

# 帕利哌酮和齐拉西酮对女性双相情感障碍躁狂发作患者泌乳素的影响和疗效比较

廖占祥 杜秋

404000 重庆三峡中心医院精神科

通信作者: 杜秋, Email: 13628635331@163.com

DOI: 10.3969/j.issn.1009-6574.2019.05.016

**【摘要】目的** 对比帕利哌酮和齐拉西酮两种抗精神病药物对女性双相情感障碍躁狂发作患者泌乳素的影响和疗效。**方法** 选择2017年1月至2018年7月重庆三峡中心医院接诊的95例女性双相情感障碍躁狂发作的患者进行研究,通过随机数字表法将患者分为帕利哌酮组( $n=50$ )和齐拉西酮组( $n=45$ ),两组均给予碳酸锂片,在此基础上分别给予帕利哌酮和齐拉西酮,干预时间6周。评估两组患者的临床总体印象量表(CGI)、杨氏躁狂评定量表(YMRS)评分,检测血清泌乳素的变化、碳酸锂使用剂量及不良反应。**结果** 两组治疗6周后临床疗效总有效率分别为84.00%(42/50)和88.89%(40/45),差异无统计学意义( $\chi^2=0.479, P>0.05$ );治疗后,两组YMRS评分均明显降低,但在组别 $\times$ 时间上无交互作用( $P>0.05$ );两组血清泌乳素均升高,但齐拉西酮组升高幅度低于帕利哌酮组,在组别 $\times$ 时间上有交互作用( $P<0.05$ );两组碳酸锂使用剂量差异无统计学意义( $P>0.05$ );齐拉西酮组高泌乳素血症发生率(28.00%, 14/50)低于帕利哌酮组(6.67%, 3/45),差异有统计学意义( $\chi^2=7.336, P<0.05$ ),而两组锥体外系反应、心动过速、恶心呕吐、头晕头痛发生率差异均无统计学意义( $P>0.05$ )。**结论** 帕利哌酮和齐拉西酮治疗女性双相情感障碍躁狂发作患者疗效相似,但齐拉西酮对血清泌乳素影响更小,可减少高泌乳素血症发生率。

**【关键词】** 双相情感障碍; 帕利哌酮; 齐拉西酮; 躁狂发作; 泌乳素

## Comparison of the effectiveness of paliperidone and ziprasidone and its influence on prolactin in female bipolar disorder patients with manic episodes

Liao Zhanxiang, Du Qiu

Department of Psychiatry, Three Gorges Central Hospital, Chongqing 404000, China

Corresponding author: Du Qiu, Email: 13628635331@163.com

**【Abstract】 Objectives** To compare the effectiveness of paliperidone and ziprasidone and its influence on prolactin in female bipolar disorder patients with manic episodes. **Methods** A total of 95 female bipolar patients with manic episodes admitted to Chongqing Three Gorges Central Hospital from January 2017 to July 2018 were selected. The patients were divided into paliperidone group ( $n=50$ ) and ziprasidone group ( $n=45$ ) by random number table method. Both groups were given lithium carbonate tablets, on the basis of which paliperidone and ziprasidone were administered separately for 6 weeks. The scores of Clinical Global Impression scale (CGI) and the Young's Mania Rating Scale (YMRS) of the two groups were evaluated, and changes in serum prolactin, doses of lithium carbonate, and adverse reactions were monitored. **Results** The total effective rates after treatment were 84.00% (42/50) and 88.89% (40/45), and the difference was not statistically significant ( $\chi^2=0.479, P>0.05$ ). There was no group $\times$ time interaction for the YMRS scores in the two groups ( $P>0.05$ ). There was group $\times$ time interaction for the serum prolactin in the two groups ( $P<0.05$ ). There was no significant difference in the dose of lithium carbonate between the two groups ( $P>0.05$ ). The incidence of hyperprolactinemia in the ziprasidone group (28.00%, 14/50) was lower than that in paliperidone group (6.67%, 3/45), and the difference was statistically significant ( $\chi^2=7.336, P<0.05$ ). There was no significant difference in the incidence of extrapyramidal reaction, tachycardia, nausea and vomiting, and dizziness and headache ( $P>0.05$ ). **Conclusions** The effectiveness of paliperidone and ziprasidone in the treatment of female bipolar disorder manic episodes is similar, but ziprasidone has less effect on serum prolactin and can reduce the incidence of hyperprolactinemia.

