

我院精神病患者应用抗精神病药类基本药物致白细胞减少的回顾性分析

汪莉*(扬州市精神卫生防治中心,江苏扬州 225003)

中图分类号 R969.3 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2015)30-4205-03

DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2015.30.10

摘要 目的:探讨精神病患者应用抗精神病药类基本药物致白细胞减少的特点及规律,为临床治疗提供参考。方法:选取我院2012年11月—2014年11月住院接受抗精神病药类基本药物治疗的精神病患者1 345例,采用回顾性分析方法对其中发生白细胞减少的患者的年龄、性别和引起白细胞减少的药物种类、用药剂量、用药时间以及症状持续时间、白细胞计数、临床表现及预后等情况进行统计和分析。结果:1 345例患者中,用药过程中发生白细胞持续减少的患者有205例,占15.24%。其中,60岁以上患者白细胞减少发生率高达54.15%;联合用药发生白细胞减少的患者有57例,占联合用药总例数的20.14%,显著高于单一用药的发生率(13.93%),差异有统计学意义($P<0.05$);第一代抗精神病药致白细胞减少的发生率为63.36%,显著高于第二代抗精神病药的发生率(36.64%),差异有统计学意义($P<0.05$);白细胞计数 $3.0\times 10^9\sim 3.9\times 10^9 L^{-1}$ 的有113例,占白细胞减少总例数的54.63%,与其他白细胞计数组比较差异均有统计学意义($P<0.05$);多数患者无不适主诉及明显临床症状,且经对症处理后所有患者均好转或痊愈。结论:抗精神病药类基本药物致老年患者白细胞减少发生率较高,且联合用药及使用第一代抗精神病药更容易引起白细胞减少的发生。相关的白细胞减少虽可治愈,但可能增加感染风险,故应在服药期间定期检查血常规,给予高度重视。

关键词 抗精神病药;基本药物;白细胞减少;回顾性分析

Retrospective Analysis of the Leukocytopenia Induced by Essential Antipsychotic Medicines in Psychotic in Our Hospital

WANG Li(Yangzhou Mental Health Control and Prevention Center, Jiangsu Yangzhou 225003, China)

ABSTRACT **OBJECTIVE:** To investigate the characteristics and rules of leukocytopenia induced by essential antipsychotic medicines in psychotic in our hospital, and provide reference for the clinical treatment. **METHODS:** 1 345 psychotics received essential antipsychotic medicines from Nov. 2012 to Nov. 2014 in our hospital were collected, and retrospective analysis was adopted to statistically analyze the age, sex and the drug type, dose and treatment time that caused leukocytopenia, symptom duration, white blood cell(WBC) count, clinical manifestation and prognosis. **RESULTS:** In the 1 345 patients, there were 205 patients with WBC sustained reduction in the process of medication, accounting for 15.24%. The incidence rate of leukocytopenia in patients older than 60 years old reached up to 54.15%; 57 patients with leukocytopenia was induced by combination medication, accounting for 20.14% in the total cases of combination medication, and it was significantly higher than the incidence rate of single medication (13.93%), the difference was statistically significant($P<0.05$); incidence rate of leukocytopenia induced by the first generation of antipsychotic medicines was 63.36%, which was significantly higher than the second generation(36.64%), the difference was statistically significant($P<0.05$); there were 113 patients with the WBC count of $3.0\times 10^9\sim 3.9\times 10^9 L^{-1}$, accounting for 54.63%, compared with other WBC count groups, there were significant differences($P<0.05$); most of the patients had no discomfort and obvious clinical symptoms, and all patients were improved or recovered after symptomatic treatment. **CONCLUSIONS:** The incidence rate of antipsychotic in elderly patients with essential antipsychotic medicines is relatively high, and the incidence of antipsychotic is more likely to be caused by combination medication and the first generation antipsychotic medicines. Although leukocytopenia can be cured, it may increase the risk of infection, so blood routine should be regularly checked and paid great attention during treatment.

KEYWORDS Antipsychotic medicine; Essential medicine; Leukocytopenia; Retrospective analysis

- [6] 高万露,汪小海.视觉模拟疼痛评分研究的进展[J].综述与进展,2013,42(12):144.
- [7] 谢幸,苟文丽.妇产科学[M].8版.北京:人民卫生出版社,2013:444-445.
- [8] 汪沙,段华,付凤仙,等.卡前列甲酯用于子宫腔疾病诊断术前宫颈预处理的疗效观察[J].中国计划生育和妇产科,2013,5(5):335.

