

· 精神分裂症专题 ·

阿立哌唑治疗利培酮所致男性精神分裂症患者泌乳素升高的疗效分析

黄楠 苏亮 江学锋 赵翠 陆峥

200030 上海交通大学医学院附属精神卫生中心普通精神科(黄楠、苏亮、江学锋、陆峥);

654399 云南省红河哈尼族彝族自治州第二人民医院普通精神科(赵翠); 200065 上海市

同济大学附属同济医院精神医学科(陆峥)

通信作者: 陆峥, Email: luzheng@tongji.edu.cn

DOI: 10.3969/j.issn.1009-6574.2019.03.006

【摘要】目的 探讨阿立哌唑治疗利培酮所致男性精神分裂症患者泌乳素升高的疗效及安全性。**方法** 60例患者使用利培酮治疗4周末随机分配为研究组(利培酮+阿立哌唑)和对照组(利培酮)各30例,观察至8周末。在基线、第4周末、第8周末监测两组患者的泌乳素(PRL)水平,并进行阳性与阴性症状量表(PANSS)和UKU不良反应量表评估。**结果** 使用利培酮治疗4周末,两组患者PRL水平均显著升高($P < 0.01$)。第8周末研究组PRL水平与自身相比显著降低($P < 0.01$),且与对照组比较差异有统计学意义($P < 0.01$);两组患者PANSS评分均较前显著降低($P < 0.01$),但两组间PANSS评分差异无统计学意义。两组均多见的不良反应有男性乳房发育、乏力、思睡、静坐不能、肌张力障碍、震颤,但上述不良反应发生率组间比较差异均无统计学意义($P > 0.05$)。**结论** 利培酮可导致男性精神分裂症患者PRL增高,合并使用阿立哌唑可显著降低利培酮所致的男性精神分裂症患者PRL增高,但未增加不良反应发生率。

【关键词】 精神分裂症; 阿立哌唑; 利培酮; 泌乳素

基金项目: 国家重点研发计划(2016YFC1306805); 国家自然科学基金(81471359); 上海市重中之重临床医学中心和重点学科建设计划(2017ZZ02020); 上海申康医院发展中心临床创新三年行动计划(16CR1032B); 上海市精神卫生中心院级课题(2017-YJ-17)

Effect of aripiprazole for risperidone-induced increased prolactin level in male schizophrenia patients Huang Nan, Su Liang, Jiang Xuefeng, Zhao Cui, Lu Zheng

Department of Psychiatry, Shanghai Mental Health Center, Shanghai Jiao Tong University School of Medicine, Shanghai 200030, China(Huang N, Su L, Jiang XF, Lu Z); Department of Psychiatry, the Second People's Hospital of Honghe Hani and Yi Autonomous Prefecture, Honghe 654399, China(Zhao C); Department of Psychiatry, Tongji Hospital, Tongji University, Shanghai 200065, China(Lu Z)

Corresponding author: Lu Zheng, Email: luzheng@tongji.edu.cn

【Abstract】 Objectives To explore the effect and safety of aripiprazole for risperidone-induced increased prolactin level in male schizophrenia patients. **Methods** After using risperidone for 4 weeks, a total of 60 patients were randomized to study group (risperidone combined with aripiprazole, $n=30$) and control group (risperidone, $n=30$), and then receive treatment until the end of the 8th week. Serum prolactin levels were measured at baseline, the end of the 4th week and the 8th week. Positive and Negative Syndrome Scale (PANSS) and Udvalg for Kliniske Undersogelser (UKU) side effect rating scale were assessed at baseline, the end of the 4th week and the 8th week. **Results** After 4 weeks' risperidone treatment, the PRL level of both groups increased significantly ($P < 0.01$). At the end of the 8th week, PRL level of study group was significantly reduced than it at the 4th week ($P < 0.01$), and the difference from control group was statistically significant ($P < 0.01$). The PANSS score of both groups decreased significantly ($P < 0.01$), however there was no statistically significance between two groups. The most common adverse reactions in the two groups were breast development in male, fatigue, sleepiness, sedentary dysfunction, dystonia and tremor, but there was no significant difference in the incidence of these adverse reactions between the two groups ($P > 0.05$). **Conclusions** Risperidone can lead to increasing PRL level of male schizophrenia patients and aripiprazole combined treatment is effective and safe for risperidone-induced hyperprolactinemia, without increase of the incidence of side effects.

