·临床研究·

小檗碱治疗奥氮平致精神分裂症患者胰岛素抵抗的疗效及对炎性因子相关蛋白的影响

穆晞园，罗晓东，刘守青

【摘要】目的 探讨奥氮平所致精神分裂症胰岛素抵抗患者使用小檗碱治疗的疗效，及对炎性因子肿瘤坏死因子-（TNF-α）、白细胞介素-1β（IL-1β）、白细胞介素-6（IL-6）和相关蛋白表达的影响。方法 采用前瞻性研究方法，选取2018年6月至2020年8月金华市第二医院收治的首发精神分裂症患者60例，按照随机数字表法分为3组，各20例。对照组给予奥氮平及小檗碱模拟剂治疗，低剂量组在对照组治疗的基础上给予低剂量小檗碱（300 mg/d）干预，高剂量组在对照组治疗的基础上给予高剂量小檗碱（900 mg/d）干预，3组均连续治疗12周。观察患者治疗前后炎症因子（TNF-α、IL-1β、IL-6）水平、血浆核因子-kB（NF-kB）水平、糖脂代谢相关指标[空腹血糖（FBG）、总胆固醇（TC）、三酰甘油（TG）]水平及胰岛素抵抗指数（HOMA-IR）水平。结果 治疗后，高剂量组和低剂量组TNF-α、IL-1β、IL-6、NF-kB、FBG、TC、TG、HOMA-IR水平均低于对照组，且高剂量组均低于低剂量组，差异均有统计学意义（均$P<0.05$）。结论 小檗碱治疗奥氮平所致精神分裂症胰岛素抵抗，可显著降低患者炎症因子（TNF-α、IL-1β、IL-6）、NF-kB和糖脂代谢相关指标（FBG、TC、TG及HOMA-IR）水平，提高临床疗效，具有临床应用价值。

【关键词】 小檗碱；奥氮平；精神分裂症；胰岛素抵抗；疗效；炎性因子相关蛋白
doi:10.3969/j.issn.1671-0800.2024.01.009
【中图分类号】 R749.4；R587.1 【文献标志码】 A 【文章编号】 1671-0800(2024)01-0035-03

精神分裂症是精神科常见且预后较差的一种疾病，具有致残率高、易复发等特点，给患者及其家庭造成极大的痛苦[1]。流行病学研究显示，世界范围内精神分裂症患病率达到1.3%，且随着生活压力的增加，呈逐年升高趋势[2]。奥氮平为第二代抗精神病类药物，可显著改善患者的临床症状，提高患者生活质量，改善预后[3]。但奥氮平治疗患者易发生胰岛素抵抗、体质量增加等不良反应。奥氮平造成血浆核因子-kB（Nuclear factor of κB，NF-kB）活化，进而启动炎症反应，是导致胰岛素抵抗的重要因素[4]。因此，寻找一种有效的药物来预防奥氮平治疗精神分裂症所出现的不良反应至关重要。小檗碱是黄连中的一种有效成分，其在改善胰岛素抵抗中发挥重要作用[5]。基于此，本研究采用小檗碱治疗奥氮平所致精神分裂症胰岛素抵抗，通过观察患者治疗前后炎症因子水平、NF-kB水平、糖脂代谢相关指标及胰岛素抵抗指数（Homeostasis model asseaament of insulin resistance index，HOMA-IR）水平，分析其对奥氮平所致精神分裂症患者胰岛素抵抗的疗效，现报道如下。

1 对象与方法

1.1 纳入及排除标准 纳入标准：（1）符合精神分裂症的诊断标准[6]，并在本院首次确诊；（2）入组时确诊为胰岛素抵抗；（3）入院前未服用降血糖或血脂的药物；（4）资料完整；（5）患者本人及家属同意参加本项研究，并签署同意书。排除标准：（1）合并肝、肾、消化道、内分泌、免疫系统及呼吸系统疾病者；（2）合并糖尿病或代谢障碍者；（3）妊娠期或哺乳期妇女；（4）受试者依从性差，不能按临床试验方案配合治疗者；（5）试验期间服用影响血糖或血脂类药物、一代抗精神分裂药者。

