阿立哌唑治疗老年精神分裂症的疗效和安全性观察

杜彪\textsuperscript{(a)} 向智国\textsuperscript{(b)} (\textsuperscript{a}重庆三峡中心医院药剂科，重庆 万州 404000; \textsuperscript{b}重庆三峡精神卫生中心，重庆 万州 404000)

摘要 目的：观察阿立哌唑治疗老年精神分裂症的临床疗效和安全性。方法：70例老年精神分裂症患者随机分为以下2组：阿立哌唑组（男性17例，女性18例，年龄（66.2±2.4）岁）和氟派啶醇组（男性18例，女性17例，年龄（65.4±2.4）岁）。阿立哌唑组和氟派啶醇组的起始剂量分别为5~10 mg/d和2 mg/d，之后视病情分别调整为（12.8±3.3）mg/d和（7.3±3.6）mg/d，共治疗8周。采用阳性症状与阴性症状量表（PANSS）评定临床疗效，用不良反应症状量表（TESS）评定不良反应。结果：阿立哌唑组与氟派啶醇组的有效率分别为88.6%和85.7%，2组比较差异无统计学意义（P>0.05）。阿立哌唑组不良反应少而轻微。结论：阿立哌唑为治疗老年精神分裂症的有效安全药物。

关键词 阿立哌唑；老年精神分裂症；疗效；安全性

Observations on efficacy and safety of aripiprazole used for treating patients with senile schizophrenia

Du Biao\textsuperscript{(a)}, Xiang Zhiguo\textsuperscript{(b)} (\textsuperscript{(a)}Chongqing Three Gorges Central Hospital, Chongqing Wanzhou 404000, China; \textsuperscript{(b)}Chongqing Three Gorges Mental Health Center, Chongqing Wanzhou 404000, China)

Abstract Objective: To observe the efficacy and safety of aripiprazole used for treating patients with senile schizophrenia.

Methods: Seventy patients with senile schizophrenia were randomly divided into following two groups: aripiprazole group (17 males, 18 females, aged (66.2±2.4) years) and haloperidol group (18 males, 17 females, aged (65.4±2.4) years). The initial dosages for the aripiprazole and haloperidol groups were 5~10 mg/d and 2 mg/d respectively, and then adjusted to (12.8±3.3) mg/d and (7.3±3.6) mg/d respectively according to the condition of disease. The duration of therapy was 8 weeks. PANSS was used to assess the clinical efficacy, and TESS was used to assess adverse reactions. Results: The effective rate in the aripiprazole and haloperidol groups was 88.6% and 85.7% respectively. There were no statistically differences between the two groups (P>0.05). The adverse reactions of aripiprazole were mild and less. Conclusion: Aripiprazole is an effective and safe drug used for treating patients with senile schizophrenia.

Key Words: aripiprazole; senile schizophrenia; safety

阿立哌唑（aripiprazole）是喹啉酮衍生物，化学名为7-{4-[4-(2,3-二氯苯基)-1-哌嗪基]丁氧基}-3,4-二氢-2(1H)-喹啉酮，于2002年被美国食品药品管理局(FDA)批准作为第3代抗精神病药物进入美国市场\textsuperscript{[1]}。国内有较多应用阿立哌唑治疗精神分裂症的报道\textsuperscript{[2-8]}，但少有其治疗老年性精神分裂症的报道\textsuperscript{[9-10]}。为了探讨阿立哌唑治疗老年精神分裂症的临床疗效和不良反应，本研究以70例精神分裂症患者为研究对象，并用氟派啶醇作为对照药物进行开放性研究，现将结果报告如下。

