

阿立哌唑与齐拉西酮治疗抗精神病药物所致高催乳素血症精神分裂症的临床对照研究

谢国建, 吴胜*, 符巍

(重庆市精神卫生中心, 重庆 400036)

* 通信作者: 吴胜, E-mail: 656371660@qq.com

【摘要】 **目的** 观察阿立哌唑与齐拉西酮治疗抗精神病药物所致高催乳素血症精神分裂症的效果。**方法** 将 46 例就诊于重庆市精神卫生中心符合《国际疾病分类(第 10 版)》(ICD-10) 诊断标准、单一服用抗精神病药物治疗后出现血清催乳素(PRL) 水平升高的精神分裂症患者, 按照随机数字表法分为阿立哌唑组和齐拉西酮组各 23 例。入组前两组患者服用药物为利培酮、奥氮平、氨磺必利和舒必利。采用重叠交叉法对两组分别换用阿立哌唑与齐拉西酮治疗, 观察 8 周。于治疗前和治疗 4、8 周末采用放射免疫法检测血清 PRL 水平, 采用阳性和阴性症状量表(PANSS) 和副反应量表(TESS) 评定疗效和不良反应。**结果** 治疗 8 周末, 阿立哌唑组与齐拉西酮组血清 PRL 水平均较治疗前低, 差异均有统计学意义($F = 266.113, 157.376, P$ 均 < 0.01); 且同期阿立哌唑组血清 PRL 水平较齐拉西酮组低, 差异有统计学意义($F = 11.692, P < 0.01$); 两组 PANSS 总评分治疗前后比较差异均无统计学意义($F = 2.166, 0.386, P$ 均 > 0.05)。两组均无严重不良反应, 不良反应发生率差异无统计学意义($\chi^2 = 4.00, P > 0.05$)。**结论** 阿立哌唑与齐拉西酮均能在控制精神分裂症症状的基础上缓解抗精神病药物所致的高催乳素血症, 且阿立哌唑降低血清 PRL 水平的效果可能优于齐拉西酮, 均无严重不良反应。

【关键词】 阿立哌唑; 齐拉西酮; 抗精神病药物; 催乳素

中图分类号: R749.3

文献标识码: A

doi: 10.11886/j.issn.1007-3256.2017.05.008

Clinical efficacy of aripiprazole and ziprasidone for schizophrenic patients with hyperprolactinemia caused by antipsychotics: a clinical control study

Xie Guojian, Wu Sheng*, Fu Wei

(Chongqing Mental Health Center, Chongqing 400036, China)

* Corresponding author: Wu Sheng, E-mail: 656371660@qq.com

【Abstract】 **Objective** To observe the clinical efficacy of aripiprazole and ziprasidone for schizophrenic patients with hyperprolactinemia caused by antipsychotics. **Methods** 46 patients who met the International Classification of Diseases, tenth edition (ICD-10) from Chongqing Mental Health Center were included in the study. All of them were treated with single antipsychotics and their serum prolactin (PRL) were elevated. All patients were divided into two groups by random number table, 23 cases in each group. The patients were treated with risperidone, olanzapine, amisulpride or sulpiride before entering the group. After the study was begun, the primary drugs were replaced by aripiprazole (aripiprazole group) and ziprasidone (ziprasidone group) using overlapping cross method and patients were observed for 8 weeks. Serum PRL levels were detected by radioimmunoassay before treatment and the 4th, 8th weekend after treatment. The Positive and Negative Symptoms Scale (PANSS) and Treatment Emergent Symptoms Scale (TESS) were used to assess the efficacy and adverse reactions, respectively. **Results** After treatment for 8 weeks, the serum PRL levels were lower than before treatment in two groups, the differences were statistical significance ($F = 266.113, 157.376, all P < 0.01$). And the serum PRL levels in aripiprazole group was lower than ziprasidone group at the same time, the difference was statistical significance ($F = 11.692, P < 0.01$). The difference of PANSS total score was not statistically significant before and after treatment in two groups ($F = 2.166, 0.386, all P > 0.05$). There was no serious adverse reaction in the two groups, and there was no significant difference in the incidence of adverse reactions between the two groups ($\chi^2 = 4.00, P > 0.05$). **Conclusion** Both aripiprazole and ziprasidone can relieve the hyperprolactinemia caused by antipsychotics based on controlling the schizophrenia symptoms, and the efficacy of aripiprazole may be superior to ziprasidone. No serious adverse reactions are found in both aripiprazole and ziprasidone group.

