

刘瑾, 吴善武. 二甲双胍联合利培酮治疗精神分裂症伴发代谢综合症的疗效及对患者 Hcy、APN、LEP 水平的影响[J]. 中南医学科学杂志, 2025, 53(6): 1125-1128.

DOI:10.15972/j.cnki.43-1509/r.2025.06.046

· 临床医学 ·

二甲双胍联合利培酮治疗精神分裂症伴发代谢综合症的疗效及对患者 Hcy、APN、LEP 水平的影响

刘瑾¹, 吴善武²

1. 荆门市人民医院, 湖北荆门 448000; 2. 国药东风总医院, 湖北十堰 442000

[摘要] 目的 观察二甲双胍联合利培酮治疗精神分裂症伴发代谢综合征(MS)的疗效及对患者同型半胱氨酸(Hcy)、脂联素(APN)、瘦素(LEP)水平的影响。方法 将精神分裂症伴发 MS 患者 82 例随机均分为利培酮组和联合组。两组均给予精神康复联合饮食控制, 利培酮组给予利培酮治疗, 联合组给予二甲双胍联合利培酮治疗, 两组均连续用药 12 周。比较两组疗效及 Hcy、APN、LEP、腰臀比(WHR)、体质指数(BMI)、代谢相关指标及阳性和阴性症状量表(PANSS)评分差异, 统计两组不良反应发生情况。结果 联合组治疗总有效率高于利培酮组($P < 0.05$), 治疗后联合组 Hcy、LEP 下降, 且低于利培酮组($P < 0.05$); APN 升高, 且高于利培酮组治疗后($P < 0.05$)。治疗后联合组空腹血糖(FBG)、BMI、甘油三酯(TG)、WHR、总胆固醇(TC)及胰岛素抵抗指数(HOMA-IR)下降, 且低于利培酮组($P < 0.05$), 高密度脂蛋白(HDL)升高, 且高于利培酮组治疗后($P < 0.05$)。两组治疗后阳性症状、阴性症状、一般精神病理症状及 PANSS 总分均下降($P < 0.05$)。两组不良反应比较差异无统计学意义($P > 0.05$)。结论 二甲双胍联合利培酮治疗精神分裂症伴发 MS 可调节代谢指标和 Hcy、APN、LEP 的表达, 降低 WHR 和 BMI, 且不增加不良反应。

[关键词] 二甲双胍; 利培酮; 精神分裂症; 代谢综合征; 同型半胱氨酸

[中图分类号] R749.3

[文献标识码] A

Efficacy of metformin combined with risperidone in the treatment of schizophrenia with metabolic syndrome and its effects on Hcy, APN and LEP levels

LIU Jin¹, WU Shanwu²

1. Jingmen People's Hospital, Jingmen 448000, Hubei, China; 2. Guoyao Dongfeng General Hospital, Shiyan 442000, Hubei, China

[ABSTRACT] **Aim** To observe the efficacy of metformin combined with risperidone in treating schizophrenia with metabolic syndrome (MS) and its effects on homocysteine (Hcy), adiponectin (APN), and leptin (LEP) levels. **Methods** Eighty-two patients with schizophrenia and MS were selected and randomly divided into a risperidone group and a combination group. Both groups received psychiatric rehabilitation combined with dietary control. The risperidone group was treated with risperidone alone, while the combination group received metformin combined with risperidone. Both groups were treated continuously for 12 weeks. The differences in efficacy, Hcy, APN, LEP, waist-to-hip ratio (WHR), body mass index (BMI), metabolism-related indicators, and Positive and Negative Syndrome Scale (PANSS) scores were compared between the two groups, and the incidence of adverse reactions in both groups was analyzed. **Results** The total effective rate of the combined group was higher than that of the risperidone group ($P < 0.05$). After treatment, Hcy and LEP levels were decreased in the combination group and were lower than those in the risperidone group ($P < 0.05$), while APN levels were increased and were higher than those in the risperidone group ($P < 0.05$). After treatment, fasting plasma glucose (FBG), BMI, triglyceride (TG), WHR, total cholesterol (TC), and homeostasis model assessment of insulin resistance (HOMA-IR) were decreased in the combination group and were lower than those in the risperidone group ($P < 0.05$), while high-density lipoprotein (HDL) were increased and was higher than that in the risperidone group ($P < 0.05$). The positive symptoms, negative symptoms, general psychopathology scores, and total PANSS scores were decreased after treatment in both groups ($P < 0.05$). There was no statistically significant difference in the incidence of adverse reactions between the two groups ($P > 0.05$). **Conclusion** Metformin combined with risperidone as a method for the treatment of schizophrenia with MS can regulate metabolic indicators and the expression of Hcy, APN, and LEP, and reduce WHR and BMI, without increasing adverse reactions.