**【Key words】** Bipolar disorder; Paliperidone; Ziprasidone; Manic episode; Prolactin

双相情感障碍属一种心境障碍疾病,好发于青年女性,按照临床表现特点可分为抑郁发作、躁狂发作及混合发作,其中躁狂发作是最为常见的一种表现形式,该病的发病机制仍不明确,涉及生物、心理、社会环境、生物学等多方面<sup>[1-2]</sup>。早期稳定情绪、缓解心境高涨是治疗该病的主要治疗手段,目前临床上治疗该病多使用心境稳定剂、抗精神病类药物、抗惊厥类药物等。但有报道发现在女性患者中,抗精神病类药物容易对垂体泌乳素的分泌产生影响,增加血清泌乳素的表达,不仅影响生活质量,也会降低服药依从性<sup>[3]</sup>。帕利哌酮是目前治疗双相情感障碍的一线药物,但其可能造成血清泌乳素的增加。齐拉西酮也是近年来治疗该病的常用药物,在治疗疾病中具有一定优势,且有研究指出,齐拉西酮对血清泌乳素的影响较小,可能会弥补帕利哌酮的不足,但目前相关报道仍较少<sup>[4]</sup>。因此本研究旨在对比帕利哌酮和齐拉西酮治疗女性双相情感障碍躁狂发作的效果,并观察两种药物对血清泌乳素的影响。

一、对象与方法

1. 研究对象: 选择2017年1月至2018年7月重庆三峡中心医院住院的95例双相情感障碍躁狂发作的女性患者进行研究。纳入标准:(1)符合双相情感障碍诊断标准<sup>[5]</sup>,且有躁狂发作表现,例如心境高涨、思维奔逸、活动增多等,并伴有面色红润、心率加速、睡眠紊乱、幻听等症状,杨氏躁狂评定量表(YMRS)评分<sup>[6]</sup>≥20分;(2)年龄18~65岁,女性;(3)血脂、体重等均在正常范围内;(4)患者及监护人签署研究同意书。排除标准:(1)由于脑部、躯体疾病等所致的双相情感障碍;(2)近1个月内服用过抗躁狂、抗精神病类药物,或长期服用抗精神病长效抑制剂等;(3)合并明确高血压、糖尿病、肥胖等,或合并其余内分泌系统等对血清泌乳素有影响的疾病;(4)合并严重躯体疾病;(5)合并精神分裂等其余精神疾病;(6)妊娠;(7)双相情感障碍抑郁发作或混合发作;(8)对研究药物有使用禁忌证;(9)中途退出研究。通过随机数字表法分为帕利哌酮组和齐拉西酮组,分别为50例和45例,两组一般资料差异无统计学意义( $P > 0.05$ ),见表1。本研究已通过我院伦理委员会批准实施。

2. 治疗方法: 两组均给予碳酸锂片(规格0.25 g,湖南千金湘江药业股份有限公司,国药准字H43020372)治疗,初始剂量0.50 g/d,持续用药1周后以0.75~1.50 g/d维持治疗,若期间出现难以耐受的不良反应则酌情减少剂量。帕利哌酮组加用帕利哌酮缓释片(规格3 mg,西安杨森制药公司,国药准字J20170010)初始剂量6 mg/d,持续用药1周后使用

