

· 临床研究 ·

doi:10.3969/j.issn.1006-4931.2019.14.023

## 阿立哌唑与帕利哌酮治疗孤独症伴精神发育迟滞疗效比较\*

冉曼利, 王敏建<sup>△</sup>, 王大开

(重庆市精神卫生中心精神科, 重庆 401147)

**摘要:**目的 比较阿立哌唑与帕利哌酮治疗孤独症伴精神发育迟滞的临床疗效及安全性。方法 选取医院门诊及重庆市儿童福利院2018年7月至2018年12月收治的孤独症伴精神发育迟滞患儿42例,按随机数字表法分为阿立哌唑组和帕利哌酮组,各21例。两组患儿口服相应药物,均持续治疗12周。结果 与治疗前比较,两组患儿治疗2周及12周后阳性与阴性症状量表(PANSS)总分、阴性症状积分、阳性症状积分、基本病理评分显著降低( $P < 0.05$ ),且治疗2周后,阿立哌唑组患儿阳性症状积分、锥体外系副作用量表(RSESE)评分均显著低于帕利哌酮组( $P < 0.05$ );阿立哌唑组与帕利哌酮组总有效率及不良反应发生率相当(85.71%比80.95%,23.81%比28.57%, $P > 0.05$ );阿立哌唑组患儿治疗前后催乳素水平无显著差异( $P > 0.05$ ),帕利哌酮组患儿治疗后催乳素水平显著升高( $P < 0.05$ )。结论 阿立哌唑治疗孤独症伴精神发育迟滞的疗效与帕利哌酮相当,对催乳素影响较小,且不增加不良反应。

**关键词:**阿立哌唑;帕利哌酮;孤独症;精神发育迟滞;催乳素

中图分类号:R969.4;R971\*.4

文献标识码:A

文章编号:1006-4931(2019)14-0066-03

### Efficacy of Aripiprazole or Paliperidone in the Treatment of Autism with Mental Retardation: A Comparative Study

RAN Manli, WANG Minjian, WANG Dakai

(Department of Psychiatry, Chongqing Mental Health Center, Chongqing, China 401147)

**Abstract: Objective** To compare the clinical efficacy and safety of aripiprazole or paliperidone in the treatment of autism with mental retardation. **Methods** Totally 42 autistic patients with mental retardation admitted to outpatient department in our hospital and Chongqing Children's Welfare Institute from July 2018 to December 2018 were selected and divided into the aripiprazole group and the paliperidone group by the random number table method, 21 cases in each group. The children patients in the two groups were treated with corresponding drugs orally for 12 weeks. **Results** Compared with those before treatment, the total score of Positive and Negative Syndrome Scale (PANSS), score of negative syndrome scale, score of positive syndrome scale and score of basic pathology in the two groups were significantly decreased ( $P < 0.05$ ) after 2, 12 weeks of treatment. The score of positive syndrome scale and Rating Scale for Extrapyrimal Side Effects (RSESE) in the aripiprazole group were significantly lower than those in the paliperidone group after 2 weeks of treatment. The total effective rate and incidence of adverse reactions in the aripiprazole group were similar to those of the paliperidone group (85.71% vs. 80.95%, 23.81% vs. 28.57%,  $P > 0.05$ ). There was no significant difference in the level of prolactin before and after treatment in the aripiprazole group ( $P > 0.05$ ), while the level of prolactin in the paliperidone group were significantly increased after treatment ( $P < 0.05$ ). **Conclusion** Aripiprazole has the same efficacy as paliperidone in the treatment of patients with autism and mental retardation. However, aripiprazole has little effect on prolactin without increasing the adverse reactions.

