

文章编号 1006-8147(2018)02-0159-03

论 著

盐酸小檗碱对精神分裂症患者脂代谢及 C 反应蛋白的影响

马彦彦¹, 李美娟², 仇玉莹², 赵永萍², 刘莹², 李洁²

(1. 天津医科大学研究生院, 天津 300070; 2. 天津市安定医院, 天津 300222)

摘要 目的:探讨盐酸小檗碱对抗精神病药治疗的精神分裂症患者症状、脂代谢和 C-反应蛋白(CRP)的影响。方法:采用单中心随机开放的研究方法,将 70 例使用单一二代抗精神病药的精神分裂症患者,随机分为研究组和对照组各 35 例。研究组合并盐酸小檗碱 300 mg/次,每日 3 次;对照组合并生活方式干预,共 8 周。在治疗前和治疗 8 周末分别检测血脂、CRP 水平,评估阳性及阴性症状量表(PANSS)及副反应量表(TESS)。结果:两组总胆固醇(TC)、CRP 变化值差异具有统计学意义($P<0.05$),研究组 CRP 变化值与甘油三酯(TG)、TC 变化值呈正相关,与 PANSS 总分变化值呈正相关,与阳性症状分变化值呈负相关。结论:盐酸小檗碱对抗精神病药治疗的精神分裂症患者脂代谢异常与精神症状的改善可能与其降低 CRP 水平有关。

关键词 精神分裂症;盐酸小檗碱;脂代谢;C-反应蛋白

中图分类号 R749.3

文献标志码 A

精神分裂症是一种常见的慢性重性精神疾病,患者在思维、知觉、情感和行为等多方面出现障碍,并影响社会功能。目前该病主要治疗手段仍然以抗精神病药物为主,且第二代抗精神病药以其在锥体外系副作用较传统抗精神病药轻而应用广泛,但在治疗过程中仍有脂代谢异常等不良反应,如奥氮平、利培酮和氯氮平^[1-3]。脂代谢异常不仅增加了心血管疾病风险,且影响药物治疗依从性。寻找安全有效地药物进行干预势在必行。也有研究显示,免疫激活与细胞因子表达的水平不同参与精神分裂症的发生发展^[4],C-反应蛋白(CRP)是炎症标志物之一,但精神分裂症脂代谢异常与 CRP 相关研究很少。盐酸小檗碱(BBR)为一种传统中药,具有抗炎、免疫调节、降糖调脂、抗肿瘤、保护脑细胞等功效^[5-9],综上所述我们推测在盐酸小檗碱影响精神分裂症患者改善脂代谢异常机制中,CRP 可能也参与了此过程。本研究旨在探讨盐酸小檗碱和生活方式干预对抗精神病药治疗的精神分裂症患者脂代谢和 C-反应蛋白的影响及对二者的关系进行初步的探讨。

1 对象与方法

1.1 研究对象 纳入标准:(1)符合精神障碍诊断和统计手册第 5 版(DSM-5)精神分裂症诊断标准;(2)年龄 18~60 岁,性别不限;(3)使用单一品种抗精神病药,包括奥氮平、利培酮、氯氮平和帕利哌酮

缓释片,且剂量稳定 2 周以上;(4)符合 2007 年《中国成人血脂异常防治指南》中代谢综合征中血脂异常的诊断标准:血清甘油三酯(TG) ≥ 1.70 mmol/L 或血清高密度脂蛋白胆固醇(HDL-C)(男 <0.91 mmol/L,女 <1.01 mmol/L)。排除标准:(1)目前或既往患有除精神分裂症外符合 DSM-5 的其他精神疾病诊断;(2)患有中枢神经系统的慢性器质性疾病;(3)存在自杀或自残危险,或其他相应特征;(4)胃肠手术史,或存在可能干扰药物吸收、分布、代谢或者排泄的情况;(5)近 1 个月内使用长效抗精神病药,接受过无抽搐电休克治疗(MECT),或者经颅磁刺激治疗者;(6)严重的躯体疾病;(7)对盐酸小檗碱过敏,溶血性贫血或者葡萄糖-6-磷酸脱氢酶缺乏者;(8)妊娠期、哺乳期妇女。退出标准:(1)药物过敏、其他不良反应不能耐受;(2)未按时、按量服药;(3)中途退出。

