

中图分类号: R969.4; R971⁺.41 文献标志码: A 文章编号: 1006-4931(2025)03-0101-04
doi:10.3969/j.issn.1006-4931.2025.03.024



利培酮致精神分裂症女性患者高泌乳素血症影响因素 及其预测价值分析*

杨杰, 李雅忠, 刘忠, 马建华, 魏丹

(河北省唐山市第五医院, 河北唐山 063000)

摘要:目的 探讨利培酮致精神分裂症女性患者高泌乳素血症的影响因素及其预测价值。方法 选取医院2021年1月至2023年6月收治的精神分裂症女性患者130例,根据患者规范服用利培酮6周复查时泌乳素的水平分为高泌乳素血症组(≥ 30 ng/mL, 72例)和泌乳素水平正常组(< 30 ng/mL, 58例),通过单因素及多因素 Logistic 回归分析筛选独立危险因素。基于回归分析法构建利培酮致精神分裂症女性患者高泌乳素血症的风险预测模型,并评估其预测价值。结果 两组患者的空腹血糖[OR = 0.225, 95%CI(0.072, 0.702), $P = 0.010$],利培酮血药浓度[OR = 1.234, 95%CI(1.036, 1.471), $P = 0.019$],血清多巴胺水平[OR = 0.604, 95%CI(0.455, 0.802), $P < 0.001$],阴性阳性症状量表(PANSS)评分[OR = 0.758, 95%CI(0.634, 0.906), $P = 0.002$]为利培酮致精神分裂症女性患者高泌乳素血症的独立危险因素。以此构建的风险预测模型的接受者操作特征曲线的曲线下面积(AUC)为0.992, 95%CI(0.987, 1.000),灵敏度和特异度分别为95.8%和98.3%,血清多巴胺水平的AUC最高(0.943)。结论 血清多巴胺水平对利培酮致精神分裂症女性患者高泌乳素血症有极高的预测价值,各独立影响因素构建的预测模型效果较好。

关键词:利培酮;精神分裂症;高泌乳素血症;血清多巴胺水平;预测价值

Influencing Factors and Predictive Value of Risperidone - Induced Hyperprolactinemia in Female Patients with Schizophrenia

YANG Jie, LI Yazhong, LIU Zhong, MA Jianhua, WEI Dan
(Tangshan Fifth Hospital, Tangshan, Hebei, China 063000)

Abstract: Objective To investigate the influencing factors and predictive value of risperidone - induced hyperprolactinemia in female patients with schizophrenia. **Methods** A total of 130 female patients with schizophrenia admitted to the hospital from January 2021 to June 2023 were selected. After standardized use of risperidone for six weeks, the patients were divided into the hyperprolactinemia group (≥ 30 ng / mL, 72 cases) and the normal prolactin group (< 30 ng / mL, 58 cases) based on their prolactin levels during follow - up examinations. Independent risk factors were screened through the univariate and multivariate Logistic regression analysis. A risk prediction model for risperidone - induced hyperprolactinemia in female patients with schizophrenia was constructed based on the regression analysis, and its predictive value was evaluated. **Results** Fasting blood glucose [OR = 0.225, 95% CI (0.072, 0.702), $P = 0.010$], risperidone blood concentration [OR = 1.234, 95% CI (1.036, 1.471), $P = 0.019$], serum dopamine levels [OR = 0.604, 95% CI (0.455, 0.802), $P < 0.001$], and Positive and Negative Symptom Scale (PANSS) score [OR = 0.758, 95% CI (0.634, 0.906), $P = 0.002$] were independent risk factors for risperidone - induced hyperprolactinemia in female patients with schizophrenia. The area under the curve (AUC) of the receiver operating characteristic curve (ROC curve) constructed was 0.992, with 95% CI (0.987, 1.000). The sensitivity and specificity were 95.8% and 98.3%.

