

阿立哌唑治疗利培酮所致高催乳素血症效果的性别差异

陈景旭 梁雪梅 卞清涛 刘可智 张立刚 张荣珍 李伟 刘艳红

【摘要】目的 探讨阿立哌唑治疗利培酮所致高催乳素血症的效果是否存在性别差异。方法 采用分层随机方法将 116 例利培酮所致高催乳素血症的精神分裂症患者分为研究组(男性 28 例,女性 31 例)和对照组(男性 26 例,女性 31 例)。维持原有利培酮治疗方案不变,研究组合并用阿立哌唑 $20\text{mg} \cdot \text{d}^{-1}$,对照组合并安慰剂治疗。于基线期、治疗第 2、4、8 周末检测血清催乳素水平,于基线期、治疗 8 周末采用 UKU 副作用评定量表(UKU)评定药物不良反应。结果 在治疗后第 2、4、8 周末,研究组男性、女性分别与对照组男性、女性血清催乳素水平比较差异均有统计学意义(P 均 < 0.01)。研究组男性、女性在治疗后第 2、4、8 周末血清催乳素水平分别与其基线期比较,差异均有统计学意义($P < 0.01$),而在第 2 周、第 4 周、第 8 周末同组内两两比较,差异无统计学意义($P > 0.05$)。对照组男性、女性血清催乳素水平治疗前后差异无统计学意义($P > 0.05$)。8 周末,研究组男性、女性催乳素水平下降率 $[(79.61 \pm 17.81)\% \text{ vs. } (75.54 \pm 12.96)\%]$ 差异无统计学意义($P > 0.05$),研究组男性高催乳素血症治愈率(92.9%) 高于女性(58.1%) ($\chi^2 = 9.39, P < 0.001$)。结论 合并阿立哌唑对利培酮所致的高催乳素血症在治疗第 2 周显效。在相同剂量下,对男性患者的疗效可能优于女性。

【关键词】 利培酮;高催乳素血症;精神分裂症;阿立哌唑

中图分类号: R749

文献标识码: A

doi: 10.11886/j.issn.1007-3256.2015.03.008

Comparison of efficacy after adjunctive aripiprazole in the treatment of risperidone – induced hyperprolactinemia between different gender

CHEN Jing-xu¹, LIANG Xue-Mei², BIAN Qing-tao¹, LIU Ke-zhi^{2*}, ZHANG Li-gang¹,
ZHANG Rong-zhen¹, LI Wei¹, LIU Yan-hong¹

¹Beijing Hui Long Guan Hospital, Beijing 100096, China

²The Affiliated Hospital of Luzhou Medical College, Luzhou 646000, China

* Corresponding author: LIU Ke-zhi, E-mail: kingzliu@163.com

【Abstract】Objective To compare the efficacy and safety of adjunctive treatment with aripiprazole on hyperprolactinemia induced by risperidone between different gender. **Methods** By using a stratified randomization protocol, 116 schizophrenic patients with risperidone – induced hyperprolactinemia were assigned to research group(28 male and 31 female) and control group(26 male and 31 female), and received $20\text{mg} \cdot \text{d}^{-1}$ aripiprazole or placebo for adjunctive treatment respectively. Serum prolactin levels was measured at baseline, the end of the 2nd, 4th and 8th week and UKU Side Effects Rating Scale (UKU) were assessed at baseline and the end of 8th week. **Results** Compared with the baseline, both male and female in research group showed statistical difference in serum prolactin at the end of the 2nd, 4th and 8th week ($P < 0.001$), but there were no significant difference between the 2nd, 4th and 8th week in research group between and after treatment in control group ($P > 0.05$). At the end of the 8th week, there was no statistical difference between male and female in research group in the decline rate of serum prolactin levels $[(79.61 \pm 17.81)\% \text{ vs. } (75.54 \pm 12.96)\%]$, and the normal ratio of male patients were significantly higher (92.9%) than that of female patients in research group (58.1%) ($\chi^2 = 9.39, P < 0.001$). **Conclusion** Adjunctive aripiprazole treatment may be effective for treating risperidone – induced hyperprolactinemia and achieved almost all of its effects after the 2nd week. The effects on male patients was better than female patients with the same dosage of aripiprazole.

