

网络出版时间: 2020/5/29 13:04 网络出版地址: http://kns.cnki.net/kcms/detail/34.1065.r.20200527.1643.025.html

精神分裂症患者血浆食欲素 A、瘦素水平与肥胖的相关性分析

刘志伟^{1,2}, 夏磊^{1,2}, 张雨龙^{1,2}, 王娟^{1,2}, 李文正³, 姚献虎⁴, 刘寰忠^{1,2}

摘要 目的 探讨精神分裂症住院患者血浆食欲素 A 及瘦素水平与肥胖的相关性。方法 纳入符合 ICD-10 精神分裂症诊断标准的 322 例患者,使用阳性和阴性症状量表(30 个条目)(PANSS-30)评估患者的临床症状,采用 ELISA 法测定患者空腹食欲素 A 和瘦素浓度。采用 SPSS 16.0 进行数据分析。结果 肥胖组患者食欲素 A 及瘦素水平高于非肥胖组($P=0.012$, $P<0.001$),差异有统计学意义。而且肥胖组 BMI 与食欲素 A ($r=0.22$, $P<0.001$)、瘦素 ($r=0.57$, $P<0.001$)、三酰甘油(TG) ($r=0.41$, $P<0.001$)及低密度脂蛋白(LDL-C) ($r=0.17$, $P=0.002$)水平呈正相关,与高密度脂蛋白(HDL-C) ($r=-0.23$, $P<0.001$)呈负相关。二分类 Logistic 回归分析表明,高水平的瘦素($OR=1.532$, 95% CI : 1.260~1.846, $P<0.001$)、食欲素 A ($OR=1.271$, 95% CI : 1.026~1.575, $P=0.028$)及 TG ($OR=1.253$, 95% CI : 1.029~1.525, $P=0.025$)是精神分裂症患者发生肥胖的危险因素,而较高水平的 HDL-C ($OR=0.207$, 95% CI : 0.058~0.739, $P=0.015$)是肥胖发生的保护性因素。结论 高水平的食欲素 A、瘦素与 TG 可能是精神分裂症住院患者发生肥胖的危险因素。

关键词 精神分裂症;肥胖;食欲素 A;瘦素;三酰甘油
中图分类号 R 749.3

文献标志码 A 文章编号 1000-1492(2020)06-0951-04
doi: 10.19405/j.cnki.issn1000-1492.2020.06.025

食欲素是一类神经肽类激素,包括食欲素 A 和食欲素 B^[1],前者参与机体的多种生理过程,如摄食行为、血糖及代谢稳态的调节等。有研究^[2]指出,食欲素 A 水平升高与患者体质指数(body mass index, BMI)的增加密切相关。其次,瘦素作为一种脂肪因子,具有降低食欲,增加能量消耗,增加交感神

经活动,促进葡萄糖利用等^[3]。以往文献^[4]报道,精神分裂症肥胖患者瘦素水平明显增高。临床上,精神分裂症患者伴发肥胖的发生率约高于一般人群 2~3 倍^[5],且肥胖的发生与心脑血管意外、代谢综合征及服药的依从性差等紧密相关。然而,目前国内关于精神分裂症患者食欲素 A、瘦素及肥胖之间联系的研究较少;因此,该研究通过测定患者血浆食欲素 A、瘦素水平,探讨二者与肥胖之间的关系。

1 材料与方法

1.1 病例资料 据文献^[5],精神分裂症人群肥胖患病率的估计值是 20%,容许误差选定为 5%;置信度设为 0.95,采用 PASS 11.0 软件计算得到需要调查的最小样本量 $n=264$;研究对象为 2018 年 5 月~12 月期间顺序入组的共 322 例住院患者,来源于安徽医科大学附属巢湖医院(98 例)、合肥市第四人民医院(151 例)和马鞍山第四人民医院(73 例)。纳入标准:① 年龄 18~75(45.01±11.75)岁,汉族;② 符合 ICD-10 精神分裂症诊断标准,由两名高年资精神科医师独立确诊;③ 患者本人或家属同意参加项目,并签署知情同意书。排除标准:① 严重神经系统疾病或精神发育迟滞的患者;② 重大躯体疾病或合并物质依赖;③ 妊娠或哺乳期女性。

