

• 论 著 •

利培酮治疗精神分裂症过程中相关代谢指标及肝肾功能的变化

汪国琴¹, 易筱荣²

(1. 青海省第三人民医院检验科, 西宁 810007; 2. 青海省人民医院输血科, 西宁 810007)

摘要:目的 探讨利培酮对精神分裂症患者血脂、心肌酶、同型半胱氨酸、肝功能、肾功能的影响。方法 选择首发精神分裂症患者 98 例, 服用利培酮治疗前及 8 周后分别采血检测患者血脂、心肌酶、同型半胱氨酸、肝功能、肾功能相关指标。结果 患者经利培酮治疗 8 周后, 三酰甘油(TG)、总胆固醇(TC)、肌酸激酶同工酶(CK-MB)水平升高, 和治疗前比较差异有统计学意义($P < 0.05$); 男性患者的丙氨酸氨基转移酶(ALT)、天冬氨酸氨基转移酶(AST)异常率较女性差异有统计学意义($P < 0.05$); 同型半胱氨酸在治疗前后差异无统计学意义($P > 0.05$); 肌酐(Cr)、尿素氮(Bun)水平较治疗前差异有统计学意义($P < 0.05$); 肌酸激酶水平降低。结论 服用利培酮需监测血脂、心肌酶、肝功能、肾功能相关指标。

关键词:精神分裂症; 血脂; 肌酸激酶; 肝功能; 肾功能

DOI: 10.3969/j.issn.1672-9455.2017.08.015 文献标志码: A 文章编号: 1672-9455(2017)08-1085-03

Changes of related metabolic indices and hepatorenal function in risperidone treatment process of schizophrenia

WANG Guoqin¹, YI Xiaorong²

(1. Department of Clinical Laboratory, Qinghai Provincial Third People's Hospital, Xining, Qinghai 810007, China;

2. Department of Blood Transfusion, Qinghai Provincial People's Hospital, Xining, Qinghai 810007, China)

Abstract: Objective To investigate the effects of risperidone on blood lipids, myocardial enzymes, homocysteine, hepatorenal function in schizophrenic patients. **Methods** Ninety-eight patients with first episode schizophrenia were selected. Blood samples were collected before and at 8 weeks after taking risperidone. Serum lipids, myocardial enzymes, homocysteine, liver function and renal function were measured. **Results** After risperidone treatment for 8 weeks, the levels of TG, TC and CK-MB were increased, the difference was statistically significant compared with before treatment ($P < 0.05$). The abnormal rates of ALT and AST had statistical difference between male patients and female patients ($P < 0.05$). The homocysteine level had no statistically significant difference between before and after treatment ($P > 0.05$). The level of creatine (Cr) and urea nitrogen (BUN) had statistical difference between before and after treatment. The CK-MB level after treatment was decreased. **Conclusion** Taking risperidone needs to monitor blood lipids, myocardial enzymes, hepatorenal function related indices.

Key words: schizophrenia; blood lipid; creatine kinase; liver function; renal function

近年来, 精神分裂症在我国有发病率增高趋势。利培酮是治疗精神分裂症患者的主要药物, 和近 10 年内广泛使用的经典抗精神分裂症药物相比较, 利培酮最大优势在于疗效较好且安全系数更高。有资料证实, 利培酮能促进患者体内脂质代谢, 进一步提升精神分裂症患者诱发心脑血管疾病的风险^[1]; 亦有文献显示^[2-3], 利培酮对肌酸激酶的水平有影响。研究表明, 利培酮引起血清同型半胱氨酸(Hcy)水平变化^[4], 但目前结论不完全一致。利培酮主要通过肝、肾脏进行代谢, 长期服用利培酮可产生肝、肾功能损伤。本研究旨在观察利培酮对精神分裂症患者血脂、肌酸激酶、Hcy 和肝、肾功能的影响, 以期确保患者安全用药及疗效确切。现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取青海省第三人民医院 2014 年 6 月至 2016 年 6 月住院的精神分裂症患者 98 例为研究对象。其中男 47 例, 女 51 例; 年龄(45.2 ± 5.4)岁; 所有研究对象均符合《中国精神障碍分类与诊断标准》4 版(CC-MD-4)精神分裂症诊断标准^[5]。入选标准: 患者采用阳性和阴性症状量表(PAN-SS)总分 ≥ 60 分; 入院前 2 周内未使服用抗精神病药物, 近 6 个月服用任何免疫抑制剂、调节剂; 患者无肥胖、糖尿病、高血压、饮食障碍及心脏病史; 入院时肝、肾功能正常。排除标准: 对利培酮成分过敏及高过敏体质者, 正在服用对脂代谢或内分

