

## 阿立哌唑与奥氮平对首发年轻成人精神分裂症患者 短期内代谢风险的比较

吴小立, 魏钦令, 钟智勇, 张晋碚\*

(中山大学附属第三医院精神心理科, 广东 广州 510630)

**摘要:**【目的】比较阿立哌唑与奥氮平对首发年轻成人精神分裂症患者短期内的代谢风险。【方法】采用开放对照的临床观察方法,对符合美国精神障碍诊断与统计手册第 4 版(DSM-IV)精神分裂症诊断标准的首发住院精神分裂症患者,分别使用阿立哌唑(21 例)和奥氮平(42 例)治疗,自然观察时间不低于 2 周,不大于 4 周,于治疗前后各检测一次体质量、腰围、空腹血脂血糖及胰岛素、C 肽。【结果】观察结束时:阿立哌唑组的体质量、体质量指数(BMI)、腰围、腰臀比均有增高( $P < 0.05$ ),糖脂改变无统计学差异,男女患者间各项代谢指标的变化无统计学差异( $P > 0.05$ );奥氮平组的体质量、体质量指数(BMI)、腰围、腰臀比、甘油三酯(TG)、总胆固醇(TC)、高密度脂蛋白(HDL)、低密度脂蛋白(LDL)、载脂蛋白 AI 和 B100 及脂蛋白 LpA 较治疗前增高( $P < 0.01$ ),且胰岛素(INS)水平和胰岛素抵抗指数(IR)增高( $P < 0.05$ ),多元逐步回归分析显示胰岛素抵抗与甘油三酯的增高有关( $R^2 = 0.107, P = 0.007$ );奥氮平组男性患者的空腹胰岛素和 C 肽、胰岛素抵抗指数均增高( $P < 0.05$ ),女性患者则没有。【结论】阿立哌唑和奥氮平对首发年轻成人精神分裂症患者短期内的代谢风险即有差异,性别差异可能影响着非典型抗精神病药物的代谢风险。

**关键词:** 阿立哌唑; 奥氮平; 年轻成人; 精神分裂症; 短期; 代谢风险

中图分类号: R74

文献标志码: A

文章编号: 1672-3554(2011)05-0653-06

## Comparison of Short-term Metabolic Risk in First-episode Young-adult Schizophrenia Treated with Aripiprazole and Olanzapine

WU Xiao-li, WEI Qin-ling, ZHONG Zhi-yong, ZHANG Jin-bei\*

(Psychological Department, The Third Affiliated Hospital, Sun Yat-sen University, Guangzhou 510630, China)

**Abstract:** 【Objective】 To compare the short-term metabolic risk in the first-episode young-adult schizophrenia treated with Aripiprazole and Olanzapine. 【Methods】 The open-label, natural observed, compared method was designed for this study. All of these cases were diagnosed as first-episode schizophrenia in accordance with the DSM-IV diagnosis criteria and respectively allocated into two groups for either Aripiprazole or Olanzapine treatment. The natural observed period was from two weeks to four weeks. Weight, waist circumference, fasting glucose, and lipid concentration, fasting insulin and C peptide concentration, and insulin resistance index were tested or checked at baseline and endpoint, respectively. 【Results】 Sixty-three young adult first-episode schizophrenia patients were recruited in this study, 21 for Aripiprazole (F/M, 10/11) and 42 for Olanzapine (F/M, 21/21). Weight, BMI, waist circumference and waist/hip increased in Aripiprazole group at endpoint ( $P < 0.05$ ), there existed no statistical metabolic index difference between two sex groups ( $P > 0.05$ ). Weight, BMI, waist circumference and waist/hip, lipid level increased in Olanzapine group at endpoint ( $P < 0.01$ ). Meanwhile, fasting insulin and IR increased ( $P < 0.05$ ), stepwise multiple regression analysis indicated mild positive correlation between IR and TG level ( $R^2 = 0.107, P = 0.007$ ). Fasting insulin, C peptide and IR increased among male patients in Olanzapine group at endpoint ( $P < 0.05$ ), although female patients were normal. 【Conclusion】 The results suggested that there existed short-term metabolic risk difference between first-episode young-adult schizophrenia treated with Aripiprazole and Olanzapine, sex difference could play a role in the metabolic risk of SGA.

