

奥氮平对儿童精神分裂症患者糖脂代谢、肝功能及泌乳素的影响

刘克锋,田鑫,薛文华,赵杰[△]

(郑州大学第一附属医院药学部,郑州 450052)

[摘要] 目的 探讨奥氮平对儿童精神分裂症(COS)患者糖脂代谢、肝功能及泌乳素水平的影响,为临床用药提供参考。

方法 选取 38 例 COS 患者(13~17 岁)进行为期至少 2 周的奥氮平治疗,比较治疗前、后患者的体质量、丙氨酸氨基转移酶(ALT)、天门冬氨酸氨基转移酶(AST)、总胆固醇(TC)、三酰甘油(TG)、血糖(GLU)、泌乳素(PRL)的变化。结果 服药治疗后患儿的体质量明显增加,平均增加(3.50±1.90) kg($P<0.01$)。治疗后患儿的 ALT、AST、TC、TG、PRL 均高于治疗前($P<0.05$)。但是治疗前、后血糖比较差异无统计学意义($P=0.598$)。治疗前后体质量的变化与 ALT、AST 水平呈正相关($r=0.366,0.377, P<0.05$);而治疗前、后患儿的 PRL 与体质量的改变则呈负相关($r=-0.432, P<0.01$)。结论 奥氮平可以导致 COS 患者的体质量增加,ALT、AST、TC、TG、PRL 水平升高。

[关键词] 奥氮平;精神分裂症,儿童;糖脂代谢;肝功能;泌乳素

[中图分类号] R969.3

[文献标识码] A

[文章编号] 1671-8348(2017)09-1193-03

Effects of olanzapine on glucose and lipid metabolism, liver function and prolactin in childhood onset schizophrenia

Liu Kefeng, Tian Xin, Xue Wenhua, Zhao Jie[△]

(Department of Pharmacy, First Affiliated Hospital, Zhengzhou University, Zhengzhou 450052, China)

[Abstract] Objective To study the effects of olanzapine on glucolipid metabolism, liver function and prolactin level in childhood onset schizophrenia(COS) to provide reference for clinical medication.

Methods Thirty-eight patients with COS aged 13-17 years old were treated with olanzapine for at least two weeks. The changes of body mass, alanine aminotransferase(ALT), aspartate aminotransferase (AST), total cholesterol (TC), triglyceride (TG), glucose (GLU) and prolactin (PRL) were detected and compared between before and after treatment. Results The body mass after medication in children patients was significantly increased, average increase by (3.50±1.90)kg ($P<0.01$). The levels of ALT, AST, TC, TG and PRL after treatment were higher than before treatment ($P<0.05$). However, there was no statistically significant difference in blood GLU level between before and after treatment($P=0.598$). The body mass change before and after treatment was positively correlated with ALT and AST levels($r=0.366,0.377, P<0.05$); whereas the PRL level before and after treatment was negatively correlated with the body mass change ($r=-0.432, P<0.01$). Conclusion Olanzapine can lead to the body weight gain and increase of ALT, AST, TC, TG and PRL levels in COS patients.

[Key words] olanzapine; schizophrenia, childhood; glucolipid metabolism; liver function; prolactin

儿童精神分裂症(childhood onset schizophrenia, COS)是一种严重的慢性精神疾病^[1],其发病年龄在 13~17 岁,发病率约为 0.5%^[2],预后较差, COS 患者只有少数表现出完全恢复^[3],多数患者呈现不同程度的反复发作,临床上以基本个性改变、特征性思维障碍、感知觉异常、情感与环境不协调、孤独性表现为主要特征的精神障碍^[4]。奥氮平是第二代抗精神病药物的代表药物,可以有效治疗控制 COS 的阴性和阳性症状^[5],并且锥体外系症状发生率低,但是治疗过程中也伴随有其他一些不良反应,包括体质量增加、血脂异常、氨基转移酶升高、代谢综合征、泌乳素升高等^[6]。本研究旨在通过回顾性调查分析奥氮平对 COS 患者体质量、丙氨酸氨基转移酶(ALT)、天门冬氨酸氨基转移酶(AST)、总胆固醇(TC)、三酰甘油(TG)、血糖(GLU)、泌乳素(PRL)的影响程度,增加奥氮平对 COS 患者不良反应的认识,为临床用药提供参考。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选择 2014 年 11 月至 2015 年 8 月在郑州大学第一附属医院住院治疗的 COS 患者。入组患者均为首次发

