

新型抗精神病药物对肝功能的影响 及帕利哌酮的优势

边 云 卞清涛 韩笑乐

【摘要】目的 探索新型抗精神病药对肝功能的影响,以及帕利哌酮与其他新型抗精神病药相比是否具有优势。**方法** 采用病例回顾研究方法,收集 2010 年 1 月-2014 年 2 月北京回龙观医院新入院精神分裂症患者 91 例,均符合《国际疾病分类(第 10 版)》(ICD-10)诊断标准。给予单一或联合新型抗精神病药系统治疗,于治疗前后检测血清丙氨酸转氨酶(ALT)、门冬氨酸转氨酶(AST)、谷氨酰转氨酶(GGT)、血清总胆汁酸(TBA)、总胆红素(T-BIL)、直接胆红素(D-BIL)、间接胆红素(I-BIL)、白蛋白/球蛋白(A/G)水平。**结果** 使用新型抗精神病药物治疗后肝功能异常率为 14.28%。用药后 ALT、GGT、TBA 水平增加,ALT、TBA 异常率增加,差异有统计学意义($P < 0.05$)。T-BIL、D-BIL、I-BIL 水平下降,I-BIL 异常率下降,差异有统计学意义($P < 0.05$)。方差分析显示,帕利哌酮组、利培酮组和其他组三组间血清 ALT 水平差异有统计学意义($F = 3.664, P = 0.03$),多重比较显示,帕利哌酮组分别与其他两组血清 ALT 水平差异有统计学意义($P < 0.05$)。**结论** 新型抗精神病药物对肝功能的影响主要体现在对肝细胞实质的影响。帕利哌酮与其他新型抗精神病药相比对肝脏的安全性更好。

【关键词】 新型抗精神病药;肝功能;帕利哌酮;胆红素

中图分类号:R749

文献标识码:A

doi: 10.3969/j.issn.1007-3256.2014.04.006

The effect of atypical antipsychotic on liver function of schizophrenia patients and paliperidone's superiority

BIAN Yun, BIAN Qing-tao, HAN Xiao-le

Beijing Huilongguan Hospital, Beijing 100096, China

【Abstract】Objective To explore the effect of atypical antipsychotics on liver function and paliperidone's superiority compared to other atypical antipsychotics. **Methods** With retrospective study method, data related to liver function of newly admitted schizophrenic

之内所有肌注药物逐渐撤出更换为口服药物有关。但利培酮合并氟哌啶醇短期肌注在兴奋项目的控制上仍有很好的表现。

综上所述,本研究认为利培酮合并氟哌啶醇短期肌注可作为精神科临床处理精神分裂症急性期兴奋、激越手段之一。

本研究的不足之处,未设置安慰剂和/或空白对照(研究对象的特殊性及其医学伦理学的限制)及观察时间较短部分影响了本研究的严谨性,但所得结论仍对临床工作有一定的参考价值。增加随访时间的长时程研究是本系列研究后续工作之一。

参 考 文 献

- [1] Hughes DH, Kleespies PM. Treating aggression in the Psychiatric emergency service[J]. J Chin Psychiatry 2003 64(Suppl4): 10-15.
- [2] 中国卫生部疾病控制司. 中国精神分裂症防治指南[M]. 北京: 北京大学医学出版社 2003.

- [3] Maher AR, Theodore G. Summary of the comparative effectiveness review on off-label use of atypical antipsychotics[J]. J Manag Care Pharm 2012 18(5 Suppl B): S1-20.
- [4] 张庆娥, 王刚, 张玲, 等. 利培酮口服液合并氯硝西泮片治疗精神分裂症急性激越的对照研究[J]. 临床精神医学杂志, 2012 22(2): 89-91.
- [5] 沈婷, 王飏, 李朝, 等. 奥氮平与 MECT 治疗精神分裂症急性期攻击激越的对照研究[J]. 四川精神卫生 2010 24(2): 89-91.
- [6] Currier GW, Simpson GM. Risperidone liquid concentrate and oral lorazepam versus intramuscular haloperidol and intramuscular lorazepam for treatment of psychotic agitation[J]. J Clin Psychiatry 2001 62(3): 153-157.
- [7] 梅其一, 朱雄伟, 沈建红. 利培酮对精神分裂症患者社会功能的研究[J]. 临床精神医学杂志 2001 11(2): 83-85.
- [8] 唐健元, 杨志敏, 杨进波, 等. 临床研究中缺失值的类型和处理方法研究[J]. 中国卫生统计 2011 28(3): 338-341, 343.
- [9] 冯玉芳, 董继承, 温琳. 住院精神病患者冲动行为干预治疗[J]. 四川精神卫生 2010 23(2): 122-123.