【Key words】 Schizophrenia; Aripiprazole; Risperidone; Prolactin

Fund programs: National Key Research and Development Program (2016YFC1306805); National Natural Science Foundation of China (81471359); Priority of Shanghai Key Discipline of Clinical Disciplines (2017ZZ02020); Three-year Action Plan for Clinical Innovation of Shanghai Shenkang Hospital Development Center (16CR1032B); Project funded by Shanghai Mental Health Center (2017-YJ-17)

精神疾病患者中41%~90%的女性患者及18%~72%的男性患者在接受抗精神病药物治疗过程中会发生高泌乳素血症^[1]。一项针对中国人群的研究则显示,约1/3的高泌乳素血症患者需要临床干预^[2]。由于非典型抗精神病药物对多巴胺和5-羟色胺(HT)受体的亲和力不同,不同抗精神病药物对患者血清泌乳素(prolactin, PRL)水平的影响也不同,其中利培酮和帕利哌酮升高PRL的作用较强,且具有剂量依赖性^[3]。有研究显示,合并阿立哌唑治疗可以改善利培酮所致的PRL水平升高^[4-5]。目前相关研究多关注抗精神病药物对于女性患者PRL水平的影响,实际上,高泌乳素血症可造成男性患者乳房发育、性欲减退、勃起障碍、精子减少、不育等^[6], 给其带来极大的痛苦,同样应当引起临床工作者的重视。本研究探讨阿立哌唑治疗利培酮所致男性精神分裂症患者PRL升高的疗效及安全性。

一、对象与方法

1. 研究对象: 研究样本源于2016年12月至2018年4月在上海市精神卫生中心收治住院的首发或复发的男性精神分裂症患者。纳入标准: 年龄18~65岁,符合ICD-10精神与行为障碍分类^[7]精神分裂症诊断标准,阳性与阴性症状量表(PANSS)总分≥60分,并取得患者家属的知情同意,签署治疗知情同意书。排除标准: 患者需排除神经系统疾病、重大躯体疾病且无酒精或药物滥用及依赖史。总共入组患者60例,平均年龄(37.48±13.73)岁;受教育年限(12.43±2.68)年;病程1~480个月,平均(135.68±138.57)个月;其中,首发患者13例,复发患者47例,平均发作次数(3.78±3.15)次。使用利培酮治疗4周后,以信封法将患者随机分为合并阿立哌唑的研究组和继续单用利培酮治疗的对照组各30例,研究组平均年龄(39.03±13.61)岁,平均受教育年限(11.80±2.67)年,平均病程(170.30±134.61)个月,平均发作次数(4.33±2.96)次;对照组平均年龄(35.93±13.90)岁,平均受教育年限(13.07±2.59)年,平均病程(101.07±135.88)个月,平均发作次数(3.23±3.29)次,两组以上项目差异均无统计学意义($P>0.05$)。

2. 方法: 采用随机对照研究设计。60例患者在基线均使用利培酮治疗,剂量在2~6 mg/d。治疗4周末,研究组在原利培酮治疗基础上,合并固定剂量阿立哌唑(5 mg/d)治疗;对照组继续原利培酮治疗,剂量不变,观察至8周末。其中,研究组利培酮剂量平均为(4.4±1.3)mg/d,对照组利培酮剂量平均为(4.5±1.2)mg/d,两组利培酮日均剂量差异无统计学意义($P>0.05$)。

采用罗氏CobasE 601电化学发光免疫分析仪,电化学发光免疫分析法测定PRL,采用PANSS评估疗效,采用UKU不良反应用量表评估安全性,分别于基线、第4周末、第8周末各测定1次。