**Key words:** Aripiprazole; Olanzapine; young-adult; schizophrenia; short-term; metabolism risk

[J SUN Yat-sen Univ(Med Sci), 2011, 32(5): 653-658]

收稿日期: 2011-04-14

基金项目: 广东省科技计划项目(2009B080701080)

作者简介: 吴小立, 在职博士研究生, 主治医师, E-mail: wxlhzp2006@126.com; \* 通信作者: 张晋碚, 教授, 硕士生导师

第二代抗精神病药物(second generation antipsychotics, SGA)是目前临床治疗精神分裂症的常用药物,伴随着这类药物的广泛应用,其引起的体质量增加、糖脂代谢紊乱已引起众多国内外研究者的关注<sup>[1-2]</sup>,尤其被认为处于代谢风险两端的药物阿立哌唑和奥氮平更引起了研究者的重视。国内外已有研究直接比较了二者对体质量及糖脂代谢的影响差异,但复习了相关文献后发现:尚无系统全面比较两药对首发年轻成人精神分裂症患者短期内代谢影响的综合研究。本研究即在此背景下展开,旨在为首次发作的年轻成人精神分裂症患者合理择药提供参考。

## 1 材料与方 法

### 1.1 研究对象

1.1.1 入组和排除标准 入组和排除标准:①符合美国精神障碍诊断与统计手册第 4 版(DSM-IV)精神分裂症的诊断标准;②年龄在 18~35 岁之间;③系首次发作;④入组前 1 月未服用任何抗精神病药和/或对血糖血脂有明确影响的药物;⑤排除妊娠哺乳期及卵巢早衰女性患者;⑥排除糖尿病、高血压和高血脂病史者;⑦排除现患严重和/或慢性躯体疾病者;⑧排除药物及酒精依赖者;⑨所有患者均知情同意。

1.1.2 一般资料 总计入选 89 个病例,均为 2010 年 2 月至 2011 年 2 月在中山大学附属第三医院精神科接受住院治疗的精神分裂症患者,根据临床治疗需要分别进入奥氮平治疗组或阿立哌唑治疗组,研究过程中因各种原因脱落病例 26 例,其中奥氮平组 15 例、阿立哌唑组 11 例,实际完成 63 例。①奥氮平组 42 例,男 21 例,女 21 例,平均年龄 24( $S=6$ )岁。②阿立哌唑组 21 例,男 11 例,女 10 例,平均年龄 24( $S=7$ )岁。两组间的平均年龄、疾病首发年龄、性别分布、病程和平均住院时间的差异无统计学意义( $P>0.05$ ),奥氮平组内男女患者的平均年龄、平均住院时间、首发年龄和病程无统计学差异( $P>0.05$ ),阿立哌唑组内男女患者的平均年龄、平均住院时间、首发年龄和病程无统计学差异( $P>0.05$ )。

### 1.2 研究设计

本研究设计为开放对照的临床观察实验,观察中止时间设计为 $\geq 2$ 周的自然终止,总的观察时

间不超过 4 周,63 例患者入组时和观察中止时分别测量身高、体质量、腰围、臀围,计算体质量指数(BMI)和腰/臀比(W/H);并于治疗前及临床观察中止时各检测一次空腹血糖(FBS)、总胆固醇(TC)、甘油三酯(TG)、高密度脂蛋白(HDL)、低密度脂蛋白(LDL)、载脂蛋白 A(aPOAI)、载脂蛋白 B100(aPOB100)和脂蛋白(LPa)以及胰岛素(INS)和 C 肽,计算胰岛素抵抗指数(insulin resistance, IR),比较奥氮平与阿立哌唑对上述指标的影响。临床实际平均住院观察时间奥氮平组 26( $S=5$ )d、阿立哌唑组 24( $S=5$ )d。所有患者住院期间饮食均由中山大学附属第三医院膳食科统一调配,其活动范围和活动条件基本在精神科病区内。

### 1.3 给药方案

经知情同意后参与研究的患者根据临床实际需要分别进入奥氮平或阿立哌唑治疗组。奥氮平(商品名再普乐,进口药品注册证号:20020002)选自美国 Lily 公司,规格是 5 mg/片,阿立哌唑口腔崩解片(商品名博思清,国药准字 H20060523)选自中国成都大西南制药公司,规格是 5 mg/片,两药均自 5 mg/d 开始使用,在一周内调至 20 mg/d,其后根据病情需要两药最大剂量均可调至 30 mg/d。最终奥氮平组实际治疗剂量为平均 23( $S=4$ )mg,阿立哌唑组实际治疗剂量为平均 29( $S=3$ )mg。