- [9] 刘辉.小剂量催产素、普贝生与Foley尿管水囊促宫颈成熟配伍小剂量催产素用于足月妊娠引产的对照研究[J].医学信息,2013,26(5):81.
- [10] 徐艳,邓锁,安洋,等.宫腔镜术前宫颈管预处理应用一次性导尿管的安全性评估[J].哈尔滨医科大学学报,2010,44(5):516.

(收稿日期:2015-03-02 修回日期:2015-08-20)

(编辑:陈宏)

*主管药师。研究方向:医院药学。电话:0514-87334757

抗精神病药是一类神经阻滞剂,可对精神病患者的精神运动兴奋、幻觉、妄想、敌对情绪、思维障碍以及异常行为等精神障碍症状进行有效的控制,同时避免影响患者的智力及意识。目前,抗精神病药按药理作用可分为两类,即第一代抗精神病药(又称传统抗精神病药)和第二代抗精神病药(又称非传统抗精神病药)^[1]。抗精神病药在治疗疾病的同时,因药物种类、剂量、联合用药及患者个体差异等因素可导致多方面的副作用产生,可影响患者的神经系统、消化系统、泌尿系统、血液系统等^[2],常见不良反应有锥体外系反应、癫痫、肝功能损害、体质量增加等。近年来,抗精神病药对血液系统的影响逐渐受到国内外学者的关注^[3-4]。其中,白细胞减少属于严重的不良反应,可引起感染风险增加,但对于此类不良反应的报道仍然较少。我国2012年版《国家基本药物目录》中收录的抗精神病药有10种,以片剂为主,还包括胶囊、口腔崩解片、注射剂等剂型,可满足绝大部分患者的治疗需求。本文中,笔者对我院2012—2014年住院接受抗精神病药类基本药物治疗的精神病患者在用药过程中发生白细胞减少的相关情况进行回顾性分析,以探讨其致白细胞减少的特点及规律,从而为临床治疗提供参考。

1 资料与方法

1.1 资料来源

选取我院精神科2012年11月—2014年11月住院接受抗精神病药类基本药物治疗的1 345例精神病患者,其中男性612例、女性733例;年龄15~82岁,各年龄段病例数分布较平均;病程3个月~27年;疾病分型:精神分裂症492例、情感性精神障碍379例、精神发育迟滞219例、脑器质性精神障碍111例、心因性精神障碍84例、其他类型精神病60例;单一用药1 062例,联合用药283例。从中筛选出发生白细胞减少的病例作为本研究的分析对象。

1.2 诊断、纳入及排除标准

诊断标准:精神病的诊断参照《中国精神障碍分类与诊断标准(第3版)》(CCMD-III)中的诊断标准^[5];白细胞减少症的诊断参照《血液病诊断及疗效标准(第3版)》中的诊断标准^[6]。

纳入标准:(1)符合精神病的诊断标准;(2)应用抗精神病药之前血常规检测均在正常范围;(3)应用抗精神病药之后出现白细胞计数减少,符合白细胞减少症的诊断标准。

排除标准:(1)应用抗精神病药之前白细胞计数不正常者;(2)合并血液系统疾病者;(3)合并严重心、肝、肾及躯体疾

病者;(4)药物过敏者;(5)依从性较差者。

1.3 分析方法

采用回顾性分析方法,利用医院电子病历系统对符合纳入标准的患者的年龄、性别和引起白细胞减少的药物种类、用药剂量、用药时间以及症状持续时间、白细胞计数、临床表现及预后等情况进行统计和分析。

1.4 统计学方法

采用SPSS 19.0软件对数据进行统计学处理,计数资料以百分率表示,采用 χ^2 检验。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 发生白细胞减少患者的年龄及性别分布情况

在1 345例患者中,用药过程中出现白细胞持续减少的患者有205例,占15.24%。其中,男性92例,占44.88%,女性113例,占55.12%;年龄15~82岁,60岁以上患者白细胞减少的发生率为54.15%,占了发生例数的一半以上。发生白细胞减少患者的年龄及性别分布情况详见表1。

表1 发生白细胞减少患者的年龄及性别分布情况[例(%)]
Tab 1 Age and sex distribution of patients with leukocytopenia [cases(%)]

