

非典型抗精神病药对精神分裂症患者血清甲状腺激素水平的影响

徐朋波 韩 振 于 娜 于 君 顾伟中

【摘要】目的 探讨非典型抗精神病药利培酮、奥氮平对精神分裂症患者甲状腺功能的影响。**方法** 将符合《中国精神障碍分类与诊断标准(第3版)》(CCMD-3)的54例精神分裂症患者,采用随机数字表法分成服用利培酮和奥氮平两组,其中利培酮组29例,给药初始剂量为4 mg/d,2周内逐渐加至6 mg/d,观察至8周末;奥氮平组25例,给药初始剂量为10 mg/d,2周内逐渐加至15 mg/d,观察至8周末。分别在治疗前、治疗第8周末测血清总三碘甲状腺原氨酸(TT₃)、血清总甲状腺素(TT₄)、游离三碘甲状腺原氨酸(FT₃)、血清游离甲状腺素(FT₄)及促甲状腺激素(TSH)水平。**结果** 利培酮组治疗前后血清TT₃、TT₄、FT₃、FT₄、TSH水平差异均无统计学意义($P > 0.05$),奥氮平组治疗前后血清TT₃、TT₄、TSH水平差异无统计学意义($P > 0.05$),治疗前后FT₃、FT₄差异有统计学意义[[3.01 ± 0.28) pg/mlvs. (2.81 ± 0.26) pg/ml, (0.91 ± 0.2) pg/mlvs. (0.77 ± 0.14) pg/ml, $P < 0.05$]。利培酮组治疗后血清TT₃、FT₃水平升高,较奥氮平组差异有统计学意义($P < 0.05$)。**结论** 利培酮对精神分裂症患者甲状腺功能无实质影响,奥氮平能影响精神分裂症患者血清FT₃、FT₄的水平,在治疗中应注意监测服用奥氮平的精神分裂症患者的甲状腺激素水平。

【关键词】 精神分裂症;非典型抗精神病药;甲状腺激素;利培酮;奥氮平

中图分类号:R749.3

文献标识码:A

doi:10.11886/j.issn.1007-3256.2014.06.008

Effects of thyroid hormone in patients with schizophrenia for the treatment with atypical antipsychotic drugs

XU Peng-bo, HAN Zhen, YU Na, YU Jun, GU Wei-zhong

Laizhou Rongjun Hospital, Laizhou 261400, China

【Abstract】Objective To explore the effect of olanzapine and risperidone on thyroid functions of schizophrenic patients.

组间同一时段比较,差异无统计学意义($P > 0.05$),表明氨磺必利与利培酮都能有效缓解精神分裂症的阳性症状,治疗结束时两组有效率分别为88.9%和86.1%,经 χ^2 检验差异无统计学意义($P > 0.05$);但从第6周末开始,氨磺必利组在SANS减分方面优于利培酮组,表明随着治疗时间的延长,氨磺必利在缓解阴性症状方面优于利培酮,与李于林^[7]报道的结果基本一致,其可能的机理为氨磺必利阻断D₂、D₃突触前自身受体为主,消除突触前抑制,使多巴胺进入突触增加,从而改善阴性症状有关^[8]。

治疗结束时,氨磺必利组TESS评分为(5.20 ± 3.65)分,而利培酮组为(4.80 ± 3.80)分,差异无统计学意义($P > 0.05$)。本研究结果表明,氨磺必利与利培酮均能有效改善精神分裂症的阳性症状,但随着治疗时间的延长,氨磺必利在改善阴性症状方面优于利培酮。本研究的不足之处在于纳入观察的病例数较少,研究时间短,其长期疗效有待进一步随访观察。

