

文章编号 1006-8147(2017)02-0174-04

论 著

非典型抗精神病药导致体质量增加与甲状腺功能的相关研究

王雪诗¹,徐成爱¹,李 申²,江 芮³,高 莹³,李 洁³

(1.天津医科大学研究生院,天津 300070;2.天津医科大学精神医学教研室,天津 300070;3.天津市安定医院,天津 300222)

摘要 目的:分析非典型抗精神病药导致患者体质量增加与甲状腺功能的可能关系。方法:收录264名精神分裂症住院患者,符合入组标准的患者随机接受奥氮平(OLA)和利培酮(RIS)治疗,其中,服用OLA 131人,RIS 133人,观察8周,分别于基线和8周末测量患者体质量、糖脂变化和甲状腺功能。使用SPSS20.0统计软件包进行数据分析,服药后体质指数(BMI)变化影响因素采用多元回归分析,采用Spearman相关分析进行双变量相关分析。所有检验水准设定为 $\alpha=0.05$ 。结果:OLA和RIS组患者在接受8周药物治疗后,体质量、BMI、腰臀比(WHR)和空腹血糖均有显著变化(P 均 <0.001);在OLA组中,甘油三酯、低密度脂蛋白和胆固醇在治疗后第8周末显著上升($P<0.05$),而甲状腺素(T4)和促甲状腺激素(TSH)显著下降($P<0.01$),与基线水平差别均具有统计学意义;在RIS组中,高密度脂蛋白、血肌酐和血清尿素氮在治疗后第8周末显著下降($P<0.05$)。基线WHR和基线T4都影响了二代抗精神病药导致体质量的增加(AIWG),基线WHR和T4水平越低,患者服用抗精神病药后体质量增加越多($r_s=-0.283, P=0.000; r_s=-0.143, P=0.038$)。结论:精神分裂症患者药物干预前血浆TSH和T4可以预测抗精神病药物治疗后的体质量变化。

关键词 非典型抗精神病药;奥氮平;利培酮;促甲状腺激素;甲状腺素;体质指数;精神分裂症

中图分类号 R749.05

文献标志码 A

Association between thyroid axis hormone and atypical antipsychotics induced weight gain

WANG Xue-shi¹, XU Cheng-ai¹, LI Shen², JIANG Rui³, GAO Ying³, LI Jie³

(1. Graduate School, Tianjin Medical University, Tianjin 300070, China; 2. Department of Psychiatry, Tianjin Medical University, Tianjin 300070, China; 3. Tianjin Anding Hospital, Tianjin 300222, China)

Abstract **Objective:** To investigate the association between antipsychotics induced weight gain (AIWG) and thyroid function of schizophrenic patients. **Methods:** Two hundred and sixty-four unrelated schizophrenic inpatients were selected. One hundred and thirty-one patients were treated with olanzapine (OLA), 133 patients with risperidone (RIS). Patients were followed up for 8 weeks. All patients were measured for body related indices, glucose and lipid metabolism related indices and thyroid function at baseline and the end of 8 weeks after the treatment. Statistical analyses were carried out by SPSS20.0. Spearman correlation and multiple regression analyses were performed to identify factors that were correlated with AIWG. P below 0.05 was considered statistically significant. **Results:** After 8 weeks AAPD intervention, there were significant changes in weight, BMI, WHR and FPG ($P<0.001$). In OLA group, there were significant increases in TG, LDL, CHOL ($P<0.05$), and a significant decrease in TSH and T4 ($P<0.01$). In RIS group, HDL, Scr and BUN were elevated after the intervention. AIWG were associated with both baseline WHR and baseline T4. The patients whose baseline WHR and baseline T4 were higher gained more weight after being treated with AAPD ($r_s=-0.283, P=0.000; r_s=-0.143, P=0.038$). **Conclusion:** Baseline plasma TSH and T4 can predict AIWG in schizophrenic patients.