【Key words】 Risperidone; Hyperprolactinemia; Schizophrenia; Aripiprazole

项目基金:北京市优秀人才基金(2009D003014000001)

作者单位:100096 北京回龙观医院(陈景旭,卞清涛,张立刚,张荣珍,李伟,刘艳红);646000 泸州医学院附属医院(梁雪梅,刘可智)

通信作者:刘可智, E-mail: kingzliu@163.com

利培酮是目前精神科临床最常用的非典型抗精神病药物之一,但其高催乳素血症发生率高达 70%~100%,且女性明显高于男性,高催乳素血症可能引起闭经、泌乳、男子乳房发育、性功能障碍、骨质疏松

松等^[1],从而严重限制了其临床应用。阿立哌唑是一种多巴胺受体部分激动剂,能够降低精神分裂症患者血清催乳素水平^[2]。近年来,有研究显示合并阿立哌唑能够治疗利培酮所致高催乳素血症^[3-7],但其疗效是否存在性别差异,尚未见文献报道。因此,本研究进行随机、双盲对照研究,观察合并阿立哌唑治疗利培酮所致高催乳素血症效果的性别差异。

1 对象和方法

1.1 对象 纳入标准:符合《国际疾病分类(第 10 版)》(International Classification of Diseases, tenth edition, ICD-10)精神分裂症的诊断标准;年龄 18~45 岁;单用利培酮 3~8mg/d 治疗,且剂量固定至少 6 周;阳性和阴性症状量表(Positive and Negative Syndrome Scale, PANSS)^[8]评分 ≤ 70 分,病情稳定;无内分泌疾病史;血清催乳素水平 $> 26.26 \mu\text{g} \cdot \text{L}^{-1}$ (参考值 $2.64 \sim 13.13 \mu\text{g} \cdot \text{L}^{-1}$)(男性)或 $> 53.44 \mu\text{g} \cdot \text{L}^{-1}$ (参考值 $2.34 \sim 26.72 \mu\text{g} \cdot \text{L}^{-1}$)(女性);获

取患者或法定监护人知情同意。排除标准:合并脑、心、肝、肾、内分泌系统等重大躯体疾病;合并酒精、药物滥用及精神发育迟滞;合并影响催乳素的药物。剔除标准:违背研究方案;依从性差,不能按照试验方案完成试验;资料不全影响疗效和安全性的判断。脱落标准:严重药物不良反应;撤除知情同意书;研究者考虑患者的病情而认为应该退出研究;失访;破盲。本研究为分层随机、双盲、安慰剂对照研究。于 2011 年 7 月-2013 年 6 月,共纳入符合入组标准的患者 116 例。其中阿立哌唑组(研究组) 59 例,男性 28 例,女性 31 例,对照组(安慰剂组) 57 例,男性 26 例,女性 31 例。研究期间脱落 9 例(7.8%),其中研究组失访 4 例,对照组失访 3 例,中途换药 1 例,违背研究方案 1 例。本研究通过北京回龙观医院伦理委员会批准。研究组和对照组同性别之间的年龄、性别、受教育年限、病程、利培酮剂量、固定剂量利培酮治疗时间、催乳素水平差异均无统计学意义($P > 0.05$)。见表 1。