该研究为横断面调查研究,经安徽医科大学附属医院伦理委员会批准(编号:201805-kyxm-03),并在中国临床试验注册中心注册(编号:ChiCTR1800017044)。

1.2 方法

1.2.1 资料采集与数据换算 采用系统编制的问卷调查表,收集性别、年龄、教育年限等社会人口学资料;从电子医疗系统记录患者病程、服药种类及剂量等临床资料,并咨询主管医师予以信息补充。测量身高及体质量时,患者着装轻便并脱鞋,误差分别不超过 ± 0.2 cm 和 ± 0.1 kg。BMI 计算公式: BMI (kg/m^2) = 体质量(kg) / 身高²(m^2),参考中国肥胖问题工作组推荐标准,以 BMI ≥ 28 kg/m^2 定义为肥胖。采用 WHO 推荐的 DDD 换算法,将抗精神病药物治疗剂量等价转换成氯丙嗪剂量^[6]。将服用氯

2020-03-27 接收

基金项目:国家自然科学基金(编号:81771449);安徽省重点研究和开发计划(编号:1804h08020263);安徽省转化医学研究院科研基金(编号:2017zhys17)

作者单位:¹ 安徽医科大学附属巢湖医院精神科,合肥 238000

² 安徽医科大学安徽省精神医学中心,合肥 238000

³ 合肥市第四人民医院,合肥 230022

⁴ 马鞍山市第四人民医院精神科,243000

作者简介:刘志伟,男,硕士研究生;

刘寰忠,男,副教授,博士生导师,责任作者,E-mail: huanzhongliu@ahmu.edu.cn

氮平/奥氮平的患者独立分组,其余未服用氯氮平/奥氮平任一种的患者定义为弱增重药物组。

1.2.2 血液样本采集及处理 在测量身高、体质量同日,上午6~8时采集患者空腹静脉血10 ml,使用2个5 ml EDTA抗凝管分装储存,由检验科一名专门的检验人员进行离心处理,立即检测空腹血糖、总胆固醇(total cholesterol, TC)、三酰甘油(triglyceride, TG)、高密度脂蛋白(high density lipoprotein, HDL-C)及低密度脂蛋白(low density lipoprotein, LDL-C)。同时分离血浆并编码,置-80℃冰箱留存待测。研究对象入组完毕后,采用ELISA法统一测定患者血浆食欲素A及瘦素浓度(试剂盒购于武汉Cusabio Biotechnology公司)。

1.2.3 临床量表评估 使用阳性和阴性症状量表(positive and negative syndrome scale, PANSS)评估研究对象的临床症状,采用PANSS五因子模型统分^[7],分别记录阳性因子、阴性因子、认知因子、抑郁因子及兴奋因子得分。经重复一致性评估培训4名评估人员PANSS评分组内相关系数为0.89。

1.3 统计学处理 使用SPSS16.0统计软件进行分析。如连续型变量符合正态分布,以 $\bar{x} \pm s$ 表示,采用两独立样本 t 检验比较两组均数,否则以中位数 $M(P_{25}, P_{75})$ 表示,采用Mann-Whitney U检验法;分类变量组间比较采用 χ^2 检验。使用协方差分析(ANCOVA)控制食欲素A或瘦素及其他相关变量,比较非肥胖组与肥胖组的瘦素或食欲素A水平差异。然后,采用Pearson相关分析BMI与正态分布变量之间的相关性,其他变量采用Spearman相关分析。进一步,以肥胖为因变量(赋值:无=0,有=1),以组间均数差异有统计学意义的变量作为自变量,使用二分类Logistic回归分析精神分裂症患者肥胖发生的影响因素。检验水准 $\alpha=0.05$ (双侧),以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 研究对象人口学资料与肥胖的发生率 本研究共纳入322例精神分裂症患者,其年龄为18~74(45.01±11.75)岁,发病年龄为10~54(25.96±8.25)岁,总病程为5~47(19.06±10.44)年。全部患者中肥胖的发生率为16.15%(52/322),其中男性患者肥胖率为12.44%(24/193),女性患者肥胖率为21.71%(28/129),男女患者肥胖率差异有统计学意义($\chi^2=4.907, P=0.027$)。此外,氯氮平/

