

文章编号 1006-8147(2019)06-0638-04

论著

# 奥氮平治疗老年2型糖尿病伴发精神障碍临床观察

和西波<sup>1,2</sup>,毛富强<sup>1</sup>,刘艳艳<sup>2</sup>,高艳杰<sup>2</sup>

(1.天津医科大学基础医学院精神卫生学系,天津 300070;2.天津市安宁医院,天津 300300)

**摘要** 目的:探究老年2型糖尿病(T2DM)伴发精神障碍抗精神病治疗效果。方法:选取我院2016年3月至2018年2月收治的老年T2DM伴发精神障碍患者94例,使用随机数字表法将其分为对照组(47例)及治疗组(47例),对照组仅给予T2DM对症治疗,治疗组在其基础上施加抗精神病药物治疗。比较两组治疗前后血糖、白介素-6(IL-6)、肿瘤坏死因子- $\alpha$ (TNF- $\alpha$ )、脑源性神经营养因子(BDNF)水平及简明精神病量表(BPRS)、SF-36生活质量量表评分。结果:治疗前两组FBG、2hPG、HbA1c、IL-6、TNF- $\alpha$ 、BDNF水平及BPRS、SF-36生活质量量表评分差异不显著( $P>0.05$ ),治疗后,治疗组FBG、2hPG、HbA1c、IL-6、TNF- $\alpha$ 水平及BPRS评分显著低于对照组,治疗组BDNF水平、SF-36生活质量量表评分显著高于对照组( $P<0.05$ )。结论:抗精神病治疗能有效提高老年T2DM患者血糖控制效果,减轻其炎症反应与精神障碍症状,提高患者生活质量,值得临床推广。

**关键词** 老年;T2DM;精神障碍;精神病治疗

中图分类号 R587.2

文献标志码 A

## Clinical observation of Olanzapine in the treatment of senile type 2 diabetes mellitus complicated with mental disorder

HE Xi-bo<sup>1,2</sup>, MAO Fu-qiang<sup>1</sup>, LIU Yan-yan<sup>2</sup>, GAO Yan-jie<sup>2</sup>

(1. Department of Mental Health, School of Basic Medical Sciences, Tianjin Medical University, Tianjin 300070, China; 2. Tianjin Anning Hospital, Tianjin 300300, China)

**Abstract Objective:** To investigate the effect of type 2 diabetes mellitus (T2DM) on antipsychotic treatment of mental disorders.

**Methods:** A total of 94 elderly patients with T2DM and mental disorders admitted to our hospital from March 2016 to February 2018 were randomly divided into the control group (47 cases) and the treatment group (47 cases). The control group was given only symptomatic treatment of T2DM, and the treatment group was treated with antipsychotic drugs. Blood glucose, interleukin-6 (IL-6), tumor necrosis factor- $\alpha$ (TNF- $\alpha$ ), brain-derived neurotrophic factor (BDNF) levels, simple mental illness scale(BPRS) and short form 36 item health survey were compared before and after treatment. **Results:** The scores of FBG, 2hPG, HbA1c, IL-6, TNF- $\alpha$ , BDNF, BPRS and short form SF-36 item health survey were not significantly different before treatment ( $P>0.05$ ). After treatment, 2hPG, HbA1c, IL-6, TNF- $\alpha$ , level and BPRS scores in the treatment group were significantly lower than those in the control group. The BDNF level and short form 36 item health survey scores in the treatment group were significantly higher than those in the control group, ( $P<0.05$ ).

**Conclusion:** Antipsychotic treatment can effectively improve the blood sugar control effect of elderly patients with T2DM, reducing the symptoms of inflammatory reaction and mental disorder, improving the quality of life of patients, and is worthy of clinical promotion.