(收稿日期: 2014-03-13)

patients during 2010 - 2014 before and after taking atypical antipsychotics was collected, including alanine aminotransferase (ALT), aspartate aminotransferase (AST), glutamyl transpeptidase (GGT), serum total bile acid (TBA), total bilirubin (T-BIL), direct bilirubin (D-BIL), indirect bilirubin (I-BIL), albumin / globulin (A/G). The differences before and after treatment were analyzed by paired t test and chi square test. The effect of atypical antipsychotics was analyzed by ANOVA. **Results** The rate of liver function abnormality after atypical antipsychotic treatment was 14.28%. The level of ALT, GGT, TBA increased, the abnormal rate of ALT, TBA increased after treatment ($P < 0.05$). The level of T-BIL, D-BIL, I-BIL decreased, the abnormal rate of I-BIL decreased after treatment ($P < 0.05$). Compared groups of Paliperidone, Risperidone and others, the differences of ALT had statistical significance ($P < 0.05$). The group of Paliperidone compared with other groups, the differences of ALT had statistical significance ($P < 0.05$). **Conclusion** Effect of atypical antipsychotic on liver function is mainly on liver cell essence. ALT, TBA, I-BIL are the most sensitive indexes to evaluation liver damage induced by drugs. Paliperidone is more secure to liver compared with other atypical antipsychotics.

【Key words】 Atypical antipsychotics; Liver function; Paliperidone; Bilirubin

肝脏功能受很多因素影响,如年龄、性别、躯体疾病、服药时间、活性物质使用、肥胖等^[1-2],绝大部分抗精神病药物经肝脏分解代谢,且抗精神病药物的使用周期长、剂量大以及联合用药多见,因此容易对肝脏产生不同程度的毒性作用。抗精神病药物所致的肝功能损害一般出现在药物治疗的前 1~2 个月^[3],平均为 6 周,常表现为一过性的无症状性转氨酶升高,少数患者会有轻度恶心、厌食等自觉症状^[4]。非典型抗精神病药致肝功能损害的风险明显小于经典抗精神病药^[1]。帕利哌酮是 2009 年在国内上市的新型抗精神病药,其主要成分为利培酮的代谢产物 9-羟利培酮,少于 10% 药物经过肝脏 CYP 酶发生氧化反应而消除,对肝脏功能影响小。有研究报道帕利哌酮用于精神分裂症合并稳定期肝病(包括慢性肝炎或肝硬化)患者是安全的^[5],也有个案报道利培酮所致肝损害在换为帕利哌酮后得到缓解^[6]。本研究进一步探索新型抗精神病药对肝功能各项指标的影响,以及帕利哌酮与其他新型抗精神病药相比是否具有优势性。

1 对象和方法

1.1 对象 为 2010 年 1 月 - 2014 年 2 月北京回龙观医院新入院患者。纳入标准: ①依据《国际疾病分类(第 10 版)》(International Classification of Diseases, tenth edition, ICD-10), 诊断为精神分裂症的患者。②从未使用过抗精神病药或入院前 3 个月内未使用过抗精神病药。③入院后予新型抗精神病药系统治疗,单一用药或联合用药均可。排除标准: ①合并肝炎、脂肪肝、肝癌、胆囊炎等肝胆疾病。②长

期饮酒患者。③使用明显影响肝功能的药物,如保肝药、降脂药、抗癫痫药等。④合并使用传统抗精神病药物。

共纳入 91 名患者,年龄 18~71 岁,平均年龄(41.69 ± 11.81) 岁。男性 43 名(47.3%),女性 48 名(52.7%)。联合用药 6 例(6.6%)。单一用药利培酮 27 例(29.7%),帕利哌酮 19 例(20.9%),奥氮平 18 例(19.8%),氯氮平 8 例(8.8%),阿立哌唑 6 例(6.6%),喹硫平 5 例(5.5%),氨磺必利 1 例(1.1%),齐拉西酮 1 例(1.1%)。