**Key words:** aripiprazole; paliperidone; autism; mental retardation; prolactin

\*基金项目:重庆市科学技术委员会科技计划项目[cstc2018jcsx-msybX0189]。

第一作者:冉曼利,女,在读硕士研究生,主治医师,研究方向为儿童青少年精神医学,(电子信箱)158769091@qq.com。

<sup>△</sup>通信作者:王敏建,男,博士研究生,副主任医师,研究方向为儿童精神医学,(电子信箱)wmjdoctor@126.com。

[6] 李纳新. 三七总皂苷联合尼莫地平对多发性脑梗死痴呆患者认知能力、日常生活活动能力的影响[J]. 中国实用神经疾病杂志,2014,17(14):95-97.  
[7] 王亚冰,焦力群,王亚东,等. 北京市三甲医院急性脑血管病患者发病至治疗延误的时间分布[J]. 中国神经精神疾病杂志,2009,35(1):22-25.  
[8] 北京神经病学学会学术沙龙脑血管病协作组. 2 270例卒中患者延误诊治时间的因素分析[J]. 中国脑血管病杂志,2005,2(2):62-64.  
[9] LANSBERG MG, SCHROOTEN M, BLUHMKI E, et al. Treatment time-specific number needed to treat estimates for tissue plasminogen activator therapy in acute stroke based on shifts over the

entire range of the modified Rankin Scale[J]. Stroke, 2009, 40(6): 2079-2084.

[10] MERETOJA A, STRBIAN D, MUSTANOJA S, et al. Reducing in-hospital delay to 20 minutes in stroke thrombolysis[J]. Neurology, 2012, 79(4):306-313.

[11] MERETOJA A, WEIR L, UGALDE M, et al. Helsinki model cut stroke thrombolysis delays to 25 minutes in Melbourne in only 4 months[J]. Neurology, 2013, 81(12):1071-1076.

[12] FORD A L, WILLIAMS JA, SPENCER M, et al. Reducing door-to-needle times using Toyota lean manufacturing principles and value stream analysis[J]. Stroke, 2012, 43(12):3395-3398.

(收稿日期:2018-12-19)

孤独症属神经发育性障碍,目前具体病因不明,环境因素与遗传因素共同影响其发病<sup>[1]</sup>。精神发育迟滞是最常见的儿童孤独症共患病,约75%的孤独症患者伴有精神发育迟滞,原因在于2种障碍均与脑器质性因素有关<sup>[2]</sup>。2种障碍共病的诊治一直是精神科临床的难点。帕利哌酮又名9-羟利培酮,主要通过阻断5-羟色胺2A(5-HT<sub>2A</sub>)受体和多巴胺(DA)<sub>D<sub>2</sub></sub>受体发挥抗精神病作用,在美国和中国已被批准用于青少年(12~17岁)精神分裂症的治疗<sup>[3]</sup>。但帕利哌酮可引起血清催乳素水平升高,高催乳素血症可导致相关不良反应,如月经紊乱、闭经、溢乳、男性乳房胀痛等<sup>[4]</sup>。阿立哌唑于2002年经美国批准上市,2007年批准增加青少年(13~17岁)精神分裂症的适应证<sup>[5]</sup>。国内研究表明,帕利哌酮治疗孤独症疗效与阿立哌唑相当<sup>[6]</sup>,但对于两药治疗孤独症伴精神发育迟滞疗效及安全性的相关报道较少,本研究对此进行了临床对照观察。现报道如下。

## 1 资料与方法

### 1.1 一般资料

纳入标准:首次诊治;年龄13~18岁,性别不限;符合《国际疾病分类手册第10版》(ICD-10)中诊断标准,经医院三级医师查房确诊<sup>[1]</sup>;有自语、自笑、攻击、自伤等精神病性症状,治疗前阳性和阴性症状量表(PANSS)总分不低于60分。本研究经医院医学伦理委员会批准,患者及其法定监护人签署知情同意书,并将帕利哌酮和阿立哌唑经原国家食品药品监督管理局(CFDA)及美国食品药品监督管理局(FDA)批准的药品说明书进行备案。