**Key words** old age; T2DM; mental disorder; psychiatric treatment

作为临床常见的慢性代谢性疾病,2型糖尿病主要常见于中老年人群<sup>[1]</sup>。糖尿病作为一种终身疾病,在长期治疗过程中,受药物为患者带来的经济负担及各种并发症影响,患者常表现为精神压力增大,生活质量降低,严重者出现抑郁症等精神障碍<sup>[2]</sup>。老年T2DM患者伴发精神障碍后,尤其是抑郁性精神障碍,往往导致患者治疗依从性降低,影响患者正常治疗,此外,精神障碍可减弱患者胰岛素敏感性,加重糖脂代谢紊乱症状,加重患者病情,反向加重患者抑郁性精神障碍症状,形成恶性循环<sup>[3-5]</sup>。由此,笔者假设,对T2DM伴发精神障碍患者进行有

效的抗精神病治疗对其康复具有重要意义。临床研究表明<sup>[6]</sup>,奥氮平对精神障碍患者具有较好治疗效果。但对T2DM伴发精神障碍患者,目前临床对其治疗多集中于血糖控制,忽略其精神障碍治疗,笔者就此进行研究,对近年我院T2DM伴发精神障碍患者进行降糖及奥氮平抗抑郁性精神障碍治疗,旨在为此类患者临床治疗提供理论依据,现将结果报道如下。

### 1 资料与方法

**1.1 临床资料** 对我院2016年3月至2018年2月收治的老年T2DM伴发精神障碍患者94例进行前瞻性研究。纳入标准:(1)符合《中国2型糖尿病防治指南(2013年版)》中关于2型糖尿病诊断标准<sup>[7]</sup>;

作者简介 和西波(1978-),男,副主任医师,硕士在读,研究方向:精神病学与精神卫生学;通信作者:毛富强,E-mail: maofq@tmu.edu.cn.

(2)符合《中国精神障碍分类与诊断标准第三版(精神障碍分类)》<sup>[8]</sup>中精神障碍诊断标准;(3)年龄 $\geq 60$ 岁;(4)患者及其家属知情同意。排除标准:(1)合并其他躯体疾病者;(2)合并泌尿系统感染、尿路梗阻、心力衰竭和发热者;(3)合并肿瘤者;(4)入组前2个月内有精神病药物使用史者。无患者排除,共计纳入94例患者进行研究,所有患者均按照入院顺序编号,并使用随机数字表法平分为对照组及治疗组各47例,本研究经我院医学伦理委员会批准。两组基本资料见表1。两组患者平均年龄、性别组成等基本资料差异无统计学意义( $P>0.05$ ),具有可比性。

表1 两组基本资料的比较( $\bar{x}\pm s, n(\%)$ )

组别	平均年龄	体质量/	糖尿病病程	性别组成	
	/岁	(kg/m <sup>2</sup> )	/年	男/例	女/例
对照组( $n=47$ )	68.72 $\pm$ 5.48	27.65 $\pm$ 3.48	8.32 $\pm$ 2.56	22	25
治疗组( $n=47$ )	69.04 $\pm$ 5.51	27.59 $\pm$ 3.50	8.44 $\pm$ 2.59	26	21
$\chi^2/t$	0.282	0.083	0.226	0.681	
$P$	0.778	0.934	0.822	0.409	

1.2 方法 两组患者入组后均给予血糖检测、运动饮食指导等常规处理。对照组每日三餐前30min给与门冬胰岛素[诺和诺德(中国)制药有限公司,国药准字J20050097,3mL,300IU(笔芯)],初始剂量0.2~0.3IU/kg,1次/d皮下注射治疗。而后根据不同患者血糖水平加减剂量;最终剂量对照组(0.27 $\pm$ 0.13)IU/kg,治疗组(0.26 $\pm$ 0.12)IU/kg,两组比较无显著差异( $P>0.05$ )。盐酸二甲双胍缓释片(上海情谊药厂有限公司,国药准字H20050699,0.5g $\times$ 30片/盒)口服,2次/d,0.5g/次,二甲双胍用量保持恒定。治疗组在其基础上施加抗精神病治疗,给予奥氮平(江苏豪森药业集团有限公司,国药准字H20010799,10mg $\times$ 7片/盒),5~10mg/次,1次/d,1月为1个疗程,连续用药4个疗程。

1.2.1 观察指标 (1)两组治疗前后血糖水平。(2)两组治疗前后IL-6、TNF- $\alpha$ 、BDNF水平。(3)两组治疗前后BPRS评分。(4)两组治疗前后SF-36生活质量评分。