### 1.4 标本采样及检测

所有患者接受治疗前与临床观察中止时于清晨 6:30-7:00 各采集空腹肘静脉血一次(头天晚上 20:00 后禁食),空腹血糖、血清甘油三酯和总胆固醇测定采用 GPO-PAP 法,载脂蛋白 A 和 B 及脂蛋白采用免疫透射比浊法测定,高、低密度脂蛋白采用直接法测定,仪器为日立 7180A 全自动生化分析仪,试剂盒均由四川迈克生物科技股份有限公司提供。胰岛素和 C 肽的检测采用 ADVIA Centaur 测定法(一种采用直接化学发光技术进行的双抗体夹心免疫测定方法),仪器为 Siemens 公司提供的化学发光免疫分析仪,试剂盒由 Siemens 提供。

### 1.5 BMI 及 IR 的计算

$BMI = \text{体质量} / \text{身高}^2 (\text{kg}/\text{m}^2)$ ,用内稳态模式评估法(HOMA)<sup>[3]</sup>评价 INS 抵抗, $HOMA-IR = [\text{空腹胰岛素} (\text{mU}/\text{L}) \times \text{空腹血糖} (\text{mmol}/\text{L})] / 22.5$ 。

### 1.6 统计学处理

所有数据资料采用 SPSS 16.0 软件包进行统

计,组内治疗前后的数据比较采用配对样本  $t$  检验,组间数据比较采用独立样本  $t$  检验,计数资料(如:性别分布)采用卡方检验,相关分析采用多元逐步回归分析,脱落病例资料不纳入统计分析。

## 2 结果

### 2.1 两组患者治疗前各项检测指标比较

治疗前,奥氮平组和阿立哌唑组患者的体质量、BMI、腰围、腰臀比、FBS、INS、C肽、IR 及各项血脂指标无统计学差异( $P > 0.05$ )。

### 2.2 两组内各项检测指标治疗前后自身比较

患者经过奥氮平或阿立哌唑治疗后其体质量、BMI、腰围和腰臀比均有增加,前后差异有统计学意义,但阿立哌唑组增加的幅度小于奥氮平组;经奥氮平治疗的患者,其INS和IR较治疗前增高,差异有统计学意义,而阿立哌唑组患者糖代谢相关指标(FBS、INS、C肽、IR)治疗前后比较无统计学差异;奥氮平组患者治疗后除HDL外的脂代谢指标均有统计学意义的增高,阿立哌唑组患者治疗前后血脂虽未见有统计学意义的变化,但似有降低TC、HDL、LDL、aPOAI、aPOB100的趋势(表1、2)。

表1 治疗前后两组体质量腰围及糖代谢相关指标的自身比较

Table 1 Self comparison of body mass and other metabolic index between two groups ( $\bar{x} \pm s$ )

Items	Body mass/kg	BMI/(kg/m <sup>2</sup> )	Waist/cm	Waist/hip	FBS/(mmol/L)	INS/(mU/L)	c(peptide)/(nmol/L)	IR
Olanzapine group (n = 42)								
Before	53 ± 8	19.6 ± 2.6	72 ± 8	0.82 ± 0.08	4.7 ± 0.5	9 ± 5	0.46 ± 0.17	1.8 ± 1.1
After	57 ± 9 <sup>1)</sup>	21.3 ± 2.7 <sup>1)</sup>	78 ± 8 <sup>1)</sup>	0.86 ± 0.06 <sup>1)</sup>	4.6 ± 0.5	12 ± 6 <sup>1)</sup>	0.51 ± 0.19	2.5 ± 1.3 <sup>2)</sup>
Aripiprazole group (n = 21)								
Before	50 ± 8	19.2 ± 2.4	70 ± 8	0.81 ± 0.06	4.8 ± 0.6	11 ± 7	0.48 ± 0.24	2.4 ± 1.7
After	52 ± 7 <sup>1)</sup>	19.9 ± 2.2 <sup>1)</sup>	73 ± 7 <sup>1)</sup>	0.83 ± 0.05 <sup>2)</sup>	4.6 ± 0.5	13 ± 5	0.53 ± 0.13	2.6 ± 1.2

Compared with before drug administration by paired  $t$ -test, 1) $P < 0.01$ , 2) $P < 0.05$ .

