

阿立哌唑对利培酮所致高催乳素血症的中老年女性精神分裂症患者维持治疗的影响

陈 强 钱志平 陆福荣 费 沛 朱 斌

【摘要】目的 探讨加用阿立哌唑对利培酮所致高催乳素血症的中老年女性慢性精神分裂症患者的维持期病情稳定性及安全性。方法 采用随机数表法将 107 例长期服用利培酮维持治疗的病情稳定的、有血清催乳素不同程度升高的中老年(年龄 ≥ 50 岁)、符合《中国精神障碍分类与诊断标准(第 3 版)》(CCMD-3)精神分裂症诊断标准的女性患者分为研究组(52 例)和对照组(55 例)。研究组减 1mg 利培酮的同时加用阿立哌唑 5mg/d,对照组维持原有治疗方案不变,总疗程 12 周,于治疗前和治疗第 4、8、12 周末检测血清催乳素含量,并采用阳性和阴性症状量表(PANSS)、副反应量表(TESS)评定症状和不良反应。结果 研究组治疗第 4、8、12 周末血清催乳素水平较同期对照组低,差异有统计学意义($P < 0.01$)。两组治疗前后 PANSS 及 TESS 评分差异均无统计学意义($P > 0.05$)。结论 利培酮联合小剂量阿立哌唑可维持中老年女性精神分裂症患者的病情稳定,且有助于降低利培酮所致血清高催乳素水平,药物不良反应未见增多。

【关键词】 中老年精神分裂症;高催乳素血症;利培酮;阿立哌唑

中图分类号: R749.3

文献标识码: A

doi: 10.11886/j.issn.1007-3256.2015.05.011

Effect of aripiprazole on the hyperprolactinemia induced by risperidone in quinquagenarian female schizophrenia patients

CHEN Qiang*, QIAN Zhi-ping, LU Fu-rong, FEI Pei, ZHU Bin

Guangji Hospital of Suzhou, Suzhou 215008, China

* Corresponding author: CHEN Qiang, E-mail: c111q222@163.com

【Abstract】Objective To investigate the efficacy and safety of aripiprazole on the hyperprolactinemia induced by risperidone in maintenance period patients with amenorrhea female schizophrenia. **Methods** 107 maintenance period patients with amenorrhea female and hyperprolactinemia schizophrenia(standard of CCMD-3) patients who had received risperidone were randomly by random number table assigned to research group($n=52$) and control group($n=55$). And then the research group were administered additional aripiprazole 5 mg daily when reduce 1mg risperidone and the control group patients were no-changed in the dosage of risperidone for 12 weeks. The plasma prolactin level was measured before and after treatment of 4th, 8th, 12th week, and the Positive and Negative Syndrome Scale(PANSS) and Treatment Emergent Symptom Scale(TESS) were assessed. **Results** The plasma levels of research group at 4th, 8th, 12th were lower than that of the control group. The incidence of side effects and the Positive and Negative Syndrome Scale(PANSS) showed no significant difference between the two groups($P > 0.05$). **Conclusion** The results indicate that aripiprazole combined with risperidone may be effective and safe for the treatment of maintenance period patients with amenorrhea female and hyperprolactinemia patients with risperidone induced hyperprolactinemia.

【Key words】 Quinquagenarian schizophrenia; Hyperprolactinemia; Risperidone; Aripiprazole

抗精神病药物在临床应用过程中可引起高催乳素血症,而高催乳素血症可造成患者出现闭经、泌乳、性功能障碍等,这种明显的变化不仅影响患者的

生活质量,也影响患者对治疗的依从性,因此,临床实践中对年龄较轻患者的研究较多,使用也相对慎重。而对已经进入或即将进入绝经期的中老年女性患者的生理特点,这方面的顾虑似乎有所减轻。相比而言,高催乳素血症对骨质疏松的慢性潜在影响在精神科临床工作中重视程度有限。研究表明,骨