奥氮平组与弱增重药物组肥胖率差异无统计学意义,且2组患者BMI、食欲素A及瘦素差异无统计学意义($P>0.05$)。见表1。

2.2 非肥胖组与肥胖组临床及生物学指标的比较 肥胖组患者的TC、TG、LDL-C、食欲素A及瘦素水平均高于非肥胖组患者;而HDL-C水平及阴性因子分低于非肥胖组($P<0.05$)。见表1。

2.3 食欲素A及瘦素与BMI的相关性全组分析 患者的BMI水平与性别、高水平的食欲素、瘦素、TC、TG及LDL-C和低水平的HDL-C相关。控制食欲素或瘦素及TC、TG、LDL-C及HDL-C等协变量,BMI与瘦素($r=0.39, P<0.001$)或食欲素A($r=0.15, P=0.008$)仍呈正相关。此外,食欲素A与瘦素呈较弱的相关关系($r=0.12, P=0.026$)。见表2。

2.4 肥胖发生的影响因素分析 二分类Logistic分析指出,高水平的瘦素、食欲素及TG是精神分裂症患者发生肥胖的危险因素,而较高水平的HDL-C是肥胖发生的保护性因素。见表3。

3 讨论

本研究显示,精神分裂症患者肥胖组食欲素A、瘦素水平高于非肥胖组,且二者与患者BMI呈正相关,与既往研究^[2]结果一致;然而,有研究^[8]指出食欲素A与患者BMI呈负相关,但其样本量很小($n=15$)。其次,荟萃分析指出BMI的增加与瘦素水平的升高相关^[9]。在精神分裂症研究中发现,瘦素水平与BMI及TC、TG呈正相关;且肥胖患者血浆瘦素浓度明显增高^[10]。此外,本研究显示肥胖组患者TC、TG及LDL-C水平高于非肥胖组患者,而HDL-C水平有所降低。相关分析亦指出,肥胖与TC、TG及LDL-C水平呈正相关,与HDL-C水平呈负相关,符合临床实际。动物研究^[11]进一步指出,食欲素可增加小鼠食物摄入量、血压和交感神经活动,而这些作用可被选择性食欲素受体拮抗剂阻断。可见,食欲素A与瘦素对肥胖的发生可能存在交互作用。本研究中Logistic回归分析提示,高水平的瘦素、食欲素A及TG可能是精神分裂症患者发生肥胖的危险因素,而较高水平的HDL-C是肥胖发生的保护性因素。

其次,本文结果显示氯氮平/奥氮平组与弱增重药物组患者食欲素A、瘦素及BMI差异无统计学意义。Chen et al^[12]却发现氯氮平组($n=109$)患者食欲素A水平低于弱增重组($n=50$),且食欲素A水

表 1 非肥胖组与肥胖组临床及生物学指标的一般性描述 [M(P₂₅ P₇₅)]

