

· 论 著 ·

慢性精神分裂症患者代谢综合征发生率及代谢指标的性别差异研究[☆]

许宏* 周勇杰* 曾玲芸* 黄薇* 杨星* 李国华* 刘晓颖* 周云飞[✉]

【摘要】目的 探究慢性精神分裂症患者代谢综合征(metabolic syndrome, MS)发生率及各代谢指标的性别差异。**方法** 纳入14个省市19家精神病院慢性精神分裂症患者1690例,按照国际糖尿病联盟(International Diabetes Federation, IDF)标准筛选符合MS诊断的患者,分析慢性精神分裂症并发MS患者一般人口学指标、临床指标、各代谢指标的男女差异。**结果** 共筛选符合MS诊断标准患者359例,MS发生率21.24%,女性高于男性(26.76% vs. 18.45%, $P < 0.001$)。慢性精神分裂症并发MS患者中,控制婚姻状态、吸烟、阳性与阴性症状量表(positive and negative symptom scale, PANSS)总分、抗精神病药物剂量等因素后,腰围/标准值与女性呈正相关($r = 0.386, P < 0.001$),高密度脂蛋白(high density lipoprotein cholesterol, HDL-C)/标准值与女性呈负相关($r = -0.149, P = 0.007$)。**结论** 慢性精神分裂症患者MS的发生率较高,女性高于男性,腹型肥胖和低HDL-C在慢性精神分裂症并发MS的女性患者中更加常见。

【关键词】 精神分裂症 代谢综合征 性别差异

【中图分类号】 R749.3

【文献标识码】 A

Gender differences on incidence of metabolic syndrome and metabolic parameters in patients with chronic schizophrenia. XU Hong, ZHOU Yongjie, ZENG Lingyun, HUANG Wei, YANG Xing, LI Guohua, LIU Xiaoying, ZHOU Yunfei. Shenzhen Mental Health Center/ Shenzhen Kangning Hospital, Shenzhen 518020, China. Tel: 0755-25615965.

【Abstract】 Objective To explore the gender differences on the incidence of MS and clinical parameters of MS in patients with chronic schizophrenia. **Methods** A total of 1690 patients with chronic schizophrenia from 19 psychiatric hospitals in 14 provinces and cities were included. MS patients was screened according to International Diabetes Federation (IDF) diagnostic criteria and general demographic, clinical indicators, and metabolic parameters were collected. **Results** There were 359 patients who fulfilled the diagnostic criteria for MS, with an incidence of 21.24%, which was higher in females than in males (26.76% vs. 18.45%, $P < 0.001$). After controlling for confounding factors, the waist circumference/standard value was positively correlated with female ($r = 0.386, P < 0.001$), whereas HDL-C/standard value was negatively correlated with female ($r = -0.149, P = 0.007$). **Conclusions** The incidence of MS in chronic schizophrenia was higher in female than in male. Abdominal obesity and low HDL-C were more common in female patients.

【Key words】 Schizophrenia Metabolic syndrome Gender difference

精神分裂症患者预期寿命相较于普通人减少约(14±5)年^[1],并发心血管疾病是其主要死亡原因之一^[1-2]。代谢综合征(metabolic syndrome, MS)为

罹患心血管疾病的关键危险因素^[3]。MS是以中心性肥胖、高血压、糖脂代谢紊乱为特征的疾病^[4]。据研究报告,32.5%的精神分裂症患者并发MS,比普

doi:10.3969/j.issn.1002-0152.2021.11.004

[☆] 广东省高水平临床重点专科(编号:SZGSP013);深圳市医学重点学科临床心理建设经费(编号:SZXK041);深圳市可持续发展专项(编号:KCXFZ20201221173613036);深圳市医疗卫生“三名工程”项目(编号:SZSM202011014)

* 深圳市精神卫生中心/深圳市康宁医院(深圳 518020)

[✉] 通信作者(E-mail: drzyf2007@163.com)

通人群高出2~3倍^[2,5]。研究发现,普通人群中MS的发生率存在性别差异^[6],针对MS的预防和诊治需按照不同性别特点制定不同治疗方案。而关于精神分裂症MS性别差异的研究较少且结果存在争议^[7]。本研究旨在调查慢性精神分裂症患者MS发生率及各代谢指标的性别差异。

