

· 临床研究 ·

奥氮平导致的血脂变化对精神分裂症患者骨转换生化指标的影响

张蓓蓓 邓露 国效峰 吴仁容 汪露 沈曼君 赵靖平 陈晋东*

中南大学湘雅二医院精神卫生研究所,精神疾病诊治技术国家地方联合工程实验室,精神病学与精神卫生学湖南省重点实验室,长沙 410011

中图分类号: R749;R336 文献标识码: A 文章编号: 1006-7108(2015) 07-0846-04

摘要: **目的** 探讨非典型抗精神病药奥氮平导致的血脂水平变化对精神分裂症患者骨转换生化指标的影响。**方法** 年龄 18~40 岁精神分裂症患者 84 例,其中持续服用奥氮平 6 个月以上患者 44 例(奥氮平组),首发未服药患者 40 例(首发组)。收集患者一般人口学资料,采用阳性和阴性症状(PANSS)量表评定临床症状,采集患者清晨空腹静脉血 5 ml,检测总胆固醇(CHOL)、甘油三酯(TG)、低密度脂蛋白(LDL)、高密度脂蛋白(HDL)、骨钙素(BGP)和 β 胶原特殊序列(β -CROSSL)水平。**结果** (1)与首发未服药组相比,奥氮平组患者 BMI、CHOL、LDL、BGP、 β -CROSSL 明显升高, HDL 水平降低,差异均有统计学意义($P < 0.05$)。(2)相关分析显示: CHOL、HDL 均与 β -CROSSL 成负相关(r 值为 -0.244 、 -0.246 , $P < 0.05$); CHOL 与 BGP 成负相关(r 值为 -0.315 , $P < 0.01$); BGP 与 β -CROSSL 之间成正相关(r 值为 0.461 , $P < 0.01$);多元逐步回归法分析后显示: CHOL 和 HDL 是影响 β -CROSSL 代谢的因素(决定系数 R^2C 分别为 4.8% 、 4.9%); CHOL 是影响 BGP 代谢的因素(决定系数 R^2C 为 8.8%)。**结论** 奥氮平导致的血脂水平变化与骨转换速率相关,循环中血脂水平(主要是 CHOL)变化可能主要通过改变骨形成标志物水平来影响骨代谢。

关键词: 奥氮平;精神分裂症;骨转换生化指标;血脂;骨质疏松**The effect of change in serum lipids caused by olanzapine on bone turnover markers in patients with schizophrenia**

ZHANG Beibei, DENG Lu, GUO Xiaofeng, WU Renrong, WANG Lu, SHEN Manjun, ZHAO Jingping, CHEN Jindong

Mental Health Institute of the Second Xiangya Hospital, National Technology Institute of Psychiatry, Key Laboratory of Psychiatry and Mental Health in Hunan Province, Central South University, Changsha 410011, Hunan, China

Corresponding author: CHEN Jindong, Email: chenjd269@163.com

Abstract: **Objective** To learn the effect of change in serum lipids caused by olanzapine on bone turnover markers in patients with schizophrenia. **Methods** Eight-four 18 - 40 - year-old schizophrenic patients were included. They were divided into 2 groups: 44 schizophrenic patients who took olanzapine for at least 6 months (olanzapine group) and 40 patients who had never take any antipsychotics (first-episode schizophrenia group). The demographic factors and clinical symptoms were recorded. Serum triglyceride (TG), cholesterol (CHOL), high density lipoprotein (HDL), Low density lipoprotein (LDL), osteocalcin (BGP), and β -CROSSL were measured. **Results** (1) Compared to those in the first-episode schizophrenic group, BMI, CHOL, LDL, β -CROSSL, and BGP increased, but HDL decreased in olanzapine group ($P < 0.05$). (2) CHOL and HDL were negatively correlated with β -CROSSL ($r = -0.244$, -0.246 , respectively, $P < 0.05$). CHOL was negatively correlated with BGP ($r = -0.315$, $P < 0.01$). BGP was positively correlated with β -CROSSL ($r = 0.461$, $P < 0.01$). (3) Multiple stepwise regression showed that the change of β -CROSSL was determined by CHOL and HDL ($R^2C = 4.8\%$, 4.9%), and the change of BGP was determined by CHOL ($R^2C = 8.8\%$). **Conclusion** The change in serum lipids caused by olanzapine closely correlates with bone turnover rate. The change in circulating lipid levels (mainly CHOL) may affect bone metabolism mainly by changing the bone turnover markers.

