



DOI:10.11817/j.issn.1672-7347.2019.180379

<http://xbyxb.csu.edu.cn/xbwk/fileup/PDF/2019101128.pdf>

二甲双胍治疗抗精神病药物引起的血脂异常：两项随机、安慰剂的对照研究

杨叶, 王肖依, 康冬禹, 龙雨君, 欧建君, 郭文斌, 赵靖平, 吴仁容

(中南大学湘雅二医院精神卫生研究所, 长沙 410011)

[摘要] **目的:** 验证二甲双胍治疗抗精神病药引起的血脂异常的疗效和安全性。**方法:** 将两项随机、安慰剂的对照研究纳入分析。共有201例服用抗精神病药物后出现血脂异常的首发精神分裂症患者, 并将其分为1 000 mg/d 二甲双胍组(以下简称为二甲双胍组, $n=103$)和安慰剂组($n=98$), 观察24周。在基线、治疗后第12周和第24周进行临床症状及体重、血糖、血脂等代谢指标的评估。**结果:** 二甲双胍治疗后, 二甲双胍组和安慰剂组之间低密度脂蛋白胆固醇(low density lipoprotein cholesterol, LDL-C)的平均差异从基线时的0.16 mmol/L, 降低到第24周结束时的-0.86 mmol/L, 降低了1.02 mmol/L, 差异有统计学意义($P<0.01$)。而24周结束时, 二甲双胍组LDL-C ≥ 3.37 mmol/L的患者有25.3%, 显著低于安慰剂组24周结束时的64.8%($P<0.01$)。与安慰剂组相比, 二甲双胍组的体重、体重指数、胰岛素、胰岛素抵抗指数、总胆固醇、三酰甘油和高密度脂蛋白胆固醇也有显著变化, 差异均有统计学意义(均 $P<0.05$)。治疗对体重和胰岛素抵抗的影响出现在第12周, 并且在第24周进一步改善, 但对改善血脂异常的作用在第24周结束时才出现。**结论:** 二甲双胍治疗对于改善抗精神病药物引起的血脂异常和胰岛素抵抗是有效的, 并且改善抗精神病药物诱导的胰岛素抵抗出现的时间早于降低血脂异常的时间。

[关键词] 精神分裂症; 二甲双胍; 血脂异常

Metformin treatment of antipsychotic-induced dyslipidemia: analysis of two randomized, placebo-controlled trials

YANG Ye, WANG Xiaoyi, KANG Dongyu, LONG Yujun, OU Jianjun,
GUO Wenbin, ZHAO Jingping, WU Renrong

(Mental Health Institute, Second Xiangya Hospital, Central South University, Changsha 410011, China)

ABSTRACT

Objective: To examine the efficacy and safety for metformin in treating antipsychotic-induced dyslipidemia.**Methods:** Two randomized placebo-controlled trials were included in the analysis. A total of 201 schizophrenia patients with dyslipidemia after treatment with an antipsychotic were collected,

收稿日期(Date of reception): 2018-06-27

第一作者(First author): 杨叶, Email: 2411960431@qq.com, ORCID: 0000-0003-1224-5315

通信作者(Corresponding author): 吴仁容, Email: wurenrong@csu.edu.cn, ORCID: 0000-0003-1758-4738

基金项目(Foundation item): 国家自然科学基金(81371481); 国家科技重大专项(2012ZZX09303014-001)。This work was supported by the National Natural Science Foundation (81371481) and the National Science and Technology Major Projects (2012ZZX09303014-001), China.

and the patients were divided into two groups: a 1 000 mg/d metformin group ($n=103$) and a placebo group ($n=98$). The clinical symptoms and metabolic indicators such as body weight, blood glucose, and blood lipids were assessed at baseline, the 12th week and the 24th week after treatment respectively.

Results: After metformin treatment, the mean difference in the low-density lipoprotein cholesterol (LDL-C) value between the metformin group and the placebo group was from 0.16 mmol/L at baseline to -0.86 mmol/L at the end of the 24th week, which was decreased by 1.02 mmol/L ($P<0.01$). At the 24th week, the LDL-C was more than 3.37 mmol/L in 25.3% patients in the metformin group, which was significantly lower than that in the placebo group (64.8%) ($P<0.01$). Compared with the placebo group, there were significant changes in the weight, body mass index (BMI), insulin, insulin resistance index, total cholesterol and triglyceride, and high-density lipoprotein cholesterol (HDL-C) in the metformin group (all $P<0.05$). The treatment effects on weight and insulin resistance appeared at the 12th week and further improved at the 24th week, but the effects on improving dyslipidemia only significantly occurred at the end of the 24th week.

Conclusion: The metformin treatment is effective in improving antipsychotic-induced dyslipidemia and insulin resistance, and the effect to reduce the antipsychotic-induced insulin resistance appears earlier than the effect to improve dyslipidemia.

