

精神分裂症共病代谢综合征的研究进展

宋京瑶¹, 王皋茂^{2*}, 李振阳¹, 庞 辉¹

¹重庆市长寿区第三人民医院精神科, 重庆

²重庆医科大学附属大学城医院精神科, 重庆

Email: *wanggm@hospital.cqmu.edu.cn

收稿日期: 2020年11月21日; 录用日期: 2020年12月22日; 发布日期: 2020年12月29日

摘 要

精神分裂症共病代谢综合征(metabolic syndrome, MS)已成为精神医学领域的重要问题。精神分裂症共病MS的病理机制尚不明确,可能与遗传因素、炎症因子、下丘脑-垂体-肾上腺素轴等相关。目前,对于精神分裂症共病MS的治疗,首先,以纠正患者不良的生活方式。其次,选择合理的药物治疗及心理治疗也尤为重要。本文对精神分裂症共病MS的流行病学、影响因素以及治疗方案进行阐述,以期对精神科临床工作者提供参考依据。

关键词

精神分裂症, 代谢综合征, 影响因素

Research Progress of Schizophrenia Comorbid Metabolic Syndrome

Jingyao Song¹, Gaomao Wang^{2*}, Zhenyang Li¹, Hui Pang¹

¹Psychiatry Department, The Third People's Hospital of Changshou District in Chongqing, Chongqing

²Psychiatry Department, University-Town Hospital of Chongqing Medical University, Chongqing

Email: *wanggm@hospital.cqmu.edu.cn

Received: Nov. 21st, 2020; accepted: Dec. 22nd, 2020; published: Dec. 29th, 2020

Abstract

The schizophrenia comorbid metabolic syndrome has become an important issue in the field of psychiatry. At present, the pathological mechanism of schizophrenia comorbid (MS) is still not clear, probably related to genetic factors, inflammatory factors, and hypothalamic-pituitary-adrenergic

*通讯作者。

文章引用: 宋京瑶, 王皋茂, 李振阳, 庞辉. 精神分裂症共病代谢综合征的研究进展[J]. 临床医学进展, 2020, 10(12): 3214-3219. DOI: 10.12677/acm.2020.1012481

axis, etc. It is believed that to treat MS, the first step is to correct the patient's bad lifestyle. Besides, it is particularly important to choose reasonable medication and psychotherapy. This article describes the epidemiology, pathogenesis and treatment protocols of MS with the aim of providing reference for clinical practitioners.

Keywords

Schizophrenia, Metabolic Syndrome, Influence Factor

Copyright © 2020 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

1. 引言

代谢综合征(metabolic syndrome, MS)是肥胖、糖代谢紊乱、高血压及血脂异常等危险因素在同一个人中聚集发生的病理状态。据调查,欧洲男性患病率为41%,女性为38% [1]。美国成年人MS患病率为34.7% [2]。我国2000年~2009年MS患病率从13.7%上升到21.3% [3],其中老年人群MS患病率高达36.9% [4]。目前,随我国社会经济的飞速发展和老龄化人口的增加,MS患病率呈逐年递增趋势,尤其在精神分裂症人群中患病率居高,明显增加该人群的死亡率,已备受关注。因此,本文对精神分裂症共病MS的流行病学、影响因素、治疗方案最新研究进展进行阐述,期望能为临床工作者提供对该病的认识及参考依据。

2. 精神分裂症共病MS的流行病学特征

精神分裂症是一种思维、情感、行为多方面障碍及精神活动不协调的疾病,多起病于青少年,病程迁延不愈,致残率高。研究表明,与正常人群相比,精神分裂症人群预期寿命缩短20%,死亡率高于常人2倍[5]。其中,55岁以上精神分裂症人群MS患病率为51.7% [6]。美国精神分裂症患者MS的患病率高达40% [7]。钟远慧等调查显示,长期慢性精神分裂症住院患者MS的患病率为35.9% [8]。Mitchell等研究显示,精神分裂症人群MS的患病率为32.5% [9]。精神分裂症MS的患病率因不同国家、病程以及诊断标准的不同而存在差异。

