

本文引用:温美玲,崔桂梅.阿立哌唑治疗抗精神病药物所致高催乳素血症研究进展[J].新乡医学院学报,2015,32(10):954-956,960.

【综述】

阿立哌唑治疗抗精神病药物所致高催乳素血症研究进展

温美玲, 崔桂梅

(新乡医学院第二附属医院,河南 新乡 453002)

摘要: 高催乳素血症 (HPRL) 是抗精神病药物治疗常见的一种不良反应,其治疗方法很多,但效果均不理想。阿立哌唑不仅具有抗精神病作用,还可有效逆转 HPRL。本文拟就阿立哌唑在抗精神病药物所致 HPRL 中的应用、机制、疗效及安全性进行阐述与总结,为 HPRL 的临床诊疗提供参考。

关键词: 阿立哌唑;抗精神病药物;高催乳素血症

中图分类号: R749 **文献标志码:** A **文章编号:** 1004-7239(2015)10-0954-04

抗精神病药物所致的高催乳素血症 (hyperprolactinemia, HPRL) 是精神科医师广泛关注的问题,由其引起的闭经、溢乳、男性乳房发育、性功能障碍等,不仅影响患者的生活质量,也影响患者服药的依从性。近年来,具有全新机制的非典型抗精神病药阿立哌唑自投入临床以来,因其疗效确切、不良反应相对轻微而被临床广泛应用。为更好地了解阿立哌唑治疗抗精神病药物所致 HPRL 的研究进展,作者进行如下综述。

1 抗精神病药物所致 HPRL 的治疗

HPRL 是指由各种原因所致血清催乳素高于 $30\text{ }\mu\text{g}\cdot\text{L}^{-1}$, 或 $880\sim1\,000\text{ mU}\cdot\text{L}^{-1}$ 。HPRL 短期内可引起患者月经不调、闭经、溢乳、性功能障碍等,长期可导致骨质疏松以及癌变。在普通人群中其发病率为 0.4% ,而在生殖障碍女性中高达 $9.0\%\sim17.0\%$ ^[1-3]。HPRL 是抗精神病药物引起的最常见不良反应之一, Kinon 等^[4] 研究显示,在抗精神病治疗中,育龄期女性 HPRL 患病率高达 65.6% ,而在男性和绝经后女性中分别为 42.4% 和 45.1% 。由此可见,抗精神病药物所致 HPRL 已经构成了一个有明确意义的临床问题。

HPRL 的治疗方法很多,包括:加用或换用致 HPRL 风险较低的药物;停用原治疗药物;降低药物剂量;给予多巴胺 (dopamine, DA) 受体激动剂;中药

治疗;低频重复经颅磁刺激 (repetitive transcranial magnetic stimulation, rTMS)。停用原抗精神病药物或降低抗精神病药物的剂量虽可改善 HPRL,但易引起精神症状复发。目前,国内外主要选用溴隐亭作为治疗 HPRL 的药物,但对于精神病患者这一特殊群体,由于溴隐亭具有选择性激动 DA 受体的作用,虽能改善患者血清催乳素水平,但有可能加重精神症状。有研究显示,溴隐亭治疗抗精神病药物所致 HPRL 的有效率为 60% ,但有 20% 的患者服用溴隐亭后精神症状加重^[5]。另外,也有学者对溴隐亭及阿立哌唑治疗抗精神病药物所致 HPRL 的效果进行相关研究,结果发现,溴隐亭组患者不良反应的总体发生率较阿立哌唑组高^[6],这使溴隐亭在此方面的应用受到限制。袁海宁等^[7] 使用中医药治疗 HPRL,虽有一定疗效,但这种方法明显加重了患者服药的负担,甚至影响服药的依从性。另有研究结果提示, rTMS 能显著改善抗精神病药物所致 HPRL,但只是一种短期效应,需要其维持治疗以巩固疗效^[8]。而加用或换用致 HPRL 风险较低的药物,既能降低 HPRL 发生的风险,又可控制精神症状,是临床上常采取的治疗策略,阿立哌唑常作为首选药物。