变量	病人总数 (n = 322)	非肥胖组 (n = 270)	肥胖组 (n = 52)	统计量	P 值
年龄(岁 $\bar{x} \pm s$)	45.01 ± 11.75	45.34 ± 11.62	43.29 ± 12.36	1.152	0.25 ^a
性别					
男(%)	193(59.57)	169(62.59)	24(46.15)	4.907	0.027 ^c
女(%)	129(40.43)	101(37.41)	28(53.85)		
教育年限(年)	8(5.8, 11.0)	8(5.8, 11.0)	8(5.5, 11.0)	- 1.056	0.291 ^b
发病年龄(岁)	24(19, 31)	24(19, 30)	25.5(20, 32)	- 0.688	0.491 ^b
总病程(年)	17(10, 27)	18(10, 27)	12.5(9, 22.8)	- 1.810	0.070 ^b
住院次数(次)	4(2, 7)	4(2, 7)	5(3, 7)	- 1.556	0.120 ^b
药物种类(%)					
氯氮平/奥氮平	206(63.98)	172(63.70)	34(65.38)	0.053	0.817 ^c
弱加重药物组	116(36.02)	98(36.30)	18(34.62)		
血液学指标					
空腹血糖(mmol/L)	4.80(4.30, 5.40)	4.80(4.30, 5.40)	4.85(4.40, 5.50)	- 0.620	0.535 ^b
TC(mmol/L)	4.61(4.04, 5.38)	4.51(3.97, 5.23)	5.09(4.45, 5.85)	- 3.827	< 0.001 ^b
TG(mmol/L)	1.82(1.35, 2.62)	1.74(1.28, 2.41)	2.81(2.02, 3.46)	- 5.820	< 0.001 ^b
HDL-C(mmol/L)	1.00(0.87, 1.20)	1.01(0.88, 1.23)	0.96(0.84, 1.07)	- 2.317	0.021 ^b
LDL-C(mmol/L $\bar{x} \pm s$)	2.40 ± 0.63	2.37 ± 0.64	2.60 ± 0.53	- 2.444	0.015 ^a
食欲素 A(ng/ml)	0.54(0.32, 0.97)	0.53(0.31, 0.90)	0.77(0.37, 1.46)	- 2.522	0.012 ^b
瘦素(ng/ml)	1.13(0.45, 2.81)	0.84(0.40, 2.06)	3.13(1.67, 4.97)	- 6.735	< 0.001 ^b
PANSS 量表					
阳性因子分	9(7, 14)	10(7, 14)	9(6, 14)	- 1.155	0.248 ^b
阴性因子分($\bar{x} \pm s$)	17.68 ± 7.04	18.03 ± 7.01	15.88 ± 6.95	2.019	0.044 ^a
认知因子分($\bar{x} \pm s$)	9.04 ± 2.95	9.17 ± 2.89	8.35 ± 3.16	1.853	0.065 ^a
抑郁因子分	7(4, 9)	7(4, 8.25)	7(4, 9)	- 0.604	0.546 ^b
兴奋因子分	7(5, 10)	7(5, 10)	7(5, 9)	- 0.821	0.411 ^b
PANSS 总分($\bar{x} \pm s$)	77.88 ± 24.14	78.60 ± 23.81	74.15 ± 25.69	1.217	0.224 ^a
氯丙嗪当量(mg/d)	390.0(250.0, 612.5)	390.0(270.0, 635.0)	355.0(240.0, 500.0)	- 1.361	0.174 ^b

a: two-sample *t* 检验法; b: 采用 Mann-Whitney U 检验法; c: 采用 Pearson chi-square 检验法

表 2 多种变量与患者 BMI 的相关性分析

指标	相关系数 <i>r</i>	P 值
年龄(岁)	-0.017 ^a	0.755
性别	-0.149 ^a	0.008
总病程(年)	-0.018 ^b	0.749
空腹血糖(mmol/L)	0.087 ^b	0.119
TC(mmol/L)	0.250 ^b	<0.001
TG(mmol/L)	0.411 ^b	<0.001
HDL-C(mmol/L)	-0.230 ^b	<0.001
LDL-C(mmol/L)	0.174 ^a	0.002
食欲素 A(ng/ml)	0.224 ^b	<0.001
瘦素(ng/ml)	0.572 ^b	<0.001
阴性因子分	-0.112 ^a	0.430