3. 精神分裂症共病MS的影响因素

3.1. 遗传因素

近年,精神分裂症患者自身出现的糖代谢异常被受广大学者关注。脑源性神经营养因子(BDNF)在中枢神经系统中起重要作用,BDNF水平可影响机体出现肥胖、高血糖等,为进一步证实其对糖脂代谢影响,崔立军等研究发现,BDNF基因rs6265的多态性与首发精神分裂症患者出现糖代谢紊乱具有相关性,其中AA基因型患者的HDL-C水平较低 [10],可能原因在于BDNF影响中枢多巴胺神经元的释放,加重患者久坐不动的阴性症状,导致BMI水平升高,进一步影响血脂代谢异常。此外,也有研究发现[11],黑素皮质素受体-4基因(MC4R)基因rs489693多位点AA基因型可能为患者发生肥胖和血脂异常的危险因素。因线粒体参与细胞能量代谢,若其功能失调,可导致机体出现糖尿病、肥胖等代谢疾病,其中,NADH脱氢酶Fe-S蛋白1(NDUFS1)基因是其重要亚基。由于精神分裂症患者长期服用抗精神病性药物,可能

会导致线粒体的功能异常。为此,我国最新一项对精神分裂症患者 NDUFS1 基因多态性与长期服用氯氮平致 MS 的研究发现,女性患者中 NDUFS1 基因 rs6435330 位点 T 等位基因携带者舒张压显著低于未携带者($P = 0.032$) [12]。同时, Burghardt 等研究表明,精神分裂症版 MS 患者与钙黏蛋白样 22 基因(CDH-22)中 Chr20:44880277、Chr20:4480264 位点基因相关联[13]。Enez 等发现,精神分裂症患者及同血缘关系的兄弟姐妹均为 MS 的高危人群[14],进一步证实了 MS 的发生与遗传因素相关。

3.2. 炎性因子

机体免疫与代谢疾病密切相关。目前,对于精神分裂症人群中炎性反应与 MS 是否存在关联,也已成为研究热点。国内最新一项纳入 322 例精神分裂症患者的横断面研究发现,伴 MS 患者超敏 C 反应蛋白(hs-CRP)及 CRP 水平显著高于不伴 MS 患者,同时 hs-CRP 与患者的 BMI、TG、FPG、收缩压等呈正相关[15]。同时,也有学者发现,急性期精神分裂症患者的瘦素、白细胞(WBC)水平高是未来发生 MS 的危险因素,而脂联素水平升高是 MS 的保护因素[16]。此外, Mori 等研究表明, WBC 指标升高是心血管疾病发生的预测因子[17]。因此,精神分裂症共病 MS 与炎性因子水平具有一定相关性,可能原因在于炎性因子参与代谢疾病的发生,炎性反应激活可增强胰岛素敏感性,加剧胰岛素抵抗,从而导致机体肥胖、糖代谢异常以及心血管疾病的发生。

3.3. 抗精神病性药物

目前,非典型抗精神病性药物在临床上被广泛使用,其发生糖脂代谢的不良反应较为常见,已引起临床医生的重视。抗精神病性药物为多巴胺受体阻滞剂,抑制多巴胺能回路,导致患者过量摄食引起体重增加。研究表明,长期服用抗精神病性药物的患者罹患 MS 的患病率(38.1%)明显高于未服药患者(12.3%) [18]。有学者报道,非典型抗精神病性药物通过作用于中枢 γ -氨基丁酸 a2 (GABRA2)受体、大麻素受体-1 (CNR1)及神经肽 Y (NPY)等促进进食影响糖脂代谢和体重增加,导致患者服药依从性差[19]。Cortes 等研究发现,抗精神病性药物可以通过下丘脑中的瘦素途径增加瘦素浓度,从而降低瘦素敏感性,增加食欲[20]。侯楠楠对长期口服抗精神病药患者血生化研究显示,血糖和血脂异常率为 21.6%和 34.9% [21],可能因为抗精神病性药与五羟色胺受体、组胺受体有很高的亲和力,降低患者控制食欲的能力,从而导致血脂增高。

3.4. 其他影响因素

除以上因素外,下丘脑-垂体-肾上腺(HPA)轴功能紊乱不仅可影响胰岛 B 细胞的释放,而且可增加机体脂肪累积,从而导致糖脂代谢异常[22]。同时,精神分裂症患者不良的生活习惯,如吸烟、不均衡的饮食、久坐不动等,以及性别、病程、年龄均为发生 MS 的重要影响因素[23]。谢继群等研究发现,低学历、空腹血糖、收缩压及低高密度脂蛋白是门诊精神分裂症患者出现 MS 的危险因素[24]。

