·论　著·

齐拉西酮对精神分裂症患者心肌酶表达水平的影响

曾海深，周少雄，黎文应，朱进才（广东省佛山市第三人民医院　528000）

【摘要】 目的　探讨抗精神病药物齐拉西酮对精神分裂症患者心肌酶表达水平的影响。**方法**　对 63 例精神分裂症患者进行齐拉西酮治疗，检测并比较治疗前后进行血清肌酸激酶（CK）、肌酸激酶同工酶 MB（CK-MB）、乳酸脱氢酶（LDH）水平。**结果**　精神分裂症患者齐拉西酮治疗后 1 周末、4 周末、24 周末上述血清心肌酶水平与治疗前比较差异有统计学意义（$P<0.05$）。**结论**　长时间服用抗精神病药齐拉西酮可导致精神分裂症患者血清心肌酶代谢的异常。

【关键词】 精神分裂症；　齐拉西酮；　心肌酶

DOI：10.3969/j.issn.1672-9455.2014.06.024　**文献标志码：**A　**文章编号：**1672-9455(2014)06-0778-02

Effect of ziprasidone on myocardial enzymes in patients with schizophrenia　*ZENG Hai-shen，ZHOU Shao-xiong，LI Wen-ying，ZHU Jin-cai（the Third People's Hospital of Foshan City，Foshan，Guangdong* 528000，*China）*

【Abstract】 Objective　To investigate the effect of ziprasidone on myocardial enzymes in patients with schizophrenia. **Methods**　Serum levels of myocardial enzymes，including creatine kinase（CK），creatine kinase isozyme MB（CK-MB）and lactate dehydrogenase（LDH），were detected and compared in 63 cases of patients with schizophrenia before and after the therapy of ziprasidone. **Results**　Serum levels of CK，CK-MB and LDH in patient with schizophrenia detected at 1，4 and 24 weeks after the therapy of ziprasidone were statistically different with that detected before therapy（$P<0.05$）. **Conclusion**　Long-term therapy of ziprasidone could induce the abnormality of the metabolism of serum myocardial enzymes.

【Key words】 schizophrenia；　ziprasidone；　myocardial enzymes

目前，具有作用谱广、锥体外系等副作用小、安全性好等优点的非典型抗精神病药物的临床应用已较为普遍。然而，此类药物有可能引起心血管及代谢系统的不良反应。国外已有研究证实，非典型抗精神病药可增加患者发生猝死的风险[1]。在国内，齐拉西酮是继阿立哌唑之后上市的第 6 种非典型抗精神病药物，而该药物对精神病患者心肌酶表达水平的影响尚缺乏研究。为加强临床用药安全性，促进抗精神病药物的合理应用，提高治疗的安全性，本文分析了精神分裂症患者在齐拉西酮在治疗前及治疗后 1 周末、4 周末、8 周末、12 周末、24 周末时的血清肌酸激酶（CK）、肌酸激酶同功酶 MB（CK-MB）、乳酸脱氢酶（LDH）水平的变化，现将结果报道如下。

1　资料与方法

1.1　一般资料　2012 年 1 月至 2013 年 6 月于本院就诊的 63 例精神分裂症患者，男 35 例、女 28 例，年龄（38.4±6.5）岁，所有患者均符合均第 3 版中国精神疾病分类与诊断标准（CCMD-3）。除外存在以下情况的患者：合并肝病、肾病、糖尿病、高血压、感染、肿瘤及心血管和内分泌系统疾病者；女性患者排除处于妊娠期、哺乳期的患者；有精神活性物质滥用史；近期曾接受抗精神病药物治疗。所有患者在齐拉西酮治疗前上述心肌酶检测结果均正常。另选择同期体检健康者 80 例纳入健康对照组。健康对照组和患者组性别构成、年龄分布等一般资料比较差异无统计学意义（$P>0.05$），具有可比性。

1.2　方法

1.2.1　治疗方法　所有患者均采用齐拉西酮治疗。齐拉西酮起始剂量为 20 mg，一日两次，餐时口服。视患者病情可逐渐将用药剂量增加至 60～160 mg/d，最高剂量可达 180 mg/d。治疗周期为 24 周。在患者治疗期间，除小剂量安定剂和抗胆碱药物外，禁用其他抗精神病药物。

1.2.2　指标检测　健康者于体检时，患者于治疗前及治疗后 1 周末、4 周末、8 周末、12 周末、24 周末采集晨起空腹静脉血 3 mL，常规方法离心后分离血清标本用于心肌酶检测。血清心肌酶检测采用日本奥林巴斯 AU-640 全自动生化分析仪，酶法 CK 检测试剂、免疫抑制法 CK-MB 检测试剂、速率法 LDH 检测试剂购自上海华臣生物有限公司。所有操作严格按说明书要求进行。