表1 两组双相情感障碍躁狂发作女性患者的一般资料比较

项目	齐拉西酮组 (n=45)	帕利哌酮组 (n=50)	$\chi^2/t$ 值	P值
年龄(岁, $\bar{x} \pm s$ )	37.44 ± 5.84	37.58 ± 5.81	0.117	0.907
BMI(kg/m <sup>2</sup> , $\bar{x} \pm s$ )	23.28 ± 1.64	23.24 ± 1.78	0.114	0.909
病程(年, $\bar{x} \pm s$ )	2.96 ± 0.82	2.92 ± 0.88	0.229	0.819
家族史(例, %)	5(11.11)	4(8.00)	0.267	0.605
婚姻状况(例, %)			1.651	0.199
已婚	23(51.00)	19(38.00)		
未婚或离异	22(48.89)	31(62.00)		
运动(例, %)			0.049	0.824
规律	17(37.78)	20(40.00)		
不规律	28(62.22)	30(60.00)		
饮食(例, %)			0.224	0.636
规律	15(33.33)	19(38.00)		
不规律	30(66.67)	31(62.00)		
月经(例, %)			0.286	0.593
规律	13(28.89)	17(34.00)		
不规律	32(71.11)	33(66.00)		
失眠(例, %)			0.179	0.672
是	40(88.89)	43(86.00)		
否	5(11.11)	7(14.00)		

6~12 mg/d维持治疗。齐拉西酮组加用盐酸齐拉西酮片(规格20 mg,重庆圣华曦药业股份有限公司,国药准字H20070078)初始剂量20 mg/d,每隔2 d增加剂量20 mg,10 d内剂量增加至100~160 mg/d并维持用药。两组治疗期间均禁止服用其余抗精神病、抗抑郁等药物。根据不同患者不良反应发生情况必要时可给予东莨菪碱、苯二氮卓类药物、普萘洛尔等治疗。

3. 观察指标: 于治疗前以及治疗1周末、3周末、6周末,使用YMRS评分评价两组躁狂症状严重程度,量表评分0~5分为正常,6~12分为轻度,13~19分为中度,20~29分为重度,≥30分为极重度。并采集上述各时间点空腹静脉血3 ml,3 500 r/min,离心10 min后提取上层血清液,使用罗氏E601电化学发光全自动免疫分析仪检测血清泌乳素的表达,以血清泌乳素≥530 mIU/L判定为高泌乳素血症;并记录碳酸锂使用剂量及不良反应。

根据治疗前、治疗6周后临床总体印象量表(CGI)<sup>[6]</sup>评价治疗效果,疗效指数=治疗疗效分数/不良反应分,其中疗效指数减分率≥60%为显效,30%~59%为有效,不足30%为无效。总有效率=(显效+有效)例数/总例数×100%。

4. 统计学方法: 采用SPSS 18.0软件进行统计处理,正态分布计量资料以均数±标准差( $\bar{x} \pm s$ )表示,不同时间点比较使用重复测量方差分析,组间比较使用独立样本t检验,计数资料以率表示,采用 $\chi^2$ 检

验及确切概率检验,  $P < 0.05$  为差异有统计学意义。

## 二、结果

1. 两组患者临床疗效比较: 两组患者治疗6周后临床疗效总有效率差异无统计学意义( $P > 0.05$ ), 见表2。

表2 两组患者临床疗效比较(例, %)

组别	例数	显效	有效	无效	总有效率
帕利哌酮组	50	13(26.00)	29(58.00)	8(16.00)	42(84.00)
齐拉西酮组	45	14(31.11)	26(57.88)	5(11.11)	40(88.89)
$\chi^2$ 值					0.479
P值					0.489

2. 两组患者治疗前后YMRS评分比较: 见表3。治疗后, 两组患者YMRS评分均降低, 不同时间点比较差异有统计学意义( $P < 0.05$ ), 两组YMRS评分组间比较差异无统计学意义( $P > 0.05$ ), 在组别  $\times$  时间上无交互作用( $P > 0.05$ )。

3. 两组患者治疗前后血清泌乳素水平比较: 见表4。两组治疗后血清泌乳素水平均升高, 不同时间点比较差异有统计学意义( $P < 0.05$ ), 齐拉西酮组血清泌乳素水平均低于帕利哌酮组, 组间比较差异有统计学意义( $P < 0.05$ ), 在组别  $\times$  时间上具有交互作用( $P < 0.05$ )。