泌有影响的药物, 严重躯体疾病, 成瘾物质滥用, 妊娠和哺乳期妇女。方案经青海省第三人民医院理委员会批准。受试者及其监护人均已签署知情同意书。

1.2 临床治疗 所有患者均采用浙江华海药业股份有限公司生产的利培酮进行治疗(批号: 140516316)。起始剂量为 1 mg/d, 7 d 增加到固定剂量 6 mg/d, 每天 2 次, 每天早晚各服用 1 次。随后连续 2 个月治疗, 治疗期间, 对有锥体外系不良反应者可合并苯海索治疗, 可适当服用小剂量的安定剂和抗胆碱药, 禁用其他抗精神病药物和对内分泌及脂代谢有影响的药物。

1.3 方法 本研究按照患者自身前后对照研究方法设计。受试患者在治疗第 1 周前、治疗后第 8 周末, 护士负责患者清晨空腹抽取静脉血 4 mL, 置 23 °C 室温环境, 3 000 r/min 离心, 缓慢、全面地提取血清, 将所收集血清放置于 -20 °C 冰箱中等待后续检验。采用东芝 TBA 40FR 型全自动生化分析仪检测总胆固醇(TC)、肌酸激酶同工酶(CK-MB)、肌酐(Cr)、尿素氮(Bun)、丙氨酸氨基转移酶(ALT)、天冬氨酸氨基转移酶(AST)、高密度脂蛋白胆固醇(HDL-C)、低密度脂蛋白胆固醇(LDL-C)。必须确保生化试剂盒全部为该公司配套试剂盒; 定标液全部为配套定标液。定标液和质控均为配套质控品。操作步骤严格遵循说明书要求进行。

1.4 统计学处理 采用 SPSS20.0 统计软件进行分析,计量资料采用 $\bar{x} \pm s$ 表示,组间比较采用配对 *t* 检验。各检测指标用药前与用药 8 周的比较用重复测量设计的方差分析。以 $P < 0.05$ 表示差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 一般资料 最终共入选 98 例;其中男 47 例,女 51 例;平均年龄(45.2±5.4)岁,平均病程(25.3±2.6)年。

2.2 利培酮治疗前后血脂、Hcy、Cr、Bun 水平的比较 利培酮治疗后,患者的 TG 较治疗前有显著升高,差异有统计学意义($P < 0.05$);患者的 Cr、Bun 较治疗前有显著下降,差异有统计学意义($P < 0.05$),见表 1。

表 1 利培酮治疗前后血脂、Hcy、Cr、Bun 水平的比较($\bar{x} \pm s$)

指标	治疗前	治疗后(8 周后)
TC(mmol/L)	4.22±0.61	4.37±0.74
TG(mmol/L)	1.05±0.41	2.16±0.99*
HDL-C(mmol/L)	1.32±0.40	1.20±0.35
LDL-C(mmol/L)	2.78±1.71	2.88±1.74
CK-MB(U/L)	131.12±97.23	432.85±264.78*
Hcy(μmol/L)	9.07±0.52	9.76±0.61
Cr(μmol/L)	105.61±74.80	83.79±64.35*
Bun(mmol/L)	4.17±1.52	3.22±0.79*

注:与同组治疗前比较,* $P < 0.05$ 。

2.3 肝功能异常与性别的关系 对 98 例患者在服用利培酮前后的肝功能进行检测(包括 ALT 和 AST),男 ALT 异常 16 例(占 34.1%),AST 异常 12 例(占 25.2%),女 ALT 异常 4 例(占 8.3%),AST 异常 4 例(占 7.9%)。服用利培酮后女性患者肝功能异常者高于男性,差异有统计学意义($P < 0.05$)。

