

氨磺必利对首发女性精神分裂症患者 甲状腺激素水平的影响

李茂生^{1,2}, 邬志美^{2*}, 刘光亚²

(1. 湖南中医药大学, 湖南 长沙 410007;

2. 湖南省第二人民医院, 湖南 长沙 410000

* 通信作者: 邬志美, E-mail: 1123183448@qq.com)

【摘要】 目的 探讨新一代抗精神病药物氨磺必利对首发女性精神分裂症患者甲状腺功能的影响, 评估氨磺必利的临床疗效和安全性。方法 筛选 2015 年 1 月 - 2016 年 5 月在湖南省第二人民医院住院的、符合《国际疾病分类(第 10 版)》(ICD-10) 精神分裂症诊断标准的首发女性精神分裂症患者 40 例为观察组, 入院后给予氨磺必利治疗, 1 周内达到治疗剂量 400 ~ 800 mg/d; 同期选取 40 例健康体检者为对照组。于入组时和治疗 4 周末检测两组血清游离三碘甲状腺原氨酸(FT₃)、游离甲状腺素(FT₄)和促甲状腺激素(TSH)水平, 同期对观察组进行阳性和阴性症状量表(PANSS)评定。结果 治疗前, 观察组血清 FT₃、FT₄、TSH 水平低于健康对照组, 差异均有统计学意义($P < 0.05$ 或 0.01); 与治疗前相比, 观察组治疗后第 4 周末血清 FT₄ 和 TSH 水平较低($P < 0.05$ 或 0.01); 治疗 4 周末, 观察组显著进步 38 例(95%)。结论 首发女性精神分裂症患者在治疗前常常伴有甲状腺功能异常, 氨磺必利可能有助于改善其精神症状, 短期内采用氨磺必利治疗对首发女性精神分裂症患者甲状腺激素水平影响较大, 治疗 4 周后 FT₄ 和 TSH 水平下降。

【关键词】 首发女性精神分裂症; 氨磺必利; 甲状腺激素; 甲状腺功能

中图分类号: R749.3

文献标识码: A

doi: 10.11886/j.issn.1007-3256.2017.06.006

Effects of amisulpride on thyroid hormone level in female patients with first - episode schizophrenia

Li Maosheng^{1,2}, Wu Zhimei^{2*}, Liu Guangya²

(1. Hu'nan University of Chinese Medicine, Changsha 410007, China;

2. The Second People's Hospital of Hu'nan Province, Changsha 410000, China

* Correspondence author: Wu Zhimei, E-mail: 1123183448@qq.com)

【Abstract】 **Objective** To explore the effect of amisulpride on the thyroid function of female patients with first - episode schizophrenia and evaluate the clinical efficacy and safety of amisulpride. **Methods** From January 2015 to May 2016, 40 patients with first - episode schizophrenia who were hospitalized in The Second People's Hospital of Hu'nan Province were selected as the observation group. These participants all met the diagnostic criteria for schizophrenia of International Classification of Diseases, tenth edition (ICD - 10). After admission, they were treated with amisulpride, and within a week, the treatment increased to 400 ~ 800 mg/d. 40 healthy women were recruited as the control group during the same period. Before and after treatment for 4 weeks, the serum FT₃, FT₄ and TSH levels were tested, meanwhile the observation group was evaluated by Positive and Negative Symptom Scale (PANSS). **Results** Before treatment, the serum FT₃, FT₄ and TSH levels of the observation group were lower than those of the control group ($P < 0.05$ or 0.01). Compared with before treatment, the serum FT₄ and TSH levels of the observation group were lower after treatment for 4 weeks ($P < 0.05$ or 0.01). After treatment for 4 weeks, the observation group improved significantly in 38 cases (95%). **Conclusion** Female patients with first - episode schizophrenia often accompanied by abnormal thyroid function amisulpride may help to improve their psychiatric symptoms but decreased the FT₄ and TSH level may cause big influence on patients' thyroid hormone level.