1.3　统计学处理　采用 SPSS19.0 软件进行数据处理和统计学分析。计量资料以 $\bar{x}\pm s$ 表示，组间比较采用 t 检验；$P<0.05$为比较差异有统计学意义。

2　结　　果

所有患者在齐拉西酮治疗前心肌酶检测结果均正常，在治疗后 1 周末与 4 周末，患者心肌酶水平与治疗前比较差异有统计学意义（$P<0.05$）；治疗后 8 周末和 12 周末与治疗前比较差异无统计学意义（$P>0.05$），但在治疗后 12 周末时，心肌酶水平有上升的趋势；治疗后 24 周末检测结果与治疗前比较差异有统计学意义（$P<0.05$）。见表 1。

表 1　健康者及患者治疗前、后血清心肌酶检测结果比较

组别	CK(mg/L)	CK-MB(U/L)	LDH(U/L)
健康对照组	145.79±72.35	16.92±8.20	195.92±59.63
患者组			
治疗前	151.48±82.07	17.14±7.24	198.06±63.15
治疗后第 1 周	183.48±66.07[a]	19.02±9.13	200.41±66.37
治疗后第 4 周	283.08±84.01[a]	21.21±10.17[a]	225.52±77.92[a]
治疗后第 8 周	163.74±63.12	18.23±8.75	199.49±80.49
治疗后第 12 周	171.88±70.33	18.97±9.45	200.78±79.83
治疗后第 24 周	226.37±83.34[a]	20.02±11.05[a]	213.36±83.54[a]

注：与患者组治疗前和健康对照组比较，[a]$P<0.05$。

3　讨　　论

抗精神病药物由于易导致心血管及代谢系统不良反应，因

作者简介：曾海深，女，主管检验师，本科，主要从事临床检验医学研究。

此,有可能增加相应系统疾病的患病率和患者的猝死率[2]。已有研究显示,第二代抗精神病药物齐拉西酮、氯氮平可以引起 Q-T 间期延长等一系列心电图检查结果的改变,但具体的作用机制尚未完全阐明[3]。本研究结果显示,服用齐拉西酮可导致精神分裂症患者血清心肌酶水平发生改变,且多发生在服药后 1～4 周,至 8 周末时,心肌酶的水平的异常逐渐减少,与文献报道基本相同[4]。然而,随着服药时间的延长,患者心肌酶水平再次出现异常上升,这在国内类似报道较少,可能与患者长期随访调查较为困难有关。笔者在研究过程中发现,部分患者心肌酶水平上升程度和齐拉西酮用药剂量的大小并无相关性,即使用药量小幅度小增加,即可引起患者的不适感,并导致心肌酶水平升高和心电图检查结果的异常。此种现象可能与文献报道的抗精神病药物可引起患者心肌组织的自主神经异常活动有关[5]。

齐拉西酮和其他非典型抗精神病药物一样,属于多巴胺和 5-羟色胺联合阻断剂,能阻断多巴胺受体和发挥抗胆碱能作用,长时间使用易引起心血管神经末梢突触前膜多巴胺受体的负反馈减弱,去甲肾上腺素释放增加,进而导致冠状动脉收缩、心肌缺血坏死和心肌酶水平异常增高。Ruschena 等[6]对1 102 例猝死者的尸检报告进行了调查,结果发现精神病患者的猝死率高于健康者,且多数患者死于心肌缺血。尤需指出的是,精神分裂症患者的疼痛感阈值较健康者高。有研究显示,仅有 18%的精神病患者在心肌梗死发作时有可描述的疼痛感,而 90%的普通人群在心肌梗死发作时存在疼痛感[7-10]。因此,接受抗精神病药物治疗的患者,应对心血管系统相关指标进行密切监测,以保证临床用药的安全性。

参考文献

[1] Ray WA,Chung CP,Murray KT,et al. Atypical antipsychotic drugs and the risk of sudden cardiac death[J]. N Engl J Med,2009,360(3):225-235.

[2] 金梅,余海鹰. 非典型抗精神病药对心血管和代谢的影响[J]. 国外医学精神病学分册,2004,31(1):13-15.

[3] 江开达. 精神药理学[M]. 北京:人民卫生社,2007:320-345.

[4] 任明芬,何艳,杨培灵,等. 抗精神病药物对精神分裂症患者心肌酶和心电图的影响[J]. 中国神经精神疾病杂志,2007,33(3):185-186.

