

# 奥氮平对精神分裂症患者认知功能及糖脂代谢、脂肪细胞因子的影响

张永超<sup>1</sup>, 李建军<sup>2</sup>

(1. 襄阳市安定医院, 湖北 襄阳 441050; 2. 襄阳市中心医院, 湖北 襄阳 441021)

**【摘要】目的:** 观察奥氮平治疗精神分裂症患者认知功能的疗效及安全性。**方法:** 将100例首发精神分裂症患者根据治疗方案不同分为对照组和观察组, 每组各50例。对照组予以利培酮治疗, 观察组予以奥氮平治疗, 疗程均为8周; 治疗前后阳性与阴性症状量表(PANSS)评分以评估精神症状, 行认知功能成套测验系统(MCCB)以评估认知功能; 并对两组治疗前后体重指数(BMI)、糖脂代谢指标及血清脂联素(APN)、瘦素水平进行对比分析。**结果:** 治疗后, 两组PANSS评分相比治疗前均明显降低( $P < 0.05$ ), 组间比较差异无统计学意义( $P > 0.05$ )。治疗后, 观察组MCCB测试(连线测试、操作速度、工作记忆)改善程度均明显优于对照组( $P < 0.05$ )。治疗后, 两组BMI、空腹血糖、总胆固醇、三酰甘油、低密度脂蛋白水平比治疗前明显增高( $P < 0.05$ ), 且观察组增高程度小于对照组( $P < 0.05$ )。治疗后, 两组血清APN水平明显降低( $P < 0.05$ ), 瘦素水平明显增高( $P < 0.05$ ), 且观察组的变化程度小于对照组( $P < 0.05$ )。**结论:** 奥氮平治疗精神分裂症的疗效与利培酮相当, 但其对患者认知功能的改善效果更好, 且对体重、糖脂代谢及APN、瘦素水平的影响较小, 安全性较高。

**【关键词】** 精神分裂症; 奥氮平; 认知功能; 糖脂代谢; 脂肪细胞因子

**【中图分类号】** R749.3 **【文献标志码】** A

## Influence of olanzapine on cognitive function, glycolipid metabolism and adipocytokines in patients with schizophrenia

ZHANG Yong-chao<sup>1</sup>, LI Jian-jun<sup>2</sup>

(1. Xiangyang Anding Hospital, Xiangyang 441050; 2. Xiangyang Central Hospital, Xiangyang 441021, Hubei, China)

**【Abstract】Objective:** To observe the efficacy and safety of olanzapine in the treatment of cognitive function in patients with schizophrenia. **Methods:** 100 patients with first-episode schizophrenia were divided into the control group ( $n = 50$ ) and the observation group ( $n = 50$ ) according to different treatment schemes. The control group treated with risperidone, and the observation group treated with olanzapine for 8 weeks. The positive and negative symptom scale (PANSS) before and after treatment was used to evaluate psychiatric symptoms. Also, the MATRICS Consensus Cognitive Battery (MCCB) system was adopted to assess the cognitive function. Moreover, the body mass index (BMI), glycolipid metabolism index, the levels of serum adiponectin and leptin between the two groups before and after treatment were compared and analyzed. **Results:** After treatment, the PANSS scores of the two groups were significantly lower than those before treatment ( $P < 0.05$ ), and there was no significant difference between the two groups ( $P > 0.05$ ). After treatment, the improvement of MCCB system (connection testing, operation speed, working memory) in the observation group was significantly better than that in the control group ( $P < 0.05$ ). The BMI, fasting blood glucose, total cholesterol, triacylglycerol and low density lipoprotein cholesterol of the two groups after treatment were significantly higher than those before treatment ( $P < 0.05$ ), and the degree of increase in the observation group was lower than that in the control group ( $P < 0.05$ ). Additionally, the levels of serum adiponectin in the two groups were significantly reduced ( $P < 0.05$ ) and the level of leptin was significantly increased ( $P < 0.05$ ), and the degree of change in the observation group was smaller than that in the control ( $P < 0.05$ ). **Conclusion:** The olanzapine is as effective as risperidone in the treatment of schizophrenia, but it has a better effect on the improvement of cognitive function and has little impact on body weight, glycolipid metabolism, APN and leptin, with a higher safety.