【Keywords】 Aripiprazole; Ziprasidone; Antipsychotics; Prolactin

催乳素(Prolactin, PRL)是一种多肽激素, 主要作用是引起并维持泌乳, 并且与性腺的功能相关。精神分裂症患者服用抗精神病药物后易导致 PRL 水平升高, 引起高催乳素血症, PRL 水平升高可导致

男性患者出现阳萎、性欲减退、乳房女性化等症状, 导致女性患者出现月经周期紊乱、闭经、溢乳、乳房增大等^[1-2], 影响患者生活质量及其对抗精神疾病药物治疗的依从性。对 PRL 水平升高的患者一般

使用拮抗药物,如 DA 受体激动剂溴隐亭等治疗或减少抗精神病药物剂量^[3-5],虽然对降低 PRL 水平有一定效果,但也有引起患者病情波动甚至加重病情的风险。有研究报道阿立哌唑与齐拉西酮均能有效改善抗精神病药物引起的高催乳素血症^[6-7],但目前国内比较这两种药物对高催乳素血症改善效果的研究较少,两者对抗精神病药物所致高催乳素血症的疗效是否有差异尚不明确。本研究对单一使用抗精神病药物所致高催乳素血症精神分裂症患者,分别换用阿立哌唑与齐拉西酮治疗,比较两者对血清 PRL 水平的作用及安全性。

1 对象与方法

1.1 对象

所有病例均来自 2014 年 1 月 - 2015 年 12 月重庆市精神卫生中心的门诊和住院患者,符合《国际疾病分类(第 10 版)》(International Classification of diseases, tenth edition, ICD - 10)精神分裂症诊断标准。入组标准:①年龄 ≥ 18 岁;②入组前接受除阿立哌唑与齐拉西酮外的抗精神病药物单一治疗;③血清 PRL ≥ 60 ug/L,女性患者出现泌乳、闭经,男性患者出现乳房女性化等症状。排除标准:①严重心肝肾疾病、内分泌疾病、垂体病变、酗酒、药物滥用者;②原发性闭经、妊娠或哺乳期女性。符合入组标准且不符合排除标准共 53 例,其中 7 例不愿参与本研究,按随机数字表法将同意参与本研究的 46 例患者分为阿立哌唑组和齐拉西酮组各 23 例。阿立哌唑组男性 5 例,女性 18 例;平均年龄 (30.4 ± 9.2) 岁;平均病程 (29.8 ± 28.7) 月;入组前患者原药物使用情况:利培酮 14 例,2 ~ 6 mg/d,奥氮平 7 例,10 ~ 20 mg/d,氨磺必利 2 例,0.4 ~ 0.8 g/d;原用抗精神病药物平均治疗时间 (7.9 ± 7.4) 月。齐拉西酮组男性 3 例,女性 20 例;平均年龄 (32.3 ± 10.7) 岁;平均病程 (31.1 ± 30.5) 月;入组前患者原药物使用情况:利培酮 12 例,1 ~ 6 mg/d,奥氮平 8 例,10 ~ 20 mg/d,氨磺必利 2 例,0.4 ~ 0.8 g/d,舒必利 1 例,0.6 g/d;原用抗精神病药物平均治疗时间 (8.2 ± 8.0) 月。两组性别、年龄、病程及入组前服用的药物种类、剂量、治疗时间比较差异均无统计学意义(P 均 > 0.05)。本研究通过重庆市精神卫生中心伦理委员会批准,所有入组对象均签署知情同意书。

