

临床研究

DOI: 10.11699/cyxb20130829

哌罗匹隆联合甲状腺素治疗原发性甲状腺功能减退症所致精神障碍疗效观察

周芳珍, 谢 焱, 程 琳

(广西南宁市第五人民医院精神科, 南宁 530001)

【摘要】目的:探讨哌罗匹隆联合甲状腺素(thyroxine, T_4)治疗原发性甲状腺功能减退症(简称甲减)所致精神障碍的疗效及安全性。**方法:**使用哌罗匹隆联合 T_4 或左-甲状腺素钠片治疗甲减所致精神障碍 34 例, 采用阳性和阴性症状量表(positive and negative symptom scale, PANSS)及不良反应症状量表(treatment emergent symptoms scale, TESS)于治疗前后进行评定, 并在疗程结束后比较治疗前后血促甲状腺激素(thyroid stimulating hormone, TSH)、三碘甲状腺元氨酸(iodine thyroid acid, T_3)、 T_4 、游离 T_3 (free iodine thyroid acid, FT_3)、游离甲状腺素(free thyroxine, FT_4)的变化情况。**结果:**哌罗匹隆联合 T_4 或左-甲状腺素钠片治疗后 PANSS 总分明显下降, 治疗前与治疗第 2、4、8 周比较差异有统计学意义($P < 0.01$)。病情疗效评定: 总有效率 88.2%。治疗后 TSH、 T_3 、 T_4 、 FT_3 、 FT_4 明显好转, 与治疗前比较, 差异有统计学意义($P < 0.01$)。**结论:**哌罗匹隆是一种安全有效的抗精神病药物, 对精神症状有显著的改善作用。联合 T_4 治疗原发性甲减所致精神障碍病人是安全有效的。

【关键词】哌罗匹隆; 精神障碍; 原发性甲状腺功能减退症; 甲状腺素; 内分泌疾病

【中国图书分类法分类号】R581.1

【文献标志码】A

【收稿日期】2012-03-07

Observation on the curative effects of perospirone combined with thyroxine in the treatment of mental disorders caused by primary hypothyroidism

ZHOU Fangzhen, XIE Yan, CHENG Lin

(Department of Psychiatric, the Fifth People's Hospital in Nanning)

【Abstract】Objective: To explore the curative effects and safety of perospirone combined with thyroxine in the treatment of mental disorders caused by primary hypothyroidism. **Methods:** Totally 34 patients with mental disorders caused by hypothyroidism were treated by perospirone combined with thyroxine (T_4) or left-levothyroxine sodium tablets. Positive and negative symptom scale (PANSS) and treatment emergent symptoms scale (TESS) were used to assess the curative effects before and after the treatment. Changes of blood thyroid stimulating hormone (TSH), iodine thyroid acid (T_3), T_4 , free iodine thyroid acid (FT_3) and free thyroxine (FT_4) before and after the treatment were compared. **Results:** PANSS total scores were decreased significantly after treatment of perospirone combined with T_4 or left-levothyroxine sodium tablets, with significant statistical differences before the treatment and at 2, 4, 8 weeks after the treatment ($P < 0.01$). Disease efficacy evaluation: the total effective rate was 88.2%. After the treatment, TSH, T_3 , T_4 , FT_3 and FT_4 were significantly improved compared with those before treatment ($P < 0.01$). **Conclusions:** Perospirone is a safe and effective antipsychotic medication and can make significant improvement in psychiatric symptoms. Perospirone combined with thyroxine is safe and effective in the treatment of mental disorders caused by primary hypothyroidism.

【Key words】perospirone; mental disorders; primary hypothyroidism; endocrine disease

甲状腺功能减退症(简称甲减)所致精神障碍患者尽量避免使用镇静作用过强或剂量过大的精神药物, 否则易诱发昏迷^[1]。哌罗匹隆是一种非典型抗精神病药物, 于 2009 年在我国上市并使用, 其对精神分裂症的阳性症状及阴性症状有显著改善作用, 同时几乎无典型抗精神病药物的过度镇静、心

