

二甲双胍对伴发糖尿病的精神分裂症患者认知功能的影响

王彩侠 施小平 朱闻 孟召海 江珉娅 易正辉

201515 上海市金山区精神卫生中心五病区(王彩侠、施小平、朱闻、孟召海、江珉娅);

200030 上海交通大学医学院附属精神卫生中心(易正辉)

通信作者: 易正辉, Email: yizhenghui1971@163.com

DOI: 10.3969/j.issn.1009-6574.2019.01.012

【摘要】 **目的** 探讨二甲双胍对伴发糖尿病的精神分裂症患者认知功能的影响。**方法** 选择2016年1月—2017年12月在上海市金山区精神卫生中心住院的100例伴发糖尿病的精神分裂症患者作为研究对象,采用随机数字表法分为对照组和观察组各50例。对照组给予非典型抗精神病药物+常规降血糖药物+安慰剂治疗,观察组给予非典型抗精神病药物+常规降血糖药物+二甲双胍治疗。观察两组治疗前后空腹血糖(FPG)、餐后2 h血糖(2 hPG)、糖化血红蛋白(HbA1c)、重复性成套神经心理状态测验(RBANS)评分,统计两组治疗过程中的不良反应。**结果** 两组治疗后FPG、2 hPG、HbA1c水平与治疗前相比较均显著降低($P < 0.05$),且观察组与同期对照组相比降低更明显($P < 0.05$)。两组治疗后即刻记忆、视觉广度、言语功能、注意功能和RBANS总分与治疗前相比均显著升高($P < 0.05$),且观察组与同期对照组相比升高更明显($P < 0.05$)。研究过程中两组均未见低血糖等严重不良反应,肝肾功能均未见异常,安全性良好。**结论** 精神分裂症合并糖尿病的患者在常规治疗的基础上联合二甲双胍治疗可改善认知功能,安全性良好。

【关键词】 精神分裂症; 糖尿病, 2型; 认知障碍; 二甲双胍

基金项目: 上海市金山区科学技术创新资金项目(2017-3-23)

Effects of metformin on cognitive function in schizophrenia patients with diabetes Wang Caixia, Shi Xiaoping, Zhu Wen, Meng Zhaohai, Jiang Minya, Yi Zhenghui

The Fifth Ward, Shanghai Jinshan Mental Health Center, Shanghai 201515, China (Wang CX, Shi XP, Zhu W, Meng ZH, Jiang MY); Mental Health Center Affiliated to Shanghai Jiao Tong University School of Medicine, Shanghai 200030, China (Yi ZH)

Corresponding author: Yi Zhenghui, Email: yizhenghui1971@163.com

【Abstract】 **Objective** To investigate the effects of metformin on cognitive function in schizophrenic patients with diabetes. **Methods** A total of 100 schizophrenic patients with diabetes who were hospitalized in Jinshan Mental Health Center of Shanghai from January 2016 to December 2017 were selected as the study subjects. The patients were divided into control group and observation group with 50 cases in each group by random number table method. The control group was given atypical antipsychotic drugs as well as conventional hypoglycemic drugs and placebo, while the observation group was given atypical antipsychotic drug as well as conventional hypoglycemic drugs and metformin. The fasting blood glucose (FPG), postprandial 2 h sugar (2 hPG), glycosylated hemoglobin (HbA1c), and repetitive complete neuropsychological status test (RBANS) scores were observed before and after treatment in the two groups, and the adverse reactions in the two groups during the treatment were statistically analyzed. **Results** The levels of FPG, 2 hPG, and HbA1c in the two groups were significantly lower than those before the treatment ($P < 0.05$). The decrease in the observation group was more obvious than that in the control group at the same time ($P < 0.05$). The scores of immediate memory, visual span, speech function, attention function and RBANS in the two groups were significantly higher than those before treatment ($P < 0.05$), and the increase in the observation group was more obvious than that in the control group at the same time. There were no serious adverse reactions such as hypoglycemia, abnormal liver and kidney functions, the safety of the two groups was good. **Conclusions** Patients with schizophrenia and diabetes mellitus treated with metformin on the basis of routine treatment can improve cognitive function, with good safety.