采用随机、双盲、对照方法,2015 年 2 月-10 月于天津市安定医院单一品种抗精神病药治疗的精神分裂症患者 70 例,采用随机数字表法分配到研究组(35 例)和对照组(35 例)。研究组脱落 5 例,对照组脱落 3 例,共完成 62 例。仅允许使用镇静催眠类药物。患者及家属同意并签署知情同意书,本研究经过天津市安定医院伦理委员会审查通过。

1.2 方法

1.2.1 收集年龄、性别、受教育年限、病程、身高、体质量及腰围等基本信息。

1.2.2 药物治疗方案 研究组服用单一品种抗精神病药合并盐酸小檗碱 300 mg/次,每日 3 次,其中

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 马彦彦(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: tjljje3827@163.com。

盐酸小檗碱为东北制药集团沈阳第一制药有限公司生产(国药准字 H21022453, 100 mg/片);对照组服用单一品种抗精神病药合并生活方式干预,共8周。

1.2.3 生活方式干预 饮食控制:根据患者的情况开具低盐低脂或糖尿病饮食;体育锻炼:监督患者每日上、下午各至少40 min的活动,如快走,跳舞等;康复训练:每次时间为1.5 h,每周一、周二、周四各1次,内容可自选,如打球,画画,唱歌等。

1.2.4 检测指标 分别于治疗前和治疗8周末测定TG、HDL-C、总胆固醇(T)、LDL-C、CRP水平(生化室提供)。

1.2.5 反应评定 于治疗前及8周末分别检查血常规、尿常规及肝肾功能、血糖和心电图,并进行PANSS及TESS评估。

1.3 统计学方法 采用SPSS 16.0软件包,计数资料采用 χ^2 检验,计量资料采用 t 检验,相关分析采用Pearson相关系数,以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 研究组与对照组一般情况比较 两组间性别比较采用 χ^2 检验,年龄、身高、体质量、受教育年限、病程、腰围、BMI进行独立样本 t 检验,差异均无统计学意义($P>0.05$),提示两组有良好可比性。

2.2 研究组与对照组TG、HDL-C、TC、LDL-C、CRP变化值 两组TC、CRP变化值相比差异具有统计学意义($P<0.05$),两组TG、HDL-C、LDL-C相比差异无统计学意义($P>0.05$),见表1。

表1 研究组与对照组TG、HDL-C、TC、LDL-C、CRP变化值(mmol/L)

组别	TG	HDL-C	TC	LDL-C	CRP
研究组	-1.77±1.81	0.11±0.39	-1.77±1.78	-0.99±0.86	-1.18±1.27
对照组	-1.56±1.21	0.05±0.59	-0.90±0.80	-0.87±0.99	-0.52±1.19
t	-0.52	0.44	-2.47	-0.52	-2.11
P	0.61	0.66	0.02	0.61	0.04

2.3 研究组与对照组PANSS总分、阳性症状分、阴性症状分、一般病理分变化值 两组PANSS总分、阳性症状分、阴性症状分、一般病理分变化值相比差异无统计学意义($P>0.05$),见表2。

表2 研究组与对照组PANSS总分、阳性症状分、阴性症状分、一般病理分变化值

组别	PANSS总分	阳性症状分	阴性症状分	一般病理分
研究组	-33.63±9.69	-41.03±8.44	-8.40±3.68	-14.03±5.79
对照组	-32.19±9.36	-43.84±8.60	-6.59±5.03	-15.31±7.11
t	-0.60	1.30	-1.60	0.77
P	0.55	0.20	0.11	0.44

2.4 研究组TG、HDL-C、TC、LDL-C变化值与CRP变化值的相关性 研究组TG、TC变化值与CRP变化值呈正相关($r=0.42, P=0.02; r=0.43, P=0.02$), HDL-C、LDL-C变化值与CRP变化值无显著相关性($P>0.05$),见表3。