Key words typical antipsychotics; olanzapine; risperidone; TSH; T4; BMI; schizophrenia

如今非典型抗精神病药物是精神分裂症患者的临床一线用药,其中,奥氮平(OLA)和利培酮(RIS)在临床上应用都较为广泛。这类药物导致的一些副作用,比如体质量增加、糖脂代谢紊乱等都影响着患者的服药依从性和生活质量,进一步导致

致残率和致死率增加。研究者们试图通过不同的角度对这一严峻问题进行探讨,但是进展十分缓慢。有关血清因子与非典型抗精神病药所致副作用关系的研究也是一个方向,研究较多的因子有BDNF和LEP。但是,有关甲状腺轴激素的研究着重于接受非典型抗精神病药后甲状腺轴激素的变化^[1]以及甲状腺轴激素对非典型抗精神病药疗效的影响^[2-4],且研究结果并不一致。而对于甲状腺轴激素与抗精

作者简介 王雪诗(1992-),女,硕士在读,研究方向:精神病与精神卫生;通信作者:李洁, E-mail: tjljje3827@163.com。

神病药物导致体质量增加(AIWG)等副作用的相关性研究却很少,Evers等^[5]研究发现低促甲状腺激素(TSH)水平可以预测奥氮平干预后的体质量增加,但是该研究对象是正常健康人群。因此,有必要针对甲状腺轴激素与非典型抗精神病药的关系进行深入研究。本研究通过监测非典型抗精神病药干预后的精神分裂症患者甲状腺激素水平变化,来进一步分析药物对甲状腺轴激素的影响以及甲状腺轴激素与非典型抗精神病药所致副作用的关系,以期对临床用药和进一步研究提供一定参考。

1 对象与方法

1.1 研究对象 收集2014年1月–2016年1月在天津市安定医院的住院精神分裂症患者264例。符合入组标准的所有患者接受单一OLA或者RIS治疗干预,观察8周,服药剂量根据患者病情弹性给予,基于服药反应和药物耐受等患者自身情况适当调节。对于出现睡眠障碍和锥体外系副反应的患者,允许服用镇静催眠药物和苯海索对症治疗。本研究获得天津市安定医院伦理委员会的批准。

入组标准:(1)美国精神障碍诊断与统计手册第4版修订版(Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders–IV–Text Revision,DSM–IV–TR)的诊断标准,所有患者的诊断都经过两名副主任医师及以上的精神专科医师独立确诊;(2)年龄18–60岁,性别不限;(3)首次发病,既往未服用过任何抗精神病药物;或者入组前4周内未服用过任何抗精神病药物;(4)汉族;(5)患者及其家属对本研究知情同意,并签署知情同意书。

排除标准:(1)伴有严重躯体疾病的患者,包括未控制的高血压、严重的心血管病、脑血管病、肺部疾病、甲状腺疾病、糖尿病、癫痫等;(2)有酒精或药物滥用史,且近期有服用激素类药物;(3)有进食障碍疾病史;(4)进行与体质量有密切相关的行为,比如运动、节食或者其它相关研究项目;(5)服用与降低血糖、血脂或者血压有关的药物;(6)怀孕、哺乳期女性。

1.2 研究指标的测定 所有入组患者身体形态指标的测定均由固定的两名研究人员共同负责完成,具体检测指标包括:身高、体质量、腰围、腹围、臀围、体质指数(BMI)和腰臀比(WHR)。实验室检测:患者经禁食过夜12h之后,于次日清晨采静脉血5mL,用东芝TBA–120FR全自动生化分析仪测定甘油三酯(TG)、高密度脂蛋白(HDL)、低密度脂蛋白(LDL)、胆固醇(CHOL)、空腹血糖(FPG)、总蛋白(TP)、白蛋白(ALB)、血肌酐(Cr)、尿素(Ur)、尿

素/肌酐(Ur/Cr)和C反应蛋白(CRP),用罗氏e411电化学发光仪测定催乳素(PRL)、三碘甲状腺原氨酸(T3)、甲状腺素(T4)和TSH。所有患者于治疗前和治疗后第8周末检测以上指标。

1.3 统计方法 使用SPSS20.0统计软件包进行数据分析,定量资料以 $\bar{x}\pm s$ 表示,不同组别采用独立样本 t 检验,组内数据采用配对 t 检验及方差分析(ANOVA);服药后BMI变化影响因素采用多元回归分析,采用Spearman相关分析进行双变量相关分析。所有检验水准设定为 $\alpha=0.05$ 。

2 结果

2.1 一般资料及主要临床特征 本研究共纳入264名无血缘关系的住院精神分裂症患者,其中男性118人(44.7%),女性146人(55.3%),平均年龄(39.57 ± 11.50)岁,平均病程(9.16 ± 8.87)年,首发66人。接受OLA治疗的精神分裂症患者有131人,RIS治疗的精神分裂症患者有133人。

