·诊治分析·

度拉糖肽用于精神分裂症合并代谢综合征的疗效观察

王洋洋，张静漪，陈黎明，叶嘉恩

【关键词】 精神分裂症；代谢综合征；度拉糖肽
doi:10.3969/j.issn.1671-0800.2024.01.022
【中图分类号】 R749.3 【文献标志码】 A 【文章编号】 1671-0800(2024)01-0079-03

精神分裂症是常见的重度精神类疾病，临床中治疗精神分裂症药物虽然具有显著疗效，但极易导致肥胖、代谢紊乱，导致代谢综合征（metabolic syndrome，MS）的发生[1]。MS 是一种以肥胖、高血糖、血脂异常及高血压等为主的聚集性病理状态，可显著增加心血管疾病的风险[2-3]。然而，目前关于精神病合并 MS 的干预措施报道较少，尽管一些报道指出通过干预生活方式及饮食习惯对精神分裂症患者减轻体质量、改善代谢紊乱等方面具有一定疗效，但在精神分裂症相关认知缺陷的干扰下，患者饮食计划和体育活动的执行困难较大。度拉糖肽是一类新型降糖药物，在改善血糖水平、降低体质量方面效果显著，在治疗 2 型糖尿病中取得了一定进展[4]。目前关于度拉糖肽对合并有精神分裂症的 MS 患者治疗效果尚不明确。因此，本研究旨在分析度拉糖肽治疗精神病分裂症并代谢紊乱的可行性，以期为该病的临床治疗提供新的思路，现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取 2022 年 2 月至 2023 年 2 月期间在温州市第七人民医院住院的 60 例稳定期精神分裂症患者，均合并 MS，采用随机数字表法分为治疗组（n=30）和对照组（n=30）。治疗组男 18 例，女 12 例；年龄 27 ～ 63 岁，平均（44.7±7.1）岁；精神分裂症病程 1 ～ 10 年，平均（4.70±2.48）年；精神分裂症诊断分型：偏执型 13 例，未分化型 7 例，残留型 5 例，单纯型 3 型，青春型 2 例。对照组男 16 例，女 14 例；年龄 25 ～ 57 岁，平均（43.9±7.0）岁；精神分裂症病程 10 个月～ 11 年，平均（5.03±2.71）年；精神分裂症诊断分型：偏执型 11 例，未分化型 9 例，残留型 4 例，单纯型 5 型，青春型 1 例。两组性别、年龄、病程等基线资料差异无统计学意义（P ＞ 0.05）。本研究经温州市第七人民医院伦理委员会审批通过。

1.2 纳入排除标准 纳入标准：（1）符合《疾病和有关健康问题的国际统计分类》[5]第 10 次修订本（international classification of diseases，ICD-10）中精神分裂症的相关标准；（2）符合《中国 2 型糖尿病防治指南（2020 年版）》[6]中 MS 诊断标准；（3）简明精神病量表（brief psychiatric rating scale，BPRS）评分≥30 分，口服稳定剂量抗精神病药物至少 3 个月，精神症状稳定；（4）年龄 18 ～ 75 岁；（5）患者具备一定自知力，愿意并且能够配合饮食管理和运动干预，用药依从性良好。（6）患者及家属对本研究知情同意。排除标准：（1）1 型糖尿病或合并严重急慢性并发症者；（2）入组前 3 个月内新增服用过对体质量、血压、糖脂代谢有显著影响的其他药物；（3）存在一定的认知障碍无法完成试验者；（4）存在继发性肥胖症如甲状腺功能减退、库欣综合征等；（5）存在除肥胖外其他因素引起的慢性炎症者。

1.3 方法 所有患者入组后继续口服稳定剂量抗精神病药物，并按照患者体质量、年龄等基线资料制定饮食及运动方案。饮食方案遵循低盐、低脂、低糖，每天总热量控制在 25 ～ 35 kcal/kg，盐量＜ 6 g/d，运动强度控制于中度以下。治疗组另给予皮下注射度拉糖肽（美国礼来制药公司，批准文号：S20190022，规格：1.5 mg∶0.5 ml），每次 1.5 mg，每周 1 次；对照组予同公司安慰剂皮下注射治疗，剂量同治疗组，每