表2 治疗前后两组血脂的自身比较

Table 2 Comparison of blood lipid between two groups ( $\bar{x} \pm s$ )

Items	TC/(mmol/L)	TG/(mmol/L)	HDL/(mmol/L)	LDL/(mmol/L)	aPOAI/(g/L)	aPOB100/(g/L)	LPa/(mg/L)
Olanzapine group (n = 42)							
Before	4.21 ± 0.83	1.30 ± 1.20	1.31 ± 0.32	2.53 ± 0.75	1.22 ± 0.19	0.63 ± 0.15	119 ± 65
After	4.95 ± 0.82 <sup>1)</sup>	2.06 ± 1.74 <sup>1)</sup>	1.40 ± 0.53	3.02 ± 0.71 <sup>1)</sup>	1.31 ± 0.25 <sup>2)</sup>	0.78 ± 0.22 <sup>1)</sup>	180 ± 51 <sup>1)</sup>
Aripiprazole group (n = 21)							
Before	4.50 ± 0.93	1.32 ± 0.91	1.42 ± 0.25	2.76 ± 0.88	1.33 ± 0.18	0.65 ± 0.18	89 ± 63
After	4.58 ± 0.86	1.57 ± 0.83	1.40 ± 0.30	2.72 ± 0.70	1.27 ± 0.18	0.67 ± 0.17	97 ± 48

Compared with before drug administration by paired  $t$ -test, 1) $P < 0.01$ , 2) $P < 0.05$ .

### 2.3 两组内男女患者各项指标治疗前后比较

奥氮平组患者治疗后体质量、BMI、腰围、腰臀比、FBS的增加趋势在男女患者间基本相同,但男性患者的INS、C肽、IR治疗前后差异有统计学意义,而女性组的糖代谢指标均无统计学意义的改变;除女性患者LPa治疗前后有统计学意义的增高外,男女患者的其余血脂指标在奥氮平治疗前后无统计学差异。阿立哌唑组患者治疗后体质量、BMI、腰围、腰臀比及糖代谢相关指标的变化在男

女患者间基本相同;除LDL降低有意义外( $P < 0.05$ ),阿立哌唑组男女患者治疗后其余血脂变化均没有统计学意义,但与男性患者的升高趋势相比,阿立哌唑治疗后的女性患者TC、HDL、LDL、aPOAI、aPOB100、LPa均有下降趋势(表3、4)。

### 2.4 多元逐步回归的结果

以奥氮平组治疗前后的IR差值( $d_{IR}$ )为因变量,以治疗前后体质量、体质量指数、腰围、腰臀比、TC、TG( $d_{TC}$ )、HDL、LDL、aPOAI、aPOB100、LPa

表 3 各组内男女患者治疗前后体质量腰围及糖代谢指标的比较

Table 3 Self comparison of body mass and other metabolic index between two groups against gender ( $\bar{x} \pm s$ )