4. 两组碳酸锂使用剂量及安全性评价: 帕利哌酮组和齐拉西酮组碳酸锂使用剂量分别为( $1.08 \pm 0.24$ )g/d和( $1.06 \pm 0.27$ )g/d, 差异无统计学意义( $t=0.382, P=0.703$ )。安全性评价中, 齐拉西酮组

高泌乳素血症发生率低于对照组( $P < 0.05$ ), 两组锥体外系反应、心动过速、恶心呕吐、头晕头痛发生率差异均无统计学意义( $P > 0.05$ ), 见表5。

**讨论** 双相情感障碍在临床上具有诊断率低、治愈率低、复发率高等特点, 在患者躁狂发作时可出现心境高涨、活动增多、思维奔逸等症状, 身体可处于持续性兴奋状态, 部分患者可出现攻击行为, 严重影响患者身心健康及家庭负担。由于女性内分泌、神经生化和男性之间有所不同, 所承担的社会角色较多, 加上自责感、孤独感、歧视感等负面情绪, 会进一步增加心理负担。相关研究显示, 和男性相比, 女性罹患双相情感的概率约是男性的2倍, 且女性自杀风险是男性的1.26倍, 目前针对女性双相情感躁狂发作的治疗也备受学者重视<sup>[7]</sup>。

心境稳定剂是该病中的主要治疗药物, 但由于起效较慢等因素, 通常需合并其余抗精神病类药物治疗, 帕利哌酮是目前治疗双相情感障碍的一线药物, 该药物不仅对中脑-边缘系统的D2受体具有阻断作用, 且可抑制5-HT<sub>2A</sub>受体, 具有缓解抑郁、快速控制精神症状、改善认知功能等作用, 并积极控制双相情感障碍躁狂发作<sup>[8-9]</sup>。齐拉西酮是双相情感障碍的二线治疗药物, 主要抗精神障碍作用也是通过抑制多巴胺D<sub>2</sub>、5-HT<sub>2A</sub>受体所达到, 且其与组胺(H<sub>1</sub>)受体、肾上腺素受体具有较好的亲和力, 在控制精神疾病的急性发作中十分有帮助, 但通常需联合心境稳定剂使用提高疗效<sup>[10]</sup>。本研究结果显示, 分别使用帕利哌酮和齐拉西酮治疗均可明显降低患者YMRS评分、改善临床疗效, 但差异无统计

表3 两组患者YMRS评分比较(分,  $\bar{x} \pm s$ )

组别	例数	治疗前	治疗1周末	治疗3周末	治疗6周末	$F_{组间}$	$F_{时间}$	$F_{组别 \times 时间}$
帕利哌酮组	50	39.71 $\pm$ 3.82	28.40 $\pm$ 3.10 <sup>a</sup>	18.76 $\pm$ 2.62 <sup>a</sup>	13.87 $\pm$ 1.89 <sup>a</sup>	0.932	26.048 <sup>b</sup>	0.090
齐拉西酮组	45	39.92 $\pm$ 3.76	28.26 $\pm$ 3.27 <sup>a</sup>	18.54 $\pm$ 2.74 <sup>a</sup>	13.60 $\pm$ 2.20 <sup>a</sup>			

注: 与治疗前比较, <sup>a</sup> $P < 0.05$ ; <sup>b</sup> $P < 0.05$

表4 两组患者治疗前后血清泌乳素比较(mIU/L,  $\bar{x} \pm s$ )

组别	例数	治疗前	治疗1周末	治疗3周末	治疗6周末	$F_{组间}$	$F_{时间}$	$F_{组别 \times 时间}$
帕利哌酮组	50	220.35 $\pm$ 30.74	286.99 $\pm$ 28.96 <sup>a</sup>	379.26 $\pm$ 50.66 <sup>a</sup>	462.22 $\pm$ 80.46 <sup>a</sup>	15.472 <sup>b</sup>	49.135 <sup>b</sup>	17.437 <sup>b</sup>
齐拉西酮组	45	222.14 $\pm$ 29.59	244.21 $\pm$ 23.79 <sup>a</sup>	251.22 $\pm$ 47.48 <sup>a</sup>	270.88 $\pm$ 67.57 <sup>a</sup>			