*基金项目:河北省中医药管理局科研计划项目[2024157]。

第一作者:杨杰,女,硕士研究生,副主任医师,研究方向为精神卫生,(电子信箱)tswwyj@126.com。

- 血压偏高与左心室肥厚的关系[J]. 中国医师杂志, 2020, 22(9): 1285 - 1289.
- [19] XU GR, ZHANG C, YANG HX, et al. Modified citrus pectin ameliorates myocardial fibrosis and inflammation via suppressing galectin - 3 and TLR4 / MyD88 / NF - κ B signaling pathway[J]. Biomed Pharmacother, 2020, 126: 110071.
- [20] ERDOGAN O, KARAAVVAZ E, ERDOGAN T, et al. A new biomarker that predicts ventricular arrhythmia in patients with ischemic dilated cardiomyopathy: Galectin - 3[J]. Rev Port Cardiol (Engl Ed), 2021, 40(11): 829 - 835.
- [21] 张慧阁, 郑荣果, 任红欣. 阿托伐他汀逆转原发性高血压患者左心室心肌肥厚临床研究[J]. 中国药业, 2018, 27(24): 71 - 73.
- [22] 张培, 蔡海军. 老年高血压患者血浆 Klotho 蛋白、sST2 和 Gal - 3 水平表达及与左心室肥厚的相关性分析[J]. 中国循证心血管医学杂志, 2021, 13(8): 950 - 953.
- [23] OZMEN C, DEVECI OS, TEPE O, et al. Prognostic performance of copeptin among patients with acute decompensated heart failure[J]. Acta Cardiol, 2021, 76(8): 842 - 851.

(收稿日期: 2023 - 10 - 23; 修回日期: 2024 - 08 - 18)

respectively, and the *AUC* of serum dopamine levels was the highest (0.943). **Conclusion** Serum dopamine levels have a high predictive value for risperidone - induced hyperprolactinemia in female patients with schizophrenia, and the predictive model constructed by taking into account each independent influencing factor has a good predictive effect.

Key words: risperidone; schizophrenia; hyperprolactinemia; serum dopamine level; predictive value

精神分裂症的发病率约为1%^[1],但其发病率呈逐年上升趋势^[2]。精神分裂症通常起病较早,可能导致患者在思维、感知、情感、行为、神经认知等方面表现出不同程度的改变,导致社会适应能力下降,其病因尚未明确^[3-4]。目前,利培酮为应用广泛的非典型抗精神病药物,常用于治疗急性和慢性精神分裂症^[5-6]。高泌乳素血症为精神分裂症患者服用利培酮后的主要不良反应^[7],长期服用利培酮的精神分裂症患者中,高泌乳素血症的发病率达50%,女性患者甚至可达72%^[8]。精神分裂症患者高泌乳素血症的影响因素较多,其发生尤其与多巴胺水平密切相关^[9]。故本研究中探讨了利培酮致精神分裂症女性患者高泌乳素血症的影响因素,并构建风险预测模型,为临床治疗提供参考。现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料

纳入标准:符合《国际疾病分类第十一次修订版》(ICD-11)中精神分裂症的诊断标准^[10];年龄不低于18岁;规范服用利培酮6周;临床资料完整。本研究方案经我院医学伦理委员会审批(审批号:TSWYLL202301),患者签署知情同意书。

排除标准:精神发育迟滞、颅脑损伤严重致精神障碍;存在药物滥用情况;服药期间肝、肾功能损害严重。

病例选择与分组:变量影响因素研究的样本量应符合统计学变量分析要求,样本量至少应为变量数的5~10倍。本研究中共选取15项因素,则样本量应为75~150例,最终选取我院2021年1月至2023年6月收治的精神分裂症女性患者130例作为研究对象,将规范服用利培酮6周复查时泌乳素水平 ≥ 30 ng/mL的患者纳入高泌乳素血症组(72例), < 30 ng/mL的患者纳入泌乳素水平正常组(58例)。

1.2 方法

资料收集:由科室经验丰富且经培训合格后的护士对患者的一般资料、相关临床指标、量表评分进行采集与整理,双人录入、核对,以确保数据准确无误。其中,一般资料包括年龄、体质量指数(BMI)、病程、首次发病年龄、吸烟史、饮酒史、吸毒史、亲属精神病史;相关临床指标包括空腹血糖、总胆固醇、甘油三酯、血清多巴胺水平,服用利培酮前泌乳素水平、利培酮血药浓度;量表评分包括阴性阳性症状量表(PANSS)评分。