1.2.2 检测方法 血糖水平:取清晨静脉血,离心后取上清液,使用日本日立公司提供的7600型全自动生化分析仪检测空腹血糖(FPG)、餐后2h血糖(2hPG)、糖化血红蛋白(HbA1c)水平。

IL-6、TNF- $\alpha$ 、BDNF水平:使用酶联免疫吸附试验测定患者IL-6、TNF- $\alpha$ 、BDNF水平,试剂盒购自上海酶联生物科技有限公司。

BPRS评分<sup>[9]</sup>:共计18项评分,其中1、2、4、5、8、9、10、11、12、15和18项,根据病人自己的口头叙述

评分;而3、6、7、13、16、17项,则依据病人的评定。每项计0~7分,满分126分,分值越高,患者精神障碍越严重。

SF-36量表<sup>[10]</sup>:量表包括一般健康状况、生理机能、精神健康、生活能力、生理职能、情感职能、生活活力及社会功能共计8项,每项满分100分,评分越高,患者此项改善越佳。

1.3 统计学处理 所有统计学资料都采用SPSS21.0专业统计学软件进行数据分析,计量资料以均数 $\pm$ 标准差表示,组间比较采用独立样本 $t$ 检验,治疗前后组内比较采用重复测量方差分析进行检验,而所有的计数资料用 $\chi^2$ 检验, $P<0.05$ 评价为差异具有显著性。

## 2 结果

2.1 两组治疗前后血糖水平的比较 治疗前两组FBG、2hPG、HbA1c水平差异不显著( $P>0.05$ ),治疗后,两组各指标均有改善,治疗组显著优于对照组( $P<0.05$ ),详情见表2。

表2 两组治疗前后血糖水平的比较( $\bar{x}\pm s$ )

项目	FPG/(mmol/L)	2hPG/(mmol/L)	HbA1c/%
治疗前 对照组( $n=47$ )	6.73 $\pm$ 2.79	10.09 $\pm$ 3.04	9.25 $\pm$ 1.32
治疗前 治疗组( $n=47$ )	6.82 $\pm$ 2.81	10.11 $\pm$ 3.07	9.31 $\pm$ 1.43
$t$	0.156	0.032	0.211
$P$	0.877	0.975	0.833
治疗后 对照组( $n=47$ )	5.94 $\pm$ 1.30	9.16 $\pm$ 2.98	7.04 $\pm$ 1.15*
治疗后 治疗组( $n=47$ )	5.17 $\pm$ 1.18*	7.44 $\pm$ 2.53*	5.61 $\pm$ 0.92*
$t$	3.007	3.017	6.657
$P$	0.003	0.003	0.000

注:\*组内比较,治疗前后 $P<0.05$

2.2 两组治疗前后IL-6、TNF- $\alpha$ 、BDNF水平的比较 治疗前两组IL-6、TNF- $\alpha$ 、BDNF水平无显著差异( $P>0.05$ ),治疗后,治疗组IL-6、TNF- $\alpha$ 水平显著低于对照组,BDNF显著高于对照组( $P<0.05$ ),详情见表3。

表3 两组治疗前后IL-6、TNF- $\alpha$ 、BDNF水平的比较( $\bar{x}\pm s$ )

项目	IL-6/(ng/L)	TNF- $\alpha$ /(ng/L)	BDNF/(pg/L)
治疗前 对照组( $n=47$ )	43.86 $\pm$ 8.45	21.08 $\pm$ 4.21	16.95 $\pm$ 8.32
治疗前 治疗组( $n=47$ )	42.94 $\pm$ 8.42	20.77 $\pm$ 4.15	17.13 $\pm$ 8.41
$t$	0.529	0.360	0.104
$P$	0.598	0.720	0.917
治疗后 对照组( $n=47$ )	38.74 $\pm$ 8.27*	17.59 $\pm$ 3.56*	19.02 $\pm$ 8.50
治疗后 治疗组( $n=47$ )	31.06 $\pm$ 7.63*	10.07 $\pm$ 2.12*	27.48 $\pm$ 8.78*
$t$	4.679	12.443	4.746
$P$	0.000	0.000	0.000