1.2 方法 服用抗精神病药前和服药后一个月至两个月期间[最短 31 天,最长 60 天,平均(45.32 ± 13.02) 天]分别两次取血,均为清晨 06:00 空腹肘静脉血 3ml,采用 OLYMPUS AU 2700 全自动生化分析仪测定肝功能的各项指标。

1.3 监测指标及意义

1.3.1 丙氨酸转氨酶(ALT) ALT 是反映肝病最敏感的指标之一,提示肝脏实质性损伤,如果释放的酶完全保持活力,哪怕只有 1% 的肝细胞坏死,也可以使血清酶活力增加一倍^[7]。参考值范围: 7~50u/L。

1.3.2 门冬氨酸转氨酶(AST) 血中 AST 显著增高时,在排除心肌病变后,应考虑肝线粒体大量破坏、肝细胞坏死^[7]。参考值范围: 13~40u/L。

1.3.3 谷氨酰转肽酶(GGT) GGT 是肝病完全恢复的指标,轻症肝炎一般 GGT 正常或稍高,慢性活动性肝炎和肝功能损害比较严重的患者 GGT 升高,且不易降至正常^[7]。参考值范围: 7~60u/L。

1.3.4 总胆红素(T-BIL)、直接胆红素(D-BIL)、间接胆红素(I-BIL) 是判断排泄功能、解

作者单位: 100096 北京回龙观医院

毒功能、代谢功能不全的指标。当肝细胞发生病变或胆道阻塞时,排泄胆汁受阻,使血中的胆红素升高。肝炎患者一般为肝细胞性黄疸,D-BIL 与 I-BIL 均升高,而淤胆型肝炎的患者以 D-BIL 升高为主^[7]。参考值范围:T-BIL 2~20umol/L,D-BIL 0~8umol/L,I-BIL 0~12umol/L。

1.3.5 血清总胆汁酸(TBA) TBA 是反映肝实质损伤的指标之一,测定 TBA 可监测病情变化及预后,同时对诊断肝硬化有一定参考价值^[7]。参考值范围:0~10umol/L。

1.3.6 白蛋白/球蛋白(A/G) 白蛋白是在肝脏制造的,当肝功能受损时,白蛋白产生减少,球蛋白是机体免疫器官制造的,当体内存在病毒等抗原时,球蛋白产生增加。慢性肝炎和肝硬化患者的白蛋白产生减少,而同时球蛋白产生增加,造成 A/G 比值倒置^[7]。参考值范围:1.2~2.4。

1.4 统计方法 采用 SPSS13.0 统计软件进行分析。服药前后自身对照采用配对 *t* 检验,分类变量采用 χ^2 检验,组间均数比较用方差分析。均为双侧检验,显著性标准 $\alpha=0.05$ 。

2 结果

2.1 肝功能异常情况 肝功能异常的标准采用 ALT 和(或)AST 高于正常^[8]。研究发现用药后 ALT \geq 50 和(或)AST \geq 40 的患者共 13 名,肝功能异常率为 14.28%。

2.2 用药前后肝功能各指标水平比较 除 AST 和 A/G 外其余指标治疗前后差异均有统计学意义($P < 0.05$ 或 0.01)。见表 1。

表 1 用药前后肝功能各指标水平比较

指标	用药前	用药后	<i>t</i>	<i>P</i>
ALT	16.85 ± 7.584	29.07 ± 34.260	-3.365	0.001
AST	21.65 ± 7.075	25.00 ± 18.799	-1.613	0.110
GGT	23.12 ± 13.547	27.55 ± 17.759	-2.408	0.019
T-BIL	13.97 ± 6.352	12.13 ± 5.683	2.191	0.032
D-BIL	3.71 ± 2.117	3.11 ± 1.645	2.321	0.023
I-BIL	10.57 ± 4.711	9.13 ± 4.541	2.412	0.018
TBA	5.00 ± 4.360	7.44 ± 6.428	-3.029	0.004
A/G	1.64 ± 0.320	1.59 ± 0.325	1.389	0.169