KEY WORDS

schizophrenia; metformin; dyslipidemia

抗精神病药物(特别是非典型抗精神病药物)易引起严重的代谢不良反应,包括血脂异常、体重增加、胰岛素抵抗和葡萄糖耐受不良。其中,血脂异常是指个体脂质成分失衡。根据在亚洲人群最近开展的一项研究^[1]显示,66%的慢性精神分裂症患者接受抗精神病药物治疗后出现血脂异常。血脂异常是导致心肌梗死和脑卒中等心脑血管疾病的主要因素之一。精神分裂症患者因心脑血管疾病而死亡的风险是普通人群的2倍^[2],并且精神分裂症患者合并冠心病也是一种普遍趋势^[3]。精神分裂症患者心脑血管疾病的发展和早期高病死率在一定程度上归因于血脂异常。由此可见,在抗精神病药物治疗过程中,血脂异常较为常见,且可能造成严重的后果。

具体而言,血脂异常包括总胆固醇、低密度脂蛋白胆固醇(low density lipoprotein cholesterol, LDL-C)和三酰甘油水平升高,或高密度脂蛋白胆固醇(high density lipoprotein cholesterol, HDL-C)水平降低。一般认为LDL-C升高与心血管事件直接相关,是降脂治疗的主要目标^[4]。中国的指南中也指出了较低的LDL-C水平在降脂治疗中的重要性,使得积极降低LDL-C水平变得尤为重要^[5]。目前,血脂异常已成为治疗精神病的主要关注点。然而,控制抗精神病药物引起的血脂异常的干预措施相对较少。

二甲双胍是一种双胍类化合物,因其用于治疗2型糖尿病而广为人知^[6]。在以往的研究^[7-8]中,二甲双胍可以改善抗精神病药物引起的体重增加和胰岛素抵抗。胰岛素抵抗在连接代谢综合征指标的各个成分中起重要作用,如能导致动脉粥样硬化性血脂

异常^[9],并诱发涉及全身的心血管风险,如高血压^[10]和高血糖^[11]。胰岛素抵抗与脂蛋白代谢紊乱之间的关系已经得到了很好的证实^[12-13]。一项动物研究^[14]发现,二甲双胍能有效改善利培酮诱导的胰岛素抵抗,并能进一步改善血脂异常(即血清三酰甘油和总胆固醇水平的改变)。对于糖尿病患者,二甲双胍治疗似乎通过降低血浆三酰甘油和LDL-C的浓度,增加HDL-C的水平和HDL-C与LDL-C的比例来改善循环中的脂质水平。然而,目前尚不清楚对于接受抗精神病药物治疗后体重增加和/或胰岛素抵抗的精神病患者,二甲双胍是否能有效改善抗精神病药物引起的血脂异常。因此,作者设计此项研究,以探究二甲双胍治疗抗精神病药物诱导的血脂异常的疗效,以及确定胰岛素抵抗在二甲双胍治疗相关精神分裂症患者血脂谱变化中的作用。

1 对象与方法

1.1 研究设计和数据来源

本研究数据来源于两项双盲、随机、安慰剂的对照研究。研究一是观察二甲双胍治疗抗精神病药物所致血脂异常的疗效,研究二是观察二甲双胍治疗抗精神病药物引起闭经和体重增加的疗效。研究一的数据未曾发表,研究二的部分数据已经发表^[15]。最后201例数据纳入分析,其中研究一162例,研究二39例。研究一和研究二都是研究二甲双胍与抗精神病药引起代谢异常的改变,两个研究的设计类似,其研究人群、干预方法及有关代谢血生物化学

(以下简称生化)的观测指标基本一致,因此将两部分有关代谢指标的数据合并分析。

1.2 对象

研究一纳入了162例年龄在18~40岁的符合“精神疾病诊断和统计手册”第4版(Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders IV, DSM-IV)诊断标准的首发精神分裂症患者。研究一的人组标准:1)使用氯氮平、奥氮平、利培酮或舒必利4种药物中的1种治疗后1年内出现血脂的异常;2)入组前12个月内出院或首次在门诊就诊,并且记录了其血脂、体重、抗精神病药物的使用情况;3)服用单一抗精神病药物,在过去3个月内药物剂量变化不超过25%。根据中国血脂异常指南:正常血脂定义为总胆固醇 $< 5.18 \text{ mmol/L}$ (200 mg/dL);三酰甘油 $< 1.70 \text{ mmol/L}$ (150 mg/dL);HDL-C $\geq 1.04 \text{ mmol/L}$ (40 mg/dL)和LDL-C $< 3.37 \text{ mmol/L}$ (130 mg/dL)。一旦患者的血脂超出了4项的阈值,所有参与者在研究期间必须在父母或其他成年监护人的照顾下每天监测和记录药物的摄入量,以确保用药依从性。排除标准:有肝肾功能损害,心血管疾病或糖尿病;怀孕或哺乳期;合并其他精神障碍的诊断。研究二的纳入和排除标准及研究方案和研究一类似,主要的差异在于研究一主要纳入的受试者是抗精神病药引起血脂异常的首发精神分裂症患者,而研究二主要纳入的受试者是抗精神病药物引起闭经的女性首发精神分裂症患者。除此之外,两项研究在其他的入组标准和代谢有关的血清化学标志物的测量方面是相同的。因此,将研究二出现血脂异常的患者有关代谢指标纳入研究一进行共同分析,并对所有使用二甲双胍的入组者继续24周的随访。

1.3 药物干预及分组

入组对象被随机分配接受二甲双胍($1\ 000 \text{ mg/d}$) (二甲双胍组)或安慰剂(安慰剂组)治疗6个月。二甲双胍的剂量是基于中国糖尿病血脂异常患者的安全性和有效性而设定的。在前3 d,参与者每天2次服用 250 mg 二甲双胍或安慰剂,午餐和晚餐后各服用1次。从第4天开始,剂量增至 500 mg/次 。在整个研究过程中,患者服用的抗精神病药物剂量与在进入研究之前保持相同。在研究期间,根据需要,只允许加用苯海索改善椎体外系不良反应及劳拉西泮改善睡眠及激越状态。如果在研究过程中,受试者精神症状出现波动或复发,需要加量或换药,会根据患者病情调整治疗方案,但该受试者不再纳入研究。每次随访对用药的依从性被定义为服用该时期研究药物剂量达到80%以上。如果被试的依从性较差,医