3. 统计学方法: 使用SPSS 21.0对数据进行统计学分析,统计方法为描述性统计分析、Fisher确切概率法,采用t检验或非参数检验进行组内和组间差异的比较, $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

二、结果

1. 两组治疗前后血清PRL水平的比较: 见表1。基线和4周末时研究组与对照组的PRL水平差异均无统计学意义。使用利培酮治疗4周末,两组患者PRL水平均显著升高($P<0.01$)。第8周末,研究组的PRL水平较治疗4周末及对照组均显著降低($P<0.01$)。

表1 两组患者治疗前后血清PRL水平的比较(mIU/L, $\bar{x} \pm s$)

组别	例数	基线	治疗4周末	治疗8周末
研究组	30	552.22±267.46	1 322.26±549.63 ^a	878.56±454.75 ^c
对照组	30	659.57±389.93	1 399.93±599.00 ^b	1 468.38±643.65 ^d
t值		1.244	0.523	4.099
P值		0.219	0.603	<0.05

注: 与基线比较, ^a $t=9.603, P<0.01$; ^b $t=7.801, P<0.01$; 与治疗4周末比较, ^c $t=-7.074, P<0.01$; ^d $t=1.006, P>0.05$

2. 两组治疗前后PANSS评分的比较: 见表2。使用利培酮治疗4周末和8周末, 两组患者PANSS评分均显著降低($P<0.01$), 但两组间PANSS评分差异无统计学意义。

表2 两组患者治疗前后PANSS评分的比较(分)

组别	例数	基线 ($\bar{x} \pm s$)	治疗4周末 ($\bar{x} \pm s$)	治疗8周末 [$M(P_{25}, P_{75})$]
研究组	30	114.37±11.52	65.97±8.56 ^a	46.50(43.00, 51.75) ^c
对照组	30	109.57±11.08	65.93±13.39 ^b	43.50(40.50, 54.00) ^d
t/Z值		-1.645	-0.011	-0.807
P值		0.105	0.991	0.420

注: 与基线比较, ^a $t=-29.001, P<0.01$; ^b $t=-15.588, P<0.01$; 与治疗4周末比较, ^c $Z=-4.784, P<0.01$; ^d $Z=-4.785, P<0.01$

3. 两组不良反应比较: 见表3。两组均多见的不良反应有乏力、思睡、静坐不能、肌张力障碍、震颤,与高泌乳素血症相关的症状多为男性乳房发育,而均未发现性欲增强、性欲减退、勃起障碍、射精障碍、性高潮障碍等性功能方面的不良反应,上述不良反应发生率差异均无统计学意义($P>0.05$)。

4. 合并用药情况: 治疗8周末,两组合并使用

表3 两组患者常见不良反应比较(例, %)

组别	例数	乏力	思睡	静坐不能	肌张力障碍	震颤	男性乳房发育
研究组	30	1(3.33)	1(3.33)	1(3.33)	1(3.33)	2(6.67)	6(20.00)
对照组	30	6(20.00)	6(20.00)	5(16.67)	4(13.33)	4(13.33)	4(13.33)
χ^2 值		4.043	4.043	2.963	1.964	0.741	0.480
<i>P</i> 值		0.103	0.103	0.195	0.353	0.671	0.731

注:采用 Fisher 确切概率法

最多的药物为盐酸苯海索,其中研究组合并用药者占 76.67%,对照组合并用药者占 56.67%。苯二氮草类药物及通便药在两组中均有使用,其中苯二氮草类药物在研究组合并用药者占 23.33%,对照组合并用药者占 26.67%;通便药在研究组合并用药者占 23.33%,对照组合并用药者占 16.67%。

