

黄连素对利培酮治疗精神分裂症患者症状及糖脂代谢的影响

张静¹, 赵永萍², 贾琼^{1,2}, 刘莹², 李美娟², 李建功², 陈海兴³, 李洁²

(1.天津医科大学研究生院, 天津 300070; 2.天津市精神卫生中心, 天津 300222; 3.天津市滨海新区塘沽安定医院, 天津 300450)

摘要 目的:探讨黄连素对精神分裂症患者精神病性症状、糖脂代谢的影响。方法:选取64例住院精神分裂症患者,口服单一抗精神病药利培酮,将其随机分为两组:研究组服用利培酮+黄连素(300 mg, 3次/d),对照组服用利培酮+安慰剂(300 mg, 3次/d),治疗12周。比较治疗后外周血空腹血糖(FPG)、空腹胰岛素(Fins)、胆固醇(TC)、甘油三酯(TG)、载脂蛋白A1(Apo-A1)及载脂蛋白B(Apo-B)水平;并评估阳性及阴性症状量表(PANSS)、临床疗效总评量表(CGI)、不良反应量表(TESS)。结果:(1)治疗12周末,研究组在PANSS阳性症状得分[(10.93±2.23)分]与对照组[(12.24±2.40)分]相比,差异有统计学意义($t=2.204$, $P=0.031$)。(2)治疗12周末,研究组FPG[(4.42±0.33)mmol/L]、Fins[(7.07±3.10)pmol/L]与对照组FPG[(5.59±0.60)mmol/L]、Fins[(9.73±3.05)pmol/L]相比,差异有统计学意义($t=-9.199$, $P=0.000$; $t=-3.401$, $P=0.001$);研究组TC[(4.52±0.55)mmol/L]、TG[(1.34±0.62)mmol/L]、Apo-A1[(1.74±0.61)mmol/L]、Apo-B[(0.93±0.16)mmol/L]与对照组TC[(4.91±0.59)mmol/L]、TG[(1.86±0.83)mmol/L]、Apo-A1[(1.24±0.27)mmol/L]、Apo-B[(1.11±0.17)mmol/L]相比,差异有统计学意义($t=-2.649$, $P=0.010$; $t=-2.573$, $P=0.008$; $t=4.245$, $P=0.000$; $t=-4.154$, $P=0.000$)。(3)比较治疗后两组发生血糖升高及体质量增加不良反应的例数,研究组[1例(3.20%), 5例(6.50%)]明显低于对照组[8例(24.20%), 14例(27.30%)],差异有统计学意义($\chi^2=5.842$, $P=0.016$; $\chi^2=5.295$, $P=0.021$)。其余各不良反应的差异均无统计学意义($P>0.05$)。结论:黄连素可有效拮抗利培酮引起的糖脂代谢异常,改善精神分裂症患者的阳性症状且安全性良好。

关键词 精神分裂症;黄连素;PANSS量表;糖脂代谢

中图分类号 R749.3

文献标志码 A

研究显示,精神分裂症患者存在代谢相关酶的异常^[1],精神分裂症患者出现糖耐量受损是疾病本身所造成的,是独立于药物治疗之外的。有研究证实非典型抗精神病药能够造成精神分裂症患者的血糖、血脂异常^[2]。黄连素具有调节血脂、血糖和改善胰岛素抵抗的作用,此外黄连素具有多巴胺D2受体拮抗剂和多巴胺D1受体激动剂的作用,对缓解精神分裂症的阳性和阴性症状可能有重要作用^[3-4]。目前国内外尚缺乏黄连素用于精神分裂症患者的相关研究,本研究采用随机安慰剂对照的方法旨在明确其对精神分裂症患者症状及糖脂代谢的影响。

1 对象与方法

1.1 对象 研究对象均选自天津市精神卫生中心2014年3月-2015年1月单一服用利培酮住院治疗的精神分裂症患者。纳入标准:(1)符合美国精神障碍诊断和统计手册第5版(Diagnosis and statistic manual for mental disorder-5, DSM-5)轴1关于精神