【Keywords】 First - episode women schizophrenia; Amisulpride; Thyroid hormone; Thyroid function

氨磺必利(Amisulpride)属于苯甲酰胺类衍生物,是2011年在中国上市的一种新型非典型抗精神病药物^[1]。近年来很多研究显示,精神分裂症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,而关

于抗精神病药物对患者甲状腺功能的影响研究较多^[3]。氨磺必利是一种新型抗精神病药物,Meta分析显示,氨磺必利对精神分裂症症状的改善优于喹硫平、利培酮、阿立哌唑、齐拉西酮,与奥氮平和氯氮平相当^[3]。非典型抗精神病药物对患者的甲状腺功能有一定的影响^[4],但尚未有一致的定论,而且不同的抗精神病药物对患者甲状腺功能的影响也不

项目基金:湖南省科技厅自然科学基金(2012SK3247)

同,阿立哌唑、喹硫平和利培酮均可降低精神分裂症患者的甲状腺激素水平^[5]。然而国内目前尚无关于氨磺必利对精神分裂症患者的甲状腺激素水平影响的相关研究。本研究旨在探讨氨磺必利在短期内对首发女性精神分裂症的效果和甲状腺激素水平的影响,进一步评估氨磺必利的临床疗效和安全性。

1 对象与方法

1.1 对象

筛选 2015 年 1 月 - 2016 年 5 月在湖南省第二人民医院住院的首发女性精神分裂症患者为观察组。入组标准:①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;②首发患者;③女性,年龄 18 ~ 60 岁,入组前一个月未服用过抗精神病药物;④患者及家属自愿选用氨磺必利治疗并知情同意;⑤阳性和阴性症状量表(Positive and Negative Syndrome Scale, PANSS)总评分 ≥ 60 分。排除标准:①严重躯体疾病及脑器质性疾病,酒精及精神活性物质依赖及对氨磺必利过敏者,哺乳期及妊娠妇女;②患者或其监护人不同意参与者,因严重不良反应或疗效不佳而退出试验者;③严重的内分泌疾病或者甲状腺功能明显异常者。符合入组标准且不符合排除标准共 40 例,年龄 18 ~ 38 岁,平均(26 \pm 2)岁。对照组为本院健康体检者,均为女性,共 40 例,年龄 18 ~ 60 岁,均无精神病史和家族史;排除标准同观察组。对照组年龄 18 ~ 42 岁,平均(27 \pm 2)岁。对照组及其家属或法定监护人均知情同意。观察组与对照组年龄比较差异无统计学意义($t=0.89, P=0.32$)。本研究通过湖南省第二人民医院伦理委员会审查。

1.2 药物治疗方法

观察组均采用氨磺必利(齐鲁制药有限公司生产,5090541LL,0.2 g/片)治疗,初始剂量 100 mg/d,入院 1 周内达到治疗剂量 400 ~ 800 mg/d,早晚两次服用,治疗 4 周。必要时允许合并使用盐酸苯海索、阿普唑仑辅助治疗,不使用其他抗精神病药物。

1.3 实验室检测方法

试验仪器采用罗氏诊断产品(上海)有限公司 Roche Cobas E601 电化学发光免疫分析仪,检测灵敏度: < 1 pmol,如 TSH 检测下限达 0.005 U/mL。试剂为 Roche(罗氏)公司 TSH、FT₃、FT₄ 试剂。观

察组于治疗前和治疗后第 4 周末 7:30 - 8:30 空腹抽取上肢静脉血 3 mL,室温放置 30 min,离心半径 8 cm,2 500 r/min,离心 10 min。提取血清 1 mL 置于 -70℃ 冰箱中冷冻保存。测定时一次解冻,以直接化学发光法检测促甲状腺激素(TSH)、游离三碘甲状腺原氨酸(FT₃)和游离甲状腺素(FT₄)水平。健康对照组在入院体检时于同一时间(7:30 - 8:30)空腹抽血并以同样方法测定 TSH、FT₃、FT₄ 水平。参考值范围:FT₃, 2.30 ~ 4.20 pg/mL; FT₄, 1.0 ~ 1.6 ng/dL; TSH, 0.27 ~ 4.20 μ IU/mL。