3 讨 论

抗精神病药引起的血糖、血脂代谢紊乱,是心脑血管疾病、糖尿病等代谢疾病等多种疾病潜在的生物学危险因素^[6],已越来越引起广大医务工作者的重视。利培酮是目前临床上广泛运用于精神科的非典型抗精神病药物之一,但各个研究中利培酮对脂代谢的影响不尽相同。本研究结果表明,精神分裂症患者服用利培酮后 TG 显著升高,和部分研究结果相一致^[7-8]。其机制可能与某些神经介质,例如 5-羟色胺(5-HT)、多巴胺(DA)、胆碱能、组胺活性的变化相关。

本试验中,受试者 CK-MB 整体水平偏高,可能因为:(1)精神分裂症患者神经系统整体处于亢奋状态,大脑皮质收到不同的刺激,诱导患者发病。表现出患者肌肉强直、新陈代谢加快、大量组织细胞破坏,致使 CK-MB 释放进入血液,故心肌酶整体水平升高。(2)CK-MB 在人体多个器官、组织、细胞有分布,例如心脏、骨骼肌、一般肌组织,并主要集中在上述细胞的细胞质及线粒体中,但大脑胶质细胞也有分布。因此,若精神分裂症患者突发性出现血浆 CK-MB 水平增加,则有可能是突然发病所致的细胞损伤。在精神病学界,关于此类患者肌酸激酶水平发生变化的解释趋于多样化,整体机制未被研究透彻且较复杂^[9]。在本研究中,若病情加以有效控制后,患者体内 CK-MB 水平会逐渐恢复正常。

本研究发现,精神分裂症患者血清 Hcy 水平在治疗前后比较差异无统计学意义($P > 0.05$),此与先前研究结果一

致^[10]。Hcy 在健康人群参考范围小于 15 mmol/L,Hcy 水平升高可能是体内最重要的甲基直接供给体 S2 腺苷甲硫氨酸的生成减少,因此阻断正常的甲基化代谢。甲基化物水平减少,去甲肾上腺素与肾上腺素的转变发生障碍,负反馈性调节致使 DA、去甲肾上腺素整体水平异常;同时,Hcy 水平升高是四氢生物蝶呤(BH4)合成代谢发生阻滞(BH4 为氨基酸酶与色氨酸化酶的辅酶),DA 与 5-HT 的合成进一步受到影响,均可能促进精神分裂症的发生。此外,Hcy 具有显著细胞毒性(包括氧化应激反应),使细胞硫基氧化进一步诱发细胞的死亡,同时可以兴奋氨基酸受体,加速细胞内蛋白质的分泌,引发细胞毒及精神毒性作用;Hcy 产生过量的氧自由基,也可能参与精神障碍的发生、发展。本研究发现,首发精神分裂症患者 Hcy 整体评价水平高于健康人群参考值,利培酮治疗 8 周对精神分裂症患者体内的 Hcy 水平没有影响。为了减少其他并发症,给予精神分裂症患者补充大量叶酸,维生素 B12 和其他 B 族维生素,可使 Hcy 降低以达健康人群水平。

利培酮作为一种常用抗精神病药物,在肝脏肝酶催化后,需经肾脏排泄出体外,而常用的抗精神病药物均会对肝脏造成一定程度的损伤。肝脏为重要的代谢器官,功能受到损伤后将直接影响人体营养物质的吸收,从而致使人体 Cr、Bun 水平的水平降低^[11]。本研究中,男性患者 AST 及 ALT 异常率均显著高于女性患者,与有关报道相符合^[12],可能与体内雄激素和雌激素的差异有关。本研究有进一步研究的空间:(1)研究精神分裂症患者患者为 98 例,研究仍可搜集符合本研究相关的患者,扩大样本量。(2)与精神病患者服用利培酮引发的代谢紊乱相关的研究指标仍有限,仍具有继续研究的必要性。

综上所述,本研究通过检测精神分裂症患者服用利培酮治疗前和治疗 8 周之后的血脂、心肌酶、Hcy、肝功能、肾功能等指标,发现治疗前后患者的血脂、心肌酶、肾功能的变化差异有统计学意义($P < 0.05$)。精神分裂症患者的治疗需要个体化,部分患者需要长期给药,临床医师有必要密切关注患者在治疗过程中相关代谢指标,做出适当的剂量调整或者改变治疗策略。