表3 研究组TG、HDL-C、TC、LDL-C变化值与CRP变化值的相关性

变化值		TG	HDL-C	TC	LDL-C
CRP	r	0.42	0.04	0.43	0.28
	P	0.02	0.83	0.02	0.13

2.5 研究组PANSS总分、阳性症状分、阴性症状分、一般病理分变化值与CRP变化值的相关性 研究组PANSS总分变化值与CRP变化值呈正相关($r=0.42, P=0.02$),阳性症状分变化值与CRP变化值呈负相关($r=-0.36, P=0.05$),阴性症状分、一般病理分变化值与CRP变化值无显著相关性($P>0.05$),见表4。

表4 研究组PANSS总分、阳性症状分、阴性症状分、一般病理分变化值与CRP变化值的相关性

变化值		PANSS总分	阳性症状分	阴性症状分	一般病理分
CRP	r	0.42	-0.36	0.19	0.34
	P	0.02	0.05(0.048)	0.32	0.07

2.6 盐酸小檗碱的安全性及不良反应评估 研究组嗜睡2例,震颤1例,静坐不能2例,口干2例,便秘4例,血压降低1例;对照组嗜睡3例,震颤2例,静坐不能3例,口干1例,便秘2例,头晕或晕厥2例,出汗1例。多为轻中度不良事件,经对症处理后缓解。两组间不良反应发生率的差异均无统计学意义($P>0.05$)。

3 讨论

盐酸小檗碱作为传统的抗炎、抑菌药物治疗肠炎、痢疾应用已有多年。近年来的研究显示盐酸小檗碱还有降血糖^[7-8]、调节血脂^[9-11]、保护神经^[12-13]等作用。本研究显示盐酸小檗碱可改善精神分裂症患者的症状,调节抗精神病药物所引起的脂代谢异常,其机制可能和其抗炎功能有关。

有研究发现盐酸小檗碱具有与非典型抗精神病药类似的药理机制,有助于精神分裂症治疗^[14]。本研究显示,盐酸小檗碱能降低PANSS总分,对精神分裂症症状有辅助治疗效果。这与上述研究相一致,且有证据表明精神分裂症存在炎症因子介导的免疫功能紊乱,对于精神分裂症的发生发展有重要作用,与精神分裂症发病机制关系密切^[15]。故盐酸小檗碱改善精神分裂症症状可能与其抗炎功能有关。

第二代抗精神病药常常会出现体质量增加,血糖血脂异常,泌乳素水平升高等副作用,已倍受精神药理学界关注^[16-18]。Misiak等^[19]发现经过奥氮平治疗12周末精神分裂症患者TG、TC、LDL水平明显升高。有研究显示盐酸小檗碱对高脂血症有治疗作用^[20]。本研究显示,盐酸小檗碱对抗精神病药引起的血脂异常有调节作用,与上述结果一致。Thongtang等^[21]研究显示,CRP与血脂代谢有关。笔者的研究从临床层面验证小檗碱对血脂的调节作用与体内的炎症反应过程有关。

综上所述,盐酸小檗碱可改善精神分裂症患者的症状,对抗精神病药引起的血脂异常有调节作用,这些作用可能与其抗炎作用有关。但其中的机制还不完全清楚,有待进一步研究。本研究有一定局限性,首先,本研究共8周,未对患者进行随访,因而停药后效果持续时间未知。第二,未进一步研究抗精神病药物和盐酸小檗碱之间药代动力学的相互作用。第三,样本量相对较小。今后还需进一步扩大样本量,且进行随机双盲临床研究,进一步探讨小檗碱对减轻精神分裂症症状,减少药物不良反应方面的作用。同时,还需通过基础研究,进一步探讨其作用机制,为改善精神分裂症的治疗提供线索。

参考文献:

