

基因检测指导下奥氮平致精神分裂症患者 体质量改变的调查分析

蔡向明¹, 杨 蕾¹, 邱建成², 孙晓宇¹

(江苏省南通市第四人民医院, 1. 药剂科, 2. 精神科, 江苏 南通, 226005)

摘要: **目的** 探讨奥氮平对精神分裂症患者体质量的影响。**方法** 给予5-羟色胺受体2C(5-HTR2C)(-759 C>T)基因型为TT和TC的27例患者奥氮平治疗,比较治疗前和治疗12周后患者体质量、Qvetelet体质量指数、血糖、血脂变化,以及治疗前和治疗2、4、8、12周后患者阳性与阴性症状量表(PANSS)评分。**结果** 治疗12周后,本组患者体质量增加,与治疗前比较差异有统计学意义($P < 0.01$); Qvetelet体质量指数增加(7.00 ± 2.66)%,与治疗前比较差异无统计学意义($P > 0.05$);本组患者治疗前后的血糖、胆固醇、甘油三酯、高密度脂蛋白及低密度脂蛋白比较,差异无统计学意义($P > 0.05$)。奥氮平治疗2周后,本组患者PANSS量表阳性症状、阴性症状、一般症状评分及PANSS总分与治疗前比较,差异均有统计学意义($P < 0.01$)。**结论** 奥氮平能有效改善精神分裂症患者的精神症状,而医务人员应重视该药引起的体质量增加等不良反应,积极采取早期预防措施,提高患者的治疗依从性和生活质量。

关键词: 奥氮平; 精神分裂症; 5-羟色胺受体2C; 体质量指数; 基因型; 阳性与阴性症状量表

中图分类号: R 749.05 文献标志码: A 文章编号: 1672-2353(2020)17-013-03 DOI: 10.7619/jcmp.202017003

Investigation on weight change in schizophrenia patients induced by olanzapine under guidance of gene detection

CAI Xiangming¹, YANG Lei¹, QIU Jiancheng², SUN Xiaoyu¹

(1. Department of Pharmacy, 2. Department of Psychiatry, Nantong Fourth
People's Hospital, Nantong, Jiangsu, 226005)

Abstract: Objective To explore the effect of olanzapine on weight in schizophrenic patients.
Methods Totally 27 patients with genotype TT and TC of 5-hydroxytryptamine type 2C receptor (5-HTR2C) (-759 C>T) were treated by olanzapine. The changes of body mass, Qvetelet body mass index, blood glucose and blood lipid were compared before treatment and 12 weeks after treatment as well as scores of Positive and Negative Symptom Scale (PANSS) before treatment and 2, 4, 8, 12 weeks after treatment were compared. **Results** After 12 weeks of treatment, the body weight of patients increased significantly when compared to that before treatment ($P < 0.01$), while Qvetelet body mass index increased by (7.00 ± 2.66)%, but there was no significant difference before and after treatment ($P > 0.05$). There were no significant differences in blood glucose, cholesterol, triglyceride, high density lipoprotein and low density lipoprotein before and after treatment ($P > 0.05$). After 2 weeks of olanzapine treatment, the scores of positive symptoms, negative symptoms and general symptom of PANSS as well as total score were significant different from those before treatment ($P < 0.01$). **Conclusion** Olanzapine can effectively improve the mental symptoms of patients with schizophrenic. Medical staffs should pay attention to the adverse reactions caused by olanzapine such as weight gain, and actively take early preventive measures to improve the therapeutic compliance and quality of life of patients.

Key words: olanzapine; schizophrenia; 5-hydroxytryptamine type 2C receptor; body mass index; genotype; Positive and Negative Symptom Scale

精神分裂症是一种严重的精神疾病,临床多表现为思维、情感、意志和运动行为障碍^[1]。非典型抗精神病药物是目前治疗精神分裂症的一线药物,但易导致体质量增加、代谢异常等副作用,影响治疗效果^[2]。奥氮平是新型非典型抗精神病药物,具有疗效好、锥体外系等神经系统不良反应少等优点。临床研究^[3-5]发现,很多服用奥氮平的患者会出现糖脂代谢紊乱现象,尤其是体质量增加相当明显,这不仅会增高心血管事件的发生概率,还会降低患者生活质量,影响服药依从性和远期疗效^[6]。本研究分析患者服用奥氮平后的体质量变化情况,评估糖脂代谢风险,现报告如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选取 2018 年 7 月—2019 年 9 月南通市第四人民医院的住院精神分裂症患者 27 例,男 12 例,女 15 例;未婚 16 例,已婚 11 例;平均年龄(28.67 ± 8.44)岁,平均病程(10.48 ± 4.24)个月,平均受教育年限(12.96 ± 2.36)年。纳入标准:①符合国际疾病分类(ICD-10)精神与行为障碍分类中精神分裂症的诊断标准者;②首发病例;③年龄 18~55 岁;④无明确的肥胖、饮食障碍、高血压、糖尿病和心脏病史及家族史;⑤入院后行 5-羟色胺受体 2C (5-HTR2C) (-759 C>T)位点基因型检测,基因型为 TC 及 TT 者;⑥入组时体质量指数 $< 25 \text{ kg/m}^2$,心、肝、肾功能正常,血糖、血脂检查无异常;⑦入院后接受奥氮平治疗,不合并使用其他抗精神病药物及对糖脂代谢有影响的药物。排除标准:①合并各种严重躯体疾病及脑部器质性病变者;②对酒及药物等精神活性物质依赖者;③孕妇或哺乳期产妇。