【Key words】 Schizophrenia; Diabetes mellitus, type 2; Cognition disorders; Metformin

Fund program: Science and Technology Innovation Program of Jinshan District of Shanghai (2017-3-23)

精神分裂症表现为感知、思维、情感、意志行为等多方面的异常及精神活动的不协调,广泛存在记忆力、注意力及执行功能等认知功能损害,影响生活和工作^[1]。2型糖尿病是认知功能减退的独立危险因素,与健康人群相比较,2型糖尿病患者重复性成套神经心理状态测验(repeatable battery for the assessment of neuropsychological status, RBANS)的即刻记忆、延迟记忆评分及总分均显著降低^[2]。精神分裂症是糖尿病的高发人群,研究显示,精神分裂症患者约有15.8%可检出糖尿病,约是正常人群的5倍^[3]。合并糖尿病的精神分裂症患者临床症状较重,认知功能障碍更严重,治疗精神分裂症合并的糖尿病有助于认知功能的改善^[4]。二甲双胍是全球广泛应用的口服降糖药物,以二甲双胍为主的口服药物治疗方案是治疗糖尿病的基石,可改善精神分裂症合并糖尿病患者的糖脂代谢异常,但其对精神分裂症合并糖尿病患者认知功能的影响较少见报道^[5]。本研究观察了二甲双胍对伴发糖尿病的精神分裂症患者认知功能的影响,现将结果报道如下。

一、对象与方法

1. 研究对象:选择2016年1月—2017年12月在上海市金山区精神卫生中心住院的伴发糖尿病的精神分裂症患者作为研究对象。共纳入患者100例。纳入标准:(1)符合ICD-10精神分裂症诊断标准^[6];(2)符合2型糖尿病的诊断标准^[7];(3)患者抗精神病药控制精神症状、病情稳定,无兴奋冲动;(4)患者家属对研究知情并签署知情同意书。排除标准:(1)心、肝、肾等重大躯体疾病引起的血糖升高;(2)合并严重肝肾功能不全者;(3)合并自体免疫学疾病、甲状腺功能亢进者;(4)妊娠或哺乳期患者;(5)有酒精依赖、药物依赖、毒品依赖史者;(6)拟纳入或已纳入其他临床研究者。

所有受试者被充分告知研究目的、过程及潜在风险等,自愿决定是否参与该研究,并可以随时退出本研究,研究过程受上海市金山区精神卫生中心医学伦理委员会监督。

2. 研究方法:采用随机对照、受试者单盲研究,使用随机数字表法将患者随机分为对照组和观察组,每组各50例。在基线时、入组后12周末对受试者进行一般情况调查、生化指标、认知功能、精神状态评估。所有受试者均为病情稳定的住院患者,12周观察期内未调整药物剂量。

观察组予以非典型抗精神病药物+常规降血糖药物+二甲双胍治疗,并结合健康教育、饮食控制、督促运动等非药物方法,二甲双胍(上海衡山药业有限公司,批准文号:国药准字H31021359,规格:0.25 g)0.5 g,3次/d(二甲双胍片磨成粉末后灌入空胶囊中)。对照组予以非典型抗精神病药物+常规降血糖药物+安慰剂治疗,同样结合非药物干预方案,安慰剂为灌有肠内营养粉剂的空胶囊制成。安慰剂所用的肠内营养粉剂为雅培贸易(上海)有限公司生产的,批准文号:H20130320,规格:400 g。

研究使用的非典型抗精神病药物包括奥氮平(5~20 mg/d,平均12.6 mg/d)、利培酮(2~5 mg/d,平均4 mg/d)、氯氮平(100~400 mg/d,平均306.5 mg/d)、喹硫平(0.3~0.6 g/d,平均0.5 g/d)。常规降血糖药物包括伏格列波糖分散片(0.6 mg/d)、格列吡嗪片(5~15 mg/d,平均11.5 mg/d)、精蛋白重组人胰岛素注射液30R(20~30 U/d,平均24.4 U/d)。

3. 观察指标:(1)主要结局指标:治疗前后采用RBANS评定患者认知功能,RBANS包括即刻记忆、视觉广度、语言、注意和延时记忆5个因子,测评得分越高说明认知功能越好,中文版RBANS量表具有良好的信效度^[8];(2)次要结局指标:治疗前后检测患者的空腹血糖(FPG)、餐后2 h血糖(2 hPG)、糖化血红蛋白(HbA1c)水平;使用阳性与阴性症状量表(PANSS)评估患者的精神症状;使用副反应量表(TESS)评估治疗过程中的不良反应。