1 资料与方法
1.1 病例选择

病例选自我院老年心理卫生科2005年7月至2006年5月的住院患者，符合《中国精神障碍分类与诊断标准》第3版（CCMD-3）精神分裂症诊断标准，性别不限，年龄≥60岁，阳性症状与阴性症状量表（PANSS）评分＞60分，兴奋冲动症状明显以及治疗依从性差者不纳入，排除乙醇、物质滥用者，严重器质性疾病及药物过敏史者。所有病例在征得家属知情同意后，按就诊先后顺序用随机数字表法决定进入阿立哌唑组或氟派啶醇组，共入选70例。阿立哌唑组35例，男性17例，女性18例，平均年龄（66.2±2.4）岁，平均病程（15.3±6.2）年。氟哌啶醇组35例，男性18例，女性17例，平均年龄（65.4±2.4）岁，平均病程（15.2±6.3）年。2组间性别、年龄、病程、诊断的差异均无统计学意义（P>0.05）。

1.2 治疗方法

阿立哌唑组服用阿立哌唑片剂（每片5mg，批号：050206，成都大西南制药股份有限公司），起始
剂量 5~10 mg/d，最大剂量 20 mg/d，平均 (12.8±3.3) mg/d。氯哌啶醇酮服用氯哌啶醇酮片剂 (每片 2 mg，批号：050306，上海信谊九福药业有限公司)，起始剂量 2 mg/d，最大剂量 20 mg/d，平均 (7.3±3.6) mg/d 均口服给药，2 次 /d。疗程 8 周，治疗中酌情使用苯二氮䓬类和抗胆碱能药物。

1.3 疗效评定及不良反应观察

采用 PANSS，分别在治疗前、治疗后 1、2、4、6、8 周各评定 1 次。用不良反应症状量表 (TESS) 评定不良反应。疗程结束后，按国内通用的临床痊愈、显著进步、好转、无效 4 级标准对疗效进行评定。

疗效评定标准：症状消失、自知力恢复为痊愈；自知力部分恢复为显著进步；症状部分消失，自知力无变化为进步；症状无变化或加重为无效。实验室检查：治疗前及治疗后 2、4、6、8 周测定血、尿常规、肝功能，检查心电图。在服药 8 周内出现 1 次不适或痛苦即定为不良反应，并进行计数统计。

1.4 统计学方法

采用 SPSS 10.0 统计软件包，计数资料用 \( t \) 检验，计数资料用 \( x^2 \) 检验，以 \( P < 0.05 \) 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 2 组 PANSS 量表评分比较

阿立哌唑组和氯哌啶醇酮的 PANSS 总分及各因子评分，在治疗第 2 周时与治疗前比较已有明显下降 \((P < 0.05) \)。至 6、8 周时下降更为明显 \((P < 0.01) \)；而 2 组间比较，除治疗第 2 周阿立哌唑的阳性症状分明显低于氯哌啶醇酮 \((P < 0.05) \) 外，其余差异均无统计学意义 \((P > 0.05) \)，见表 1。

2.2 2 组疗效比较

阿立哌唑组的显效率 (临床痊愈 + 显著进步) 为 65.7%，总有效率 (临床痊愈 + 显著进步 + 进步) 为 85.7%。氯哌啶醇酮的显效率为 60.0%，总有效率为 82.4%。2 组间比较，差异无统计学意义 \((P > 0.05) \)，见表 2。

2.3 不良反应

2.3.1 总体情况 2 组的不良反应主要在用药治疗的前 4 周出现，一般较轻，少数用药时间延长或加用相应拮抗药物如苯海索、普萘洛尔、联苯双酯后很快消失，不影响治疗依从性。