1.2 研究方法

采集患者全血样本,采用荧光检测仪(分子诊断仪)TL998A,基于荧光原位杂交原理,直接检测患者血液白细胞内核酸上的 5-HTR2C (-759 C>T)位点基因型,荧光检测仪读取荧光信号,仪器判读目标 DNA 序列的 SNP 位点。仪器购自西安天隆科技有限公司,试剂购自北京时代华夏基因科技发展有限公司。根据国家远程医疗精益诊疗专家委员会编制的精益药物治疗手册,5-HTR2C (-759 C>T)位点为 TT 及 TC 基因型患者使用奥氮平治疗,无 1 例患者体质量指数增加大于 10%,而 CC 基因型患者体质量指数增加。

1.3 观察指标

入院后测量患者体质量及身高,采用 Quetelet 体质量指数[体质量(kg)/身高平方(m^2)]作为患者体质量的评价标准,分别于治疗前及治疗 12 周末测定患者的身高、体质量,计算 Quetelet 体质量指数。治疗前及治疗 12 周末,测定患者的空腹血糖(FBG)、总胆固醇(TC)、甘油三酯(TG)、高密度脂蛋白(HDL)、低密度脂蛋白(LDL)等糖脂代谢指标。采用阳性与阴性症状量表(PANSS)评定疗效,评价时间为治疗前及治疗后 2、4、8、12 周。

1.4 统计学方法

采用 SPSS 19.0 统计学软件进行数据分析,计量资料比较行 t 检验,计数资料比较行 χ^2 检验, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 5-HTR2C 基因分布

27 例患者中,TT 基因型 6 例(22.2%),其中女 1 例(16.7%),男 5 例(83.3%);TC 基因型 21 例(77.8%),其中女 14 例(66.7%),男 7 例(33.3%)。

2.2 Quetelet 体质量指数变化

采用奥氮平治疗 12 周后,本组患者体质量增加,与治疗前比较差异有统计学意义($P < 0.01$);治疗 12 周后,本组患者 Quetelet 体质量指数与治疗前比较,差异无统计学意义($P > 0.05$),Quetelet 体质量指数增加(7.00 ± 2.66)%,未发现 Quetelet 体质量指数增加大于 10% 的病例,与 5-HTR2C (-759 C>T)位点基因检测提示的结果基本一致。采用奥氮平治疗 12 周后,本组患者血糖、胆固醇、甘油三酯、高密度脂蛋白及低密度脂蛋白与治疗前比较,差异无统计学意义($P > 0.05$),见表 1。

表 1 治疗前后患者体质量、体质量指数、血糖及血脂结果的比较($\bar{x} \pm s$)

指标	治疗前	治疗 12 周
体质量/kg	60.99 ± 4.06	$65.25 \pm 4.45^{**}$
Quetelet 体质量指数/[kg/m^2]	22.48 ± 0.92	24.05 ± 1.17
血糖/(mmol/L)	4.73 ± 0.54	5.35 ± 0.78
胆固醇/(mmol/L)	4.19 ± 0.53	4.81 ± 0.53
甘油三酯/(mmol/L)	1.27 ± 0.31	1.70 ± 0.41
高密度脂蛋白/(mmol/L)	1.35 ± 0.31	1.05 ± 0.16
低密度脂蛋白/(mmol/L)	2.63 ± 0.65	2.81 ± 0.65

与治疗前比较, ** $P < 0.01$ 。

2.3 精神症状改善情况

奥氮平治疗 2 周后, PANSS 量表阳性症状、

阴性症状、一般症状评分及 PANSS 总分与治疗前比较,差异均有统计学意义($P < 0.01$),见表 2。

表 2 治疗前后患者 PANSS 量表评分比较($\bar{x} \pm s$)

时点	PANSS 量表评分			
	阳性症状	阴性症状	一般症状	PANSS 总分
治疗前	27.67 ± 4.43	14.63 ± 2.91	37.81 ± 5.86	80.11 ± 9.01
治疗 2 周	18.30 ± 3.96**	11.00 ± 2.72**	26.89 ± 4.43**	56.19 ± 7.56**
治疗 4 周	17.52 ± 4.19	10.67 ± 2.59	25.30 ± 3.99	53.48 ± 7.52
治疗 8 周	15.96 ± 3.46	10.04 ± 2.56	23.63 ± 4.09	49.63 ± 7.58
治疗 12 周	12.52 ± 3.12	8.93 ± 2.34	19.89 ± 5.24	41.33 ± 9.03

