显示西医仍然是开具儿童中成药的最大群体。因此,加强西医师中成药知识培训,提高西医“辨证论治”能力,结合现代诊疗技术使用中成药非常有必要^[10]。

3.5 儿童中成药临床疗效及 ADR 情况分析 鉴于抗生素管理日趋严格,抗生素滥用情况得到有效抑制,临床医师纷纷将药物选择转向中成药。从大数据的临床样本和长期使用情况来看,总体上疗效满意。儿科常见的一些轻微呼吸、消化系统疾病,临床医师往往会选择单一中成药治疗即可。从儿童应用中成药 ADR 数据分析来看,中成药发生不良反应尽管总量不少,但多数较为轻微,不良反应局限于皮肤及消化系统,较少出现严重的全身不良反应。相关资料显示中成药发生 ADR 排名前列的均为注射剂^[11-12]。近年来国家对中成药注射剂滥用情况严格监管,相应地减少了不良反应发生率。口服、外用中成药安全范围大,不良反应多数较为轻微,一般停药或对症处理后即可消失。有报道显示口服中成药发生 ADR 主要是散发,没有集中在一个药品上^[11]。

由于医院药学部门西药师绝对数量多,大多数中成药处方依然是由西药师审核发药,因此西药师也要加强中成药合理应用知识培训。有关部门和单位要重视儿童中成药不合理应用情况,积极开展组织西药师进行中成药知识培训,从而提高儿童中成药临床合理应用水平。

参考文献

- [1] 国家食品药品监督管理总局南方医药经济研究所.2016年中国儿童用药安全调查报告白皮书[Z].2016.
- [2] 田虹,田侃.浅议完善含毒性药材的儿童用中成药的管理规范[J].中国药房,2014,25(23):2203-2205.
- [3] 高学敏,马融,张德芹.我国儿童中成药用药现状、存在问题及解决建议[J].中成药,2016,38(5):1192-1196.
- [4] 徐彬,黄娣,杨忠英.2013—2015年某院辅助用药应用情况调查分析[J].安徽医药,2017,21(11):2111-2116.
- [5] 魏悦.天津市儿童医院门、急诊中成药处方分析[J].儿科药学杂志,2014,20(1):43-45.
- [6] 孟祥云.某三甲医院2012—2016年国家基本药物使用情况分析[J].安徽医药,2018,22(12):2470-2474.
- [7] 周永梅,房德敏,高颖,等.医院中成药处方合理性评价标准的探讨[J].中国医院药学杂志,2012,32(4):307-309.
- [8] 陆燕,许保梅,张蕊,等.我院儿科2013—2014门诊中成药处方点评[J].中国药房,2015,26(17):2321-2323.
- [9] 国家卫生健康委员会.关于印发第一批国家重点监控合理用药药品目录(化药及生物制品)的通知:国卫办医函[2019]558号[A/OL].(2019-07-01)[2019-07-02].http://www.nhc.gov.cn/zy-gj/s7659/201907/d356ce8a4ba1461ca66c544724dff5e.shtml.
- [10] 史学.儿科常用中成药的合理应用[J].儿科药学杂志,2016,22(3):19-20.
- [11] 郭虎.270例中成药不良反应 Pareto 最优分析[J].中国药业,2019,28(5):87-89.
- [12] 蔡坤.中成药不良反应的原因分析及预防措施[J].临床合理用药杂志,2018,11(17):89-90.