利培酮给药方案:参考《中国精神分裂症防治指南

(第二版)》中的治疗建议,所有患者均予利培酮片(浙江华海药业股份有限公司,国药准字H20052330,规格为每片1 mg),起始剂量为每日2次、每次1 mg,第2周起调整为每日2次、每次2 mg,疗程为6周。

血液学指标测定:分别采集患者未服用利培酮时和服用利培酮6周复查时的空腹外周血各2 mL,采用电化学发光法测定血清泌乳素浓度^[11]。采用肝素抗凝管采集患者服用利培酮前的空腹静脉血5 mL,采用cobas e411型电化学发光免疫分析仪(瑞士Roche公司)检测血清多巴胺水平,采用7180型全自动生化分析仪(日本Hitachi公司)检测空腹血糖、总胆固醇和甘油三酯,采用LC-2010A型高效液相色谱仪(日本Shimadzu公司)检测利培酮的血药浓度。

1.3 观察指标

阴性阳性症状:采用PANSS^[12]评估,包括阳性症状量表、阴性症状量表、一般精神病量表3个分量表。共30项评估内容,每项1~7分,根据症状严重程度从无至极重度进行评估。精神科医师经量表培训后可结合患者言语表达、检查者观察和知情人提供信息进行综合评定。该量表中文版的信效度评价已获得满意结果(Cronbach's α 系数为0.924),适用于临床症状的评估。

相关指标检测时间:空腹血糖、总胆固醇、甘油三酯、血清多巴胺水平和PANSS评分均为服用利培酮前检测或评估;利培酮血药浓度为服用利培酮6周复查时检测;泌乳素水平在服用利培酮前后均检测。

1.4 统计学处理

采用SPSS 21.0统计学软件分析。计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,行 t 检验;计数资料以率(%)表示,行 χ^2 检验。采用多因素Logistic回归分析筛选利培酮致精神分裂症女性患者高泌乳素血症的独立危险因素,构建风险预测模型,并绘制其与独立危险因素的接受者操作特征曲线(简称ROC曲线)。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 单因素分析

结果显示,空腹血糖、利培酮血药浓度、血清多巴胺水平、PANSS评分是利培酮致精神分裂症女性患者高泌乳素血症的影响因素($P < 0.05$)。详见表1。

2.2 多因素 Logistic 回归分析

将单因素分析中有统计学意义的影响因素纳入多因素Logistic回归分析,自变量赋值均以原值输入。结果

表1 单因素分析结果

Tab. 1 Results of the univariate analysis

影响因素	高泌乳素血症组 (n=72)	泌乳素水平正常组 (n=58)	t/ χ^2 值	P值
年龄($\bar{X} \pm s$, 岁)	26.94 ± 6.39	27.48 ± 8.42	0.416	0.678
体质量指数($\bar{X} \pm s$, kg/m ²)	21.53 ± 2.17	21.68 ± 2.89	0.338	0.736
病程($\bar{X} \pm s$, 年)	4.28 ± 1.91	4.15 ± 2.03	0.375	0.708
首次发病年龄($\bar{X} \pm s$, 岁)	23.35 ± 5.73	24.92 ± 6.27	1.489	0.139
吸烟史[例(%)]				
有	7(9.72)	6(10.34)		
无	65(90.28)	52(89.66)	0.014	0.907
饮酒史[例(%)]				
有	4(5.56)	3(5.17)		
无	68(94.44)	55(94.83)	0.087	0.768
吸毒史[例(%)]				
有	3(4.17)	3(5.17)		
无	69(95.83)	55(94.83)	0.022	0.882
亲属精神病史[例(%)]				
有	25(34.72)	18(31.03)		
无	47(65.28)	40(68.97)	0.197	0.657
空腹血糖($\bar{X} \pm s$, mmol/L)	4.11 ± 0.86	5.21 ± 0.98	6.811	<0.001
总胆固醇($\bar{X} \pm s$, mmol/L)	4.28 ± 0.96	4.55 ± 0.84	1.684	0.095
甘油三酯($\bar{X} \pm s$, mmol/L)	1.83 ± 0.89	2.01 ± 0.73	1.240	0.217
服用利培酮前泌乳素水平 ($\bar{X} \pm s$, ng/mL)	18.36 ± 5.78	19.43 ± 5.61	1.063	0.290
利培酮血药浓度($\bar{X} \pm s$, ng/mL)	33.13 ± 5.93	25.59 ± 5.67	7.348	<0.001
血清多巴胺水平($\bar{X} \pm s$, pg/mL)	41.39 ± 5.64	54.03 ± 6.13	12.045	<0.001
PANSS评分($\bar{X} \pm s$, 分)	73.28 ± 6.92	81.96 ± 6.31	7.392	<0.001