2.3 用药前后各项指标异常的患者例数比较 χ^2 检验显示,ALT、I-BIL、TBA 异常的患者人数差异有统计学意义($P < 0.05$ 或 0.01)。见表 2。

表 2 用药前后肝功能各项指标异常率的差异性检验

项目	用药前 异常例数	用药后 异常例数	χ^2	<i>P</i>
ALT	0	12	12.847	0.000
AST	3	6	0.468	0.494 ^a
GGT	2	5	0.594	0.441 ^a
T-BIL	11	5	2.467	0.116
D-BIL	5	2	0.594	0.441 ^a
I-BIL	24	10	7.089	0.008
TBA	9	19	4.221	0.040
A/G	2	4	0.172	0.678 ^a

注:^a表示 $1 \leq$ 理论频数 $T < 5$,采用连续性校正的 χ^2 检验。

2.4 不同用药组治疗前后各指标水平比较 将 85 例单一用药患者分为帕利哌酮组($n=19$)、利培酮组($n=27$)和其他组($n=39$),比较三组用药前后各项指标差值(差值=用药前-用药后)均数。方差分析显示,三组间仅 ALT 差异有统计学意义($F=3.664$, $P=0.03$),见表 3。采用 LSD 法对 ALT 做两两比较,结果显示:帕利哌酮组分别与利培酮组和其他组比较,血清 ALT 水平的差异有统计学意义(P 值分别为 0.014,0.018),利培酮组与其他组比较,差异无统计学意义($P=0.783$)。见表 3。

表 3 不同药物对肝功能指标改变的差异性检验

指标	帕利哌酮组	利培酮组	其他组	<i>F</i>	<i>P</i>
ALT	1.44	-11.0	-9.97	3.664	0.030
AST	3.19	-2.70	-4.35	2.969	0.057
GGT	-1.33	-1.38	-9.60	2.306	0.108
T-BIL	0.14	3.48	2.27	0.935	0.398
D-BIL	0.05	1.02	0.66	0.845	0.434
I-BIL	0.09	2.47	1.61	0.714	0.493
TBA	-2.33	-3.15	0.22	1.241	0.296
A/G	0.04	0.01	0.16	0.838	0.438

3 讨论

新型抗精神病药因副作用小,疗效肯定,得到广泛的使用,已经逐渐取代传统抗精神病药物。本研究显示使用新型抗精神病药物一个月到两个月期间肝功能异常率为 14.28%,低于先前报道的抗精神病药总体肝功能异常率 25.3%~49.8%^[8-9],也低于国外报道的 32%(5%~78%)^[4]。说明新型抗精神病药物对肝功能的影响相对较小,安全性更好。用药后 ALT、GGT、TBA 水平增加($P < 0.05$),且 ALT、TBA 异常率的增加($P < 0.05$),提示抗精神病药对肝功能的影响主要体现在对肝细胞实质的影

响 新型抗精神病药的肝脏毒性不容忽视 用药早期要密切监测肝功能的变化 发现异常及早处理。值得注意的是 用药后 T - BIL、D - BIL、I - BIL 水平下降 其中 I - BIL 异常率的下降有统计学意义 ($P < 0.05$) 这与先前的研究结果一致^[10]。同时提示 I - BIL 是胆红素中对抗精神病药比较敏感的指标。国外很多研究显示高胆红素血症与精神疾病相关^[11-13]。胆红素是一种强有力的天然生理抗氧化剂 能清除自由基 发挥抗氧化活性 随着氧化损伤的水平升高 对氧化应激消耗胆红素量增加 这可能是精神分裂症患者服药后胆红素水平降低的原因。A/G 比值在服药前后无统计学差异 ($P > 0.05$) 考虑与很多急性期患者在精神症状影响下进食量少、白蛋白降低有关 随着病情的好转而恢复 抵消了药物对肝细胞白蛋白合成功能的不良影响。

帕利哌酮组、利培酮组和其他组三组间各项化验指标的差异只有 ALT 有统计学意义 ($P < 0.05$) , 两两分析的结果显示 帕利哌酮组分别与利培酮组和其他组比较差异有统计学意义 ($P < 0.05$) 而利培酮组与其他组比较差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。虽然帕利哌酮组与其他组 ALT 有统计学差异 但差异来自组内而不是组间。说明帕利哌酮与其他新型抗精神病药物包括利培酮相比对肝脏影响小 安全性更好。尽管帕利哌酮是利培酮的活性代谢产物 但它的代谢和清除途径与利培酮有很大不同 主要经过肾脏代谢 在有肝脏疾病、药物相互作用、代谢方面改变时更适合使用帕利哌酮^[14]。当患者有轻中度肝损害时不需要调整帕利哌酮剂量^[15]。