基金项目： 温州市科研项目（Y20220332）
作者单位： 325000 浙江省温州，温州市第七人民医院
通信作者： 王洋洋，Email：Wangyanyan198710@163.com

周 1 次。连续治疗 16 周。

1.4 观察指标 (1)腰围和体质量指数(body mass index,BMI);(2)采集治疗前及治疗后,患者空腹 10 h 以上晨起肘静脉血 3 ml,采用糖化血红蛋白测定仪(普莱默斯 Hb9210)测定糖化血红蛋白(HbAlc),指尖血检测空腹血糖(FPG);(3)采集治疗前后空腹肘静脉血 10 ml,3 000 r/min,离心 10 min,取上层清液,－ 20 ℃待测。采用全自动生化分析仪(贝克曼 Au680)及其配套试剂检测总胆固醇(TC)、甘油三酯(TG)、低密度脂胆固醇(LDL-C)、高密度脂胆固醇(HDL-C);(4)采用全自动生化分析仪检测血清中同型半胱氨酸(Hcy),以双抗夹心酶联免疫吸附法检测白细胞介素-6(IL-6)、肿瘤坏死因子-α(TNF-α)水平,用酶标仪在 450nm 波长依序测量各孔的光密度(OD 值),以 OD 值计算样品实际浓度,酶标仪及配套试剂盒购于上海康朗生物科技有限公司;免疫比浊法检测全血超敏 C-反应蛋白(hs-CRP),配套试剂盒均购于上海酶联生物科技有限公司;(5)不良反应发生情况。

1.5 统计方法 采用 SPSS 24.0 统计学软件分析数据,计量资料均以均数±标准差表示,采用 t 检验;计数资料采用 χ^2 检验。$P<0.05$ 表示差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组腰围和 BMI 比较 两组治疗前腰围、BMI 差异均无统计学意义(均 $P>0.05$);治疗后,两组腰围、BMI 均低于治疗前,治疗组低于对照组(均 $P<0.05$),见表 1。

2.2 两组血糖指标比较 两组治疗前 HbAlc、FPG 差异均无统计学意义(均 $P>0.05$);治疗后,两组 HbAlc、FPG 均低于治疗前,治疗组低于对照组(均 $P<0.05$),见表 2。

2.3 两组血脂指标比较 与治疗前相比,治疗后两组 TC、TG、LDL-C 水平下降,HDL-C 水平上升(均 $P<0.05$);治疗后治疗组 TC、TG、LDL-C 水平低于对照组,HDL-C 水平则高于对照组(均 $P<0.05$),见表 3。

2.4 两组 Hcy 及炎症因子比较 对照组治疗前后 Hcy 水平差异无统计学意义($P>0.05$);与治疗前相比,治疗后两组 IL-6、TNF-α、hs-CRP 水平下降(均 $P<0.05$);治疗组治疗后 Hcy、IL-6、TNF-α、hs-CRP 水平均低于对照组(均 $P<0.05$),见表 4。

2.5 两组安全性比较 治疗后,对照组发生 2 例便秘,1 例头晕,2 例嗜睡,不良反应发生率为 16.67%;治疗组发生 1 例恶心呕吐,2 例胃肠不适,1 例便秘,不良反应发生率为 13.33%,均未经治疗自行消失。两组不

表 1 两组腰围和 BMI 比较

组别	例数	腰围(cm)		BMI(kg/m²)	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
治疗组	30	93.65±8.37	81.05±6.74	26.56±2.18	22.19±1.34
对照组	30	94.10±8.26	87.61±7.35	26.70±2.15	24.67±1.85
t 值		0.210	3.713	0.250	5.946
P 值		＞0.05	＜0.05	＞0.05	＜0.05