注: PANSS 指阴性阳性症状量表。表2、表3和图1同。

Note: PANSS refers to the Positive and Negative Symptom Scale (for Tab. 1 - 3, and Fig. 1).

显示,空腹血糖、利培酮血药浓度、血清多巴胺水平和 PANSS 评分为利培酮致精神分裂症女性患者高泌乳素血症的独立影响因素($P < 0.05$)。详见表2。将上述4个独立影响因素进行共线性诊断,方差膨胀因子分别为1.3, 1.3, 1.3, 1.2, 均小于10,表明不存在多重共线性问题。

表2 多因素 Logistic 回归分析结果

Tab. 2 Results of the multivariate Logistic regression analysis

影响因素	β 值	SE值	Wald值	OR(95%CI)	P值
空腹血糖	-1.491	0.580	6.598	0.225(0.072, 0.702)	0.010
利培酮血药浓度	0.211	0.090	5.535	1.234(1.036, 1.471)	0.019
血清多巴胺水平	-0.504	0.145	12.122	0.604(0.455, 0.802)	<0.001
PANSS评分	-0.277	0.091	9.268	0.758(0.634, 0.906)	0.002

2.3 风险预测模型构建

基于多因素 Logistic 回归分析算法,将利培酮致精神分裂症女性患者高泌乳素血症的概率设为 p , 可得 $\text{Logistic}(p) = 46.340 - 1.491 \times \text{空腹血糖} + 0.211 \times \text{利培酮血药浓度} - 0.504 \times \text{血清多巴胺水平} - 0.277 \times \text{PANSS评分}$ 。

2.4 影响因素评估价值预测

采用 SPSS 21.0 统计学软件,根据各独立危险因素绘制 ROC 曲线,评估该模型的预测效果及各纳入变量的评估价值。预测模型 ROC 曲线的曲线下面积(AUC)为 $0.992 > 0.7$ ^[13],表明所建立模型的预测效果较好,所有纳入因素及预测模型的 AUC 均大于 0.7,且影响因素中血清多巴胺水平的 AUC 最高(0.943),对利培酮致精神分裂症女性患者高泌乳素血症的发生有较高的预测价值。详见表3及图1。

表3 影响因素的评估价值

Tab. 3 Evaluation value of factors influencing risperidone - induced hyperprolactinemia in female patients with schizophrenia

指标	AUC	标准误	95%CI	Youden 指数	最佳截断值	灵敏度 (%)	特异度 (%)
预测模型	0.992	0.006	(0.987, 1.000)	0.941	1.119	95.8	98.3
空腹血糖	0.795	0.040	(0.742, 0.887)	0.519	4.630	77.8	74.1
利培酮血药浓度	0.815	0.037	(0.742, 0.887)	0.478	24.950	94.4	53.4
血清多巴胺水平	0.943	0.018	(0.907, 0.979)	0.786	46.835	88.9	89.7
PANSS评分	0.819	0.037	(0.747, 0.890)	0.530	80.875	87.5	65.5

注: AUC 为曲线下面积。

Note: AUC refers to the area under the curve.