1.2 样本量计算 本研究为随机对照研究，评价3种方法治疗精神分裂症患者的效果，主要结局指标为HOMA-IR，根据前期工作基础，并查阅相关文献，预计治疗后HOMA-IR降低的均数分别为2.29、1.67、1.28，各组差值的标准差分别为0.60、0.53、0.38。设双侧α=0.05，把握度=0.90，采用PASS 15软件计算样本量，得出n=30，考虑失访及拒访的情况，

基金项目： 金华市科技计划项目（2020-4-063）
作者单位： 321000 浙江省金华，金华市第二医院
通信作者： 穆晞园，Email：tinghai_1017@qq.com

按 20%计算，总计至少纳入 39 例研究对象。

1.3 研究对象 选取 2018 年 6 月至 2020 年 8 月金华市第二医院收治的 60 例首发精神分裂症患者作为研究对象，按照随机数字表法分为 3 组，各 20 例。对照组男 9 例，女 11 例；年龄 21 ～ 52 岁，平均（37.6±4.7）岁。低剂量组男 6 例，女 14 例；年龄 22 ～ 54 岁，平均（37.1±4.8）岁。高剂量组男 7 例，女 13 例；年龄 21 ～ 53 岁，平均（37.0±5.1）岁。3 组性别、年龄等资料差异均无统计学意义（均 $P > 0.05$）。本研究经金华市第二医院医学伦理委员会批准。

1.4 治疗方法 对照组给予奥氮平[生产厂家：LILLY S · A，生产地址：Avda Industria 30.28108 AIcobendas MADRID，Spain（西班牙）进口药品，注册证号：H20160494、H20160495、H20160496、H20160497、H20160498、HH20160499，规格：5 mg/片]治疗，5 mg/次，3 次/d。同时给予小檗碱模拟剂，由淀粉、聚维酮、微晶纤维素、糊精、羟丙甲基纤维素及硬脂酸镁组成，300 mg/次，1 次/d。低剂量组在对照组基础上给予低剂量小檗碱（生产厂家：东北制药集团沈阳第一制药有限公司，国药准字：H21022453，规格：0.1 g）干预治疗，300 mg/次，1 次/d。高剂量组在对照组基础上给予高剂量小檗碱干预治疗，900 mg/次，1 次/d。3 组均连续治疗 12 周。

1.5 观察指标 （1）血浆炎症因子：于治疗前及治疗 1 个月后，空腹状态下收集患者血浆，采用酶联免疫吸附法（ELISA）检测肿瘤坏死因子-（tumor necrosis factor-α，TNF-α）、白细胞介素-1β（interleukin-1β，IL-1β）、白细胞介素-6（interleukin-6，IL-6）水平、空腹胰岛素。（2）糖脂代谢相关指标：采用全自动生化分析仪（型号：BK-200，生产厂家：济南欧莱博科学仪器有限公司）检测各组治疗前后空腹血糖（fasting blood glucose，FBG）、总胆固醇（total cholesterol，TC）、三酰甘油（triglyceride，TG）水平。（3）血浆 NF-kB：采用蛋白质印迹法（western blot，WB）检测各组治疗前后血浆中 NF-kB 的表达水平。（4）HOMA-IR：HOMA-IR=FBG×空腹胰岛素/22.5。

1.6 统计方法 采用 SPSS 19.0 统计软件进行处理。计量资料以均数±标准差表示，治疗前后比较采用配对 t 检验；多组比较采用单因素方差分析，组间多重比较行 LSD 检验。$P < 0.05$ 表示差异有统计学意义。

2 结果

2.1 3 组治疗前后炎症因子水平比较 治疗前，各组炎症因子 TNF-α、IL-1β、IL-6 水平差异均无统计学意义（均 $P > 0.05$）；治疗后，高剂量组和低剂量组 TNF-α、IL-1β、IL-6 水平均低于对照组（均 $P < 0.05$），高剂量组均低于低剂量组（均 $P < 0.05$），见表 1。