表 2 两组血糖指标比较

组别	例数	HbAlc(%)		FPG(mmol/L)	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
治疗组	30	8.15±2.03	6.03±1.50	7.95±1.78	5.49±1.00
对照组	30	8.20±1.98	7.16±1.64	8.01±1.70	6.92±1.24
t 值		0.097	2.785	0.134	4.917
P 值		＞0.05	＜0.05	＞0.05	＜0.05

表 3 两组血脂指标比较 mmol/L

组别	例数	TC		TG		LDL-C		HDL-C	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
治疗组	30	4.72±1.30	2.08±0.83	2.56±1.09	1.20±0.35	3.07±1.08	1.84±0.55	0.88±0.19	1.36±0.25
对照组	30	4.69±1.26	3.85±1.10	2.55±1.12	1.74±0.53	3.09±1.05	2.52±0.75	0.83±0.23	1.07±0.34
t 值		0.091	9.475	0.035	4.743	0.073	4.005	0.967	3.764
P 值		＞0.05	＜0.05	＞0.05	＜0.05	＞0.05	＜0.05	＞0.05	＜0.05

注:总胆固醇(TC)、甘油三酯(TG)、低密度脂胆固醇(LDL-C)、高密度脂胆固醇(HDL-C)

表 4 两组 Hcy 水平及炎症因子比较

组别	例数	Hcy(μmol/L)		IL-6(pg/ml)		TNF-α(pg/ml)		hs-CRP(mg/L)	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
治疗组	30	21.49±5.36	13.26±2.64	48.53±10.03	25.71±8.76	45.03±6.46	27.55±4.43	6.72±1.54	3.31±1.22
对照组	30	21.70±5.41	20.15±3.75	48.84±10.11	42.40±9.27	45.75±6.94	41.92±5.68	6.48±1.37	5.25±1.24
t 值		0.151	8.229	0.119	7.167	0.416	10.927	0.638	6.108
P 值		＞0.05	＜0.05	＞0.05	＜0.05	＞0.05	＜0.05	＞0.05	＜0.05

注:同型半胱氨酸(Hcy)、白细胞介素-6(IL-6)、肿瘤坏死因子-α(TNF-α)、超敏 C-反应蛋白(hs-CRP)

良反应发生率差异无统计学意义(χ^2=0.718，P＞0.05)。

3 讨论

研究发现，精神分裂症患者 MS 患病率是普通人群的 2 ～ 3 倍 [7]。MS 已成为精神分裂症不良预后的主要原因之一，是影响患者预期寿命的关键因素[8]。目前，MS 的发病机制尚不完全明确，一般多认为中心型肥胖是MS的重要始发因素，胰岛素抵抗也是 MS 的主要发病机制。有研究表明，肥胖能诱导慢性炎症，机体在慢性炎症状态下胰岛素耐受增加，可诱导胰岛素抵抗和 MS 的发生[9]。目前 MS 的治疗多以增加运动和控制饮食为主，但执行难度大，效果欠佳。胰高血糖素样肽 1(GLP-1)是下消化道分泌的一种肠降血糖素激素，参与机体血糖稳态调节，然而自身分泌的 GLP-1 作用持续时间较为短暂 [10]。度拉糖肽是一种人工合成的长效 GLP-1 受体激动剂，与 GLP-1 有 90%的同源性，通过对特定的氨基酸位点进行修饰，阻止 GLP-1 的降解，延长药物半衰期。

本研究结果显示，度拉糖肽可明显减轻体质量、调节血脂、降低血糖。GLP-1 通过减少胰高血糖素的分泌而降低血糖，并能抑制胃酸分泌和肠蠕动，延缓胃排空而增加饱腹感，抑制食欲，进而使体质量减轻。Robinson 等[11]研究发现，T2DM 患者采用度拉糖肽治疗后 HbAlc 水平从基线下降 0.5%～ 2.2%，23.4%～ 55.7%的患者HbAlc水平控制在正常水平之内，且 1 ～ 2 个月内患者体质量减轻 3.12 ～ 6.4 kg。Norrbacka 等[12]研究亦表明，与其他降糖药物相比，运用度拉糖肽治疗 T2DM 患者药效持久性更高，且治疗 1 个月时 HbAlc 水平降低。