参 考 文 献

- [1] 任艳萍,周东丰.高频重复经颅磁刺激治疗精神分裂症难治性阴性症状的随机双盲对照试验[J].中国心理卫生杂志,2011,25(2):89-92.
- [2] 黄素培,张瑞岭,王来海,等.氨磺必利的药理学进展与临床应用评价[J].中国医院用药评价与分析,2011,11(8):679-683.
- [3] 韩刚亚,严冬梅,张新风.氨磺必利与利培酮治疗首发精神分裂症的随即双盲双模拟平行对照试验[J].医药流行病学杂志,2012,21(6):257-259.
- [4] 沈渔邨.精神病学[M].4版.北京:人民卫生出版社,2001:394-398.
- [5] 王宇.氨磺必利与利培酮治疗精神分裂症的对照研究[J].中国医药指南,2013,11(6):465-466.
- [6] 陈妍,陈美娟.氨磺必利在精神分裂症中的研究进展[J].神经疾病与精神卫生,2011,11(1):83-85.
- [7] 李于林.氨磺必利与利培酮治疗精神分裂对照研究[J].现代诊断与治疗,2013,24(5):981-982.
- [8] 刘荣芹,赵龙,张娜,等.氨磺必利与利培酮治疗精神分裂症阴性症状对照研究[J].中国民康医学,2013,25(11):64-65.

(收稿日期:2014-10-04)

Methods 54 patients with schizophrenia who conform to CCMD-3 were randomly divided into two groups according to the random number table. The risperidone group 29 cases, the initial dose of 4 mg/d, 2 weeks gradually increased to 6 mg/d, the observation to 8 weekends; olanzapine group 25 cases, the initial dose of 10 mg/d, 2 week and gradually increased to 15mg/d, the observation to eight weekends. The patients in the two groups had no differences in age, sex, culture degree ($P > 0.05$). Respectively, test three measuring serum triiodothyronine (TT_3), thyroxine (TT_4), free three triiodothyronine (FT_3), free thyroxine (FT_4) and thyroid stimulating hormone (TSH) level before treatment and eighth weekend. **Results** With the treatment of risperidone, TT_3 , TT_4 , FT_3 , FT_4 , thyroid stimulating hormone (TSH) levels were increased, but the difference was not statistically significant, compared with the normal group, the increase of TT_3 had statistical significance; the levels of TT_3 , TT_4 , FT_3 , FT_4 were decreased after treatment with olanzapine, FT_3 and FT_4 decreased significantly before and after treatment [(3.01 ± 0.28) vs. (2.81 ± 0.26), (0.91 ± 0.2) vs. (0.77 ± 0.14), $P < 0.05$]. TSH increased, but without statistical significance. TT_3 , FT_3 levels increased significantly after treatment with risperidone group, there is statistical significance compared with olanzapine group ($P < 0.05$). **Conclusion** Risperidone has no significant effect on patient's thyroid hormones. Olanzapine can affect patients with schizophrenia FT_3 , FT_4 level, should pay attention to the monitoring using olanzapine in the treatment of thyroid function in patients with schizophrenia.

【Key words】 Schizophrenic; Atypical antipsychotic drugs; Thyroid hormones; Olanzapine; Risperidone

精神分裂症是常见的一组精神疾病,严重影响患者正常生活和工作。目前很多研究发现精神疾病的发生和神经内分泌功能有关,精神分裂症患者本身也存在着下丘脑-垂体-甲状腺的功能性紊乱^[1-6]。非典型抗精神病药利培酮和奥氮平是目前临床治疗精神分裂症运用最多的药物之一。现有研究已发现其对机体甲状腺功能有一定影响,但尚无一致的结论^[3,7-9]。本研究通过利培酮、奥氮平对精神分裂症患者甲状腺功能影响的研究,以期为长期住院精神分裂症患者制定康复治疗措施提供参考。

1 对象与方法

1.1 对象 为2013年4月-2014年5月在烟台市莱州荣军医院住院治疗的精神分裂症患者。入组标准:①均符合《中国精神障碍分类与诊断标准(第3版)》(Chinese Classification and Diagnostic Criteria of Mental Disease, third edition, CCMD-3)中精神分裂症诊断标准;②入院前2月内未使用抗精神病药;③性别不限,年龄23~60岁。排除标准:①排除有甲状腺功能异常或内分泌失调者;②排除有严重躯体疾病患者;③排除酒精或物质依赖患者;④排除妊娠或哺乳期妇女。符合入组排除标准共54例。采用随机数字表法分为利培酮组29例,奥氮平组25例。其中,利培酮组男性21例,女性8例,平均年龄(40.7 ± 6.3)岁。奥氮平组男性15例,女性10例,平均年龄(39.6 ± 5.8)岁。两组年龄、性别差异无统计学意义($P > 0.05$)。