(收稿日期:2019-07-02,修回日期:2019-07-30)

doi: 10.3969/j.issn.1009-6469.2019.10.051

◇药品不良反应◇

精神分裂症住院病人 应用阿立哌唑致锥体外系症状的影响因素

曹娟,黄书才,戴媛媛,蔡昌群,宋传福,夏仲

作者单位:芜湖市第四人民医院精神科,安徽 芜湖 241000

基金项目:芜湖市科技成果转化项目(2018cg 11)

摘要:目的 探讨阿立哌唑治疗精神分裂症病人时锥体外系症状(EPS)的发生率及相关影响因素。方法 选取2014年3月至2018年12月于芜湖市第四人民医院309例单独服用阿立哌唑治疗的精神分裂症病人作为纳入对象,通过其资料进行回顾性研究,收集人口学特征、临床特征及用药情况等,将其分为EPS组和非EPS组进行比较,采用logistic分析相关影响因素。结果 所有纳入病人中EPS的发生率为17.80%。EPS组与非EPS组在年龄[(31.75±9.52)岁比(36.84±12.92)岁, $Z=3.353, P=0.001$]、病程[50(14, 98)月比72(25, 132)月, $Z=2.807, P=0.005$]、最大服药剂量[(19.82±4.51)mg比(17.93±3.29)mg, $Z=2.943, P=0.004$]、每公斤体质量服药剂量[(0.344±0.086)mg比(0.294±0.057)mg, $Z=4.120, P<0.001$]及服药季节($\chi^2=16.88, P=0.001$)等方面均差异有统计学意义。二分类logistic回归显示年龄及既往服用抗精神病药物与EPS的发生呈显著的负相关性($OR=0.953, P=0.003$; $OR=0.279, P=0.001$),而最大服药剂量与每公斤体质量服药剂量与EPS的发生呈显著的正相关性($OR=1.114, P=0.034$; $OR=3.875, P=0.029$),夏季服药出现EPS的风险性也显著增高($P<0.05$)。结论 临床上阿立哌唑所致EPS并不少见;年龄、每公斤体质量服药剂量及服药季节是影响EPS发生的重要因素。

关键词:精神分裂症; 阿立哌唑/副作用; 锥体外系; 影响因素分析

The influence factors of aripiprazole-induced extrapyramidal symptoms in patients with schizophrenia

CAO Juan, HUANG Shucui, DAI Yuanyuan, CAI Changqun, SONG Chuanfu, XIA Zhong

Author Affiliation: Department of Psychiatry, The Fourth People's Hospital of Wuhu, Wuhu, Anhui 241000, China

Abstract: Objective To investigate the incidence and influence factors of aripiprazole-induced extrapyramidal symptoms (EPS) in patients with schizophrenia. **Methods** The demographic characteristics, clinical features and drug application of 309 patients with schizophrenia treated with aripiprazole alone at The Fourth People's Hospital of Wuhu from March 2014 to December 2018 were collected retrospectively for the study. They were assigned into EPS group and non-EPS group, then the influence factors were analyzed by logistic analysis. **Results** The incidence of EPS in all patients was 17.80%. There were significant differences in terms of age [(31.75±9.52) years old vs. (36.84±12.92) years old, $Z=3.353, P=0.001$], duration of disease [50(14, 98) months vs. 72(25, 132) months, $Z=2.807, P=0.005$], maximum dose [(19.82±4.51) mg vs. (17.93±3.29) mg, $Z=2.943, P=0.004$], dosage per kilogram of body weight [(0.344±0.086) mg vs. (0.294±0.057) mg, $Z=4.120, P<0.001$] and medication season ($\chi^2=16.88, P=0.001$) between the two groups. The binomial logistic regression analysis showed that age and previous use of antipsychotic drugs were negatively correlated with the occurrence of EPS significantly ($OR=0.953, P=0.003; OR=0.279, P=0.001$), and there was a significant positive correlation between the maximum dose and the dosage per kilogram of body mass and the occurrence of EPS ($OR=1.114, P=0.034; OR=3.875, P=0.029$). The EPS risk due to drug use was also increased significantly in summer ($P<0.05$). **Conclusions** The aripiprazole-induced EPS is not uncommon in clinical practice. Age, dosage per kilogram of body weight and medication season might be the the important factors affecting the occurrence of EPS.