本研究还表明，治疗后治疗组的 hs-CRP、IL-6、TNF-α及 Hcy 水平均低于对照组，提示度拉糖肽有助于控制炎症反应。肥胖患者的脂肪细胞的分泌功能易发生异常，可通过自分泌和旁分泌途径产生脂肪细胞因子，从而激活多个炎症信号通路，诱导大量炎症介质产生，促使机体长期处于慢性炎症状态[13]。度拉糖肽可通过促胰岛素分泌，增加脂肪分解，参与机体血脂代谢，进而减轻脂肪细胞因子诱导的炎症反应。高血糖状态下，患者尿频可能造成血液中 Hcy 代谢辅助因子丢失严重，使得 Hcy 水平升高[14]。因此，本研究中度拉糖肽可能是通过调节血糖水平而调控 Hcy。此外，本研究安全性分析发现，度拉糖肽安全性良好。

利益冲突 所有作者声明无利益冲突

参 考 文 献

[1] DOMENECH-MATAMOROS P. Influence of the use of atypical antipsychotics in metabolic syndrome[J]. Rev Esp Sanid Penit, 2020, 22(2):80-86.

[2] MC CUTCHON R A, REIS MARQUES T, HOWES O D. Schizophrenia-An Overview[J]. JAMA Psychiatry, 2020, 77(2):201-210.

[3] FAHED G, AOUN L, BOU ZERDAN M, et al. Metabolic Syndrome: Updates on Pathophysiology and Management in 2021[J]. Int J Mol Sci, 2022, 23(2):786.

[4] 郑晓辉,宋轶萱,史桂玲,等. 度拉糖肽治疗 2 型糖尿病的临床研究进展[J]. 现代药物与临床,2020,35(1):184-188.

[5] 北京协和医院世界卫生组织国际分类家族合作中心,董景五.疾病和有关健康问题的国际统计分类:第十次修订本[J].北京:人民卫生出版社, 2008:121-128.

[6] 中华医学会糖尿病学分会. 中国 2 型糖尿病防治指南(2020 年版)[J]. 中华糖尿病杂志,2021,13(4):315-409.

[7] YOCA G, ANIL YAGCIOGLU A E, ENI N, et al. A follow-up study of metabolic syndrome in schizophrenia[J]. Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci, 2020, 270(5):611-618.

[8] LIU J, FU L. Metabolic syndrome in patients with schizophrenia: Why should we care[J]. Medicine (Baltimore), 2022, 101(32):e29775.

[9] CASTRO-BARQUERO S, CASAS R, RIMM E B, et al. Loss of Visceral Fat is Associated with a Reduction in Inflammatory Status in Patients with Metabolic Syndrome[J]. Mol Nutr Food Res, 2023, 67(4): e2200264.

[10] MULLER T D, FINAN B, BLOOM S R,et al. Glucagon-like peptide 1 (GLP-1) [J]. Mol Metab, 2019, 30:72-130.

[11] ROBINSON S, BOYE K S, MODY R, et al. Real-World Effectiveness of Dulaglutide in Patients with Type 2 Diabetes Mellitus: A Literature Review[J]. Diabetes Ther, 2020, 11(7):1437-1466.

[12] NORRBACKA K, SICRAS-MAINAR A, LEBREC J, et al. Glucagon-Like Peptide 1 Receptor Agonists in Type 2 Diabetes Mellitus: Data from a Real-World Study in Spain[J]. Diabetes Ther, 2021, 12 (5):1535-1551.

[13] KIM J E, KIM J S, JO M J, et al. The Roles and Associated Mechanisms of Adipokines in Development of Metabolic Syndrome[J]. Molecules, 2022, 27(2):334.

[14] 李发红,董霞,江楠,等. 血清 GA、ADP、RBP4、Hcy 与妊娠糖尿病胰岛素抵抗的相关性研究[J]. 中国地方病防治杂志,2018,33(6): 691-692.

收稿日期：2023-10-07

（本文编辑：吴迪汉）