注:\*组内比较,治疗前后 $P<0.05$

2.3 两组治疗前后 BPRS 评分的比较 治疗前两组 BPRS 评分无显著差异( $P>0.05$ ),治疗后,治疗组 BPRS 评分显著低于对照组( $P<0.05$ ),详情见表 4。

2.4 两组治疗前后 SF-36 生活质量评分的比较 治疗前两组 SF-36 生活质量各项评分均无显著差异( $P>0.05$ ),治疗后,治疗组 SF-36 各项评分均显著高于对照组( $P<0.05$ ),详情见表 5。

表 5 两组治疗前后 SF-36 生活质量评分的比较( $\bar{x}\pm s$ )

Tab 5 Comparison of SF-36 before and after the treatment between the two groups( $\bar{x}\pm s$ )

项目	健康状况	生理机能	精神健康	生活能力	生理职能	情感职能	生活活力	社会功能
治疗前 对照组( $n=47$ )	48.60±4.85	61.04±6.11	47.58±4.76	64.45±6.44	58.72±5.88	63.59±6.36	61.45±6.15	62.35±6.24
治疗组( $n=47$ )	47.03±4.69	61.21±6.12	48.01±4.79	65.27±6.53	57.95±5.80	62.88±6.30	62.17±6.21	63.01±6.31
$t$	1.595	0.135	0.437	0.613	0.639	0.544	0.565	0.510
$P$	0.114	0.893	0.664	0.541	0.524	0.588	0.574	0.611
治疗后 对照组( $n=47$ )	52.17±5.22*	66.39±6.64*	54.32±5.44*	69.72±6.97*	62.39±6.24*	72.68±7.27*	66.49±6.65*	71.64±7.71*
治疗组( $n=47$ )	58.42±5.84*	75.48±7.55*	61.57±6.16*	78.59±7.86*	79.41±7.95*	81.33±8.14*	73.57±7.36*	80.17±8.02*
$t$	5.470	6.198	6.048	5.789	11.545	5.434	4.893	5.436
$P$	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000

注:\* 组内比较,治疗前后  $P<0.05$

### 3 讨论

T2DM 作为一种发病率高,患者经济负担较重且易引起多种并发症的躯体疾病,发病后患者常伴有不同程度的社会问题及心理障碍,随着病情发展,患者症状加重,其心理障碍极易演变为精神障碍<sup>[1]</sup>。尤其对老年患者而言,其心理及生理承受能力更低,心理障碍症状更为明显。目前,对于 T2DM 伴发精神障碍机制尚不清楚,但有研究指出,其可能与下丘脑-垂体-肾上腺轴亢进、脑部炎症及 BDNF 缺乏有关<sup>[12]</sup>。同时,T2DM 与精神障碍表现为互相影响,互相促进,T2DM 引发精神障碍后,患者不良情绪增加患者机体应激,显著降低患者生活质量<sup>[13]</sup>。因此,对老年 T2DM 伴发精神障碍患者进行抗精神病治疗具有重要意义。结合老年 T2DM 患者心理特点,其多表现为抑郁、焦虑引发的精神障碍,本研究选用奥氮平对其进行治疗。作为一种新型抗抑郁类精神病药物,其能与多巴胺受体、5-HT 受体和胆碱能受体结合,并具有拮抗作用,能有效抑制多巴胺分泌,上调脑前额叶去甲肾上腺素分泌,对抑郁引起的各种症状具有较好疗效。

对糖尿病患者而言血糖的控制是最为主要的治疗目的,精神障碍影响患者下丘脑-垂体-肾上腺轴功能,加重患者胰岛素抵抗症状,情绪波动则会上调患者儿茶酚合成,加重患者糖尿病症状<sup>[14]</sup>。而长期高血糖会激活患者多元醇通路,使 AEGs 及

表 4 两组治疗前后 BPRS 评分的比较( $\bar{x}\pm s$ )

Tab 4 Comparison of BPRS scores before and after the treatment( $\bar{x}\pm s$ )