排除标准:严重躯体疾病,如肝、肾疾病,内分泌、免疫系统及神经系统疾病;对拟用药物及辅料过敏或高过敏。

退出标准:治疗中出现病情恶化或严重并发症;严重药品不良事件;受试者或其监护人撤销知情同意书。

病例选择与分组:选取医院门诊及重庆市儿童福利院2018年7月至2018年12月收治的首诊孤独症伴精神发育迟滞患儿42例。按随机数字表法分为阿立哌唑组(A组)和帕利哌酮组(B组),各21例。两组患儿一般资料比较,差异无统计学意义( $P > 0.05$ ),具有可比性。详见表1。

表1 两组患儿一般资料比较( $n=21$ )

组别	性别 (男/女,例)	年龄 ( $\bar{X} \pm s$ ,岁)	病程 ( $\bar{X} \pm s$ ,月)	文化程度(例)			严重程度(例)		
				小学	初中	高中	轻度	中度	重度
A组	12/9	15.38±1.77	16.52±4.19	15	4	2	10	6	5
B组	11/10	15.57±1.72	16.82±3.83	16	4	1	12	7	2
$\chi^2/t$ 值	1.343	3.587	8.112	2.820			5.672		
$P$ 值	0.246	0.081	0.208	0.244			0.059		

### 1.2 方法

A组患儿口服阿立哌唑片(浙江大冢制药有限公司,国药准字H20061304,规格为每片5mg),初始剂量

为每天5mg,早餐后温开水送服,根据疗效及患儿耐受情况,在2周内逐渐增加至每天10~20mg。B组患儿口服帕利哌酮缓释片(西安杨森制药有限公司,国药准字J20170010,规格为每片3mg),初始剂量3mg,早餐后温开水送服,根据疗效及患儿耐受情况,通常2周内可加至每天6mg,推荐以每天3mg的幅度增加剂量,最大治疗剂量不超过每天9mg。两组均持续治疗12周。研究期间,禁止使用其他抗精神病药、抗抑郁药、心境稳定剂及电休克治疗等。

### 1.3 观察指标与疗效判定标准

疗效判定标准:采用PANSS评定精神症状,以PANSS总分的减分率[(治疗前得分-治疗后得分)/(治疗前得分-30)×100%]评估疗效,第12周PANSS减分率达到50%定义为有效,反之为无效<sup>[7]</sup>。

锥体外系副反应:采用锥体外系症状量表(RSESE)评价共10个项目,各项采用5级评分(0,1,2,3,4分),总分值越高则锥体外系副反应越严重<sup>[8]</sup>。

不良事件:采用副反应量表(TESS)中的“严重度”维度全面评价<sup>[9]</sup>。各项采用5级评分(0,1,2,3,4分),总分越高则不良事件越严重。

血清催乳素水平:于治疗前及治疗后2,12周检测。

### 1.4 统计学处理

采用SPSS 17.0统计学软件分析。计数资料以率(%)表示,行 $\chi^2$ 检验;计量资料以 $\bar{X} \pm s$ 表示,行 $t$ 检验。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

## 2 结果

结果见表2至表5。A组有效率为85.71%(18/21),与B组的80.95%(17/21)相当( $\chi^2=0.8123$ ,  $P=0.3674 > 0.05$ )。

## 3 讨论

孤独症伴精神发育迟滞的发病机制涉及多种综合征和神经系统疾病,如脆性X综合征、21三体综合征、结节性硬化症<sup>[2,10]</sup>。患者发病年龄一般小于18岁,生活

表2 两组PANSS总分及阴性症状评分比较( $\bar{X} \pm s$ ,分, $n=21$ )

组别	治疗前		治疗2周后		治疗12周后	
	PANSS总分	阴性症状积分	PANSS总分	阴性症状积分	PANSS总分	阴性症状积分
A组	93.56±12.28	22.53±6.27	67.73±9.81*	21.39±5.72*	58.21±11.85*	15.04±6.46*
B组	92.54±12.42	22.16±6.24	67.72±9.76*	21.41±5.84*	60.28±12.04*	17.64±5.27*

