

论著·临床研究

doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2020.15.021

网络首发 [https://kns.cnki.net/kcms/detail/50.1097.R.20200324.0959.002.html\(2020-03-24\)](https://kns.cnki.net/kcms/detail/50.1097.R.20200324.0959.002.html(2020-03-24))

冠心宁改善齐拉西酮诱导心电图改变的临床疗效研究*

应翔,程涛,张俊英

(浙江省金华市第二医院精神科 321001)

[摘要] **目的** 探讨冠心宁改善齐拉西酮诱导心电图改变的临床疗效及安全性。**方法** 选取 2018 年 1 月至 2019 年 7 月该院接受齐拉西酮治疗的 77 例精神分裂症患者为研究对象,分为齐拉西酮组(对照组, $n=39$)和齐拉西酮联合冠心宁片组(观察组, $n=38$)。齐拉西酮初始剂量为 40 mg/d,根据疾病控制和患者耐受情况逐渐加量,1 周内达到最大剂量 160 mg/d。并在入组前和治疗期间的第 2、4、8、12 周末检查心电图,比较两组 QTc 间期值。两组治疗前后临床疗效和不良反应采用阳性和阴性症状评定量表(PANSS)和不良反应症状量表(TESS)进行评估。**结果** 两组治疗前 QTc 间期比较,差异无统计学意义($P>0.05$);两组治疗后第 2、4、8、12 周末 QTc 间期比较,差异均有统计学意义($P<0.05$)。对照组治疗后第 2、4、8、12 周末 QTc 间期与治疗前比较,差异均有统计学意义($P<0.05$);而观察组仅治疗后第 12 周末 QTc 间期与治疗前比较,差异有统计学意义($P<0.05$)。两组总有效率和不良反应发生率比较,差异无统计学意义($P>0.05$)。**结论** 冠心宁可改善齐拉西酮诱导的心电图改变,其联合齐拉西酮治疗精神分裂症不会明显增加不良反应发生率。

[关键词] 精神分裂症;冠心宁;齐拉西酮;QTc 间期;药物相关性副作用和不良反应**[中图分类号]** R541.7**[文献标识码]** A**[文章编号]** 1671-8348(2020)15-2503-04

Study on the efficacy of Guanxinning in improving the electrocardiogram induced by ziprasidone*

YING Xiang, CHENG Tao, ZHANG Junying

(Department of Psychiatry, the Second Hospital of Jinhua, Jinhua, Zhejiang 321001, China)

[Abstract] **Objective** To investigate the efficacy and safety of Guanxinning in improving the electrocardiogram induced by ziprasidone. **Methods** A total of 77 patients with schizophrenia who were treated with ziprasidone from January 2018 to July 2019 were selected and divided into the ziprasidone group (the control group, $n=39$) and the ziprasidone combined with Guanxinning group (the observation group, $n=38$). The initial dose of ziprasidone was 40 mg/d, gradually increasing according to disease control and patient tolerance, and reached the maximum dose 160 mg/d within 1 week. Electrocardiograms were checked before enrollment and at the 2nd, 4th, 8th, 12th week during the treatment period, and QTc interval values were compared. Clinical efficacy and adverse reactions before and after treatment in the two groups were evaluated using the positive and negative symptom rating scale (PANSS) and the adverse reaction symptom scale (TESS). **Results** There was no significant difference in the QTc interval between the two groups before treatment ($P>0.05$), while there was statistically significant difference in the QTc interval between the two groups at the 2nd, 4th, 8th, 12th week after treatment ($P<0.05$). Compared with before treatment, the QTc interval in the control group at the 2nd, 4th, 8th, 12th weeks after treatment was statistically significant ($P<0.05$), while the QTc interval in the observation group only at the 12th week after treatment was statistically significant ($P<0.05$). There was no significant difference in the total effective rate and the incidence of adverse reactions between the two groups ($P>0.05$). **Conclusion** Guanxinning could improve the electrocardiogram changes induced by ziprasidone, and its combination with ziprasidone for schizophrenia will not significantly increase the incidence of adverse reactions in patients.

[Key words] schizophrenia; guanxinning; ziprasidone; QTc interphase; drug-related side effects and adverse reactions