2.2 OLA和RIS干预后各指标变化 分别对OLA和RIS两组患者在治疗前基线时间和8周末进行了所需指标的检测,同时观察了各检测指标在治疗后的变化。结果显示:OLA组和RIS组患者在接受8周药物治疗后,体质量、BMI、WHR和FPG均有显著变化(P 均 <0.001);在OLA组中,TG、LDL和CHOL在治疗后第8周末显著上升($P<0.05$),而T4和TSH显著下降($P<0.01$),与基线水平的差别均具有统计学意义;在RIS组中,HDL、Cr和BUN在治疗后第8周末显著下降($P<0.05$)。见表1。两组之间治疗始末各指标的变化比较,OLA组患者在第8周末的BMI、LDL增加更为显著($P<0.05$),TSH和T4降低更为显著($P<0.05$)。

2.3 BMI变化与基线各指标的相关性分析 对全部患者和不同分组中基线各指标与服药8周后BMI增加进行秩相关分析结果显示,在总体人群中AIWG与年龄、病程、基线WHR、基线TSH、基线T4均具有相关性(P 均 <0.05),并且所有的指标均与AIWG呈负相关。

以服药后8周BMI的变化作为回归分析的应变量,经单因素分析后有意义的各指标作为回归分析的自变量进行逐步多元回归分析,对方程中引入自变量进行筛选,选择变量入选标准为0.05,排除标准为0.10。影响因素回归分析结果显示:基线WHR和基线T4都影响了AIWG,基线WHR和T4水平越低,患者服用抗精神病药后体质量增加越多($r_s=-0.283, P=0.000; r_s=-0.143, P=0.038$),见表2。

表 1 奥氮平和利培酮两组患者基线、8 周末的检测指标($\bar{x} \pm s$)Tab 1 Indicators for the baseline and week 8 of the patients treated with OLA and RIS($\bar{x} \pm s$)

指标	奥氮平		<i>t</i>	<i>P</i>	利培酮		<i>t</i>	<i>P</i>
	治疗前	治疗后			治疗前	治疗后		
体质量/kg	63.66±11.78	68.39±12.32	-13.60	0.000	65.69±13.59	68.08±13.88	-0.970	0.000
BMI/(kg/m ²)	22.87±3.67	24.58±3.88	-13.62	0.000	23.59±4.00	24.44±4.05	-0.97	0.000
WHR	0.88±0.50	0.91±0.47	-5.86	0.000	0.89±0.57	0.92±0.53	-3.89	0.000
TG/(mmol/L)	1.23±1.19	1.92±1.13	-6.00	0.000	1.22±1.10	1.53±0.88	-1.52	0.134
HDL/(mmol/L)	1.27±0.30	1.23±0.33	1.38	0.172	1.27±0.29	1.19±0.26	2.57	0.013
LDL/(mmol/L)	2.61±0.86	3.04±0.81	-4.14	0.000	2.61±0.81	2.73±0.96	-1.07	0.291
CHOL/(mmol/L)	4.56±0.98	4.85±0.95	-2.26	0.027	4.49±0.93	4.51±1.13	-0.09	0.927
FPG/(mmol/L)	4.88±0.94	4.44±0.54	3.94	0.000	5.34±1.55	4.59±0.61	3.85	0.000
Cr/(U/L)	65.60±12.65	64.05±12.31	1.24	0.220	66.00±14.24	61.79±11.74	2.90	0.005
BUN/(mmol/L)	3.78±1.78	3.70±1.06	0.45	0.654	3.67±1.21	3.29±0.89	2.18	0.034
T3/(nmol/L)	1.72±0.32	1.71±0.32	1.83	0.071	1.75±0.33	1.76±0.32	1.91	0.058
T4/(nmol/L)	105.36±23.50	100.25±24.55	13.31	0.000	106.27±23.06	105.77±21.14	10.10	0.275
TSH/(mU/L)	2.08±1.62	1.83±1.20	3.86	0.006	2.30±1.95	2.20±1.58	1.96	0.053