分裂症的诊断标准,年龄18~55岁,病程<15年,性别不限;(2)目前使用的抗精神病药剂量稳定1个月以上;(3)无严重躯体疾病,血常规、肝肾功能、心电图、脑电图及体格检查结果无明显异常;(4)基线阳性与阴性症状量表(PANSS)评分大于等于60分。排除标准:(1)具有DSM-5中其他精神疾病患者;(2)难治性精神分裂症患者;(3)近1个月内接受过无抽搐电休克治疗,经颅磁刺激治疗或者使用长效抗精神病药物者;(4)有严重的躯体疾病,包括未控制的高血压、严重的心血管、脑血管、肺部疾病、甲状腺疾病、糖尿病、癫痫等;(5)目前正在接受抗炎或免疫抑制治疗,包括口服甾体类激素;(6)有慢性感染史,包括结核病、艾滋病及肝炎等;(7)怀孕以及哺乳妇女。此研究方案经过天津市精神卫生中心伦理委员会审查通过并签署知情同意。

1.2 方法

1.2.1 分组 本研究共入组69名住院精神分裂症患者(研究组有3名脱落,对照组有2名脱落,实际共64名患者)。研究组31例,其中男性14例,女性17例,平均年龄(40.14±9.40)岁。对照组33例,其中男性15例,女性18例,平均年龄(40.18±12.21)岁。

基金项目 天津市安定医院(天津市精神卫生中心)院级课题经费资助(1507)

作者简介 张静(1988-),女,硕士在读,研究方向:精神病与精神卫生学;通信作者:李洁, E-mail: jiel@tjmh.com。

研究组和对照组的教育年限分别为(10.29±3.14)年,(10.06±2.88)年;病程分别为(12.43±8.69)年,(11.76±9.79)年;利培酮用量分别为(3.77±0.85)mg/d,(3.85±0.94)mg/d。经比较两组性别、年龄、受教育年限、病程、服药剂量差异均无统计学意义($P>0.05$),两组具有可比性。

1.2.2 实验室指标检测 空腹血糖采用葡萄糖氧化酶法(GOD-POD)测定,参考值 3.15~6.19 mmol/L;空腹胰岛素采用电化学发光法测定,参考值:17.8~173 pmol/L;总胆固醇采用氧化酶法测定,参考值:<5.2 mmol/L;甘油三酯采用去游离法测定,参考值:0.56~1.70 mmol/L;载脂蛋白 A1 参考值:1.2~1.8 mmol/L,载脂蛋白 B 参考值:0.60~1.18 mmol/L,均采用免疫投射比浊法测定,以上实验室指标均由天津市精神卫生中心检验科协助检测。

1.2.3 症状评定 (1) PANSS:用来评定各种精神分裂症症状的严重程度,病情越重总分越高。采取1~7级的7级评分法,每一症状条目都按照从无、极轻、轻度、中度、偏重、重度、极严重从1~7分给以相应的分数。其主要的量表包括有阳性症状量表、阴性症状量表、一般精神病理症状量表及附加症状量表。阳性症状量表包含:妄想、幻觉等7个症状条目。阴性症状量表包含:情绪退缩、被动/淡漠等7个条目症状。一般精神病理量表由紧张、焦虑、自罪感等16个症状项目组成。(2) 临床疗效总评量表(CGI):用以评定临床疗效,采用8级记分法评估病情严重程度,按0~7分计分。比较病人与相同研究中其它病人的病情,每一症状条目都按照从无病、基本无病、极轻、轻度、中度、偏重、重度、极严重给以相应的分数。(3) 副反应量表(TESS):可以体现常见的不良症状和体征及部分实验室检查结果。严重程度和采取措施是本研究中主要评定内容,严重程度包括:无症状、极轻或可疑、轻度、中度、重度。“采

取措施”栏用以评定对副反应的处理,分成0~6分7个等级;依次为不采取任何处理措施、加强对受试者的观察、予以症状相对应的拮抗药、改变研究药物的剂量、改变研究药物的剂量并予以症状相对应的拮抗药、暂停予以研究药物治疗及终止给予研究药物治疗。

1.2.4 研究过程 本研究为随机安慰剂对照研究,将64名受试者采用完全随机设计方法分为研究组和对照组。研究组服用利培酮+黄连素(300 mg,3次/d),对照组服用利培酮+安慰剂(300 mg,3次/d,安慰剂成分为无糖淀粉模拟片),患者在研究期间保持原有利培酮治疗剂量。所有患者入组时均接受基线检测(上述实验室指标及各量表),受试者在研究的第12周重复基线检测。

1.3 统计学方法 采用SPSS17.0软件包进行统计分析, $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 临床症状及疗效的比较 采用独立样本 t 检验比较临床症状及疗效,治疗12周末研究组阳性症状得分与对照组相比,差异有统计学意义($t=2.204$, $P=0.031$)。见表1。