4. 精神分裂症共病 MS 的治疗

4.1. 药物治疗

4.1.1. 抗精神病性药物

对于抗精神病性药物引起的 MS 治疗,可选择换用代谢风险小的抗精神病性药物。研究表明,阿立哌唑、齐拉西酮及氨磺必利对精神分裂症患者体重及糖脂代谢风险较小[25]。一项为期 3 月的双盲、随机、对照研究发现,精神分裂症伴 MS 患者在奥氮平治疗基础上联用阿立哌唑治疗,可改善患者的代谢指标,缓解精神症状[26]。陈美英等报道,儿童、青少年精神分裂症伴 MS 服用奥氮平治疗的患者,换用阿立哌唑治疗可改善患者代谢指标,且安全有效[27]。

4.1.2. 代谢相关药物

目前,临床上针对精神分裂症伴 MS 常用的药物为降糖药、调脂药等,其中,二甲双胍和瑞舒伐他汀是治疗精神分裂症伴 MS 的常用药物。二甲双胍是一种增强胰岛素敏感的双胍类降糖药物,可抑制胃肠吸收、脂肪分解以及肝糖原异生,增加胰岛素得释放,激活 AMPK,从而达到降糖、调脂作用,改善代谢指标,预防 MS 及心脑血管疾病的风险。研究表明,二甲双胍可有效降低非典型抗精神药物所致代谢综合征患者的体重,改善血糖、血压、血脂等代谢指标[28]。瑞舒伐他汀是临床上常用的一种他汀类调脂药物,他汀类药物能延缓动脉粥样硬化及预防心脑血管事件的发生。姜雨微等研究发现,瑞舒伐他汀可显著改善患者的代谢指标,为预防 MS 的最优选择[29]。

4.1.3. 其他药物

精神分裂症后抑郁在临床上较为常见,导致患者久坐不动,动力不足,增加 MS 风险,临床上联合抗抑郁药治疗,可改善患者的抑郁情绪,增加患者的生活动力,从而改善代谢指标。Lu ML 等[30]报道,在抗精神病性药物治疗基础上联用氟伏沙明治疗,可减轻患者的体重及代谢指标,提高患者的生活质量。也有学者发现,叶酸、维生素 B₁₂ 早期干预同型半胱氨酸血症的精神分裂症患者,可有效降低患者糖脂代谢异常的发生[31]。另外,陈莉等研究发现在利培酮联合二甲双胍基础上给予六郁汤治疗,可降低精神分裂症伴 MS 患者的血压、体重,改善糖脂代谢及炎症指标[32]。

4.2. 非药物治疗

4.2.1. 生活方式干预

虽然药物治疗在临床上具有一定疗效,但因药物副作用的影响,非药物干预已成为临床研究热点。精神分裂症患者的不良的生活习惯是 MS 形成的重要因素,因此,纠正患者不良的生活方式是预防及治疗 MS 的首要措施。目前,临床上以健康教育、戒烟限酒、优化饮食、运动锻炼等为主要干预措施。最新研究报道,高强度间歇训练可降低慢性精神分裂症伴 MS 患者的 BMI、FBG、TC、TG 等指标,改善高血糖状态及血脂水平[33]。

4.2.2. 心理治疗

精神分裂症共病 MS 加重患者的认知功能损害,以及患者长期对疾病产生的病耻感,导致患者出现焦虑、抑郁情绪。因精神心理因素与 MS 的发生密切相关,所以加强对患者的心理健康管理尤为重要。有研究报道,在基于生活方式干预基础上结合心理认知康复,可显著改善患者的代谢指标、精神症状及社会功能[34]。也有学者研究发现,认知行为疗法(cognitive-behavior therapy, CBT)可改善首发精神分裂症康复期患者的代谢指标,增加患者治疗依从性及自信心,提高患者生活质量[35]。

5. 总结与展望

综上所述,大量的循证医学证据表明,精神分裂症共病 MS 的比例显著高于普通人群,不仅严重影响患者的生活质量,加重医疗负担,更影响其远期预后,增加心脑血管疾病的风险,是导致患者残疾、死亡的主要因素之一。目前研究表明,遗传因素、炎症因子、抗精神性药物等为精神分裂症共病 MS 的影响因素,但其病理生理机制仍需进一步深入的研究,从而寻找治疗的新靶点,为早期预防及治疗提供新思路。目前,精神分裂症共病 MS 干预研究仍存在局限,样本量小,随访时间短,未来需要更多的大样本量、前瞻性研究进一步探索有效的治疗方案。