Key words: Olanzapine; Schizophrenia; Bone turnover markers; Lipid; Osteoporosis

*通讯作者: 陈晋东, Email: chenjd269@163.com

精神分裂症(Schizophrenia)是一类常见的精神症状复杂、至今未明确其病理基础的重性精神障碍,多起病于青年或成年早期,临床表现为知觉、思维、情感、认知、行为及社会功能等多方面的障碍和精神活动不协调。在我国的发病率约为 70/10 万,终生患病率为 1%。目前抗精神病药物仍是治疗精神分裂症的首选措施。非典型抗精神病药物因其治疗剂量小或不产生锥体外系症状,在临床上得到广泛的应用,而其导致的糖脂代谢异常的副作用也同样给患者身体及心理造成负担。近年来研究发现血脂代谢异常与骨质疏松具有相关性。Filiz^[1]等学者发现,在脊椎骨折的患者组,总胆固醇、甘油三酯、低密度脂蛋白水平较未骨折组明显降低,且认为总胆固醇是影响骨代谢的重要因素。骨转换生化指标是检验骨质疏松的敏感指标,在服用抗精神病药物后数周到 3 月内即可发生明显变化,与骨密度检测相比,可以更有效的反应抗精神病药物对患者骨代谢的影响^[2]。因此,本文旨在研究服用抗精神病药物的精神分裂症患者血脂变化与骨转换生化指标的相关性。

1 材料和方法

1.1 研究对象

精神分裂症患者 84 例,其中 44 例为单药服用奥氮平半年以上患者,40 例为首发未服药患者,年龄 18-40 岁。入组标准包括:①符合美国精神障碍诊断与统计手册第 4 版(DSM-IV)中精神分裂症的诊断标准;②性别不限。其中,首发未服药患者(首发未服药组)还应满足:①精神分裂症为首次发病;②病程小于 2 年,③既往从未服过抗精神病药物。全部患者均详细询问一般情况、病史、服药情况,完善体格检查,排除影响骨代谢的代谢性疾病及其它精神疾病,长期或入组前 3 个月内服用过影响骨代谢的其它药物(如心境稳定剂、抗抑郁药、抗焦虑药)的患者也予以排除。

1.2 研究方法

采集患者清晨 7:00-9:00 时间段的空腹静脉血 5 ml 于促凝管中,将其放于室温下自然静置 20 min 后,使用台式高速离心机离心 5 分钟(3500 转/分),然后提取血清约 2 ml,放于 -70℃ 冰箱保存进行统一检测。

血脂检测采用购自日本日立公司的 7170A 全自动生化分析仪,使用选择性抑制法进行检测,检测试剂盒均购自宁波美康生物科技股份有限公司。总

胆固醇检测试剂盒批间及批内变异系数分别小于 6.5% 和 5.3%,甘油三酯检测试剂盒批间及批内变异系数分别小于 6.2% 和 3.6%,高密度脂蛋白检测试剂盒批间及批内变异系数分别小于 6.0% 和 5.0%,低密度脂蛋白检测试剂盒批间及批内变异系数分别小于 6.0% 和 3.5%。

骨转换生化标志物统一采用购自德国 ROCHE 公司的 Cobase 601 电化学发光免疫分析仪进行检测。 β -胶原特殊序列(血清)检测试剂盒、骨钙素检测试剂盒均购自德国 ROCHE 公司。 β -胶原特殊序列(血清)检测试剂盒批间及批内变异系数分别小于 7.6% 和 5.5%,骨钙素检测试剂盒批间及批内变异系数分别小于 6.5% 和 4.0%。

1.3 统计学方法

采用 SPSS17.0 软件进行统计学分析。两组间一般资料、实验室检查结果采用两独立样本 t 检验法进行组间比较,数据结果用均数 $\pm$ 标准差($\bar{x} \pm s$)表示,二分类变量组间比较采用卡方检验。采用皮尔森相关分析(Pearson's rank correlation analysis)法分析骨转换生化指标与血脂的相关性;采用多元逐步回归法分析血脂对骨转换生化指标的影响。

2 结果

2.1 两组基本特征和实验室结果的组间比较(表 1)