年龄组/岁	男性	女性	总例数
≤18	1(0.49)	2(0.98)	3(1.46)
19~29	9(4.39)	10(4.88)	19(9.27)
30~39	6(2.92)	15(7.32)	21(10.24)
40~49	14(6.83)	13(6.34)	27(13.17)
50~59	9(4.39)	15(7.32)	24(11.71)
60~69	31(15.13)	27(13.17)	58(28.30)
70~79	21(10.24)	28(13.66)	49(23.90)
>79	1(0.49)	3(1.47)	4(1.95)
合计	92(44.88)	113(55.12)	205(100)

2.2 抗精神病药使用分布情况

205例发生白细胞减少的患者中,单一用药148例,占全部1 062例单一用药的13.93%;联合用药57例,占全部283例联合用药的20.14%。联合用药的患者中白细胞减少发生率显著高于单一用药,二者比较差异有统计学意义($P < 0.05$)。第一代抗精神病药致白细胞减少的发生率为63.36%,显著高于第二代抗精神病药的发生率(36.64%),二者比较差异有统计学意义($P < 0.05$)。发生白细胞减少患者抗精神病药使用分布情况详见表2。

2.3 白细胞减少持续时间和白细胞计数分布情况

表2 发生白细胞减少患者抗精神病药使用分布情况($n=262$)
Tab 2 Utilization distribution of antipsychotic medicines in patients with leukocytopenia ($n=262$)

项目	第一代抗精神病药(传统类)				小计	第二代抗精神病药(非传统类)				合计
	氯丙嗪	奋乃静	舒必利	氟哌啶醇		氯氮平	利培酮	喹硫平	小计	
剂量,mg/d	100~600	20~54	200~600	12~34		25~375	1.5~4.5	150~700		
用药时间,月	2~28	3~46	5~54	24~47		2~4	2~38	14~32		
发生例次	单一	25	32	23	15	166	25	21	7	96
	联合	22	29	11	9		21	19	3	
发生率,%		17.94	23.28	12.98	9.16	63.36	17.56	15.27	3.82	36.64

205例发生白细胞减少的患者相关症状持续时间为5~35 d,其中持续时间10~19 d占43.90%,与其他持续时间组别比较差异均有统计学意义($P < 0.05$);白细胞计数为 $1.8 \times 10^9 \sim 3.9 \times 10^9 \text{ L}^{-1}$,其中白细胞计数 $3.0 \times 10^9 \sim 3.9 \times 10^9 \text{ L}^{-1}$ 的占54.63%,与其他白细胞计数组别比较差异均有统计学意义($P < 0.05$)。白细胞减少持续时间和白细胞计数分布情况详见

表3。
2.4 临床表现及预后
205例发生白细胞减少的患者中,32例出现头晕、乏力、低热、咽痛等症状,经血常规检查提示发生白细胞减少;173例患者无不适主诉及明显临床症状,常规检查血常规时发现其发生白细胞减少。相关症状确诊后,所有患者经密切观察、暂时

表3 发生白细胞减少持续时间和白细胞计数分布情况[例(%)]

Tab 3 Duration of leukocytopenia and distribution of WBC count [cases(%)]

白细胞减少持续时间, d	白细胞计数($\times 10^9 L^{-1}$)			合计
	<2.0	2.0~2.9	3.0~3.9	
<10	3(1.46)	23(11.22)	42(20.49)	68(33.17)
10~19	8(3.90)	34(16.59)	48(23.41)	90(43.90)
20~29	7(3.41)	12(5.85)	20(9.76)	39(19.03)
≥ 30	1(0.49)	4(1.95)	3(1.46)	8(3.90)
合计	19(9.26)	73(35.61)	113(54.63)	205(100)

停药、加用升白细胞药(如升白胺片、利血升片等)以及换用其他抗精神病药等相应对症处理后,均好转或痊愈。

3 讨论

药物所引起的白细胞减少是白细胞减少症的常见病因。白细胞具有抵御体内存在或外来细菌侵袭的功能,可发挥免疫作用,有“人体卫士”之称。当白细胞减少时,机体免疫力及抵抗力降低,感染风险增加,有时应用抗菌药物也不能有效控制感染,严重者会因白细胞极度减少而导致败血症发生,威胁患者生命。故药源性白细胞减少问题应引起临床工作者的重视^[7]。

第一代抗精神病药主要作用机制为抑制中枢神经系统,阻断多巴胺通路中的多巴胺受体,从而达到治疗精神病的目的。此类基本药物有氯丙嗪、奋乃静、氟哌啶醇、舒必利等。这类药物易导致锥体外系反应、癫痫、精神依赖性戒断综合征、体质量增加以及血细胞减少和血小板生成障碍等不良反应。有研究表明,此类药物可致患者白细胞减少,且以氯丙嗪居多,多发于体质较弱者及老年患者^[8]。

