

临床常用抗精神病药物对白细胞影响的对照研究

陈颖 武景霞 李志琴 杨紫维

昆明市精神病院 云南昆明 650101

摘要：目的：探讨临床运用非典型抗精神病药治疗对精神分裂症患者的白细胞的影响，为临床医生用药提供参考。方法：选取我院2019年至今住院的精神分裂症患者700人，其中符合精神分裂症诊断，病程至少一年，且口服利培酮、阿立哌唑、喹硫平及氯氮平、奥氮平治疗时间在一年以上的患者共有516例，男性310例，女性206例，年龄在20岁-78岁之间。排除治疗前本身存在血液系统或免疫系统疾病的患者，排除合并使用影响血细胞的其它药物的患者。治疗期间每月定期空腹抽取外周静脉血4ml，使用全自动血液分析仪，仪器远离电磁干扰源及热源的安装环境，室内温度控制在15-25℃，定期由化验室工作人员及技术人员进行校正和质控，严格使用EDTA-K2抗凝静脉血，抽血后及时送检。所有数据利用SPSS22.0软件对患者相关资料进行整理、统计。结果：服用非典型抗精神病药物致白细胞减少最多的为奥氮平（14例）、其次为利培酮（11例）、阿立哌唑（8例）、喹硫平（2例），最少的为氯氮平（1例）。白细胞减少发生率：奥氮平20.59%、利培酮8.33%，阿立哌唑7.08%，喹硫平1.56%，氯氮平1.33%。结论：精神科临床医生在使用抗精神病药物治疗前，应根据患者躯体情况及血常规化验结果，关注除氯氮平以外的其他几种药物对白细胞的影响，实施个体化用药原则，确保用药安全。

关键词：非典型抗精神病药物；药物副反应；精神分裂症；白细胞减少

精神分裂症是精神病学中的一种常见慢性病，发病率逐年上升，致残率高达58.91%，且卫生资源占用也比较高，其伤残调整寿命年（DALY）为每1000人损失4.226年，占总疾病负担的2.6%^[1]。目前有研究发现，精神分裂症与机体免疫系统有关系^[2]。白细胞是人体免疫系统的重要组成部分，机体大部分的非特异性免疫和全部的特性性免疫均需依靠它来完成，它能识别、消除外来物质，通过与外来物质作用产生抗体参与机体的免疫反应，从而达到保护机体的作用。精神分裂症患者的白细胞减少会降低机体的防御能力，增加躯体疾病风险，加重患者的疾病负担。

药物治疗是精神分裂症的基础且经典的治疗手段。目前，非典型抗精神病药物已成为精神分裂症治疗的一线选择药物，其药物副反应成为临床加以关注的热点问题。据马敏康等人的相关研究提示，非典型抗精神病药物副反应中只有奥氮平提及血液系统损害位居第二位，其余7种非典型抗精神病药所致的副反应前三位均未提及血液系统损害^[3]。另外一项研究提示，在使用抗精神病药物前后，患者的血常规指标会发生明显变化，主要体现在白细胞、红细胞、血红蛋白及血小板计数上，其计数明显低于使用抗精神病药物前^[4]。非典型抗精神病药对血液系统的影响大多集中白细胞的分

类计数上^[5]。在非典型抗精神病药物的实际运用中，我们发现不少病例存在白细胞的减少，这一类患者的抵抗力明显不如其它患者，且精神症状的改善不如白细胞正常者，综合康复情况及预后不如白细胞正常者。为进一步减少不必要的医疗资源的浪费，进一步优化精神分裂症的治疗，从而提高患者治疗依从性，提高患者生存质量。本文选用5种我院常用的非典型抗精神病药物精神分裂症的治疗中对白细胞的影响进行对比研究。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选取我院2020年入院至今仍在住院的516例精神分裂症患者作为研究对象，其中男性患者310例，女性患者206例，年龄在20岁-78岁之间，入院时BPRS评分均在56-65分之间，大多以阳性症状为主，按服用药物种类不同将其分为5组，分别为：奥氮平治疗组，共68人，药物剂量在每天5毫克-20毫克；利培酮治疗组，共132人，药物剂量在2mg/d-6mg/d；阿立哌唑片治疗组，共113人，药物剂量在每天10毫克-30毫克；喹硫平治疗组，共128人，药物剂量在100mg/d-750mg/d；氯氮平治疗组，共75人，药物剂量在50mg/d-350mg/d。

1.2 选取标准：

1.2.1 纳入标准

(1) 符合 ICD-10 精神与行为障碍分类中精神分裂症的临床描述与诊断要点；(2) 服用利培酮、阿立哌唑、喹硫平、氯氮平、奥氮平一年以上，用以上 5 种药物前，所有患者血常规提示白细胞均正常；(3) 年龄在 20 岁 -78 岁之间；(4) 知晓本研究，自愿参与并能签署知情同意书。

