

治疗抗精神病药物所致高催乳素血症的研究进展

刘峥荣 郑伟 陈蕊 冷传芳 杨欣湖 蔡东滨 宁玉萍

【关键词】 抗精神病药物； 高催乳素血症； 治疗； 综述文献

doi: 10.3969/j.issn.1009-6574.2017.04.017

Progress on treatment of hyperprolactinemia induced by antipsychotics LIU Zheng-rong, ZHENG Wei, CHEN Rui, et al. Civil Administration Psychiatric Hospital, Foshan 510430, China

【Key words】 Antipsychotics; Hyperprolactinemia; Treatment; Reviews

精神分裂症是一种常见的精神疾病,患病率约为1%,首选治疗策略为抗精神病药物治疗^[1],而抗精神病药物治疗常见且较严重的不良反应之一为催乳素升高。催乳素是一种多肽激素,由垂体前叶细胞所分泌,并参与体内多种生理过程,主要作用为促进乳腺发育生长,刺激并维持泌乳^[2]。高催乳素血症是指男性或女性(非妊娠或哺乳期)催乳素水平 $> 20 \mu\text{g/L}$ ^[2]。当催乳素水平在 $30\sim 60 \mu\text{g/L}$ 时常引起一系列不良反应,比如女性月经失调、泌乳、性功能障碍、骨质疏松,甚至增加乳腺癌、子宫内膜癌发生风险等^[2-3]。

高催乳素血症所致不良反应将进一步降低精神分裂症患者服药依从性和生活质量,增加该疾病复发、再住院的风险^[2]。故本文对近几年国内外学者有关抗精神病药物所致高催乳素血症的产生机制、高催乳素血症所致不良应对患者的影响(包括身体和心理方面)、治疗策略等研究进行综述,旨在为深入研究抗精神病药所致高催乳素血症的相关机制以及制定相应干预措施提供依据,从而提高患者的生活质量及服药依从性,促进其早日回归社会。

1 抗精神病药物所致高催乳素血症的相关机制

催乳素是由垂体前叶催乳素细胞分泌的肽类激素,其分泌的过程主要由多巴胺调控。多种生理因素(包括运动、压力、妊娠等)可通过影响丘脑下部结节漏斗部的多巴胺能神经元影响催乳素的分泌。抗精神病药物治疗精神病性症状的主要机制是阻断中脑—边缘系统和—皮质系统等神经通路的多

巴胺 D_2 受体(包括垂体前叶催乳素细胞 D_2 受体),从而使多巴胺抑制催乳素分泌的作用减弱,增加催乳素水平^[4]。抗精神病药物引起催乳素水平升高与多因素相关,包括患者性别、药物的种类和剂量等^[2]。Leucht等^[5]研究发现予抗精神病药物较大剂量治疗的女性患者,其催乳素水平较高,该研究还发现利培酮所致高催乳素血症的发生率最高,这可能与利培酮能够直接作用于垂体 GH_3 泌乳细胞有关。

2 高催乳素血症对患者的影响

2.1 生理功能 高催乳素血症所致生理功能紊乱存在性别差异。Bo等^[6]研究发现,女性精神分裂症患者进行抗精神病药物治疗后更易出现高催乳素血症所致不良反应。催乳素过度分泌时,女性可表现为月经过频或推迟,严重时可引起闭经、排卵中止、增加女性患乳腺癌的风险等;催乳素水平升高可抑制男性睾酮和雌—孕激素水平,从而导致男性勃起功能障碍及性快感缺失,严重时可引起男性患者乳房增大、触痛和泌乳等。催乳素水平升高会导致患者骨折风险增加,其可能机制是抑制雌二醇水平,刺激破骨细胞前体增生,促进骨吸收,降低骨密度和骨质疏松等有关^[7]。另外,高催乳素血症还可引起患者血压和血糖升高。

2.2 心理与行为活动 高催乳素血症会使雌激素水平下降,从而单胺氧化酶活性脱抑制性增强,单胺类神经递质系统功能低下,使患者出现精神分裂症后抑郁症状,包括情绪低落、活动减少等;而患者孕激素水平降低时, γ -氨基丁酸合成受抑制,可使患者表现为焦虑、易激惹和对应激的耐受能力减低等^[6]。

3 治疗高催乳素血症的策略

3.1 减少剂量或使用最低有效剂量的抗精神病药物 精神科用药原则为单一用药,足量、足疗程治疗。Nunes等^[8]研究建议,减少抗精神病药的使用剂量或使用最低有效剂量维持治疗,能够显著地改善

作者单位: 510430 广州市民政局精神病院(刘峥荣); 广州市脑科医院 广州市惠爱医院 广州医科大学附属脑科医院(郑伟、宁玉萍、杨欣湖); 首都医科大学附属北京安定医院(冷传芳、陈蕊); 广州中医药大学第一临床医学院(蔡东滨)