表 1 两组一般资料比较

组别	年龄 (岁)	受教育年限 (年)	总病程 (年)	利培酮剂量 ($\text{mg} \cdot \text{d}^{-1}$)	治疗时间 (周)	催乳素水平 ($\mu\text{g} \cdot \text{L}^{-1}$)
研究组($n=59$)						
男性($n=28$)	35.49 \pm 9.00	12.00 \pm 4.01	8.81 \pm 5.85	4.91 \pm 1.14	8.99 \pm 3.55	56.03 \pm 20.38
女性($n=31$)	31.19 \pm 8.22	11.19 \pm 2.86	9.79 \pm 6.92	5.31 \pm 0.99	8.57 \pm 3.39	123.34 \pm 49.52
对照组($n=57$)						
男性($n=26$)	36.40 \pm 8.52	13.36 \pm 2.99	8.47 \pm 7.53	4.93 \pm 1.27	9.73 \pm 4.01	54.29 \pm 9.93
女性($n=31$)	33.43 \pm 11.52	12.33 \pm 3.06	8.38 \pm 5.74	5.23 \pm 1.32	8.73 \pm 2.91	150.04 \pm 45.76

1.2 方法

1.2.1 研究设计 本研究采用随机、双盲、安慰剂平行对照的临床研究设计,按照性别进行分层。

1.2.2 试验药品 试验药:阿立哌唑口腔崩解片(康弘成都大西南制药股份有限公司,5mg/片,批号:101202),安慰剂:由成都康弘药业股份有限公司生产。外型、口味、颜色与阿立哌唑口腔崩解片相同,完全符合安慰剂制备要求。

1.2.3 治疗方案 入组后保持原有利培酮(西安杨森制药有限公司生产)治疗方案不变,合并使用阿立哌唑 $10 \text{mg} \cdot \text{d}^{-1}$,根据耐受情况,10 日内加至 $20 \text{mg} \cdot \text{d}^{-1}$ 。研究期间,可给予苯二氮草类药物(氯硝西泮 $2 \sim 4 \text{mg} \cdot \text{d}^{-1}$ 或劳拉西泮 $0.5 \sim 1.0 \text{mg} \cdot \text{d}^{-1}$)改善睡眠障碍或焦虑;给予普萘洛尔 $10 \sim 30 \text{mg} \cdot \text{d}^{-1}$ 改善心动过速;给予苯海索 $2 \sim 6 \text{mg} \cdot \text{d}^{-1}$ 改善锥体外系症状,不得使用影响内分泌功能的药物。

1.2.4 量表评定 在入组时(基线期)、第 8 周,采用 UKU 副作用评定量表(The UKU Side Effect Rating Scale, UKU)^[9]评定药物不良反应,得分越高表明不良反应越严重。由 4 名主治医师独立完成评定(Kappa 值 > 0.85),对评定者隐藏随机方案。

1.2.5 血样采集及检测 分别在基线期、第 8 周末早晨 7:00-8:00(服用利培酮后 10~12 小时)空腹抽取静脉血 10ml,测定血清催乳素水平(检测仪器为美国 BECKMAN-COULTER 公司生产的 ACCESS 型全自动微粒子化学发光分析仪)以及血生化、血常规。

1.2.6 疗效评定 客观指标包括催乳素水平下降率[(基线期催乳素水平-治疗 8 周末催乳素水平)/基线期催乳素水平 $\times 100\%$]、治愈率(治疗 8 周末催乳素水平恢复至参考值范围的比率)。

1.3 统计方法 采用 EpiData 软件录入数据,采用 SPSS13.0 进行统计分析。计量资料采用($\bar{x} \pm s$)描

述。根据数据的性质采用 t 检验(组内治疗前后比较采用配对资料 t 检验,组间比较采用独立样本 t 检验) χ^2 检验或重复测量协方差分析;统计检验均采用双侧检验,以 $P < 0.05$ 认为差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 治疗前后催乳素水平比较 分别将研究组和对照组的男性、研究组和对照组的的女性进行重复测量协方差分析,均显示时间因素以及时间和分组的