4. 统计学方法:采用SPSS 23.0进行统计学分析。计量资料以均数±标准差($\bar{x} \pm s$)表示,组间比较采用独立样本 t 检验,组内治疗前后比较采用配对 t 检验;计数资料以率或百分比表示,采用 χ^2 检验, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

二、结果

1. 两组患者基线时一般资料比较:见表1。两组性别、年龄、体质指数、精神分裂症病程、糖尿病病程、PANSS评分比较差异均无统计学意义($P > 0.05$),具有可比性。

2. 两组患者治疗前后糖代谢指标比较:见表2。治疗前两组FPG、2 hPG、HbA1c水平相比,差异均无统计学意义($P > 0.05$),治疗后两组FPG、2 hPG、HbA1c水平与治疗前相比均显著降低($P < 0.05$),且观察组与同期对照组相比均显著降低($P < 0.05$)。

3. 两组患者治疗前后RBANS评分比较:见表3。

表1 两组患者一般资料比较

组别	例数	性别(例)		年龄(岁, $\bar{x} \pm s$)	体质指数 ($\text{kg}/\text{m}^2, \bar{x} \pm s$)	精神分裂症病程 (年, $\bar{x} \pm s$)	糖尿病病程 (年, $\bar{x} \pm s$)	PANSS (分, $\bar{x} \pm s$)
		男	女					
对照组	50	32	18	42.1 ± 11.4	25.1 ± 4.1	5.1 ± 2.1	4.3 ± 1.2	59.7 ± 8.4
观察组	50	29	21	42.6 ± 10.8	25.4 ± 4.3	5.2 ± 2.7	4.5 ± 1.3	61.4 ± 7.8
χ^2/t 值		0.378		0.212	0.613	0.348	0.587	0.503
<i>P</i> 值		0.539		0.833	0.542	0.729	0.261	0.617

表2 两组患者治疗前后糖代谢指标比较($\bar{x} \pm s$)

组别	例数	FPG (mmol/L)	2hPBG (mmol/L)	HbA1c (%)
对照组	50			
治疗前		9.2 ± 1.4	14.2 ± 2.3	8.52 ± 1.18
治疗后		7.1 ± 1.2 ^a	9.2 ± 1.9 ^a	7.05 ± 0.96 ^a
观察组	50			
治疗前		9.3 ± 1.5	14.4 ± 2.6	8.58 ± 1.35
治疗后		6.2 ± 1.0 ^{ab}	10.7 ± 1.8 ^{ab}	6.24 ± 0.85 ^{ab}

注:与治疗前比较,^a*P* < 0.05;与同期对照组比较,^b*P* < 0.05

治疗前两组认知功能分量表及总分差异均无统计学意义(*P* > 0.05),治疗后两组即刻记忆、视觉广度、言语功能、注意功能和RBANS总分与治疗前相比均显著升高(*P* < 0.05),且观察组与同期对照组相比也显著升高(*P* < 0.05)。

4. 两组患者不良反应:研究过程中两组均未见低血糖等严重不良反应,肝肾功能均未见异常。

讨论 精神分裂症是一种高患病率、高致残率的慢性迁延性疾病,给患者、家属及社会造成沉重的负担^[9]。认知功能障碍是精神分裂症的核心症状之一,其认知功能障碍是广泛性缺陷,神经认知功能和社会认知功能障碍对患者的就业、社会交往和生活自理能力均有严重影响^[10]。精神分裂症和糖尿病共患现象临床较为常见,发病机制目前尚未明确,多认为精神分裂症和糖尿病在神经内分泌方面存在相互关联,与饮食、抗精神病药物、生物遗传等因素有关^[11]。合并2型糖尿病给精神分裂症患者带来负面影响,增加治疗难度,伴糖尿病的精神分

裂症患者认知功能损害比不伴糖尿病患者严重,且HbA1c与认知功能呈显著负相关^[12]。

本研究结果显示,观察组治疗后FPG、2hPBG、HbA1c水平低于对照组,即刻记忆、视觉高度、言语功能、注意功能、延迟记忆和RBANS总分均显著高于对照组,提示二甲双胍治疗合并糖尿病的精神分裂症可改善患者的糖代谢水平,提高认知功能。