通讯作者: 郑伟 Email: zhengwei0702@163.com; 陈蕊 Email: qinerchenrui@163.com

药物不良反应,尤其是催乳素水平升高问题。但该策略对于巩固期治疗的患者不适用,易引起病情的复发^[9]。

3.2 替换成对催乳素影响较小的其他抗精神病药物

3.2.1 阿立哌唑 多项研究发现,抗精神病药物(如氟哌啶醇、奥氮平、利培酮等)替换成阿立哌唑后,不仅能显著降低患者催乳素水平和其所致不良反应,而且患者服药依从性和生活质量有所改善,并降低疾病的复发风险^[8, 10-11]。Yoon等^[11]对22例精神分裂症患者予阿立哌唑(15~30 mg/d)替换抗精神病药物治疗,观察8周,发现阿立哌唑可显著降低患者催乳素水平,改善高催乳素血症所致的月经紊乱、性功能障碍等症状。这可能与阿立哌唑对D₂和5-HT_{1A}受体的部分激动作用及对5-HT_{2A}受体的拮抗作用有关^[10]。而且,Yoon等^[11]研究发现阿立哌唑在改善精神分裂症患者催乳素水平及高催乳素血症所致不良反应等方面,其替换治疗较添加治疗疗效更佳。

3.2.2 齐拉西酮 齐拉西酮通过对多巴胺D₂和5-HT受体的拮抗作用来减轻患者精神病性症状^[12],所引起催乳素水平升高不明显,可能与该药对多巴胺受体的阻滞作用相对较小,几乎不阻断漏斗结节通路有关^[13]。吴伟林等^[14]对148例女性精神分裂症患者予齐拉西酮替换利培酮治疗,观察2个月,发现齐拉西酮可显著降低患者催乳素水平,改善利培酮导致的月经紊乱、泌乳等症状,但是可能会增加复燃和(或)复发的风险。

3.2.3 喹硫平 喹硫平是一种非典型抗精神病药,其作用机制主要是拮抗中枢多巴胺D₁、D₂受体和5-HT_{1A}、5-HT₂受体^[15]。在临床应用中该药疗效较温和,但其对催乳素水平影响较小。Nakajima等^[16]研究证明了这一结论。

3.3 合并其他抗精神病药物

3.3.1 阿立哌唑 近年来,国内外学者发现联合小剂量阿立哌唑可能改善抗精神病药物所致高催乳素血症^[17-19]。一项Meta纳入5篇随机对照研究($n=639$),发现在原有抗精神病药的治疗基础上,联合应用阿立哌唑(5 mg/d)可显著地改善催乳素水平,安全性好,药物不良反应发生率及终止治疗的风险均无差异(干预组比对照组)^[17]。徐彩霞等^[19]研究也证实,联合小剂量阿立哌唑(5 mg/d)可达到最大效益。

3.3.2 齐拉西酮 齐拉西酮较少引起患者催乳素水平升高^[12]。刘丽^[20]将68例精神分裂症患者随机分为干预组(齐拉西酮联合奥氮平)和对照组(奥氮平联合安慰剂)各34例,观察6周,发现干预组能显著地改善催乳素水平。Zink等^[21]研究也证实这一结论,并发现齐拉西酮可改善予利培酮治疗所出现的月经紊乱(甚至闭经)、泌乳等症状。

3.4 多巴胺受体激动剂 多巴胺受体激动剂在临床应用中主要包括溴隐亭、金刚烷胺和卡麦角林^[22-23],均能抑制催乳素的升高,显著改善高催乳素血症所致的闭经、泌乳、性功能障碍等症状。但该类多巴胺受体激动剂多为完全型激动剂,可能会加重精神症状,且药物不良反应严重,导致患者服药依从性差,因此限制了临床推广应用。

3.5 中医中药 部分中医中药治疗能在一定程度上改善患者高催乳素血症及其不良反应。王桂梅等^[24]对30例高催乳素血症患者临床观察显示,自拟约乳通经汤联合维生素B6治疗可明显改善患者全身症状和内分泌情况。向小妹等^[25]研究显示,长期服用芍药甘草汤不仅能显著降低高催乳素水平,而且能够改善月经不调、闭经、男性女性化等症状,这与Yuan等^[26]研究结论一致。中药方剂经济实用,无明显不良反应,可作为临床辅助用药。

