

小檗碱对奥氮平所致精神分裂症患者 糖脂代谢异常的早期干预

冯俊慧¹ 寻亚诺² 时亚杰³ 张校明¹ 黄佩佩⁴

(¹ 山东省戴庄医院精神六科;² 山东省戴庄医院睡眠医学科;

³ 山东省戴庄医院精神一科;⁴ 山东省戴庄医院儿童少年精神科, 济宁 272051)

摘要 **目的** 探讨小檗碱对使用奥氮平所致精神分裂症患者糖脂代谢异常能否起到改善糖脂代谢的作用。**方法** 2020 年 9 月至 2022 年 3 月在某医院筛选精神分裂症使用奥氮平的患者 118 例, 利用简单随机抽样的方式随机分为小檗碱组与安慰剂组。采用自编糖脂代谢调查表收集并分析患者糖脂代谢数据。**结果** 经过 12 周的干预后, 小檗碱组体重指数 ($t=2.38, P=0.019$), 腰臀比 ($t=5.57, P<0.001$), 血清胆固醇 ($t=2.38, P=0.019$), 甘油三酯 ($t=2.62, P=0.010$), 低密度脂蛋白 ($t=2.44, P=0.016$), 胰岛素抵抗指数 ($t=5.86, P<0.001$) 的降低程度均高于安慰剂组。**结论** 小檗碱可在一定程度上改善奥氮平致精神分裂症患者体重增加的体脂指标, 降低脂代谢水平, 且安全性较好, 在调控血糖、血脂, 改善胰岛素抵抗上有一定效果。

关键词 小檗碱; 精神分裂症; 代谢综合征; 奥氮平

中图分类号: R749 文献标识码: A 文章编号: 1000-9760(2023)08-238-05

Early intervention of berberine on abnormal glucose and lipid metabolism in patients with schizophrenia induced by olanzapine

FENG Junhui¹, XUN Yanuo², SHI Yajie³, ZHANG Xiaoming¹, HUANG Peipei⁴

(¹ The Sixth Department of Psychiatry; ² The Department of Sleep; ³ The first Department of Psychiatry;

⁴ The Department of Pediatric Psychiatry, Shandong Daizhuang Hospital, Jining 272051, China)

Abstract: Objective To investigate the effect of berberine on abnormal glucose and lipid metabolism in schizophrenia patients induced by olanzapine. **Methods** 118 schizophrenic patients treated with olanzapine were randomly divided into berberine group and placebo group. Formulate relevant scales, formulate relevant simple body fat indicators and serum glucose and lipid metabolism related indicators. The related data were analyzed by independent sample ANOVA. **Results** After 12 weeks of intervention, body mass index ($t=2.38, P=0.019$), Waist-hip ratio ($t=5.57, P<0.001$), serum cholesterol ($t=2.38, P=0.019$), triglyceride ($t=2.62, P=0.010$), low-density lipoprotein ($t=2.44, P=0.016$), and insulin resistance index ($t=5.86, P<0.001$) in the Berberine group were significantly lower than those in the placebo group. **Conclusion** Berberine can significantly improve the body fat index and reduce the level of lipid metabolism in patients with olanzapine induced weight gain in schizophrenia. Berberine is safe and can effectively regulate blood glucose and blood lipids and improve insulin resistance.

Keywords: Berberine; Schizophrenia; Metabolic syndrome; Olanzapine

精神分裂症是一种严重的精神疾病, 其核心症状是阳性症状(妄想和幻觉; 与现实失去联系的所谓精神病性症状)、阴性症状(特别是动机受损、自发言语减少以及社交退缩)和认知障碍^[1]。在精

神分裂症患者中第二代抗精神病药(second generation antipsychotics, SGAs)使用率高于第一代抗精神病药物, 因其锥体外系症状和迟发性运动障碍的副作用较低^[2]。然而以氯氮平和奥氮平为首的大多数 SGA 会引起严重的代谢不良反应, 包括体重

