

# 六郁汤辅助治疗非典型抗精神病药所致高血糖和血脂紊乱临床观察

余珊珊, 祝云龙, 王梅, 徐建刚

衢州市第三医院老年精神科, 浙江 衢州 324003

**[摘要]** 目的: 观察六郁汤辅助治疗非典型抗精神病药所致高血糖和血脂紊乱的临床疗效。方法: 选取 90 例非典型抗精神病药所致高血糖和血脂紊乱患者, 随机分为观察组与对照组, 每组 45 例。对照组给予盐酸二甲双胍缓释片合辛伐他汀片治疗, 观察组在对照组基础上辅以六郁汤治疗。观察 2 组治疗前后的阳性与阴性症状量表 (PANSS) 评分、血糖及血脂相关指标的变化, 计算胰腺  $\beta$  细胞功能指数 (Homa- $\beta$ )、胰岛素抵抗指数 (Homa-IR), 分析临床疗效。结果: 治疗后, 2 组阳性症状、阴性症状、一般病理症状评分及 PANSS 总分均降低 ( $P < 0.05$ ), 观察组阳性症状、阴性症状、一般病理症状评分及 PANSS 总分均低于对照组 ( $P < 0.05$ )。治疗后, 2 组空腹血糖 (FBG)、餐后 2 h 血糖 (P2hBG)、糖化血红蛋白 (HbA1c) 水平及观察组 Homa-IR 均较治疗前降低 ( $P < 0.05$ ), 观察组 Homa- $\beta$  较治疗前升高 ( $P < 0.05$ ), 观察组 FBG、P2hBG、HbA1c 水平及 Homa-IR 均低于对照组 ( $P < 0.05$ ), Homa- $\beta$  高于对照组 ( $P < 0.05$ )。治疗后, 2 组总胆固醇 (TC)、甘油三酯 (TG)、低密度脂蛋白胆固醇 (LDL-C) 水平均较治疗前降低 ( $P < 0.05$ ), 高密度脂蛋白胆固醇 (HDL-C) 及脂蛋白 A (LPA) 水平均较治疗前升高 ( $P < 0.05$ ), 观察组 TC、TG、LDL-C 水平均低于对照组 ( $P < 0.05$ ), HDL-C 及 LPA 水平均高于对照组 ( $P < 0.05$ )。高血糖及血脂紊乱疗效总有效率观察组分别为 92.68% 和 90.24%, 对照组分别为 76.19% 和 71.43%, 2 组高血糖及血脂紊乱疗效总有效率比较, 差异均有统计学意义 ( $P < 0.05$ )。2 组均未发生严重不良反应。结论: 六郁汤辅助治疗非典型抗精神病药所致高血糖和血脂紊乱患者, 可提高治疗效果, 且用药安全。

**[关键词]** 精神分裂症; 非典型抗精神病药; 高血糖; 血脂紊乱; 胰岛素抵抗; 中西医结合疗法; 六郁汤

**[中图分类号]** R749.3 **[文献标志码]** A **[文章编号]** 0256-7415 (2018) 06-0083-04

DOI: 10.13457/j.cnki.jncm.2018.06.021

## Clinical Observation of Liuyu Tang in Adjuvant Treatment of Hyperglycemia and Dyslipidemia Induced by Atypical Antipsychotic

YU Shanshan, ZHU Yunlong, WANG Mei, XU Jiangang

**Abstract:** **Objective:** To observe the clinical effect of Liuyu tang in adjuvant treatment of hyperglycemia and dyslipidemia induced by atypical antipsychotic. **Methods:** Selected 90 cases of patients with hyperglycemia and dyslipidemia induced by atypical antipsychotic, and divided them into the observation group and the control group randomly, 45 cases in each group. Both groups received metformin hydrochloride sustained-release tablets and simvastatin tablets, while the observation group additionally received Liuyu tang for adjuvant treatment. Observed the changes of scores of positive and negative syndrome scale (PANSS) and relevant indexes of blood glucose and blood lipid in both groups before and after treatment, calculated pancreatic  $\beta$ -cell function index (Homa- $\beta$ ) and insulin resistance index (Homa-IR), and analyzed the clinical effect. **Results:** After treatment, the scores of positive symptoms, negative symptoms, general pathological symptoms and the total scores in both groups were all decreased ( $P < 0.05$ ), and the scores of positive symptoms, negative symptoms, general pathological symptoms and the total scores in the observation group were all lower than those in the control group ( $P < 0.05$ ). After treatment, the levels of fasting blood glucose (FBG), 2 h postprandial blood glucose (P2hBG), glycosylated hemoglobin (HbA1c) in both groups and Homa-IR in observation group were all lower than those before treatment ( $P < 0.05$ ), while the levels of Homa- $\beta$  in observation group increased ( $P < 0.05$ ), and the levels of FBG, P2hBG, HbA1c and Homa-IR in the observation group were respectively lower than those in the control group ( $P < 0.05$ ), while the level of Homa- $\beta$  was higher than that in the control group ( $P < 0.05$ ). After treatment, the levels of total cholesterol (TC), triglyceride (TG) and low density