与首发未服药组相比,奥氮平组平均体重指数(BMI)显著升高;PANSS 总分和阴性症状总分显著降低。奥氮平组总胆固醇(CHOL)、低密度脂蛋白(LDL)和骨钙素(BGP)、 β -胶原特殊序列(β -CROSSL)显著高于首发未服药组。奥氮平组高密度脂蛋白(HDL)水平低于首发未服药组。

2.2 血脂和骨转换生化指标的相关性分析(表 2)

CHOL 和 HDL 与 β -CROSSL 成显著负相关($r = -0.244, 0.246$),CHOL 与 BGP 成显著负相关($r = -0.315$)。同时,BGP 和 β -CROSSL 成显著正相关。

2.3 多元逐步回归法分析血脂对骨转换的决定作用(表 3)

以 CHOL、HDL 为自变量, β -CROSSL 和 BGP 为应变量进行多元逐步回归分析,CHOL、HDL 对 β -CROSSL 均具有负性决定作用,决定系数变化分别为 4.8%、4.9%,CHOL 对 BGP 具有负性决定作用,决定系数变化为 8.8%。

表 1 两组基本特征和实验室结果的组间比较($\bar{x} \pm s$)

Table 1 Comparison of essential features and laboratory data between the groups($\bar{x} \pm s$)

项目	奥氮平组(N=44)	首发未服药组(N=40)	P 值
性别(女/男)	21/23	18/22	0.827
年龄/岁	28.19±6.91	24.35±5.33	0.008
文化程度/年	12.19±2.80	11.05±2.20	0.440
体重/Kg	61.55±11.07	56.10±9.20	0.022
BMI	23.55±4.32	21.77±2.83	0.020
活动强度(强/弱)	13/31	8/32	0.313
吸烟(有/无)	12/32	7/33	0.286
饮酒(有/无)	8/36	2/38	0.077
饮食(偏食/无偏食)	17/27	10/30	0.181
总病程/年	3.94±3.41	1.02±0.74	0.000
奥氮平使用时间/年	2.99±2.88	/	/
PANSS 总分	80.13±23.71	91.85±12.49	0.007
阳性症状总分	19.38±7.96	20.92±4.64	0.306
阴性症状总分	18.33±8.16	24.92±4.39	0.000
TG (mmol/L)	0.85±0.24	0.84±0.28	0.918
CHOL (mmol/L)	4.49±0.96	3.91±0.77	0.005
HDL (mmol/L)	1.38±0.23	1.48±0.36	0.048
LDL (mmol/L)	2.52±0.71	2.10±0.68	0.011
BGP (ng/ml)	25.46±11.06	20.63±7.35	0.047
β-CROSSL (ng/ml)	0.48±0.32	0.27±0.20	0.027

注:BMI:体重指数;TG:甘油三酯;CHOL:总胆固醇;HDL:高密度脂蛋白;LDL:低密度脂蛋白;BGP:骨钙素;β-CROSSL:β-胶原特殊序列。
BMI:body mass index; TG:triglycerides; CHOL:Cholesterol; HDL:hish density lipoprotein; LDL:low density lipoprotein; BGP:bone glaprotein;
β-CROSSL: β-CROSSL.

表 2 血脂和骨转换生化指标的相关性分析

Table 2 Correlation analysis between serum lipid and bone biochemical markers

指标	年龄	TG	CHOL	LDL	HDL	BGP
CROSSL	-0.196	0.115	-0.244 ^b	-0.071	-0.246 ^b	0.461 ^a
BGP	-0.258	0.045	-0.315 ^a	-0.182	-0.161	1

注:以皮尔森相关系数(Pearson correlations coefficients)表示,^a $P \leq 0.01$,^b $P \leq 0.05$ 。TG:甘油三酯;CHOL:总胆固醇;HDL:高密度脂蛋白;LDL:低密度脂蛋白;BGP:骨钙素;β-CROSSL:β-胶原特殊序列。

Pearson correlations coefficients. ^a $P \leq 0.01$, ^b $P \leq 0.05$. TG: triglycerides; CHOL:Cholesterol; HDL:hish density lipoprotein; LDL: low density lipoprotein; BGP:bone glaprotein; β-CROSSL: β-CROSSL.