参考文献

[1] 刘洪光,曾志强,王元彬,等.利培酮和氯氮平治疗精神分裂症疗效评价及其对糖、脂代谢的影响分析[J].国际检验医学杂志,2013,34(1):33-35.
 [2] 韩卫东,刘怀兵,李玲,等.利培酮对首发精神分裂症患者心肌酶与心电图的影响[J].海南医学,2014,25(15):2275-2276.
 [3] 陈冰容,薛丽,陈贻华,等.利培酮、氯氮平的血药浓度与精神分裂症患者心肌酶的相关性[J].中国现代医药杂志,2013,15(4):4-6.
 [4] 关坚红,余仲苟,马玉姗,等.高敏 C 反应蛋白、同型半胱氨酸、颈动脉粥样硬化斑块与进展性脑梗死的相关性分析[J].中国实用神经疾病杂志,2012,15(24):22-23.
 [5] 卢瑾,鲍纪雪,许秀峰.精神分裂症患者前瞻性记忆及其与睡眠的关系[J].中国心理卫生杂志,2016,30(2):115-120.
 [6] 张蓓蓓,邓露,陈晋东,等.抗精神病药对精神分裂症患者骨转换生化指标的影响[J].中国骨质疏松杂志,2016,22(8):1026-1030.

病情发展,交感神经的应激机制得到不断刺激,造成活性胺物质大量分泌,导致血管在短时间出现应激反应,最终造成血压异常^[9]。OSAHS 患者血管内皮细胞受损后可造成病理反应,合成与释放舒张血管因子大量减少,而释放缩血管物质随之增加,进而造成血压升高^[10]。有研究表明^[11],EH 合并 OSAHS 患者血液随 OSAHS 严重程度而升高,血压较单纯 EH 更高。本研究结果显示,EH 合并 OSAHS 组、单纯 EH 组 SBP 昼、SBP 夜、DBP 昼、DBP 夜平均值均显著高于对照组,且 EH 合并 OSAHS 组显著高于单纯 EH 组,提示 OSAHS 可促使 EH 患者 BP 显著升高,危害性较大。

OSAHS 可引起 EH 患者 HR 减缓。OSAHS 患者在睡眠状态下出现短暂呼吸暂停,其次数及持续时间均可对靶器官造成危害,进而造成 HR 异常^[12]。OSAHS 可促使交感神经兴奋异常,而迷走神经活性白天无显著变化,夜间活性减弱,因而白天患者 HR 基本无变化^[13]。夜间交感神经和迷走神经平衡被打破,因而 HR 显著降低。本研究结果显示:3 组患者平均 24 h HR、DHR 变化不显著,EH 合并 OSAHS 组与单纯 EH 组 NHR 显著低于对照组,且 EH 合并 OSAHS 组显著低于单纯 EH 组,提示 OSAHS 可显著降低 EH 患者夜间 HR。

EH 是造成左心室肥厚的重要因素,有研究指出^[14],OSAHS 与左心室肥厚的产生关系密切。OSAHS 可促使交感神经异常激活,刺激心肌细胞生长,使其受到损伤导致心脏肥厚。BP 升高,大动脉硬化,造成主动脉弹性缓冲腔作用减少,进而造成左心室负荷增加,最终导致左心室肥厚,影响左心室质量。本研究结果显示:EH 合并 OSAHS 组、单纯 EH 组 IVST、LVIDd、LVMI 均显著高于对照组,且 EH 合并 OSAHS 组显著高于单纯 EH 组,提示 OSAHS 对 EH 患者心功能影响较大。

综上所述,OSAHS 可促使 EH 患者 BP 升高,使夜间 HR 降低,易引发心脑血管疾病,危害性较大,应及时治疗,防范患病风险。

参考文献

[1] 曾利,史忠,邓国兰,等.阻塞性睡眠呼吸暂停低通气综合征对原发性高血压患者心率变异和血压节律的影响[J].中华高血压杂志,2010,18(2):124-128.
 [2] 朱莹,施金莹,杨葵,等.原发性高血压伴阻塞性睡眠呼吸暂停低通气综合征对左心室结构的影响[J].中华高血压杂志,2010,18(4):349-352.
 [3] 中华医学会耳鼻喉学会分会,中华耳鼻喉科杂志编委会.