2 阿立哌唑在治疗抗精神病药物所致 HPRL 中的应用

目前,具有全新机制的新型非典型抗精神病药阿立哌唑在精神科的临床应用日趋广泛,其不但应用于精神分裂症的治疗,还应用于情感障碍、强迫症、老年性痴呆、儿童抽动症等的治疗,在精神疾病的治疗中发挥了较好的作用,已经成为精神科药物治疗的重要手段。

近年来,有关阿立哌唑治疗抗精神病药物所致

DOI:10.7683/xyxyxb.2015.10.019

收稿日期:2015-06-16

基金项目:河南省教育厅自然科学研究计划项目(编号:2010A360033)

作者简介:温美玲(1987-),女,黑龙江牡丹江人,硕士研究生在读,研究方向:抗精神病药物所致高催乳素血症的治疗。

通信作者:崔桂梅(1966-),女,河南新乡人,博士,主任医师,硕士研究生导师,研究方向:抗精神病药物所致内分泌改变的中西医结合治疗;E-mail:cgmyy1993@126.com。

HPRL 的研究取得了很大进展。国内、外均有研究发现,在原治疗药物的基础上加用阿立哌唑,可有效逆转抗精神病药物所致的 HPRL,致病药物无论是典型抗精神病药物或是非典型抗精神病药物,阿立哌唑对其均具有确切疗效^[9-11]。另外,Chen 等^[12]对 24 名抗精神病药物所致 HPRL 患者进行开放性研究,发现每天加用 5~20 mg 的阿立哌唑不仅可以降低患者血清催乳素水平,还可以有效改善其精神症状。也有文献报道,应用阿立哌唑替代其他抗精神病药物治疗后,患者的血清催乳素水平明显下降^[13],显示其是处理抗精神病药物引起 HPRL 的有效策略,且不影响抗精神病药物的疗效,耐受性好。然而,研究结果并不完全一致,换药策略也可能存在潜在的危害,Raja^[14]研究发现,在换用阿立哌唑期间患者的精神症状有加重和复发现象,这可能是由于突然换药导致 DA D₂ 受体介导的 DA 能神经传递相对增加。应用阿立哌唑患者还会出现一些不良反应,如头痛、失眠、恶心、呕吐、焦虑及镇静等^[15-16]。因此,建议临床医师换用阿立哌唑治疗抗精神病药物所致 HPRL 时,需小心谨慎,逐步停用原治疗药物,以防病情恶化。

3 阿立哌唑治疗抗精神病药物所致 HPRL 的机制

DA 受体部分激动剂被推荐为抗精神病药物治疗中更合理的策略,而阿立哌唑是第 1 个被美国食品和药品管理局批准的 DA 受体部分激动剂,其作用机制独特,不同于其他抗精神病药,其既可充当功能受体激动剂,也可充当功能受体拮抗剂^[17]。

催乳素主要由垂体前叶泌乳激素细胞分泌,其分泌受 DA 和 5-羟色胺(5-hydroxytryptamine,5-HT) 2 种神经递质抑制,DA 起主要抑制作用。DA 作用于垂体前叶泌乳激素细胞的 D₂ 受体,主要抑制催乳素释放;5-HT_{2A} 受体兴奋则可促进催乳素释放^[18]。抗精神病药物所致 HPRL 的病理生理机制尚未完全阐明,可能是抗精神病药物通过直接阻断垂体前叶 D₂ 受体而减弱 DA 抑制泌乳素细胞分泌的作用,从而导致血清催乳素水平升高^[19]。阿立哌唑除了可以激活 DA D₂ 受体,还可作为 5-HT_{1A} 受体部分激动剂及 5-HT_{2A} 受体拮抗剂,具有稳定 DA 和 5-HT 系统的作用^[20]。Keck 等^[21]在动物研究中证明,阿立哌唑在 DA 低活性条件下,表现出 D₂ 受体激动特性;在 DA 高活性条件下,则作为一种拮抗剂,阻断 D₂ 受体,而非全部阻断,并且对血清催乳素水平无明显影响。阿立哌唑也可在 DA 参与的几个脑区或