组别	治疗前	治疗后
对照组( $n=47$ )	44.66±4.47	41.38±4.13*
治疗组( $n=47$ )	45.04±4.50	35.26±3.54*
$t$	0.411	7.713
$P$	0.682	0.000

注:\* 组内比较,治疗前后  $P<0.05$

DAG-PKC 生成增加,从而引起葡萄糖分流增加,影响患者认知功能<sup>[15]</sup>,且在 T2DM 患者中,HbA1c 高水平表达会进一步加重患者学习能力、精神运动能力等方面损伤,加重患者精神障碍<sup>[17]</sup>。本次研究结果显示,抗精神病治疗后,治疗组各项指标均优于对照组。笔者分析,抗精神病治疗则能通过缓解患者精神障碍症状,从而有效提高其血糖控制效果。同时,T2DM 患者炎症反应也是影响其病情的重要因素,糖尿病患者本身多伴有微炎反应,精神障碍干扰患者神经免疫系统,促炎因子合成增加,激活患者氧化应激,影响患者细胞胰岛素信号的传导及葡萄糖转运 mRNA 表达,加重患者胰岛素抵抗症状<sup>[18]</sup>,而其伴发的精神障碍引起患者心理应激的不良情绪加重,进一步导致其血清炎性因子大量释放。IL-6 及 TNF- $\alpha$  是反应机体炎症状态的重要指标,而 IL-6 及 TNF- $\alpha$  的大量分泌则会进一步加重患者机体胰岛素抵抗症状<sup>[19-20]</sup>,BDNF 则是反映患者神经功能的重要指标之一<sup>[21]</sup>,且有国内研究指出,在 T2DM 患者中,随着其 BDNF 水平降低,患者神经认知功能降低,BDNF 水平的降低则可能与患者精神障碍发生发展具有密切联系<sup>[22]</sup>,本研究提示抗精神病治疗能有效缓解老年 T2DM 患者炎症反应,提高其 BDNF 水平。此外,提高患者的生活质量则是治疗的最终目的,本研究结果显示治疗后,治疗组生活质量评分均显著高于对照组,笔者认为,对老年 T2DM 伴



发精神障碍患者,通过改善患者治疗效果,缓解其精神障碍症状,提高患者生活能力及情感能力,从而达到提高其生活质量的目的。同时,在国内外研究报道中<sup>[23-25]</sup>,也有学者对奥氮平治疗 T2DM 伴发精神障碍进行研究,就其治疗效果而言,笔者研究结果与其相符,但本文创新在于对患者治疗后炎症因子及 BDNF 水平进行了观察,观察了抗精神病治疗对 T2DM 伴发精神障碍患者炎症反应及神经功能的影响,为此类患者胰岛素抵抗及神经功能可逆性损伤的治疗方式的完善及发展提供了新的思路及方向。

综上所述,抗精神病治疗能有效提高老年 T2DM 患者血糖控制效果,减轻其炎症反应与精神障碍症状,提高患者生活质量,值得临床推广。但本研究选取样本较少,加之抗精神病治疗过程中,未对可能引起的不良反应进行观察比较,在进一步研究工作中,此方面应作为研究重点之一,笔者将继续完善此项目研究。

