

DOI: 10.3969/j.issn.1005-8982.2020.19.014

文章编号: 1005-8982(2020)19-0078-04

氯氮平对精神分裂症患者骨密度、睾酮、泌乳素及骨质疏松的影响

王朔, 江涛, 余燕萍

(武汉市精神卫生中心, 湖北 武汉 430012)

摘要:目的 探讨氯氮平对精神分裂症患者骨密度、睾酮、泌乳素及骨质疏松的影响。**方法** 选取2018年5月—2019年5月武汉市精神卫生中心确诊为精神分裂症的患者150例作为研究对象,根据数字表法将纳入者分为实验组和对照组,每组75例。对照组给予利培酮治疗,实验组给予氯氮平治疗。观察比较两组患者服用药物3个月、6个月及9个月时骨密度、睾酮、泌乳素、骨钙素、血磷及血钙的变化。**结果** 不同时间点的骨密度、睾酮及泌乳素有差异($P < 0.05$);两组骨密度和睾酮无差异($P > 0.05$),但泌乳素有差异($P < 0.05$);两组骨密度、睾酮和泌乳素变化趋势无差异($P > 0.05$)。不同时间点的骨钙素、血磷及血钙有差异($P < 0.05$);两组骨钙素和血钙无差异($P > 0.05$),但血磷有差异($P < 0.05$);两组骨钙素、血磷及血钙变化趋势无差异($P > 0.05$)。实验组治疗3个月、6个月及9个月时骨质疏松发生率分别为12.00%、29.33%和41.33%,低于对照组20.00%、45.33%和54.66%($P < 0.05$)。**结论** 精神分裂症患者应用氯氮平治疗对患者骨密度、睾酮、泌乳素分泌量、骨质疏松症状的影响程度较利培酮小,值得临床推广使用。

关键词: 精神分裂症;氯氮平;骨密度;骨质疏松

中图分类号: R749.3

文献标识码: A

Effect of clozapine on bone mineral density and prolactin secretion in patients with schizophrenia

Shuo Wang, Tao Jiang, Yan-Ping Yu

(Wuhan Mental Health Center, Wuhan, Hubei 430012, China)

Abstract: Objective To study the effects of clozapine on bone mineral density, prolactin secretion and osteoporosis in patients with schizophrenia. **Methods** From May 2018 to May 2019, 150 patients with schizophrenia diagnosed by Wuhan Mental Health Center were selected. According to the digital table method, the subjects were divided into experimental group and control group, 75 cases in each group. Risperidone was given for treatment of control group, and the experimental group was given clozapine treatment. The effects of bone mineral density, prolactin, BGP, serum calcium and blood phosphorus were observed at 3, 6 and 9 months after treatment. **Results** The differences of BMD, T, prolactin, BGP, blood phosphorus and blood calcium between the experimental group and the control group were statistically significant ($P < 0.05$) after 3, 6 and 9 months of treatment. There was no statistically significant difference between the experimental group and the control group in T level and BMD index ($P > 0.05$), but there was significant difference between the two groups ($P < 0.05$). There was no significant difference in the trend of above indexes between the two groups ($P > 0.05$). There was no difference between the experimental group and the control group in BGP and blood calcium levels ($P > 0.05$), but there was a significant difference in blood phosphorus level ($P < 0.05$). There was no significant difference in the trends of BGP, blood phosphorus and

收稿日期: 2020-05-04

blood calcium levels between the two groups ($P > 0.05$). The incidence of osteoporosis in the experimental group was 12.00%, 29.33% and 41.33% at 3, 6 and 9 months, respectively, lower than that in the control group (20.00%, 45.33% and 54.66%) ($P < 0.05$). **Conclusion** The application of clozapine in patients with schizophrenia is less sensitive to the occurrence of bone mineral density, prolactin secretion, osteoporosis and osteocalcin in the blood than risperidone. The use of this drug is worthy of clinical promotion.