师会就服药的重要性对患者及照顾者进行劝告。如果依从性仍然不高,该患者则不再纳入研究。研究共纳入了201例患者,其中二甲双胍组103例,安慰剂组98例。其中1例二甲双胍组和10例安慰剂组患者因随访失败和换药而脱落。因此,总共有190例患者完成研究(脱落率为5.24%)。

1.4 代谢指标的测量

患者在基线、治疗第12周、24周分别测量LDL-C水平或LDL-C $\geq 3.37 \text{ mmol/L}$ (130 mg/dL)的患者百分比。其次测量空腹三酰甘油,总胆固醇,HDL-C,胰岛素和血糖水平,胰岛素抵抗指数(胰岛素抵抗指数=空腹胰岛素 \times 空腹血糖/22.5),体重和体重指数(body mass index, BMI)(BMI=体重/身高²)。并且用阳性和阴性症状量表(Positive and Negative Syndrome Scale, PANSS)以及紧急症状量表来评估患者的症状及治疗的不良反应。PANSS在基线及24周时进行评估。通过Boehringer Mannheim/Hitachi 714自动化学分析仪(日本东京日立公司)的酶程序测定脂质、葡萄糖和乳酸水平,并进行肝功能和肾功能测试。用固相放射免疫测定法测量血清胰岛素水平。

1.5 统计学处理

单变量描述性分析观察基线的人口统计学和代谢测量的差异。 χ^2 检验用于检测分类变量,并使用 t 检验和一般线性模型对连续变量进行分析,并对相关协变量进行调整。通过一般线性混合模型进行组内时间效应分析,并对年龄、性别和病程控制进行时间模型分析,根据建模结果得到平均值的事后最小二乘估计。使用SAS 9.13软件进行统计分析,以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两项研究数据的人口统计学和基线结果的比较

基线的人口统计学和基线结果在两项研究中具有可比性(表1)。研究一中162名患者(81名女性和81名男性)和研究二中39名患者(39名女性)的平均年龄(分别为26.13和25.54岁)和病程(分别为8.64和9.28个月)的差异没有统计学意义(均 $P > 0.05$)。从已知数据可知:基线的BMI,空腹血糖,胰岛素,胰岛素抵抗指数,HDL-C,LDL-C差异未见统计学意义(均 $P > 0.05$);然而,两项研究的总胆固醇(分别为5.22和4.81 mmol/L)和三酰甘油(分别为2.40和1.79 mmol/L)差异均存在统计学意义(均 $P < 0.05$)。因此,研究被编码为一个二进制变量,在联合数据分析时作为一个控制变量。二甲双胍组和安慰剂组之间基线的人口

统计学和结果测量在单个研究和组合数据中均进行分析。精神分裂症患者使用抗精神病药物的情况：奥氮平为47.8%，利培酮为27.4%，氯氮平为14.3%，舒必利为10.4%，二甲双胍组与安慰剂组差异无统计学意义($P>0.05$)。研究一表明二甲双胍组(平均为5.69 mmol/L)和安慰剂组(平均为4.78 mmol/L)之间的总胆固醇差异存在统计学意义($P<0.0001$)；而研究二表明，二甲双胍组和安慰剂组之间的体重、HDL-C和

三酰甘油差异均存在统计学意义(均 $P<0.05$)。结合研究一和研究二两组数据，只有总胆固醇仍然存在差异，并且差异变小。二甲双胍组总胆固醇平均值为5.41 mmol/L，大于血脂异常(5.18 mmol/L)的界限值，高于安慰剂组的4.86 mmol/L。血脂异常百分比在二甲双胍组和安慰剂组之间，以及在两项研究之间的测量结果是不同的，但差异在综合数据中集中减少(表2)。

表1 人口统计学及代谢指标

Table 1 Summary of demographics and metabolic indexes

指标	研究一($n=162$)			研究二($n=39$)			P
	中位数	均值	标准差	中位数	均值	标准差	
年龄/岁	25.00	26.10	4.66	25.00	25.54	4.37	0.2275
病程*/月	8.50	8.64	2.58	10.00	9.28	2.67	0.0936
体重/kg	65.00	65.33	6.05	65.00	64.49	4.69	0.1847
BMI/($\text{kg}\cdot\text{m}^{-2}$)	24.45	24.72	1.26	24.45	24.59	1.21	0.9346
空腹血糖/($\text{mmol}\cdot\text{L}^{-1}$)	5.23	5.29	0.42	5.22	5.31	0.38	0.9924
胰岛素/($\text{mU}\cdot\text{L}^{-1}$)	25.37	27.07	7.87	21.03	24.89	7.95	0.6826
胰岛素抵抗指数	5.80	6.41	2.19	4.88	5.97	2.33	0.4206
HDL-C/($\text{mmol}\cdot\text{L}^{-1}$)	0.98	0.92	0.28	1.07	1.01	0.24	0.0535
LDL-C/($\text{mmol}\cdot\text{L}^{-1}$)	3.12	3.60	1.50	3.45	3.55	1.41	0.3272
总胆固醇/($\text{mmol}\cdot\text{L}^{-1}$)	5.04	5.22	1.58	4.84	4.81	1.47	0.0001
三酰甘油/($\text{mmol}\cdot\text{L}^{-1}$)	2.03	2.40	1.04	1.69	1.79	0.93	0.0286
PANSS/分	48.00	47.27	8.13	48.00	47.46	6.74	0.9018

*从首次出现症状直到入组时的时间

表2 基线期二甲双胍组和安慰剂组的血脂异常情况

Table 2 Dyslipidemia defined by each single outcome measurement at baseline in the metformin group and the placebo group