1.2 治疗方法

采用重叠交叉法换药法,原药每 4 ~ 5 个半衰期
万方数据

时将原药减量 25% ~ 50%,减用原药的同时逐渐加用阿立哌唑(阿立派唑组)或齐拉西酮(齐拉西酮组),直到按药物等效剂量原则分别换用有效治疗剂量的阿立哌唑及齐拉西酮治疗^[8],停用原药。阿立哌唑(博思清,5 mg/片,成都康弘药业集团股份有限公司)初始剂量 5 mg/d,根据病情最多可增至 30 mg/d。齐拉西酮(力复君安,20 mg/片,重庆圣华曦药业股份有限公司)初始剂量 40 mg/d,根据病情最多可增至 160 mg/d。完全换用阿立哌唑和齐拉西酮后两组均治疗 8 周。整个研究过程中均不使用其他抗精神病药物,但可根据治疗需要使用苯海索、普萘洛尔改善患者的锥体外系副反应及心动过速。个别睡眠严重困难者可短期合并使用苯二氮草类药物,但用药时间不能超过 2 周。

1.3 量表评定及 PRL 水平检测

采用阳性和阴性症状量表(Positive and Negative Syndrome Scale, PANSS)评定患者的精神症状^[9]。PANSS 由 7 项阳性症状量表、7 项阴性症状量表、16 项一般精神病理学症状量表及 3 个补充项目组成,共 33 个项目。采用 1 ~ 7 分的 7 级评分标准,3 个补充项目评分不计入总评分。采用副反应量表(Treatment Emergent Symptom Scale, TESS)评定不良反应^[10]。TESS 由行为的毒性反应、实验室检查、神经系统反应、自主神经系统症状、心血管系统反应及其他共 6 组症状组成,共 34 项,按 0 ~ 4 分评分。于治疗前和治疗第 4、8 周末由两名副主任医师在病区或门诊固定的会议室对患者进行 PANSS 和 TESS 评定,每次评定时间不少于 30 min。

分别于治疗前、治疗第 4、8 周末的早晨抽取患者空腹静脉血,采用放射免疫法测定血清 PRL 水平。

1.4 统计方法

采用 SPSS 11.5 进行统计分析。计量资料用 $(\bar{x} \pm s)$ 表示,计量资料比较采用重复测量方差分析;计数资料采用 χ^2 检验。检验水准 $\alpha = 0.05$ 。

2 结果

2.1 两组血清 PRL 水平比较

治疗前,两组血清 PRL 水平差异无统计学意义($F = 0.117, P > 0.05$);治疗第 8 周末,阿立哌唑组和齐拉西酮组的血清 PRL 水平均低于治疗前,差异均有统计学意义($F = 266.113, 157.376, P$ 均 < 0.01)。治疗第 4、8 周末,阿立哌唑组血清 PRL 水平均低于

齐拉西酮组,差异均有统计学意义(P 均 <0.01)。见表 1。

表 1 两组血清 PRL 水平比较($\bar{x} \pm s, \text{ug/L}$)

组 别	血清 PRL 水平		
	治疗前	治疗 4 周末	治疗 8 周末
阿立哌唑组($n=23$)	142.7 \pm 33.5	24.1 \pm 11.3 ^a	13.7 \pm 8.7 ^a
齐拉西酮组($n=23$)	146.2 \pm 35.9	52.5 \pm 18.4 ^a	24.5 \pm 12.4 ^a
F	0.117	39.789	11.692
P	0.734	<0.01	<0.01

注:PRL,催乳素;与治疗前比较,^a $P < 0.01$

2.2 两组 PANSS 评分比较

治疗前,两组 PANSS 总评分比较差异无统计学意义($F = 0.269, P > 0.05$)。治疗第 8 周末,两组 PANSS 总评分与治疗前比较,差异均无统计学意义($F = 2.166, 0.386, P$ 均 >0.05),治疗后各时点两组 PANSS 总评分差异均无统计学意义(P 均 >0.05)。见表 2。

表 2 两组 PANSS 评分比较($\bar{x} \pm s, \text{分}$)

组 别	PANSS 总评分		
	治疗前	治疗 4 周末	治疗 8 周末
阿立哌唑组($n=23$)	46.3 \pm 9.4	45.2 \pm 8.5	41.2 \pm 8.3
齐拉西酮组($n=23$)	44.9 \pm 8.9	45.3 \pm 8.7	43.2 \pm 8.2
F	0.269	<0.01	0.676
P	0.607	1.000	0.415