通路中作为一种特殊的调节器,既可上调 DA 功能的不足,又可下调 DA 功能的亢进,是一种“DA 递质的稳定剂”^[17,22]。另外,阿立哌唑也可能原发性地抑制垂体前叶催乳素的分泌^[23]。基于上述推测,近年来,国内、外不断有研究发现,合用阿立哌唑可降低抗精神病药物所致 HPRL 患者血清催乳素水平,并且疗效较为显著^[24-27]。

4 阿立哌唑治疗抗精神病药物所致 HPRL 的安全性和有效性

任何一种治疗手段,均要考虑其安全性和有效性。HPRL 是抗精神病药物引起的最常见不良反应之一^[28]。目前,国内、外很多学者对应用阿立哌唑治疗抗精神病药物所致 HPRL 的安全性和有效性进行了研究,但研究方法不尽相同。有学者分别对不同种类的抗精神病药物、不同剂量的阿立哌唑、不同性别的精神病患者及不良反应相关程度等方面进行研究,结果显示:(1)典型抗精神病药物比非典型抗精神病药物更容易引起 HPRL^[29-30];然而,近年来有研究发现,非典型抗精神病药物利培酮及氨磺必利所致 HPRL 的发病率高达 70%~100%,甚至比传统抗精神病药物更严重^[31]。(2)在原治疗药物的基础上加用阿立哌唑,可以有效改善由利培酮^[32]、舒必利^[33]、氨磺必利^[16]、齐拉西酮^[16]、氟哌啶醇^[34]、帕利哌酮^[35]、奋乃静^[36]等所致 HPRL 患者的血清催乳素水平,且未增加不良反应,患者依从性好,一般情况下不会导致精神症状的复发或加重,具有良好的安全性^[9]。(3)Raja^[14]研究发现,将原治疗药物换用阿立哌唑治疗 HPRL 作用显著,但在缓解症状方面却潜藏着一定风险。(4)联用每天 5 mg 或 10 mg 阿立哌唑均可降低抗精神病药物引起的 HPRL,患者血清催乳素下降的幅度与阿立哌唑剂量无明确相关性,但存在个体差异^[10,37];Chen 等^[12]也发现每天加用 5~20 mg 阿立哌唑进行相关治疗,疗效无明显差异。(5)应用阿立哌唑治疗抗精神病药物所致 HPRL 疗效显著,且男性患者效果更好,起效时间更快^[24]。(6)目前,在患有严重精神疾病的人群中,药物相关不良反应所带来的负担越来越明显。喻东山^[38]对阿立哌唑的不良反应进行总结,发现其治疗效果与其他抗精神病药物所引起的常见不良反应,如锥体外系反应、体质量增加、HPRL、过度镇静及 QT 间期延长等关系甚小,因此,临床医师更倾向选用阿立哌唑。

总之,阿立哌唑辅助治疗其他抗精神病药物所致 HPRL 总体上安全有效,个别案例可能会出现相反的结果^[39]。阿立哌唑能够保持患者临床状态的

稳定性,提高患者服药的依从性,并且在合理用药的情况下不影响抗精神病疗效,耐受性好^[25]。

5 展望

目前,随着精神病发病率的增高和抗精神病药物的广泛应用,血清催乳素水平升高所带来的不良影响常困扰着临床工作者,尤为突出的问题是患者的生活质量受到严重威胁,因此,人们对其重视程度也越发提升。在临床工作中,应该密切监测精神病患者服用抗精神病药物前后血清催乳素水平的变化。若血清催乳素水平升高,首先应分析其升高的原因,明确是否为抗精神病药物所致,以便进一步调整治疗方案。另外,临床医师能够意识到催乳素水平升高的临床意义是非常重要的,尽管可能缺乏相关症状。因此,要做到早发现、早治疗,减少相关不良事件的发生,提高患者服药的依从性,从而达到更好的临床效果。

近年来,阿立哌唑在抗精神病药物所致 HPRL 的治疗中发挥了重要作用,由于其疗效好,不良反应相对轻微,在临床上得到了广泛应用。阿立哌唑可缓解由血清催乳素水平升高引起的临床症状,改善患者的生活质量,提高患者药物治疗的依从性,耐受性好,是值得推广和应用且行之有效的治疗手段。但仍需在理论和实践上进行更多、更深入的研究和探索,以使其在众多领域获得更多的应用及认可。

参考文献:

[1] 陆再英,钟南山. 内科学[M]. 北京:人民卫生出版社,2010:692.