3.6 二甲双胍 二甲双胍是治疗2型糖尿病的常用药物。近年来,已证实二甲双胍可有效地治疗或预防抗精神病药物所致体重增加及代谢紊乱问题^[27]。而一些国内随机对照研究^[27-28]发现,联合二甲双胍能显著降低催乳素水平,并减轻抗精神病药物所致高催乳血症的相关症状,这可能与二甲双胍能改善患者的内源性拟多巴胺活性有关^[29-30]。然而二甲双胍最常见不良反应包括胃肠道反应等,最严重的不良反应为乳酸酸中毒。

3.7 其他治疗策略 催乳素水平增高可引起的女性月经失调、闭经等症状,Inder和Castle^[3]建议可采用人工周期进行调节和治疗。另外,低频重复经颅磁刺激(rTMS)能在短期内显著降低利培酮所致高催乳素血症,机制不详^[2]。张志洋等^[31]研究应用舒必利腹腔注射的方法建立大鼠高催乳素血症的疾病模型发现,甘丙肽可能是一种很强的催乳素释放因子,该因子通过与多巴胺能神经元之间的相互作用,参与下丘脑结节漏斗部位催乳素的分泌,从而升高催乳素水平,这可能为今后药源性高催乳素血症的治疗提供新的作用靶点。

4 总结和展望

抗精神病药物所致高催乳素血症日益受到精神科医护人员、患者本人及其家属的关注,其机制可能与抗精神病药物减弱多巴胺对催乳素分泌的抑制作用有关。高催乳素血症给患者带来严重不良影响,降低患者生活质量和服药依从性,增加疾病复发的风险。笔者总结了目前治疗高催乳素血症的策略,其中较为公认的策略是联合小剂量阿立哌唑(5 mg/d)治疗高催乳素血症^[17, 19]。一项系统评价^[30]纳入4项研究($n=325$)发现,二甲双胍能有效地改善催乳素水平及高催乳素血症所致不良反应,且安全性

好。但芍药甘草汤治疗改善催乳素水平及高催乳素血症所致不良反应的疗效及安全性目前缺乏循证医学支持。笔者建议,在不断完善精神科合理用药的同时,应进一步探讨治疗或预防抗精神病药物所致高催乳素血症的新靶点(比如甘丙肽);此外小剂量阿立哌唑或二甲双胍都能够治疗高催乳素血症,两者疗效的差异或联合治疗的疗效及安全性有待进一步探讨。