**[收稿日期]** 2017-10-19

**[作者简介]** 余珊珊 (1982-), 女, 主治医师, 主要从事老年精神科临床工作。

lipoprotein cholesterol(LDL-C) in both groups were all lower than those before treatment( $P < 0.05$ ), while the levels of high density lipoprotein cholesterol(HDL-C) and lipoprotein A(LPA) were all higher than those before treatment( $P < 0.05$ ), and the levels of TC, TG and LDL-C in the observation group were respectively lower than those in the control group( $P < 0.05$ ), while the levels of HDL-C and LPA were higher than those in the control group( $P < 0.05$ ). The total effective rates of the clinical effect of hyperglycemia and dyslipidemia were 92.68% and 90.24% in the observation group and 76.19% and 71.43% in the control group respectively, differences being significant( $P < 0.05$ ). No severe adverse reactions occurred in both groups. **Conclusion:** Liuyu tang in adjuvant treatment of hyperglycemia and dyslipidemia induced by atypical antipsychotic can promote the clinical effect with medication safety.

**Keywords:** Schizophrenia; Atypical antipsychotic; Hyperglycemia; Dyslipidemia; Insulin resistance; Integrated Chinese and western medicine therapy; Liuyu tang

临床上对于精神分裂症患者的思维贫乏、情感淡漠和意志力减退等症状,多选用氯氮平、奥氮平、利培酮、喹硫平等非典型抗精神病药治疗,有一定的临床效果,可改善患者的认知功能,低剂量使用时较少产生锥体反应。近年来有文献报道,多数非典型抗精神病药可导致血糖升高和血脂紊乱,增加了患者罹患糖尿病及其他代谢综合征的风险,但其作用机制尚未完全阐明<sup>[1]</sup>。有研究认为可能是通过5-羟色胺(5-HT)受体,对胰腺β细胞产生直接抑制作用,导致胰岛素抵抗增加或胰岛素分泌减少,进而导致高血糖和血脂紊乱<sup>[2]</sup>。在临床实践中,笔者采用六郁汤治疗非典型抗精神病药所致的高血糖和血脂紊乱,取得较为满意的治疗效果,现报道如下。

## 1 临床资料

**1.1 纳入标准** ①符合高血糖和血脂紊乱的临床诊断标准,均为服用非典型抗精神病药治疗后出现。其中空腹血糖(FBG)  $> 6.1$  mmol/L 或餐后2h血糖(P2hBG)  $> 7.8$  mmol,血脂紊乱包括总胆固醇(TC)和低密度脂蛋白胆固醇(LDL-C)、甘油三酯(TG)升高和(或)高密度脂蛋白胆固醇(HDL-C)降低等。②参考文献[3]中气滞湿阻证的辨证标准,症见胸胁腹胀闷窜痛,恶心欲吐,肢体困重,头晕嗜睡,或有浮肿,舌苔白腻,脉弦滑或濡缓。③患者及家属依从性良好,能接受中药治疗。④经本院医学伦理委员会审议通过,患者签署知情同意书。

**1.2 排除标准** ①服用非典型抗精神病药前已存在高血糖和(或)血脂紊乱;②合并痴呆、精神活性物质依赖、中枢神经系统疾病及其他内分泌疾病,且并非由非典型抗精神病药物所致;③心肝肾等重要脏器功能不全、恶性肿瘤以及其他严重的内外科疾病;④妊娠或哺乳期妇女;⑤过敏体质者;⑥同期参与其他临床试验者。