表 2 ΔBMI 8 周与基线各指标相关性分析

Tab 2 Analysis on the correlation between ΔBMI 8week and indicators for baseline

指标	全数据		OLA 组		RIS 组	
	<i>r_s</i>	<i>P</i>	<i>r_s</i>	<i>P</i>	<i>r_s</i>	<i>P</i>
性别	0.018	0.775	0.008	0.931	0.045	0.637
年龄/岁	-0.204	0.000	-0.186	0.033	-0.252	0.004
病程/年	-0.195	0.002	-0.170	0.052	-0.165	0.060
BMI/(kg/m ²)	-0.110	0.074	-0.069	0.430	-0.104	0.236
WHR	-0.283	0.000*	-0.441	0.000	-0.120	0.274
TG/(mmol/L)	0.121	0.060	0.157	0.075	0.060	0.525
HDL/(mmol/L)	-0.057	0.379	-0.031	0.728	-0.059	0.532
LDL/(mmol/L)	0.002	0.975	0.074	0.401	-0.089	0.355
CHOL/(mmol/L)	-0.010	0.872	0.061	0.489	-0.036	0.708
FPG/(mmol/L)	-0.009	0.883	-0.058	0.515	-0.099	0.276
CRP/(mg/L)	-0.072	0.514	-0.049	0.750	-0.049	0.762
TSH/(mU/L)	-0.150	0.030	-0.117	0.204	-0.154	0.148
T3/(nmol/L)	-0.120	0.082	-0.128	0.165	-0.106	0.319
T4/(nmol/L)	-0.143	0.038*	-0.124	0.181	-0.185	0.081

**P*<0.05,逐步多元回归分析

3 讨论

甲状腺功能临床中较常用到的检查,操作简单,成本较低。已有研究发现甲状腺轴激素与精神障碍患者认知水平密切相关,T3 可预测患者治疗后的认知情况以及锥体外系副反应^[6];FT4 可预测精神分裂症患者的整体认知水平^[2-3,7]。但是,甲状腺轴激素与精神分裂症患者出现的体质量增加、糖脂代谢相关副反应之间的关系在国内外研究甚少。

在接受抗精神病药物治疗前,通过对基线一些血浆因子进行检测,从而预测治疗后体质量变化的

情况也是如今研究者们关注的一个方向。2015 年, Schwarz 等^[8]检测了 77 名患者基线时期 191 种血清因子水平,包含 36 名首发未服药的患者,结果发现基线时 IL-6、表皮生长因子和 TSH 与 AIWG 显著相关,其中基线 TSH 与 AIWG 呈负相关。之后 Simon 等^[9]也得出一致的结论,认为较低的 TSH 水平可能预测 OLA 引发的体质量增加。本研究经过单因素分析也发现基线 TSH 水平与 AIWG 呈负相关($r_s=-0.150, P=0.030$),但是经多因素检测后,两者之间没有显著相关,而基线水平 T4 经多因素调整后仍与 AIWG 显著相关。

在基线时期本研究检测的 TSH 的血浆平均含量为 2.45 mU/L,在成人的正常范围内(0.55~4.78 mU/L),但是数值较分散,最大值为 85.60 mU/L,最小值为 0.03 mU/L,与正常人相比,是其范围的十几倍。总体来说,我们的数据与理论相符,TSH 水平存在个体差异。有研究表明较高的 TSH 水平会增加血脂障碍的风险,可能协同 LDL 升高增加胰岛素反馈^[9]。然而也有研究发现相比于甲状腺功能正常的 2 型糖尿病患者,在甲状腺功能低下的患者中,从 HDL 至 LDL 的胆固醇酯转运蛋白显著增加^[10]。TSH 由腺垂体分泌,刺激甲状腺生成 T3 和 T4。甲状腺产生 T4 和一部分循环 T3,T4 也可以通过组织特异性脱碘酶转化为 T3。有研究发现升高的 T3 可以通过增加 LDL 受体表达刺激脂降解,进一步增加能量消耗^[11]。分析本研究精神分裂症患者在基线时期就表现出了 TSH 的特异性,可能与多巴胺能递质抑制腺垂体 TSH 分泌有关^[12]。在基线时期,较低水平的 TSH 个

体可能是因为较高的多巴胺能递质长期抑制 TSH 的分泌,反之,基线较高的 TSH 水平可能是低表达的多巴胺能递质导致。服用多巴胺受体抑制剂-抗精神病药物之后,拮抗了多巴胺能,去除了抑制 TSH 分泌的障碍,结果增加了那些因为多巴胺能递质抑制了 TSH 水平的个体体内的 TSH 水平。之后,增加的 TSH 进一步影响了体质量和糖脂代谢的变化。