注: 与治疗前比较, <sup>a</sup> $P < 0.05$ ; <sup>b</sup> $P < 0.05$

表5 两组患者不良反应比较(例, %)

组别	例数	锥体外系反应	心动过速	恶心呕吐	头晕头痛	高泌乳素血症
帕利哌酮组	50	20(40.00)	2(4.00)	4(8.00)	4(8.00)	14(28.00)
齐拉西酮组	45	14(31.11)	3(6.67)	4(8.89)	6(13.33)	3(6.67)
$\chi^2$ 值		0.814	0.015	0.046	0.261	7.336
P值		0.367	0.904	0.876	0.609	0.007

学意义,提示两药在改善女性双相情感障碍躁狂发作症状上疗效相似。

抗精神类药物所致的血清泌乳素水平升高是影响患者生活质量、服药依从性的重要因素,国内外均有研究显示,多数抗精神病类药物均对多巴胺中脑-结节漏斗通路中的D2受体有阻断作用,这一途径可直接影响到垂体泌乳素的分泌,增加血清泌乳素的表达,导致女性患者出现闭经、溢乳、性欲减退等不良症状<sup>[11-12]</sup>。本研究结果显示,治疗后两组患者血清泌乳素均有升高趋势,但使用齐拉西酮的患者升高程度更小,且高泌乳素血症的发生率更低,通过分析是由于帕利哌酮中的9-羟利培酮是利培酮的主要代谢产物,而利培酮具有刺激血清泌乳素升高的作用,且帕利哌酮可直接在结节-漏斗部位发挥作用,这也可能是使用帕利哌酮的患者血清泌乳素升高更明显的原因之一<sup>[13]</sup>。而齐拉西酮在阻断中脑-边缘系统的D2受体过程中具有一定特异性,几乎不阻断结节-漏斗通路,且齐拉西酮的5-HT<sub>2A</sub>受体的阻断作用强于对D2受体的阻断作用,在一定程度上可解除5-HT<sub>2A</sub>受体对多巴胺的抑制,减少对垂体泌乳素的刺激<sup>[14]</sup>。何燕等<sup>[15]</sup>将两药分别用于治疗女性精神分裂症患者的研究也显示,齐拉西酮可避免血清泌乳素的高度上升,降低高泌乳素血症发生风险,效果比帕利哌酮更好。

笔者通过本研究也注意到临床上使用帕利哌酮期间,尤其是在针对大剂量用药的患者中,应密切监测血清泌乳素的变化情况,若出现血清泌乳素升高的变化需及时调整用药剂量,减少高泌乳素血症的发生风险。但双相情感障碍躁狂发作是一个长期的治疗过程,本研究由于时间限制仅观察了治疗6个月的相关结果,对于两药在更远期的疗效及安全性方面仍需进一步持续探讨。