作者单位: 215008 苏州市广济医院

通信作者: 陈 强, E-mail: c111q222@163.com

质疏松发生率在 40 岁之后与年龄增长呈正相关。50 岁之后骨质疏松发生率明显增高,差异有统计学意义^[1]。而且骨质疏松症的发生发展呈渐进性,由于受多种复杂因素的影响而使治疗效果不确定,因此骨质疏松症重在预防及消除有害因素^[2]。对高催乳素血症患者的处理一般是拮抗药物治疗或换药,但对病情比较稳定的中老年精神分裂症患者,换药有一定复发危险的同时,出现其他副反应风险也不可避免。因此,换药常常不被患者接受。有研究表明,抗精神病药物所致血清催乳素水平的升高呈剂量依赖性^[3]。那么,降低原治疗药物剂量,加用小剂量其他抗精神病药物治疗是否可行?患者病情的稳定性、副反应及血清催乳素水平会有怎样的变化?国内外多个研究显示,阿立哌唑对抗精神病药物所致血清催乳素水平的升高具有预防和治疗作用^[4-5],但研究对象及方法不一致。本研究从骨质疏松症的预防及消除有害因素的角度考虑,以需要长期服用抗精神病药维持治疗的中老年女性患者为对象,探讨加用阿立哌唑对利培酮所致高催乳素血症患者的维持疗效及安全。

1 对象和方法

1.1 对象 为苏州市广济医院住院或社区康复站 2013 年 2 月-2014 年 8 月的反复发病后需要终生服药的患者,且利培酮维持治疗病情稳定至少 1 年以上。入组标准:①急性期表现符合《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)精神分裂症诊断标准;②阳性和阴性症状量表(Positive and Negative Syndrome Scale, PANSS)总评分 ≤ 60 分;③女性,年龄 ≥ 50 岁;④利培酮治疗后血清催乳素水平 $> 30\text{ng/ml}$;⑤患者的法定监护人对本研究知情同意并签署知情同意书。排除标准:①合并各种躯体疾病,如心、肝、内分泌、神经系统等疾病;②精神活性物质及药物滥用;③实验室检查指标结果大于参考值上限且有临床意义;④对研究药物过敏或者高过敏体质。退出标准:①研究过程中出现明显精神病性症状反复;②有严重药物不良反应;③使用或者需要使用研究方案中禁止

使用的药物;④患者的法定监护人撤除知情同意书。符合入组排除标准共 107 例,采用随机数字表法分为研究组($n = 52$)和对照组($n = 55$)。研究组年龄 50~64 岁,平均年龄(56.6 ± 8.6)岁;病程 18~39 年,平均病程(28.8 ± 7.3)年;利培酮剂量 2~4mg/d,平均剂量(3.1 ± 0.7)mg/d。对照组年龄 50~65 岁,平均年龄(54.3 ± 9.1)岁;病程 20~40 年,平均病程(27.5 ± 8.3)年;利培酮剂量 2~4mg/d,平均剂量(3.4 ± 0.6)mg/d。两组年龄、病程、利培酮剂量比较差异无统计学意义($P > 0.05$)。本研究通过苏州市广济医院伦理委员会批准。

1.2 方法 研究设计:本研究为随机、对照研究。给药方法:107 例患者常规服用利培酮片(单克,常州第三制药有限公司,1mg/片)。对照组维持原剂量利培酮治疗,研究组在原来治疗的基础上减 1mg 利培酮片,加用阿立哌唑(博思清,成都康弘药业有限公司,5mg/片)5mg/d,进行为期 12 周的临床观察。在治疗过程中根据需要只允许酌情加用氯硝西泮片、普萘洛尔片、苯海索片及护肝药。研究期间两组患者利培酮的日剂量维持不变。指标检测:治疗第 0、4、8、12 周末分别测定患者血清催乳素水平,血、尿常规,空腹血糖,肝、肾功能,心电图。

1.3 量表评定 治疗第 0、4、8、12 周末分别由 2 名高年资主治医师独立采用 PANSS、副反应量表(Treatment Emergent Symptom Scale, TESS)进行评定。在病区或社区康复站的固定会议室单独逐条进行,每次时间不少于 30 分钟。

1.4 统计方法 采用 SPSS13.0 进行数据处理。PANSS 评分及血清催乳素值两组间分析采用独立样本 t 检验($P < 0.05$),组内前后分析采用重复测量设计的方差分析($P < 0.05$)。对不良反应相关数据采用 Fisher 精确检验。