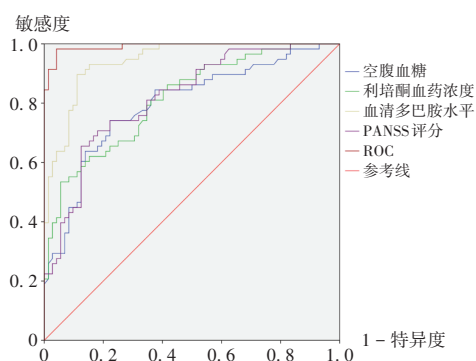


图1 各独立影响因素与预测模型的 ROC 曲线

Fig. 1 ROC curve of each independent influencing factor and prediction model

3 讨论

高泌乳素血症是以泌乳素升高为特征的一类下丘脑-垂体卵巢功能失调的疾病^[14]。高泌乳素会导致女性患者月经紊乱和泌乳^[15],严重影响患者的生活质量。研究利培酮致精神分裂症女性患者高泌乳素血症的独立危险因素,以此构建风险预测模型,并在临床推广应用十分必要。

空腹血糖为2型糖尿病的常用检测指标^[16]。本研究结果显示,当精神分裂症女性患者空腹血糖过低时,会增加利培酮致高泌乳素血症的发生风险($P < 0.05$),这与陈秋莹等^[17]的研究结果一致。分析原因,患者体内利培酮含量升高时会引起糖、脂代谢紊乱,降低空腹血糖,从而降低2型糖尿病的发生率,故监测精神分裂症

女性患者的空腹血糖能在一定程度上反映其体内泌乳素水平^[18]。有研究表明,利培酮血药浓度可预测精神分裂症女性患者用药后发生高泌乳素血症的风险^[19],这与本研究结果一致。

多巴胺可抑制泌乳素合成,降低高泌乳素血症的发生风险^[20]。本研究结果显示,当精神分裂症女性患者血清多巴胺水平过低时,会增加利培酮致高泌乳素血症的发生风险($P < 0.05$)。分析原因,利培酮与多巴胺D₂受体具有极强的亲和力,血清多巴胺水平的降低提示多巴胺D₂受体受到阻断,进而使血清泌乳素水平升高,最终导致高泌乳素血症的发生^[21-22];泌乳素是垂体前叶激素,由垂体泌乳素细胞合成并分泌,而下丘脑多巴胺(经门脉系统)作用于泌乳素细胞D₂受体可明显抑制泌乳素分泌过程^[23]。

PANSS评分可用于评估精神分裂症患者的治疗效果。本研究结果显示,当精神分裂症女性患者的PANSS评分过低时,会增加利培酮致高泌乳素血症的发生风险($P < 0.05$)。分析原因,利培酮可抑制大脑中多巴胺与D₂受体的结合,当PANSS评分较低时,提示患者下丘脑中多巴胺对促乳素细胞的抑制作用减弱,从而造成泌乳素分泌增多,导致高泌乳素血症发生^[16]。

综上所述,空腹血糖、利培酮血药浓度、血清多巴胺水平和PANSS评分为利培酮致精神分裂症女性患者高泌乳素血症的独立危险影响,其中血清多巴胺水平具有最高的预测价值,且联合其他独立危险因素构建的预测模型的预测效果较好。但本研究仍存在一定局限性,如研究样本量不足,且均来自本院,缺乏代表性和可信度。期待未来对研究的进一步考证,使模型更精准、更符合临床实际。

参考文献

[1] 傅荷莲,张灵芝,蒋丽红,等. 计算机认知矫正治疗慢性精神分裂症患者的疗效及安全性分析[J]. 湘南学院学报(医学版),2020,22(1):36-38.

[2] 许亚琼. 阿立哌唑联合认知行为治疗慢性精神分裂症的临床效果[J]. 临床合理用药,2024,17(1):13-15.

[3] 林剑凌,周杰灵. 探讨首发精神分裂症患者颅脑MRI影像学及症状的关系及临床意义[J]. 中国医疗器械信息,2024,30(2):134-136.