[2] 林守清. 生殖内分泌学[M]. 北京:人民卫生出版社,2006:91-122.

[3] Kane J M. Addressing side effects from antipsychotic treatment in schizophrenia[J]. *J Clin Psychiatry*,2011,72(2):e07.

[4] Kinon B J, Gilmore J A, Liu H, *et al.* Prevalence of hyperprolactinemia in schizophrenic patients treated with conventional antipsychotic medications or risperidone[J]. *Psychoneuroendocrinology*,2003,28(supple 2):55-68.

[5] 郭金宏,曹长安. 溴隐亭治疗抗精神病药物致高泌乳素血症的临床研究[J]. *神经疾病与精神卫生*,2003,3(3):244.

[6] 李爱凤,黄金满,劳永志. 阿立哌唑与溴隐亭治疗抗精神病药物所致高催乳素血症的对照研究[J]. *中国民康医学*,2013,25(10):17-19.

[7] 袁海宁,王传跃,冯秀杰,等. 芍药甘草汤治疗高催乳素血症对照研究[J]. *临床精神医学杂志*,2005,15(6):337-338.

[8] 高志勤,余海鹰,金梅,等. 低频重复经颅磁刺激治疗利培酮所致高催乳素血症的对照研究[J]. *中华精神科杂志*,2010,43(2):117.

[9] Li X B, Tang Y L, Wang C Y. Adjunctive aripiprazole versus placebo

for antipsychotic-induced hyperprolactinemia: meta-analysis of randomized controlled trials[J]. *PLoS One*,2013,8(8):e70179.

[10] 卢建国,陆丽珍,郑育喜. 不同剂量阿立哌唑治疗 97 例利培酮所致高催乳素血症的疗效分析[J]. *健康之路*,2014,13(4):25.

[11] Kelly D L, Wehring H J, Earl A K, *et al.* Treating symptomatic hyperprolactinemia in women with schizophrenia: presentation of the ongoing DAAMSEL clinical trial[J]. *BMC Psychiatry*,2013,13(2):214.

[12] Chen C K, Huang Y S, Ree S C, *et al.* Differential add-on effects of aripiprazole in resolving hyperprolactinemia induced by risperidone in comparison to benzamide antipsychotic[J]. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*,2010,34(8):1495-1499.

[13] 毕波,魏媛,刘力,等. 应用阿立哌唑处理抗精神病引起催乳素血症的初步研究[J]. *医学临床研究*,2012,29(4):624-626.

[14] Raja M. Improvement or worsening of psychotic symptoms after treatment with low doses of aripiprazole[J]. *Int J Neuropsychopharmacol*,2007,10(1):107-110.

[15] Shim J C, Shin J G, Kelly D L, *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.

[16] Saitis M, Papazisis G, Katsigiannopoulos K, *et al.* Aripiprazole resolves amisulpride and ziprasidone-induced hyperprolactinemia[J]. *Psychiatry Clin Neurosci*,2008,62(5):624.

[17] Urban J D, Vargas G A, von Zastrow M, *et al.* Aripiprazole has functionally selective actions at dopamine D₂ receptor-mediated signaling pathways[J]. *Neuropsychopharmacology*,2007,32(1):67-77.

[18] 樊学文,周桂明,徐良雄,等. 阿立哌唑对女性精神分裂症患者血清催乳素和体质量的影响[J]. *临床心身疾病杂志*,2013,19(3):199-206.

[19] Milano W, D'Acunto C W, De Rosa M, *et al.* Recent clinical aspects of hyperprolactinemia induced by antipsychotics[J]. *Rev Recent Clin Trials*,2011,6(1):52-63.

[20] McIntyre R S. Aripiprazole: striving towards euthymia with a novel mechanism of action[J]. *J Affect Disord*,2011,128(suppl 1):1-2.

[21] Keck P E Jr, McElroy S L. Aripiprazole: a partial dopamine D₂ receptor agonist antipsychotic[J]. *Expert Opin Investig Drugs*,2003,12(4):655-662.