**1.3 剔除或脱落标准** ①研究中发现不符合纳入和(或)排除标准者;②患者中途要求退出或者研究者认为需要退出的情况;③患者未遵研究方案治疗;④治疗过程中发生严重不良反应;⑤资料不全,影响评价指标。

**1.4 一般资料** 选取2015年6月—2016年12月在本院治疗的90例非典型抗精神病药所致高血糖和血脂紊乱患者,采用

随机数字表法分为观察组与对照组,每组45例。观察组男32例,女13例;年龄23~65岁,平均(37.3±7.2)岁;精神分裂症病程7~38月,平均(17.5±8.2)月;使用氯氮平者15例,使用奥氮平者13例,使用利培酮者10例,使用阿立哌唑者7例;服药时间5~30月,平均(12.3±6.8)月。对照组男35例,女10例;年龄25~63岁,平均(38.0±6.9)岁;精神分裂症病程7~37月,平均(17.2±7.6)月;使用氯氮平者13例,使用奥氮平者12例,使用利培酮者11例,使用阿立哌唑者9例;服药时间5~28月,平均(11.8±6.5)月。2组性别、年龄、精神分裂症病程及服药时间等一般资料比较,差异均无统计学意义( $P > 0.05$ ),具有可比性。观察组与对照组分别有4例、3例患者因失访或退出研究而计为脱落患者,有效受试者分别有41例和42例。

## 2 治疗方法

**2.1 对照组** 嘱患者控制饮食、适量运动,并给予高血糖和血脂紊乱的对症处理,如采用盐酸二甲双胍缓释片(青岛黄海制药有限公司,规格:每片0.5g)控制高血糖,采用辛伐他汀片治疗血脂紊乱(广东彼迪药业有限公司,规格:每片10mg)。依据药品说明书指导用药,4周为1疗程,治疗3疗程。

**2.2 观察组** 在对照组基础上辅以六郁汤治疗。处方:川芎、茯苓、砂仁各15g,栀子、法半夏、香附、枳实、苍术、厚朴、陈皮各12g,炙甘草6g。每天1剂,常规方法水煎至200mL,分早晚2次温服。先连续使用2周,停药1周,再继续服用1周为1疗程,共治疗3疗程。

## 3 观察指标与统计学方法

**3.1 观察指标** ①阳性与阴性症状量表(PANSS),由同一位经统一培训的精神科医师使用阳性症状量表、阴性症状量表、一般病理症状量表以及PANSS总分进行量化评分<sup>[4]</sup>。②检测治疗前后患者FBG、P2hBG、糖化血红蛋白(HbA1c)、胰腺β细胞功能指数(Homa-β)和胰岛素抵抗指数(Homa-IR)值。以末梢血糖仪(雅培)测定FBG、P2hBG值,采用ELISA法检测HbA1c水平,采用放射免疫法测定空腹胰岛素(FINS)和餐后胰岛素(PINS)水平,应用稳态模型<sup>[5]</sup>计算Homa-β和Homa-IR。

③使用罗氏 CobasC501 型全自动生化分析仪检测患者的血脂水平, 包括 TC、TG、LDL-C、HDL-C、脂蛋白 A (LPA) 水平。  
④治疗过程中记录患者不良反应发生情况, 在治疗前后进行血、尿常规, 肝肾功能及心电图检查。

3.2 统计学方法 采用 SPSS21.0 统计学软件分析数据。正态分布的计量资料以  $(\bar{x} \pm s)$  表示, 非正态分布的 HOMA- $\beta$  和 HOMA-IR 取自然对数后进行统计, 采用  $t$  检验; 计数资料以率(%)表示, 采用  $\chi^2$  检验。  $P < 0.05$  为差异有统计学意义。

4 疗效标准与治疗结果

4.1 疗效标准 ①高血糖疗效标准: 临床控制: 临床症状完全消失, FBG 恢复正常; 显效: 临床症状基本消失, FBG  $< 6.1$  mmol/L; 有效: 临床症状明显改善, FBG  $< 7.2$  mmol/L; 无效: 临床症状改善不明显甚至加重, FBG 下降未达到上述标准。②血脂紊乱疗效标准: 临床控制: 临床症状完全消失, 各项血脂指标恢复正常; 显效: 达以下任一项者, TC 下降  $\geq 20\%$ , 或 TG 下降  $\geq 40\%$ , 或 LDL-C 下降  $\geq 20\%$ , 或 HDL-C 上升  $\geq 0.26$  mmol/L; 有效: 达以下任一项者,  $10\% \leq TC$  下降  $< 20\%$ , 或  $20\% \leq TG < 40\%$ , 或  $10\% \leq LDL-C < 20\%$ , 或  $0.104 \leq HDL-C < 0.26$  mmol/L; 无效: 未达到上述有效标准。