研究显示抗精神病药联合用药率为 6.6% , 低于既往研究报道的联合用药率 37%^[16] , 与本研究纳入患者部分为首发未用药患者有关 联合用药多用于难治性患者 一般在单一抗精神病药系统治疗 6~8 周效果不明显才考虑使用。

本研究采用自身对照研究 排除了年龄、性别、不良生活习惯、合并疾病和用药等其他因素对肝功能的影响 使结果更加可信。但属于回顾性研究 样本量小 观察期短 不能反映长期用药对肝脏的影响 未来还需要更进一步研究。

参 考 文 献

[1] 黄成兵, 谢世平, 陈桂兵. 抗精神病药致肝功能损害的相关因

- 素分析[J]. 临床精神医学杂志 2011 21(2):108-109.
- [2] Manceaux P, Constant E, Zdanowicz N. Management of marked liver enzyme increase during olanzapine treatment: a case report and review of the literature [J]. Psychiatr Danub 2011 23(1):15-17.
- [3] 高宏强, 李佳翠. 精神分裂症患者药物性肝损害的临床分析 [J]. 中国医药导报 2010 7(16):42-43.
- [4] Marwick KF, Taylor M, Walker SW. Antipsychotics and abnormal liver function tests: systematic review [J]. Clin Neuropharmacol, 2012 35(5):244-253.
- [5] Amatriani J, Canuso CM, Deutsch S, et al. Safety of Paliperidone extended-release in patients with schizophrenia or schizoaffective disorder and hepatic disease [J]. Clin Schizophr Relat Psychoses, 2014 8(1):8-20.
- [6] Paulzen M, Orfanos S, Gründer G. Remission of drug-induced hepatitis after switching from Risperidone to Paliperidone [J]. Am J Psychiatry 2010 167(3):351-352.
- [7] 郭鹏飞. 临床肝功能检验结果解读 [J]. 医学信息 2010 5(7):1966.
- [8] 彭新英, 彭和平. 常用抗精神病药物与肝功能异常相关性观察 [J]. 药物与临床 2008 46(36):88-92.
- [9] 孙振晓, 孟宪明, 于相芬, 等. 抗精神病药物所致肝功能异常率及相关因素分析 [J]. 四川精神卫生 2003 16(2):105-108.
- [10] 杜兆洪, 陈家强, 罗庆新, 等. 精神分裂症患者血清尿酸及总胆红素变化分析及意义 [J]. 检验医学与临床 2012 9(9):1060-1061.
- [11] Bach DR, Kindler J, Strik WK. Elevated bilirubin in acute and transient psychotic disorder [J]. Pharmacopsychiatry, 2010 43(1):12-16.
- [12] Miyaoka T. Schizophrenia and idiopathic unconjugated hyperbilirubinemia (Gilbert's syndrome) [J]. Seishin Shinkeigaku Zasshi, 2007 109(4):305-312.
- [13] Miyaoka T, Yasukawa R, Yasuda H, et al. Urinary excretion of biopyrrins, oxidative metabolites of bilirubin, increases in patients with psychiatric disorders [J]. Eur Neuropsychopharmacol 2005, 15(3):249-252.
- [14] Citrome L. Oral paliperidone extended-release: chemistry, pharmacodynamics, pharmacokinetics and metabolism, clinical efficacy, safety and tolerability [J]. Expert Opin Drug Metab Toxicol, 2012 8(7):873-888.
- [15] Boom S, Thyssen A, Crauwels H. The influence of hepatic impairment on the pharmacokinetics of paliperidone [J]. Int J Clin Pharmacol Ther 2009 47(10):606-16.
- [16] Gisev N, Bell JS, Chen TF. A retrospective study of psychotropic drug use among individuals with mental illness issued a community treatment order [J]. Int J Clin Pract, 2014 68(2):236-244.

(收稿日期:2014-05-16)