1 对象与方法

1.1 研究对象 2018年1月至2019年12月在全国14个省市19家精神病院,纳入住院病房中所有慢性精神分裂症患者为调查对象。估计MS发生率为30%^[2],允许误差0.03,估算样本量为1300人,研究增加20%样本量,拟调查1560人。纳入标准:①由2位精神科医生根据《精神障碍诊断与统计手册第四版》(Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, Fourth Edition, DSM-IV)临床结构访谈诊断为精神分裂症;②年龄≥18岁;③非首次发作,并多次(2次及以上)因精神分裂症住院,病程>1年^[8]。排除标准:①合并严重的神经系统疾病或精神发育迟滞;②妊娠或哺乳期妇女。共招募慢性精神分裂症患者1690例。

本研究方案经中国科学院心理研究所伦理委员会批准(批准号:H18031)。所有参与者已签署知情同意书。

1.2 研究方法 采用横断面调查研究。调查内容:①使用自行设计的问卷调查一般信息,包括年龄、性别、受教育年限、婚姻状况、吸烟等;②通过查阅病历和临床访谈收集病程、抗精神病药物种类和剂量(转换成氯丙嗪折合剂量^[9])、躯体疾病等信息,采用阳性与阴性症状量表(positive and negative symptom scale, PANSS)评估患者精神症状;③采用标准化方法测量身高、体质量、腰围、收缩压(systolic blood pressure, SBP)、舒张压(diastolic blood pressure, DBP),计算体质量指数(body mass index, BMI);④上午7~9时采集空腹血样,统一采用己糖激酶法检测空腹血糖(glucose, GLU),酶终点法检测甘油三酯(triglycerides, TG),直接一步法检测高密度脂

蛋白(high density lipoprotein cholesterol, HDL-C)。由于腰围和HDL-C的代谢异常标准有性别差异,故使用测量值/标准值进行分析。MS诊断采用国际糖尿病联盟(International Diabetes Federation, IDF)中国人群的标准^[4],即腹型肥胖(腰围男性≥90 cm,女性≥80 cm),加上以下4个因素中的任意2个:①TG≥1.70 mmol/L,或对TG异常有特异性治疗;②HDL-C男性<1.03 mmol/L,女性<1.29 mmol/L,或对HDL-C异常进行治疗;③SBP≥130 mmHg或DBP≥85 mmHg,或既往确诊高血压病;④空腹GLU≥5.60 mmol/L,或既往确诊2型糖尿病。

1.3 统计学方法 采用SPSS 25.0进行统计分析。年龄、病程、PANSS评分、BMI为正态分布,用 $\bar{x}\pm s$ 描述,独立样本 t 检验比较性别差异。受教育年限、抗精神病药物剂量、PANSS阳性症状量表分、腰围、血压、GLU、血脂为非正态分布,用中位数(下四分位数,上四分位数) $[M(Q_L, Q_U)]$ 描述,用Mann-Whitney U 检验比较性别差异。MS发生率以及婚姻状态、吸烟等性别间比较采用 χ^2 检验。控制性别间有统计学差异的变量,以及对代谢指标可能有影响的抗精神病药物剂量^[10],采用Spearman偏相关分析性别(男性赋值1,女性赋值2)与各代谢指标的相关性。检验水准 $\alpha=0.05$,双侧检验。

2 结果

2.1 MS发生率 共调查1690例慢性精神分裂症患者,男1122例,女568例。其中,MS共359例,发生率为21.24%,男207例(18.45%),女152例(26.76%)。MS发生率男性低于女性($\chi^2=15.570, P<0.001$)。

慢性精神分裂症并发MS患者中,男性与女性婚姻状态($\chi^2=22.859, P<0.001$)、吸烟情况($\chi^2=110.866, P<0.001$)、PANSS阳性症状量表($Z=-5.460, P<0.001$)、PANSS一般精神病理学量表($t=-3.993, P<0.001$)、PANSS总分($t=-3.869, P<0.001$)具有统计学差异,男女年龄、受教育年限、病程、抗精神病药物剂量、PANSS阴性症状量表无统计学差异($P>0.05$)。见表1。