Key words: Schizophrenia; Aripiprazole/adverse effects; Extrapyramidal tracts; Root cause analysis

阿立哌唑属第二代抗精神病药物,是目前临床上治疗精神分裂症的一线药物之一。与其它抗精神病药物的作用机制不同,阿立哌唑可以部分激动多巴胺(DA)D2受体和5-羟色胺(5-HT)_{1A}受体,又被称作DA系统稳定剂^[1-2]。临床研究表明阿立哌唑不但对精神病性症状具有较好的疗效,而且很少引起锥体外系症状(EPS)^[3-6]。美国FDA批准的阿立哌唑的药物说明书中指出短期安慰剂对照试验中,阿立哌唑治疗者报道的EPS发生率为6%,而安慰剂为6%,没有显示出阿立哌唑和安慰剂之间存在差异^[3]。但是在临床实践当中,我们发现阿立哌唑所致的EPS并不少见。因此本研究采用回顾性研究的方法,对精神分裂症病人临床治疗中阿立哌唑所致EPS的发生率及影响因素作如下探讨。

1 资料与方法

1.1 一般资料 以2014年3月至2018年12月于芜湖市第四人民医院住院治疗的精神分裂症病人作为研究对象。共纳入309例(男性125例,女性184例)病人的资料进行研究分析。病人接受治疗前已签署知情同意书,本研究符合《世界医学协会赫尔辛基宣言》相关要求。

1.2 纳入标准 (1)病人符合《美国精神障碍诊断与统计手册》第5版(DSM-5)中精神分裂症的诊断标准;(2)18~65岁;(3)住院期间单独服用阿立哌唑治疗;(4)病人资料中病史及病程记录详细且有副

反应量表(TESS)评估。

1.3 排除标准 (1)在服用阿立哌唑前就已经存在EPS;(2)病人在EPS出现前合并使用其他抗精神病药物、抗抑郁、心境稳定剂、苯二氮草类药物及抗胆碱能药物;(3)病人存在明确的心血管、内分泌及神经系统躯体疾病史。

1.4 包含症状 本研究中EPS的包含症状有(1)急性肌张力障碍;(2)静坐不能;(3)类帕金森综合征;(4)迟发型运动障碍。本研究中发生EPS的评判标准:(1)病程记录中具有明确的EPS症状和体征记录;(2)TESS量表神经系统及第33项评分在轻度以上。

1.5 方法 首先筛查单独服用阿立哌唑治疗的精神分裂症病人的病历资料,查阅病人入院记录中一般人口学资料、现病史、既往史、体格检查、首日TESS评估情况及三级查房诊断。根据入排标准,评估纳入病人病历资料中的一般人口学特征、临床特征及用药情况等,如性别、年龄、体质量、精神分裂症总病程及是否首发、用药时间、药物剂量、药物厂家及住院时长等。

1.6 统计学方法 采用SPSS 20.0进行统计学分析。部分定量资料不符合正态分布,故进行Mann-Whitney U非参数检验,其它正态资料采用两独立样本的t检验。定性资料进行 χ^2 检验,二分类logistic回归分析比较EPS与其影响因素之间的关系。均采用双侧检验,检验水准为 $\alpha=0.05$ 。

2 结果

2.1 EPS 发生率 309例单独服用阿立哌唑的精神分裂症病人的最短住院时间为23 d,最长住院时间为68月,其中有55例出现EPS, EPS的发生率为17.80%,女性病人发生率为15.76%(29/184),男性病人发生率为20.8%(26/125)。其中,38例病人出现类帕金森综合征,16例病人出现静坐不能,1例病人出现急性肌张力障碍,并未发现住院期间出现迟发型运动障碍的病人。

2.2 出现EPS病人的临床特征分析 精神分裂症病人单独服用阿立哌唑后EPS发生率性别差异无统计学意义($P > 0.05$),但男性病人出现EPS时的服药剂量(22.77 ± 5.04)mg显著高于女性病人出现EPS时的服药剂量(17.17 ± 3.79)mg($Z = 3.12, P < 0.01$)。