1.2 方法

作者单位:261400 山东省烟台市莱州荣军医院
通信作者:徐朋波 E-mail: pengboxu110@163.com

1.2.1 给药方法 利培酮组给予口服利培酮(卓夫,齐鲁制药有限公司生产,3020021K4)治疗,初始剂量为4 mg/d,2周内逐渐加至6 mg/d。奥氮平组给予口服奥氮平(欧兰宁,江苏豪森药业股份有限公司,130305)治疗,初始剂量为10 mg/d,2周内逐渐加至15mg/d。治疗时间均为8周。所有患者除用小剂量安定外,不联用其他抗精神病药。普通饮食,禁高蛋白、高脂肪摄入。

1.2.2 检测指标 两组于治疗前及治疗第8周末,分别采集清晨空腹肘静脉血5ml,室温放置30min,离心提取血清检测。采用美国进口 Beckman AC-CESS2 全自动免疫化学发光仪及配套试剂盒;检测促甲状腺激素(TSH),三碘甲状腺原氨酸(T_3),甲状腺素(T_4),游离三碘甲状腺原氨酸(FT_3),游离甲状腺素(FT_4)的水平。

1.2.3 统计方法 采用 SPSS18.0 进行统计分析。数据均符合正态分布。进行独立样本 t 检验。

2 结果

两组治疗前后血清甲状腺激素水平比较 利培酮组治疗前后血清 TT_3 、 TT_4 、 FT_3 、 FT_4 、TSH 水平差异无统计学意义($P > 0.05$),奥氮平组治疗前后血清 TT_3 、 TT_4 、TSH 水平差异无统计学意义($P > 0.05$), FT_3 、 FT_4 差异有统计学意义($P < 0.05$)。治疗前两组血清 TT_3 、 TT_4 、 FT_3 、 FT_4 、TSH 水平差异均无统计学意义;但治疗后利培酮组血清 TT_3 、 FT_3 水平高于奥氮平组,差异有统计学意义($P < 0.05$ 或 0.01)。见表1。

表 1 两组治疗前后血清甲状腺激素水平各项指标比较

组别	时间	TT ₃ (ng/ml)	TT ₄ (ug/dl)	FT ₃ (pg/ml)	FT ₄ (pg/ml)	TSH (uIU/ml)
利培酮组 (n=29)	治疗前	1.20 ± 0.20	9.70 ± 1.95	3.00 ± 0.32	0.84 ± 0.32	1.89 ± 0.75
	治疗后	1.32 ± 0.40	10.41 ± 1.37	3.16 ± 0.59	0.86 ± 0.10	1.96 ± 0.87
奥氮平组 (n=25)	治疗前	1.13 ± 0.26	9.34 ± 1.91	3.01 ± 0.28	0.91 ± 0.20	2.23 ± 1.32
	治疗后	1.10 ± 0.20 ^b	8.87 ± 1.57	2.81 ± 0.26 ^{ac}	0.77 ± 0.14 ^a	2.35 ± 1.73

注: 治疗前后比较^a $P < 0.05$; 两组同期比较^b $P < 0.05$; ^c $P < 0.01$ 。

3 结 论

本研究结果显示,患者经利培酮治疗后血清 TT₃、TT₄、FT₃、FT₄、TSH 水平均有所增加,但无统计学意义,这与既往报道的药物治疗后 TT₃ 水平进一步下降不一致^[3-4,9],而与蒋彩霞等^[10-11]研究一致。奥氮平治疗后血清 TT₃、TT₄、FT₃、FT₄ 水平降低,且 FT₃、FT₄ 降低有统计学意义($P < 0.05$),TSH 增高,但无统计学意义($P > 0.05$),说明奥氮平对患者的 FT₃、FT₄ 有一定影响,需要在临床治疗中应注意监测患者的甲状腺激素水平变化。