2.2 各代谢指标 慢性精神分裂症并发MS患者中,男性与女性腰围/标准值($Z=-7.335, P<0.001$)、SBP($Z=-2.547, P=0.011$)、DBP($Z=-2.709, P=0.007$)、HDL-C/标准值($Z=-2.689, P=0.007$)具有统计学差异, BMI、GLU、TG 性别差异无统计学意义($P>0.05$)。见表2。

2.3 各代谢指标与性别的相关性 控制婚姻状态、吸烟、PANSS总分、抗精神病药物剂量,腰围/标准值与女性呈正相关($r=0.386, P<0.001$), HDL-C/标准值与女性呈负相关($r=-0.120, P=0.027$)。SBP、DBP、BMI、TG、GLU与性别无统计学相关性($P>0.05$)。

3 讨论

本研究显示,慢性精神分裂症患者MS发生率为21.24%,该结果高于普通人群的19.58%^[11],与既往研究结果一致^[2, 5, 12-13]。研究表明,精神分裂症患者在接受治疗前,代谢紊乱就已经存在^[7]。其可能的机制为共享遗传变异体^[14]、神经调节蛋白^[15]、性激素^[16]和免疫-炎症功能障碍^[17]等。本研究MS发

生率远低于既往精神分裂症相关研究中报告的发生率32.5%^[2]。其原因可能为本研究对象均为住院慢性精神分裂症患者,其饮食结构较合理和规律,服药依从性好,被动控制吸烟等因素使得MS发生率与实际情况存在误差。

目前对精神分裂症性别差异的研究多数集中在人口学特征和临床表现上,只有少数探讨了代谢障碍的性别差异,且结果不一致。例如国内对首发精神分裂症患者并发MS的研究显示MS发生率没有性别差异^[7],另有研究显示男性患者MS发生率高于女性^[18]。这两项研究对象均为精神分裂症首发患者。证据表明,长期接受抗精神病药物治疗后,女性患者的肥胖率约为男性的2倍^[19]。本文研究对象为接受治疗的慢性精神分裂症患者,发现女性患者MS发生率高于男性(26.76% vs. 18.45%)。该结果与既往韩国研究^[20]结论一致。此外,本研究女性患者平均年龄约49岁,处于围绝经期,围绝经期女性的激素变化增加了腹型肥胖、胰岛素抵抗的风险^[21]。综上,本研究在女性患者中发现的较高MS

表1 慢性精神分裂症并发MS患者一般人口学资料和临床特征的性别差异

性别	n	年龄(岁)	受教育年限(年)	婚姻状态 ¹⁾		吸烟 ¹⁾		
				单身	已婚	不吸烟	过去曾吸烟	目前吸烟
男性	207	47.9±12.5	8(8,11)	174(84.1%)	33(15.9%)	74(35.7%)	43(20.8%)	86(41.5%)
女性	152	49.0±11.2	8(8,11)	94(61.8%)	58(38.2%)	130(85.5%)	7(4.6%)	3(2.0%)

性别	n	病程(年)	抗精神病药物剂量(mg/d)	PANSS			
				阳性症状量表 ²⁾	阴性症状量表	一般精神病理学量表 ³⁾	总分 ³⁾
男性	207	22.7±11.8	300(200,480)	14(11,19)	22.4±6.6	37.6±9.3	75.5±17.9
女性	152	22.7±11.8	325(200,536)	18(15,24)	22.6±6.7	41.7±9.8	83.0±18.4

注:抗精神病药物剂量为氯丙嗪折合剂量;正态分布数值变量用 $\bar{x}\pm s$ 描述;非正态分布数值变量用 $M(Q_L, Q_U)$ 描述。1)男女比较,经 χ^2 检验, $P<0.001$;2)男女比较,经Mann-Whitney U检验, $P<0.001$;3)男女比较,经独立样本t检验, $P<0.001$ 。