参 考 文 献

- [1] Wang Z, Du W, Pang L, et al. Wealth Inequality and Mental Disability Among the Chinese Population: A Population Based Study[J]. *Int J Environ Res Public Health*, 2015, 12(10): 13 104–13 117.
- [2] 李晓玲,赵长江,罗庆新,等.抗精神病药物对泌乳素的影响和不同分子量泌乳素与临床症状的关系[J].*神经疾病与精神卫生*, 2015, 15(4): 398–399; 402.
- [3] Inder WJ, Castle D. Antipsychotic-induced hyperprolactinaemia [J]. *Aust N Z J Psychiatry*, 2011, 45(10): 830–837.
- [4] Tsuboi T, Bies RR, Suzuki T, et al. Hyperprolactinemia and estimated dopamine D2 receptor occupancy in patients with schizophrenia: analysis of the CATIE data[J]. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*, 2013, 45: 178–182.
- [5] 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(9 896): 951–962.
- [6] Bo Q, Dong F, Li X, et al. Prolactin related symptoms during risperidone maintenance treatment: results from a prospective, multicenter study of schizophrenia[J]. *BMC Psychiatry*, 2016, 16(1): 386.
- [7] De Hert M, Detraux J, Stubbs B. Relationship between antipsychotic medication, serum prolactin levels and osteoporosis/osteoporotic fractures in patients with schizophrenia: a critical literature review[J]. *Expert Opin Drug Saf*, 2016, 15(6): 809–823.
- [8] Nunes LV, Moreira HC, Razzouk D, et al. Strategies for the treatment of antipsychotic-induced sexual dysfunction and/or hyperprolactinemia among patients of the schizophrenia spectrum: a review [J]. *J Sex Marital Ther*, 2012, 38(3): 281–301.
- [9] Schmidt HM, Hagen M, Kriston L, et al. Management of sexual dysfunction due to antipsychotic drug therapy[J]. *Cochrane Database Syst Rev*, 2012, 11: CD 003 546.
- [10] Li H, Luo J, Wang C, et al. Efficacy and safety of aripiprazole in Chinese Han schizophrenia subjects: a randomized, double-blind, active parallel-controlled, multicenter clinical trial[J]. *Schizophr Res*, 2014, 157(1/3): 112–119.
- [11] Yoon HW, Lee JS, Park SJ, et al. Comparing the Effectiveness and Safety of the Addition of and Switching to Aripiprazole for Resolving Antipsychotic-Induced Hyperprolactinemia: A Multicenter, Open-Label, Prospective Study[J]. *Clin Neuropharmacol*, 2016, 39(6): 288–294.
- [12] Gunasekara NS, Spencer CM, Keating GM. Ziprasidone: a review of its use in schizophrenia and schizoaffective disorder[J]. *Drugs*, 2002, 62(8): 1 217–1 251.
- [13] Ko YH, Na KS, Kim CE, et al. The effectiveness of cross-tapering switching to ziprasidone in patients with schizophrenia or schizoaffective disorder[J]. *Psychiatry Investig*, 2014, 11(4): 459–466.
- [14] 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.
- [15] Liu J, Sun J, Shen X, et al. Randomized controlled trial comparing changes in serum prolactin and weight among female patients with first-episode schizophrenia over 12 months of treatment with risperidone or quetiapine[J]. *Shanghai Arch Psychiatry*, 2014, 26(2): 88–94.
- [16] Nakajima M, Terao T, Iwata N, et al. Switching female schizophrenic patients to quetiapine from conventional antipsychotic drugs: effects on hyperprolactinemia[J]. *Pharmacopsychiatry*, 2005, 38(1): 17–19.
- [17] Li X, Tang Y, Wang C. Adjunctive aripiprazole versus placebo for antipsychotic-induced hyperprolactinemia: meta-analysis of randomized controlled trials [J]. *PLoS One*, 2013, 8(8): e70 179.
- [18] Raghuthaman G, Venkateswaran R, Krishnadas R. Adjunctive aripiprazole in risperidone-induced hyperprolactinaemia: double-blind, randomised, placebo-controlled trial [J]. *B J Psych Open*, 2015, 1(2): 172–177.
- [19] 徐彩霞,黄炜,赵惜辉,等.不同剂量阿立哌唑对氨磺必利和利培酮引起的高催乳素血症的影响[J].*中华精神科杂志*, 2015, 48(5): 297–302.
- [20] 刘丽.小剂量齐拉西酮对奥氮平所致体重增加及催乳素的影响[J].*现代诊断与治疗*, 2014, 25(22): 5 112–5 114.
- [21] Zink M, Kuwilsky A, Krumm B, et al. Efficacy and tolerability of ziprasidone versus risperidone as augmentation in patients partially responsive to clozapine: a randomised controlled clinical trial [J]. *J Psychopharmacol*, 2009, 23(3): 305–314.
- [22] Dekkers OM, Lagro J, Burman P, et al. Recurrence of hyperprolactinemia after withdrawal of dopamine agonists: systematic review and meta-analysis[J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2010, 95(1): 43–51.
- [23] Cohen LG, Biederman J. Treatment of risperidone-induced hyperprolactinemia with a dopamine agonist in children[J]. *J Child Adolesc Psychopharmacol*, 2001, 11(4): 435–440.
- [24] 王桂梅,黄晓君,徐晖.自拟约乳通经汤联合维生素B6治疗特发性高催乳素血症30例疗效观察[J].*云南中医中药杂志*, 2011, 32(6): 54–55.
- [25] 向小妹,潘彬斌,李红,等.芍药甘草汤治疗利培酮所致高催乳素的临床研究[J].*中国医学创新*, 2013(27): 20–22.
- [26] Yuan HN, Wang CY, Sze CW, et al. A randomized, crossover comparison of herbal medicine and bromocriptine against risperidone-induced hyperprolactinemia in patients with schizophrenia[J]. *J Clin Psychopharmacol*, 2008, 28(3): 264–370.
- [27] Wu RR, Jin H, Gao K, et al. Metformin for treatment of antipsychotic-induced amenorrhea and weight gain in women with first-episode schizophrenia: a double-blind, randomized, placebo-controlled study [J]. *Am J Psychiatry*, 2012, 169(8): 813–821.
- [28] 施炜,丁顺娥.二甲双胍治疗抗精神病药所致高催乳素血症患者的初步观察[J].*临床精神医学杂志*, 2013, 23(6): 408–409.
- [29] Krysiak R, Okrzeşik J, Okopien B. The effect of short-term metformin treatment on plasma prolactin levels in bromocriptine-treated patients with hyperprolactinaemia and impaired glucose tolerance: a pilot study[J]. *Endocrine*, 2015, 49(1): 242–249.
- [30] Bo QJ, Wang ZM, Li XB, et al. Adjunctive metformin for antipsychotic-induced hyperprolactinemia: A systematic review [J]. *Psychiatry Res*, 2016, 237: 257–263.
- [31] 张志洋,王永军,张梁,等.药源性高催乳素血症模型大鼠下丘脑甘丙肽的表达及作用[J].*中华行为医学与脑科学杂志*, 2014, 23(4): 293–296.

(收稿日期: 2017-02-26)