

齐拉西酮在女性神经性厌食症治疗中对患者 体质量指数的调节作用

王颢,汪锐,梅红彬,余道信

摘要 目的:观察齐拉西酮在女性神经性厌食症(AN)治疗中对患者体质量指数(BMI)的调节作用。方法:女性AN患者40例,随机分为奥氮平组和齐拉西酮组,各20例。研究分为3期,双盲期:2组均给予氟西汀治疗,在此基础上,分别给予齐拉西酮和奥氮平治疗,住院期间奥氮平组持续给药8周,齐拉西酮组持续给药10周。过渡期:住院期第9周开始,于2周内将奥氮平组患者换用齐拉西酮。开放扩展期:2组均继续门诊服用齐拉西酮及氟西汀,共16周。记录比较2组在双盲期治疗基点、治疗8周时的BMI;开放扩展期基点及治疗第4、8、12、16周时的BMI。结果:2组基线BMI差异无统计学意义($P>0.05$),双盲期齐拉西酮组BMI显著低于奥氮平组($P<0.01$)。开放扩展期的0、4、8、12周,齐拉西酮组BMI均低于奥氮平组($P<0.05$),第16周时2组BMI差异无统计学意义($P>0.05$)。结论:齐拉西酮联合氟西汀治疗女性AN,能改善体重过轻,又不易发生肥胖。

关键词 神经性厌食症;齐拉西酮;奥氮平;氟西汀;体质量指数

中图分类号 R741;R749.05 **文献标识码** A **DOI** 10.16780/j.cnki.sjssgncj.2018.06.010

作者单位

武汉市优抚医院

武汉 430023

基金项目

湖北省卫生计生科

研基金资助(NO:

WJ2015MB253)

收稿日期

2018-05-17

通讯作者

王颢

huangheao918@

sina.com

神经性厌食症(anorexia nervosa, AN),是一种主要由社会文化、生物学因素、心理机制与人格易感性导致的患者通过有意拒食、自我引吐腹泻、过度运动等方式自行造成体重减轻为特征的进食障碍,常伴随有不同程度的营养不足,引起继发性代谢、内分泌如月经紊乱及躯体功能紊乱等症^[1]。AN最常见于青少年女性,其发病率近年来有增高趋势^[2]。药物治疗联合心理治疗是临床上常用的治疗方法,有一定疗效,奥氮平使用较多^[3,4]。本课题组第一阶段研究发现,齐拉西酮联合氟西汀治疗较奥氮平联合氟西汀治疗起效慢,但临床疗效相似,且患者身体质量指数(body mass index, BMI)及泌乳素水平超标的风险较小^[5-9]。本研究拟进一步观察齐拉西酮是否能降低奥氮平导致的BMI过增的不良反应^[10,11]。

1 资料与方法

1.1 一般资料

纳入2014年1月至2016年12月武汉市优抚医院住院的AN患者40例,均为女性,均符合《美国精神障碍诊断及统计手册(第五版)》(DSM-V)AN的诊断标准^[12];汉密尔顿抑郁量表(Hamilton depression scale, HAMD)评分 ≥ 20 分,汉密尔顿焦虑量表(Hamilton anxiety scale, HAMA)评分 ≥ 14 分;入组前1周内未使用任何抗精神病、抗抑郁、抗焦虑药物,未接受任何系统化心理治疗。排除有严重心、肝、肾或其他严重器质性疾病者;孕期、哺乳期或计划妊娠妇女;既往有精神分裂症等精神病史;有酒精或其他成瘾物质依赖者;既往有任何一种药物过敏史。脱落病例:疗效不满意(治疗超过2周纳入疗效统计)或不良反应不能耐受(纳入不良反应统计)