二甲双胍可促进周围肝组织对葡萄糖利用,抑制肝糖原增生,降低肝糖输出,抑制肠壁细胞摄取葡萄糖,且对血糖正常者无明显降血糖作用,引发低血糖的风险较小^[13]。基础研究显示,口服二甲双胍对莨菪碱导致的实验动物认知功能损伤有保护作用^[14]。随机对照的临床研究显示,二甲双胍可改善有轻度认知功能障碍的2型糖尿病患者的认知功能,效果显著优于安慰剂^[15]。Gupta等^[16]研究显示,二甲双胍可影响tau蛋白磷酸化过程,减少磷酸化tau蛋白,保护神经元功能损伤,改善认知功能。

在本研究中还存在一些缺陷,包括未采用双盲设计,可能会影响到研究结果,但本研究中主要结局指标评估者并不知道受试者分组,可以减少相关影响,今后的研究中会改进相关研究设计。

综上所述,合并糖尿病的精神分裂症患者在常规治疗的基础上联合二甲双胍治疗可能可以改善认知功能,安全性良好,值得进一步研究探讨。

利益冲突 文章所有作者共同认可文章无相关利益冲突

作者贡献声明 研究构思与设计为王彩侠、易正辉,研究实施、资料收集为王彩侠、朱闻、孟召海、江珉娅,数据分析为王彩侠、施小平,论文撰写及修订为王彩侠,审校为易正辉

表3 两组患者治疗前后RBANS评分比较(分, $\bar{x} \pm s$)

组别	例数	即刻记忆	视觉广度	言语功能	注意功能	延迟记忆	RBANS总分
对照组	50						
治疗前		63.1 ± 15.2	82.1 ± 6.1	85.3 ± 6.1	72.3 ± 10.1	77.5 ± 5.8	70.1 ± 8.2
治疗后		68.2 ± 9.2 ^a	87.5 ± 6.9 ^a	89.1 ± 5.4 ^a	78.6 ± 12.3 ^a	78.1 ± 4.0	75.3 ± 6.3 ^a
观察组	50						
治疗前		62.8 ± 12.3	81.9 ± 5.8	85.0 ± 4.9	72.2 ± 9.3	77.3 ± 6.2	70.0 ± 8.1
治疗后		76.2 ± 9.1 ^{ab}	91.3 ± 4.2 ^{ab}	93.2 ± 4.5 ^{ab}	84.9 ± 9.8 ^{ab}	77.9 ± 8.1	81.5 ± 7.2 ^{ab}