Items	Body mass/kg	BMI/(kg/m <sup>2</sup> )	Waist/cm	Waist/hip	FBS/(mmol/L)	INS/( $\mu$ /L)	c(peptide)/(nmol/L)	IR
Olanzapine group male ( $n = 21$ )								
Before	57 $\pm$ 8	20.2 $\pm$ 2.6	75 $\pm$ 7	0.84 $\pm$ 0.04	4.7 $\pm$ 0.5	9 $\pm$ 5	0.46 $\pm$ 0.16	1.8 $\pm$ 1.3
After	61 $\pm$ 9 <sup>1)</sup>	21.7 $\pm$ 2.8 <sup>1)</sup>	80 $\pm$ 7 <sup>1)</sup>	0.88 $\pm$ 0.04 <sup>1)</sup>	4.7 $\pm$ 0.5	14 $\pm$ 6 <sup>1)</sup>	0.58 $\pm$ 0.22 <sup>2)</sup>	2.9 $\pm$ 1.3 <sup>2)</sup>
Olanzapine group female ( $n = 21$ )								
Before	48 $\pm$ 6	19.1 $\pm$ 2.4	69 $\pm$ 8	0.80 $\pm$ 0.09	4.7 $\pm$ 0.5	9 $\pm$ 4	0.47 $\pm$ 0.19	1.9 $\pm$ 1.0
After	53 $\pm$ 7 <sup>1)</sup>	20.9 $\pm$ 2.7 <sup>1)</sup>	76 $\pm$ 8 <sup>1)</sup>	0.84 $\pm$ 0.07 <sup>1)</sup>	4.5 $\pm$ 0.5	11 $\pm$ 6	0.44 $\pm$ 0.15	2.1 $\pm$ 1.3
Aripiprazole group male ( $n = 11$ )								
Before	54 $\pm$ 8	19.6 $\pm$ 2.8	73 $\pm$ 8	0.84 $\pm$ 0.05	4.8 $\pm$ 0.6	9 $\pm$ 5	0.47 $\pm$ 0.21	1.9 $\pm$ 1.2
After	56 $\pm$ 7 <sup>1)</sup>	20.2 $\pm$ 2.6 <sup>1)</sup>	76 $\pm$ 8 <sup>1)</sup>	0.86 $\pm$ 0.05	4.5 $\pm$ 0.5	11 $\pm$ 4	0.52 $\pm$ 0.15	2.2 $\pm$ 0.9
Aripiprazole group female ( $n = 10$ )								
Before	46 $\pm$ 6	18.8 $\pm$ 1.9	65 $\pm$ 6	0.77 $\pm$ 0.04	4.9 $\pm$ 0.8	14 $\pm$ 9	0.48 $\pm$ 0.31	3.3 $\pm$ 2.2
After	48 $\pm$ 5 <sup>1)</sup>	19.6 $\pm$ 1.8 <sup>1)</sup>	70 $\pm$ 5 <sup>2)</sup>	0.79 $\pm$ 0.04	4.6 $\pm$ 0.6	15 $\pm$ 5	0.55 $\pm$ 0.11	3.2 $\pm$ 1.3

Compared with before drug administration by paired  $t$ -test, 1)  $P < 0.01$ , 2)  $P < 0.05$ .

表 4 各组内男女患者治疗前后血脂的比较

Table 4 Comparison of blood lipid between two groups against gender ( $\bar{x} \pm s$ )

Items	TC/(mmol/L)	TG/(mmol/L)	HDL/(mmol/L)	LDL/(mmol/L)	aPOAI/(g/L)	aPOB100/(g/L)	LPa/(mg/L)
Olanzapine group male ( $n = 21$ )							
Before	4.3 $\pm$ 1.0	1.8 $\pm$ 1.6	1.20 $\pm$ 0.25	2.6 $\pm$ 0.8	1.19 $\pm$ 0.15	0.69 $\pm$ 0.16	86 $\pm$ 76
After	5.0 $\pm$ 1.0 <sup>1)</sup>	2.9 $\pm$ 2.2 <sup>2)</sup>	1.25 $\pm$ 0.19	3.1 $\pm$ 0.9 <sup>1)</sup>	1.30 $\pm$ 0.17	0.87 $\pm$ 0.25 <sup>1)</sup>	112 $\pm$ 93
Olanzapine group female ( $n = 21$ )							
Before	4.2 $\pm$ 0.6	0.8 $\pm$ 0.3	1.42 $\pm$ 0.35	2.4 $\pm$ 0.9	1.24 $\pm$ 0.23	0.58 $\pm$ 0.12	153 $\pm$ 172
After	4.9 $\pm$ 0.7 <sup>1)</sup>	1.3 $\pm$ 0.5 <sup>1)</sup>	1.53 $\pm$ 0.69	2.9 $\pm$ 0.5 <sup>1)</sup>	1.32 $\pm$ 0.31	0.67 $\pm$ 0.14 <sup>1)</sup>	245 $\pm$ 275 <sup>2)</sup>
Aripiprazole group male ( $n = 11$ )							
Before	4.5 $\pm$ 0.9	1.4 $\pm$ 1.0	1.31 $\pm$ 0.09	2.7 $\pm$ 0.8	1.31 $\pm$ 0.16	0.66 $\pm$ 0.17	82 $\pm$ 51
After	4.6 $\pm$ 0.8	1.6 $\pm$ 0.8	1.36 $\pm$ 0.28	2.8 $\pm$ 0.6	1.22 $\pm$ 0.18	0.67 $\pm$ 0.13	95 $\pm$ 39
Aripiprazole group female ( $n = 10$ )							
Before	4.8 $\pm$ 0.9	1.4 $\pm$ 0.9	1.54 $\pm$ 0.29	3.0 $\pm$ 1.0	1.39 $\pm$ 0.20	0.70 $\pm$ 0.66	102 $\pm$ 79
After	4.6 $\pm$ 0.9	1.6 $\pm$ 0.9	1.44 $\pm$ 0.34	2.6 $\pm$ 0.8 <sup>2)</sup>	1.31 $\pm$ 0.17	4.66 $\pm$ 0.22	100 $\pm$ 60