注:与本组治疗前比较,\* $P < 0.05$ 。

表3 两组基本病理评分及阳性症状评分比较( $\bar{X} \pm s$ ,分, $n=21$ )

组别	治疗前		治疗2周后		治疗12周后	
	基本病理评分	阳性症状积分	基本病理评分	阳性症状积分	基本病理评分	阳性症状积分
A组	37.54±8.27	26.94±6.16	30.45±7.81*	15.36±4.28*	24.14±5.85*	12.75±3.87*
B组	37.85±8.17	22.16±6.24	30.42±9.46*	18.56±5.14**	24.75±5.04*	12.79±4.28*

注:与本组治疗前比较,\* $P < 0.05$ ;与A组比较,\*\* $P < 0.05$ 。

表4 两组患儿催乳素水平及RSESE评分比较( $\bar{X} \pm s, n=21$ )

组别	治疗前		治疗2周后		治疗12周后	
	PRL(ng/mL)	RSESE评分(分)	PRL(ng/mL)	RSESE评分(分)	PRL(ng/mL)	RSESE评分(分)
A组	15.56±3.06	24.45±8.76	15.45±3.81	17.36±8.72*	15.95±2.34	10.14±8.17*
B组	14.84±2.74	24.36±8.74	70.41±13.38**	17.94±8.74*	73.84±14.86**	10.69±8.18*

注:PRL为催乳素,RSESE为锥体外系症状量表。

表5 两组患儿不良反应发生情况比较[例(%), n=21]

组别	静坐不能	嗜睡	体质量增加	头痛	合计
A组	1(4.76)	1(4.76)	1(4.76)	2(4.76)	5(23.81)
B组	1(4.76)	2(9.52)	2(9.52)	1(4.76)	6(28.57)*

注:与A组比较, $\chi^2=0.5860, *P=0.4439>0.05$ 。

自理能力低下,有严重的社交功能障碍,可伴随冲动行为,具有攻击性,对其家庭及社会造成很大的经济负担。正因为该病病因复杂,且部分轻度患者成年后社会适应能力可能较好,具备一定劳动能力,故治疗中应考虑个体化因素,尽量选择对其家庭生活影响较小的药物。

本研究结果显示,治疗2周时A组患儿的阳性症状积分下降趋势明显大于B组( $P<0.05$ ),两组患儿的PANSS总分和阴性症状积分、基本病理评分各时间点比较均无显著差异,说明阿立哌唑用于孤独症伴精神发育迟滞患儿急性期治疗时比帕利哌酮起效更快,但总疗效与帕利哌酮相当。应用帕利哌酮、阿立哌唑均会引起锥体外系反应、体质量增加、催乳素水平升高等不良反应。与B组比较,A组患儿催乳素水平升高、体质量增加等不良反应较少,说明阿立哌唑治疗孤独症伴精神发育迟滞患儿更有优势。

帕利哌酮缓释片是利培酮的主要代谢产物,通过拮抗D<sub>2</sub>受体、5-HT<sub>2A</sub>受体、 $\alpha$ 型肾上腺素能1( $\alpha_1$ )受体、 $\alpha$ 型肾上腺素能2( $\alpha_2$ )受体和组胺(H<sub>1</sub>)受体改善阳性症状、情感障碍、阴性症状等精神病性症状<sup>[11]</sup>。阿立哌唑为5-HT受体拮抗剂,可作用于人体脑干部位神经元终端突触后膜,通过发挥多巴胺受体部分激动剂的作用拮抗突触后膜D<sub>2</sub>受体形成,发挥多巴胺系统功能缓冲剂的作用,调节单胺类神经递质的分泌和表达作用<sup>[12]</sup>。精神病性症状患者由于D<sub>2</sub>受体功能亢进而丧失神经中枢调节情绪平衡的作用,使用阿立哌唑不会完全阻滞D<sub>2</sub>受体的激动作用,只在其过度表达时起一定阻滞作用,而在其表达水平过低时又起一定激动作用,其他抗精神病药物如利培酮、帕利哌酮会对D<sub>2</sub>受体起阻滞作用,进而会诱发高催乳素血症,相比之下,阿立哌唑的优势较明显。杨卫华<sup>[13]</sup>研究发现,阿立哌唑利用维持催乳素自身负反馈调节机制降低催乳素高的水平。李树敏等<sup>[14]</sup>研究发现,阿立哌唑可通过拮抗5-HT受体使其敏感性降低,进而抑制神经元摄取5-HT。于海等<sup>[15]</sup>的研究表明,阿立哌唑对有D<sub>2</sub>和5-HT受体均有亲和