表2 慢性精神分裂症并发MS患者的代谢指标性别差异

性别	n	腰围(cm) ¹⁾	腰围/标准值 ¹⁾	BP(mmHg)		
				SBP ¹⁾	DBP ¹⁾	
男性	207	99(94,104)	1.10(1.04,1.15)	120(120,130)	80(80,80)	
女性	152	96(89,101)	1.20(1.11,1.26)	120(114,126)	80(80,80)	

性别	n	BMI(kg/m ²)	GLU(mmol/L)	血脂		
				TG(mmol/L)	HDL-C(mmol/L) ¹⁾	HDL-C/标准值 ¹⁾
男性	207	27.3±3.8	5.22(4.81,6.00)	2.15(1.74,2.78)	0.94(0.81,1.02)	0.90(0.78,1.00)
女性	152	27.2±4.1	5.22(4.65,6.26)	2.06(1.55,2.57)	1.09(0.96,1.22)	0.85(0.74,0.95)

注:正态分布数值变量用 $\bar{x}\pm s$ 描述;非正态分布数值变量用 $M(Q_L, Q_U)$ 描述。1)男女比较,经Mann-Whitney U检验, $P<0.05$ 。

发生率可能与样本年龄较大、长期使用抗精神病药物治疗以及围绝经期可能出现的激素变化有关。

在代谢指标的性别差异上,本研究发现腹型肥胖和低 HDL-C 在女性中更为突出。这与大多数研究^[13, 22]结论一致,少数研究显示腹型肥胖无明显性别差异^[7]。女性患者低 HDL-C 发生率高于男性患者,与既往研究^[7, 13]结果相一致。少量研究显示低 HDL-C 发生率无性别差异^[22],目前尚未发现有研究报告男性患者腹型肥胖或低 HDL-C 发生率高于女性患者的结果。上述结果提示腹型肥胖和低 HDL-C 可作为慢性精神分裂症女性患者的特征性代谢异常指标,但其发生机制尚不清楚,需要在未来的研究中进一步探索。

综上,本研究表明,慢性精神分裂症患者 MS 发生率较高(21.24%),高于普通人群。女性患者 MS 发生率高于男性患者。女性患者腹型肥胖和低 HDL-C 更为常见。本研究抽样方法需进一步完善,样本只纳入了住院的慢性精神分裂症患者,后续研究需纳入社区精神分裂症患者进行研究,进一步证实 MS 的性别差异,使研究具有更广泛的代表性,指导临床按照不同性别患者的特点制定治疗方案。