a: Pearson 相关系数; b: Spearman 相关系数

表 3 精神分裂症患者伴肥胖的二分类 Logistic 分析

变量	B	Wald	P 值	OR	95% CI	
					下限	上限
常数项	-2.136	5.693	0.017	0.188		
性别	-0.259	0.348	0.555	0.772	0.360	2.092
TC(mmol/L)	0.034	0.062	0.804	1.035	0.790	1.355
TG(mmol/L)	0.225	5.050	0.025	1.253	1.029	1.525
HDL-C(mmol/L)	-1.575	5.878	0.015	0.207	0.058	0.739
LDL-C(mmol/L)	0.437	1.887	0.170	1.548	0.830	2.885
食欲素 A(ng/ml)	0.240	4.805	0.028	1.271	1.026	1.575
瘦素(ng/ml)	0.427	18.251	<0.001	1.532	1.260	1.864

平较高的患者发生代谢异常的风险明显降低。此外, Stubbs et al^[13] 发现精神分裂症患者瘦素水平增高, 并且服用二代抗精神病药的患者血浆瘦素水平更高。然而, Margulska et al^[14] 发现使用氯氮平单药治疗 (*n* = 30) 其剂量与瘦素浓度呈负相关。可见, 抗精神病药物对患者食欲素 A、瘦素水平及体质量变化的影响尚无法明确。以往研究结果的相互矛盾可能由多种复杂的因素造成, 比如样本量的大小及取样人群的特征、抗精神病药种类及使用疗程的不同、食欲素及瘦素分泌机制的复杂和检测方法的不同等。

虽然与以往研究相比, 该研究收集样本量较大, 但未能同时纳入首发或未服药的病人, 因此无法明确未服药患者食欲素 A 及瘦素的基线水平, 有待进一步研究以阐明。其次, 本文仅在患者人群中进行亚组分析, 阐述精神分裂症患者肥胖与食欲素 A、瘦素水平之间的关系, 未与健康人群作比较, 在今后的研究中可收集匹配的对照组资料进一步全面分析。最后, 本研究中未讨论食欲素 A 及瘦素的分泌过

程有待后续开展多节点、跟踪性随访研究,以便更深入地阐明二者对机体代谢稳态的调节机制。

参考文献

- [1] Sakurai T, Amemiya A, Ishii M, et al. Orexins and orexin receptors: a family of hypothalamic neuropeptides and G protein-coupled receptors that regulate feeding behavior [J]. *Cell*, 1998, 92(4): 573–85.
- [2] Cigdem Arica P, Kocael A, Tabak O, et al. Plasma ghrelin, leptin, and orexin-A levels and insulin resistance after laparoscopic gastric band applications in morbidly obese patients [J]. *Minerva Med* 2013, 104(3): 309–16.
- [3] Maolong D, Jun R. What fans the fire: insights into mechanisms of leptin in metabolic syndrome-associated heart diseases [J]. *Curr Pharm Des*, 2014, 20(4): 652–8.
- [4] Martorell L, Muntane G, Porta-Lopez S, et al. Increased levels of serum leptin in the early stages of psychosis [J]. *J Psychiatr Res*, 2019, 111: 24–9.
- [5] Li Q, Du X, Zhang Y, et al. The prevalence, risk factors and clinical correlates of obesity in Chinese patients with schizophrenia [J]. *Psychiatry Res*, 2017, 251: 131–6.
- [6] Leucht S, Samara M, Heres S, et al. Dose Equivalents for Antipsychotic Drugs: The DDD Method [J]. *Schizophr Bull* 2016, 42 Suppl 1: S90–4.
- [7] Wu B J, Lan T H, Hu T M, et al. Validation of a five-factor model of a Chinese Mandarin version of the Positive and Negative Syndrome Scale (CMV-PANSS) in a sample of 813 schizophrenia patients [J]. *Schizophr Res* 2015, 169(1–3): 489–90.
- [8] Adam J A, Menheere P P, Van Dielen F M, et al. Decreased plasma orexin-A levels in obese individuals [J]. *Int J Obes Relat Disord* 2002, 26(2): 274–6.
- [9] Potvin S, Zornitsky S, Stip E. Antipsychotic-induced changes in blood levels of leptin in schizophrenia: a meta-analysis [J]. *Can J Psychiatry* 2015, 60(3 Suppl 2): S26–34.
- [10] Erzin G, Topcuoglu C, Kotan V O, et al. Assessment of irisin, adiponectin and leptin levels in patients with schizophrenia [J]. *Endocr Metab Immune Disord Drug Targets* 2018, 18(2): 163–9.
- [11] Coborn J E, DePorter D P, Mavanji V, et al. Role of orexin-A in the ventrolateral preoptic area on components of total energy expenditure [J]. *Int J of Obes (Lond)* 2017, 41(8): 1256–62.
- [12] Chen P Y, Chen C H, Chang C K, et al. Orexin-A levels in relation to the risk of metabolic syndrome in patients with schizophrenia taking antipsychotics [J]. *Int J Neuropsychopharmacol* 2019, 22(1): 28–36.
- [13] Stubbs B, Wang A K, Vancampfort D, et al. Are leptin levels increased among people with schizophrenia versus controls? A systematic review and comparative meta-analysis [J]. *Psychoneuroendocrinology* 2016, 63: 144–54.
- [14] Margulska A, Kozłowska E, Wysokiński A. Effect of clozapine dose and concentration on fasting concentration of appetite regulating peptides [J]. *Psychiatry Res* 2018, 260: 473–7.