### 表 1 2 组治疗前后 PANSS 总分及各因子评分的比较（均 n=35, \( x \pm s \)）

<table>
<thead>
<tr>
<th></th>
<th>氯哌啶醇组</th>
<th>阿立哌唑组</th>
<th>氯哌啶醇组</th>
<th>阿立哌唑组</th>
<th>氯哌啶醇组</th>
<th>阿立哌唑组</th>
</tr>
</thead>
<tbody>
<tr>
<td>总分</td>
<td>83.6±12.6</td>
<td>83.2±12.1</td>
<td>22.6±5.6</td>
<td>22.4±6.6</td>
<td>23.8±6.2</td>
<td>24.1±5.8</td>
</tr>
<tr>
<td>阳性症状分</td>
<td>21.9±5.9</td>
<td>22.5±6.4</td>
<td>22.6±6.6</td>
<td>22.7±6.5</td>
<td>19.9±5.1</td>
<td>17.8±7.1</td>
</tr>
<tr>
<td>阴性症状分</td>
<td>62.3±14.9</td>
<td>54.2±10.8</td>
<td>16.5±6.3</td>
<td>13.4±6.3</td>
<td>16.8±6.3</td>
<td>13.4±5.2</td>
</tr>
<tr>
<td>精神病理分</td>
<td>56.8±10.7</td>
<td>45.9±14.6</td>
<td>14.7±7.2</td>
<td>12.3±5.6</td>
<td>14.8±6.1</td>
<td>12.6±6.8</td>
</tr>
</tbody>
</table>

注：2 组治疗前后配对 \( t \) 检验，* \( P < 0.05 \)，** \( P < 0.01 \)；2 组比较 ( \( t \) 检验)，** \( P < 0.05 \)。

### 表 2 2 组临床疗效的比较

<table>
<thead>
<tr>
<th>组别</th>
<th>n</th>
<th>临床痊愈</th>
<th>显著进步</th>
<th>进步</th>
<th>无效</th>
<th>总有效率 /%</th>
</tr>
</thead>
<tbody>
<tr>
<td>氯哌啶醇</td>
<td>35</td>
<td>7</td>
<td>14</td>
<td>9</td>
<td>5</td>
<td>85.7</td>
</tr>
<tr>
<td>阿立哌唑</td>
<td>35</td>
<td>9</td>
<td>14</td>
<td>8</td>
<td>4</td>
<td>88.6</td>
</tr>
</tbody>
</table>

注：2 组总有效率经 \( x^2 \) 检验，\( P > 0.05 \)。

2.3.2 镜体外系反应 阿立哌唑组出现镜体外系反应 7 例 (20%)，氯哌啶醇酮组 18 例 (51%)，经 \( x^2 \) 检验 2 组差异有统计学意义 \((P < 0.05) \)。2 组锥体外系反应程度均较轻，经加服苯海索治疗后症状
消失，并不影响治疗。2.3.3 心动过速 阿立哌唑组出现心动过速2例（6%），明显低于氟哌啶醇组（12例，34%）（P<0.05），均为轻度，给予普萘洛尔治疗后恢复正常。2.3.4 丙氨酸氨基转移酶（ALT）升高 氟哌啶醇组有5例在治疗第12天出现ALT轻度升高，经加用联苯双酯等保护肝药物后恢复正常；而阿立哌唑组未见ALT升高的病例。2组比较差异有统计学意义（P<0.05）。

2.3.5 其他不良反应 恶心、呕吐的发生率阿立哌唑组与氟哌啶醇组比较差异无统计学意义（P>0.05）；口干、头晕、便秘、焦虑、血糖升高、体重增加等，阿立哌唑组明显少于氟哌啶醇组（P<0.05）（表3）。上述症状程度均较轻，于5周后或经调整苯二氮卓类药物剂量后逐渐缓解。实验室检查：尿常规、电解质未见异常。

表3 2组不良反应的比较 [例（%），均n=35]