[KEY WORDS] metformin; risperidone; schizophrenia; metabolic syndrome; homocysteine

[收稿日期] 2024-10-18

[修回日期] 2025-04-48

[作者简介] 刘瑾, 硕士, 主治医师, 研究方向为精神科常见疾病诊断和治疗, E-mail 为 18571954280@163.com。通信作者吴善武, 主治医师, 研究方向为脑血管疾病的诊断和治疗, E-mail 为 shanwu.2008.happy@163.com。

精神分裂症属于重型精神障碍性疾病,可引起感知觉、情感及行为异常,具有较高的致残率^[1]。目前临床一般首选非典型抗精神病药物通过作用于多巴胺受体、5-羟色胺受体而发挥治疗作用^[2]。精神分裂症患者由于缺乏运动、长期服用非典型抗精神病药物,可导致内分泌紊乱、体质量增加而引发代谢综合征(metabolic syndrome, MS)^[3]。有调查发现,精神分裂症伴发 MS 的比例高达 35%~40%^[4]。二甲双胍除纠正胰岛素抵抗、降糖作用外,还具有调脂、控制体质量等作用,在 MS 的治疗中具有重要价值^[5]。本研究观察二甲双胍联合利培酮治疗精神分裂症伴发 MS 的疗效及对患者代谢相关指标同型半胱氨酸(homocysteine, Hcy)、脂联素(adiponectin, APN)、瘦素(leptin, LEP)水平的影响,现报道如下。

1 资料和方法

1.1 临床资料

选取 2020 年 4 月—2023 年 10 月本院精神科门诊收治的 82 例精神分裂症伴发 MS 患者,采用简单随机法均分为利培酮组和联合组。利培酮组年龄 22~70 周岁,平均(54.14±9.78)周岁;病程 1~7 年,平均(3.12±0.78)年;体质指数(body mass index, BMI)为 24~32 kg/m²,平均(27.74±2.44) kg/m²。联合组年龄 21~70 周岁,平均(52.97±10.14)周岁;病程 1~7 年,平均(3.18±0.89)年;BMI 为 24~32 kg/m²,平均(27.66±2.51) kg/m²,两组一般资料具有可比性($P>0.05$)。

本研究得到医院伦理会批准。纳入标准:①精神分裂症符合文献^[6]标准,MS 参考文献^[7]标准;②年龄 18~70 岁;③4 周内未接受无抽搐电休克和重复经颅磁刺激治疗;④家属均知情同意。排除标准:①伴有其他精神疾病;②12 周内服用影响糖脂代谢的药物;③有自杀或自残倾向;④伴急性或慢性感染性疾病;⑤严重躯体疾病;⑥孕妇、哺乳期患者。

1.2 治疗方法

两组均给予精神康复联合饮食控制,精神康复干预包括心理康复、认知康复、生活技能康复、社会技能康复等。饮食控制干预:给予低盐、低胆固醇、低热量、高纤维素饮食。控制每日钠盐摄入量<6 g;每日胆固醇摄入量<300 mg;每日纤维素摄入量>20 mg,根据患者的活动量、BMI 计算每日摄入量。利培酮组给予利培酮片(齐鲁制药有限公司,

国药准字 H20041808)治疗,初始剂量 1 mg/天,根据病情控制情况逐渐增量至 2~6 mg/天,以能够控制病情的最小剂量维持治疗。联合组给予利培酮治疗的同时,联合二甲双胍缓释片(天方药业有限公司,国药准字 H20031225),利培酮用法用量同利培酮组;二甲双胍口服 0.5 g/次,1~2 次/天。两组均连续用药 12 周。

1.3 疗效判定

采用阳性和阴性症状量表(positive and negative symptom scale, PANSS)评分^[8]评估疗效,其中阳性和阴性两项症状每方面共 7 项,单项分值 1~7 分。一般精神病理症状共 16 项,单项分值 1~7 分。总分为上述 3 方面评分之和;疗效评价标准:痊愈: PANSS 减分率>75%,FBG、血脂恢复正常范围。显效:50%<PANSS 减分率≤75%,FBG、血脂较基线显著改善,基本恢复正常。有效:25%<PANSS 减分率≤50%,FBG、血脂较基线有所改善,但未达到正常范围。无效:未达到上述标准。总有效率=(痊愈+显效+有效)/例数×100%。