项目	二甲双胍组		安慰剂组		χ^2	P
	例数	率/%	例数	率/%		
研究一	78		84			
总胆固醇(≥ 5.18 mmol/L)	51	65.40	25	29.80	20.61	<0.0001
三酰甘油(≥ 1.70 mmol/L)	73	93.60	61	72.60	12.44	0.0004
HDL-C(<1.04 mmol/L)	52	66.70	53	63.10	0.23	0.6343
LDL-C(≥ 3.37 mmol/L)	38	48.70	39	46.40	0.09	0.7706
研究二	25		14			
总胆固醇(≥ 5.18 mmol/L)	6	24.00	8	57.10	4.28	0.0385
三酰甘油(≥ 1.70 mmol/L)	10	40.00	9	64.30	2.12	0.1455
HDL-C(<1.04 mmol/L)	7	28.00	8	57.10	3.22	0.0727
LDL-C(≥ 3.37 mmol/L)	15	60.00	7	50.00	0.37	0.5458
研究一+研究二	103		98			
总胆固醇(≥ 5.18 mmol/L)	57	55.30	33	33.70	9.53	0.0020
三酰甘油(≥ 1.70 mmol/L)	83	80.60	70	71.40	2.32	0.1281
HDL-C(<1.04 mmol/L)	59	57.30	61	62.20	0.51	0.4733
LDL-C(≥ 3.37 mmol/L)	53	51.50	46	46.90	0.41	0.5219

2.2 组间的趋势和治疗效果

表3显示了研究一和研究二的组合数据中，二甲

双胍组和安慰剂组治疗期间的所有测量结果的平均值。共有201例患者，其中103例使用二甲双胍治疗，

98例使用安慰剂。其中1例二甲双胍组和10例安慰剂组病人因随访失败而脱落。根据患者及其护理人员报告, 两组中有86%~100%的患者服用了超过规定剂量80%的药物。描述性分析显示两项研究具有不同的趋势。随着时间的推移, 二甲双胍组精神分裂症患者的胰岛素和脂质水平呈下降趋势, 服药后胰岛素水平从基线时的26.15 mU/L下降到24周时的22.72 mU/L ($P<0.01$), 胰岛素抵抗指数从6.31下降到5.45 ($P<0.01$), LDL-C从3.69 mmol/L下降到3.02 mmol/L ($P<0.01$), 总胆固醇从5.41 mmol/L下降到4.86 mmol/L ($P<0.01$)。相比之下, 安慰剂组精神分裂症患者的体重、BMI和总胆固醇有增加的趋势(均 $P<0.01$)。

与安慰剂组相比, 在对性别、年龄、病程、用药类型和研究队列进行校正后, 二甲双胍组胰岛素水平显著降低。使用治疗和时间相互作用的一般线性混合模型的数据分析显示, 二甲双胍对胰岛素水平的治疗效果随着时间显著改变(表4)。二甲双胍组精神分裂症患者体重, BMI, 胰岛素和胰岛素抵抗指数都存在降低的趋势。在基线时, 二甲双胍组和安慰剂组之间所有这些测量结果没有差异。二甲双胍治疗对体重平均差异有显著影响 ($P<0.01$), BMI差值从 -0.33 kg/m^2 降低到 -0.89 kg/m^2 ($P<0.01$), 胰岛素差值从 -1.59 mU/L 降低到 -7.51 mU/L ($P<0.01$), 胰岛素抵抗指数差值从 -0.23 降低到 -1.64 ($P<0.01$)。有趣

的是, 这些效应出现在第12周, 并在第24周进一步持续。然而, 二甲双胍治疗对空腹血糖没有显著影响 ($P>0.05$), 同时对降低血脂异常有显著作用。二甲双胍组和安慰剂组之间LDL-C的平均差异从基线时的0.16 mmol/L变为第24周末时的 -0.86 mmol/L , 下降了1.02 mmol/L ($P<0.01$); 总胆固醇平均差异为0.70~0.49 mmol/L, 下降了1.19 mmol/L ($P<0.01$); 三酰甘油为0.11~0.37 mmol/L, 下降了0.48 mmol/L ($P<0.05$)。相反, HDL-C的平均差异从基线时的0.05 mmol/L增加到24周时的0.14 mmol/L ($P<0.05$)。值得注意的是, 除HDL-C以外, 所有这些对脂质水平的治疗效果直到第24周结束时才出现。

以LDL-C测定的血脂异常为二元结果, 总体治疗效果在完成试验的190例患者(二甲双胍组99例和安慰剂组91例)中仍然显著。在试验结束时, 二甲双胍组只有25.3%(25/99)的患者在试验中具有由LDL-C定义的血脂异常 ($\geq 3.37 \text{ mmol/L}$ 或 130 mg/dL), 而安慰剂组为64.8%(59/91) ($\chi^2=30.12$, $df=1$, $P<0.01$)。对于LDL-C水平低的患者, 二甲双胍组中有64.0%(32/50)的患者LDL-C恢复到正常水平以下, 而安慰剂组中有23.3%(10/43) ($\chi^2=15.49$, $df=1$, $P<0.01$)。相比之下, 安慰剂组基线时LDL-C正常的患者中54.2%(26/48)的患者LDL-C水平约升高至 3.37 mmol/L (130 mg/dL), 二甲双胍组为4.3%(7/49) ($\chi^2=17.18$, $df=1$, $P<0.01$)。

表3 研究一和研究二合并的基线、第12周和第24周二甲双胍与安慰剂组之间结果的描述性统计

Table 3 Descriptive statistics of outcome measures at baseline, Week 12 and Week 24 between the metformin group and the placebo group in combined Study 1 and Study 2