<table>
<thead>
<tr>
<th>项目</th>
<th>氟哌啶醇组</th>
<th>阿立哌唑组</th>
</tr>
</thead>
<tbody>
<tr>
<td>口干</td>
<td>17（49）*</td>
<td>3（9）</td>
</tr>
<tr>
<td>头晕</td>
<td>15（43）*</td>
<td>3（9）</td>
</tr>
<tr>
<td>便秘</td>
<td>13（37）*</td>
<td>2（6）</td>
</tr>
<tr>
<td>焦虑</td>
<td>11（31）*</td>
<td>2（6）</td>
</tr>
<tr>
<td>颈椎外体反应</td>
<td>18（51）*</td>
<td>7（20）</td>
</tr>
<tr>
<td>血糖升高</td>
<td>6（17）*</td>
<td>1（3）</td>
</tr>
<tr>
<td>体重增加</td>
<td>20（57）*</td>
<td>0（0）</td>
</tr>
<tr>
<td>心动过速</td>
<td>12（34）*</td>
<td>2（6）</td>
</tr>
<tr>
<td>ALT升高</td>
<td>5（14）*</td>
<td>0（0）</td>
</tr>
<tr>
<td>恶心、呕吐</td>
<td>7（20）</td>
<td>6（17）</td>
</tr>
</tbody>
</table>

注：2组比较经χ²检验，*P<0.05。

3 讨论

阿立哌唑是第一个被称为“多巴胺系统稳定剂”的药物。大脑多巴胺（DA）神经传递是通过平衡调节多巴胺突触前、突触后受体而实现的。多巴胺稳定剂可在DA能神经传递水平降低时增强神经传递，而在神经传递水平亢进时降低神经传递功能。在治疗精神分裂症时，它能下调亢进的DA活性，改善阳性症状，上逆低兴奋状态的DA能神经元，改善阴性症状和认知功能；同时维持正常的DA生理功能，不影响运动功能和催乳素水平。

阿立哌唑抗精神病的作用机制可能与D₂受体及5-HT₁A受体的部分拮抗作用和5-HT₂A受体拮抗作用有关。国外临床研究⁹¹证明，阿立哌唑对精神分裂症有效。临床试验结果表明阿立哌唑的安全性和耐受性好。Kasper等¹⁰¹报道，阿立哌唑的疗效、安全性和耐受性均较好，是神经分裂症长程治疗药物的新选择。

本研究结果表明，阿立哌唑治疗老年精神分裂症疗效肯定，有效率为88.6%，与氟哌啶醇比较差异无统计学意义，疗效相当。在起效时间方面，治疗2周末，阿立哌唑组阴性症状量表分低于氟哌啶醇组（P<0.05）。表明阿立哌唑对阳性症状起效较氟哌啶醇快。在不良反应方面，如口干、头晕、便秘、焦虑、锥体外系反应、血糖升高、体重增加、心动过速、ALT升高等的发生率，阿立哌唑组均明显低于氟哌啶醇组（P<0.05）。本研究发现氟哌啶醇组体重增加者高达75%，而阿立哌唑对体重影响较小，该组无1例出现体重增加，可能与其持续抑制D₂受体，而对5-HT₂C、H受体阻断作用较小有关。阿立哌唑的不良反应一般在服药后4周内出现，程度较轻，随着用药时间延长或加用抗精神分裂症药物苯海索、普萘洛尔后很快消失，并不影响治疗。老年精神分裂症患者由于身体机能衰退加之病程较长，对许多抗精神病药物依从性差，阿立哌唑的问世，给老年精神分裂症患者带来了福音。