表 3 多元逐步回归法分析血脂对骨转换的决定作用

Table 3 Multiple stepwise regression analysis of the effect of serum lipid on bone turnover

指标	CROSSL		BGP	
	β	R ² C(%)	β	R ² C(%)
CHOL	-0.068 ^b	4.8%	-3.398 ^b	8.8%
HDL	-0.212 ^b	4.9%	—	—

^a $P \leq 0.01$, ^b $P \leq 0.05$ CHOL:总胆固醇;HDL:高密度脂蛋白; BGP:骨钙素;β-CROSSL:β-胶原特殊序列。

^a $P \leq 0.01$, ^b $P \leq 0.05$ CHOL:Cholesterol; HDL:hish density lipoprotein; BGP:bone glaprotein; β-CROSSL: β-CROSSL.

3 讨论

抗精神病药物导致代谢综合征发生风险增加一直是近些年关注的焦点,其中血脂代谢异常使患者罹患心血管疾病的风险增加、猝死率提高,给患者增加身体负担的同时也增加了一定的心理负担。本研究结果显示:与首发未服药精神分裂症患者相比,服用奥氮平的患者 CHOL、LDL 水平均显著升高, HDL 水平降低,说明非典型抗精神病药物奥氮平能够影响患者血脂水平变化,这一结果与国内其他学者研究结果相似,认为与利培酮等其它非典型抗精神病药物相比,奥氮平对精神分裂症患者血脂变化的影响最大^[3-4],主要表现为总胆固醇、甘油三脂、低密度脂蛋白的升高和高密度脂蛋白的降低。

早期动物实验中即发现,对切除卵巢的小鼠使用选择性雌激素受体调节剂 SCH 57068 后,升高的骨吸收标志物尿吡啶啉水平降低了 91% - 93%,同时伴有 41% - 42% 总胆固醇水平降低以及大于 95% 的低密度脂蛋白水平降低^[5]。目前大量临床研究也揭示了血脂和骨转换生化指标之间的相关性。Jeong 等^[6]对绝经后女性研究后发现,低骨密度组女性的总胆固醇水平显著降低,且总胆固醇水平与 I 型胶原 C 端肽(CTX)和骨钙素成正相关。

服用降脂药物匹伐他汀后,高脂血症患者的骨吸收标志物 I 型胶原 N 端肽 (NTX) 水平显著降低,而骨形成标志物骨钙素水平变化不明显^[7],说明血脂水平变化可能对骨吸收标志物水平影响更大。本研究结果显示:CHOL 和 HDL 均与 β -CROSSL 成负相关,而仅 CHOL 与 BGP 成负相关,推测升高的 CHOL 水平可能对骨吸收和骨形成同时具有抑制作用,而降低的 HDL 水平可能促进骨吸收过程,这与已有的研究结果相似^[6,8],认为 CHOL 是影响骨转换生化指标水平的重要因素,而 HDL 可能是导致骨质疏松的另一个风险因子。研究还发现 BGP 与 β -CROSSL 成显著正相关,推测骨形成和骨吸收之间可能具有相互影响相互制约的关系。

进一步多元逐步回归分析后发现, β -CROSSL 大约 4.8% 的变异和 BGP 大约 8.8% 的变异是由 CHOL 决定的,即骨代谢中大约 4.8% 的 β -CROSSL 和 8.8% 的 BGP 水平变化是由循环中 CHOL 水平的变化造成的;而 HDL 仅对 β -CROSSL 具有负性决定作用, β -CROSSL 大约 4.9% 的变异是由 HDL 决定的,即骨代谢中大约 4.9% 的 β -CROSSL 水平变化是由循环中 HDL 水平变化造成的。综合以上数据分析后发现,CHOL 对骨吸收有一定的抑制作用,同时骨吸收代谢中 β -CROSSL 水平又受到 HDL 的影响,循环中降低的 HDL 水平对骨吸收又有一定的促进作用,因此 CHOL 和 HDL 对骨吸收的相互作用几乎被抵消,循环中血脂水平(主要是 CHOL)对骨形成的影响可能远大于骨吸收。推测血脂可能主要影响骨形成过程,从而改变骨形成标志物的水平。

