF 系数:0.8991)			
组间 <i>F,P</i> 值			162.380,0.000			
时间 <i>F,P</i> 值			34.460,0.000			
交互 <i>F,P</i> 值			22.115,0.000			
血糖	40					
对照组		4.55 ± 0.59	5.73 ± 0.78 ^{ab}	6.26 ± 0.73 ^{ab}	6.56 ± 0.73 ^{ab}	6.82 ± 0.77 ^{ab}
观察组		4.46 ± 0.64	4.50 ± 0.64	4.54 ± 0.65	4.62 ± 0.75	4.69 ± 0.78 ^b
整体分析			(HF 系数:0.8489)			
组间 <i>F,P</i> 值			286.506,0.000			
时间 <i>F,P</i> 值			42.656,0.000			
交互 <i>F,P</i> 值			29.603,0.000			

注:同表2注。

较,差异无统计学意义($P > 0.05$),而对照组各时点和0周比较,均差异有统计学意义($P = 0.013$)。总起来看,随着治疗时间的延长,观察组的表现比较理想,提示所使用的阿立哌唑药物安全性较好,对患者这些指标的影响较小。而对照组的影响较大,提示所使用的利培酮药物,对血糖、TC、TG、LDL、HDL均有一定的影响,致其出现一定的波动。

3 讨论

有研究表明,首次发作的精神分裂症患者,5年内的复发率超过80%,中断药物治疗者的复发风险是持续药物治疗者的5倍^[3]。可是持续的抗精神病药物治疗会带来一些严重的药物不良反应如:体重增加、血清催乳素升高、糖脂代谢异常以及可能并发严重心脑血管疾病的危险^[4]。在精神分裂症患者中,肥胖和糖尿病的发生率大约是一般人群的1.5~2倍^[5]。Prossin等^[6]的研究显示接受第二代抗精神病药物治疗的精神分裂症患者,服药全程均可能发生糖尿病。另有研究表明,精神分裂症患者伴发代谢综合征是导致其发生心脑血管疾病的主要危险因素^[7]。

阿立哌唑是一种喹诺酮衍生物,化学名为7-[4-(2,3-二氯苯基)-1-哌嗪汀氧]-3,4-二氢-2(1H)-喹诺酮。阿立哌唑的药理作用与典型、非典型抗精神病药是有区别的,为5-羟色胺、多巴胺系统稳定剂。阿立哌唑治疗精神分裂症,其疗效与利培酮相当,有较好的耐受性,阳性症状和阴性症状均显著改善,其最大的优点是对患者的体重、糖脂代谢、血清泌乳素水平几乎没有什么影响^[8]。

国外有研究报道^[9]阿立哌唑具有临床疗效与传统药相当,副作用小等特点,因其不引起血清催乳素水平升高,及对体质量无明显影响而更适用于女性精神分裂症患者。国内报道^[10-12]均显示阿立哌唑治疗精神分裂症有肯定疗效,不良反应少,安全性高,能有效提高患者的生活质量。胡健等^[13]的研究表明阿立哌唑的安全性及药物副作用明显好于利培酮,这主要与阿立哌唑拮抗5-HT_{2A}受体,使黑质-纹状体通路的5-HT能活性降低,同时对D₂受体产生不完全拮抗作用有关。

本研究显示观察组与对照组均在治疗第2周末或更早时间时PANSS总分显著降低($P < 0.013$),显示两药起效较早。观察组与对照组均在治疗第8周末或更早时间时PANSS总分及其他因子分与治疗前相比差异有统计学意义($P < 0.013$)。对照组治疗8周末后TC、TG、LDL、空腹血糖水平均较治疗前差异有统计学意义($P < 0.013$),HDL水

平在治疗第8周末后较治疗前相比无明显差别($P > 0.05$);而观察组治疗8周末后TC、TG、LDL、HDL及空腹血糖水平较治疗前相比差异无统计学意义($P > 0.05$)。两组治疗第8周末后显效率与有效率组间比较差异无统计学意义($P > 0.05$)。观察组在治疗前后对糖脂代谢几乎无影响,而对照组影响显著,与亓高超^[14]的研究相一致。

本研究结果表明阿立哌唑治疗精神分裂症的疗效与利培酮相当,对精神分裂症患者的糖脂代谢几乎没有影响,是一种疗效肯定,不良反应少、安全性高、服药依性好、能有效提高患者生活质量的药物。本研究的局限性在于样本量偏小,观察时间较短,仅将住院治疗的男性精神分裂症患者纳入研究,有待扩大样本量和观察时间来进一步临床研究。

参考文献

- [1] 李雅忠,刘海军,杨杰,等. 脂糖消颗粒治疗精神分裂症伴代谢综合征120例疗效观察[J]. 中国健康心理学杂志, 2013, 21(10):1461-1462.
- [2] 李洁,姚贵忠,刘丽娟,等. 非典型抗精神病药物相关代谢不良反应的系统评价和meta-分析[J]. 中国心理卫生杂志, 2015, 29(3):210-216.
- [3] 沈渔邨. 精神病学[M]. 北京:人民卫生出版社, 2009:516.
- [4] 戴升太,朱立毛,肖依烂. 二甲双胍对抗精神病药所致精神分裂症患者肥胖及糖脂代谢的影响[J]. 临床精神医学杂志, 2014, 24(6):409-410.
- [5] 金珠玛,袁勇贵. 非经典抗精神病药对代谢的影响[J]. 临床精神医学杂志, 2010, 20(5):318-321.
- [6] PROSSIN AR, ZALCMAN SS, EVANS SJ, et al. A pilot study investigating tumor necrosis factor- α as a potential intervening variable of atypical antipsychotic-associated metabolic syndrome in bipolar disorder[J]. Ther Drug Monit, 2013, 35(2):194-202.
- [7] 季春英,孙莲芳,翁英,等. 非典型抗精神病药物所致代谢综合征干预措施的研究进展[J]. 中国实用护理杂志, 2014, 30(35):51-53.
- [8] 江开达. 精神病学高级教程[M]. 北京:人民军医出版社, 2009:288-289.
- [9] KANE JM, CARSON WH, SAHA AR, et al. Efficacy and safety of aripiprazole and haloperidol versus placebo in patients with schizophrenia and schizoaffective disorder[J]. J Clin Psychiatry, 2002, 63(9):763-771.
- [10] 徐筠,李朝,王慧芳,等. 阿立哌唑与利培酮治疗精神分裂症随机双盲对照研究[J]. 临床精神医学杂志, 2010, 20(1):35-37.
- [11] 宋桂清,李云峰,孙长友. 阿立哌唑与利培酮治疗精神分裂症的对照研究[J]. 精神医学杂志, 2013, 26(6):429-431.
- [12] 褚建平,石晓燕. 阿立哌唑与喹硫平治疗老年期精神分裂症的对照研究[J]. 中华全科医学, 2013, 11(2):244-245.
- [13] 胡健,吕梅,范思佳. 阿立哌唑与利培酮口服液治疗门诊老年期痴呆精神行为症状的对照研究[J]. 精神医学杂志, 2013, 26(4):277-278.
- [14] 亓高超. 六种非经典抗精神病药对首发精神分裂症患者代谢的影响[J]. 精神医学杂志, 2012, 25(3):197-199.

(收稿日期:2017-05-29,修回日期:2017-07-12)