第二代抗精神病药主要作用机制与第一代抗精神病药的区别是在阻断多巴胺受体的同时对5-羟色胺(5-HT)受体也有明显的阻断作用。这使得第二代抗精神病药不仅疗效优于第一代抗精神病药,且不良反应多有减轻,尤其是对锥体外系反应以及阴性症状有明显改善。此类基本药物有利培酮、氯氮平、喹硫平等。据报道,第二代抗精神病药的联合使用多于第一代抗精神病药^[9]。而在2007年版《精神分裂症防治指南》中明确指出治疗精神分裂症应以单一用药为原则,尽量避免联合使用,在两种抗精神病药合用时需要慎重,以减少由此导致的副作用风险及潜在的药物相互作用。所以,第二代抗精神病药联合使用可能增加锥体外系反应、迟发性运动障碍、恶性综合征、肝功能损伤、催乳素水平升高、白细胞减少以及粒细胞缺乏症等不良反应的发生率。有报道指出,氯氮平、利培酮、奋乃静等药物都可能引起白细胞减少,且联合用药时相关不良反应发生率较单一用药时更高^[10]。

本研究结果显示,在1345例接受抗精神病药类基本药物治疗的精神病患者中,用药过程中发生白细胞持续减少的患者有205例,占15.24%,其中女性占55.12%;且由于老年患者脏器功能有所衰退,更容易受到药物影响而引发不良反应,60~69、70~79岁年龄段患者白细胞减少发生率分别为

28.30%、23.90%,比30~39岁年龄段患者发生率(10.24%)高出1倍多,而60岁以上患者白细胞减少发生率为54.15%,超过半数。所以,针对老年患者更应密切关注其用药过程中血常规的变化。同时,本研究结果显示,联合用药白细胞减少发生率为20.14%,显著高于单一用药13.93%的发生率,差异有统计学意义;且第一代抗精神病药致白细胞减少的发生率为63.36%,显著高于第二代抗精神病药36.64%的发生率,差异有统计学意义。因此,临床应注意合理选用药物,避免不合理的联合用药。另外,本研究结果还显示,患者服用抗精神病药致白细胞减少持续时间10~19 d的占43.90%,显著高于其他持续时间组,差异均有统计学意义;白细胞计数 $3.0 \times 10^9 \sim 3.9 \times 10^9 L^{-1}$ 的占54.63%,显著高于其他白细胞计数组,差异均有统计学意义。多数患者临床表现较轻微,无明显自觉症状,且经对症处理所有患者均好转或痊愈。

综上所述,抗精神病药类基本药物致老年患者白细胞减少发生率较高,且联合用药及使用第一代抗精神病药更容易引起白细胞减少的发生。相关的白细胞减少虽可治愈,但可能增加感染风险,故应在服药期间定期检查血常规,给予高度重视。

参考文献

- [1] 赵琦,叶伟兵.抗精神病药物的现代研究进展[J].亚太传统医药,2010,6(9):152.
- [2] 童建明.抗精神病药物的不良反应机理[J].国际精神病学杂志,2007,34(2):105.
- [3] Sher L.White-blood-cell monitoring and clozapine[J]. *Lancet*,1995,346(8978):849.
- [4] 金卫东,赵汉清,孙剑,等.氯氮平药物代谢与外周白细胞的关系[J].临床精神医学杂志,2001,11(3):157.
- [5] 中华医学会精神科分会.中国精神障碍分类与诊断标准:第3版(CCMD-3)[M].济南:山东科学技术出版社,2001:97-99.
- [6] 张之南,沈悌.血液病诊断及疗效标准:第3版[M].北京:科学出版社,2008:99.
- [7] 祝云龙,中西医结合治疗抗精神病药所致老年患者白细胞减少症32例[J].中国药业,2010,19(8):80.
- [8] 任君义,冯淑霞.住院精神病患者白细胞异常分析[J].中国民族民间医药,2014,24(1):113.
- [9] 梁军,张向阳.住院精神分裂症患者抗精神病药联合使用合理性的病例分析[J].中国心理卫生杂志,2015,29(1):47.
- [10] Peter D, Zspfoa T, Reka K. Paralytic ileus associated with combined atypical antipsychotic therapy[J]. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*,2007,31(2):557.

(收稿日期:2015-07-22 修回日期:2015-09-09)

(编辑:周 箫)