讨论 本研究显示利培酮治疗 4 周后,男性精神分裂症患者 PRL 显著升高,这与国内一项关于抗精神病药物对于 PRL 近期影响的研究结果类似,该研究发现,利培酮在第 1 周末即显著升高 PRL 至第 6 周末,该组患者每个时点 PRL 水平均高于其他抗精神病药物^[8]。抗精神病药物导致 PRL 升高的机制在于阻断垂体前叶泌乳素细胞多巴胺 D2 受体,减弱多巴胺对 PRL 分泌的抑制作用;而非典型抗精神病药物与 D2 受体解离的速度有所不同,对 PRL 分泌的影响程度也不同,利培酮可引起 PRL 明显升高主要原因则是其对 D2 受体部分选择性的不同。

本研究结果显示阿立哌唑对利培酮治疗所致男性精神分裂症患者 PRL 升高有明显改善作用,与既往研究结果一致^[9-10]。这与阿立哌唑独特的作用机制有关,该药对多巴胺自身受体有部分激动作用,对突触后膜 D2 受体有拮抗作用;同时又是 5-HT_{1A} 受体的部分激动剂和 5-HT_{2A} 受体的阻滞剂,5-HT_{1A} 受体激动时促进多巴胺释放,5-HT_{2A} 阻滞时抑制多巴胺释放,是多巴胺递质的稳定剂,从而维持 PRL 自身负性反馈调节机制的完整性,起到治疗高催乳素血症的作用。研究显示,合并阿立哌唑治疗 4 周后 PRL 水平已有显著下降^[11],且对男性患者效果更佳,起效更快^[12-13],原因可能与雌激素基础水平的性别差异有关,雌激素可强化多巴胺 D2 受体阻断而增加 PRL 的分泌。本研究使用阿立哌唑 5 mg/d 治疗可明显降低利培酮所致 PRL 水平的升高,然而目前对于阿立哌唑的使用剂量尚无定论。既往有研究提示,使用利培酮的男性患者联合 5 mg 阿立哌唑治疗后,67.6% 的患者 PRL 水平降至正常范围^[14];而另一项研究联合 10 mg 阿立哌唑治疗观察发现,只有 19.5% 的患者 PRL 水平降至正常^[15]。由此看来,增加阿立哌唑剂量可能不一定能提高 PRL

正常化率;但也有研究提示 PRL 正常化率与阿立哌唑服用剂量相关^[16],考虑可能与样本量、研究对象个体差异等因素相关。

有一些研究发现合并阿立哌唑治疗可以改善精神症状, Lee 等^[4]研究发现,联合阿立哌唑治疗在降低 PRL 水平的同时,还可以使患者的阴性症状明显改善。本研究中合并阿立哌唑治疗的患者精神症状虽较前有显著改善,但改善程度与对照组并无显著差异。对此 Meta 分析的结果也不尽相同^[17-18],因此,联合阿立哌唑治疗在改善临床症状方面的优势尚需更多的研究探讨。

静坐不能是阿立哌唑常见的不良反应,而本研究中合并阿立哌唑治疗的患者静坐不能及其他锥体外系不良反应发生率均低于对照组,这与既往研究类似^[19],提示合并阿立哌唑并未增加不良反应的发生率,同时降低 PRL 水平,有利于提高患者的依从性。本研究两组患者中与高泌乳素血症相关的症状多为男性乳房发育,但其发生率组间并无显著差异。尽管有研究显示,合并小剂量阿立哌唑治疗可改善利培酮所致男性乳房发育,且可使血清 PRL 水平恢复正常^[20];但有报道指出,血清 PRL 水平与男性患者乳房发育等相关的不良反应间并无明确的相关性^[21]。此外本研究观察时间较短,阿立哌唑对男性乳房发育的长期影响尚无法明确。除此之外,本研究中两组均未发现其他性功能方面的不良反应。虽然有学者曾对阿立哌唑对于抗精神病药物性功能方面不良反应的影响有过报道,但其并未针对男性患者性功能方面的不良反应加以讨论^[22]。有研究显示,利培酮治疗可引起男性患者勃起障碍,辅助阿立哌唑治疗后大部分可得以改善^[19]。本研究并未有类似发现,考虑原因与封闭的治疗环境以及患者羞于表达、疏于表达有关,且本研究未能使用性体验、性功能症状相关的评估工具,因此也未能进行更具针对性的评估。