[5] Koponen H,Alariisiinen A,Saafi K,et al. Schizophrenia and sudden cardiac death:a review[J]. Nord J Psychiatry,2008,62(5):342-345.

[6] Ruschena D,Mullen PE,Burgess P,et al. Sudden death in psychiatric patients[J]. Br J Psychiatry,1998,36(172):331-336.

[7] Davidson M. Risk of cardiovascular disease and sudden death in schizophrenia[J]. J Clin Psychiatry,2002,63(suppl9):5-11.

[8] 贾方增,陈统献,张为民,等. 奥氮平或氯丙嗪治疗首发精神分裂症患者血清心肌酶谱比较[J]. 上海精神医学,2009,21(3):147.

[9] 邓文,徐彩霞,王建国,等. 不同第二代抗精神病药物对精神分裂症患者心率变异性影响[J]. 中国神经精神疾病杂志,2012,38(11):680-682.

[10] 张啸飞,胡大一,丁荣晶,等. 中国心脑血管疾病死亡现况及流行趋势[J]. 中华心血管病杂志,2012,40(3):179-181.

(收稿日期:2013-10-14　修回日期:2013-11-22)

(上接第 777 页)

性反应加剧,促使基质增生,压迫脊髓有关。

综上所述,IL-1、IL-6、TNF-α、TGF-β1 和 NO 与颈椎病的严重程度相关,且 IL-1、IL-6、TNF-α、TGF-β1 和 NO 表达越高,颈椎病越严重,临床中可重点监测以上 6 种细胞因子,对准确评定颈椎病患者病情有一定作用。

参考文献

[1] 章仁杰,申才良,张秀军,等. 脊髓型颈椎病患病特征的流行病学调查[J]. 安徽医科大学学报,2011,46(9):973-976.

[2] 姜淑云,严隽陶,房敏,等. 颈椎病患者康复疗效评价研究[J]. 中国康复医学杂志,2009,24(5):433-435.

[3] 严冬雪,肖增明,沈翀,等. 颈椎间盘置换治疗脊髓型颈椎病的疗效观察[J]. 中国修复重建外科杂志,2012,26(9):1058-1061.

[4] 杜伟,申勇,李宝俊,等. 细胞因子 IL-1a、IL-6、TNF-a、MMP3 与颈椎间盘退变机制的相关性研究[J]. 中国矫形外科杂志,2012,20(3):259-262.

[5] 程真,王林峰,申勇,等. 颈椎曲度及椎间高度变化对颈后路减压术后疗效的影响[J]. 中华骨科杂志,2012,32(4):304-308.

[6] 孙玉娥,申文,唐元章,等. 脊髓 IL-1β 和 TNF-a 在胶质细胞活化诱发小鼠骨癌痛中的作用[J]. 中华麻醉学杂志,2010,30(4):433-436.

[7] 赵丽珂,黄慈波. 白介素 1β 在骨关节炎中作用机制的研究进展[J]. 中华老年医学杂志,2010,29(12):1042-1044.

[8] 张文芽,陈惠德,唐淼. 核因子 κB、白介素-6 在动静力失衡性大鼠退变颈椎间盘中的表达[J]. 中国运动医学杂志,2011,30(2):158-161.

[9] 王靖,唐天驷,滕红林,等. FasL 在家兔退变髓核组织中的表达及其与白细胞介素-6 和肿瘤坏死因子-α 的相关性[J]. 中华实验外科杂志,2010,27(1):114-115.

[10] 叶树楠,王晶,杨述华,等. 外源性肿瘤坏死因子. 仪诱发兔椎间盘退变中 β-catenin 蛋白的表达及意义[J]. 中华实验外科杂志,2010,27(9):1323-1325.

[11] 原野,赵静,曹秦辉. TGF-β_1、CTGF 在脊髓型颈椎病椎间盘退变组织中的表达及意义[J]. 江苏医药,2011,37(17):2017-2019.

[12] 田峰,崔学生,张帅,等. 转化生长因子 β1 及白介素-1β 对终板软骨细胞的作用[J]. 重庆医学,2012,41(1):36-37.

[13] 周思启,陈惠德,汤健,等. 脊髓型颈椎病患者颈椎间盘白细胞介素 6 和肿瘤坏死因子 α 水平与日本骨科学会颈髓功能评分的相关性[J]. 中国组织工程研究与临床康复,2007,11(6):1035-1037.

[14] 胡令东,聂玉红. 膝反射强度与自我评分在脊髓型颈椎病手术预后中的应用[J]. 中国矫形外科杂志,2012,20(11):1047-1048.

(收稿日期:2013-08-17　修回日期:2013-11-03)