而退出实验者。剔除病例:未遵从实验方案,未连续服药(间断 >3 d),自动退出实验等。

40例患者依照随机数字表法将其分为齐拉西酮组和奥氮平组。齐拉西酮组,20例,年龄15~34岁,平均(20.5 \pm 2.5)岁;病程8~35月,平均(15.2 \pm 2.8)月;BMI(15.4~18.0)kg/m²,平均(16.6 \pm 0.7)kg/m²。奥氮平组,20例,年龄17~35岁,平均(21.4 \pm 3.7)岁;病程6~32月,平均(14.7 \pm 5.4)月;BMI(14.1~18.5)kg/m²,平均(16.6 \pm 0.6)kg/m²。2组年龄、病程、BMI等一般资料差异无统计学意义($P>0.05$)。

1.2 方法

1.2.1 治疗方法 治疗分为3期:①双盲期:2组均给予氟西汀20 mg/d(早餐后口服)。在此基础上,齐拉西酮组给予齐拉西酮60 mg/晚(与饭同服);奥氮平组给予奥氮平5 mg/晚(与饭同服)。住院期间奥氮平组持续给药8周,齐拉西酮组持续给药10周。

②过渡期:住院期第9周开始,于2周内将奥氮平患者换用齐拉西酮60 mg/晚(与饭同服),其他治疗不变,办理出院。③开放扩展期:2组均继续门诊服用齐拉西酮60 mg/晚(与饭同服)及氟西汀20 mg/d(早餐后口服),共16周,上述治疗期间药物剂量不变。

1.2.2 评价方法 由2位经过培训的主治医师负责各项指标评分,双盲期医师不知参与对象服用何种抗精神病药物,不知进入何组。记录比较2组在双盲期治疗基点、治疗8周时的BMI;开放扩展期基点及治疗第4、8、12、16周时的BMI。

1.3 统计学处理

采用SPSS 18.0软件处理数据。计量资料以($\bar{x}\pm s$)表示,组间比较采用 t 检验; $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

本实验双盲期2组各剔除1例(原因为未按医嘱服药和提前出院),故2组各19例纳入双盲期统计。2组基线BMI差异无统计学意义($P>0.05$),双盲期齐拉西酮组BMI显著低于奥氮平组($P<0.01$)。过渡期奥氮平组剔除1例(未按医嘱换药);开放扩展期齐拉西酮组剔除3例,奥氮平组剔除1例(均未按时复诊)。故齐拉西酮组16例,奥氮平组17例纳入开放扩展期统计。在开放扩展期的0、4、8、12周,齐拉西酮组BMI均低于奥氮平组($P<0.05$),第16周时2组BMI差异无统计学意义($P>0.05$),见表1、表2。

表1 2组治疗双盲期BMI比较结果($\text{kg}/\text{m}^2, \bar{x}\pm s$)

组别	例数	0周	8周
齐拉西酮组	19	16.67±0.74	18.15±0.89
奥氮平组	19	16.63±0.64	20.07±1.27
t值		0.115	-5.208
P值		0.91	0.000

表2 2组治疗开放扩展期BMI比较结果($\text{kg}/\text{m}^2, \bar{x}\pm s$)

组别	例数	0周	4周
齐拉西酮组	16	18.21±0.73	17.20±4.49
奥氮平组	17	20.14±1.34	20.10±1.34
t值		-5.414	-2.508
P值		0.000	0.023

组别	8周	12周	16周
齐拉西酮组	17.15±4.47	16.98±4.45	17.16±4.53
奥氮平组	19.99±1.35	19.55±1.35	19.32±1.13
t值	-2.563	-2.313	-1.928
P值	0.021	0.034	0.072

3 讨论

本研究结果显示,齐拉西酮联合氟西汀治疗女性AN的过程中,齐拉西酮对患者的BMI存在双相调节作用。齐拉西酮对5-羟色胺(5-hydroxytryptamine, 5-HT)_{1A}受体具有强激动作用,目前认为5-HT_{1A}受体与抑郁、焦虑、酒精依赖、冲动行为和药物代谢的个体差异有关,与精神分裂症的阴性症状和认知功能的损害也有一定的关系^[13]。因此实验双盲期,随着AN患者精神症状的改善,激素水平恢复,进食量增加,BMI逐渐增加。开放扩展期,奥氮平导致BMI增加的最主要因素为H₁受体的拮抗作用。而齐拉西酮对5-HT_{2A}受体阻滞作用大于D₂受体,解除了5-HT₂对多巴胺的抑制作用,因此较少引起催乳素及体重升高。