指标	基线			12周			24周			P^*
	例数	均值	标准差	例数	均值	标准差	例数	均值	标准差	
体重/kg										
二甲双胍组	103	64.78	6.10	102	64.21	6.45	99	63.56	7.65	0.0164
安慰剂组	98	65.57	5.50	95	65.78	5.19	91	65.71	5.18	0.0028
BMI/($\text{kg}\cdot\text{m}^{-2}$)										
二甲双胍组	103	25.57	1.29	102	24.39	1.61	99	24.12	2.21	0.0504
安慰剂组	98	24.83	1.19	95	24.94	1.19	91	24.95	1.15	0.0015
空腹血糖/($\text{mmol}\cdot\text{L}^{-1}$)										
二甲双胍组	103	5.32	0.42	102	5.39	0.46	99	5.41	0.40	0.3119
安慰剂组	98	5.27	0.41	95	5.34	0.40	91	5.25	0.39	0.1802
胰岛素/($\text{mU}\cdot\text{L}^{-1}$)										
二甲双胍组	103	26.15	8.09	102	24.24	6.78	99	22.72	6.79	<0.0001
安慰剂组	98	27.17	7.72	95	29.56	9.15	91	29.56	8.04	0.0218
胰岛素抵抗指数										
二甲双胍组	103	6.31	2.45	102	5.80	1.66	99	5.45	1.62	<0.0001
安慰剂组	98	6.40	2.05	95	7.04	2.32	91	6.92	2.02	0.0203
HDL-C/($\text{mmol}\cdot\text{L}^{-1}$)										
二甲双胍组	103	0.97	0.26	102	0.98	0.22	99	0.99	0.20	0.5367
安慰剂组	98	0.90	0.29	95	0.85	0.33	91	0.83	0.28	0.1041

表3(续)

指标	基线			12周			24周			P*
	例数	均值	标准差	例数	均值	标准差	例数	均值	标准差	
LDL-C/(mmol·L ⁻¹)										
二甲双胍组	103	3.69	1.52	102	3.48	1.24	99	3.02	0.81	<0.0001
安慰剂组	98	3.50	1.43	95	3.65	1.38	91	3.89	1.24	0.0185
总胆固醇/(mmol·L ⁻¹)										
二甲双胍组	103	5.41	1.57	102	5.10	1.19	99	4.86	0.99	<0.0001
安慰剂组	98	4.86	1.51	95	4.92	1.68	91	5.51	1.57	0.0004
三酰甘油/(mmol·L ⁻¹)										
二甲双胍组	103	2.31	1.02	102	2.25	0.83	99	2.10	0.79	0.1238
安慰剂组	98	2.25	1.08	95	2.37	0.95	91	2.51	1.09	0.2149

*用于检验治疗组和安慰剂随时间的变化，同时使用一般线性混合模型调整年龄、疾病持续时间和药物类型

表4 控制年龄、病程、性别和药物类型后研究一和研究二中二甲双胍对体重、胰岛素等代谢结果的治疗效果的一般线性混合模型

Table 4 Estimates of treatment effect of metformin on weight, insulin and outcome measures in Study 1 and Study 2 from general linear mixed model while controlling for age, duration of illness, gender and type of medication

指标	估计值	SE	DF	t	Pr> t	P
体重/kg						
基线	-0.6027	0.7040	233	-0.86	0.3928	0.0007
12周	-1.5674	0.7061	235	-2.22	0.0274	
24周	-2.0836	0.7084	238	-2.94	0.0036	
BMI/(kg·m ⁻²)						
基线	-0.3286	0.2149	270	-1.53	0.1274	0.0016
12周	-0.6579	0.2159	274	-3.05	0.0025	
24周	-0.8919	0.7084	279	-4.11	<0.0001	
空腹血糖/(mmol·L ⁻¹)						
基线	0.0470	0.0599	564	0.78	0.4332	0.3253
12周	0.0452	0.0605	564	0.75	0.4554	
24周	0.1536	0.0614	565	2.50	0.0126	
胰岛素/(mU·L ⁻¹)						
基线	-1.5858	1.1202	385	-1.42	0.1577	<0.0001
12周	-5.9613	1.1294	390	-5.28	<0.0001	
24周	-7.5097	1.1404	398	-6.59	<0.0001	
胰岛素抵抗指数						
基线	-0.2283	0.2955	390	-0.77	0.4401	<0.0001
12周	-1.4050	0.2979	395	-4.72	<0.0001	
24周	-1.6424	0.3009	403	-5.46	<0.0001	
HDL-C/(mmol·L ⁻¹)						
基线	0.0492	0.0387	339	1.27	0.2041	0.0364
12周	0.1114	0.0390	345	2.86	0.0045	
24周	0.1405	0.0393	352	3.58	0.0004	
LDL-C/(mmol·L ⁻¹)						
基线	0.1633	0.1786	312	0.91	0.3611	<0.0001
12周	-0.1869	0.1797	317	-1.04	0.2991	
24周	-0.8646	0.1810	323	-4.78	<0.0001	
总胆固醇/(mmol·L ⁻¹)						
基线	0.7005	0.1991	370	3.52	0.0005	<0.0001
12周	0.3588	0.2007	375	1.79	0.0746	
24周	-0.4914	0.2026	383	-2.43	0.0157	

表4(续)

指标	估计值	SE	DF	<i>t</i>	Pr> <i>t</i>	<i>P</i>
三酰甘油/(mmol.L-1)						
基线	0.1097	0.1388	474	0.79	0.4299	0.0158
12周	-0.0800	0.1401	478	-0.57	0.5684	
24周	-0.3656	0.1418	484	-2.58	0.0102	