2 结果

2.1 两组血清催乳素水平比较 两组在治疗第 4、8、12 周末血清催乳素水平比较差异有统计学意义($P < 0.01$)。研究组在治疗第 4、8、12 周末血清催乳素水平与基线期比较,差异有统计学意义($P < 0.01$)。见表 1。

表 1 两组血清催乳素水平比较($\bar{x} \pm s$, ng/ml)

组别	血清催乳素水平			
	基线期	治疗第 4 周末	治疗第 8 周末	治疗第 12 周末
研究组 (n=52)	65.0 ± 5.1	42.2 ± 7.2	43.8 ± 6.9	38.0 ± 4.6
对照组 (n=55)	64.7 ± 6.9	64.0 ± 5.4	63.3 ± 5.1	64.5 ± 6.1
t	0.2546	17.641	16.687	24.690
P	0.7995	<0.01	<0.01	<0.01

2.2 两组 PANSS 评分比较 治疗第 4、8、12 周末 研究组 PANSS 各分量表评分与基线期比较, 差异均无统计学意义(P 均 >0.05)。两组间同期 PANSS 各分量表评分比较差异均无统计学意义(P 均 >0.05)。见表 2。

表 3 两组 PANSS 评分比较($\bar{x} \pm s$, 分)

组别	阳性症状评分			
	基线期	治疗第 4 周末	治疗第 8 周末	治疗第 12 周末
研究组 (n=52)	14.7 ± 4.9	14.0 ± 5.4	13.3 ± 5.8	14.5 ± 6.1
对照组 (n=55)	15.0 ± 5.1	14.2 ± 6.2	13.8 ± 6.9	13.7 ± 6.6
t	0.310	0.178	0.405	0.652
P	0.757	0.860	0.687	0.515

组别	阴性症状评分			
	基线期	治疗第 4 周末	治疗第 8 周末	治疗第 12 周末
研究组 (n=52)	16.2 ± 5.1	16.1 ± 5.3	15.9 ± 4.9	16.6 ± 5.9
对照组 (n=55)	17.7 ± 5.8	16.7 ± 6.2	16.3 ± 5.5	17.2 ± 6.3
t	1.423	0.537	0.396	0.508
P	0.155	0.593	0.693	0.613

组别	精神病理评分			
	基线期	治疗第 4 周末	治疗第 8 周末	治疗第 12 周末
研究组 (n=52)	24.7 ± 4.9	24.0 ± 5.4	25.3 ± 5.8	24.5 ± 6.1
对照组 (n=55)	25.0 ± 5.6	26.2 ± 6.2	23.8 ± 6.9	24.0 ± 6.6
t	0.294	1.953	1.214	0.406
P	0.796	0.054	0.228	0.685

2.3 不良反应比较 治疗第 12 周末 研究组流涎 3 例(5.8%), 口干 4 例(7.7%), 便秘 5 例(9.6%), 恶心 3 例(5.8%), 嗜睡 8 例(15.4%), 震颤 8 例(15.4%), 静坐不能 7 例(13.5%), 头晕 4 例(7.7%), 心动过速 1 例(1.9%), 肝功能异常 4 例(7.7%), 心电图改变 4 例(7.7%), 体质量增加 7 例(13.5%)。对照组分别为 2 例(3.6%)、5 例(9.1%)、6 例(10.9%)、2 例(3.6%)、6 例(10.6%)、12 例(21.8%)、11 例(20%)、2 例(3.6%)、1 例(1.8%)、3 例(5.4%)、5 例(9.1%)、9 例(16.4%)。

3 讨论

血清催乳素是脑垂体前叶激素,其分泌受下丘脑催乳素刺激因子和催乳素抑制因子及多巴胺的调节,应用抗精神病药物治疗后,女性血清催乳素升高的幅度明显大于男性^[6]。抗精神病药物可致血清催乳素(PRL)水平升高,当 PRL > 30 ng/ml 时称为高催乳素血症,高催乳素抑制雌二醇水平,导致白细胞介素 6 分泌增加,从而刺激破骨细胞前体增生,促进骨吸收、降低骨密度,增加骨折危险性。中老年、