Keywords: schizophrenia; clozapine; bone mineral density; osteoporosis

精神分裂症在精神科属较为常见的精神类疾病,为控制病情的发生、发展,患者需较长时间服用抗精神类药物^[1]。目前临床研究发现,精神分裂症患者长时间服用抗精神类药物可导致自身骨密度下降,严重者会发生骨质疏松症等。精神分裂症患者股骨颈骨折发生率较正常人群高出 2 ~ 5 倍,导致精神分裂患者的致残率及病死率升高^[2]。目前因服用抗精神类药物导致精神分裂症患者出现骨密度下降的具体机制尚不清楚,因此其治疗效果及临床预后均不理想。氯氮平是目前疗效比较显著,对患者自杀可起到一定抑制作用的一类非典型性抗精神分裂药物^[3]。本文对精神分裂症患者采用氯氮平药物治疗,并对其治疗效果及长时间服用后患者骨密度的变化情况进行研究,为氯氮平治疗精神分裂症提供一定的理论指导。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选取 2018 年 5 月—2019 年 5 月武汉市精神卫生中心确诊为精神分裂症的患者 150 例作为研究对象。根据数字表法并征得家属同意后将纳入者分为实验组

和对照组,每组 75 例。纳入者均经诊断后确认符合 DSM-5 诊断标准^[4]。150 例患者中男性 73 例,女性 77 例;年龄 13 ~ 63 岁,平均 (32.25 ± 11.12) 岁。两组患者一般资料比较,差异无统计学意义($P > 0.05$)。见表 1。

1.2 方法

对照组给予利培酮(西安杨森制药有限公司,规格:2 mg/片,生产批号:140156)口服;第 1 次服药剂量控制在 1 mg/d, 2 次/d,并同时观察患者服药后有无不良反应,若正常则将剂量增加至 3 mg/d, 2 次/d,直至剂量增加至 5 ~ 6 mg, 2 次/d。

实验组采给予氯氮平片(广东彼迪药业有限公司,规格:25 mg/片,生产批号:040258)口服;第 1 次服药剂量控制在 50 mg/d, 2 ~ 3 次/d;治疗 2 周后若患者无不良反应增加至 200 ~ 400 mg/d, 2 ~ 3 次/d。根据病情严重程度给予苯二氮卓类药品来改善患者睡眠或激越症状。

1.3 评价指标及方法

使用骨密度仪[品源博联医疗设备(上海)有限

表 1 两组患者一般资料的比较 ($n = 75$)

组别	男/女/例	年龄/(岁, $\bar{x} \pm s$)	病程/(年, $\bar{x} \pm s$)	婚姻/例				教育/例				
				已婚	未婚	离异	丧偶	大学及以上	高中/中专	初中	小学	文盲
实验组	36/39	32.4 ± 13.45	11.51 ± 8.24	42	14	12	7	12	31	15	12	5
对照组	37/38	36.06 ± 11.72	14.36 ± 11.21	39	15	11	10	10	33	12	14	6
χ^2/t 值	1.274	1.352	5.231		2.501				4.118			
P 值	0.297	0.268	0.346		0.701				0.432			

组别	职业/例				分型/例				
	就业	学生	农民	无业	偏执型	青春型	紧张型	单纯型	未定型
实验组	33	10	22	10	29	19	20	5	2
对照组	31	12	20	12	23	21	18	5	6
χ^2/t 值			3.109				4.092		
P 值			0.420				0.443		

公司]对两组患者基线时及药物使用后的第 3 个月、6 个月及 9 个月时测定患者正位第 1 ~ 4 腰椎骨位置的骨密度情况,当睾酮 < -2.5 SD 时认为患者已出现骨质疏松症状,对发生骨质疏松症患者的例数进行统计。血液生化指标包括骨钙素、血磷及血钙,采用放射免疫方法进行检测。

1.4 统计学方法

数据分析采用 SPSS 18.0 统计软件。计量资料以均数 \pm 标准差 ($\bar{x} \pm s$) 表示,比较用 t 检验或重复测量设计的方差分析;计数资料以例 (%) 表示,比较用 χ^2 检验, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组患者骨密度、睾酮及泌乳素的变化

实验组骨密度、睾酮及泌乳素基线时分别为 (1.03 ± 0.24) g/cm²、 (-2.31 ± 0.31) ng/ml、 (352.14 ± 91.63) μ g/L,与对照组基线时 (1.08 ± 0.26) g/cm²、 (-2.32 ± 0.32) ng/ml、 (355.26 ± 92.65) μ g/L 比较,差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。两组治疗后 3 个月、6 个月及 9 个月时骨密度、睾酮及泌乳素比较,经重复测量设计的方差分析,结果:①不同时间点的骨密度、睾酮及泌乳素有差异 ($F = 6.187$ 、 7.617 和 12.154 , $P = 0.029$ 、 0.025 和 0.000);②两组骨密度和睾酮无差异 ($F = 5.318$ 和 6.127 , $P = 0.071$ 和 0.053),泌乳素有差异 ($F = 10.102$, $P = 0.006$);③两组骨密度、睾酮及泌乳素变化趋势无差异 ($F = 0.426$ 、 0.914 和 0.838 , $P = 1.000$ 、 0.653 和 1.000)。见表 2。