增加、腹部肥胖、高血糖、高血压和高血脂等问题^[3]。Zhang 等^[4]研究显示接受奥氮平单药治疗超过 2 年的精神分裂症患者发生代谢综合征 (metabolic syndrome, MS) 的风险为 44%。MS 对精神分裂症患者的神经认知有负面影响,降低其生存质量,认知损害加剧,加速了其原有的精神衰退进程^[5-6]。小檗碱是从黄连中提取的异喹啉类生物碱化合物,具有抗菌、抗糖尿病、抗癌活性等药理作用,其降脂和改善胰岛素抵抗作用已在许多随机临床试验中得到明确证明^[7-9]。小檗碱是被批准用于治疗高脂血症的营养保健品成分^[10]。小檗碱在体内和体外的降低血脂水平的功效与他汀类药物相当,便被称为“一种新的降脂药物”,具有显著的抗炎和抗氧化活性^[11]。但国内外研究小檗碱影响奥氮平引起的 MS 并不多见,本研究通过分析服用小檗碱后代谢指标的变化,进而探究小檗碱对 MS 的临床治疗价值。

1 对象与方法

1.1 对象

选取 2020 年 9 月—2022 年 3 月在山东省戴庄医院住院治疗的精神分裂症患者为研究对象。纳入标准:1) 年龄在 18~60 岁,性别不限;2) 符合 ICD-10 (International Classification of Diseases, tenth edition, ICD-10) 中精神分裂症的诊断标准;3) 单一服用不变剂量的奥氮平,持续时间 ≥ 1 月,奥氮平剂量在 5~20mg/d;4) 患者处于精神分裂症症状稳定期;奥氮平治疗后体重较治疗前增加 7%。排除标准:1) 患有心肝等严重躯体疾病或内分泌疾病;2) 怀孕或哺乳期的妇女;3) 病毒性肝炎、药物性肝病等肝脏疾病者;4) 目前同时服用降糖、降脂类、降压类、保肝类药物或对体重有显著影响药物者;5) 入组前 3 个月内服用过对体重、糖脂代谢有显著影响的其它药物;6) 药物及酒精依赖或滥用者;7) 因躯体原因需要节食者;8) 全胃肠外营养、甲状腺功能减退等可导致脂肪肝的特定疾病。最终入选 148 例,使用随机数字表法按 1:1 比例随机分为小檗碱组与安慰剂组。其中 30 例患者因疫情、自愿退出等原因而未进入随访阶段,最终小檗碱组 58 例,安慰剂组 60 例。研究对象及其家属或监护人对本研究知情同意,均自愿参与本研究并签署知情同意书,本研究通过医院伦理委员会批准 (2021-伦理-30-01)。

1.2 方法

1.2.1 给药方案 所有患者继续接受单一口服药物奥氮平 (奥夫平,齐鲁制药,5mg * 14 片, H20183500), 2 次/日 (早、晚餐时), 单日用量为 5~20mg。小檗碱组在入组后开始口服小檗碱 100mg (盐酸小檗碱,山东仁和堂药业有限公司, 0.1g * 100 片, 20200625), 3 次/日 (早、中、晚餐时), 第 5 日加量为 200mg, 3 次/日, 第 10 日加至 300mg, 3 次/日。安慰剂组选用与小檗碱外形一致的小檗碱模拟片 (内含淀粉), 服用方法及片数与小檗碱组一致。治疗过程中如有失眠统一加用劳拉西泮 (每日总量小于 2mg), 锥体外系反应则使用苯海索 (小于 6mg/日), 并予记录。如有明显不能耐受的副反应则退出本研究。研究期间不允许合并降脂药、降压药、降糖药、抗抑郁药、抗躁狂药;不允许合并电抽搐治疗。

1.2.2 血清糖脂代谢相关指标测定 研究对象入组后,分别在基线和干预后 12 周末,测量患者身高、体重、体重指数 (BMI)、腰围、臀围、腰臀比 (WHR), 为减少误差,男患者由同一男医生测量,女患者亦是如此;另外在基线和干预后 12 周末,清晨空腹取 10ml 静脉血,送至医院检验科,使用 BECKMAN AU5800 全自动生化分析仪检测空腹血糖、甘油三酯 (TG)、总胆固醇 (CHO)、高密度脂蛋白 (HDL)、低密度脂蛋白 (LDL), 使用西门子 XP 全自动化学发光分析仪检测血清胰岛素水平,计算胰岛素抵抗指数 (IRI), 安图 A2000 全自动化学发光免疫分析仪检测血清糖化血红蛋白 (GHb)。为减少实验误差,所有检测均由同一人完成。