基金项目

重庆市长寿区科技计划项目(项目编号:CS2020028)。

参考文献

- [1] Beltran-sanchez, H., Harhay, M.O., Harhaym, M., *et al.* (2013) Prevalence and Trends of Metabolic Syndrome in the Adult U.S. Population, 1999-2010. *Journal of the American College of Cardiology*, **62**, 697-703. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2013.05.064>
- [2] Aguilar, M., Bhuket, T., Torres, S., *et al.* (2015) Prevalence of the Metabolic Syndrome in the United States, 2003-2012. *JAMA: The Journal of the American Medical Association*, **313**, 1973-1974. <https://doi.org/10.1001/jama.2015.4260>
- [3] Ranasinghe, P., Mathangasinghe, Y., Jayawardena, R., *et al.* (2017) Prevalence and Trends of Metabolic Syndrome among Adults in the Asia-Pacific Region: A Systematic Review. *BMC Public Health*, **17**, 101. <https://doi.org/10.1186/s12889-017-4041-1>
- [4] 闫慧敏, 张梅, 张笑, 等. 中国老年人代谢综合征流行特征及其影响因素研究[J]. 中华高血压杂志, 2019, 40(3): 284-289.
- [5] Orellana, G., Rodriguez, M., Gonzalez, N., *et al.* (2017) The Association of Schizophrenia with Chronic Non Transmissible Diseases. *Revista Médica de Chile*, **145**, 1047-1053. <https://doi.org/10.4067/s0034-98872017000801047>
- [6] Kassm, S.A., Hoertel, N., Naja, W., *et al.* (2019) Metabolic Syndrome among Older Adults with Schizophrenia Spectrum Disorder: Prevalence and Associated Factors in a Multicenter Study. *Psychiatry Research*, **275**, 238-246. <https://doi.org/10.1016/j.psychres.2019.03.036>
- [7] Vancampfort, D., *et al.* (2015) Risk of Metabolic Syndrome and Its Components in People with Schizophrenia and Related Psychotic Disorders, Bipolar Disorder and Major Depressive Disorder: A Systematic Review and Meta-Analysis. *World Psychiatry*, **14**, 339-347. <https://doi.org/10.1002/wps.20252>
- [8] 钟远惠, 谢穗峰, 喻俊, 等. 780 例长期住院精神分裂症患者代谢综合征患病调查[J]. 现代临床医学, 2017, 43(4): 105-107.
- [9] Mitchell, M.A.J., Vancampfort, D., Sweers, K., *et al.* (2013) Prevalence of Meta-Bolic Syndrome and Metabolic Abnormalities in Schizophrenia and Related Disorders: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Schizophrenia Bulletin*, **39**, 306-318. <https://doi.org/10.1093/schbul/sbr148>
- [10] 崔力军, 潘鑫, 朱洁琳, 等. BDNF 基因 rs6265 多态性与首发精神分裂症患者伴发糖代谢异常的相关性研究[J]. 医学研究杂志, 2017, 46(7): 87-90.
- [11] 徐静文, 刘群, 管晓波, 等. 黑素皮质素受体-4 基因 rs489693 位点多态性与慢性精神分裂症患者体质量指数及糖脂代谢水平的关系[J]. 临床精神医学杂志, 2018, 28(6): 382-386.
- [12] 陈艳, 方新宇, 汪也微, 等. 中国汉族人泛醌 NADH 脱氢酶 Fe-S 蛋白 1 基因多态性与氯氮平所致代谢综合征的关联研究[J]. 临床精神医学杂志, 2020, 30(2): 77-81.
- [13] Burghardt, K.J., Goodrich, J.M., Lines, B.N., *et al.* (2018) The Influence of Metabolic Syndrome and Sex on the DNA Methylome in Schizophrenia. *International Journal of Genomics*, **2018**, Article ID: 8076397. <https://doi.org/10.1155/2018/8076397>
- [14] Enez, D.A., Yalcin, C.S., Dilbaz, N., *et al.* (2015) Metabolic Syndrome in Drug Naive and Drug-Free Patients with Schizophrenia and in Their Siblings. *Schizophrenia Research*, **166**, 201-206. <https://doi.org/10.1016/j.schres.2015.05.004>
- [15] 姚献虎, 夏磊, 李文正. 精神分裂症患者伴发代谢综合征与超敏 C 反应蛋白水平的相关研究[J]. 中国全科医学, 2020, 23(3): 294-298.
- [16] 尚翠华. 急性期精神分裂症伴发代谢综合征与瘦素、脂联素等因子的关系[D]: [硕士学位论文]. 秦皇岛: 华北理工大学, 2018.
- [17] Mori, N., McEvoy, J.P. and Miller, B.J. (2015) Total and Differential White Blood Cell Counts, Inflammatory Makers, Adipokines, and the Metabolic Syndrome in Phase 1 of the Clinical Antipsychotic Trials of Intervention Effectiveness Study. *Schizophrenia Research*, **169**, 30-35. <https://doi.org/10.1016/j.schres.2015.10.001>
- [18] Aly El-Gabry, D.M., Abdel, A.K., Okasha, T., *et al.* (2018) Antipsychotic Polypharmacy and Its Relation to Metabolic Syndrome in Patients with Schizophrenia: An Egyptian Study. *Journal of Clinical Psychopharmacology*, **38**, 27-33. <https://doi.org/10.1097/JCP.0000000000000815>
- [19] 李娜娜, 吴艳琴, 江沛, 等. 非典型抗精神病药物致脂代谢不良反应的基因多态性研究进展[J]. 中国临床药理学杂志, 2017(33): 1284-1287.
- [20] Cortes, B., Becker, J., Mories Alvarez, M.T., *et al.* (2014) Contribution of Baseline Body Mass Index and Leptin Serum Level to the Prediction of Early Weight Gain with Atypical Antipsychotics in Schizophrenia. *Psychiatry and Clinical Neurosciences*, **68**, 127-132. <https://doi.org/10.1111/pcn.12110>