病,符合 ICD-10 精神分裂症诊断标准;年龄小于或等于 18 岁,性别不限;治疗前未使用过任何抗精神病药物;治疗前阳性和阴性症状量表(PANSS)总分大于或等于 60 分。排除其他精神障碍和严重躯体疾病如肝、肾等疾病患者。共收集患者 38 例,其中男 20 例,女 18 例;年龄 13~17 岁,平均(16.57±1.51)岁,身高(173.2±7.53)cm。

1.2 方法

1.2.1 药物治疗方法 COS 患者均使用奥氮平为主要治疗药物,起始剂量为 2.50~10.00 mg/d,根据患者的年龄、疗效、不良反应逐渐加量,直至取得较好疗效或达到最大推荐剂量,最大剂量为 10.00~20.00 mg/d。

1.2.2 观察指标 测定收集 COS 患者服用奥氮平前、后的体质量;2~6 周的 ALT、AST、TC、TG、GLU、PRL 的检查结果及 PANSS 评分。

1.3 统计学处理 采用 SPSS17.0 统计软件进行统计学分析。计量资料以 $\bar{x}±s$ 表示,治疗前、后各数据比较采用 t 检验,相关性分析采用 Pearson 相关系数,以 $P<0.05$ 为差异有

统计学意义。

2 结 果

2.1 COS 患者奥氮平治疗前、后 PANSS 评分比较 COS 患者治疗前 PANSS 总分为 (80.25 ± 7.01) 分, 治疗后第 1 周末为 (67.54 ± 7.81) 分, 第 2 周末为 (57.64 ± 4.88) 分, 第 4 周末为 (47.75 ± 4.22) 分, 第 6 周末为 (42.18 ± 2.92) 分。与治疗前相比较, 每个时间点 PANSS 总分下降均差异有统计学意义 ($P < 0.01$)。

2.2 COS 患者用药前、后体质量比较 经过 3~6 周奥氮平的治疗, 38 例 COS 患者均出现不同程度的体质量增加, 最多增加 7.00 kg, 最少增加 1.00 kg, 平均增加 (3.50 ± 1.90) kg, 男、女 COS 患者服药前、后体质量比较, 差异有统计学意义 ($P < 0.01$), 见表 1、2。

表 1 COS 患者体质量增加的程度 [$n(\%)$]

体质量增加(kg)	男	女	合计
轻度(<2.70)	8(21.05)	11(28.95) ^a	19(50.00)
中度($2.70 \sim 4.50$)	6(15.79)	4(10.53) ^a	10(26.32)
重度(>4.50)	6(15.79)	3(7.89) ^a	9(23.68)

^a: $P < 0.01$, 与男比较。

表 2 男、女患者服用奥氮平前后体质量比较 ($\bar{x} \pm s$, kg)

时间	男($n=20$)	女($n=8$)	合计($n=38$)
服药前	60.30 \pm 14.30	45.10 \pm 5.70	53.10 \pm 13.40
服药后	63.70 \pm 13.80	48.30 \pm 5.90	56.40 \pm 13.20
<i>P</i>	<0.01	<0.01	<0.01