本研究发现,经过奥氮平、利培酮治疗后,精神分裂症病人 TSH 和 T4 均显著降低,而奥氮平组下降更为明显。该结果与 Jose 等^[13]的研究结果不符,但与国内一些相关研究结果一致^[14],分析原因可能与入组患者种族、标准或者数量有关。甲状腺激素的降低可能与抗精神病药在肝糖脂化过程中竞争抑制有关^[15]。至于抗精神病药对甲状腺激素以及体质量、糖脂代谢影响的内在机制,是否通过共同的作用通道,还需要进一步深入研究。

影响体质量的因素极为复杂,本研究通过观察分析精神分裂症患者接受抗精神病药干预后甲状腺激素及体质量的变化以及他们之间存在的关系,肯定了两者之间存在相关,为今后进一步的机制研究奠定了基础,也为临床医生制定药物干预方案提供了理论线索。本研究入组样本量较大,入组标准较为严格,不足之处在于没有进行动态观察,统一抗精神病药的种类,今后还需要同质性高,更大的样本量进行研究。

参考文献:

- [1] Bunevicius R, Steibliene V, Prange A J, Jr.. Thyroid axis function after in-patient treatment of acute psychosis with antipsychotics: a naturalistic study[J]. BMC Psychiatry, 2014,14: 279
- [2] Barbero J D, Gutierrez-Zotes A, Montalvo I, et al. Free thyroxine levels are associated with cognitive abilities in subjects with early psychosis[J]. Schizophr Res, 2015,166(1/3): 37
- [3] Labad J, Barbero J D, Gutierrez-Zotes A, et al. Free thyroxine levels are associated with cognitive changes in individuals with a first episode of psychosis: A prospective 1-year follow-up study [J]. Schizophr Res, 2016,171(1/3): 182
- [4] Steibliene V, Bunevicius A, Savickas A, et al. Triiodothyronine accelerates and enhances the antipsychotic effect of risperidone in acute schizophrenia[J]. J Psychiatr Res, 2016,73: 9
- [5] Evers S S, van Vliet A, van Vugt B, et al. A low TSH profile predicts olanzapine-induced weight gain and relief by adjunctive topiramate in healthy male volunteers[J]. Psychoneuroendocrinology, 2016,66: 101
- [6] Ichioka S, Terao T, Hoaki N, et al. Triiodothyronine may be possibly associated with better cognitive function and less extrapyramidal symptoms in chronic schizophrenia[J]. Prog Neuro Psychopharmacol Biol Psychiatry, 2012,39(1): 170
- [7] Ritchie M, Yeap B B. Thyroid hormone: Influences on mood and cognition in adults[J]. Maturitas, 2015,81(2): 266
- [8] Schwarz E, Steiner J, Guest P C, et al. Investigation of molecular serum profiles associated with predisposition to antipsychotic-induced weight gain[J]. World J Biol Psychiatry 2015,16(1): 22
- [9] Asvold B O, Bjoro T, Vatten L J. Associations of TSH levels within the reference range with future blood pressure and lipid concentrations: 11-year follow-up of the HUNT study[J]. Eur J Endocrinol, 2013,169(5):61
- [10] Triolo M, Kwakernaak A J, Perton F G, et al. Low normal thyroid function enhances plasma cholesteryl ester transfer in type 2 diabetes mellitus[J]. Atherosclerosis, 2013,228(2): 466
- [11] Brenta G, Danzi S, Klein I. Potential therapeutic applications of thyroid hormone analogs[J]. Nat Clin Pract Endocrinol Metab, 2007, 3(9): 632
- [12] Shupnik M A. Thyroid hormone suppression of pituitary hormone gene expression[J]. Rev Endocr Metab Disord, 2000,1(1/2): 35
- [13] Jose J, Nandeesha H, Kattimani S, et al. Association between prolactin and thyroid hormones with severity of psychopathology and suicide risk in drug free male schizophrenia[J]. Clin Chim Acta, 2015, 444: 78
- [14] 赵明坤,刘叶红,张平,等. 利培酮对精神分裂症患者血脂和甲状腺激素的影响[J]. 中国临床药理学杂志, 2015,(5): 342
- [15] Bou Khalil R, Richa S. Thyroid adverse effects of psychotropic drugs: a review[J]. Clin Neuropharmacol, 2011,34(6): 248

(2016-08-02 收稿)

欢迎投稿

欢迎订阅