综上所述，阿立哌唑对老年精神分裂症疗效肯定，不良反应小，安全性好，值得临床推广应用。

参考文献

培美曲塞致肾功能不全、消化道出血

Renal dysfunction and gastrointestinal bleeding associated with pemetrexed

潘永久 朱瑾（上海市胸科医院药剂科，上海 200030）

关键词 培美曲塞；黏膜反应；肾功能不全；腹泻；消化道出血

中图分类号：R979.12 文献标识码：B 文章编号：1008-5734(2007)2-0094-01

患者男，67 岁，体重 45 kg，身高 163 cm，发现左肺腺癌 4 月余，伴骨转移，先后行吉西他滨(健择)化疗 2 次，长春瑞滨化疗 1 次，于 2006 年 10 月 9 日入院，拟行第 4 次化疗。既往有甲状腺功能亢进。在化疗前(10 月 18 日)测肾功能：BUN 3.9 mmol/L，Cr 65 mmol/L，肝功能(-)，WBC 23.8×10^9/L(考虑为肿瘤引起的类白血病反应)。10 月 23 日予培美曲塞(商品名力比泰，Alimta)单药化疗，单次剂量 750 mg(500 mg/m^2)，无不良反应。化疗前 1 周于肌内注射维生素 B12，单剂 1 000 µg，金施尔康片(含叶酸 400 µg/片)1 片/ d。10 月 27 日，出现腹泻。10 月 28 日查肾功能：BUN 33.6 mmol/L，Cr 213 mmol/L，血钾 7.6 mmol/L，血气分析：pH 7.357，PO₂ 100.8 mmHg(1 mmHg=0.133 kPa)，PCO₂ 20.9 mmHg，立即予 5%碳酸氢钠注射液 120 ml，10%葡萄糖 250 ml+普通胰岛素 6 U 静脉滴注，呋塞米(速尿)20 mg 静脉注射，聚胺苯乙酸(降钾树脂)30 g 口服，利尿降钾治疗。10 月 30 日，出现口腔黏膜红肿，疼痛严重，不能进食，全身疱疹样皮疹，以口周和头颈部最重，仍有腹泻，少量为暗黑色，查大便隐血阳性，给予凝血酶(立止血)1 U，奥美拉唑(洛赛克)40 mg，静脉注射，5%葡萄糖 250 ml+2%利多卡因 5 ml+复合维生素(九维他)2 支口服治疗黏膜炎。患者病情危重，考虑为培美曲塞引起的腹泻、黏膜损害、肾功能不全和消化道出血。10 月 31 日查血常规：WBC 0.7×10^9/L，PLT 7×10^9/L，RBC 3.67×10^12/L，Hb 86 g/L，予输血浆 200 ml，重组人集落刺激因子( GCSF) 300 mg 升白细胞治疗；查大便隐血(+)，继续予凝血酶、奥美拉唑治疗；查肾功能：BUN 27.9 mmol/L，Cr 235 mmol/L，血钾 6.9 mmol/L，予予聚磷苯乙酸口服，并予甲酰四氢叶酸 100 mg 解救。患者家属强烈要求转当地医院治疗，自动出院，出院时黏膜炎略有好转，已可少量进食流质，11 月 2 日，家属电告患者于当地医院死亡，死亡原因为全身衰竭。

讨论 培美曲塞是一种结构上含有以吡咯嘧啶基团为核心的多靶点抗叶酸剂，对多种实体瘤如大肠癌、胰腺癌、非小细胞肺癌和恶性间皮瘤等有效[5]。培美曲塞的不良反应主要是中性粒细胞减少、腹泻、黏膜炎、皮疹和疲劳等[6]，国内虽未见肾功能损害的报道，但是本品主要通过尿以原型形式排出体外，因此有引起肾功能损害的可能性。本例患者的用药时间与不良反应发生时间存在相关性，考虑是培美曲塞引起的多种器官损伤，其中黏膜反应和肾功能损害比较严重，患者最终死于全身衰竭。提示，对晚期肿瘤患者，即使按标准方法补充维生素 B12 和叶酸，培美曲塞仍有可能出现严重不良反应。预防培美曲塞不良反应的措施有：(1)预防皮质类固醇药物；(2)叶酸及维生素 B12 的补充治疗；(3)肌酐清除率 <45 ml/min 的患者不宜用本品；(4)如出现严重不良反应，应立即使用甲酰四氢叶酸解救。甲酰四氢叶酸的推荐使用量和方法是：静脉给药，首次剂量 100 mg/m^2，以后 50 mg/m^2，1 次 /6 h，连用 8 d。

参考文献

（收稿日期：2006-12-07）