2.2 3 组治疗前后糖脂代谢相关指标比较 治疗前，各组 FBG、TC、TG 水平差异均无统计学意义（$P > 0.05$）；治疗后，高剂量组和低剂量组 FBG、TC、TG 水平均低于对照组（$P < 0.05$），且高剂量组均低于低剂量组（均 $P < 0.05$），见表 2。

表 1 3 组炎症因子水平比较 pg/ml

组别	例数	TNF-α		IL-1β		IL-6	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
对照组	20	30.59±3.46	32.84±2.85	26.07±2.38	27.47±1.94	20.05±2.31	21.54±2.12[c]
低剂量组	20	31.12±3.38	25.76±2.44[ac]	25.76±2.32	21.51±1.82[ac]	19.86±2.35	16.94±1.86[ac]
高剂量组	20	30.86±3.32	22.10±2.05[abc]	26.13±2.45	19.65±1.73[abc]	20.19±2.28	14.11±1.73[abc]
F 值		0.125	98.060	0.144	99.451	0.107	77.150
P 值		> 0.05	< 0.05	> 0.05	< 0.05	> 0.05	< 0.05

注：TNF-α为肿瘤坏死因子-α，IL-1β为白细胞介素-1β，IL-6 为白细胞介素-6。与对照组比较，a$P < 0.05$；与低剂量组比较，b$P < 0.05$；与治疗前后比较，c$P < 0.05$

表 2 3 组糖脂代谢相关指标比较 mmol/L

组别	例数	FBG		TC		TG	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
对照组	20	4.73±0.85	5.31±0.92	4.21±0.71	4.68±0.73	1.32±0.41	1.54±0.46
低剂量组	20	4.79±0.87	4.55±0.64[a]	4.30±0.72	4.19±0.64[a]	1.36±0.42	1.21±0.33[a]
高剂量组	20	4.68±0.81	4.01±0.61[abc]	4.25±0.74	3.72±0.61[abc]	1.29±0.40	0.94±0.31[abc]
F 值		0.087	15.727	0.089	10.442	0.186	12.580
P 值		> 0.05	< 0.05	> 0.05	< 0.05	> 0.05	< 0.05

注：FBG 为空腹血糖，TC 为总胆固醇，TG 为三酰甘油。与对照组比较，a$P < 0.05$；与低剂量组比较，b$P < 0.05$；与治疗前后比较，c$P < 0.05$

2.3 3 组治疗前后 NF-kB 表达水平比较 治疗前，3 组血浆NF-kB水平差异无统计学意义（$P > 0.05$）；治疗后，高剂量组和低剂量组血浆 NF-kB 均低于对照组（均 $P < 0.05$），且高剂量组低于低剂量组（$P < 0.05$），见表 3。

2.4 3 组治疗前后 HOMA-IR 比较 治疗前，3 组 HOMA-IR 水平差异无统计学意义（$P > 0.05$）；治疗后，高剂量组和低剂量组 HOMA-IR 均低于对照组，且高剂量组低于低剂量组（均 $P < 0.05$），见表 4。

表 3 3 组血浆 NF-kB 水平比较 pg/ml

组别	例数	治疗前	治疗后	t 值	P 值
对照组	20	2.05±0.38	1.97±0.53	0.586	＜0.05
低剂量组	20	2.03±0.33	1.65±0.32[a]	3.870	＜0.05
高剂量组	20	1.90±0.34	1.34±0.32[ab]	5.746	＜0.05
F 值		1.180	13.823		
P 值		＞0.05	＜0.05		

注：NF-kB 为血浆核因子-kB。与对照组比较，a$P < 0.05$；与低剂量组比较，b$P < 0.05$

表 4 3 组治疗前后 HOMA-IR 水平比较

组别	例数	治疗前	治疗后	t 值	P 值
对照组	20	2.34±0.65	2.43±0.72	0.399	＞0.05
低剂量组	20	2.30±0.62	1.69±0.55[a]	3.043	＜0.05
高剂量组	20	2.28±0.64	1.26±0.41[ab]	5.839	＜0.05
F 值		0.038	21.165		
P 值		＞0.05	＜0.05		