注:与治疗前比较,^a*P* < 0.05;与同期对照组比较,^b*P* < 0.05

参 考 文 献

- [1] Howells FM, Temmingh HS, Hsieh JH, et al. Electroencephalographic delta/alpha frequency activity differentiates psychotic disorders: a study of schizophrenia, bipolar disorder and methamphetamine-induced psychotic disorder [J]. *Transl Psychiatry*, 2018, 8(1): 75. DOI: 10.1038/s41398-018-0105-y.
- [2] Baye E, Menon K, de Courten MP, et al. Does supplementation with carnosine improve cardiometabolic health and cognitive function in patients with pre-diabetes and type 2 diabetes? study protocol for a randomised, double-blind, placebo-controlled trial [J]. *BMJ Open*, 2017, 7(9): e017691. DOI: 10.1136/bmjopen-2017-017691.
- [3] 彭汝春, 陈湘清, 谭立夫, 等. 合并糖尿病的精神分裂症患者认知功能研究 [J]. *临床精神医学杂志*, 2010, 20(6): 414-416.
Peng RC, Chen XQ, Tan LF, et al. Cognitive impairment of schizophrenia patients with diabetes [J]. *Journal of Clinical Psychiatry*, 2010, 20(6): 414-416.
- [4] 国效峰, 张展筹, 朱薇薇, 等. 伴与不伴糖尿病的精神分裂症认知功能的比较 [J]. *中山大学学报(医学版)*, 2011, 36(8): 724-727. DOI: 10.3969/j.issn.1672-7347.2011.08.004.
Guo XF, Zhang ZC, Zhu WW, et al. Cognitive functioning in schizophrenia with or without diabetes [J]. *Journal of Sun Yatsen University(Medical Sciences)*, 2011, 36(8): 724-727.
- [5] 韩攸村, 贾继敏, 黄同旭, 等. 二甲双胍对精神分裂症合并代谢综合征患者糖脂代谢影响及安全性分析 [J]. *精神医学杂志*, 2016, 29(6): 443-447. DOI: 10.3969/j.issn.2095-9346.2016.06.012.
Han YC, Jia JM, Huang TX, et al. A comparative study of metformin to improve glucose and lipid metabolism in schizophrenic patients with metabolic syndrome [J]. *Journal of Psychiatry*, 2016, 29(6): 443-447.
- [6] Pallanti S. ICD and DSM: neuroplasticity and staging are still missing [J]. *CNS Spectr*, 2016, 21(4): 276-278. DOI: 10.1017/S1092852916000146.
- [7] 中华医学会糖尿病学分会. 中国 2 型糖尿病防治指南(2017 年版) [J]. *中华糖尿病杂志*, 2018, 10(1): 4-67. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1674-5809.2018.01.003.
- [8] 张保华, 谭云龙, 张五芳, 等. 重复性成套神经心理状态测试的信度、效度分析 [J]. *中国心理卫生杂志*, 2008, 22(12): 865-869.
Zhang BH, Tan YL, Zhang WF, et al. Repeatable Battery for the Assessment of Neuropsychological Status as a Screening Test in Chinese: Reliability and Validity [J]. *Chinese Journal of Mental Health*, 2008, 22(12): 865-869.
- [9] 赵静, 吕钦谕, 郭向晴, 等. 积极式个案管理对社区精神分裂症复发及卫生经济学影响 [J]. *中国神经精神疾病杂志*, 2014, 40(11): 666-672. DOI: 10.3936/j.issn.1002-0152.2014.11.006.
Zhao J, Lyu QY, Guo XQ, et al. The effect of assertive case management on relapse and health economic evaluation in schizophrenics living in communities [J]. *Chinese Journal of Neuropsychiatric Diseases*, 2014, 40(11): 666-672.
- [10] 卓恺明, 陆峥. 精神分裂症患者认知训练治疗的原则、方法及展望 [J]. *中国心理卫生杂志*, 2017, 31(10): 793-797. DOI: 10.3969/j.issn.1000-6729.2017.10.008.
Zhuo KM, Lu Z. Cognitive training in patients with schizophrenia: Principles, methods and prospects [J]. *Chinese Journal of Mental Health*, 2017, 31(10): 793-797.
- [11] Mohapatra S. Successful Management of Tardive Dyskinesia with Quetiapine and Clonazepam in a Patient of Schizophrenia with Type 2 Diabetes Mellitus [J]. *Clin Psychopharmacol Neurosci*, 2016, 14(2): 218-220. DOI: 10.9758/cpn.2016.14.2.218.
- [12] Zhang BH, Han M, Zhang XY, et al. Gender differences in cognitive deficits in schizophrenia with and without diabetes [J]. *Compr Psychiatry*, 2015, 63: 1-9. DOI: 10.1016/j.comppsy.2015.07.003.
- [13] 饶世雄, 杨余, 谭伟, 等. 二甲双胍合并利培酮治疗精神分裂症合并代谢综合征的疗效分析 [J]. *神经损伤与功能重建*, 2015, 10(4): 358-359. DOI: 10.3870/sjsscj.2015.04.030.
- [14] Mostafa DK, Ismail CA, Ghareeb DA. Differential metformin dose-dependent effects on cognition in rats: role of Akt [J]. *Psychopharmacology (Berl)*, 2016, 233(13): 2513-2524. DOI: 10.1007/s00213-016-4301-2.
- [15] Luchsinger JA, Perez T, Chang H, et al. Metformin in Amnesic Mild Cognitive Impairment: Results of a Pilot Randomized Placebo Controlled Clinical Trial [J]. *J Alzheimers Dis*, 2016, 51(2): 501-514. DOI: 10.3233/JAD-150493.
- [16] Gupta A, Bisht B, Dey CS. Peripheral insulin-sensitizer drug metformin ameliorates neuronal insulin resistance and Alzheimer's-like changes [J]. *Neuropharmacology*, 2011, 60(6): 910-920. DOI: 10.1016/j.neuropharm.2011.01.033.

(收稿日期: 2018-09-06)

(本文编辑: 戚红丹)