Compared with before drug administration by paired  $t$ -test, 1)  $P < 0.01$ , 2)  $P < 0.05$ .

差值为自变量进行多元逐步回归分析后得回归方程如下:  $\hat{d}_{IR} = 0.226 + 0.472 d_{TG}$ , 其中  $R^2 = 0.107$ ,  $P = 0.007$ 。

### 3 讨论

本研究发现, 首发精神分裂症患者接受非典型抗精神病药物(SGA)短期干预后即可引发代谢风险; 奥氮平和阿立哌唑的代谢风险有差异: ①奥氮平和阿立哌唑均可以使首发精神分裂症患者的体质量产生有统计学意义的增高, 但奥氮平组的增幅远大于阿立哌唑组; ②奥氮平组的血脂升高

有统计学意义, 而阿立哌唑组血脂变化无统计学意义, 且似有降低血脂的趋势。上述发现与相关研究的主流报道相符合<sup>[4-5]</sup>; SGA 对患者体质量和代谢的影响程度因药而异, 氯氮平和奥氮平引起体质量和代谢异常的风险最高, 阿立哌唑和齐拉西酮对体质量的影响最低且无代谢异常的不良反应, 且阿立哌唑替换另一种 SGA 后体质量会减轻<sup>[6]</sup>。抗精神病药物致体质量增加的机制目前尚不清楚, 涉及的因素可能包括饮食、运动和患病后生活方式的改变以及药物对受体(5-HT<sub>2A</sub>、5-HT<sub>2C</sub>、H<sub>1</sub>、 $\alpha$ 1、 $\alpha$ 2 等)的作用, 推测阿立哌唑和奥氮平短期内对体质量影响的差异主要缘于两药的受体作用差

异:奥氮平对5-HT<sub>2A/2C</sub>、D<sub>1-4</sub>、M<sub>1-5</sub>、H<sub>1</sub>、 $\alpha$ <sub>1</sub>受体均具有高度亲和力,而阿立哌唑是多巴胺-五羟色胺系统稳定剂,对突触前D<sub>2</sub>和5-HT<sub>1A</sub>受体有部分激动作用,可根据内环境中相关神经递质水平来调节它的激动和拮抗作用,同时其对M<sub>1-5</sub>、H<sub>1</sub>、 $\alpha$ <sub>1</sub>受体亲和力低,SGA所致体质量增加与5-HT<sub>2C</sub>、M、H<sub>1</sub>受体亲和力间可能的关系正是近年研究热点之一<sup>[7]</sup>。SGA致血脂代谢紊乱的机制研究甚少,体质量增加、胰岛素抵抗、葡萄糖耐受不良等均与其有关,本研究中阿立哌唑和奥氮平对血脂影响的差异可能部分缘于它们体质量改变的差异,且血脂影响的差异可能有其分子基础,Minet-Ringuet等<sup>[8]</sup>报道:长期使用奥氮平的老鼠,其脂解活动抑制,激素敏感性脂肪酶的基因表达减少,脂肪酸合成酶基因表达增加。本研究中可见奥氮平在升高对心血管系统不利的血脂指标(如:TC,LDL,aPOB100)同时也升高保护心血管系统的血脂指标(aPOAI),而阿立哌唑在有降低对心血管系统不利的血脂指标(如:TC,LDL,aPOB100)趋势的同时也有降低保护心血管系统的血脂指标(HDL,aPOAI)趋势,均反映了SGA对脂代谢影响的复杂性,个中详细机制需深入研究。