[22] Tadori Y, Forbes R A, McQuade R D, *et al.* Receptor reservedependent properties of antipsychotics at human dopamine D₂ receptors[J]. *Eur J Pharmacol*,2009,607(1/3):35-40.

[23] 苏允爱,司天梅,舒良,等. 抗精神病药与高催乳素血症[J]. *国外医学:精神病学分册*,2003,30(3):160-163.

[24] 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.

[25] Chen C H, Lu M L. Aripiprazole resolves symptomatic hyperprolactinemia in a male schizophrenic patient[J]. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*,2008,32(3):893-894.

[26] Bostwick J R, Guthrie S K, Ellingmd V L. Antipsychotic-induced hyperprolactinemia[J]. *Pharmacotherapy*,2009,29(1):64-73.

- 380 cases in the Japanese literature [J]. *Breast Cancer*, 2005, 12 (2): 154-158.
- [13] Yhim H Y, Kim J S, Kang H J, *et al.* Matched-pair analysis comparing the outcomes of primary breast and nodal diffuse large B-cell lymphoma in patients treated with rituximab plus chemotherapy [J]. *Int J Cancer*, 2012, 131 (1): 235-243.
- [14] Cheah C Y, Campbell B A, Seymour J F. Primary breast lymphoma [J]. *Cancer Treatment Reviews*, 2014, 40 (8): 900-908.
- [15] Martinelli G, Ryan G, Seymour J F, *et al.* Primary follicular and marginal-zone lymphoma of the breast: clinical features, prognostic factors and outcome: a study by the International Extranodal Lymphoma Study Group [J]. *Ann Oncol*, 2009, 20 (12): 1993-1999.
- [16] Rummel M J, Niederle N, Maschmeyer G, *et al.* Bendamustine plus rituximab versus CHOP plus rituximab as first-line treatment for patients with indolent and mantle-cell lymphomas: an open-label, multicentre, randomised, phase 3 non-inferiority trial [J]. *Lancet*, 2013, 381 (9873): 1203-1210.
- [17] Kang H J, Kim W S, Kim S J, *et al.* Phase II trial of rituximab plus CVP combination chemotherapy for advanced stage marginal zone lymphoma as a first-line therapy: Consortium for Improving Survival of Lymphoma (CISL) Study [J]. *Ann Hematol*, 2012, 91 (4): 543-551.
- [18] Zucca E, Conconi A, Laszlo D, *et al.* Addition of rituximab to chlorambucil produces superior event-free survival in the treatment of patients with extranodal marginal-zone B-cell lymphoma: 5-year analysis of the IELSG-19 Randomized Study [J]. *J Clin Oncol*, 2013, 31 (5): 565-572.
- [19] Desantis C, Ma J, Bryan L, *et al.* Breast cancer statistics, 2013 [J]. *CA Cancer J Clin*, 2014, 64 (1): 52-62.
- [20] Hosein P J, Maragulia J C, Salzberg M P, *et al.* A multicentre study of primary breast diffuse large B-cell lymphoma in the rituximabera [J]. *Br J Haematol*, 2014, 165 (3): 358-363.
- [21] Ferrer A, Salaverria I, Bosch F, *et al.* Leukemic involvement is a common feature in mantle cell lymphoma [J]. *Cancer*, 2007, 109 (12): 2473-2480.
- [22] Bernard M, Tsang R W, Le L W, *et al.* Limited-stage mantle cell lymphoma: treatment outcomes at the Princess Margaret [J]. *Leuk Lymphoma*, 2013, 54 (2): 261-267.
- [23] Benevolo G, Stacchini A, Spina M, *et al.* Final results of a multicenter trial addressing role of CSF flow cytometric analysis in NHL patients at high risk for CNS dissemination [J]. *Blood*, 2012, 120 (16): 3222-3228.
- [24] Horowitz N A, Benyamini N, Wohlfart K, *et al.* Reproductive organ involvement in non-Hodgkin lymphoma during pregnancy: a systematic review [J]. *Lancet Oncol*, 2013, 14 (7): 275-282.
- [25] Negahban S, Ahmadi N, Oryan A, *et al.* Primary bilateral Burkitt lymphoma of the lactating breast: a case report and review of the literature [J]. *Mol Diagn Ther*, 2010, 14 (4): 243-250.
- [26] Yhim H Y, Kang H J, Choi Y H, *et al.* Clinical outcomes and prognostic factors in patients with breast diffuse large B cell lymphoma: Consortium for Improving Survival of Lymphoma (CISL) Study [J]. *BMC Cancer*, 2010, 22 (10): 321-327.
- [27] Zhao S, Zhang Q Y, Ma W J, *et al.* Analysis of 31 cases of primary breast lymphoma: the effect of nodal involvement and microvascular density [J]. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk*, 2011, 11 (1): 33-37.
- [28] Aviles A, Delgado S, Nambo M J, *et al.* Primary breast lymphoma: results of a controlled clinical trial [J]. *Oncology*, 2005, 69 (3): 256-260.
- [29] Go R S, Gundrum J D. Uncertainty and discordance in the staging and prognosis of diffuse large B-cell lymphoma with isolated bilateral testicular involvement [J]. *Am J Hematol*, 2009, 84 (11): 762-763.