综上所述,利培酮可导致男性精神分裂症患者 PRL 增加,合并使用阿立哌唑可显著降低利培酮所致的男性精神分裂症患者 PRL 增高,疗效和耐受性良好,有利于提高治疗依从性,值得临床推广。本研究存在不足之处,样本量较小、随访时间较短、未

使用性功能症状相关的评估工具,故男性精神分裂症患者并未见性欲减退、勃起障碍等临床症状,尚有待扩大样本量并进行随访研究,观察利培酮治疗后患者PRL增高的临床不适症状发生率及阿立哌唑对PRL及其对性功能症状的长期影响等。目前对于阿立哌唑是否应该长期合用以及是否应适时停用尚缺乏相关的证据,可进一步延长随访时间,对此问题加以探讨。

利益冲突 文章所有作者共同认可文章无相关利益冲突

作者贡献声明 试验设计为苏亮,研究实施、资料收集为黄楠、苏亮、江学锋、赵翠,论文撰写为黄楠,论文修订为苏亮,陆峥审核

参 考 文 献

- [1] 刘峥荣,郑伟,陈蕊,等.治疗抗精神病药物所致高催乳素血症的研究进展[J].神经疾病与精神卫生,2017,17(4):296-298. DOI: 10.3969/j.issn.1009-6574.2017.04.017.
Liu ZR, Zhang W, Chen R, et al. Progress on treatment of hyperprolactinemia induced by antipsychotics[J]. Journal of Neuroscience and Mental Health, 2017, 17(4): 296-298.
- [2] An FR, Yang R, Wang ZM, et al. Hyperprolactinemia, prolactin-related side effects and quality of life in Chinese psychiatric patients[J]. Compr Psychiatry, 2016, 71: 71-76. DOI: 10.1016/j.comppsy.2016.08.009.
- [3] Leucht S, Cipriani A, Spineli 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. DOI: 10.1016/S0140-6736(13)60733-3.
- [4] Lee BJ, Lee SJ, Kim MK, et al. Effect of aripiprazole on cognitive function and hyperprolactinemia in patients with schizophrenia treated with risperidone[J]. Clin Psychopharmacol Neurosci, 2013, 11(2): 60-66. DOI: 10.9758/cpn.2013.11.2.60.
- [5] 王秀梅,梁学利.利培酮联合小剂量阿立哌唑对血清泌乳素的影响[J].中外女性健康研究,2017(11):28-29.
- [6] Paulzen M, Gründer G. Amisulpride-induced hyperprolactinaemia is not reversed by addition of aripiprazole[J]. Int J Neuropsychopharmacol, 2007, 10(1): 149-151. DOI: 10.1017/1461145706007115.
- [7] 范肖冬,汪向东,于欣,等,译. ICD-10精神与行为障碍分类[M].北京:人民卫生出版社,1993:72-79.
- [8] 王厚亮,赵靖平,韩洪赢,等.五种常用二代抗精神病药物对首发精神分裂症患者泌乳素的近期影响[J].中国神经精神疾病杂志,2015,41(7):389-394. DOI: 10.3969/j.issn.1002-0152.2015.07.002.
Wang HL, Zhao JP, Han HY, et al. The short term effects of five second-generation antipsychotics on serum prolactin in the first-episode schizophrenia patients[J]. Chinese Journal of Nervous and Mental Diseases, 2015, 41(7): 389-394.
- [9] 薛莲,周联军,谭文忠,等.阿立哌唑治疗利培酮所致男性高催乳素血症68例疗效分析[J].吉林医学,2012,33(1):107-108. DOI: 10.3969/j.issn.1004-0412.2012.01.063.
- [10] Zhao J, Song X, Ai X, et al. Adjunctive Aripiprazole Treatment for Risperidone-Induced Hyperprolactinemia: An 8-Week Randomized, Open-Label, Comparative Clinical Trial[J]. PLoS One, 2015, 10(10): e0139717. DOI: 10.1371/journal.pone.0139717.
- [11] 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,2014,23(7):811-814.
Chen JX, Zhang RZ, Li W, et al. Adjunctive treatment of risperidone-induced hyperprolactinemia with aripiprazole: a randomized, double-blind, placebo-controlled study[J]. Chinese Journal of New Drugs, 2014, 23(7): 811-814.