DF: 自由度; Pr: 未考虑时间效应的*P*值

2.3 胰岛素抵抗对二甲双胍治疗效果的影响

基线期测量结果的相关性分析显示: 体重、BMI、空腹血糖、胰岛素和胰岛素抵抗指数呈中度相关性, 并聚集在一起(均 $r>0.30$)。LDL-C和总胆固醇是相关的($r=0.54$), 但HDL-C和三酰甘油似乎独立于其他测量结果。胰岛素抵抗对二甲双胍治疗后血脂异常的改善几乎没有影响(表5)。当在多元线性回归中纳入胰岛素抵抗作为协变量时, 二甲双胍治疗

仍对LDL-C($P<0.01$), 总胆固醇($P<0.01$)和三酰甘油($P<0.05$)有显著影响。当按性别进行分层分析时, 发现二甲双胍治疗在男性中对LDL-C($P<0.01$)、总胆固醇($P<0.01$)和三酰甘油($P<0.01$)均有显著影响, 在女性中仅观察到对LDL-C($P<0.01$)和总胆固醇($P<0.01$)的显著影响, 这在男性和女性之间基本一致。因果分析显示二甲双胍治疗效果仅在第24周出现。

表5 在联合数据中控制胰岛素抵抗后二甲双胍对血脂异常的治疗效果

Table 5 Merformin treatment effect on dyslipidemia after controlling for level of insulin resistance index in the combined data

指标	总数			<i>P</i>	男性			<i>P</i>	女性			<i>P</i>
	估计值	<i>t</i>	Pr> <i>t</i>		估计值	<i>t</i>	Pr> <i>t</i>		估计值	<i>t</i>	Pr> <i>t</i>	
HDL-C												
基线	0.0463	1.20	0.2320	0.1325	0.0418	0.85	0.3984	0.3789	0.0515	0.82	0.4107	0.2389
12周	0.0932	2.35	0.0191		0.0707	1.40	0.1629		0.1400	2.18	0.0304	
24周	0.1192	2.97	0.0032		0.0997	1.97	0.0502		0.1604	2.40	0.0177	
LDL-C												
基线	0.1714	0.96	0.3403	<0.0001	-0.0130	-0.05	0.9579	<0.0001	0.5128	2.01	0.0468	<0.0001
12周	-0.1372	-0.75	0.4545		-0.1310	-0.52	0.6028		-0.0671	-0.26	0.7981	
24周	-0.8059	-4.34	<0.0001		-0.8969	-3.57	0.0005		-0.6805	-2.50	0.0135	
总胆固醇												
基线	0.7050	3.53	0.0005	<0.0001	0.7648	2.90	0.0041	<0.0001	0.6929	2.23	0.0269	0.0014
12周	0.3868	1.89	0.0598		0.3381	1.25	0.2121		0.3953	1.24	0.2169	
24周	-0.4585	-0.20	0.0281		-0.4225	-1.57	0.1171		-0.5923	-1.77	0.0780	
三酰甘油												
基线	0.1105	0.79	0.4273	0.0191	0.2382	1.30	0.1951	0.0027	-0.0708	-0.33	0.7380	0.0775
12周	-0.0752	-0.53	0.5997		-0.3887	-1.79	0.0743		0.2574	1.18	0.2388	
24周	-0.3600	-2.47	0.0139		-0.4118	-2.17	0.0306		-0.3721	-1.62	0.1062	

Pr: 未考虑时间效应的*P*值

3 讨论

本项研究是第一个研究首发精神分裂症患者中二甲双胍治疗抗精神病药物引起的血脂异常的临床试验。经过24周的试验, 发现二甲双胍治疗能显著改善血液中LDL-C, HDL-C, 总胆固醇和三酰甘油等脂类水平; 同时能控制体重增加, 调节胰岛素水平并能改善胰岛素抵抗, 这点与以往的研究^[7, 16]一致。上述二甲双胍对胰岛素和脂质的作用是以时间依赖的

方式进行的, 并且脂质分布的改善至少部分地独立于胰岛素抵抗的降低。

本研究发现: 二甲双胍治疗可以降低抗精神病药物引起的LDL-C水平的升高, 这与先前在糖尿病患者^[17]、精神分裂症患者^[18]中的研究结果一致。动物研究^[19]同样殊途同归。最近, Xu等^[20]通过一个大型的队列研究探讨了二甲双胍对2型糖尿病患者代谢产物谱和LDL-C的影响, 发现较低浓度的3种代谢物都与血样中的LDL-C有关。然而, 在一项多中心、

双盲、安慰剂对照的实验中，使用二甲双胍来减少接受奥氮平治疗的精神分裂症或双相情感障碍患者的体重增加，Baptista等^[21]报道了二甲双胍可以使体重增加，但不能改善脂质状况。然而，这种不一致性可能是由于多种因素造成的，例如多中心研究设计、较短的治疗周期(12周)和患者的异质性等。

二甲双胍治疗对降低胰岛素或胰岛素抵抗和血脂异常的作用按时间的先后顺序而发生，胰岛素水平的降低及胰岛素抵抗的改善先于血脂异常的改善。二甲双胍治疗对体重增加和胰岛素抵抗的影响在第12周显著，对于HDL-C也是如此。然而，其对脂质如LDL-C，总胆固醇和三酰甘油的作用直到24周试验结束才出现。这表明二甲双胍治疗对LDL-C，总胆固醇和三酰甘油的治疗效果出现在降低的胰岛素抵抗之后。有证据^[22]表明在未接受降脂治疗的高危血管患者中，高胰岛素抵抗与增加的胆固醇合成和吸收减少有关。这在一定程度上解释了为何胰岛素抵抗和血脂异常都被认为是心血管疾病的危险因素^[23]。本研究中二甲双胍能改善抗精神病药物治疗的精神分裂症患者的胰岛素抵抗和血脂水平，为降低胰岛素抵抗与改善血脂水平之间的因果关系提供了证据。