**【Key words】** Schizophrenia; Olanzapine; Cognitive function; Glycolipid metabolism; Adipocytokines

精神分裂症是临床常见的慢性精神疾病之一, 具有易反复发作、病程迁移等特点, 需长期治疗。研

究<sup>[1]</sup>表明, 精神分裂症患者比正常人在记忆力、抽象思维及执行功能等方面更差, 存在认知功能障碍。

还有研究<sup>[2]</sup>发现,部分精神分裂症患者可出现体重增加及糖脂代谢紊乱,不仅会导致患者治疗依从性降低,还会增加心血管疾病风险。而脂肪细胞因子在糖脂代谢及精神分裂症发生中起着重要作用,且与患者认知功能有着相关性<sup>[3-4]</sup>。因此,改善精神分裂症患者认知功能、减轻糖脂代谢及脂肪细胞因子紊乱是临床治疗关注的重点。奥氮平与利培酮由于疗效好且锥体外系反应较轻微,逐渐成为治疗精神分裂症的一线用药,但目前关于二者对患者认知功能的改善作用差异及安全性仍无一致结论<sup>[5-6]</sup>。为此,本研究以利培酮为对照,旨在观察奥氮平对精神分裂症认知功能、体重指数(BMI)、血糖血脂、脂肪细胞因子等的影响。

## 1 资料与方法

### 1.1 一般资料

前瞻性收集2018年6月至2019年6月就治于襄阳市安定医院的100例精神分裂症患者。研究获得相关医学伦理委员会批准。纳入标准:(1)均符合WHO制定的精神分裂症诊断标准<sup>[7]</sup>;(2)均首次发病,既往无抗精神病药物服用史;(3)阳性与阴性症状量表(PANSS)评分 $\geq 60$ 分;(4)同意配合研究。排除标准:(1)严重心肝肾功能不全者;(2)躯体疾病等其他原因所造成的精神障碍者;(3)有酒精或药物滥用史者;(4)妊娠期或哺乳期女性;(5)依从性差者。根据治疗方案不同分为两组,观察组和对照组各50例,两组一般资料对比无统计学差异( $P > 0.05$ )。见表1。

表1 两组一般资料比较( $\bar{x} \pm s$ )

组别	男/女(例)	年龄(岁)	BMI(kg/m <sup>2</sup> )	受教育年限(年)
观察组(n=50)	28/22	40.25 $\pm$ 5.17	24.12 $\pm$ 1.81	14.34 $\pm$ 2.28
对照组(n=50)	26/24	39.41 $\pm$ 4.86	24.23 $\pm$ 1.78	14.67 $\pm$ 2.49
$t/\chi^2$ 值	0.161	0.837	1.162	0.691
P值	0.688	0.405	0.248	0.491

### 1.2 治疗方法

1.2.1 观察组 予奥氮平(Lilly del Caribe Inc.,美国)口服,剂量:初始为5 mg/d,随着病情变化可慢慢调整为10~20 mg/d。

1.2.2 对照组 予利培酮(江苏恩华药业股份有限公司)口服,剂量:初始为1 mg/d,随着病情进展可慢慢调整为4~6 mg/d。药物剂量达到目标剂量后,两组用药剂量再按病情进行调整。两组病人均接受治疗8周,期间避免服用其他抗精神病药物,有失眠症状者酌情予以苯二氮卓类镇静催眠药物,出现锥体外系反应时适当予以苯海索。

### 1.3 观察指标

于治疗前后行PANSS量表及认知功能成套测

验系统(MCCB)评定,该量表包括阴性因子、阳性因子及一般精神病理三个方面,评分越高表示精神症状越严重;MCCB卡片共有128张。本研究主要选取连线测试、操作速度及工作记忆三个项目进行分析,各项目完成耗时越短则表示认知功能越好。对两组血糖、血脂、BMI及血清脂肪细胞因子水平进行比较;检测方法:采集患者空腹外周静脉血,进行空腹血糖(FBG)、总胆固醇(TC)、三酰甘油(TG)、低密度脂蛋白(LDL)、高密度脂蛋白(HDL)的测定,采用全自动生化分析仪(AU680型);并行血清瘦素、脂联素(APN)的测定,方法为酶联免疫吸附法。

### 1.4 疗效评价

参照文献<sup>[8]</sup>制定疗效评价标准。治疗后,PANSS评分比治疗前降低 $\geq 75\%$ ,为痊愈;PANSS评分降低50%~74%,为显效;PANSS评分降低25%~49%,为好转;PANSS评分降低 $< 25\%$ ,为无效。以痊愈、显效、好转统计总有效率。