动过速等不良反应发生。本研究使用哌罗匹隆治疗原发性甲减所致精神障碍, 现将结果报道如下。

1 对象与方法

1.1 对象

病例选择为 2009 年 10 月至 2011 年 12 月在我院住院治疗的原发性甲减所致精神障碍患者。入组标准: ①符合中

作者介绍: 周芳珍, Email: zhoufangzhen@126.com,

研究方向: 精神科疾病的诊断与治疗。

国精神疾病分类与诊断标准第 3 版内分泌疾病所致精神障碍诊断标准^[2];精神障碍以幻觉妄想及行为障碍为主要表现,阳性与阴性症状量表(positive and negative syndrome scale, PANSS)评分总分 ≥ 60 分;排除精神分裂症躁狂发作、抑郁发作患者,排除妊娠、哺乳期及其他严重躯体疾病。②血促甲状腺激素(thyroid stimulating hormone, TSH)升高,游离甲状腺素(free thyroxine, FT₄)及游离三碘甲状腺原氨酸(free triiodine thyroid acid, FT₃)减少;③排除其他甲减所致精神障碍及甲低危象患者。住院时间 ≥ 8 周者。共 34 例,男 11 例,女 23 例,年龄 35~58 岁,平均(45.85 $\pm$ 5.86)岁;精神障碍病期 0.5~5.0 年(2.80 $\pm$ 1.40)年;入组前大部分甲减的病期不详,甲减均未得到确诊及接受任何药物的治疗。

1.2 方法

1.2.1 给药方法 ①口服甲状腺素(thyroxine, T₄)药物治疗:使用左甲状腺素钠片(50~150 μ g/d)23 例,甲状腺素片(40~120 mg/d)11 例。前述 2 种药物均是每天早顿服,据甲减临床症状及 TSH 值调整左甲状腺素钠的剂量。②哌罗匹隆起始剂量为 4 mg/d,7~10 d 内加至治疗剂量 12~48 mg/d(29.06 $\pm$ 10.76) mg/d,疗程共 8 周。研究期间除了使用苯二氮卓类、抗胆碱能药及甲减所需的药物外,不得合并其他抗精神病药、抗抑郁药、抗躁狂药物。

1.2.2 量表评定 在治疗前、治疗后第 2、4、8 周末分别采用 PANSS 及不良反应症状量表(treatment emergent symptom scale, TESS)^[3]进行评定。精神障碍疗效评定方法: PANSS 减分 $< 25\%$ 为无变化,25%~49%为好转,50%~74%为显进, $\geq 75\%$ 为痊愈;减分率 $\geq 25\%$ 者为有效。减分率的计算方法为:减分率=[(治疗前总分-治疗后总分)/治疗前总分] $\times 100\%$ 。甲减的病情评定方法:以血清甲状腺激素水平作为客观评价指标,结合临床症状改善情况来判断疗效。痊愈:甲减症状消失、T₃、T₄、TSH 正常;显进:甲减症状大部分缓解、T₃、T₄、TSH 基本正常;好转:症状稍缓解、T₃、T₄、TSH 稍改善;无效:症状无改善。痊愈+显进+好转=总有效,痊愈+显进=显效。

1.2.3 常规体检 于治疗前及治疗第 8 周末进行体检,包括

生命体征、血常规、尿常规、肝功能、心电图。

1.3 统计学处理

全部数据均采用 SPSS 17.0 统计学软件包进行统计分析。计量资料以均数 $\pm$ 标准差($\bar{x} \pm s$)表示,计数资料以率表示。自身治疗前后计量资料变化比较采用配对 t 检验,病情有效率比较采用 χ^2 检验。所有的统计检验均采用单侧检验,检验水准 $\alpha=0.05$ 。

2 结果

2.1 治疗前后 PANSS 评分比较

由表 1 可见,在治疗后, PANSS 评分在治疗后各个时期的阳性症状分、阴性症状分、一般精神病理分及总分较治疗前显著下降,差异均有统计学意义(均 $P<0.01$)。

2.2 治疗前后实验室的检查结果变化情况

由表 2 中可见。在治疗 8 周末甲减的实验室各项指标明显好转, TSH、T₃、T₄、FT₃、FT₄ 与治疗前后比较,差异均有统计学意义(均 $P<0.01$)。

2.3 临床疗效结果

疗程结束后,精神障碍的病情疗效评定:痊愈 11 例,显进 13 例,好转 6 例,无效 4 例。总有效率 88.2%(30/34),显效率 70.6%(24/34)。甲减病情的疗效评定:痊愈 19 例,显进 9 例,好转 6 例,无效 0 例,显效率为 82.4%(28/34)。精神障碍病情的改善与甲减症状的改善比较即显效率比较差异无统计学意义($\chi^2=1.308, P>0.05$)。