2.2 两组患者骨质疏松症发生情况

基线时对照组与实验组均未发生骨质疏松症,差异无统计学意义 ($P > 0.05$);两组治疗 3 个月、6 个

月及 9 个月时骨质疏松症发生率比较,差异有统计学意义 ($P < 0.05$),实验组低于对照组。见表 3。

2.3 两组患者骨钙素、血磷及血钙的变化情况

实验组骨钙素、血磷及血钙基线时分别为 (7.59 ± 1.35) ng/ml、 (4.24 ± 1.24) mmol/L、 (2.51 ± 0.62) mmol/L,与对照组基线时 (7.52 ± 1.28) ng/ml、 (4.27 ± 1.26) mmol/L、 (2.52 ± 0.59) mmol/L 比较,差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。两组治疗后 3 个月、6 个月及 9 个月时骨钙素、血磷和血钙比较,经重复测量设计的方差分析,结果:①不同时间点的骨钙素、血磷和血钙水平有差异 ($F = 4.480$ 、 9.185 和 5.421 , $P = 0.032$ 、 0.047 和 0.031);②两组比较骨钙素与血钙无差异 ($F = 7.849$ 和 7.539 , $P = 0.051$ 和 0.472),血磷有差异 ($F = 12.194$, $P = 0.036$);③两组骨钙素、血磷及血钙变化趋势无差异 ($F = 0.667$ 、 0.846 和 0.688 , $P = 1.000$ 、 0.661 和 0.486)。见表 4。

表 2 两组患者骨密度、睾酮及泌乳素的比较

($n = 75$, $\bar{x} \pm s$)

组别	骨密度 / (g/cm ²)	睾酮 / (ng/ml)	泌乳素 / (μ g/L)
实验组			
治疗 3 个月	0.98 \pm 0.2	-2.63 \pm 0.35	401.36 \pm 99.63
治疗 6 个月	0.93 \pm 0.17	-2.69 \pm 0.26	451.36 \pm 101.26
治疗 9 个月	0.88 \pm 0.15	-2.75 \pm 0.29	459.59 \pm 102.28
对照组			
治疗 3 个月	0.93 \pm 0.16	-2.69 \pm 0.35	462.38 \pm 101.29
治疗 6 个月	0.86 \pm 0.18	-2.99 \pm 0.32	529.13 \pm 111.26
治疗 9 个月	0.79 \pm 0.15	-3.05 \pm 0.35	680.59 \pm 36.93

表 3 两组患者骨质疏松症发生率的比较 [$n = 75$, 例 (%)]

组别	基线时	治疗 3 个月	治疗 6 个月	治疗 9 个月	χ^2 值	P 值
实验组	0 (0.00)	9 (12.00)	22 (29.33)	31 (41.33)	16.899	0.001
对照组	0 (0.00)	15 (20.00)	34 (45.33)	41 (54.66)	16.647	0.043
χ^2 值		5.012	4.645	5.316		
P 值		0.024	0.036	0.021		

表 4 两组患者骨钙素、血磷及血钙的比较

(n=75, $\bar{x} \pm s$)

组别	骨钙素 / (ng/ml)	血磷 / (mmol/L)	血钙 / (mmol/L)
实验组			
治疗 3 个月	4.51 ± 1.23	4.31 ± 0.96	2.57 ± 0.66
治疗 6 个月	4.41 ± 1.06	4.21 ± 1.15	2.62 ± 0.68
治疗 9 个月	4.29 ± 1.02	4.11 ± 1.12	2.65 ± 0.69
对照组			
治疗 3 个月	4.48 ± 1.05	3.93 ± 0.16	2.55 ± 0.65
治疗 6 个月	4.33 ± 1.16	3.82 ± 1.05	2.59 ± 0.66
治疗 9 个月	4.05 ± 1.26	3.81 ± 1.09	2.61 ± 0.71

3 讨论

骨质疏松症是由各种因素导致患者骨钙素、骨质量降低为基本特征的一种骨骼类疾病。因精神分裂症患者长时间处于封闭患者中,几乎无任何体力劳动和身体锻炼,且部分患者极度缺少阳光照射,加之有吸烟史、饮酒史、营养不良等问题,导致精神分裂症患者的日常生活不规律,因此精神分裂症患者发生骨质疏松症在较为常见,其临床治疗和预后是采用药物治疗精神分裂症亟待解决的问题^[5-6]。研究发现,长时间服用抗精神类药物会导致患者体内泌乳素急剧升高,进而降低钙离子、磷离子、维生素等影响成分的吸收能力,从而引发骨钙素遗失^[7-8]。