- [21] 侯楠楠. 长期口服抗精神病药物患者的血液生化指标变化[J]. 检验医学与临床, 2019, 16(21): 3138-3140.
- [22] Penninx, B.W. and Lange, S.M. (2018) Metabolic Syndrome in Psychiatric Patients: Overview, Mechanisms, and Implications. *Dialogues in Clinical Neuroscience*, **20**, 63-72. <https://doi.org/10.31887/DCNS.2018.20.1/bpenninx>
- [23] 赵婧, 李存保, 康毅敏. 精神分裂症患者发生代谢综合征影响因素研究现状[J]. 疾病监测与控制, 2019, 13(1): 52-55.
- [24] 谢继群, 余为陆, 欧阳少维, 钟远惠, 张志滨. 门诊精神分裂症患者代谢综合征发生率及相关危险因素的分析[J]. 中国当代医药, 2018, 25(24): 56-58.
- [25] 王培培, 孙振晓. 抗精神病药物所致代谢综合征的治疗进展[J]. 山东医学高等专科学校学报, 2020, 42(1): 57-60.
- [26] 张京涛, 刘西和, 王玲玲, 等. 阿立哌唑对女性精神分裂症患者服用奥氮平引起的代谢综合征的临床效果分析[J]. 中国社区医师, 2020, 36(9): 23-24.
- [27] 陈美英, 陈尚坤, 袁也丰, 等. 替换阿立哌唑对儿童、青少年精神分裂症伴代谢综合征的影响[J]. 实用临床医学, 2017, 18(7): 59-62.
- [28] 张清清. 二甲双胍对非典型抗精神病药物所致代谢综合征的影响[J]. 中国健康心理学杂志, 2017, 25(10): 1476-1478.
- [29] 姜雨微, 姜文海, 马连华, 等. 瑞舒伐他汀在精神科中的应用[J]. 医学综述, 2016, 22(13): 2603-2606.
- [30] Lu, M.L., Chen, T.T., Kuo, P.H., et al. (2018) Effects of Adjunctive Fluvoxamine on Metabolic Parameters and Psychopathology in Clozapine-Treated Patients with Schizophrenia: A 12-Week, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Study. *Schizophrenia Research*, **193**, 126-133. <https://doi.org/10.1016/j.schres.2017.06.030>
- [31] 周梦迪. 叶酸、维生素 B₁₂ 早期干预对精神分裂症患者治疗过程中糖脂代谢变化的影响[D]: [硕士学位论文]. 保定: 河北大学, 2019.
- [32] 陈莉, 魏晓云. 六郁汤辅助治疗精神分裂症伴发代谢综合征的临床研究[J]. 中医药导报, 2019, 25(16): 82-86.
- [33] 周兆新, 刘亮, 毛静宇, 等. 高强度间歇训练对慢性精神分裂症患者代谢综合征的影响[J]. 中国健康心理学杂志, 2020, 28(11): 1604-1608.
- [34] 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.
- [35] 吴晓优, 土文珍, 林小容, 等. 认知行为疗法对首发精神分裂症康复期患者糖脂代谢及临床疗效的影响[J]. 浙江医学, 2020, 42(10): 1073-1072.