注：HOMA-IR 为胰岛素抵抗指数。与对照组比较，a$P < 0.05$；与低剂量组比较，b$P < 0.05$

3 讨论

奥氮平是治疗中度至重度长期精神分裂症患者的理想选择，但会产生一定的不良反应，最为常见且严重的是胰岛素抵抗[7]。本研究采用小檗碱治疗奥氮平所致精神分裂症患者胰岛素抵抗，结果显示高剂量组和低剂量组治疗后 TNF-α、IL-1β、IL-6 水平均低于对照组，高剂量组炎症因子均低于低剂量组。这提示小檗碱可显著降低奥氮平所致精神分裂症胰岛素抵抗患者炎症反应。NF-kB 是一种核转录因子，在糖代谢、炎症反应、免疫反应中发挥重要作用[8]。本研究结果发现，高剂量组和低剂量组治疗后血浆 NF-kB 低于对照组，且高剂量组低于低剂量组。这提示小檗碱可降低奥氮平所致精神分裂症胰岛素抵抗患者的血浆 NF-kB 水平，推测可能与小檗碱能够抑制脂多糖有关[9]。FBG、TC、TG 是评估糖代谢水平的重要指标[10]。本研究结果发现，高剂量组和低剂量组治疗后 FBG、TC、TG 水平低于对照组，且高剂量组低于低剂量组。这提示小檗碱可降低奥氮平所致精神分裂症胰岛素抵抗患者的糖脂代谢，推测可能通过升高血浆 NF-kB 水平，影响患者糖脂代谢相关指标。HOMA-IR 是临床评估胰岛素抵抗的重要参数。本研究结果发现，高剂量组和低剂量组治疗后 HOMA-IR 低于对照组，且高剂量组低于低剂量组。这提示小檗碱可有降低奥氮平所致精神分裂症胰岛素抵抗患者解胰岛素抵抗的发生，可能通过促进胰岛细胞的再生发挥作用。

利益冲突 所有作者声明无利益冲突

作者贡献声明 刘守青：酝酿和设计实验、实施研究、采集数据、分析/解释数据；穆晞园：起草文章、文章修改；罗晓东：统计分析、获取研究经费、技术或材料支持

参 考 文 献

[1] CLARKE D J, BUCKLEY M E. Familial association of albinism and schizophrenia[J]. Br J Psychiatry, 2018,155(4):551-553.

[2] PENG S, LI W, LV L, et al. BDNF as a biomarker in diagnosis and evaluation of treatment for schizophrenia and depression[J]. Discov Med,2018,26(143):127-136.

[3] 贾杰,王姗,张娅妮,等.奥氮平合并不同剂量二甲双胍对精神分裂症患者体质量和糖脂代谢的影响[J].临床精神医学杂志,2018,28(3):205-207.

[4] CLAVREUL N, BACHSCHMID M M, HOU X, et al. S-glutathiolation of p21ras by peroxynitrite mediates endothelial insulin resistance caused by oxidized low-density lipoprotein[J]. Arterioscler Thromb Vasc Biol,2006,26(11):2454-2461.

[5] 刘金华,黄平,黄慧.小檗碱对多囊卵巢综合征大鼠激素水平及胰岛素抵抗的影响及机制[J]. 中国临床药理学杂志,2019,35(22):2878-2880.

[6] 刘连琦,周平,郝军锋,等.精神分裂症抑郁症状的识别与诊断——四种抑郁量表的比较[J]. 神经疾病与精神卫生,2012,12(1):30-33.

[7] 魏玲,龚飞中,熊生杰,等.齐拉西酮与奥氮平对女性精神分裂症患者阴、阳性症状与内分泌代谢的影响[J].国际精神病学杂志,2019,46(1):106-108,112.

[8] 蔡永杰.核因子-kB,性激素与 PCOS 患者糖脂代谢的相关性[J].中国性科学,2020,29(3):46-50.

[9] 马竞,何文龙,高重阳,等.盐酸小檗碱对脂多糖诱导的大鼠急性脑损伤后脑组织形态学和 NF-kB 活性的影响[J].中国免疫学杂志,2019,35(21):2582-2586.

[10] 王树锋,张云淑,栗克清.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.

收稿日期：2023-10-15

（本文编辑：孙海儿）