2.3 COS 患者用药前、后 ALT、AST 等指标比较 检测收集 38 例 COS 患者服药前、后各项指标, 其中有 2 例患者数据不全。结果显示 36 例 COS 患者服药前后 ALT、AST、TC、TG、PRL 水平均明显升高 ($P < 0.05$)。而 GLU 水平服药前、后差异无统计学意义 ($P = 0.598$), 见表 3。治疗前有 3 例患者 ALT 大于正常范围 ($0 \sim 40$ U/L), 治疗后有 10 例患者出现异常, 最大值为 521 U/L, 异常率为 27.78% (10/36); 治疗前有 2 例患者 AST 大于正常范围 ($0 \sim 40$ U/L), 治疗后有 9 例患者出现异常, 最大值为 128 U/L, 异常率为 25.00% (9/36); 治疗前有 1 例患者 TC 大于正常范围 (<5.2 mmol/L), 治疗后有 3 例患者出现异常, 最大值为 5.24 mmol/L, 异常率为 8.33% (3/36); 治疗前 TG 均在正常范围 (<1.7 mmol/L), 治疗后有 3 例患者出现异常, 最大值为 1.87 mmol/L, 异常率为 8.33% (3/36)。治疗前有 2 例男性患者 PRL 大于正常范围 ($4.04 \sim 15.2$ ng/mL), 治疗后有 13 例男性患者出现异常, 最大值为 47.21 ng/mL; 1 例女性患者 PRL 大于正常范围 ($4.79 \sim 23.3$ ng/mL), 治疗后有 11 例女性患者出现异常, 最大值为 73.41 ng/mL, 总异常率为 66.67% (24/36)。

2.4 患者服药后的 ALT 和 AST 水平与体质量改变的相关性分析 患者服药后的 ALT 和 AST 水平与服药后体质量的改变呈正相关 ($r = 0.366, 0.377, P < 0.05$), 即服药治疗后, 体质量增加得越多, ALT 和 AST 水平越高。服药后患者的 PRL 与服药后体质量的改变呈负相关 ($r = -0.432, P < 0.01$), 即体质量增加越多, PRL 升高越小。

表 3 COS 患者用药前、后 ALT、AST 等指标比较 ($\bar{x} \pm s, n=36$)

检测项目	服药前	服药后	<i>P</i>
ALT(U/L)	18.89 \pm 29.59	56.61 \pm 10.71	<0.05
AST(U/L)	17.89 \pm 17.40	35.24 \pm 33.65	<0.05
TC(mmol/L)	3.52 \pm 0.62	3.79 \pm 0.64	<0.05
TG(mmol/L)	0.76 \pm 0.34	1.04 \pm 0.41	<0.05
GLU(mmol/L)	4.45 \pm 0.34	4.42 \pm 0.35	>0.05
PRL(ng/mL)	12.23 \pm 3.98	30.65 \pm 16.61	<0.01

3 讨 论

奥氮平不仅可以有效治疗 COS, 而且不良反应少, 耐受性较好, 本研究结果显示, 从第 4 周末开始患者 PANSS 总分小于 60 分。显示奥氮平可以很好地治疗儿童精神分裂症患者。但是仍可以引起体质量增加, 糖脂代谢异常, 肝功能异常, PRL 升高等不良反应。

奥氮平增加体质量的机制尚不清楚^[7], 目前主要认为其可能与拮抗 5-HT、H1、 α_1 受体, 影响神经内分泌系统(降低胰岛素敏感性、升高催乳素水平, 瘦素抵抗)及影响调节进食有关的肽类物质(NPY、CRH)有关。也有研究显示, 奥氮平可以减少白色脂肪细胞 UCP2mRNA 表达^[8], 而体内的 UCP 水平反映能量代谢的状况^[9], UCP2 减少了, 细胞能量代谢就会降低, 从而减少能量消耗, 体脂可能增加。Kemp 等^[3] 临床实验研究显示, 奥氮平服药 6 周后儿童患者的体质量平均增加 4.3 kg。本研究回顾性调查分析结果显示, 奥氮平在治疗的 3~6 周内, 儿童患者的体质量呈现持续性增长, 治疗后体质量平均增加 (3.50 ± 1.90) kg, 略微低于文献结果。此外, 本研究中所有 COS 患者均为住院患者, 因而患者活动量较小, 也可能影响体质量的增加。故一般建议患者减少饮食, 增加体育锻炼。

奥氮平对患儿的肝功能也有一定不良影响^[10]。抗精神病药物引起的肝损害, 通常与该药物代谢过程中的毒性传递有关^[11]。其所导致的药源性肝损伤与患者年龄、用药时间、给药途径、患者身体状况等有关。本研究用奥氮平治疗后, ALT 和 AST 均明显升高, 并且 ALT 的平均值 (56.61 ± 10.71) U/L 高于正常值, 并且氨基转移酶的升高与体质量增加呈现正相关, 因此对于体质量增加较多的患者要密切监测其肝功能, 一旦出现肝功能损害, 需要根据情况减少药量和及时的保肝治疗。