本文采用利培酮与氯氮平 2 种药物对精神分裂症进行治疗,观察 2 种药物对骨质疏松症的影响,分析结果证明,长时间应用氯氮平治疗精神分裂症患者骨钙素及骨质疏松症的发生影响较利培酮小,其可能与 2 种药物的药理存在差异有关。氯氮平属于一种具有多种类型受体拮抗抑制精神异常的药物,对精神分裂症的阴性症状及难治性精神分裂的治疗效果较好,可有效治疗患者懒散无精神的临床症状。有研究发现,采用氯氮平片药物治疗过程中患者锥体外系异常反应发生率较低,因此氯氮平片可有效减缓精神分裂症患者骨钙素的下降速度^[9]。有研究发现,精神分裂症患者体内泌乳素升高是引发骨质疏松症的主要危险因素,而使用利培酮药物可促进患者体内泌乳素的分泌,服用氯氮平后对机体泌乳素的分泌量没有太大影响^[10]。有研究表明,服用氯氮平后泌乳素败血症的发生率 <40%,而使用利培酮药物的患者泌乳素败血症

发生率 <70%^[11]。本研究发现,服用氯氮平药物后,患者体内骨钙素、血磷及血钙较对照组升高,其体内这些营养成分的浓度也是导致骨钙素下降程度的关键因素,证实使用氯氮平还可促进某些营养物质的吸收。

综上所述,氯氮平对精神分裂患者的骨钙素、睾酮、泌乳素分泌量及骨质疏松症状的影响明显小于利培酮。氯氮平片可有效提高患者临床预后,值得临床推广应用。

参 考 文 献:

- [1] 王勇. 奥氮平合用丙戊酸镁缓释片治疗精神分裂症疗效分析 [J]. 中华全科医学, 2013, 11(5): 730-749.
- [2] 梁英, 于欣, 王秀梅. 长期抗精神病药治疗男性精神分裂症骨密度下降与泌乳素升高的相关性研究 [J]. 中国新药杂志, 2013, 22(22): 2660-2661
- [3] 于凤玲, 梁英, 刘红燕. 不同第二代抗精神病药对精神分裂症骨密度影响的 2 年随访研究 [J]. 中国医药导报, 2014, 11(20): 52-58.
- [4] 师乐, 李素霞, 邓佳慧, 等. 《精神障碍诊断与统计手册》第 5 版中谱系障碍的变化 [J]. 中国神经精神疾病杂志, 2015, 21(4): 253-256.
- [5] 陈勤, 杨栋, 邓丽俐, 等. 抗精神病药物对精神分裂症患者血清泌乳素影响的研究 [J]. 精神医学杂志, 2017, 30(5): 340-342.
- [6] NIKOLI T, PETRONIJEVI M, SOPTA J, et al. Haloperidol affects bones while clozapine alters metabolic parameters - sex specific effects in rats perinatally treated with phencyclidine [J]. BMC Pharmacology and Toxicology, 2017, 18(1): 65.
- [7] 蒋东, 曹小莉, 杜向农, 等. 氯氮平和利培酮对精神分裂症患者血清性激素的影响 [J]. 临床医学研究与实践, 2018, 3(14): 18-19.
- [8] 洪宝建, 梁丽娟, 李忠浩, 等. 代谢综合征老年男性患者骨代谢物和骨密度的关系研究 [J]. 中华全科医学, 2014, 12(5): 723-724.
- [9] KUNIMATSU T, KIMURA J, FUNABASHI H, et al. The antipsychotics haloperidol and chlorpromazine increase bone metabolism and induce osteopenia in female rats [J]. Regul Toxicol Pharmacol, 2010, 58(3): 360-368.
- [10] 陈勤, 杨栋, 邓丽俐, 等. 抗精神病药物对精神分裂症患者血清泌乳素影响的研究 [J]. 精神医学杂志, 2017, 30(5): 340-342.
- [11] LI X Y, CHEN H, CHEN X L, et al. Case-control study of changes in bone mineral density in drug-naïve patients in the first-episode of schizophrenia during the first year of treatment with risperidone [J]. Shanghai Archives of Psychiatry, 2011, 23(5): 278-282.

(张西倩 编辑)

本文引用格式: 王朔, 江涛, 余燕萍. 氯氮平对精神分裂症患者骨密度、睾酮、泌乳素及骨质疏松的影响 [J]. 中国现代医学杂志, 2020, 30(19): 78-81.