### 1.5 统计学分析

采用SPSS 22.0统计学软件进行数据分析。计量资料描述方式采取( $\bar{x} \pm s$ ),用配对 $t$ 检验、成组 $t$ 检验分别行同组前后、组间比较;用 $\chi^2$ 检验或Fisher确切概率法进行计数资料的比较。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

## 2 结果

### 2.1 两组患者临床疗效比较

治疗后,观察组患者总有效率为96.00%,对照组为92.00%,差异无统计学意义( $P > 0.05$ )。见表2。

表2 两组患者临床疗效比较[n(%)]

组别	痊愈	显效	好转	无效	总有效率
观察组(n=50)	11(22.00)	20(40.00)	17(34.00)	2(4.00)	48(96.00)
对照组(n=50)	7(14.00)	16(32.00)	23(46.00)	4(8.00)	46(92.00)
$\chi^2$ 值					0.163
P值					0.678

### 2.2 两组患者PANSS评分比较

治疗前,两组患者PANSS量表评分,差异无统计学意义( $P > 0.05$ )。治疗后,两组PANSS评分均降低( $P < 0.05$ ),但组间降低程度无统计学意义( $P > 0.05$ )。见表3。

### 2.3 两组患者认知功能比较

治疗前,两组患者MCCB测试各项测评结果比较,差异无统计学意义( $P > 0.05$ )。治疗后,两组MCCB测试各项测评结果均明显改善( $P < 0.05$ ),且观察组各项测评改善优于对照组( $P < 0.05$ )。见表4。

表 3 两组患者治疗前后 PANSS 评分比较 ( $\bar{x} \pm s$ , 分)

组别	阳性因子	阴性因子	一般精神病理
观察组 (n = 50)			
治疗前	22.45 ± 2.46	24.45 ± 3.89	38.58 ± 4.72
治疗后	11.52 ± 2.61*	13.46 ± 3.65*	25.43 ± 3.82*
对照组 (n = 50)			
治疗前	23.12 ± 2.58	24.98 ± 4.11	37.48 ± 4.63
治疗后	12.45 ± 2.74*	14.62 ± 3.77*	26.46 ± 4.08*

\* P < 0.05, 与同组治疗前相比。

### 2.4 两组患者 BMI 及糖脂代谢指标

治疗前, 两组患者 BMI、FPG 及血脂指标比较, 差异无统计学意义 (P > 0.05)。治疗后, 两组 BMI、FPG、TC、TG、LDL 较治疗前均明显增高 (P < 0.05),

表 5 两组患者治疗前后 BMI、血糖、血脂水平比较 ( $\bar{x} \pm s$ )

组别	BMI (kg/m <sup>2</sup> )	FBG (mmol/L)	TC (mmol/L)	TG (mmol/L)	LDL (mmol/L)	HDL (mmol/L)
观察组 (n = 50)						
治疗前	24.12 ± 1.81	4.17 ± 0.21	4.12 ± 0.31	1.18 ± 0.25	3.38 ± 0.29	1.22 ± 0.17
治疗后	26.42 ± 1.79*#	4.35 ± 0.33*#	4.34 ± 0.38*#	1.53 ± 0.37*#	3.64 ± 0.27*#	0.93 ± 0.23*#
对照组 (n = 50)						
治疗前	24.23 ± 1.78	4.21 ± 0.26	4.15 ± 0.34	1.22 ± 0.26	3.42 ± 0.37	1.19 ± 0.21
治疗后	27.26 ± 1.65*	4.51 ± 0.42*	4.58 ± 0.29*	1.74 ± 0.28*	3.85 ± 0.29*	0.91 ± 0.18*

\* P < 0.05, 与同组治疗前相比; #P < 0.05, 与对照组治疗后相比。

### 2.5 两组患者血清脂肪细胞因子比较

治疗前, 两组患者血清瘦素、APN 水平比较, 差异无统计学意义 (P > 0.05)。治疗后, 两组血清 APN 降低, 瘦素的水平增高, 差异有统计学意义 (P < 0.05), 但观察组的变化程度小于对照组 (P < 0.05)。见表 6。

表 6 两组患者治疗前后血清瘦素、APN 水平比较 ( $\bar{x} \pm s$ )