**利益冲突** 本文所有作者共同认可文章无相关利益冲突

**作者贡献声明** 试验设计及论文撰写为廖占祥,研究实施、资料收集为廖占祥、杜秋,论文修订为杜秋

## 参 考 文 献

- [1] 黄悦琦,洪武,邱美慧,等.中国双相情感障碍不同躁狂发作亚型危险因素的现况调查[J].中国心理卫生杂志,2015,29(12):927-932. DOI: 10.3969/j.issn.1000-6729.2015.12.008. Huang YQ, Hong W, Qiu MH, et al. A cross-sectional study of risk factors of various subtypes of current manic episode[J]. Chinese Mental Health Journal, 2015, 29(12): 927-932.
- [2] Abbass A, Town J, Johansson R, et al. Sustained Reduction in Health Care Service Usage after Adjunctive Treatment of Intensive Short-Term Dynamic Psychotherapy in Patients with Bipolar Disorder[J]. Psychodyn Psychiatry, 2019, 47(1): 99-112. DOI: 10.1521/pdps.2019.47.1.99.
- [3] Rad F, Buica AM, Anghel GC, et al. Hormonal imbalance and pituitary adenoma during antipsychotic treatment in an adolescent with bipolar affective disorder[J]. RivPsihiatr, 2019, 54(1): 37-39. DOI: 10.1708/3104.30939.
- [4] 陈燕.齐拉西酮的研究进展[J].国际精神病学杂志,2015,42(1):138-140.
- [5] 中华医学会精神科分会.中国精神障碍分类与诊断标准[M].3版.济南:山东科学技术出版社,2001:83-90.
- [6] 季建林.精神医学[M].上海:复旦大学出版社,2003:279-282.
- [7] 王茜,范华,刘振宇,等.不同性别双相情感障碍患者发生自杀行为的临床特征比较研究[J].神经损伤与功能重建,2017,12(4):330-334,337. DOI: 10.16780/j.cnki.sjssgncj.2017.04.015. Wang Q, Fan H, Liu ZY, et al. Gender Difference of Suicide Behavior and Clinical Features in Bipolar Disorders[J]. Neural Injury And Functional Reconstruction, 2017, 12(4): 330-334, 337.
- [8] 白汉平,谭立文,阳前军,等.帕利哌酮联合心境稳定剂治疗双相障碍躁狂发作的疗效与安全性研究[J].国际精神病学杂志,2015,42(01):15-17. Bai HP, Tan LW, Yang QJ, et al. A study of Paliperidone combined mood stabilizer in the treatment of the therapy of bipolar disorder manic episode[J]. Journal of International Psychiatry, 2015, 42(01): 15-17.
- [9] Yatham LN, Kennedy SH, Parikh SV, et al. Canadian Network for Mood and Anxiety Treatments (CANMAT) and International Society for Bipolar Disorders (ISBD) 2018 guidelines for the management of patients with bipolar disorder[J]. Bipolar Disord, 2018, 20(2): 97-170. DOI: 10.1111/bdi.12609.
- [10] Flowers SA, Baxter NT, Ward KM, et al. Effects of Atypical Antipsychotic Treatment and Resistant Starch Supplementation on Gut Microbiome Composition in a Cohort of Patients with Bipolar Disorder or Schizophrenia[J]. Pharmacotherapy, 2019, 39(2): 161-170. DOI: 10.1002/phar.2214.
- [11] Kelly DL, Powell MM, Wehring HJ, et al. Adjunct Aripiprazole Reduces Prolactin and Prolactin-Related Adverse Effects in Premenopausal Women With Psychosis: Results From the DAAMSEL Clinical Trial[J]. J Clin Psychopharmacol, 2018, 38(4): 317-326. DOI: 10.1097/JCP.0000000000000898.
- [12] 杨栋,陈勤.抗精神病药物引起高泌乳素血症的相关研究及临床管理策略[J].现代医药卫生,2018,34(10):1505-1508. DOI: 10.3969/j.issn.1009-5519.2018.10.020.
- [13] Nikolić N, Page N, Akram A, et al. The impact of paliperidone palmitate long-acting injection on hospital admissions in a mental health setting[J]. Int Clin Psychopharmacol, 2017, 32(2): 95-102. DOI: 10.1097/YIC.0000000000000155.
- [14] Zhu Y, Krause M, Huhn M, et al. Antipsychotic drugs for the acute treatment of patients with a first episode of schizophrenia: a systematic review with pairwise and network meta-analyses[J]. Lancet Psychiatry, 2017, 4(9): 694-705. DOI: 10.1016/S2215-0366(17)30270-5.
- [15] 何燕,张敏桥,韩亚丽,等.齐拉西酮与帕利哌酮对女性精神分裂症患者PANSS评分、催乳素及体质量的影响比较[J].中国基层医药,2017,24(20):3145-3148. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1008-6706.2017.20.028. He Y, Zhang MQ, Han YL, et al. Comparison of influence of ziprasidone and paliperidone on PANSS scores, PRL and body weight of female patients with schizophrenia[J]. Chin J of Primary Medicine and Pharmacy, 2017, 24(20): 3145-3148.

(收稿日期:2019-04-06)

(本文编辑:赵金鑫)