- [12] 马筠,李轶琛,李毅,等.阿立哌唑替换利培酮治疗对精神分裂症患者血清催乳素水平的影响[J].神经损伤与功能重建,2013,8(2):127-130. DOI: 10.3870/sjsscj.2013.02.012.
Ma J, Li YC, Li Y, et al. Comparison of Efficacy and Prolactin Concentrations between Aripiprazole and Risperidone Treatments in Patients with Schizophrenia[J]. Neural Injury and Functional Reconstruction, 2013, 8(2): 127-130.
- [13] 陈汉华.阿立哌唑对其他抗精神病药所致催乳素升高的影响[J].精神医学杂志,2011,24(4):285-286. DOI: 10.3969/j.issn.1009-7201.2011.04.015.
- [14] 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. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1006-7884.2009.04.014.
Chen HZ, Niu FR, Qian MC, et al. Effect of aripiprazole on the hyperprolactinemia induced by risperidone in male schizophrenia patients[J]. Chin J Psychia, 2009, 42(4): 224-227.
- [15] Kane JM, Correll CU, Goff DC, et al. A multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled, 16-week study of adjunctive aripiprazole for schizophrenia or schizoaffective disorder inadequately treated with quetiapine or risperidone monotherapy[J]. J Clin Psychiatry, 2009, 70(10): 1348-1357. DOI: 10.4088/JCP.09m05154ye1.
- [16] Yasui-Furukori N, Furukori H, Sugawara N, et al. Dose-dependent effects of adjunctive treatment with aripiprazole on hyperprolactinemia induced by risperidone in female patients with schizophrenia[J]. J Clin Psychopharmacol, 2010, 30(5): 596-599. DOI: 10.1097/JCP.0b013e3181ee832d.
- [17] Qiao Y, Yang F, Li C, et al. Add-on effects of a low-dose aripiprazole in resolving hyperprolactinemia induced by risperidone or paliperidone[J]. Psychiatry Res, 2016, 237: 83-89. DOI: 10.1016/j.psychres.2015.12.033.
- [18] Zheng W, Zheng YJ, Li XB, et al. Efficacy and Safety of Adjunctive Aripiprazole in Schizophrenia: Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials[J]. J Clin Psychopharmacol, 2016, 36(6): 628-636. DOI: 10.1097/JCP.0000000000000579.
- [19] Raghuthaman G, Venkateswaran R, Krishnadas R. Adjunctive aripiprazole in risperidone-induced hyperprolactinaemia: double-blind, randomised, placebo-controlled trial[J]. BJPpsych Open, 2015, 1(2): 172-177. DOI: 10.1192/bjpo.bp.115.001248.
- [20] Boggs DL, Ranganathan M, Boggs AA, et al. Treatment of hyperprolactinemia and gynecomastia with adjunctive aripiprazole in 2 men receiving long-acting injectable antipsychotics[J]. Prim Care Companion CNS Disord, 2013, 15(4). DOI: 10.4088/PCC.13l01519.
- [21] Kleinberg DL, Davis JM, de Coster R, et al. Prolactin levels and adverse events in patients treated with risperidone[J]. J Clin Psychopharmacol, 1999, 19(1): 57-61. DOI: 10.1097/00004714-199902000-00011.
- [22] 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. DOI: 10.1176/appi.ajp.2007.06071075.

(收稿日期:2019-01-10)

(本文编辑:戚红丹)