组别	瘦素 (μg/mL)	APN (mg/L)
观察组 (n = 50)		
治疗前	9.87 ± 2.46	13.24 ± 1.74
治疗后	11.35 ± 2.57*#	12.12 ± 1.15*#
对照组 (n = 50)		
治疗前	9.51 ± 2.52	13.86 ± 6.57
治疗后	12.74 ± 2.68*	10.25 ± 6.43*

\* P < 0.05, 与同组治疗前相比; #P < 0.05, 与对照组治疗后相比。

## 3 讨论

精神分裂症病程迁延、难愈, 认知功能损害是精神分裂症患者的常见表现, 对社会危害甚大。目前, 药物治疗仍是其主要治疗手段。由于奥氮平与利培酮的疗效好, 且锥体外系反应轻微, 已逐渐成为临床治疗精神分裂症的一线用药<sup>[9-10]</sup>。本研究显示, 治

但观察组的变化程度明显小于对照组 (P < 0.05)。见表 5。

表 4 两组患者治疗前后 MCCB 评分比较 ( $\bar{x} \pm s$ )

组别	连线测试	工作记忆	操作速度
观察组 (n = 50)			
治疗前	51.87 ± 3.76	15.78 ± 1.84	43.11 ± 4.25
治疗后	38.42 ± 3.84*#	10.32 ± 1.76*#	33.69 ± 3.74*#
对照组 (n = 50)			
治疗前	50.79 ± 3.68	15.47 ± 2.13	43.42 ± 4.17
治疗后	40.68 ± 4.21*	11.12 ± 1.52*	36.41 ± 3.87*

\* P < 0.05, 与同组治疗前相比; #P < 0.05, 与对照组治疗后相比。

疗后, 两组患者总有效率及 PANSS 评分改善程度比较, 差异均无统计学意义, 表明奥氮平在改善精神分裂症患者精神症状的疗效与利培酮相当, 与王莹等<sup>[8]</sup>报道一致。

认知功能指大脑对信息加工、储存及提取的能力, 精神分裂症患者认知损害主要体现在注意力降低、执行功能减退等方面<sup>[11]</sup>。MCCB 系统是临床常用的认知功能测评工具, 包含 9 项测试, 反映着 7 个认知领域, 其中操作速度用来反映个体加工、处理信息的速度, 该能力减退是精神分裂症患者认知损害的核心表现; 语言记忆主要反映个体记忆、提取以及再现语言内容的的能力。本研究显示, 治疗后, 观察组 MCCB 量表中连线测试、操作速度及工作记忆方面改善情况均明显优于对照组, 表明奥氮平对精神分裂症患者认知功能的改善作用优于利培酮。这可能与奥氮平阻断多巴胺 (DA) 受体、抑制 5-HT<sub>2A</sub> 受体的作用机制有关, 5-HT<sub>2A</sub> 能够促进前额叶皮质 DA 释放, 进而对操作速度、工作记忆能力发挥改善作用; 而利培酮相比奥氮平对 DA 受体的阻断作用更为强大, 随之可能带来更明显的锥体外系反应, 这会对患者操作速度、工作记忆等能力产生不良影响<sup>[12]</sup>。

临床研究<sup>[13-14]</sup>发现, 精神分裂症患者长期用药, 可出现异常体重增加及糖脂代谢紊乱, 致使心血

管病变风险增高,不利其预后。基于此,本研究对比分析奥氮平与利培酮对精神分裂症患者的安全性,希望能够从该方面为临床用药提供一定参考。本研究发现,两组治疗后 BMI 及血糖、血脂均出现增高,表明两种药物均会影响精神分裂症患者的糖脂代谢,提示治疗期间有必要对患者血糖、血脂变化加以监测;同时还发现观察组相比对照组 BMI 及血糖、血脂变化程度明显要小,提示奥氮平安全性较高,对体重及糖脂代谢影响小于利培酮。

APN 及瘦素是与代谢有着紧密联系的脂肪细胞因子,在机体能量代谢中起着重要调节作用<sup>[15]</sup>。APN 是一种由脂肪细胞产生的激素类蛋白,能够调控糖代谢,抑制血脂增高,降低肥胖危险系数<sup>[16]</sup>。瘦素能够与下丘脑食欲中枢瘦素受体发生结合,而引起食欲降低,使得能量摄入减少、能耗增加。研究发现,精神分裂症患者药物治疗后血清 APN 水平降低,瘦素水平增高<sup>[17]</sup>。本研究从抗精神病药物与瘦素、APN 可能存在的内在联系着手,探讨代谢不良反应发生的可能机制。结果显示,治疗后,两组血清 APN 均明显降低,瘦素明显增高,这可能是长期抗精神病药物治疗导致患者体重增高及糖脂代谢异常的重要机制之一;而观察组治疗后 APN 及瘦素水平变化程度均小于对照组,提示奥氮平相比利培酮对 APN 及瘦素的影响小,从而可减轻体重增加及糖脂代谢异常。