奥氮平治疗后 COS 患者的 TG 和 TC 也增加, Melkersson 等^[12] 发现这可能与奥氮平刺激腺 β 细胞释放胰岛素有关, 胰岛素分泌和释放增加, 导致血脂尤其是 TG 的升高。这也不利于 COS 患者的身体健康, 因此需要患者合理膳食, 增强锻炼。治疗后患者的血糖无显著变化, 表明奥氮平对血糖没有影响。尽管血糖没有升高, 但是奥氮平会导致胰岛素抵抗, 这可能与体质量增加, 脂代谢紊乱有关, 这需要引起重视。

血浆中 PRL 升高可引起女性患者月经不调、溢乳、不孕和闭经等, 引起男性患者溢乳、男子女性化乳房等不良反应^[13], 这对于生长发育期的 COS 患者影响较大。奥氮平导致 PRL 升高与其阻断 D₂ 受体有关^[14], 此外还能阻断垂体前叶泌乳素细胞 D₂ 受体, 减弱多巴胺对 PRL 分泌的抑制作用, 导致 PRL 升高。本研究显示, 无论男女 COS 患者, PRL 均呈现不

同程度的升高,所以临床医生在使用奥氮平的过程中,既要保证疗效又要考虑奥氮平带给 COS 患者的不良反应和身心损害,需要定期及时检测性激素水平,及早发现及早采取合理的措施。

本研究表明,奥氮平可以有效治疗 COS 患者,其对 COS 患者的体质量、肝功能、TC、PRL 有一定影响,但是由于时间较短和样本量较小,难免存在一定局限性,还需要进一步长期、大样本量研究奥氮平对 COS 患者的影响。

参考文献

- [1] Clark K, Narr KL, O'neill J, et al. White matter integrity, language, and childhood onset schizophrenia[J]. *Schizophr Res*, 2012, 138(2/3): 150-156.
- [2] Masi G, Liboni F. Management of schizophrenia in children and adolescents[J]. *Drugs*, 2011, 71(2): 179-208.
- [3] Kemp DE, Correll CU, Tohen M, et al. Associations among obesity, acute weight gain, and response to treatment with olanzapine in adolescent schizophrenia[J]. *J Child Adolesc Psychopharmacol*, 2013, 23(8): 522-530.
- [4] 关念红, 王继辉, 张晋磊. 儿童精神分裂症患者和青年精神分裂症患者的认知功能比较研究[J]. *中山大学学报(医学科学版)*, 2008, 29(1): 118-120, 封 3.
- [5] Komossa K, Rummel-Kluge C, Schwaiz S, et al. Risperidone versus other atypical antipsychotics for schizophrenia [J]. *Cochrane Database Syst Rev*, 2011, 66(1): CD006626.
- [6] Caccia S. Safety and pharmacokinetics of atypical antipsychotics in children and adolescents [J]. *Paediatr Drugs*, 2013, 15(3): 217-233.

- [7] Daurignac E, Leonard KE, Dubovsky SL. Increased lean body mass as an early indicator of olanzapine-induced weight gain in healthy men[J]. *Int Clin Psychopharmacol*, 2015, 30(1): 23-28.
- [8] Berardi MJ, Chou JJ. Fatty acid flippase activity of UCP2 is essential for its proton transport in mitochondria[J]. *Cell Metab*, 2014, 20(3): 541-552.
- [9] Lim KI, Shin YA. Impact of UCP2 polymorphism on long-term exercise-mediated changes in adipocytokines and markers of metabolic syndrome[J]. *Aging Clin Exp Res*, 2014, 26(5): 491-496.
- [10] Domínguez-Jiménez JL, Puente-Gutiérrez JJ, Pelado-García EM, et al. Liver toxicity due to olanzapine[J]. *Rev Esp Enferm Dig*, 2012, 104(11): 617-618.
- [11] 梁德敏, 吕美蓉. 抗精神病药物对精神分裂症患者肝功能的影响[J]. *海南医学*, 2008, 19(9): 8-10.
- [12] Melkersson K, Hulting AL. Antipsychotic drugs can affect hormone balance. Weight gain, blood lipid disturbances and diabetes are important [J]. *Lakartidningen*, 2001, 98(48): 5467-5469.
- [13] 何文, 陈林俊, 刘真文, 等. 抗精神病药所致高泌乳素血症的临床分析[J]. *实验与检验医学*, 2014, 32(4): 436-437, 439.
- [14] 王厚亮, 赵靖平, 韩洪赢, 等. 五种常用二代抗精神病药物对首发精神分裂症患者泌乳素的近期影响[J]. *中国神经精神疾病杂志*, 2015, 41(7): 389-394.