注: PANSS,阳性和阴性症状量表

2.3 两组不良反应比较

阿立哌唑组共 15 例(65.2%)出现不良反应,包括失眠 6 例(40.0%)、静坐不能 4 例(26.7%)、头痛 3 例(20.0%)、震颤 1 例(6.7%)、恶心 1 例(6.7%)。齐拉西酮组共 14 例(60.9%)出现不良反应,其中嗜睡 5 例(35.7%)、静坐不能 5 例(35.7%)、心动过速 2 例(14.3%)、便秘 1 例(7.1%)、恶心 1 例(7.1%)。两组不良反应总发生率比较差异无统计学意义($\chi^2 = 4.00, P > 0.05$)。

3 讨 论

PRL 是脑垂体激素,其分泌受下丘脑的催乳素释放因子(Prolactin Releasing Factor, PRF)和催乳素分泌抑制因子(Prolactin Inhibiting Factor, PIF)的调节。多巴胺(DA)能够促进 PIF 分泌,减少 PRF 分泌,从而减少 PRL 分泌。大多数抗精神病药物可阻断丘脑下部催乳素细胞膜上的多巴胺 D₂ 受体,使 DA 释放减少,促使 PRL 分泌增加^[11-13]。本研究结果显示,抗精神病药物所致高催乳素血症精神分裂症患者换用阿立哌唑治疗后,患者血清 PRL 水平下降($P < 0.01$),与国外报道一致^[14-15]。其原因可能是阿立哌唑既可上调 DA 功能的不足,又可下调 DA 功能的亢进,是 DA 递质的稳定剂^[16-18];另外阿立哌唑还能原发性地抑制垂体前叶 PRL 分泌^[19],可有效降低血清 PRL 水平。PRL 的分泌除了受 DA 能系统影响,也受 5-羟色胺(5-HT)能系统的影响。5-HT 通过作用于 5-HT_{1A} 和 5-HT₂ 受体促进 PRF 分泌,减少 PIF 分泌,从而增加 PRL 分泌。齐拉西酮是一种多受体阻断剂,能抑制突触间隙 5-HT 和去甲肾上腺素(NE)的再摄取,阻断 5-HT_{2A}/D₂ 受体比值高,其亲和比值为 11:1,是非典型抗精神病药物中比例最高者^[16]。齐拉西酮可通过阻断 5-HT 的作用来减少 PRF 分泌,对 D₂ 受体阻断较弱,也是一种对 PRL 影响较小的抗精神病药物。本研究中,抗精神病药物所致高催乳素血症精神分裂症患者换用齐拉西酮治疗后,其血清 PRL 水平也低于治疗前($P < 0.01$)。

本研究表明,换用阿立哌唑及齐拉西酮治疗第 4 周末,血清 PRL 水平即开始下降(P 均 <0.01)。治疗第 4、8 周末,阿立哌唑组 PRL 水平均较同期齐拉西酮组低,提示阿立哌唑较齐拉西酮对抗精神病药物所致的高催乳素血症疗效可能更佳。其原因可能是阿立哌唑既可通过调节 DA 功能影响 PRL 的分泌,还能原发性地抑制垂体前叶 PRL 分泌;而齐拉西酮主要通过间接作用调节 PRL 的分泌。入组前两组患者均已服用其他抗精神病药物治疗,本研究结果显示,两组 PANSS 总评分换药前后差异均无统计学意义(P 均 >0.05),换药后的各治疗时点,组间 PANSS 总评分比较差异均无统计学意义(P 均 >0.05)。提示换用阿立哌唑和齐拉西酮后患者病情稳定,相对于传统减药或 DA 受体激动剂方法可能带来病情波动的风险,可能更为实用。两者不良反应多出现在治疗早期,经对症治疗后好转或无需处理,治疗中未出现严重的药物不良反应。提示换药后患者精神状态稳定,耐受性良好。

综上所述,阿立哌唑与齐拉西酮均能在稳定患者病情的同时降低抗精神病药物引起的 PRL 水平升高,两者均未出现严重的药物不良反应,而阿立哌唑的疗效更佳。但本研究存在一定局限性:①样本量较小,观察时间较短;②血清 PRL 自身分泌存在