综上,奥氮平能够较好改善精神分裂症患者认知功能,同时对体重、糖脂代谢及 APN、瘦素影响相对轻微,疗效及安全性均优于利培酮。

#### 参考文献

[1] 孙喜蓉,师典红,张洁,等. 认知行为治疗对精神分裂症超高危人群的影响[J]. 中国健康心理学杂志,2017,25(9):1281-1285.

[2] 王树锋,张云淑,栗克清,等. 精神分裂症患者短期治疗过程中同型半胱氨酸水平与糖脂代谢变化的关系[J]. 中国神经精神疾病杂志,2018,44(6):360-364.

[3] Kimhy D, Vakhrusheva J, Bartels MN, et al. The Impact of Aerobic Exercise on Brain-Derived Neurotrophic Factor and Neurocognition

in Individuals With Schizophrenia: A Single-Blind, Randomized Clinical Trial[J]. Schizophr Bull,2015,41(4):859-868.

[4] 卢艳春,何如,印文娜,等. 首发精神分裂症患者血清脑源性营养因子与脂肪细胞因子及认知功能相关性分析[J]. 国际精神病学杂志,2018,45(2):45-48.

[5] 赵瑾,张燕,晁阳阳,等. 利培酮和奥氮平对首发精神分裂症患者治疗前后认知功能的对比观察[J]. 中华医学杂志,2016,96(37):2960-2964.

[6] 王长虹,李晏,苏林雁,等. 奥氮平、利培酮对首发精神分裂症患者记忆功能及 P\_(300) 的影响[J]. 中国神经精神疾病杂志,2009,35(8):481-484.

[7] 杨朝晖,索冠伟. 最新国际疾病分类精神分裂症和其他原发性精神障碍精神症状评定进展[J]. 中国神经精神疾病杂志,2018,44(1):55-57.

[8] 王莹,边艳辉,江茜. 奥氮平与利培酮治疗精神分裂症患者认知功能的疗效比较[J]. 中国药房,2017,28(36):5083-5086.

[9] Mccorkindale S, Fleming MP, Martin CR. Perceptions Of Learning Disability Nurses And Support Staff Towards People With A Diagnosis Of Schizophrenia. [J]. J Psychiatr Ment Health Nurs,2017,24(5):282-292.

[10] 王章元,贾小玲,张青青,等. 齐拉西酮和奥氮平对老年精神分裂症患者脂代谢的影响[J]. 中国老年学,2016,36(9):2242-2244.

[11] Fatouros-Bergman H, Cervenka S, Flyckt L, et al. Meta-analysis of cognitive performance in drug-naïve patients with schizophrenia [J]. Schizophrenia Res,2014,158(1-3):156-162.

[12] Zhao J, Zhang Y, Chao YY, et al. Cognitive effectiveness of risperidone and olanzapine in first-episode schizophrenia [J]. National Med J China,2016,96(37):2960-2964.

[13] 张静,韩笑乐,辛立敏,等. 奥氮平和利培酮治疗精神分裂症合并慢性乙肝患者的疗效分析及其对糖脂代谢的影响[J]. 中国新药杂志,2017,26(1):66-69.

[14] 白延欣,方袁,牟世伟. 阿立哌唑、利培酮和奥氮平对精神分裂症病人糖脂代谢及体重影响的临床观察分析[J]. 内蒙古医科大学学报,2018,40(5):526-528.

[15] Ruhl R, Landrier JF. Dietary regulation of adiponectin by direct and indirect lipid activators of nuclear hormone receptors[J]. Mol Nutr Food Res,2016,60(1):175-184.

[16] 马度芳,李晓. 脂肪细胞的功能调节与脂肪组织重构[J]. 中华内分泌代谢杂志,2016,32(4):341-345.

[17] Crujeiras AB, Carreira MC, Cabia B, et al. Leptin resistance in obesity: An epigenetic landscape[J]. Life Sci,2015,140(1):57-63.

(收稿日期:2020-04-20)

学术编辑:杨世昌)