1.4 观察指标

①腰臀比和 BMI:采用皮尺测量患者的腰围和臀围,计算腰臀比(waist-to-hip ratio, WHR),WHR=腰围/臀围。测量患者的身高和体质量,计算 BMI, BMI=体质量/身高²。②Hcy、APN 和 LEP:抽取患者外周血 3 mL,4℃ 3 000 r/min 离心 10 min,取血清备用。采用酶联免疫吸附法试剂盒(美国 R&D 公司)和酶标仪(赛默飞世尔科技公司)检测血清 Hcy、APN、LEP。③代谢指标:另取一份血标本,采用生化仪(日本日立株式会社)检测空腹血糖(fasting blood glucose, FBG)、空腹胰岛素(fasting insulin, FINS)、甘油三酯(triglycerides, TG)、总胆固醇(total cholesterol, TC)、高密度脂蛋白(high-density lipoprotein, HDL)。胰岛素抵抗指数(homeostatic model assessment of insulin resistance, HOMA-IR)=(FINS×FBG)/22.5。④不良反应:记录两组患者失眠、焦虑、头痛、胃肠道反应等不良反应。

1.5 统计学方法

采用 SPSS26.0 软件处理数据。计量资料采用独立样本 t 检验,计数资料采用 χ^2 检验。 $P<0.05$ 表示差异具有统计学意义。

2 结果

2.1 两组疗效比较

联合组总有效率高于利培酮组,差异有统计学

意义($P < 0.05$; 表 1)

表 1 两组疗效比较 例(%)

分组	痊愈	显效	有效	无效	总有效率
利培酮组	8(19.51)	15(36.59)	8(19.51)	10(24.39)	31(75.61)
联合组	12(2.27)	20(48.78)	6(14.63)	3(7.32)	38(92.68) ^a

注:a 为 $P < 0.05$, 与利培酮组比较。

表 2 两组 Hcy、APN、LEP 水平比较($n=41$)

分组	Hcy/($\mu\text{mol/L}$)		APN/(mg/L)		LEP/($\mu\text{g/L}$)	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
利培酮组	18.45 \pm 1.78	18.67 \pm 1.65	5.31 \pm 0.92	5.56 \pm 1.07	24.89 \pm 2.96	23.94 \pm 2.74
联合组	18.52 \pm 1.69	15.32 \pm 1.54 ^{ab}	5.37 \pm 0.89	6.25 \pm 1.11 ^{ab}	25.01 \pm 3.12	19.12 \pm 2.08 ^{ab}

注:a 为 $P < 0.05$, 与本组治疗前比较;b 为 $P < 0.05$, 与利培酮组治疗后比较。

表 3 两组 WHR、BMI 比较($n=41$)

分组	WHR		BMI/(kg/m^2)	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
利培酮组	0.94 \pm 0.05	0.92 \pm 0.06	27.74 \pm 2.44	26.98 \pm 2.37
联合组	0.95 \pm 0.07	0.87 \pm 0.05 ^{ab}	27.66 \pm 2.51	25.41 \pm 2.06 ^{ab}

注:a 为 $P < 0.05$, 与本组治疗前比较;b 为 $P < 0.05$, 与利培酮组治疗后比较。

表 4 两组代谢相关指标比较($n=41$)

分组	FBG/(mmol/L)		HOMA-IR		TG/(mmol/L)		TC/(mmol/L)		HDL/(mmol/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	治疗前	治疗后
利培酮组	7.78 \pm 1.36	7.64 \pm 1.41	4.02 \pm 1.05	3.96 \pm 1.11	1.85 \pm 0.43	1.84 \pm 0.46	4.96 \pm 0.78	4.88 \pm 0.71	0.97 \pm 0.18	1.04 \pm 0.19
联合组	7.75 \pm 1.44	6.77 \pm 1.03 ^{ab}	3.97 \pm 1.08	3.12 \pm 0.97 ^{ab}	1.83 \pm 0.44	1.65 \pm 0.37 ^{ab}	5.01 \pm 0.82	4.45 \pm 0.67 ^{ab}	0.96 \pm 0.20	1.25 \pm 0.26 ^{ab}

注:a 为 $P < 0.05$, 与本组治疗前比较;b 为 $P < 0.05$, 与利培酮组治疗后比较。

表 5 两组 PANSS 评分比较($n=41$)