表1 治疗后研究组与对照组主要症状评分的组间比较($\bar{x}\pm s$)

组别	PANSS 总分	阳性症状 总分	阴性症状 总分	一般 病理分	CGI
研究组	51.50±9.50	10.93±2.23	14.29±3.79	26.29±5.68	2.85±0.56
对照组	54.70±7.97	12.24±2.40	15.18±3.08	27.29±6.47	2.91±0.45
t	1.443	2.204	-1.020	-0.654	-0.425
P	0.154	0.031*	0.312	0.521	0.672

* $P<0.05$

2.2 黄连素对血糖、血脂的影响 采用独立样本 t 检验比较研究组与对照组治疗后FPG、Fins,差异有统计学意义。比较TC、TG、Apo-A1、Apo-B,差异有统计学意义。见表2。

表2 治疗后黄连素对空腹血糖、胰岛素、血脂及载脂蛋白的影响($\bar{x}\pm s$)

组别	FPG/(mmol/L)	Fins/(pmol/L)	TC/(mmol/L)	TG/(mmol/L)	ApoA1/(g/L)	ApoB/(g/L)
研究组	4.42±0.33	7.07±3.10	4.52±0.55	1.34±0.62	1.74±0.61	0.93±0.16
对照组	5.59±0.60	9.73±3.05	4.91±0.59	1.86±0.83	1.24±0.27	1.11±0.17
t	-9.199	-3.401	-2.649	-2.573	4.245	-4.154
P	0.000*	0.001*	0.010*	0.008*	0.000*	0.000*

* $P<0.05$

2.3 黄连素不良反应评估 采用 χ^2 检验比较治疗后两组发生血糖升高及体质量增加不良反应的例数,研究组[1例(3.20%),5例(6.50%)]明显低于对照组[8例(24.20%),14例(27.30%)],差异有统计学意义($\chi^2=5.842$, $P=0.016$; $\chi^2=5.295$, $P=0.021$)。其余各

不良反应的差异均无统计学意义($P>0.05$),提示黄连素对利培酮引起的糖脂代谢异常有较好的调节作用且安全性良好。

3 讨论

精神分裂症是一种慢性、常见的重性精神疾病,

给患者及社会带来沉重的负担^[5]。近几年研究显示,蛋白脯氨酰寡肽酶(POP)是治疗精神分裂症的重要靶点,在精神病状态下,比如躁狂和精神分裂症,脯氨酰寡肽酶活性升高。而黄连素能够以浓度依赖水平抑制脯氨酰寡肽酶。由于黄连素对脯氨酰寡肽酶的抑制作用,其对精神分裂症的症状有缓解作用。此外,黄连素具有多巴胺 D2 受体拮抗剂和多巴胺 D1 受体激动剂的作用,这对缓解精神分裂症的阳性和阴性症状有重要作用^[4,6-8]。目前国内外关于黄连素对精神分裂症患者临床症状改善的研究甚少,本研究对两组受试者治疗后 PANSS 量表及临床疗效总评量表比较,发现阳性症状评分在第 12 周末时有改善,这一结果可能基于上述机制。另外,黄连素对脑内神经细胞也起到保护作用^[9]。黄连素可能通过多种途径辅助改善精神分裂症的临床症状。

目前有关非典型抗精神病药对精神分裂症患者糖脂代谢的影响已达成共识。黄连素可能通过减轻四氧嘧啶对胰岛 β 细胞的损害,对胰岛发挥保护作用而降低血糖^[10]。黄连素还可通过对参与糖原以及脂类的合成转录因子表达的抑制参与糖脂代谢的调节^[11]。黄连素对糖尿病患者血糖的影响目前的研究结果较为一致^[12]。本研究精神分裂症患者口服黄连素 12 周,结果证实研究组 FPG、Fins 水平明显低于对照组,这一结果与 Zhou 等^[3]的研究一致,提示黄连素可有效改善精神分裂症患者口服利培酮引起的血糖升高,具有明确地降低精神分裂症患者血糖的作用。Zhou 等^[13]还证实黄连素能够使糖尿病大鼠的甘油三酯和总胆固醇、载脂蛋白 B 含量降低。国外一项研究显示黄连素对高脂饮食联合 STZ 诱导的大鼠糖尿病模型的血清总胆固醇、甘油三酯、低密度脂蛋白均有降低作用^[12]。本研究结果证实研究组与对照组相比,TC、TG、Apo-A1、Apo-B 均显著降低,提示黄连素可有效拮抗利培酮引起的血脂代谢异常。