2.4 安全性评估

哌罗匹隆治疗后出现的不良反应发生率少或反应轻微。主要表现为静坐不能 9 例,便秘、口干各 7 例,上肢震颤 5 例,失眠或嗜睡及困倦各 4 例。发生率为 61.8%(21/34)。患者对不良反应能耐受,持续治疗中不良反应自行减轻甚至消失或经相应处理后消失,未见过度镇静、窦性心动过速、肝功能损害及白细胞减少等发生。

表 1 治疗前后 PANSS 评分比较($\bar{x} \pm s$)

Tab.1 Comparison on PANSS scores before and after the treatment($\bar{x} \pm s$)

PANSS评分	治疗前	治疗 2 周	t 值	P 值	治疗 4 周	t 值	P 值	治疗 8 周	t 值	P 值
阳性症状	24.56 $\pm$ 5.93	21.05 $\pm$ 3.35	6.117	0.006	17.78 $\pm$ 3.63	7.005	0.001	13.97 $\pm$ 3.72	9.031	0.000
阴性症状	26.88 $\pm$ 6.08	20.28 $\pm$ 3.60	6.744	0.005	18.23 $\pm$ 3.25	9.354	0.003	14.35 $\pm$ 3.68	10.604	0.001
一般精神病理	36.85 $\pm$ 4.94	31.53 $\pm$ 5.84	4.285	0.009	29.53 $\pm$ 6.48	6.119	0.007	27.41 $\pm$ 7.12	6.247	0.007
总分	84.71 $\pm$ 10.35	72.85 $\pm$ 8.95	14.101	0.000	63.49 $\pm$ 9.21	17.204	0.000	55.82 $\pm$ 8.97	11.785	0.000

表 2 治疗前后实验室检查结果变化情况比较($\bar{x} \pm s$)

Tab.2 Comparison on laboratory results before and after the treatment($\bar{x} \pm s$)

实验室检查结果	治疗前	治疗后	t 值	P 值
TSH (mIU/L)	29.52 $\pm$ 14.06	2.43 $\pm$ 1.61	10.91	0.000
T ₃ (nmol/L)	1.10 $\pm$ 0.36	2.09 $\pm$ 0.51	9.31	0.000
FT ₃ (pmol/L)	1.79 $\pm$ 0.58	4.43 $\pm$ 1.10	-12.84	0.000
T ₄ (nmol/L)	39.50 $\pm$ 10.63	115.76 $\pm$ 32.22	-13.26	0.000
FT ₄ (pmol/L)	8.66 $\pm$ 1.40	14.40 $\pm$ 3.23	-9.46	0.000

3 讨 论

哌罗匹隆是一种非典型抗精神病药物,属于多巴胺 $D_2(D_2)$ 、5-羟色胺 ($5-HT_{2A}$) 受体拮抗剂,对精神分裂症的阳性症状及阴性症状有显著改善作用。使用国产哌罗匹隆治疗分裂症取得满意效果^[4-6],与其它非典型抗精神病药物一样,对阴性症状改善程度显著优于典型抗精神病药物,治疗阴性症状为主的精神分裂症有显著疗效^[7-8]。同时哌罗匹隆的受体阻滞作用选择性强,主要选择作用于中脑-边缘系统的多巴胺通路,对其它多巴胺通路的阻滞作用少,故无过度镇静作用,锥体外系不良反应少。因哌罗匹隆的半衰期短于利培酮、氟哌啶醇、奥氮平等药物,哌罗匹隆在治疗老年性精神病、内科疾病伴发的精神障碍(谵妄)方面为首选^[9-10]。本组使用中等剂量,即 (29.06 ± 10.76) mg/d 的哌罗匹隆(一般治疗分裂症的剂量为 12~48 mg/d)治疗原发性甲减所致精神障碍 8 周后,总有效率为 88.2%。治疗第 2 周末 PANSS 总分明显下降,与治疗前比较,差异有统计学意义。因甲减所致精神障碍病人兴奋、躁动,不配合治疗,必须尽快控制其精神障碍,才能使甲减的基础治疗顺利进行。而哌罗匹隆起效较快,副作用少,使用其联合甲状腺激素治疗后,精神症状及甲减症状同时得到控制,精神障碍病情与甲减病情的显效率比较无统计学意义,治疗期间未见药物之间的不良反应叠加。甲减所致精神障碍大部分合并内分泌症状群如退缩、淡漠、退缩、拒食、孤独、傻笑、意志减退、懒言少语、唉声叹气、思维迟钝、精力不足等阴性症状。而哌罗匹隆对精神障碍的阴性症状有显著改善作用。甲减患者存在黏液性水肿、窦性心动过缓、贫血、高胆固醇血症、心肌酶学异常等躯体问题,对镇静安眠药物耐受力差,使用如氯丙嗪、氯氮平等传统抗精神病药物易诱发甲减危象(昏迷)^[2]。一般剂量的哌罗匹隆阻滞 5-羟色胺 ($5-HT_{2A}$) 受体强于多巴胺 (D_2) 受体,具有改善睡眠^[6],却不引起大脑皮层的过度镇静,同时不引起 T_3 、 T_4 、TSH、促黄体素等实验室结果的异常^[9,11]。本研究的不良反应轻微,多见为静坐不能、便秘、震颤等,能耐受,未见过度镇静、窦性心动过速、肝功能损伤等严重不良反应发生。故哌罗匹隆治疗原发性甲减所致精神障碍安全而有效,副作用少,患者的依从性较好,值得推广。