(收稿日期: 2016-09-09 修回日期: 2016-11-27)

(上接第 1192 页)

- beta and IL-21 are correlated with human non-segmental vitiligo development [J]. *Pigment Cell Melanoma Res*, 2015, 28(3): 324-329.
- [4] 赵桂兰, 徐文忠, 林论琼. 窄谱中波紫外线 (NB-UVB) 治疗对白癫风患者外周血 Th1/Th2 影响[J]. *中国社区医师(医学专业)*, 2012, 14(9): 191-192.
 - [5] 马莹莹, 吴迪. 白灵汤冲剂对寻常型白癫风患者治疗前后血清 Th2 型细胞因子 IL-10 水平的影响[J]. *黑龙江中医药*, 2015, 44(3): 64-66.
 - [6] 詹凌, 熊霞, 汪琳. 卡介苗核酸联合 CO₂ 激光治疗后白癫风患者皮损组织 Th17 细胞及相关细胞因子减少[J]. *细胞与分子免疫学杂志*, 2014, 30(12): 1300-1303.
 - [7] Abou Elela M, Hegazy RA, Fawzy MM, et al. Interleukin 17, interleukin 22 and FoxP3 expression in tissue and serum of non-segmental vitiligo: a case- controlled study on eighty-four patients [J]. *European J Dermatol*, 2013, 23(3): 350-355.
 - [8] Khan R, Gupta S, Sharma A. Circulatory levels of T-cell cytokines (interleukin [IL]-2, IL-4, IL-17, and transforming growth factor-β) in patients with vitiligo [J]. *J Am Acad Dermatol*, 2012, 66(3): 510-511.

- [9] 史永俭, 刘园园, 刘瑛, 等. NB-UVB 照射对白癫风皮损区 IL-6、IL-18、TNF-α 以及 sICAM-1 水平的影响[J]. *中国麻风皮肤病杂志*, 2014, 30(12): 724-726.
- [10] 孙晓燕, 牛妍艳, 张美芳, 等. 进展期白癫风患者外周血中 Th17/Treg 相关细胞因子的检测[J]. *中国皮肤性病学杂志*, 2014, 28(10): 1001-1003.
- [11] 李建英, 刘津民, 曹海育, 等. 卡介苗多糖核酸对白癫风的免疫调节作用[J]. *中华临床医师杂志(电子版)*, 2015, 9(12): 136-138.
- [12] 王倩倩, 项蕾红. 白癫风免疫学遗传背景新进展[J]. *实用皮肤病学杂志*, 2014, 7(6): 440-443.
- [13] 田军, 熊祖明, 张国辉, 等. 氧化应激及免疫在白癫风发病中的作用机制进展[J]. *实用皮肤病学杂志*, 2015, 8(6): 441-445.
- [14] 丁敏, 张建中, 杜娟, 等. 进展期白癫风患者血清免疫球蛋白和补体、抗黑素细胞抗体及 TGF-β 水平的检测[J]. *中国皮肤性病学杂志*, 2015, 29(10): 993-995.
- [15] 米吉提·吾普尔, 热孜万古丽·乌买尔. 白癫风免疫机制研究进展[J]. *中国中西医结合皮肤性病学杂志*, 2016, 15(2): 120-122.

(收稿日期: 2016-07-16 修回日期: 2016-11-22)