4.2 2组治疗前后 PANSS 评分比较 见表1。治疗前, 2组阳性症状、阴性症状、一般病理症状评分及 PANSS 总分比较,

差异均无统计学意义( $P > 0.05$ )。治疗后, 2组阳性症状、阴性症状、一般病理症状评分及 PANSS 总分均降低( $P < 0.05$ ); 观察组阳性症状、阴性症状、一般病理症状评分及 PANSS 总分均低于对照组( $P < 0.05$ )。

表1 2组治疗前后 PANSS 评分比较  $(\bar{x} \pm s)$  分

| 组别  | 时间  | n  | 阳性症状                     | 阴性症状                     | 一般病理症状                   | 总分                       |
|-----|-----|----|--------------------------|--------------------------|--------------------------|--------------------------|
| 观察组 | 治疗前 | 41 | 18.53±3.26               | 18.61±3.05               | 36.10±3.86               | 72.52±5.95               |
|     | 治疗后 | 41 | 11.70±2.18 <sup>①②</sup> | 13.18±2.25 <sup>①②</sup> | 25.41±2.02 <sup>①②</sup> | 50.52±4.70 <sup>①②</sup> |
| 对照组 | 治疗前 | 42 | 18.29±3.33               | 18.75±3.32               | 35.32±4.34               | 72.35±6.57               |
|     | 治疗后 | 42 | 14.29±2.25 <sup>①</sup>  | 16.31±3.32 <sup>①</sup>  | 31.29±2.30 <sup>①</sup>  | 62.45±5.61 <sup>①</sup>  |

与治疗前比较, ① $P < 0.05$ ; 与对照组治疗后比较, ② $P < 0.05$

4.3 2组治疗前后血糖相关指标及 Homa- $\beta$ 、Homa-IR 水平比较 见表2。治疗前, 2组 FBG、P2hBG、HbA1c、Homa- $\beta$ 、Homa-IR 水平比较, 差异均无统计学意义( $P > 0.05$ )。治疗后, 2组 FBG、P2hBG、HbA1c 及观察组 Homa-IR 水平均较治疗前降低( $P < 0.05$ ), 观察组 Homa- $\beta$  水平较治疗前升高( $P < 0.05$ ); 观察组 FBG、P2hBG、HbA1c 及 Homa-IR 水平均低于对照组( $P < 0.05$ ), Homa- $\beta$  水平高于对照组( $P < 0.05$ )。

表2 2组治疗前后血糖相关指标及 Homa- $\beta$ 、Homa-IR 水平比较  $(\bar{x} \pm s)$

| 组别  | 时间  | n  | FBG(mmol/L)             | P2hBG(mmol/L)           | HbA1c(%)                | Homa- $\beta$             | Homa-IR                 |
|-----|-----|----|-------------------------|-------------------------|-------------------------|---------------------------|-------------------------|
| 观察组 | 治疗前 | 41 | 7.52±1.10               | 11.21±1.52              | 9.30±1.02               | 55.46±9.17                | 4.08±0.59               |
|     | 治疗后 | 41 | 4.60±0.21 <sup>①②</sup> | 6.22±0.25 <sup>①②</sup> | 7.02±0.33 <sup>①②</sup> | 99.10±15.02 <sup>①②</sup> | 2.51±0.42 <sup>①②</sup> |
| 对照组 | 治疗前 | 42 | 7.30±1.22               | 11.43±1.40              | 9.44±1.14               | 55.65±9.30                | 4.16±0.57               |
|     | 治疗后 | 42 | 5.72±0.35 <sup>①</sup>  | 7.55±0.26 <sup>①</sup>  | 8.17±0.43 <sup>①</sup>  | 56.35±10.33               | 4.03±0.55               |