波动性,可能影响研究结果;③纳入的研究对象在换药前服用不同抗精神病药物,同质性较差;④换药后,不能排除停用利培酮、奥氮平、氨磺必利和舒必利对患者血清 PRL 水平的影响。建议今后的研究扩大样本量,增加研究对象间的同质性,完善设计方法,增加对照组,以尽量排除其他因素对研究结果的影响。

参考文献

- [1] 杨雪峰,杨土生,郭善媚. 血高催乳素血症导致男性性功能障碍的诊治分析[J]. 中国性科学, 2014, 23(10): 25-27.
- [2] 朱荣鑫,侯钢. 抗精神病药对男性精神分裂症患者性功能与催乳素的影响[J]. 临床精神医学杂志, 2010, 20(5): 322-324.
- [3] 易天军,何菊林,彭秀娟,等. 抗精神病药物致高催乳素血症的防治近况[J]. 家庭心理医生, 2015, 11(5): 260.
- [4] 周鑫. 抗精神病药物所致高催乳素血症的研究进展[J]. 家庭心理医生, 2014, 10(8): 372.
- [5] 马燕,陆峥. 非典型抗精神病药物的不良反应及其处理和预防[J]. 国际精神病学杂志, 2008, 35(4): 251-255.
- [6] 孟美玲,李清伟,盛建华,等. 阿立哌唑治疗抗精神病药物所致高催乳素血症的研究进展[J]. 精神医学杂志, 2015, 28(3): 232-234.
- [7] 吴伟林,王超英,刘学军. 齐拉西酮替换利培酮治疗缓解期女性精神分裂症患者药源性高催乳素血症的疗效[J]. 医学临床研究, 2012, 29(4): 718-720.
- [8] 沈渔邨. 精神病学[M]. 5版. 北京:人民卫生出版社, 2009: 834.
- [9] 汪向东,王希林,马弘. 心理卫生评定量表手册[J]. 中国心理卫生杂志, 1999(增刊): 267-275.
- [10] 张明园. 副反应量表(TESS)[J]. 上海精神医学杂志, 1984(2): 77-80.
- [11] 于文娟,朱丽萍. 抗精神病药物引起高催乳素血症的机制[J]. 精神医学杂志, 2011, 24(3): 235-237.
- [12] 徐鹏,林裕龙,周荣. 不同非典型抗精神病药物对精神分裂症患者性激素水平的影响[J]. 热带医学杂志, 2014, 14(9): 1176-1179.
- [13] Voicu V, Medvedovici A, Ranetti AE, et al. Drug-induced hypo- and hyperprolactinemia: mechanisms, clinical and therapeutic consequences[J]. Expert Opin Drug Metab Toxicol, 2013, 9(8): 955-968.
- [14] Chen JX, Su YA, Bian QT, et al. Adjunctive aripiprazole in the treatment of risperidone-induced hyperprolactinemia: a randomized, double-blind, placebo-controlled, dose-response study[J]. Psychoneuroendocrinology, 2015, 58: 130-140.
- [15] Kuloglu M, Ekinici O, Albayrak Y, et al. Benefits of switching women schizophrenic patients to aripiprazole: a case study and brief review of the literature[J]. Arch Womens Ment Health, 2010, 13(5): 443-447.
- [16] 赵靖平,施慎逊. 中国精神分裂症防治指南[M]. 2版. 北京:中华医学电子音像出版社, 2015: 69-73.
- [17] Ardiana F, Lestari ML, Indrayanto G. Aripiprazole[J]. Profiles Drug Subst Excip Relat Methodol, 2013, 38: 35-85.
- [18] Shirley M, Perry CM. Aripiprazole (ABILIFY MAINTENA®): a review of its use as maintenance treatment for adult patients with schizophrenia[J]. Drugs, 2014, 74(10): 1097-1110.
- [19] 苏允爱,司天梅,舒良. 抗精神病药与高催乳素血症[J]. 国际精神病学杂志, 2003, 30(3): 160-163.

(收稿日期:2016-03-21)

(本文编辑:唐雪莉)