- [1] Gonçalves P, Aratjo J R, Martel F. Antipsychotics -induced metabolic alterations: focus on adipose tissue and molecular mechanisms[J]. *Eur Neuropsychopharmacol*, 2015, 25(1): 1
- [2] 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
- [3] 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
- [4] 丁文华,崔东红.免疫相关精神分裂症动物模型研究进展[J]. *中华行为医学与脑科学杂志*, 2013, 22(8): 764
- [5] 张晶晶,谈恒山.黄连素的临床应用研究进展[J]. *药学与临床研究*, 2015, 23(3): 287
- [6] Singh I P, Mahajan S. Berberine and its derivatives: a patent review (2009-2012)[J]. *Expert Opin Ther Pat*, 2013, 23(2): 215
- [7] 殷峻,陈名道,唐金凤,等.小檗碱对实验大鼠糖脂代谢的影响[J]. *中华糖尿病杂志*, 2004, 12(3): 215
- [8] 张日东,白瑞苗,魏敬.黄连素对2型糖尿病患者24h尿微量白蛋白的影响[J]. *中国中西医结合肾病杂志*, 2011, 12(1): 28
- [9] Brusq J M, Ancellin N, Grondin P, et al. Inhibition of lipid synthesis through activation of AMP kinase: an additional mechanism for the hypolipidemic effects of berberine[J]. *J Lipid Res*, 2006, 47(6): 1281
- [10] 魏敬,蒋建东,吴锦丹.盐酸小檗碱的调脂作用的研究[J]. *中华糖尿病杂志*, 2005, 13(1): 49
- [11] 聂永娥.黄连素治疗高脂血症43例疗效观察[J]. *实用医技杂志*, 2005, 12(10B): 2997
- [12] Kulkarni S K, Dhir A. Berberine: a plant alkaloid with therapeutic potential for central nervous system disorders[J]. *Phytother Res*, 2010, 24(3): 317
- [13] Tarrago T, Kichik N, Segui J, et al. The natural product berberine is a human prolyl oligopeptidase inhibitor[J]. *Chem Med Chem*, 2007, 2(3): 354
- [14] Chu H, Jin G, Friedman E, et al. Recent development in studies of tetrahydropyroberberines: mechanism in antinociception and drug addiction[J]. *Cell Mol Neurobiol*, 2008, 28: 491
- [15] Potvin S, Stip E, Sepehry A A, et al. Inflammatory cytokine alterations in schizophrenia: a systematic quantitative review[J]. *Biological psychiatry*, 2008, 63(8): 801
- [16] Antai-Otong D. Adverse drug reactions associated with antipsychotics, antidepressants, and mood stabilizers[J]. *Nurs Clin North Am*, 2003, 38(1): 161
- [17] Haddad P M, Sharma S G. Adverse effects of atypical antipsychotics: differential risk and clinical implications[J]. *CNS Drugs*, 2007, 21(11): 911
- [18] Dei Cas A, Spigoni V, Metra M, et al. Insulin-resistance and cardiovascular risk[J]. *G Ital Cardiol (Rome)*, 2010, 11(10 Suppl 1): 93S
- [19] Misiak B, Frydecka D, Łaczmański Ł, et al. Effects of second-generation antipsychotics on selected markers of one-carbon metabolism and metabolic syndrome components in first-episode schizophrenia patients[J]. *Eur J Clin Pharmacol*, 2014, 70(12): 1433
- [20] 孙杰.黄连素降脂作用的临床观察[J]. *中国中西医结合杂志*, 2002, 22(4): 269
- [21] Thongtang N, Diffenderfer M R. Linkage between C-reactive protein and triglyceride-rich lipoprotein metabolism[J]. 2013, *Metabolism*, 2013, 62(3): 369

(2017-07-24 收稿)

(上接第158页)

- monary fibrosis[J]. *Respir Crit Care Med*, 2014, 190(12): 1402
- [8] Ley B, Brown K K, Collard H R. Molecular biomarkers in idiopathic pulmonary fibrosis[J]. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol*, 2014, 307(9): L681
- [9] Cheres P, Kim S J, Tulasiram S, et al. Oxidative stress and pulmonary fibrosis[J]. *Biochim Biophys Acta*, 2013, 1832(7): 1028
- [10] Barkauskas C E, Noble P W. Cellular mechanisms of tissue fibrosis. 7. New insights into the cellular mechanisms of pulmonary fibrosis[J]. *Physiol Cell Physiol*, 2014, 306(11): C987
- [11] Huang L S, Mathew B, Li H Q, et al. The mitochondrial cardiolipin remodeling enzyme lysocardiolipin acyltransferase is a novel target in pulmonary fibrosis[J]. *Respir Crit Care Med*, 2014, 189(11): 1402
- [12] Yang D X, Yuan W D, Lv C J, et al. Dihydroartemisinin suppresses inflammation and fibrosis in bleomycin-induced pulmonary fibrosis in rats[J]. *Int J Clin Exp Pathol*, 2015, 8(2): 1270

(2017-08-31 收稿)