[4] 朱烨青,苏志斌,官廖昊. 慢性精神分裂症患者症状波动与患者外周血细胞计数水平相关性研究[J]. 中国医药指南,2024,22(3):1-4.

[5] 庄红艳,陈小萍,刘珊珊,等. 224例精神科常用药物致白细胞减少临床特点分析[J]. 中国药业,2023,32(6):116-121.

[6] 武骏昊,储井山. 首发精神分裂症患者疗效及血清多聚唾液酸神经细胞黏附分子、脑源性神经营养因子水平及利培酮的影响[J]. 临床精神医学杂志,2019,29(5):333-335.

[7] 张勇,付慧鹏,袁海,等. 利培酮及哌罗匹隆和氨磺必利对女性精神分裂症患者疗效和泌乳素水平的影响[J]. 医药论坛杂志,2020,41(1):26-29.

[8] 郭俊福,张运才,彭红波. DRD2(-141C Ins/Del)多态性与利培酮所致精神分裂症患者高泌乳素血症的相关性分析[J]. 实用药物与临床,2019,22(4):374-377.

[9] 李玉. 高泌乳素血症研究进展[J]. 淮北职业技术学院学报,2019,18(2):108-110.

[10] World Health Organization. ICD-11: International Classification of Diseases 11th Revision [EB/OL]. [2024-02-01]. <https://www.who.int/standards/classifications/classification-of-diseases>.

[11] PEUSKENS J, PANI L, DETRAUX J, et al. The effects of novel and newly approved antipsychotics on serum prolactin levels: a comprehensive review [J]. CNS Drugs, 2014, 28(5): 421-453.

[12] 鄢传东,王鹏,房茂胜. 利培酮、rTMS配合支持性家庭心理治疗对精神分裂症伴言语性幻听患者社会功能及心理健康的影响[J]. 中国临床心理学杂志,2023,31(6):1531-1535.

[13] CHEN Y, DU H, WEI BH, et al. Development and validation of risk-stratification delirium prediction model for critically ill patients: a prospective, observational, single-center study [J]. Medicine, 2017, 96(29): e7543.

[14] 王丽华,孙秀佳,于文娟,等. 精神分裂症患者中的高泌乳素血症研究进展[J]. 现代生物医学进展,2020,20(2):397-400.

[15] 陈晓慧,刘小俊. 抗精神病药物所致高泌乳素血症的用药研究[J]. 中国药物评价,2019,36(5):376-379.

[16] 贾新华. 空腹血糖、血脂和糖耐量联合检测对糖尿病生化检验的影响[J]. 婚育与健康,2023,29(24):43-45.

[17] 陈秋莹,钟盈花,赵楠,等. 利培酮引起的高泌乳素相关因素分析[J]. 检验医学,2022,37(2):122-125.

[18] ZHANG YM, WANG Q, REYNOLDS GP, et al. Metabolic effects of 7 antipsychotics on patients with schizophrenia: a short-term, randomized, open-label, multicenter, pharmacologic trial [J]. J Clin Psychiatry, 2020, 81(3): 19m12785.

[19] 章思亮,胡琳琳,邵华,等. 性别差异对精神药物作用影响的研究进展[J]. 中国临床药理学与治疗学,2021,26(3):324-331.

[20] 曹钰玲,陈永刚,张钦宇,等. 多巴胺D₂受体基因多态性与利培酮致高泌乳素血症的相关性[J]. 中国医院药学杂志,2021,41(24):2547-2551.

[21] 李秀英,陈莹,陈宏. 国产帕利哌酮缓释片治疗稳定期精神分裂症的疗效与安全性[J]. 中国药房,2023,34(24):3051-3054.

[22] 森慕黎,刘洋,刘憬瞳,等. 10种抗精神病药物对多巴胺D₂受体占有率的模拟分析[J]. 药物评价研究,2022,45(4):633-641.

[23] 薛雪,李春芳. 高泌乳素血症患者的妊娠期管理[J]. 实用妇产科杂志,2023,39(5):344-346.

(收稿日期:2024-02-28;修回日期:2024-07-23)