1.4 量表评定方法

于治疗前和治疗后 4 周末对观察组进行 PANSS 评定,以治疗第 4 周末 PANSS 评分减分率判定临床疗效,减分率 $\geq 75\%$ 为痊愈, $50\% \leq$ 减分率 $< 75\%$ 为显著进步, $25\% \leq$ 减分率 $< 50\%$ 为进步,减分率 $< 25\%$ 为无效。减分率 = (治疗前总评分 - 治疗后总评分) / (治疗前总评分 - 3) $\times 100\%$ 。由具有评定资质的一名临床医师在安静的办公室逐一进行评定,平均耗时约 70 min/人次。

1.5 统计方法

采用 SPSS 17.0 进行统计分析,计量资料以($\bar{x} \pm s$)表示,治疗前后血清甲状腺激素水平、PANSS 评分采用配对 t 检验,治疗前两组比较采用独立样本 t 检验。检验水准 $\alpha=0.05$ 。

2 结果

2.1 两组甲状腺激素水平比较

治疗前,观察组血清 FT₃、FT₄ 水平均低于健康对照组,差异均有统计学意义(P 均 < 0.01)。治疗后观察组血清 FT₄、TSH 水平均较治疗前低($P < 0.05$ 或 0.01),观察组治疗后血清 FT₃、FT₄、TSH 水平均低于对照组(P 均 < 0.01)。见表 1。

表 1 两组甲状腺激素水平比较($\bar{x} \pm s$)

组别	时间	甲状腺激素水平		
		FT ₃ (pg/mL)	FT ₄ (ng/dL)	TSH(μ IU/mL)
观察组 (n=40)	治疗前	2.56 \pm 0.49 ^a	1.29 \pm 0.30 ^a	2.55 \pm 1.12 ^b
	治疗后	2.38 \pm 0.42 ^a	1.12 \pm 0.24 ^{ad}	1.18 \pm 0.99 ^{ac}
对照组 (n=40)		3.21 \pm 0.50	1.65 \pm 0.26	3.41 \pm 0.50

注:FT₃,游离三碘甲状腺原氨酸;FT₄,游离甲状腺素;TSH,促甲状腺激素;与对照组比较,^a $P < 0.01$,^b $P < 0.05$;与同组治疗前比较,^c $P < 0.01$,^d $P < 0.05$

2.2 观察组治疗有效率

观察组治疗前后 PANSS 评分比较差异有统计学意义 [(75 ± 12) 分 vs. (43 ± 6) 分, $t = 0.689$, $P = 0.021$]。治疗 4 周末, 观察组显著进步 38 例 (95%), 无效 2 例 (5%)。

3 讨论

本研究中, 首发女性精神分裂症患者治疗前周围血清 FT₃、FT₄、TSH 水平均低于健康对照组 ($P < 0.05$ 或 0.01), 提示患者本身就可能存在甲状腺功能紊乱, 因为神经递质可调节和控制内分泌激素的分泌, 也可能是中枢神经递质代谢紊乱所致。然而, 观察组在接受氨磺必利治疗 4 周后, 血清 FT₄ 和 TSH 水平较治疗前低 ($P < 0.05$ 或 0.01); 提示患者在治疗后甲状腺激素水平降低, 这与王雁芬等^[6]认为抗精神病药物可降低精神分裂症患者甲状腺激素水平的结果一致。大部分常用的抗精神病药物通过阻断 DA、5-HT 受体可以抑制甲状腺轴系, 从而引起血清甲状腺激素水平变化^[7]。李猛等^[8]采用氨磺必利治疗后第 8 周末, 精神分裂症患者 TT₄、TT₃、FT₃ 及 FT₄ 水平均较治疗前低且低于对照组, 而 TSH 水平明显升高, 与本研究结果存在差异。本研究在 4 周末时 FT₄ 和 TSH 水平均有不同程度的降低, 只有 FT₃ 水平差异无统计学意义, 而氨磺必利治疗 4 周以上的患者的 FT₃ 水平是否还会持续性降低, 仍有待进一步研究。