但二甲双胍治疗改善精神分裂症患者血脂状况的证据在一定程度上与胰岛素抵抗无关。尽管已知二甲双胍治疗影响胰岛素抵抗，但在回归模型中控制胰岛素抵抗指数之后，二甲双胍治疗仍然对降低LDL-C，总胆固醇和三酰甘油水平有显著作用，胰岛素抵抗指数的升高与胆固醇前体合成的增加和标志物的吸收减少有关^[22]。相反，二甲双胍治疗对改善HDL-C的作用是通过胰岛素抵抗介导的，因为在控制胰岛素抵抗指数后，治疗效果不再显著。在4项脂质测量中，HDL-C是独立于LDL-C，总胆固醇和三酰甘油的，但本研究并没有观察到二甲双胍对空腹血糖的治疗效果。本研究显示降低的胰岛素抵抗能够解释HDL-C的改善，但不能完全解释其对其他脂质(如LDL-C，总胆固醇和三酰甘油)的影响。二甲双胍作用的分子机制出现与其激活能量传感器AMP激活的蛋白激酶有关^[24-25]。二甲双胍主要通过有机阳离子转运蛋白1转运进入肝细胞，抑制线粒体呼吸链(复合物I)，然后导致细胞能量利用度下降。机体随即通过减少能源消耗来平衡能量供应的减少，特别是肝葡萄糖的生成减少。究其机制，这是通过信号转导和代谢流效应介导的：首先，ATP的减少和AMP浓度的增加可直接抑制葡萄糖的合成；其次，增加的AMP水平起着关键的信号传递作用，能够抑制环腺苷3',5'-单磷酸蛋白激酶A和果糖-1, 6-二磷酸酶(fructose-1, 6-bisphosphatase, FBPase)，但可激活AMP激活的蛋

白激酶。结果，环腺苷3',5'-单磷酸酯蛋白激酶A和FBPase的抑制导致葡萄糖生成的减少；而AMP活化的蛋白激酶的激活导致脂质和胆固醇合成的降低^[24]。这一机制可以解释为何二甲双胍治疗可以减轻胰岛素抵抗和脂质水平的改变。最近对基因组学和代谢组学数据的分析表明：在用二甲双胍治疗的2型糖尿病患者中，酰基-烷基磷脂酰胆碱的水平一贯较低，并且它们也均与血液中降低的LDL-C水平有关。这种代谢产物的变异与包括脂肪酸去饱和酶1(fatty acid desaturase1, FADS1)和FADS2在内的17个基因的遗传变异显著相关，这些基因受AMP激活的蛋白激酶控制^[20]。

本研究的不足如下：首先，这项研究纳入了接受4种不同的抗精神病药物治疗的精神分裂症患者，包括氯氮平、奥氮平、利培酮和舒必利。以往的研究^[26]表明：不同类型的药物对总胆固醇、三酰甘油和催乳素的水平可产生不同程度的影响。而由于本研究中样本量较小，因此无法评估药物的这种效应。其次，没有监测催乳素的水平，催乳素水平升高是抗精神病药物引起的不良反应之一^[27]，多巴胺可抑制催乳素的合成与释放，而大多数典型和非典型的抗精神病药物可阻断多巴胺D2受体，产生多巴胺拮抗作用而降低对催乳素的抑制^[28]，从而导致血浆中催乳素水平升高。最后，本研究没有探讨抗精神病药和二甲双胍之间的药代动力学相互作用，也没有监测药物的清除。然而，二甲双胍不太可能与抗精神病药物有相互作用，因为它不被代谢，也不会抑制其他药物的代谢。此外，有证据^[29]表明利培酮代谢缓慢可能对症状有更好的治疗反应。因此，药物清除的速率可能会影响抗精神病药物的反应。总之，尽管有上述限制，本项研究已经清楚地表明，在抗精神病药物治疗的同时合用二甲双胍是减轻精神分裂症患者抗精神病药所致血脂异常的潜在治疗方法。

利益冲突声明：作者声称无任何利益冲突。

参考文献

- [1] Ruzanna ZZ, Ong LY, Cheah YC, et al. The association between dyslipidaemia and types of antipsychotic medications among patients with chronic schizophrenia[J]. *Med J Malaysia*, 2012, 67(1): 39-44.
- [2] Casey DE. Metabolic issues and cardiovascular disease in patients with psychiatric disorders[J]. *Am J Med*, 2005, 118(Suppl 2): 15S-22S.
- [3] Haddad C, Hallit S, Salameh P, et al. Coronary heart disease risk in