本研究发现,奥氮平可以使首发精神分裂症患者INS和IR产生统计学意义的增高,而阿立哌唑则不会。SGA对精神分裂症患者糖代谢的影响程度因药而异已经得到文献共识<sup>[4-5]</sup>。抗精神病药物影响糖代谢的机制目前尚不完全明确,归纳起来有4种主要假说:①胰岛素抵抗增强;②组织对胰岛素敏感性下降;③SGA对5-HT受体的作用;④体质量增加导致胰岛素过度使用。其中“胰岛素抵抗增强假说”最被认可。Newcomer等<sup>[9]</sup>采用HOMA(homeostasis model assessment/体内平衡模型评估,通过测定空腹血糖和胰岛素浓度来评定胰岛素抵抗和胰岛 $\beta$ 细胞功能的一种标准方法)评定服用氯氮平和奥氮平的患者,发现胰岛素抵抗性增加。研究表明:胰岛素抵抗增加既可以继发于体质量增加和药物对受体的作用,也可以是SGA对胰岛或某些糖转运蛋白的直接损伤作用:Wirshing等<sup>[10]</sup>提示奥氮平和氯氮平对5-HT受体的作用可部分解释胰岛素抵抗,与传统抗精神病药相比,它们对5-HT<sub>1A</sub>、5-HT<sub>2A</sub>、5-HT<sub>2C</sub>受体亲和力增高,基础研究发现5-HT<sub>1A</sub>受体拮抗剂可降低胰岛素水平而提高血糖水平,故不典型抗精

神病对5-HT<sub>1A</sub>的部分作用可引起血糖升高。Koller等<sup>[11-12]</sup>报道抗精神病药物可能对胰岛素分泌及其敏感性有直接作用。Melkersson等<sup>[13]</sup>报道经奥氮平治疗的患者其血清胰岛素水平比经典抗精神病药治疗者高,这可能与奥氮平刺激胰岛 $\beta$ 细胞释放胰岛素有关,胰岛素分泌和释放增加导致血脂尤其是TG增高。Dwyer等<sup>[14]</sup>提出:抗精神病药对细胞内转运葡萄糖的载体功能有影响,氯氮平和奥氮平等结构类似的药物如果在细胞浆中浓度较高时,可与转运葡萄糖的蛋白相结合并影响其功能。推测本研究中奥氮平和阿立哌唑对INS和IR的差异影响可能既缘于两药对体质量和血脂影响的差异(奥氮平治疗组的多元逐步回归分析亦证实了IR的变化与TG有关),亦离不开两药在细胞和受体水平作用的差异。

本研究还发现,性别差异可能影响着奥氮平与阿立哌唑的代谢风险。奥氮平组男性患者治疗后INS、C肽和IR增高,前后差异有统计学意义,女性患者则无;女性患者LPa的增加显著高于男性患者。阿立哌唑组男女患者间的各项代谢指标虽无统计学差异,但女性患者的血脂指标似有降低趋势,而男性患者则无,提示阿立哌唑似乎对女性患者更有利。由于本研究样本量偏小(尤其阿立哌唑组),性别在SBAs代谢风险中的可能作用需要大样本研究的进一步论证。国内吴仁容等<sup>[15]</sup>曾经报道氯氮平组和奥氮平组男性患者TG和IR的升高程度明显大于女性患者,推测可能因为男性以腹型肥胖为主,腹型肥胖和高TG易促发胰岛素抵抗,进而产生高胰岛素血症。非典型抗精神病药物对人类性别间影响差异的报道很少,个中确切作用机制尚不清楚,需要进一步深入研究。

观察时间短、样本量偏小、没有同时系统比较两药的疗效安全性和耐受性是本研究的不足。Komossa等<sup>[16]</sup>综述了阿立哌唑和奥氮平治疗精神分裂症的比较研究,发现奥氮平效果略高于阿立哌唑,而杜彪<sup>[17]</sup>对国内阿立哌唑和奥氮平治疗精神分裂症的文献进行系统评价,发现两者疗效相当,且认为国内外文献结论的差异可能缘于观察时间的差异,国内研究的时间普遍偏短。提示我们临床择药既要考虑急性期的处理、又要考虑长期的维持治疗,兼顾药物的疗效、安全性和耐受性及患者的特点,做到个体化用药。