1.2.2 排除标准

(1) 合并有躯体疾病，尤其是血液系统及免疫系统疾病者；(2) 服用影响血细胞的其它药物者，如磺胺制剂、解热镇痛药等；(3) 合并有酒精等精神活性物质使用者及其他依据 ICD-10 精神与行为障碍分类临床描述与诊断要点不符合精神分裂症的其它诊断者；(4) 不愿参与该研究者及不合作者；5、联合用药的患者。

1.3 方法

患者在单用以上 5 种抗精神病药物期间，每月定期于清晨空腹抽取外周静脉血 4ml，女性避开月经期，严格使用 EDTA-K2 抗凝静脉血，抽血后立即轻轻颠倒混匀，防止血小板聚集，及时送检。使用全自动血细胞分析仪，仪器远离电磁干扰源及热源的安装环境，室内温度控制在 15-25℃，定期由化验室工作人员及技术人员进行校正和质控，保证仪器处于正常工作状态。

1.4 观察指标

观察 5 个治疗组每月白细胞水平的变化。白细胞检测标准：白细胞数值低于 $4.0 \times 10^9/L$ ，说明患者白细胞减少；中性粒细胞绝对值在 $1.5 \times 10^9/L$ ，说明患者有粒细胞减少；中性粒细胞值在 $0.5 \times 10^9/L$ ，说明患者存有粒细胞缺乏症。

1.5 统计学方法

利用 SPSS22.0 软件对患者相关资料进行整理、统计，用 t、x² 检验对资料进行检验，P < 0.05 为差异有统计学意义。

2 结果

表 1 各种抗精神病药服药情况与白细胞下降情况统计表

药物名称	服用人数 (比例)	白细胞下降病例数 (比例)	BPRS 减分率 (疗效)
奥氮平	68 (13.18)	14 (20.59)	有效
利培酮	132 (25.58)	11 (8.33)	有效
阿立哌唑片	113 (21.90)	8 (7.08)	有效
喹硫平	128 (24.81)	2 (1.56)	有效
氯氮平	75 (14.53)	1 (1.33)	有效

表 2 各种抗精神病药对白细胞影响程度及升白效果统计表

药物名称	白细胞下降范围	病例数	是否出现粒细胞减少或缺乏	病例数	升白治疗效果
奥氮平	$2.0-3.5 \times 10^9/L$ $<2.0 \times 10^9/L$	14 0	是	1 (减少)	一般
利培酮	$2.0-3.5 \times 10^9/L$ $<2.0 \times 10^9/L$	11 0	否		好
阿立哌唑片	$2.0-3.5 \times 10^9/L$ $<2.0 \times 10^9/L$	8 0	是	1 (减少)	好
喹硫平	$2.0-3.5 \times 10^9/L$ $<2.0 \times 10^9/L$	2 0	否		好
氯氮平	$2.0-3.5 \times 10^9/L$ $<2.0 \times 10^9/L$	1 0	否		一般

从表 1 可以看出服用奥氮平、利培酮、阿立哌唑、喹硫平与氯氮平治疗的患者中，在改善患者阳性症状方面五者均为有效，差异无统计学意义，出现白细胞计数减少的情况为：奥氮平 14 例，占比 20.59%，利培酮 11 例，占比 8.33%，阿立哌唑片 8 例，占比 7.08%，喹硫平 2 例，占比 1.56%。氯氮平 1 例，占比 1.33%。

从表 2 可以看出临床上运用奥氮平、利培酮、阿立哌唑、喹硫平与氯氮平出现白细胞下降范围均在 $2.0-3.5 \times 10^9/L$ ，予升白药物治疗后一般均能改善。其中，奥氮平和阿立哌唑各出现 1 例粒细胞减少，氯氮平虽未出现粒细胞数的改变，但其和奥氮平导致的白细胞减少升白效果一般，敏感性低于利培酮、喹硫平和阿立哌唑。

3 讨论

精神分裂症是一组原因未明的重性精神病，目前没有明确的发病机制，多起病于青壮年，具有感知、思维、情感、意志行为等多方面的异常，该病临床治愈率不高，具有高复发率、高致残率、高死亡率的“三高”特点，医疗卫生资源消耗较大。目前临床上常将非典型抗精神病药物作为精神分裂症首选药而广泛使用，其对血液系统的影响更多集中在对白细胞的影响上^[5]。白细胞是人体免疫力的守护卫士，白细胞减少症指在各种理化因素作用下，人体外周血白细胞绝对值计数 $<4.0 \times 10^9/L$ ，若出现白细胞减少，轻者患者没有太多不适主诉，重者（粒细胞缺乏）则出现严重感染，甚至有发生败血症或脓毒血症而威胁机体生命安全的危险。在精神科临床诊疗过程中，临床医生关注的药物副反应更多集中在肝胆系统（肝功能不全）、神经系统（过度镇静、锥体外系副反应）、内分泌系统（血糖血脂的异常及代谢综合征），而忽视了对血液系统中对于白细胞的影响，导致患者反复出现感染等并发症，大大地增加了治疗风险和住院成本。