The plasma orexin-A and leptin levels are correlated with obesity in hospitalized patients with schizophrenia

Liu Zhiwei^{1,2}, Xia Lei^{1,2}, Zhang Yulong^{1,2}, et al

(¹Dept of Psychiatry, Chaohu Hospital of Anhui Medical University, Hefei 238000;

²Anhui Psychiatric Center of Anhui Medical University, Hefei 238000)

Abstract Objective To investigate the correlation between plasma orexin-A and leptin levels and obesity in hospitalized patients with schizophrenia. **Methods** A total of 322 subjects were included, who met the diagnostic criteria of ICD-10 for schizophrenia. The 30-items positive and negative syndrome scale (PANSS-30) was used to evaluate the clinical symptoms of patients. The plasma orexin-A and leptin concentrations of the patients were determined by the ELISA method, and all data were analyzed by SPSS (version 16.0). **Results** Compared to inpatients without obesity, the levels of plasma orexin-A and leptin were significantly higher ($P = 0.012$, $P < 0.001$) respectively. BMI of inpatients with obesity was positively correlated with orexin-A ($r = 0.22$, $P < 0.001$), leptin ($r = 0.57$, $P < 0.001$), triglyceride (TG) ($r = 0.41$, $P < 0.001$) and low density lipoprotein (LDL-C) ($r = 0.17$, $P = 0.002$), and negatively correlated with high density lipoprotein (HDL-C) ($r = -0.23$, $P < 0.001$). Binary logistic regression analysis showed that high levels of leptin ($OR = 1.532$, 95% *CI*: 1.260 ~ 1.846, $P < 0.001$), orexin-A ($OR = 1.271$, 95% *CI*: 1.026 ~ 1.575, $P = 0.028$) and TG ($OR = 1.253$, 95% *CI*: 1.029 ~ 1.525, $P = 0.025$) were risk factors of obesity in patients with schizophrenia, while higher level of HDL-C ($OR = 0.207$, 95% *CI*: 0.058 ~ 0.739, $P = 0.015$) was a protective factor of obesity. **Conclusion** High levels of orexin-A, leptin and triglyceride may be risk factors of obesity in hospitalized patient with chronic schizophrenia.

Key words schizophrenia; obesity; orexin-A; leptin; triglyceride