出现EPS的病人的年龄及病程要显著低于未出现EPS的病人($P < 0.05$);出现EPS病人的最大服药剂量及每公斤体质量最大服药剂量要显著高于未出现EPS的病人($P < 0.05$);在初始服药剂量方面,出现EPS病人组与未出现EPS病人组之间差异无统计学意义($P > 0.05$)。见表1。

2.3 出现EPS的季节性差异分析 将病人的服药时间根据月份及当时的气温记录划分为春、夏、秋、冬四季,结果发现夏季服药病人EPS的发生率显著高于其它3个季节。见表2。

表2 单独服用阿立哌唑治疗的精神分裂症病人309例不同季节锥体外系症状(EPS)发生率比较/例

季节	例数	男(EPS/非EPS)	女(EPS/非EPS)	总体(EPS/非EPS)
春	85	8/30	2/45	10/75
夏	92	14/26	15/37	29/63*
秋	60	2/18	5/35	7/53
冬	72	2/25	7/38	9/63
χ^2 值		9.25	11.71	16.88
P值		0.025	0.008	0.001

注:与其它季节比较,* $P < 0.05$

2.4 EPS 相关影响因素的 logistic 回归分析 对EPS相关影响因素进行logistic回归分析,采用向前条件法,因变量为年龄、既往是否服用抗精神病药物、最大服药剂量、每公斤体质量服药剂量、开始服用阿立哌唑时的病程。 $\alpha_{入} = 0.05, \alpha_{出} = 0.10$ 。logistic回归分析发现,年龄及既往服用抗精神病药物与

EPS的发生呈显著的负相关性($OR = 0.953, P < 0.01; OR = 0.279, P < 0.01$)。而最大服药剂量与每公斤体质量服药剂量与EPS的发生呈显著的正相关性,即最大服药剂量越大、每公斤体质量服药剂量越大,出现EPS的风险越大(分别为: $OR = 1.114, P < 0.05; OR = 3.875, P < 0.05$);同时与其它3个季节相比,夏季服药出现EPS的风险性也显著增高($P < 0.05$)。见表3。

表3 单独服用阿立哌唑的精神分裂症病人309例中发生锥体外系症状(EPS)55例的相关影响因素 logistic 回归分析结果

影响因素	回归系数	标准误	Wald χ^2 值	P值	OR值	OR的95%置信区间
年龄	-0.048	0.016	8.966	0.003	0.953	0.923~0.983
既往服用抗精神病药物	-1.208	0.347	12.142	0.001	0.279	0.136~0.570
最大服药剂量	0.108	0.051	4.499	0.034	1.114	1.008~1.231
每公斤体质量服药剂量	5.960	2.724	4.785	0.029	3.875	1.859~8.076
服药季节			14.341	0.002		
夏	对照					
春	-1.361	0.452	9.044	0.003	0.256	0.106~0.623
秋	-1.275	0.506	6.339	0.012	0.280	0.104~0.754
冬	-1.324	0.468	7.999	0.005	0.266	0.106~0.666

3 讨论

临床上,阿立哌唑因可以较好改善病人精神状况和认知功能,且较少引起EPS而被视为治疗精神分裂症较为理想的药物之一^[7]。有研究指出阿立哌唑较少产生EPS,在短期安慰剂对照试验中,阿立哌唑治疗报道的EPS发生率仅为6%,远低于利培酮等其他多巴胺受体拮抗剂,与安慰剂相当^[3]。其原因可能在于黑质-纹状体通路中,阿立哌唑阻断突触前膜5-HT_{2A}受体所介导的多巴胺脱抑制释放现象并不明显^[8],同时也有文献指出只有当95%以上的纹状体D2受体被阿立哌唑占据时才会发生EPS,而其它抗精神病药与80%左右的纹状体D2受体结合时便可能会诱发EPS^[9]。但是本课题组发现阿立哌唑所致EPS在临床上并不少见,并且国内外相关研究数据表明阿立哌唑所致EPS的发生率为15.8%~36.7%^[10-13]。但是上述研究的样本量较小(小于100例),得到的EPS发生率差别较大,并且少