力,其药理作用机制更有利于改善患者的精神病性症状,用其治疗可有效降低高催乳素血症造成的体质量增加、闭经、月经失调及催乳等。

综上所述,阿立哌唑治疗孤独症伴精神发育迟滞的疗效与帕利哌酮相当,对催乳素影响较小,且不增加不良反应。但该患儿异质性较大,本研究样本量较小,观察时间较短,需大样本研究来进一步验证其疗效。

#### 参考文献:

- [1] 李雪荣. 儿童精神医学[M]. 第2版. 长沙:湖南科学技术出版社, 2014:175-185.
- [2] 刘婧. 儿童孤独症共病研究进展[J]. 中国心理卫生杂志, 2004,18(8):569-570.
- [3] KIM SW, CHUNG YC, LEE YC, et al. Paliperidone ER versus risperidone for neurocognitive function in patients with schizophrenia: a randomized, open-label, controlled trial[J]. Int Clin Psychopharmacol, 2012,27(5):267-274.
- [4] SPINA E, CRUPI R. Safety and efficacy of paliperidone extended-release in acute and maintenance treatment of schizophrenia[J]. J Cent Nerv Syst Dis, 2011,3:27-41.
- [5] MANKOSKI R, STOCKTON G, MANOS G, et al. Aripiprazole treatment of irritability associated with autistic disorder and relationship between prior antipsychotic exposure, adverse events, and weight change[J]. J Child Adolesc Psychopharmacol, 2013, 23(8):572-576.
- [6] 李轶琛,马筠. 帕利哌酮与阿立哌唑治疗孤独症的疗效及安全性研究[J]. 中国新药杂志, 2016,25(16):1893-1894.
- [7] 司天梅,杨建中,舒良,等. 阳性和阴性症状量表(PANSS,中文版的信、效度研究[J]. 中国心理卫生杂志, 2004,18(1):45-47.
- [8] SIMPSON GM, LEEJH, ZOU BOK B, et al. A rating scale for tardive dyskinesia[J]. Psychopharmacology, 1979,64(2):171-179.
- [9] 张明园. 副反应量表[J]. 上海精神医学, 1984(2):77-80.
- [10] SAMARA MT, LEUCHT C, LEEFLANG MM, et al. Early improvement as a predictor of later response to antipsychotics in schizophrenia: a diagnostic test review[J]. Am J Psychiatry, 2015,172(7):617-629.
- [11] 魏晓云,胡俊. 帕利哌酮缓释片治疗精神分裂症30例[J]. 中国药业, 2013,22(5):64-65.
- [12] 程慧珍,任巧玲. 阿立哌唑联用小剂量氯氮平对慢性精神分裂症患者生活质量的影响[J]. 中国保健营养, 2016,26(25):361-362.
- [13] 杨卫华. 阿立哌唑联合音乐疗法治疗精神分裂症的疗效及对患者生活质量的影响[J]. 中华全科医学, 2016,14(2):261-263.
- [14] 李树敏,陈梓朗,张燕锋. 阿立哌唑与利培酮治疗精神分裂症的疗效观察[J]. 吉林医学, 2015,36(7):1282-1284.
- [15] 于海,李启斌,蒋志浩. 阿立哌唑口崩片与利培酮分散片治疗以阴性症状为主的男性精神分裂症对照研究[J]. 现代中西医结合杂志, 2015,24(29):3253-3255.

(收稿日期:2019-01-21)