PANSS: 阳性与阴性症状量表。与治疗前比较, ** $P < 0.01$ 。

3 讨论

奥氮平具有疗效好、副作用小等优势,但临床应用过程中发现,奥氮平可导致体质量增加、糖脂代谢紊乱等不良反应^[7]。奥氮平导致糖脂代谢异常的机制可能与激活 5-HT_{2A}、5-HT_{2C} 及多巴胺 D₂ 等受体有关^[8-9],或与服药后过度镇静导致运动量减少,以及体内瘦素水平、葡萄糖转运体结构或某些基因位点的改变有关^[10]。近年来,研究^[11-12]报道可采用药物干预、人为干预等方法预防或逆转奥氮平所致体质量增加、糖脂代谢紊乱等。作者认为,加强奥氮平使用前的筛查尤为重要,对个人风险因素和家族史进行评定,权衡疗效和不良反应的利弊,如果必须使用奥氮平,应在治疗初期及治疗过程中对患者的体质量、血糖、血脂等指标进行检测及跟踪监测。

本研究中,患者糖脂代谢指标治疗前后无显著改变,这与患者奥氮平体质量相关基因型及患者 Quetelet 体质量指数增幅有一定的关联,也可能与研究时间较短、样本数量少及随机性有关。奥氮平治疗 2 周后,27 例患者 PANSS 量表阳性症状、阴性症状及一般症状均有显著改善,说明奥氮平能在短期内改善首发精神分裂症患者的精神症状。本研究通过开展奥氮平体质量相关基因位点检测,预测患者使用奥氮平后 Quetelet 体质量指数增加情况,为临床奥氮平应用提供指导,同时密切关注患者服药过程中的代谢相关指标,定期提供药学指导。研究发现通过 5-HTR2C(-759C > T)位点检测的精神病患者中,CC 基因型者占比较高,提示此类患者服用奥氮平后发生 Quetelet 体质量指数大幅度增加的风险较高,而 TT 与 TC 基因型患者长期服药后也会出现体质量增加,因此早期进行干预和预防尤为重要。

综上所述,奥氮平能有效改善精神分裂症患

者的精神症状,而医务人员应重视该药引起的体质量增加等不良反应,积极采取早期预防措施,提高患者的治疗依从性和生活质量。

参考文献

- [1] LAURSEN T M, WAHLBECK K, HÄLLGREN J, *et al.* Life expectancy and death by diseases of the circulatory system in patients with bipolar disorder or schizophrenia in the Nordic countries[J]. PLoS One, 2013, 8(6): e67133.
- [2] 蔡东滨, 杨欣湖, 郑伟, 等. 预防抗精神病药物所致首发精神分裂症患者体质量增加的研究现状[J]. 四川精神卫生, 2017, 30(2): 191-195.
- [3] LUAN S X, WAN H Q, WANG S J, *et al.* Efficacy and safety of olanzapine/fluoxetine combination in the treatment of treatment-resistant depression: a meta-analysis of randomized controlled trials[J]. Neuropsychiatr Dis Treat, 2017, 13: 609-620.
- [4] ZIVKOVIC N, DJOKIC G, BAJOVIC B, *et al.* 1431-Effect of cigarette smoking in male patients with schizophrenia treated with olanzapine[J]. Eur Psychiatry, 2013, 28: 1-10.
- [5] 王玮, 李宪伟. 精神分裂症 90 例基因检测回顾性分析[J]. 精神医学杂志, 2016, 29(6): 448-450.
- [6] BARAK N, BECK Y, ALBECK J H. A randomized, double-blind, placebo-controlled pilot study of betahistine to counteract olanzapine-associated weight gain[J]. J Clin Psychopharmacol, 2016, 36(3): 253-256.
- [7] TEK C, KUCUKGONCU S, GULOKSUZ S, *et al.* Antipsychotic-induced weight gain in first-episode psychosis patients: a meta-analysis of differential effects of antipsychotic medications[J]. Early Interv Psychiatry, 2016, 10(3): 193-202.
- [8] 姚志剑, 张志, 张晓斌, 等. 抗精神病药物所致体质量增加与多巴胺 D₂ 受体基因多态性和治疗效应的关联分析[J]. 江苏医药杂志, 2002, 28(11): 801-803.
- [9] 郭蕊, 张晋萍, 丁选胜, 等. 基因多态性与奥氮平临床疗效相关性的研究进展[J]. 中国药房, 2017, 28(35): 5024-5028.
- [10] 董文凤, 姚树永, 曹敏娟, 等. 第二代抗精神病药物奥氮平致代谢失衡的干预措施研究进展[J]. 中国医药导报, 2018, 15(4): 43-46.
- [11] 付艳梅, 陈尚周. 二甲双胍治疗抗精神病药物所致体质量增加和血糖异常的研究进展[J]. 四川医学, 2017, 12(38): 1451-1453.
- [12] 袁日强, 钟远惠, 刘舜华, 等. 药物结合心理行为的综合干预对精神分裂症伴代谢综合征患者代谢指标影响的研究[J]. 中国医学创新, 2016, 13(16): 13-16.