利培酮治疗后血清 TT₃、FT₃ 水平较奥氮平组增高,可能由于利培酮刺激中枢去甲肾上腺素(NE)系统,而 NE 在下丘脑和垂体能促进 TSH 释放。TSH 是一种糖蛋白,其作用可直接或间接促进 TT₃ 的分泌,从而影响血清 FT₃ 的浓度。奥氮平较利培酮对 5-羟色胺(5-HT)的亲和作用强,而拮抗 5-HT 对血清 TT₃ 有抑制作用。故利培酮治疗后血清 TT₃、FT₃ 水平高于奥氮平组。

奥氮平以及利培酮属于多重受体作用的新型不典型抗精神病药,对中枢神经系统多种受体具有药理学活性。离体受体结合试验显示新型不典型抗精神病药对 5-HT_{2A}、C、5-HT₃、5-HT₆,多巴胺 D₁、D₂、D₃、D₄、D₅,毒蕈碱 M₁₋₅,肾上腺素 α₁ 及组胺 H₁ 受体有亲和力^[12];奥氮平主要拮抗 DA 和 5-HT 受体,由于 T₃、T₄ 与 5-HT 功能相平行,所以 5-HT 下降 T₃、T₄ 水平也随之下降,此外奥氮平对 DA₂ 的阻断作用也有抑制甲状腺轴的作用,也引起 FT₄ 水平的下降。通过本研究可以发现,奥氮平致使 FT₃、FT₄ 的下降有统计学意义($P < 0.05$),其对甲状腺激素的作用更为明显,而利培酮对甲状腺激素的影响

相对较轻,但这一结论仍需更深入的实验证实。

通过本研究可以看出在精神疾病的治疗过程中,对甲状腺激素水平进行观察,具有重要的临床价值,对精神疾病治疗药物的选择具有指导性意义。由于本研究观察的病例数较少、观察时间较短,更确切的结论有待进一步临床研究。

参 考 文 献

- [1] 朱建凯,宋松山.精神分裂症患者利培酮及奥氮平治疗前后甲状腺激素水平的变化[J].检验医学,2012,12(27):1082-1083.
- [2] 丁振江,谭颖芬,黎润仪,等.精神分裂症患者服用抗精神病药物前后血糖、血脂及甲状腺素的变化情况分析[J].齐齐哈尔医学院学报,2013,14(34):2031-2033.
- [3] 黄美蕊,黄杰.非典型抗精神病药物对精神分裂症患者血清甲状腺素功能指标的影响[J].实用医技杂志,2010,17(1):49-50.
- [4] 徐继华,陈远平.60例精神分裂症患者血清甲状腺相关激素测定结果分析[J].中国民康医学,2010,22(23):2991-2993.
- [5] 贺朝晖,张传海,王鹏举.慢性精神分裂症患者血清甲状腺激素测定分析[J].精神医学杂志,2008,21(4):296-297.
- [6] 丁振江,谭颖芬,黎润仪,等.精神分裂症患者服用抗精神病药物前后血糖、血脂及甲状腺素的变化情况分析[J].齐齐哈尔医学院学报,2013,14(34):2031-2033.
- [7] Andreas B, Adolf P, Wolfgang G, et al. The hypothalamic pituitary thyroid axis in patients with schizophrenia[J]. Schizophr Res, 2000, 44(3): 233-243.
- [9] 王春雷,张淑平.利培酮对精神分裂症患者甲状腺激素水平的影响研究[J].中国医药指南,2013,13(11):167-168.
- [10] 蒋彩霞,唐英.住院精神分裂症患者治疗前后甲状腺功能观察[J].中国血液流变学杂志,2003,13(4):384-385.
- [11] 郭丽阳,郭晓娟,杨睿,等.精神分裂症患者不典型抗精神病药物治疗前后甲状腺激素的变化[J].西安交通大学学报(医学版),2012,33(2):146-148.
- [12] 赵明坤,周雪丽,杨叶.奥氮平对精神分裂症患者甲状腺素和血脂的影响[J].精神医学杂志,2012,6(25):449-450.

(收稿日期:2014-08-15)