交互作用有统计学意义(P 均 < 0.01)。在治疗后第 2、4、8 周末研究组男性、女性分别与对照组男性、女性血清催乳素水平比较差异均有统计学意义(P 均 < 0.01)。研究组男性、女性在治疗后第 2、4、8 周末血清催乳素水平分别与其基线期水平比较,差异均有统计学意义($P < 0.01$),而在第 2 周、第 4 周、第 8 周末同组内两两比较,差异无统计学意义($P > 0.05$)。对照组男性、女性血清催乳素水平治疗前后差异无统计学意义($P > 0.05$)。见表 2。

表 2 两组各治疗时点血清催乳素含量比较($\bar{x} \pm s, \mu\text{g} \cdot \text{L}^{-1}$)

组 别	血清催乳素含量			
	基线期	第 2 周	第 4 周	第 8 周
研究组($n=59$)	90.93 \pm 50.91	22.37 \pm 17.89	21.93 \pm 15.86	20.98 \pm 16.34
男性($n=28$)	56.03 \pm 20.38	11.81 \pm 6.78 ^{ab}	10.66 \pm 6.58 ^{ab}	10.93 \pm 7.39 ^{ab}
女性($n=31$)	123.34 \pm 49.52	32.18 \pm 19.57 ^{ab}	32.38 \pm 14.79 ^{ab}	30.31 \pm 12.99 ^{ab}
对照组($n=57$)	99.65 \pm 58.24	94.74 \pm 57.17	93.06 \pm 53.51	94.10 \pm 62.84
男性($n=26$)	54.29 \pm 9.93	49.12 \pm 9.45	50.62 \pm 8.39	47.55 \pm 8.83
女性($n=31$)	150.04 \pm 45.76	145.42 \pm 42.37	140.22 \pm 40.11	145.81 \pm 41.29

注:与同组基线期比较,^a $P < 0.01$;研究组和对照组同性别、同时间比较,^b $P < 0.01$ 。

2.2 治疗 8 周后高催乳素血症疗效比较 治疗 8 周后,研究组男性和对照组男性的血清催乳素水平下降率分别为(79.61 \pm 17.81) %、(3.63 \pm 24.69) %,差异有统计学意义($t = 8.63, P < 0.01$);研究组女性和对照组女性的血清催乳素水平下降率分别为(75.54 \pm 12.96) %、(4.04 \pm 17.48) %,差异有统计学意义($t = 10.96, P < 0.01$)。而研究组不同性别之间的血清催乳素水平下降率差异无统计学意义($P > 0.05$)。

治疗 8 周后,研究组男性(28 例)和对照组男性(26 例)的高催乳素血症治愈率分别为 92.9% (26 例)、0,差异有统计学差异($\chi^2 = 46.56, P < 0.01$);研究组女性(31 例)和对照组女性(31 例)的高催乳素血症治愈率分别为 58.1% (18 例)、0,差异有统计学意义($\chi^2 = 25.36, P < 0.01$)。研究组不同性别之间的高催乳素血症治愈率差异有统计学意义($\chi^2 = 9.39, P < 0.01$)。

2.3 治疗终点药物副作用比较 研究组 59 例中有 8 例(13.6%) 出现不良反应,包括失眠、头痛、便秘、恶心、静坐不能;对照组 57 例中有 6 例(10.5%) 出现不良反应,包括失眠、头痛、便秘、静坐不能,研究组和对照组之间、研究组不同性别之间的不良反应发生率差异无统计学意义($P > 0.05$)。4 例静坐不能患者合并盐酸苯海索 4 ~ 8mg \cdot d⁻¹,4 例失眠服

用劳拉西泮 0.5 ~ 1.0mg \cdot d⁻¹,均得到缓解,其余不良反应均轻微,未予处理,不影响治疗。见表 3。

表 3 两组不良反应比较

组 别	例数				
	失眠	头痛	便秘	恶心	静坐不能
研究组($n=59$)	2	1	1	1	3
男性($n=28$)	1	0	0	1	1
女性($n=31$)	1	1	1	0	2
对照组($n=57$)	2	1	2	0	1
男性($n=26$)	0	1	1	0	0
女性($n=31$)	2	0	1	0	1