分组	阳性症状		阴性症状		一般精神病理症状		PANSS 总分	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
利培酮组	23.82 \pm 3.94	15.85 \pm 2.78 ^a	24.01 \pm 4.22	15.23 \pm 4.03 ^a	34.56 \pm 6.18	21.74 \pm 4.76 ^a	82.39 \pm 4.89	52.79 \pm 4.41 ^a
联合组	24.01 \pm 4.11	15.74 \pm 3.06 ^a	23.74 \pm 4.19	14.82 \pm 3.94 ^a	35.02 \pm 5.59	20.88 \pm 5.04 ^a	82.77 \pm 4.77	51.44 \pm 4.82 ^a

注:a 为 $P < 0.05$, 与本组治疗前比较。

2.6 两组不良反应比较

利培酮组发生失眠 1 例, 焦虑 1 例, 头痛 2 例, 不良反应总发生率为 9.76%; 联合组发生失眠 1 例, 头痛 1 例, 胃肠道反应 3 例, 不良反应总发生率为 12.20%, 两组不良反应发生率差异无统计学意义($P > 0.05$)。

3 讨论

精神分裂症伴发 MS 的发生机制目前尚未完全

2.2 两组 Hcy、APN、LEP 水平比较

治疗后, 联合组 Hcy、LEP 下降, 且低于利培酮组($P < 0.05$); 联合组 APN 升高, 且高于利培酮组($P < 0.05$; 表 2)。

2.3 两组 WHR、BMI 比较

治疗后, 联合组 WHR、BMI 下降, 且低于利培酮组($P < 0.05$; 表 3)。

2.4 两组代谢相关指标比较

治疗后, 联合组 FBG、HOMA-IR、TG 及 TC 下降, 且低于利培酮组; 联合组 HDL 升高, 且高于利培酮组($P < 0.05$; 表 4)。

2.5 两组 PANSS 评分比较

两组治疗后阳性症状、阴性症状、一般精神病理症状及 PANSS 总分均较治疗前下降($P < 0.05$; 表 5)。

明确, 已有的研究认为, 精神分裂症患者缺乏运动、抗精神病药物不良反应、患者本身存在的代谢缺陷、基因位点遗传变异、不良生活方式等与精神分裂症伴发 MS 有关^[9]。MS 可增加心脑血管并发症风险, 在精神病药物治疗基础上, 应积极控制 MS 病情, 纠正机体代谢紊乱状态^[10]。精神康复干预及饮食控制干预可帮助患者控制精神分裂症病情、减少脂肪、糖类的摄入, 可在一定程度上控制体质量^[11]。二甲双胍可抑制脂肪组织分解代谢, 抑制 TG、TC 合

成并促进其分解而发挥调脂作用^[12]。应用二甲双胍治疗利培酮所致精神分裂症患者糖脂代谢紊乱取得良好效果^[13]。

精神分裂症伴发 MS 患者体内存在糖脂代谢紊乱,FBG、TG、TC 及 HOMA-IR 均处于较高水平,体质量、WHR 增加。本研究将二甲双胍与利培酮联合应用于精神分裂症伴发 MS 的治疗中,发现联合组治疗后 WHR、BMI、FBG、HOMA-IR、TG 及 TC 低于利培酮组,HDL 高于利培酮组。提示二甲双胍联合利培酮治疗精神分裂症伴发 MS 可调节糖脂代谢,降低 WHR 和 BMI,但对精神分裂症症状并无治疗优势。这是由于二甲双胍可通过促进胰岛 β 细胞分泌、提高外周组织对胰岛素的敏感性等机制发挥降糖水平;通过影响食欲、减少摄食而降低体质量;通过抑制胆固醇的生物合成、贮存而降低 TG、TC 水平。但二甲双胍对精神、情绪无影响,因此对精神分裂症的症状并无辅助治疗作用^[14-15]。

Hcy 是一种含硫氨基酸,高水平 Hcy 可导致机体抗氧化能力下降、代谢功能紊乱,增加心脑血管不良事件的风险^[16-17]。LEP 与中枢神经受体结合后可调控摄食行为,有助于控制体质量^[18]。APN 是由脂肪组织分泌的一种胰岛素增敏激素,可增强组织对胰岛素的敏感性而有利于血糖控制^[19]。精神分裂症伴发 MS 患者机体处于代谢紊乱,引起 FBG、TG、TC 及 HOMA-IR 升高,体质量、WHR 增加。本研究中联合组治疗后 Hcy、LEP 低于利培酮组,APN 高于利培酮组。提示二甲双胍联合利培酮治疗精神分裂症伴发 MS 可调节代谢指标和 Hcy、APN、LEP 的表达,纠正胰岛素抵抗、减少摄食行为、改善代谢状态。本研究发现,两组不良反应比较差异无统计学意义。提示二甲双胍联合利培酮方案的安全性良好,并未增加不良反应风险。