1.2.3 资料收集与临床评估 自编一般情况问卷:包括患者性别、年龄、婚姻一般人口学资料;精神分裂症病程、抗精神病药物治疗史、目前治疗药物及治疗剂量、吸烟史。计算 WHR 和 BMI。用内稳态模式评估法 (HOMA) 评价 IRI, $IRI = \text{空腹胰岛素} (103 \mu\text{IU/L}) \times \text{空腹血糖} (\text{mmol/L}) / 22.5$ 。

编写项目齐全的 CRF 表,组织科研组成员进行科研计划的详细解读,对所涉及的量表,由经过统一培训的 5 位临床主治或副主任医师采用定式检查方法进行盲法评定。为保证量表评定的可比性,所有参与评定的医师都将通过现场检查的方法进行一致性检验, Kappa 值 0.75 以上,由精神科硕士研究生进行问卷调查和数据录入。

1.3 统计学方法

采用 SPSS 25.0 进行统计分析,在分析前对所有数据进行 K-S 检验,符合正态分布的计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,组间比较采用独立样本 t 检验,组内比较采用配对 t 检验,以 $P < 0.05$ 表示差异显著。

2 结果

2.1 两组精神分裂症患者的一般资料

118 例患者平均年龄 (41.63 ± 12.19) 岁,平均受教育年限 (11.76 ± 3.32) 年,其中男性 65 例,女性 53 例。小檗碱组 58 例,安慰剂组 60 例,两组在性别、平均年龄、平均受教育年限、平均首发年龄等方面差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。见表 1。

表 1 两组间社会人口学资料与临床特征比较

组别	例数	性别 (男)	年龄 (岁)	受教育 年限	首发 年龄	奥氮平 剂量(mg/d)
小檗碱组	58	34(58.6%)	42.48±12.43	12.16±3.19	26.00±7.84	18.41±3.10
安慰剂组	60	31(51.7%)	40.80±11.99	11.38±3.43	25.58±8.26	18.88±3.30
χ^2/t		0.58	0.75	1.27	0.28	-0.80
P		0.448	0.456	0.208	0.779	0.427

2.2 两组前后简易体脂指标及糖脂代谢指标

干预 12 周后小檗碱组 BMI、WHR、TG、LDL 和 IRI 较前显著降低,血清 CHO 降低边缘显著。两组间差值比较显示,小檗碱组 BMI、WHR、CHO、TG、LDL 和 IRI 降低程度均高于安慰剂组。见表 2。

3 讨论

小檗碱是黄连的主要生物活性成分,随着药理学研究的进展,小檗碱被认为是治疗心血管和代谢疾病最有前景的天然产物衍生药物之一。在动物模型中,小檗碱具有神经保护和心血管保护作用,其降脂和改善胰岛素抵抗作用已在许多随机临床试验中得到明确证明^[9]。

本研究小檗碱组的精神分裂症患者经小檗碱治疗干预 12 周后血清 CHO 和 LDL 水平低于基线水平,小檗碱组的降低程度高于安慰剂组,与既往研究结果一致,表明小檗碱能够降低血脂,对高脂血症、MS 等有一定的作用,可以降低奥氮平所致的体型肥胖。小檗碱具有多种降脂活性,其中包括促进 LDL 受体 (LDLR) mRNA 表达,通过 AMPK 依赖性 Raf-1 激活上调肝细胞中 LDLR 的表达,可减少