- patients with schizophrenia: a Lebanese cross-sectional study[J]. *J Comorb*, 2017, 7(1): 79-88.
- [4] Jarcho JA, Keaney JJ. Proof that lower is better—LDL cholesterol and IMPROVE-IT[J]. *N Engl J Med*, 2015, 372(25): 2448-2450.
- [5] Hu DY. New guidelines and evidence for the prevention and treatment of dyslipidemia and atherosclerotic cardiovascular disease in China[J]. *Chronic Dis Transtmed*, 2016, 44(10): 826-827.
- [6] Izkhakov E, Meltzer E, Rubinstein A. Pathogenesis and management of diabetic dyslipidemia[J]. *Treat Endocrinol*, 2003, 2(4): 231-245.
- [7] Wu R, Zhao J, Jin H, et al. Lifestyle intervention and metformin for treatment of antipsychotic-induced weight gain—A randomized controlled trial[J]. *JAMA*, 2008, 299(2): 185-193.
- [8] Wu RR, Zhao JP, Guo XF, et al. Metformin addition attenuates olanzapine-induced weight gain in drug-naive first-episode schizophrenia patients: a double-blind, placebo-controlled study[J]. *Am J Psychiatry*, 2008, 165(3): 352-358.
- [9] Ewang-Emukowhate M, Perera D, Wierzbicki AS. Dyslipidaemia related to insulin resistance and cardiovascular disease in South Asian and West African populations[J]. *Curr Pharm Des*, 2014, 20(40): 6270-6275.
- [10] Soleimani M. Insulin resistance and hypertension: new insights[J]. *Kidney Int*, 2015, 87(3): 497-499.
- [11] Bornfeldt KE, Tabas I. Insulin resistance, hyperglycemia, and atherosclerosis[J]. *Cell Metab*, 2011, 14(5): 575-585.
- [12] Avramoglu RK, Basciano H, Adeli K. Lipid and lipoprotein dysregulation in insulin resistant states[J]. *Clin Chim Acta*, 2006, 368(1/2): 1-19.
- [13] Toth PP. Insulin resistance, small LDL particles, and risk for atherosclerotic disease[J]. *Curr Vasc Pharmacol*, 2014, 12(4): 653.
- [14] Adeneye AA, Agbaje EO, Olagunju JA. Metformin: an effective attenuator of risperidone-induced insulin resistance hyperglycemia and dyslipidemia in rats[J]. *Indian J Exp Biol*, 2011, 49(5): 332.
- [15] Wu RR, Jin H, Gao K, et al. Metformin for treatment of antipsychotic-induced amenorrhea and weight gain in women with first-episode schizophrenia: A double-blind, randomized, placebo-controlled study[J]. *Am J Psychiatry*, 2012, 169(8): 813-821.
- [16] Wu R, Zhao J, Liu Z, et al. Effects of typical and atypical antipsychotics on glucose-insulin homeostasis and lipid metabolism in first-episode schizophrenia[J]. *Psychopharmacology*, 2006, 186(4): 572-578.
- [17] Mullugeta Y, Chawla R, Kebede T, et al. Dyslipidemia associated with poor glycemic control in Type 2 diabetes mellitus and the protective effect of metformin supplementation[J]. *Indian J Clin Biochem*, 2012, 27(4): 363-369.
- [18] Carrizo E, Fernández V, Connell L, et al. Extended release metformin for metabolic control assistance during prolonged clozapine administration: A 14 week, double-blind, parallel group, placebo-controlled study[J]. *Schizophr Res*, 2009, 113(1): 19-26.
- [19] Adeneye AA, Agbaje EO, Olagunju JA. Metformin: an effective attenuator of risperidone-induced insulin resistance hyperglycemia and dyslipidemia in rats[J]. *Indian J Exp Biol*, 2011, 49(5): 332-338.
- [20] Xu T. Effects of metformin on metabolite profiles and LDL cholesterol in patients with Type 2 diabetes[J]. *Diabetes care*, 2015, 38(10): 1858-1867.
- [21] Baptista T, Rangel N, Fernández V, et al. Metformin as an adjunctive treatment to control body weight and metabolic dysfunction during olanzapine administration: A multicentric, double-blind, placebo-controlled trial[J]. *Schizophr Res*, 2007, 93(1/3): 99-108.
- [22] Hoening MR, Sellke FW. Insulin resistance is associated with increased cholesterol synthesis, decreased cholesterol absorption and enhanced lipid response to statin therapy[J]. *Atherosclerosis*, 2010, 211(1): 260-265.
- [23] Ginsberg HN. Risk factors common to insulin resistance and atherosclerosis explain why diabetes is a cardiovascular disease[J]. *Am J Manag Care*, 2002, (Suppl): 3-5.
- [24] Rena G, Pearson ER, Sakamoto K. Molecular mechanism of action of metformin: old or new insights?[J]. *Diabetologia*, 2013, 56(9): 1898-1906.
- [25] Shu Y, Sheardown SA, Brown C, et al. Effect of genetic variation in the organic cation transporter 1 (OCT1) on metformin action[J]. *J Clin Invest*, 2007, 117(5): 1422-1431.
- [26] Lieberman JA, Stroup TS, Mcevoy JP, et al. Effectiveness of antipsychotic drugs in patients with chronic schizophrenia[J]. *N Engl J Med*, 2005, 353(12): 1209-1223.
- [27] Henderson DC, Doraiswamy PM. Prolactin-related and metabolic adverse effects of atypical antipsychotic agents[J]. *J Clin Psychiatry*, 2008, 69(Suppl 1): 32-44.
- [28] Bargiota SI, Bonotis KS, Messinis IE, et al. The effects of antipsychotics on prolactin levels and women's menstruation[J]. *Schizophr Res Treatment*, 2013, 2013: 502697.
- [29] Heide J. Differential response to risperidone in schizophrenia patients by KCNH2 genotype and drug metabolizer status[J]. *Am J Psychiatry*, 2016, 173(1): 53-59.

(本文编辑 傅希文)

本文引用: 杨叶, 王肖依, 康冬禹, 龙雨君, 欧建君, 郭文斌, 赵靖平, 吴仁容. 二甲双胍治疗抗精神病药物引起的血脂异常: 两项随机、安慰剂的对照研究[J]. 中南大学学报(医学版), 2019, 44(10): 1128-1136. DOI:10.11817/j.issn.1672-7347.2019.180379

Cite this article as: YANG Ye, WANG Xiaoyi, KANG Dongyu, LONG Yujun, OU Jianjun, GUO Wenbin, ZHAO Jingping, WU Renrong. Metformin treatment of antipsychotic-induced dyslipidemia: analysis of two randomized, placebo-controlled trials[J]. *Journal of Central South University. Medical Science*, 2019, 44(10): 1128-1136. DOI:10.11817/j.issn.1672-7347.2019.180379