尽管如此,本研究的发现对我们临床工作仍

具有一定意义: ①不能忽略非典型抗精神病药物短期应用可能所致的代谢风险, 这点尤其对综合医院从业者重要。因为非典型抗精神病药目前在综合医院神经内外科、心血管和消化内科、妇产科病人中的短期应用并不少见, 这部分病人的代谢风险并未引起人们的注意。②性别是择药时需考虑的因素之一。③对接受 SGA 治疗的患者在治疗初期更宜做好代谢风险的密切监测, 因为已有文献证实<sup>[18]</sup>奥氮平早期(3 周内)引起的体质量增加可以预示患者以后(26 ~ 34 周)的体质量增加幅度, 临床上发现短期内即有代谢异常的患者, 用药策略的适时调整将更有利于患者的长期受益。

#### 参考文献:

- [1] 吉中孚. 第二代抗精神病药安全性评价[J]. 中国医院用药评价与分析, 2008, 8(4): 257-260.
- [2] Tschoner A, Engl J, Laimer M, et al. Metabolic side effects of antipsychotic medication[J]. *Int J Clin Pract*, 2007, 61(8): 1356-1370.
- [3] Haffner SM, Miettinen H, Stem MP. The homeostasis model in the San Antonio heart study[J]. *Diabetes Care*, 1997, 20(7): 1087-1092.
- [4] Newcomer JW. Metabolic considerations in the use of antipsychotic medications a review of recent evidence [J]. *J Clin Psychiatry*, 2007, 68(suppl 1): 20-27.
- [5] Nasrallah HA. Metabolic findings from the CATIE trial and their relation to tolerability[J]. *CNS Spectr*, 2006, 11(7suppl7): 32-39.
- [6] Spurling RD, Lamberti JS, Olsen D, et al. Changes in metabolic parameters with switching to aripiprazole from another second-generation antipsychotic: a retrospective chart review[J]. *J Clin Psychiatry*, 2007, 68(3): 406-409.
- [7] Newcomer JW. Secondary-generation (atypical) antipsychotics and metabolic effects: a comprehensive literature review[J]. *CNS Drugs*, 2005, 19(suppl 1): 1-93.
- [8] Minet-Ringuet J, Even PC, Valet P, et al. Alteration of lipid metabolism and gene expression in rat adipocytes during chronic olanzapine treatment[J]. *Mol Psychiatry*, 2007, 12(6): 562-571.
- [9] Newcomer JW, Haupt DW, Fucetola R, et al. Abnormalities in glucose regulation during antipsychotic treatment in schizophrenia [J]. *Arch Gen Psychiatry*, 2002, 9(4): 337-345.
- [10] Wirshing DA, Spellberg BJ, Erhart SM, et al. Novel antipsychotics and new onset diabetes [J]. *Biol Psychiatry*, 1998, 44(6): 778-783.
- [11] Koller E, Schneider B, Bennett K, et al. Clozapine-associated diabetes [J]. *Am J Med*, 2001, 111(9): 716-723.
- [12] Koller EA, Doraiswamy PM. Olanzapine-associated diabetes mellitus (review) [J]. *Pharmacotherapy*, 2002, 22(7): 841-952.
- [13] Melksson K, Ulting AI. Antipsychotic drugs can affect hormone balance, eight gain load lipid disturbances and diabetes are important[J]. *Lakartidningar*, 2001, 8(8): 54-62.
- [14] Dwyer DS, Liu Y, Bradly KJ. Dopamine receptor antagonists modulate glucose uptake in rat pheochromocytoma (PC12) cells [J]. *Neurosci Lett*, 1999, 274(2): 151-154.
- [15] 吴仁容, 赵靖平. 四种抗精神病药对糖代谢及脂代谢的不良影响[J]. *中华精神科杂志*, 2005, 38(3): 130-133.
- [16] Komossa K, Rummel-Kluge C, Schmid F, et al. Aripiprazole versus other atypical antipsychotics for schizophrenia [DB/OL]. *Cochrane Database Syst Rev*, 2009(4): CD006569.
- [17] 杜彪. 阿立哌唑与奥氮平治疗精神分裂症的系统评价[J]. *中国临床药理学杂志*, 2004, 26(11): 859-861.
- [18] Lipkovich I, Jacobson JG, Hardy TA, et al. Early evaluation of patient risk for substantial weight gain during olanzapine treatment for schizophrenia, schizophreniform, or schizoaffective disorder[J]. *BMC Psychiatry*, 2008, 8(78): 1-14.

(编辑 刘清海)