高泌乳血症、室外活动较少的女性患者可能是发生骨折的高风险人群,应引起临床医生的高度重视^[7]。在其他非医疗可控因素存在的前提下,积极干预可控制的如高泌乳血症等危险因素,对于预防骨折的发生有着积极的作用,因此,本研究选取中老年女性精神分裂症患者为研究对象。

利培酮的抗精神病疗效及对血清催乳素水平的影响都很明确,如何做到维持患者病情稳定,又降低高催乳素水平,对于慢性精神分裂症患者的康复至关重要。有研究表明^[4-5,8-10],阿立哌唑与多数抗精神病药物作用机制不同,阿立哌唑对多巴胺(DA)的作用存在功能选择,当存在DA拮抗剂的情况下,阿立哌唑可起DA的激动剂作用。据此推测:在使用抗精神病药物的同时,合并使用阿立哌唑,能使抗精神病药物对漏斗-结节通路DA的拮抗作用逆转,降低血清催乳素水平。因此,本研究对利培酮所致高催乳素血症患者,在小剂量减用利培酮治疗的同时,合并使用小剂量阿立哌唑,观察治疗前后血清催乳素水平、精神症状的稳定性及联合治疗后药物副反应并与维持原剂量利培酮组对照比较。

本研究结果显示,在为期12周的研究中,研究组在治疗第4周末血清催乳素水平低于对照组($P < 0.01$),研究组组内比较,治疗第4周末血清催乳素水平低于基线期水平,表明阿立哌唑对利培酮导致的高催乳素血症具有治疗作用,提示起效情况可能在4周内就能观察。与此同时,精神科临床医生更加关注的是改变药物治疗方案后对精神症状稳定性及安全性的影响。本研究结果显示,两组在治疗12周后,PANSS总评分及各分量表评分均无明显升高,于治疗前比较差异均无统计学意义($P > 0.05$),加用阿立哌唑后研究组组内比较结果显示,第4、8、12周末PANSS总评分及各分量表评分与基线期比较差异均无统计学意义($P > 0.05$),提示小剂量阿

立哌唑联合利培酮维持治疗,患者的精神症状无恶化影响。在治疗过程中,研究组的不良反应与对照组相当,安全性较好。利培酮维持治疗病情稳定但对临床所致高催乳素血症患者,适量减用利培酮后小剂量联用阿立哌唑不失为可尝试方法。

本研究样本量相对较少,对象年龄范围偏大,加之血清催乳素自身的分泌也存在波动等,因此有待改进研究进一步探讨。

参 考 文 献

- [1] 刘伯亮,潘万敏. 骨质疏松发生与年龄、性别的关系:5200例分析[J]. 中国临床康复, 2004, 8(33): 7474-7475.
- [2] 秦岭,张戈,梁秉巾,等. 美国国家卫生有关骨质疏松症的预防、诊断和治疗的共识文件[J]. 中国骨质疏松杂志, 2002, 8(1): 90-93.
- [3] 孙振晓,于相芬. 抗精神病药物所致高催乳素血症的研究进展[J]. 药物不良反应杂志, 2012, 14(3): 154-159.
- [4] 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.
- [5] Shim JC, Shin JG, Kelly DL, et al. Adjunctive treatment with a dopamine partial agonist, aripiprazole, for antipsychotic-induced hyperprolactinemia: a placebo-controlled trial[J]. Am J Psychiatry, 2007, 164(9): 1404-1410.
- [6] 喻东山,葛茂宏. 精神科合理用药手册[M]. 南京:江苏科学技术出版社: 65-170.
- [7] 朱汉民. 《原发性骨质疏松症诊疗指南》解读[J]. 国际内分泌代谢杂志, 2006, 26(5): 289-290.
- [8] 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.
- [9] Maguire GA. Prolactin elevation with antipsychotic medications: mechanisms of action and clinical consequences[J]. Clin Psychiatry, 2002, 63(suppl 4): 56-62.
- [10] 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: 2015-07-07)

《四川精神卫生》杂志邮发代号:62-283