黄连素通常被认为在临床使用剂量 200~1 000 mg (每日 2~3 次)是安全的,最常见的副反应是便秘。Liu 等^[14]研究显示黄连素不存在细胞毒性。本研究采用 TESS 量表评估药物不良反应,出现的不良反应多为一过性,在给予相应对症处理后均可缓解。研究组在体质量增加及血糖升高两方面的发生率显著低于对照组。

综上所述,黄连素对精神分裂症患者的糖脂代谢有显著的调节作用及对阳性症状的改善作用,可有效提高患者的生存质量,为精神分裂症的治疗和预后提供了新思路。黄连素作为临床用药安全性良好,为新型抗精神病药物的研发提供了重要的理论

依据。尽管本研究已尽量考虑并控制可能的干扰因素,选取单一服用利培酮且剂量稳定的精神分裂症患者为研究对象,以排除抗精神病药物对本研究的影响,但不足之处在于,本研究周期较短,未进行长期随访观察以明确患者的恢复情况及远期不良反应。此外,本研究样本量较小,今后将进一步扩大样本量,完善试验设计,综合分析黄连素对患者预后、社会功能及糖脂代谢的影响,从而指导精神分裂症的治疗,改善其预后及生活质量。

参考文献:

- [1] 季庆,凌卫明,程灶火,等.住院精神分裂症患者血清蛋白和相关酶改变的对照研究[J].中华行为医学与脑科学杂志,2013,22(3):199
- [2] 何妙珍,陈起江,于建华.利培酮对精神分裂症患者代谢指标影响的对照研究[J].中华行为医学与脑科学杂志,2011,20(12):1104
- [3] Zhou Y, Cao S, Wang Y, et al. Berberine metabolites could induce low density lipoprotein receptor up-regulation to exert lipid-lowering effects in human hepatoma cells[J]. Fitoterapia, 2014, 92(8):230
- [4] Chu H, Jin G, Friedman E, et al. Recent development in studies of tetra hydroprotoberberines: mechanism in antinociception and drug addiction[J]. Cell Mol Neurobiol, 2008, 28(4):491
- [5] Phanthunane P, Whiteford H, Vos T, et al. Economic burden of schizophrenia: empirical analyses from a survey in Thailand[J]. J Ment Health Policy Econ, 2012, 15(1):25
- [6] Wang X, Wang R, Xing D, et al. Kinetic difference of berberine between hippocampus and plasma in rat after intravenous administration of Coptidis rhizoma extract[J]. Life Sci, 2005, 77(24):3058
- [7] Tarrago T, Kichik N, Seguí J, et al. The Natural Product Berberine is a Human Prolyl Oligopeptidase Inhibitor[J]. Chem Med Chem, 2007, 2(3):354
- [8] Kulkarni S K, Dhir A. Berberine: a plant alkaloid with therapeutic potential for central nervous system disorders[J]. Phytother Res, 2010, 24(3):317
- [9] Durairajan S S, Liu L F, Lu J H, et al. Berberine ameliorates β -amyloid pathology, gliosis, and cognitive impairment in an Alzheimer's disease transgenic mouse model[J]. Neurobiol Aging, 2012, 33(12):2903
- [10] Chueh W H, Lin J Y. Protective effect of berberine on serum glucose levels in non-obese diabetic mice[J]. Int Immunopharmacol, 2012, 12(3):534
- [11] Xia X, Yan J, Shen Y, et al. Berberine improves glucose metabolism in diabetic rats by inhibition of hepatic gluconeogenesis[J]. PLoS One, 2011, 6(2):e16556
- [12] Wang Y, Campbell T, Perry B, et al. Hypoglycemic and insulin-sensitizing effects of berberine in high-fat diet and streptozotocin-induced diabetic rats[J]. Metabolism, 2011, 60(2):298
- [13] Zhou J Y, Zhou S W, Zhang K B, et al. Chronic effects of berberine on blood, liver glucolipid metabolism and liver PPARs expression in diabetic hyperlipidemic rats[J]. Biol Pharm Bull, 2008, 31(6):1169
- [14] Liu B, Wang G, Yang J, et al. Berberine inhibits human hepatoma cell invasion without cytotoxicity in healthy hepatocytes[J]. PLoS One, 2011, 6(6):1

(2015-12-17 收稿)