3 讨 论

催乳素的分泌受到下丘脑 - 垂体结节多巴胺(DA)神经元的直接抑制性调节,抗精神病药物因为阻断这一通路的多巴胺受体,解除了对催乳素分泌的抑制造成血清催乳素水平上升。利培酮及其代谢产物 9 - 羟利培酮是较强多巴胺 D₂ 受体拮抗剂,而且还可能有某些因素直接作用于垂体的泌乳细胞^[10],因此利培酮升高催乳素水平的副作用明显大于包括氟哌啶醇在内的其他抗精神病药物^[11]。阿立哌唑作为一个有效、高亲和性的 D₂ 受体部分激动剂,它既可上调多巴胺功能的不足,又可下调多巴

胺功能的亢进,是一种多巴胺递质的稳定剂^[12],另外,阿立哌唑也可能原发性的抑制垂体前叶催乳素分泌^[13],因此,阿立哌唑不会升高或者轻度降低催乳素水平^[1]。文献报道,利培酮或阿立哌唑治疗的精神分裂症患者,女性催乳素水平显著高于男性^[14-15]。这是因为女性雌激素水平高,应用抗精神病药物治疗后,雌激素可强化多巴胺 D₂ 受体阻断,从而增加催乳素分泌细胞数量,提高 PRL 基因表达水平,进一步促进 PRL 分泌^[15-16]。

由于阿立哌唑独特的药理机制,它能够有效治疗利培酮所致的高催乳素血症,治愈率达 66% ~ 83.3%,并避免因治疗高催乳素血症而导致精神症状波动^[6]。但是基于利培酮和阿立哌唑在不同性别之间催乳素水平均存在差异,因此,合并阿立哌唑治疗利培酮所致高催乳素血症的疗效是否存在性别差异,需要进一步探讨。

本研究发现,无论是男性还是女性精神分裂症患者,在保持利培酮剂量不变的基础上合并阿立哌唑治疗,与安慰剂相比,能降低利培酮导致的催乳素水平升高,这与既往研究结果一致^[3-7]。治疗 8 周后,男性患者血清催乳素水平下降率高达 (79.47 ± 17.81)% ,其中 92.9% 的患者血清催乳素水平降至正常范围,女性患者血清催乳素水平下降率高达 (75.54 ± 12.96)% ,其中 58.1% 的患者血清催乳素水平降至正常范围。与其它有关低治疗剂量的研究相比,本研究中,男性患者的治愈率高于陈海支等^[5] 报道的 66%,女性患者的治愈率低于纪菊英等^[4] 报道的 75% 和徐乐平等^[3] 报道的 83.3%。这可能与研究对象的年龄、利培酮剂量、基线期血清催乳素水平等因素有关。研究组的不同性别之间的催乳素水平下降率相当,但男性患者的治愈率显著高于女性患者,这可能因为女性血清基线催乳素水平较高有关。

本研究还发现,不同性别的精神分裂症患者合并阿立哌唑后,在治疗第 2 周后催乳素水平已经下降,之后催乳素水平趋于稳定,也就是说阿立哌唑降低催乳素作用在前 2 周已充分显效,提示在合并阿立哌唑治疗 2 周后,如果利培酮所致高催乳素血症没有得到改善,可及时调整阿立哌唑的剂量或者改变治疗措施。

本研究还有诸多不足,例如阿立哌唑剂量单一、样本量较小,有必要进行不同剂量的、大样本的随机双盲对照研究,以探讨不同剂量的阿立哌唑在治疗利培酮所致高催乳素血症的差异。