与治疗前比较, ① $P < 0.05$ ; 与对照组治疗后比较, ② $P < 0.05$

4.4 2组治疗前后血脂指标水平比较 见表3。治疗前, 2组 TC、TG、LDL-C、HDL-C 及 LPA 水平比较, 差异均无统计学意义( $P > 0.05$ ); 治疗后, 2组 TC、TG、LDL-C 水平均较治疗

前降低( $P < 0.05$ ), HDL-C 及 LPA 水平均较治疗前升高( $P < 0.05$ ); 观察组 TC、TG、LDL-C 水平均低于对照组( $P < 0.05$ ), HDL-C 及 LPA 水平均高于对照组( $P < 0.05$ )。

表3 2组治疗前后血脂指标水平比较  $(\bar{x} \pm s)$

| 组别  | 时间  | n  | TC(mmol/L)              | TG(mmol/L)              | LDL-C(mmol/L)           | HDL-C(mmol/L)           | LPA(mg/dL)                |
|-----|-----|----|-------------------------|-------------------------|-------------------------|-------------------------|---------------------------|
| 观察组 | 治疗前 | 41 | 7.04±1.72               | 1.93±0.72               | 4.83±1.31               | 1.21±0.27               | 19.81±7.38                |
|     | 治疗后 | 41 | 4.31±0.80 <sup>①②</sup> | 1.48±0.50 <sup>①②</sup> | 2.66±0.81 <sup>①②</sup> | 1.47±0.30 <sup>①②</sup> | 33.62±10.60 <sup>①②</sup> |
| 对照组 | 治疗前 | 42 | 6.95±1.61               | 2.01±0.85               | 4.81±1.20               | 1.19±0.30               | 19.70±7.25                |
|     | 治疗后 | 42 | 5.07±1.15 <sup>①</sup>  | 1.66±0.53 <sup>①</sup>  | 3.57±1.06 <sup>①</sup>  | 1.29±0.20 <sup>①</sup>  | 27.56±10.03 <sup>①</sup>  |

与治疗前比较, ① $P < 0.05$ ; 与对照组治疗后比较, ② $P < 0.05$

4.5 2组高血糖疗效比较 见表4。观察组高血糖疗效总有效率 92.68%, 对照组高血糖疗效总有效率 76.19%, 2组比较, 差异有统计学意义( $P < 0.05$ )。

4.6 2组血脂紊乱疗效比较 见表5。观察组血脂紊乱疗效总有效率 90.24%, 对照组血脂紊乱疗效总有效率 71.43%, 2组

表4 2组高血糖疗效比较 例

| 组别  | n  | 临床控制 | 显效 | 有效 | 无效 | 总有效率(%)            |
|-----|----|------|----|----|----|--------------------|
| 观察组 | 41 | 17   | 10 | 11 | 3  | 92.68 <sup>①</sup> |
| 对照组 | 42 | 9    | 8  | 15 | 10 | 76.19              |

与对照组比较, ① $P < 0.05$



比较, 差异有统计学意义( $P < 0.05$ )。

表5 2组血脂紊乱疗效比较

| 组别  | n  | 临床控制 | 显效 | 有效 | 无效 | 总有效率(%)            |
|-----|----|------|----|----|----|--------------------|
| 观察组 | 41 | 18   | 12 | 7  | 4  | 90.24 <sup>①</sup> |
| 对照组 | 42 | 9    | 10 | 11 | 12 | 71.43              |

与对照组比较, ① $P < 0.05$

4.7 不良反应 观察组1例患者颈部出现一过性红斑, 轻微瘙痒, 6h内症状消失; 另有1例患者胃脘部不适, 有恶心感, 但未呕吐; 2例患者述口干。对照组2例患者述口干, 述心动过速、头晕各1例。治疗期间复查血常规、尿常规及肝肾功能、心电图等, 均未见明显异常。

## 5 讨论

近年来, 随着多种新型抗精神病药问世, 非典型抗精神病药物的广泛应用, 代谢障碍成为抗精神病药物研究的棘手问题。张淑芬等<sup>[6]</sup>研究发现, 精神分裂症患者在氯氮平治疗8周后TG水平明显升高, 而HDL-C水平明显降低。目前, 对于非典型抗精神病药物所导致的高血糖和血脂紊乱尚缺乏针对性的干预措施, 临床常用的干预方法主要有以下4种。①合理用药: 尽量选用副作用较小的一线药物, 对有明确的高危因素时应慎用氯氮平; ②生活方式: 指导患者建立良好的生活习惯; ③膳食调节: 避免高脂、高糖饮食, 多食用蔬菜及高纤维谷物; ④早期监测患者的血糖、血脂水平, 出现异常及时处理。