本研究中奥氮平组精神分裂症患者平均年龄 (28.19 ± 6.91) 岁与首发未服药组平均年龄 (24.35 ± 5.33) 岁组间差异有统计学意义 ($P < 0.01$),但并未发现年龄和 BGP、 β -CROSSL 之间的相关性,推测在两组患者的年龄段范围内,年龄可能未对骨代谢造成影响。也有研究认为精神分裂症患者患病后的生活习惯(如饮食习惯、吸烟、饮酒等)也会对患者的骨代谢产生影响^[9]。本研究两组患者的活动强度、吸烟、饮酒、饮食习惯等未见显著组间差异 ($P > 0.05$),推测两组对骨代谢有影响的生活习惯可能未对骨代谢造成影响。

本文对成年服药精神分裂症患者研究后发现:血脂水平变化和骨转换生化指标之间具有相关性,认为服用奥氮平导致的患者 CHOL 水平升高对骨形成的作用远大于骨吸收,循环中血脂(主要是 CHOL)对骨代谢的影响可能主要是通过影响骨形

成过程,改变骨形成标志物水平变化来发挥作用。说明非典型抗精神病药物奥氮平可能通过改变血脂水平对患者骨转换生化指标水平造成影响。

本研究同时也存在局限性,如样本量较小,仅做横断面研究等。因此,扩大样本量或采取纵向研究可能会使结果更具有说服力,需要进一步的深入研究。

【参 考 文 献】

- [1] Sivas F, Alemdaroglu E, Elverici E, et al. Serum lipid profile: its relationship with osteoporotic vertebrae fractures and bone mineral density in Turkish postmenopausal women. *Rheumatology international*, 2009, 29(8): 885-890.
- [2] Okita K, Kanahara N, Nishimura M, et al. Second-generation antipsychotics and bone turnover in schizophrenia. *Schizophrenia Research*, 2014.
- [3] 黄兴兵, 钟智勇, 张晋曙, 等. 奥氮平与利培酮对老年精神分裂症患者血糖血脂的影响. *临床心身疾病杂志*, 2007, 13(1): 1-3.
Huang Xingbing, Zhong Zhiyong, Zhang Jinbei, et al. The effects of risperidone and olanzapine on the glucose metabolism and lipid metabolism in elderly patients with schizophrenia. *Journal of Clinical Psychosomatic Diseases*, 2007, 13(1): 1-3.
- [4] 李敏, 解昌国. 奥氮平与利培酮对青少年精神分裂症首发患者糖、脂代谢的影响对照研究. *精神医学杂志*, 2008, 21(2): 107-109.
Li Min, Xie Chang guo. Changes of blood glucose and lipid levels in adolescents with first-episode schizophrenia treated with olanzapine and risperidone. *Journal of Psychiatry*, 2008, 21(2): 107-109.
- [5] Goss P. E, Shangle Qi, Cheung A. M, et, al. The selective estrogen receptor modulator SCH 57068 prevents bone loss, reduces serum cholesterol and blocks estrogen-induced uterine hypertrophy in ovariectomized rats. *Journal of Steroid Biochemistry & Molecular Biology*. 2004(92): 79-87.
- [6] Tae-Dong Jeong., Woonchang Lee, Sung-Eun Choi, et, al. Relationship between Serum Total Cholesterol Level and Serum Biochemical Bone Turnover Markers in Healthy Pre- and Postmenopausal Women. *BioMed Research International*. 2014: 1-7.
- [7] Takafumi Majima, Akira Shimatsu, Yasato Komatsu, et, al. Short-term Effects of Pitavastatin on Biochemical Markers of Bone Turnover in Patients with Hypercholesterolemia. *internal medicine*. 2007: 1967-1973.
- [8] 征海华, 雷涛, 张秀珍, 等. 绝经后 2 型糖尿病妇女血脂水平和骨密度的关系. *中国骨质疏松杂志*, 2010 (1): 39-42.
Zheng Haihua, Lei Tao, Zhang Xiuzhen, et al. The relationship between serum lipid level and bone mineral density in postmenopausal women with type 2 diabetes. *Chinese Journal of Osteoporosis*, 2010 (1): 39-42.
- [9] Doknic M, Maric N P, Britvic D, et al. Bone remodeling, bone mass and weight gain in patients with stabilized schizophrenia in real-life conditions treated with long-acting injectable risperidone. *Neuroendocrinology*, 2011, 94(3): 246-254.

(收稿日期: 2014-09-16)