特别感谢成都康弘药业股份有限公司提供阿立哌唑、安慰剂。

参 考 文 献

- [1] Inder WJ, Castle D. Antipsychotic - induced hyperprolactinaemia [J]. Aust N Z J Psychiatry, 2011, 45(10): 830 - 837.
- [2] Suzuki Y, Sugai T, Fukui N, et al. Differences in plasma prolactin levels in patients with schizophrenia treated on monotherapy with five second - generation antipsychotics [J]. Schizophr Res, 2013, 145(1-3): 116 - 119.
- [3] 徐乐平, 纪菊英, 施辉, 等. 阿立哌唑治疗抗精神病药物所致高催乳素血症对照研究 [J]. 中国行为医学科学, 2006, 15(8): 718 - 720.
- [4] 纪菊英, 宋梓祥, 徐乐平, 等. 阿立哌唑治疗利培酮所致精神分裂症女性患者高催乳素血症的研究 [J]. 中华精神科杂志, 2008, 41(3): 169 - 171.
- [5] 陈海支, 钮富荣, 钱敏才, 等. 加用阿立哌唑对利培酮所致精神分裂症男性患者高催乳素血症的影响 [J]. 中华精神科杂志, 2009, 42(4): 224 - 227.
- [6] 陈景旭, 张荣珍, 李伟, 等. 阿立哌唑治疗利培酮所致高催乳素血症的双盲对照研究 [J]. 中国新药杂志, 2004, 23(7): 811 - 814.
- [7] Chen JX, Su YA, Wang SL, et al. Aripiprazole treatment of risperidone - induced hyperprolactinemia [J]. J Clin Psychiatry, 2009, 70(7): 1058 - 1059.
- [8] 何燕玲, 张明园. 阳性和阴性综合症量表 (PANSS) 及其应用 [J]. 临床精神医学杂志, 1997, 7(6): 353 - 355.
- [9] Lingjaerde O, Ahlfors UG, Bech P, et al. The UKU side effect rating scale. A new comprehensive rating scale for psychotropic drugs and a cross - sectional study of side effects in neuroleptic - treated patients [J]. Acta Psychiatr Scand Suppl, 1987, 334: 1 - 100.
- [10] 苏允爱, 司天梅, 舒良, 等. 抗精神病药与高催乳素血症 [J]. 国外医学精神病学分册, 2003, 30(3): 160 - 163.
- [11] Leucht S, Cipriani A, Spinelli L, et al. Comparative efficacy and tolerability of 15 antipsychotic drugs in schizophrenia: a multiple - treatments meta - analysis [J]. Lancet, 2013, 382(9896): 951 - 962.
- [12] Kessler RM. Aripiprazole: what is the role of dopamine D₂ receptor partial agonism? [J]. Am J Psychiatry, 2007, 164(9): 1310 - 1312.
- [13] Inoue T, Domae M, Yamada K, et al. Effects of the novel antipsychotic agent 7 - [4 - [(2,3 - dichlorophenyl) - 1 - piperazinyl]butyloxy] - 3,4 - dihydro - 2 (1H) - quinolinone (OPC - 14597) on prolactin release from the rat anterior pituitary gland [J]. J Pharmacol Exp Ther, 1996, 277(1): 137 - 143.
- [14] Suzuki Y, Fukui N, Watanabe J, et al. Gender differences in the relationship between the risperidone metabolism and the plasma prolactin levels in psychiatric patients [J]. Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry, 2010, 34(7): 1266 - 1268.
- [15] Nagai G, Mihara K, Nakamura A. prolactin concentrations during aripiprazole treatment in relation to sex, plasma drug concentrations and genetic polymorphisms of dopamine D₂ receptor and cytochrome P450 2D6 in Japanese patients with schizophrenia [J]. Psychiatry Clin Neurosci, 2012, 66(6): 518 - 524.
- [16] 喻东山, 余琳. 精神药物和高催乳素血症 [J]. 中国新药与临床杂志, 2004, 23(12): 893 - 896.

(收稿日期: 2015 - 04 - 16)