将奥氮平换用齐拉西酮患者的BMI逐渐降低,可能与齐拉西酮对H₁受体亲和力低及对5-HT_{2C}的亲和力高有关^[14]。与Henderson等^[15]的研究显示结论相近:阿立哌唑能显著降低奥氮平所致的体重增加。而齐拉西酮和阿立哌唑一样均对体重影响较小。对于由奥氮平引起的肥胖、泌乳素增高风险,目前大多数精神科医生会选用换用阿立哌唑或者齐拉西酮,从而减轻代谢综合征的风险^[16]。

本次研究仍存在不足之处,如一些与肥胖相关的因素:激素、血脂、血糖水平等未纳入本次研究开放扩展期、实验入组样本量相对较少、实验对象的局限性、查阅资料多局限于国内文献等,可能会导致研究结果存在偏差,将在今后的研究中逐步改进和完善。

参考文献

- [1] 卫生部卫生统计信息中心. 国际疾病分类(ICD-10)应用指导手册[M]. 北京:中国协和医科大学出版社, 2001.
- [2] 王向群,王高华. 中国进食障碍防治指南[M]. 北京:中华医学电子音像出版社, 2015: 1-2.
- [3] 钟智勇,吴小立,程敏锋,等. 舒必利与奥氮平治疗神经性厌食症患者的对照研究[J]. 中国临床药理学与治疗学, 2011, 16: 423-426.
- [4] 贾秀珍,陈珏. 神经性厌食药物治疗新进展[J]. 临床精神医学杂志, 2012, 22: 275-277.
- [5] 邵平,欧建君,吴仁容,等. 齐拉西酮与奥氮平对首发精神分裂症患者糖脂代谢的影响[J]. 中南大学学报, 2013, 38: 365-369.
- [6] 莫亚莉,夏泳,陶云海,等. 3种非典型抗精神病药对首发精神分裂症患者血糖、血脂、泌乳素、甲状腺激素的影响[J]. 中华全科医学, 2017, 15: 479-482.
- [7] 马德,李丽. 齐拉西酮对首发精神分裂症患者糖脂代谢和血清泌乳素的影响[J]. 临床精神医学杂志, 2017, 27: 60-60.
- [8] 韦旻,赵铁耘. 30例神经性厌食症的内分泌功能变化临床分析[J]. 华西医学, 2009, 24: 715-718.
- [9] 王颢,袁露,梅红彬. 女性神经性厌食症患者治疗中性激素的对照研究[J]. 神经损伤与功能重建, 2017, 12: 577-578.
- [10] 隋忠国,毕晓林,荆凡波. 新型非典型抗精神病药—齐拉西酮的临床应用进展[J]. 中国药房, 2009, 5: 70-72.
- [11] 王晓平,唐玉芹,韩英玉,等. 齐拉西酮在精神科的应用[J]. 中国实用医药, 2009, 10: 152-153.
- [12] DSM-IV. Diagnostic and statistical manual of mental disorders[M]. Washington Dc: American Psychiatric Association, 2013
- [13] Rollem H, Lu Y, Schmidt A W, et al. 5-HT_{1A} Receptor activation contributes to ziprasidone-induced dopamine Release in the rat prefrontal Cortex[J]. Biol Psychiatry, 2000, 48: 229-237.
- [14] Kroeze WK, Hufeisen SJ, Popadak BA, et al. H₁-histamine receptor affinity predicts short-term weight gain for typical and atypical antipsychotic drugs[J]. Neuropsychopharmacology, 2003, 21: 519-526.
- [15] Henderson DC, Fan X, Copland PM, et al. Aripiprazole added to overweight and obese olanzapine-treated schizophrenia patients[J]. J Clin Psychopharmacol, 2009, 29: 165-169.
- [16] Fagiolini A, Cañas F, Gallhofer B, et al. Strategies for successful clinical management of schizophrenia with ziprasidone[J]. Expert Opin Pharmacother, 2010, 11: 2199-2220.

(本文编辑:唐颖馨)