参 考 文 献

- [1] 沈渔邨.精神病学[M].4 版.北京:人民卫生出版社,2007:328.
- [2] Shen Y C.Psychiatry[M].4th ed.Beijing:People's Health Publishing House,2007:328.
- [3] 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,2001:51.
- [4] Psychiatric Branch of the Chinese Medical Association.Classification and diagnostic criteria of mental disorders in China[M].3rd ed.Jinan: Shandong Science and Technology Press,2001:51.
- [5] 张明园.精神科评定量表手册[M].长沙:湖南科学技术出版社,1993:163-165.
- [6] Zhang M Y.Psychiatric rating scale manual[M].Changsha:Hunan Science and Technology Press,1993:163-165.
- [7] 余雪芹,蒋国庆,高 芳.国产哌罗匹隆治疗精神分裂症的临床研究[J].重庆医学,2011,40(17):1680-1681.
- [8] Yu X Q,Jiang G Q,Gao F.A clinical study of domestic perospirone in the treatment of schizophrenia[J].Chongqing Medicine,2011,40(17):1680-1681.
- [9] 田 博,陆晓姿.哌罗匹隆与奎硫平对首发精神分裂症治疗的对照研究[J].北方药学,2011,8(10):48-49.
- [10] Tian B,Lu X Z.Control study on perospirone and quetiapine in the treatment of the first-episode schizophrenia[J].Journal of North Pharmacy,2011,8(10):48-49.
- [11] 朱桂东,徐松泉,周云芳.哌罗匹隆与喹硫平治疗首发精神分裂症的临床对照[J].医药导报,2011,3(4):477-478.
- [12] Zhu G D,Xu S Q,Zhou Y F.Controlled clinical on perospirone and quetiapine in the treatment of the first-episode schizophrenia[J].Herald of Medicine,2011,3(4):477-478.
- [13] 房茂胜,李乐华,翟金国,等.新型抗精神病药:哌罗匹隆[J].中国新药与临床杂志,2006,25(7):548-551.
- [14] Fang M S,Li L H,Zhai J G,et al.Perospirone,a novel atypical antipsychotic drug[J].Chinese Journal of New Drugs and Clinical Remedies,2006,25(7):548-551.
- [15] Remington G,Kapur S.D2 and 5-HT2 receptor effects of antipsychotics;bridging basic and clinical findings using PET[J].J Clin Psychiatry,1999,60(s10):15-19.
- [16] Yoshino T,Nisijima K,Shioda K,et al.Perospirone,a novel atypical antipsychotic drug,potentiates fluoxetine-induced increases in dopamine levels via multireceptor actions in the rat medial prefrontal cortex[J].Neurosci Lett,2004,364(1):16-21.
- [17] Masui T,Honma H,Kondo C,et al.Perospirone therapy in elderly patients with schizophrenia[J].Seishin Shinkeigaku Zasshi,2003,105(10):1247-1253.
- [18] Moller H J.Novel antipsychotics in the long-term treatment of schizophrenia[J].World J Biol Psychiatry,2004,5(1):9-19.

(责任编辑:冉明会)