表1 单独服用阿立哌唑治疗的精神分裂症病人发生锥体外系症状(EPS)组与非EPS组一般临床特征分析

组别	例数	性别(男/女)/例	年龄/(岁, $\bar{x} \pm s$)	既往使用抗精神病药物(是/否)/例	病程/[月, $M(P_{25}, P_{75})$]	起始服药剂量/(mg, $\bar{x} \pm s$)	最大服药剂量/(mg, $\bar{x} \pm s$)	每公斤体质量服药剂量/(mg/kg, $\bar{x} \pm s$)
EPS组	55	26/29	31.75±9.52	21/34	50(14, 98)	5.91±2.17	19.82±4.51	0.344±0.086
非EPS组	254	99/155	36.84±12.92	179/75	72(25, 132)	6.00±2.61	17.93±3.29	0.294±0.057
$t(\chi^2)[Z]$ 值		(1.292)	3.353	(20.647)	[2.807]	0.238	2.943	4.120
P值		0.256	0.001	0.000	0.005	0.812	0.004	0.000

有研究对出现EPS的影响因素进行分析。因此本研究采用回顾性研究的方法,对较大样本(309例)进行了分析研究,发现EPS的发生率为17.80%,与国内两项相关研究得出的结果较为接近^[10-11]。

与相关研究的结果相吻合^[10],本研究分析发现单独服用阿立哌唑的精神分裂症病人EPS发生率在性别上差异无统计学意义(男性20.8%比女性15.76%),但是需要注意的是男性病人出现EPS时的服药剂量显著高于女性病人,因此,尚不能明确同等剂量下EPS发生率的性别差异。本研究还发现年龄及既往服用其它抗精神病药物可能是阿立哌唑所致EPS发生的一种保护性因素,这可以理解为病人年龄越大,则病程越长,既往服用其它抗精神病药物的可能性越大,因此包括黑质-纹状体在内的脑区DA受体的敏感性下降,产生耐受现象^[14-15],因此更不容易出现EPS。但是应该注意,病人年龄大并不能完全代表其病程长,同时存在病人首发年龄较大的可能性,该类病人往往服药预后较好,服药剂量也相对较小,因此产生副作用的风险相对减小。在本研究中,我们发现阿立哌唑所致EPS与药物剂量有关:EPS病人组的最大服药剂量及每公斤体质量服药剂量均显著高于未出现EPS病人组,但是logistic回归分析发现每公斤体质量服药剂量可能与EPS的发生更具相关性。这也提示在临床用药时,我们应该严格遵循个体化原则,通过体质量、年龄、性别等因素综合考虑给药剂量可能会更加有效地规避药物不良反应。

此外,本研究的另外一项有意义的发现为夏季服用阿立哌唑的病人EPS的发生率显著高于其它三个季节,出现这种现象可能有两方面的原因,首先由于夏季气温较高,病人水分消耗增多,且多数精神分裂症病人受症状或药物的影响而水分摄入较少,从而导致血容量减少,体内血药浓度相对升高;其次,阿立哌唑主要经细胞色素P450酶的N-脱烷基化、羟基化及脱氢作用在肝脏内代谢,而有研究则表明细胞色素P450酶参与了体温调节的过程,依赖于细胞色素P450酶的单氧化酶参与了内源性解热过程来维持体温的内环境稳态系统^[16-17]。因此夏季可能由于体温调节而使参与药物代谢的细胞色素P450酶相对减少,进而减慢药物代谢速度,最后导致血药浓度相对升高。血药浓度的相对升高则会增加EPS等不良反应的发生风险。因此,本研究提示阿立哌唑的夏季给药,需谨慎加量,缓慢滴定,定期监测阿立哌唑血药浓度,密切注意观察病人相关表现,以降低EPS发生的可能性。