综上所述,二甲双胍联合利培酮治疗精神分裂症伴发 MS 可调节代谢指标和 Hcy、APN、LEP 的表达,降低 WHR 和 BMI,且不增加不良反应。

[参考文献]

- [1] 刘彦丽,张伟波,何思源,等. 精神分裂症共病代谢综合征的相关因素研究进展[J]. 精神医学杂志, 2022, 35(4): 427-433.
- [2] WÓJCIAK P, DOMOWICZ K, RYBAKOWSKI J K. Metabolic indices in schizophrenia: association of negative symptoms with higher HDL cholesterol in female patients[J]. World J Biol Psychiatry, 2021, 22(7): 552-556.
- [3] AOKI R, SAITO T, NINOMIYA K, et al. Shared genetic compo-

nents between metabolic syndrome and schizophrenia: genetic correlation using multipopulation data sets[J]. Psychiatry Clin Neurosci, 2022, 76(8): 361-366.

- [4] 孙继北,张春友,史翠路. 精神分裂症患者代谢综合征发生率及其影响因素探讨[J]. 长春中医药大学学报, 2023, 39(3): 319-322.
- [5] 李美花,朱程,郑克,等. 盐酸二甲双胍治疗奥氮平导致的精神分裂症患者代谢综合征的疗效及其与慢性炎症状态的关系[J]. 温州医科大学学报, 2022, 52(5): 382-387.
- [6] 美国精神医学学会. 精神障碍诊断与统计手册[M]. 4版. 张道龙,译. 北京:北京大学出版社, 2015: 45.
- [7] 中国成人血脂异常防治指南制订联合委员会. 中国成人血脂异常防治指南[J]. 中国实用乡村医生杂志, 2012, 19(18): 5-15.
- [8] 司天梅,杨建中,舒良,等. 阳性和阴性症状量表(PANSS,中文版)的信、效度研究[J]. 中国心理卫生杂志, 2004, 18(1): 45-47.
- [9] 袁晓平,杨亚婷,张雨龙,等. 慢性精神分裂症患者伴发代谢综合征的危险因素分析[J]. 临床精神医学杂志, 2022, 32(3): 194-197.
- [10] TOCCO M, NEWCOMER J W, MAO Y, et al. Lurasidone and risk for metabolic syndrome: results from short- and long-term clinical studies in patients with schizophrenia[J]. CNS Spectr, 2020: 1-11.
- [11] 周波,高晓峰,金庞,等. 精神康复联合饮食控制对长期精神分裂症伴代谢综合征患者的疗效及社会功能影响分析[J]. 中国医刊, 2020, 55(1): 95-98.
- [12] VAN DEN HEUVEL L L, SMIT A M, STALDER T, et al. Hair cortisol levels in schizophrenia and metabolic syndrome[J]. Early Interv Psychiatry, 2022, 16(8): 902-911.
- [13] 赖明慧,杜浩然,彭柔吟,等. 二甲双胍治疗利培酮所致精神分裂症患者糖脂代谢紊乱临床观察[J]. 中国药业, 2022, 31(22): 88-90.
- [14] 闫真,吴延海,谭陈晨,等. 二甲双胍对利培酮治疗的精神分裂症患者糖脂代谢及同型半胱氨酸水平的影响[J]. 中国医药导报, 2023, 20(19): 117-120.
- [15] 宋兵福,丁彬彬,张晓丽,等. 二甲双胍对喹硫平致精神分裂症患者糖脂代谢紊乱的疗效[J]. 上海交通大学学报(医学版), 2021, 41(6): 776-780.
- [16] 刘娟,李亚坤,孔令军,等. 首发精神分裂症未治疗时间长短与血清 Hcy 水平及认知功能的关系[J]. 江西医药, 2022, 57(10): 1431-1433.
- [17] 王燕燕,斯亮. 精神分裂症伴抑郁症患者血清 SHBG、LEP、HCY 水平及其与病情的相关性[J]. 川北医学院学报, 2021, 36(4): 484-487.
- [18] 蒋秀兰,戴福强,胡康. 血清瘦素/脂联素在首发精神分裂症治疗前后的变化及与疗效的相关性[J]. 中国现代医学杂志, 2021, 31(12): 87-91.
- [19] 王德军,姜秀春,龚越鹏. 男性精神分裂症患者瘦素、皮质醇、睾酮及脂联素水平与代谢综合征相关性研究[J]. 精神医学杂志, 2021, 34(1): 70-73.

(此文编辑 李小玲)