氯氮平为最早出现的非典型抗精神病药物,可用于治疗精神病阳性症状和阴性症状,适用于难治性精神分裂症的治疗。其通过阻滞脑内5-羟色胺2A受体和多巴胺受体而发挥药理作用。它曾在最早的临床实验中出现多例粒细胞缺乏相关严重的感染所致死亡的病例,因此,氯氮平对白细胞的影响一直被任何一位临床医师谨记于心。其说明书警告,在氯氮平治疗的全过程中,粒细胞缺乏症的风险为高风险,其机制目前尚不清楚,相关研究显示,氯氮平所致的血液系统不良事件男性发生率远高于女性^[5]。对氯氮平致粒细胞减少的机制的猜测较多,集中的机制认为氯氮平通过白细胞代谢,生成了毒性物质,再通过直接或者免疫介导引起粒细胞缺乏。为减少粒细胞缺乏症的发生,要求用药的前6个月内每周检测白细胞计数,若正常,后续半年内每2周检测白细胞计数1次,如若白细胞计数在正常范围,以后可每4周检测一次即可。因为其对对粒细胞的影响,常常限制了临床使用率,因此常用于二线用药选择。奥氮平、阿立哌唑、利培酮和喹硫平对白细胞均有不同程度影响。探讨以上5种非典型抗精神病药物对白细胞的影响,对临床医师的临床用药选择有很好的指导作用。

奥氮平,其药理机制为可能是通过拮抗5-羟色胺2和多巴胺而发挥抗精神病药物治疗作用,用于成人的说明书中有提到:最常见的不良反应有白细胞减少、中性粒细胞减少。阿立哌唑提示常见血液系统副反应有白细胞减少(包括中性粒细胞减少),利培酮说明书明确提示:有轻度中性粒细胞和/或血小板计数下降的个例报道。喹硫平、氯氮平属于多受体作用的药物,喹硫平说明书提示患者使用后出现白细胞或中性粒细胞下降的概率为1%-10%(常见);关于利培酮、喹硫平、奥氮平、阿立哌唑对白细胞的影响的机制尚不清楚。

在本项研究中,奥氮平、氯氮平、利培酮、阿立哌唑、喹硫平5种非典型抗精神病药对于白细胞的影响中,以奥氮

平最为多见,与马敏康等^[3]的研究结果一致,除外氯氮平,其它3种药物的对白细胞的影响也应受到临床医师的关注。故临床用药的过程中,我们需要更加关注除氯氮平外的其他4种非典型抗精神病药物对白细胞的影响,在药物选择前应注重询问血液系统家族史、既往用药情况等为患者制定个体化的治疗方案,应定期复查血常规了解其白细胞的变化,出现白细胞减少,应立即给予处理,必要时停药。

本研究的不足之处在于因样本量均为我院住院患者,各治疗组样本量参差不齐,另外,氯氮平做为二线用药,常用于难治性精神分裂症,故本项研究中氯氮平使用率较其它4种药物低,但本研究与既往利培酮与氯氮平对白细胞影响的研究结果相符^[6]。

参考文献:

- [1] 沈渔邨. 精神病学(第5版)[J]. 治疗,2015(5):3.
- [2] 张少丽,董继承,缪竞诚. 精神分裂症和免疫系统之间关系的研究概述[J]. 精神医学杂志,2009,22(3):237-240.
- [3] 马敏康,吕小琴,耿梦纯. 8种不同非典型抗精神病药严重不良反应对比研究[J]. 中国药物警戒,2020,17(05):290-295.
- [4] 季娴,吴亚娟,朱云凤. 精神病患者血常规参数的临床探讨[J]. 系统医学,2022,7(08):56-58.
- [5] 王凤玲,王新茗,黄玲,等. 非典型抗精神病药物血液系统不良事件信号挖掘和数据分析[J]. 药物评价研究,2023,46(01):131-138.
- [6] 侯成业,赵悦,陈智敏,温乃义,侯书琦,梁英. 利培酮和氯氮平治疗精神分裂症对白细胞影响的对照研究[J]. 医药导报,2015,34(1):17-18.

作者简介:

陈颖(1987—10—12),女,汉族,云南楚雄人,本科学历,昆明市精神病院,主治医师,精神卫生专业