表 2 两组治疗前后简易体脂指标及糖脂代谢指标比较

	BMI (kg/m ²)		t	P	差值
	基线	12 周			
小檗碱组	25.62±3.41	25.03±2.67	3.09	0.003	0.58±1.44
安慰剂组	25.71±2.82	25.65±2.83	0.46	0.647	0.06±0.93
t	-0.16	-1.22			2.38
P	0.872	0.223			0.019
	WHR		t	P	差值
	基线	12 周			
小檗碱组	0.91±0.10	0.86±0.07	5.71	<0.001	0.05±0.07
安慰剂组	0.91±0.07	0.91±0.06	-1.39	0.169	-0.01±0.04
t	0.11	-4.55			5.57
P	0.914	<0.001			<0.001
	CHO (mmol/L)		t	P	差值
	基线	12 周			
小檗碱组	4.35±1.22	4.04±1.24	1.94	0.057	0.31±1.22
安慰剂组	4.22±1.05	4.34±1.24	-1.38	0.174	-0.12±0.67
t	0.63	-1.31			2.38
P	0.531	0.194			0.019
	TG (mmol/L)		t	P	差值
	基线	12 周			
小檗碱组	1.93±0.87	1.70±0.76	2.45	0.017	0.23±0.70
安慰剂组	1.86±0.91	1.95±1.03	-1.15	0.253	-0.09±0.60
t	0.39	-1.50			2.62
P	0.698	0.135			0.010
	HDL (mmol/L)		t	P	差值
	基线	12 周			
小檗碱组	1.36±0.62	1.43±0.63	-1.01	0.318	-0.08±0.57
安慰剂组	1.38±0.61	1.26±0.48	1.54	0.129	0.13±0.64
t	-0.24	1.69			-1.81
P	0.810	0.093			0.073
	LDL (mmol/L)		t	P	差值
	基线	12 周			
小檗碱组	2.74±0.81	2.52±0.87	2.60	0.012	0.22±0.65
安慰剂组	2.70±0.79	2.72±0.81	-0.39	0.695	-0.02±0.41
t	0.26	-1.33			2.44
P	0.798	0.187			0.016
	IRI		t	P	差值
	基线	12 周			
小檗碱组	2.68±2.31	1.89±1.27	5.64	<0.001	0.79±0.64
安慰剂组	2.68±2.31	2.76±1.27	-2.19	0.033	-0.08±0.48
t	0.35	-2.17			5.86
P	0.728	0.032			<0.001
	GHb		t	P	差值
	基线	12 周			
小檗碱组	5.65±1.34	5.57±1.04	0.53	0.600	0.08±1.15
安慰剂组	5.72±0.79	5.68±0.91	0.29	0.772	0.04±1.02
t	-0.36	-0.64			0.20
P	0.716	0.526			0.839

脂肪细胞中的脂肪堆积^[12];抑制脂质合成;改善脂蛋白脂肪酶活性;抑制由受体 γ 激活的过氧化物酶体增殖物的表达,以重新训练脂肪细胞分化,并减少血清游离脂肪酸^[13-14]。小檗碱可能会通过调节 PI3K/AKT/mTOR 信号通路,调节自噬,促进细胞增殖,抑制细胞凋亡,降低血脂水平,拮抗颈动脉脂质积累,改善内膜增生^[15]。小檗碱及其代谢物还可以降低 TG 水平, Yan 等^[16] 研究结果显示经小檗碱治疗后肝脏脂肪变性改善明显,这与被试体重显著减轻和肝脏脂肪含量明显减少相关,且 TG 和胆固醇的水平则降低更多。本研究结果表明,在小檗碱组干预 12 周后的 TG 水平降低基线水平,小檗碱组的降低程度高于安慰剂组,与既往研究结果一致。干预 12 周小檗碱组 TG 有所降低。通过调节脂肪生成转录因子的表达有助于降低 TG 和 CHO 水平^[17]。然而本研究 HDL 两组治疗前后均无统计学意义,未得出小檗碱对 HDL 有调节作用,可能与本研究样本数量少相关。Li 等^[18] 结果显示小檗碱和奥氮平联合使用治疗明显抑制了脂肪生成并逆转了 SREBP 通路基因和蛋白质表达水平的增强。联合治疗对 AMPK α 的磷酸化水平具显著的反弹作用,可以通过调节 SREBPs-AMPK α 通路来减少脂肪生成。