当然本研究也存在局限之处,首先本研究为回顾性研究,尽管选择病例客观描述或数据作为研究资料,但是病程时长等数据仍可能存在一定回忆偏差;同时所有病例资料均取自同一精神病专科医院,样本的采集可能存在一定的地域性偏倚。

参考文献

- [1] 陆林.沈渔邨精神病学[M].6版.北京:人民卫生出版社,2017:842-843.
- [2] CITROME L. Aripiprazole long-acting injectable formulations for schizophrenia: aripiprazole monohydrate and aripiprazole lauroxil [J].Expert Review of Clinical Pharmacology, 2016,9(2):169-186.
- [3] MARDER SR, MCQUADE RD, STOCK E, et al. Aripiprazole in the treatment of schizophrenia: safety and tolerability in short-term, placebo-controlled trials [J].Schizophr Res. 2003,61(2/3):123-136.
- [4] 喻东山,葛茂宏.精神科合理用药手册[M].2版.南京:江苏科学技术出版社,2011:83-91.
- [5] 徐国栋.阿立哌唑的临床应用与其不良反应[J].中国卫生标准管理,2017,8(28):103-106.
- [6] 安善佐,申爱群.阿立哌唑辅助酒精所致精神障碍临床观察[J].临床合理用药杂志,2013,6(19):56-57.
- [7] 许秀峰,司天梅,李涛,等.阿立哌唑临床应用专家建议(二) [J].临床精神医学杂志,2015,25(1):1-4.
- [8] NICKEL MK, MUEHLBACHER M, NICKEL C, et al. Aripiprazole in the treatment of patients with borderline personality disorder: a double blind, placebo-controlled study [J].Am J Psychiatry, 2006, 163(5):833-838.
- [9] 许秀峰,司天梅,李涛,等.阿立哌唑临床应用专家建议(一) [J].临床精神医学杂志,2014,24(6):361-363.
- [10] 张云飞,马长林,葛旭峰,等.阿立哌唑治疗精神分裂症患者致锥体外系反应的危险因素[J].国际精神病学杂志,2018,45(3):459-461.
- [11] 黄健,向虎,刘良,等.阿立哌唑的锥体外系症状及其相关因素分析[J].四川精神卫生,2006,19(1):24-25.
- [12] 张志英,郭素芹.三种抗精神病药物治疗初诊精神分裂症患者的疗效及服药依从性、不良反应比较[J].安徽医药,2016,20(11):2128-2131.
- [13] 刘永桥,宓为峰,王晓志,等.阿立哌唑与喹硫平治疗精神分裂症的疗效与安全性[J].中国临床药理学杂志,2014,30(6):505-507.
- [14] LIEBERMAN J, JODY D, GEISLER S, et al. Time course and biologic correlates of treatment response in first-episode schizophrenia [J].Arch Gen Psychiatry, 1993,50(5):369-376.
- [15] KAPUR S, ZIPURSKY R, JONES C, et al. Relationship between dopamine D(2) occupancy, clinical response, and side effects: a double-blind PET study of first-episode schizophrenia [J].Am J Psychiatry, 2000, 157(4):514-520.
- [16] KOZAK W, ARCHULETA I, MAYFIELD KP, et al. Inhibitors of alternative pathways of arachidonate metabolism differentially affect fever in mice [J].Am J Physiol, 1998,275(4):R1031-1040.
- [17] 狄军艳,冯甲棣,张玉霞,等.大鼠肝微粒体细胞色素P450在体温调节中作用的探讨[J].中国医科大学学报,2003,32(3):201-202.

(收稿日期:2019-04-01,修回日期:2019-06-27)