氨磺必利对精神分裂症的疗效确切^[9], 本研究观察组经氨磺必利治疗 4 周后, 临床疗效显著进步 38 例 (95%)。然而, 首发女性精神分裂症患者治疗前后甲状腺激素水平的变化与其临床疗效是否有着某种内在关联, 这并非简单的与脑内多巴胺相互作用的理论所能概括, 其中的机制仍需要更大样本的研究进一步验证。氨磺必利为苯胺替代物类精神抑制药, 能选择性地与边缘系统的 D₂、D₃ 多巴胺受体结合, 治疗精神分裂症的效果较好^[10-11], 本研究也说明了持续服用氨磺必利治疗精神分裂症 4 周后即可有显著效果。有研究认为, 精神分裂症的发生与下丘脑-垂体-甲状腺轴和性腺轴功能紊乱有关^[2], 并且氨磺必利等抗精神病药物对性激素水平有一定的影响。

综上所述, 氨磺必利短期可能有助于改善首发女性精神分裂症患者的精神症状, 但很有可能会显著影响其甲状腺激素水平。本研究不足之处在于缺少对患者性腺激素水平的测定及垂体功能的评估数据, 无法探及三者的关联性。本研究样本量较小, 观察时间较短, 监测次数少, 且没有将 PANSS 评分与各甲状腺激素水平及其变化值进行相关分析, 均可能影响本研究结果, 故在今后研究中应扩大样本量进一步完善。

参考文献

- [1] 程玉红, 康江鹏, 陈蔚, 等. 氨磺必利的合成[J]. 中国医药工业杂志, 2011, 42(11): 801-803.
- [2] Palha JA, Goodman AB. Thyroid hormones and retinoids: a possible link between genes and environment in schizophrenia[J]. *Bain Res Rev*, 2006, 51(1): 61-71.
- [3] Lobos CA, Komossa K, Rummel-Kluge C, et al. Clozapine versus other atypical antipsychotics for schizophrenia[M]. *The Cochrane Library*. John Wiley & Sons, Ltd, 2007: CD006633.
- [4] Baumgartner A, Pietzcker A, Gaebel W. The hypothalamic-pituitary-thyroid axis in patients with schizophrenia[J]. *Schizophrenia Res*, 2000, 44(3): 233-243.
- [5] 寇泽刚. 阿立哌唑、喹硫平和利培酮对精神分裂症患者甲状腺激素水平的影响[J]. 蚌埠医学院学报, 2015, 40(9): 1184-1186.
- [6] 王雁芬, 陈晓慧, 孙平平, 等. 阿立哌唑、喹硫平和利培酮对精神分裂症患者甲状腺素水平的影响[J]. *精神医学杂志*, 2014, 27(1): 45-47.
- [7] Paunović VR, Timotijević I, Marinković D. Neuroleptic action on the thyroid axis: different effects of clozapine and haloperidol[J]. *Int Clin Psychopharmacol*, 1991, 6(3): 133-139.
- [8] 李猛, 朱俊敬, 李文峰, 等. 伴攻击行为女性精神分裂症治疗前后甲状腺激素水平变化[J]. *精神医学杂志*, 2016, 29(2): 134-136.
- [9] 陈志强, 周峰, 陈惠萍. 氨磺必利与利培酮治疗精神分裂症疗效和安全性的 Meta 分析[J]. *中国药师*, 2015, 18(2): 280-283.
- [10] Kerwin R. From pharmacological profiles to clinical outcomes[J]. *Int Clin Psychopharmacol*, 2000, 15(4): 1-4.
- [11] Herrera-Estrella M, Apiquian R, Fresan A, et al. The effects of amisulpride on five dimensions of psychopathology in patients with schizophrenia: a prospective open-label study[J]. *BMC Psychiatry*, 2005, 5(1): 22.

(收稿日期: 2017-05-09)

(本文编辑: 陈霞)