#### 参考文献:

- [1] 王兴盛. 糖尿病肾病与糖尿病肾病合并非糖尿病肾病的病理及临床特征分析[J]. 医学临床研究, 2015, 32(1):151
- [2] 刘天福, 杨沛群, 胡建芳, 等. 黛力新联合中药治疗新诊断糖尿病伴抑郁的疗效观察[J]. 现代诊断与治疗, 2016, 27(6):1087
- [3] Wu S, Ell K, Gross-Schulman S G, et al. Technology-facilitated depression care management among predominantly Latino diabetes patients within a public safety net care system: comparative effectiveness trial design[J]. Contemporary Clinical Trials, 2014, 37(2):342
- [4] Tanenbaum M L, Ritholz M D, Binko D H, et al. Probing for depression and finding diabetes: a mixed-methods analysis of depression interviews with adults treated for type 2 diabetes[J]. J Affect Disord, 2013, 150(2):533
- [5] 李玉竹, 于周, 曹力生, 等. 抗焦虑抑郁治疗及心理干预对彝族 2 型糖尿病伴情绪障碍患者血糖控制的影响[J]. 现代医药卫生, 2014, 30(6):814
- [6] Xue X B, Song Y, Yu X, et al. Olanzapine and haloperidol for the treatment of acute symptoms of mental disorders induced by amphetamine-type stimulants: A randomized controlled trial [J]. Medicine, 2018, 97(8):e9786
- [7] 中华医学会糖尿病学分会. 中国 2 型糖尿病防治指南 (2013 年版)[J]. 中国糖尿病杂志, 2014, 30(8):26
- [8] 中华医学会精神病学分会. 中国精神障碍分类与诊断标准第三版(精神障碍分类)[J]. 中华精神科杂志, 2001, 34(3):184
- [9] 严顺琴. 团体心理治疗在精神分裂患者康复期的干预效果研究[J]. 基因组学与应用生物学, 2018, 37(3):983
- [10] 赵精洁, 蒙美好, 曾凯瑾. 心理护理干预对胃癌术后化疗患者人格特征及生活质量的影响[J]. 中国肿瘤临床与康复, 2015(1):81
- [12] 张青川, 马显群, 高文进, 等. 心理干预联合中西医结合治疗对老年糖尿病伴精神障碍病人的临床效果观察[J]. 实用老年医学, 2017, 31(8):773
- [13] Detka J, Kurek A, Bastakaim A, et al. Neuroendocrine link between stress, depression and diabetes[J]. Pharmacological Reports, 2013, 65(6):1591
- [14] 刘文洁, 贾正平, 罗晓红, 等. 2 型糖尿病患者褪黑素水平与下丘脑-垂体-肾上腺轴激素关系的研究[J]. 中国糖尿病杂志, 2014, 22(11):1000
- [15] Gold P W. The organization of the stress system and its dysregulation in depressive illness[J]. Mol Psychiatry, 2015, 20(1):32
- [16] 蓝宇涛, 旷焱平, 陈垦. 氧化应激介导糖尿病血管内皮损伤的研究进展[J]. 齐齐哈尔医学院学报, 2015, 36(10):1494
- [17] Szémán B, Nagy G, Varga T, et al. Changes in cognitive function in patients with diabetes mellitus[J]. Orvosi Hetilap, 2012, 153(9):323
- [18] Carvalho A F, Miskowiak K K, Hyphantis T N, et al. Cognitive dysfunction in depression – pathophysiology and novel targets[J]. CNS & NDDT, 2014, 13(10):1819
- [19] 林秀珠. 糖尿病肾病患者抑郁情绪对肾功能以及氧化应激反应、炎症反应的影响[J]. 海南医学院学报, 2017, 23(5):701
- [20] Qu D, Liu J, Lau C W, et al. IL-6 in diabetes and cardiovascular complications[J]. BJP, 2014, 171(15):3595
- [21] Grauballe M B, Østergaard J A, Schou S, et al. Effects of TNF- $\alpha$  blocking on experimental periodontitis and type 2 diabetes in obese diabetic Zucker rats[J]. J Clin Periodontol, 2015, 42(9):807
- [22] 廖美艳, 李彩霞, 吴奇锋, 等. 2 型糖尿病和精神分裂症合并 2 型糖尿病患者神经认知功能与 BDNF 的关系[J]. 中国现代药物应用, 2017, 11(16):40
- [23] Egede L E, Gebregziabher M, Zhao Y, et al. Impact of mental health visits on healthcare cost in patients with diabetes and comorbid mental health disorders[J]. PLoS ONE, 2014, 9(8):e103804
- [24] 陈恩明, 李丽. 奥氮平联合降糖药物治疗精神障碍合并糖尿病患者疗效观察[J]. 海南医学, 2015(4):504
- [25] 舒忙巧, 张婷, 安邦, 等. 奥氮平治疗躯体疾病伴发精神障碍临床观察[J]. 实用临床医药杂志, 2015, 19(s1):107

(2019-03-06 收稿)