阻塞性睡眠呼吸暂停低通气综合征诊疗指南[J].中华耳鼻喉科杂志,2002,37(6):403-404.

[4] 中国高血压防治指南修订委员会.中国高血压防治指南[J].中国卒中杂志,2006,1(8):575-582.
 [5] Boutet C,Abdirahman MMS,Celle S,et al. Supra-Epiglotic upper airway volume in elderly patients with obstructive sleep apnea hypopnea syndrome[J].PLoS One,2016,11(6):e0157720.
 [6] 盛红宇,汪迎春,姚晓光,等.短期持续正压通气治疗对阻塞性睡眠呼吸暂停低通气综合征合并高血压患者清晨和睡前血压水平的影响[J].中华高血压杂志,2015,23(6):574-578.
 [7] 蒋倩倩,周晓欢,陈玉岚,等.青年和中老年原发性高血压病伴阻塞性睡眠呼吸暂停低通气综合征患者的临床特点研究[J].中国全科医学,2014,17(10):1119-1123.
 [8] 汪迎春,欧阳玮璿,李南方,等.高血压合并阻塞性睡眠呼吸暂停低通气综合征患者血压水平及血压变异性分析[J].中国心血管杂志,2011,16(5):348-351.
 [9] 韩媛媛,徐新娟,陈玉岚,等.原发性高血压病伴阻塞性睡眠呼吸暂停低通气综合征患者甲状腺功能的影响因素研究[J].中国全科医学,2016,19(2):154-158.
 [10] 陈曦,李进让.阻塞性睡眠呼吸暂停低通气综合征对青年患者血压的影响[J].中国耳鼻咽喉颅底外科杂志,2013,19(4):325-329.
 [11] 孙丽,陈曦,陈玉岚,等.原发性高血压伴阻塞性睡眠呼吸暂停低通气综合征患者左心室肥厚及其功能改变的危险因素[J].中华高血压杂志,2015,23(3):280-284.
 [12] Shinmei Y,Nitta T,Saito H,et al. Continuous intraocular pressure monitoring during nocturnal sleep in patients with obstructive sleep apnea syndrome[J].Invest Ophthalmol Vis Sci,2016,57(6):2824-2830.
 [13] 严治涛,程维平,毕云伟,等.高血压合并阻塞性睡眠呼吸暂停低通气综合征患者左心室结构与收缩功能的影响因素[J].中华高血压杂志,2011,19(3):273-277.
 [14] 周绮,余振球.原发性高血压伴阻塞性睡眠呼吸暂停低通气综合征对左心室结构的影响[J].心肺血管病杂志,2012,31(6):681-686.

(收稿日期:2016-12-19 修回日期:2017-01-10)

(上接第 1086 页)

[7] 江学锋,李则攀,吴志国,等.利培酮与舒必利对首发精神分裂症患者血脂代谢的影响[J].临床精神医学杂志,2011,21(5):329-330.
 [8] 郑玉英,崔爱军,石永存.齐拉西酮与利培酮对分裂症患者体质量及糖脂代谢的影响[J].中国健康心理学杂志,2012,20(10):1449-1450.
 [9] 徐元庆,周朝昀,李继江.伴攻击行为精神分裂症患者的血清肌酸激酶活性[J].国际检验医学杂志,2011,32(3):338-339.
 [10] 王晓燕,王伟灵,丁彬彬,等.慢性精神分裂症患者血清

Hcy、血脂水平与认知障碍的关系[J].检验医学,2015,30(12):1198-1202.

[11] 吕成荣,余亚文,陶旭东,等.抗精神病药物对精神分裂症患者肝肾功能的影 响[J].中国药物与临床,2011,11(1):31-33.
 [12] 周芳珍,蒋玉芝,阮晓晶,等.利培酮治疗精神分裂症合并慢性肾功能不全氮质血症期的疗效观察[J].中国医药导报,2013,10(6):77-79.

(收稿日期:2016-12-05 修回日期:2017-01-16)