本研究分析两组的 IRI,发现小檗碱组较安慰剂组的 IRI 显著降低,安慰剂组的 IRI 显著升高,小檗碱组 IRI 降低程度显著高于安慰剂组,表明小檗碱能够有效改善胰岛素抵抗。小檗碱曾被报道为一种天然的降血糖剂,通过对 AMPK 信号通路诱导糖酵解^[19]。小檗碱通过调节高脂饮食诱导的胰岛素抵抗大鼠模型中胰岛素受体、胰岛素受体底物 1 和胰高血糖素的表达来预防胰岛素抵抗^[20]。

综上所述,小檗碱可明显改善奥氮平致精神分裂症体重增加患者的体脂指标,降低脂代谢水平、瘦素水平,胰岛素抵抗,本研究结果为精神科临床安全有效地处理抗精神病药物所致 MS 提供了有效的干预手段,并且非常适合在临床推广应用。本实验存在一定的不足,研究周期较长,服药频率较高,从而明显影响患者依从性,另外代谢综合征发生率下降未达到预期,很多受试者伴有糖尿病、高血压、高脂血症,长期服用药物治疗,这些慢性疾病短时间是难以去除的,而这些指标是代谢综合征的诊断标准。

利益冲突:所有作者均申明不存在利益冲突。

参考文献:

- [1] Owen MJ, Sawa A, Mortensen PB. Schizophrenia [J]. Lancet, 2016, 388 (10039): 86-97. DOI: 10. 1016/S0140-6736(15)01121-6.
- [2] Worrel JA, Marken PA, Beckman SE, et al. Atypical antipsychotic agents: a critical review [J]. Am J Health Syst Pharm, 2000, 57 (3): 238-255. DOI: 10. 1093/ajhp/57. 3. 238.
- [3] Vancampfort D, Stubbs B, Mitchell AJ, et al. 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 [J]. World Psychiatry, 2015, 14 (3): 339-347. DOI: 10. 1002/wps. 20252.
- [4] Zhang C, Fang X, Yao P, et al. Metabolic adverse effects of olanzapine on cognitive dysfunction: A possible relationship between BDNF and TNF- α [J]. Psycho-neuroendocrinology, 2017, 81: 138-143. DOI: 10. 1016/j. psyneuen. 2017. 04. 014.
- [5] Grover S, R P, Sahoo S, et al. Relationship of metabolic syndrome and neurocognitive deficits in patients with schizophrenia [J]. Psychiatry Res, 2019, 278: 56-64. DOI: 10. 1016/j. psychres. 2019. 05. 023.
- [6] Bushe C, Holt R. Prevalence of diabetes and impaired glucose tolerance in patients with schizophrenia [J]. Br J Psychiatry Suppl, 2004, 47: S67-S71. DOI: 10. 1192/bjpp. 184. 47. s67.
- [7] Zhang Y, Kishi H, Kobayashi S. Add-on therapy with traditional Chinese medicine: An efficacious approach for lipid metabolism disorders [J]. Pharmacol Res, 2018, 134: 200-211. DOI: 10. 1016/j. phrs. 2018. 06. 004.
- [8] Wang K, Feng X, Chai L, et al. The metabolism of berberine and its contribution to the pharmacological effects [J]. Drug Metab Rev, 2017, 49(2): 139-157. DOI: 10. 1080/03602532. 2017. 1306544.
- [9] Cicero AF, Baggioni A. Berberine and its role in chronic disease [J]. Adv Exp Med Biol, 2016, 928: 27-45. DOI: 10. 1007/978-3-319-41334-1_2.
- [10] Affuso F, Mercurio V, Fazio V, et al. Cardiovascular and metabolic effects of Berberine [J]. World J Cardiol, 2010, 2(4): 71-77. DOI: 10. 4330/wjcv. v2. i4. 71.
- [11] Ju J, Li J, Lin Q, et al. Efficacy and safety of berberine for dyslipidaemias: A systematic review and meta-analysis of randomized clinical trials [J]. Phytomedicine, 2018, 50: 25-34. DOI: 10. 1016/j. phymed. 2018. 09.