参 考 文 献

- [1] HJORTHJ C, STVTUP A E, MCGRATH J J, et al. Years of potential life lost and life expectancy in schizophrenia: a systematic review and meta-analysis[J]. *Lancet Psychiatry*, 2017, 4(4): 295-301.
- [2] MITCHELL A J, VANCAMPFORT D, SWEERS K, et al. Prevalence of metabolic syndrome and metabolic abnormalities in schizophrenia and related disorders—a systematic review and meta-analysis[J]. *Schizophr Bull*, 2013, 39(2): 306-318.
- [3] YUAN L, KAVEH H, MAJID E, et al. Metabolic mediators of the effects of body-mass index, overweight, and obesity on coronary heart disease and stroke: a pooled analysis of 97 prospective cohorts with 1.8 million participants[J]. *Lancet*, 2014, 383(9921): 970-983.
- [4] ZHU L, SPENCE C, YANG J W, et al. The IDF Definition is Better Suited for Screening Metabolic Syndrome and Estimating Risks of Diabetes in Asian American Adults: Evidence from NHANES 2011-2016[J]. *J Clin Med*, 2020, 9(12): 3871.
- [5] PUCCI G, ALCIDI R, TAP L, et al. Sex- and gender-related prevalence, cardiovascular risk and therapeutic approach in metabolic syndrome: A review of the literature[J]. *Pharmacol Res*, 2017, 120: 34-42.
- [6] XU S, GAO B, YING X, et al. Gender Differences in the Prevalence and Development of Metabolic Syndrome in Chinese Population with Abdominal Obesity[J]. *PLoS One*, 2013, 8(10): 78270.
- [7] ZHOU Y, SONG X, GUO Y, et al. Sex differences in metabolic disorder patterns of first-episode drug-naive patients with schizophrenia[J]. *Psychoneuroendocrinology*, 2021, 124: 105061.
- [8] TIAN Y, LIU D, WANG D, et al. Obesity in Chinese patients with chronic schizophrenia: Prevalence, clinical correlates and relationship with cognitive deficits[J]. *Schizophr Res*, 2020, 215: 270-276.
- [9] HAYES K N, GOMES T, TADROUS M. Greater than the Sum: Applying Daily-Dose Equivalents to Antipsychotic Prescription Claims to Study Real-World Effects[J]. *Front Pharmacol*, 2021, 12: 709349.
- [10] 邢梦娟, DAKE Q, 崔东红. 抗精神病药物诱导代谢紊乱机制的研究进展[J]. *中国神经精神疾病杂志*, 2011, 37(8): 509-512.
- [11] 郭海健, 念馨, 梁友芳, 等. 基于多中心横断面调查的中国人代谢综合征的流行情况及危险因素[J]. *中华疾病控制杂志*, 2019, 23(7): 6.
- [12] BWNER A, ALHAMAQ A O, DAFEEAH E E. A two fold risk of metabolic syndrome in a sample of patients with schizophrenia: do consanguinity and family history increase risk[J]. *Diabetes Metab Syndr*, 2014, 8(1): 24-29.
- [13] HUANG M C, LU M L, TSAI C J, et al. Prevalence of metabolic syndrome among patients with schizophrenia or schizoaffective disorder in Taiwan[J]. *Acta Psychiatr Scand*, 2009, 120(4): 274-280.
- [14] POSTOLACHE T T, DEL B L, JABOUR S, et al. Co-shared genetics and possible risk gene pathway partially explain the comorbidity of schizophrenia, major depressive disorder, type 2 diabetes, and metabolic syndrome[J]. *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet*, 2019, 180(3): 186-203.
- [15] LI Z, LIU L, LIN W, et al. NRG3 contributes to cognitive deficits in chronic patients with schizophrenia[J]. *Schizophr Res*, 2020, 215: 134-139.
- [16] KO S H, KIM H S. Menopause-Associated Lipid Metabolic Disorders and Foods Beneficial for Postmenopausal Women[J]. *Nutrients*, 2020, 12(1): 202.
- [17] DENG T, LYON C J, MINZE L J, et al. Class II major histocompatibility complex plays an essential role in obesity-induced adi-

- pose inflammation[J]. Cell Metab, 2013, 17(3): 411-422.
- [18] CHEN S, BROQUERES Y D, YANG G, et al. Male sex may be associated with higher metabolic risk in first-episode schizophrenia patients: A preliminary study[J]. Asian J Psychiatr, 2016, 21: 25-30.
- [19] LI Q, CHEN D, LIU T, et al. Sex Differences in Body Mass Index and Obesity in Chinese Patients With Chronic Schizophrenia[J]. J Clin Psychopharmacol, 2016, 36(6): 643-648.
- [20] KO Y K, SOH M A, KANG S H, et al. The prevalence of metabolic syndrome in schizophrenic patients using antipsychotics[J]. Clin Psychopharmacol Neurosci, 2013, 11(2): 80-88.
- [21] RITTER R D, MD J, VOS R C, et al. Sex differences in the risk of vascular disease associated with diabetes[J]. Biol Sex Differ, 2020, 11(1): 1.
- [22] KRAAL A Z, WARD K M, ELLINGORD V L. Sex Differences in Antipsychotic Related Metabolic Functioning in Schizophrenia Spectrum Disorders[J]. Psychopharmacol Bull, 2017, 47(2): 8-21.
- (收稿日期:2021-10-19)
(责任编辑:肖雅妮)

欢迎订阅《中国神经精神疾病杂志》

欢迎订阅《中国神经精神疾病杂志》,月刊,全年12期,每期定价18.00元,全年订阅价216.00元。全国各地邮局均可订阅。国内统一刊号CN 44-1213/R,中国标准连续出版物号ISSN 1002-0152,邮发代号46-45(国内),BM391(国外)。如需单期购买,可关注我刊微信公众号,在自选菜单中根据指引即可网上购买。欢迎广大作者、读者踊跃投稿及订阅。