中医学认为, 非典型抗精神病药所致高血糖和血脂紊乱属消渴范畴, 病理性质主要是本虚标实。脾失健运, 肝失疏泄, 脾肾不足, 由此导致水湿内生, 痰浊停滞, 瘀血内阻, 病久郁积化热, 耗气伤阴。依据中医辨证论治的原则, 本研究观察组加用六郁汤治疗。方中法半夏渗湿利水、健脾和胃、宁心安神, 可消除或改善患者的胸胁脘腹胀闷窜痛、恶心欲吐、肢体困重、头晕嗜睡等症状; 茯苓利水渗湿、健脾、宁心, 临床多用于痰饮眩晕、脾虚食少等治疗; 栀子清热、泻火、凉血, 多用于治疗热病虚烦不眠、口渴、目赤、热毒疮疡等; 香附疏肝解郁、理气宽中, 枳实破气消积、化痰散痞, 多用于治疗积滞内停、痞满胀痛; 厚朴燥湿消痰、下气除满; 砂仁化湿开胃、温脾止泻; 苍术燥湿健脾; 陈皮理气降逆、调中开胃、燥湿化痰; 川芎活血化瘀; 炙甘草调和诸药。全方合用共奏除湿通

痹、清热生津之功。

在非典型抗精神病药物治疗期间发生高血糖症状者, 尽管停药后部分患者的糖代谢可自行恢复正常, 但仍有较多患者停药后高血糖症状持续存在, 在临床实践中多需要使用降糖药来对症治疗。基于此, 本研究2组患者均予以降糖、调脂等对症处理。经过3疗程的治疗, 2组阳性症状、阴性症状、一般病理症状评分及PANSS总分均降低( $P < 0.05$ ), FBG、P2hBG、HbA1c、TC、TG、LDL-C水平均降低( $P < 0.05$ ), HDL-C及LPA水平均升高( $P < 0.05$ ), 提示2组方法在改善精神分裂症症状、降低血糖和调节血脂水平等方面均具有一定的作用。观察组Homa- $\beta$ 增高, Homa-IR降低, 表明观察组所用治疗方法还具有提高胰岛 $\beta$ 细胞功能和改善胰岛素抵抗的效果。治疗3疗程后组间比较, 观察组上述症状及实验室指标的改善情况均较对照更明显, 表明观察组的治疗效果优于对照组。分析组间治疗效果差异的原因, 主要的原因可能在于中西医的协同增效机制, 且中药作用较为温和持续。在不良反应方面, 主要为药物常见的轻微、非特异性不良反应, 表明2种方法临床用药安全性均较高。

## 【参考文献】

- [1] 王茂萍. 3种抗精神病药物对糖、脂代谢的影响研究[J]. 实用临床医药杂志, 2012, 16(22): 71-72.
- [2] 梁怀彬, 李慧慧, 胡雨, 等. 托吡酯对改善抗精神病药物所致体质量增加和代谢异常效果的系统评价和荟萃分析[J]. 中华医学杂志, 2016, 96(3): 216-223.
- [3] 崔红涛. 中医药辨证治疗肝硬化腹水(气滞湿阻证)的临床疗效观察[J]. 光明中医, 2016, 31(7): 966-967.
- [4] 李海玲, 刘玲, 朱相华, 等. 用阳性和阴性症状量表与ERP观察心理社会干预对慢性精神分裂症康复的影响[J]. 癫痫与神经电生理学杂志, 2011, 20(4): 225-228.
- [5] 尉耘翠, 祝茸, 夏丽莉, 等. 超重及肥胖人群中不同胰岛素抵抗计算指数准确性评价[J]. 山东医药, 2015, 55(46): 14-16.
- [6] 张淑芬, 兰光华. 奥氮平、喹硫平或阿立哌唑治疗8周对首发精神分裂症患者血糖和血脂影响的前瞻性研究[J]. 上海精神医学, 2014, 26(6): 339-346.

(责任编辑: 吴凌, 刘迪成)