- 212.
- [12] Li Z, Jiang JD, Kong WJ. Berberine up-regulates hepatic low-density lipoprotein receptor through Ras-independent but AMP-activated protein kinase-dependent Raf-1 activation[J]. Biol Pharm Bull, 2014, 37 (11) : 1766-1775. DOI:10.1248/bpb.b14-00412.
- [13] Li Z, Jiang JD, Kong WJ. Berberine up-regulates hepatic low-density lipoprotein receptor through Ras-independent but AMP-activated protein kinase-dependent Raf-1 activation[J]. Biol Pharm Bull, 2014, 37 (11) : 1766-1775. DOI:10.1248/bpb.b14-00412.
- [14] Lan J, Zhao Y, Dong F, et al. Meta-analysis of the effect and safety of berberine in the treatment of type 2 diabetes mellitus, hyperlipemia and hypertension[J]. J Ethnopharmacol, 2015, 161 : 69-81. DOI: 10.1016/j.jep.2014.09.049.
- [15] Hu Y, Davies GE. Berberine inhibits adipogenesis in high-fat diet-induced obesity mice [J]. Fitoterapia, 2010, 81 (5) : 358-366. DOI: 10.1016/j.fitote.2009.10.010.
- [16] Yan HM, Xia MF, Wang Y, et al. Efficacy of berberine in patients with non-alcoholic fatty liver disease [J]. PLoS One, 2015, 10 (8) : e0134172. DOI: 10.1371/journal.pone.0134172.
- [17] Song T, Chen WD. Berberine inhibited carotid atherosclerosis through PI3K/AKTmTOR signaling pathway [J]. Bioengineered, 2021, 12 (1) : 8135-8146. DOI: 10.1080/21655979.2021.1987130.
- [18] Li Y, Zhao X, Feng X, et al. Berberine alleviates olanzapine-induced adipogenesis via the AMPK α -SREBP pathway in 3T3-L1 cells [J]. Int J Mol Sci, 2016, 17 (11) : DOI:10.3390/ijms17111865.
- [19] Yin J, Gao Z, Liu D, et al. Berberine improves glucose metabolism through induction of glycolysis [J]. Am J Physiol Endocrinol Metab, 2008, 294 (1) : E148-E156. DOI:10.1152/ajpendo.00211.2007.
- [20] Gu JJ, Gao FY, Zhao TY. A preliminary investigation of the mechanisms underlying the effect of berberine in preventing high-fat diet-induced insulin resistance in rats [J]. J Physiol Pharmacol, 2012, 63 (5) : 505-513.
- (收稿日期 2023-03-03)
(本文编辑:甘慧敏)

本刊对来稿中统计学处理的有关要求

1. 统计研究设计。应交待统计要就设计的名称和主要做法,如调查设计具体类型;实验设计类型等。主要围绕着4个基本原则(随机、对照、重复、均衡)概要说明,尤其是要交待如何控制非试验因素的干扰和影响。

2. 资料的表达与描述。用 $(\bar{x} \pm s)$ 表达近似服从正态分布的定量资料,用M(QR)表达呈偏态分布的定量资料;用统计表时,须合理安排纵横坐标,并将数据的意义表达清楚;用统计图时,所用统计图的类型应与资料性质匹配,并使数轴上刻度值的标法符合数字原则;用相对数时,分母不宜小于20,须注意区分百分率与百分比。

3. 统计学分析方法。对于定量或定性资料,应根据所采用的设计类型、资料所具备的条件和分析目的,选择合适的统计学分析方法,不应盲目套用 t 检验、单因素方差分析或 χ^2 检验;对于回归分析,应结合专业知识和散布图,选用合适的回归类型;对具有重读实验数据的回归分析资料,不应简单化处理,对于多因素、多指标资料,要在一元分析的基础上,尽可能运用多元统计学分析方法,以便对因素之间的交互作用和对指标之间的内在联系进行全面、合理的解释和评价。

4. 统计结果的表达。当 $P < 0.05$ (或 $P < 0.01$)时,应说明对比组之间的差异有统计学意义,而不应说对比组之间具有显著性(或非常显著性)的差别;应写明所用统计学分析方法的具体名称(如:成组设计资料的 t 检验、两因素析因设计资料的方差分析、多个均数之间两两比较的 q 检验等),统计量的具体值(如 t 值, x 值, F 值等),应尽可能给出具体的 P 值;当涉及总体参数(如总体均数、总体率等)时,在给出显著性检验结果的同时,再给出95%可信区间。

本刊编辑部