(本文编辑:徐刚珍)

(上接第 956 页)

- [27] 陈景旭, 王宁, 卞涛涛, 等. 阿立哌唑对利培酮所致高催乳素血症的疗效 [J]. 临床精神医学杂志, 2009, 19 (2): 127-129.
- [28] Paredes R M, Quinones M, Marballi K, *et al.* Metabolomic profiling of schizophrenia patients at risk for metabolic syndrome [J]. *Int J Neuropsychopharmacol*, 2014, 17 (8): 1139-1148.
- [29] Madhusoodanan S, Parida S, Jimenez C. Hyperprolactinemia associated with psychotropics: a review [J]. *Hum Psychopharmacol*, 2010, 25 (4): 281-297.
- [30] Esel E, Basturk M, Saffet Gonul A, *et al.* Effects of olanzapine and haloperidol on serum prolactin levels in made schizophrenic patients [J]. *Psychoneuroendocrinology*, 2001, 26 (6): 641-647.
- [31] Inder W J, Castle D. Antipsychotic-induced hyperprolactinemia [J]. *Aust N Z J Psychiatry*, 2011, 45 (10): 830-837.
- [32] Ranjbar F, Sadeghi-Bazargani H, Niari Khams P, *et al.* Adjunctive treatment with aripiprazole for risperidone-induced hyperprolactinemia [J]. *Neuropsychiat Dis Treat*, 2015, 11: 549-555.
- [33] 任兰振, 胡萌. 阿立哌唑对舒必利所致高催乳素血症的预防作用 [J]. 医学信息, 2011, 24 (6): 2455.
- [34] Lorenz R A, Weinstein B. Resolution of haloperidol-induced hyperprolactinemia with aripiprazole [J]. *J Clin Psychopharmacol*, 2007, 27 (5): 524-525.
- [35] Basterreche N, Zumárraga M, Arrue A, *et al.* Aripiprazole reverses paliperidone-induced hyperprolactinemia [J]. *Actas Esp Psiquiatr*, 2012, 40 (5): 290-292.
- [36] 张斌, 汪莉, 徐乐平, 等. 阿立哌唑治疗奋乃静所致高催乳素血症的临床研究 [J]. 精神疾病与精神卫生, 2008, 8 (5): 375-376.
- [37] 葛旭峰, 陆燕华, 王佩青, 等. 阿立哌唑对利培酮所致高催乳素血症的中短期影响 [J]. 临床精神医学杂志, 2011, 24 (1): 8-10.
- [38] 喻东山. 阿立哌唑的不良反应 [J]. 药学与临床研究, 2007, 15 (1): 67-70.
- [39] Meng M, Li W, Zhang S, *et al.* Using aripiprazole to reduce antipsychotic-induced hyperprolactinemia: meta-analysis of currently available randomized-controlled trials [J]. *Shanghai Arch Psychiatry*, 2015, 27 (1): 4-17.

(本文编辑:孟 月)