* 基金项目:浙江省医学会临床科研基金项目(2018ZYC-A128)。 作者简介:应翔(1984-),主治医师,本科,主要从事精神分裂症及双相情感障碍研究。

精神分裂症是一组病因未明的精神疾病,多起病于青壮年,常缓慢发病,患者具有思维、情感、行为等多方面障碍及精神活动不协调,其复发率高、致残率高,给社会和家庭都带来沉重的经济负担^[1]。在抗精神病药物中齐拉西酮引起 QT 间期延长,导致尖端扭转型室性心动过速(torsade de pointes, TdP)的风险较高,仅次于甲硫哒嗪^[2-3],限制了其在老年患者中的应用,而冠心宁对心律失常有一定保护作用,两者联用的临床疗效目前尚未报道。本研究则探讨冠心宁对齐拉西酮治疗精神分裂症患者引起的心电图改变是否有改善效果,并评价冠心宁联合齐拉西酮的安全性和临床疗效,现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选取 2018 年 1 月至 2019 年 7 月本院门诊或住院接受齐拉西酮治疗的 77 例精神分裂症患者为研究对象,分为齐拉西酮组(对照组, $n=39$)和齐拉西酮联合冠心宁片组(观察组, $n=38$)。纳入标准:(1)年龄 18~50 岁,性别不限;(2)符合国际疾病分类第 10 版(ICD-10)精神分裂症诊断标准;(3)入组前 3 周内未服用抗精神病药物、利尿药物、改变心律的药物等;(4)初中以上文化水平,能够理解并配合完成临床试验。排除标准:(1)相关严重的急、慢性躯体疾病患者;(2)物质(药物)滥用或依赖者;(3)妊娠或哺乳期妇女。对照组中男 27 例,女 12 例,平均年龄(33.22 ± 9.03)岁,平均 BMI(21.24 ± 2.02) kg/m^2 ,平均病程(7.19 ± 6.04)年,平均发病年龄(24.04 ± 6.67)岁。观察组中男 25 例,女 13 例,平均年龄(35.09 ± 11.12)岁,平均 BMI(20.71 ± 2.14) kg/m^2 ,平均病程(7.39 ± 4.47)年,平均发病年龄(23.96 ± 5.86)岁。本研究经医院医学伦理学委员会批准,所有受试者和监护人均签署知情同意书。两组一般情况比较,差异无统计学意义($P>0.05$),具有可比性。

1.2 方法

1.2.1 药物治疗

两组均给予齐拉西酮(辉瑞制药有限公司生产,商品名:力复君安),同等初始剂量为 40 mg/d,每天 2 次,根据疾病控制和患者耐受情况逐渐加量,1 周内达到最大剂量 160 mg/d。观察组同时联合冠心宁片(正大青春宝药业有限公司生产,商品名:冠心宁片),规格为每片 0.38 g,口服 1 次 4 片,每天 3 次。两组均治疗 8 周。治疗期间不使用其他情绪稳定剂、抗锥体外系或苯二氮卓类及其他抗精神病药物。对拒食、营养状况差的患者给予静脉营养支持治疗,同时对不配合治疗患者给予适当的保护性束缚。

1.2.2 观察指标

入组治疗前两组均执行心电图检查,分别在治疗的第 2、4、8、12 周末检查心电图,测量并记录 QTc 间期值。两组治疗前后临床疗效和不良反应分别采用阳性和阴性症状评定量表(PANSS)和不良反应症状量表(TESS)进行评估^[4]。疗效评估标准:(1)痊愈, PANSS 减分率大于或等于 75%;(2)显著好转, PANSS 减分率为 50%~<75%;(3)好转, PANSS 减分率为 25%~<50%;(4)无效, PANSS 减分率小于 25%。临床总有效率=痊愈率+显著好转率+好转率。采用 SF-36 评价患者生活质量^[5]。

1.3 统计学处理

采用 SPSS 19.0 软件进行数据分析,计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,组间比较采用单因素方差分析,组内比较采用重复测量设计方差分析;计数资料以频数或百分率表示,比较采用 χ^2 检验,以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组 QTc 间期比较

两组治疗前 QTc 间期比较,差异无统计学意义($P>0.05$);而两组治疗后第 2、4、8、12 周末 QTc 间期比较,差异均有统计学意义($P<0.05$)。对照组治疗后第 2、4、8、12 周末 QTc 间期与治疗前比较,差异均有统计学意义($P<0.05$);而观察组仅治疗后第 12 周末 QTc 间期与治疗前比较,差异有统计学意义($P<0.05$),见表 1。

表 1 两组 QTc 间期比较($\bar{x} \pm s$)

时间	对照组($n=39$)	观察组($n=38$)	F	P
治疗前	378.44±14.18	380.07±16.85	0.902	0.883
治疗后第 2 周末	400.61±17.52 ^a	379.83±16.64	10.112	0.003
治疗后第 4 周末	405.03±13.61 ^a	384.96±15.37	12.500	0.001
治疗后第 8 周末	410.89±17.31 ^a	391.75±16.59	14.793	<0.001
治疗后第 12 周末	425.83±14.41 ^a	401.33±18.43 ^a	11.052	0.003

^a: $P<0.05$, 与治疗前比较。

2.2 两组临床疗效比较

观察组总有效率低于对照组(86.84% vs. 89.74%),但差异无统计学意义($\chi^2=4.102, P=0.599$),见表 2。

表 2 两组临床疗效比较 [n (%)]

组别	n	痊愈	显著好转	好转	无效
对照组	39	12(30.77)	14(35.90)	9(23.08)	4(10.26)
观察组	38	11(28.95)	10(26.32)	12(31.58)	5(13.16)

2.3 两组不良反应发生率比较

观察组不良反应发生率高于对照组,但差异无统计学意义($\chi^2=3.011, P=0.083$),见表 3。

表 3 两组不良反应发生情况比较[n(%)]

组别	n	锥体外系不良反应	头晕	恶心呕吐	皮疹	嗜睡	总不良反应
观察组	38	3(7.9)	5(13.2)	1(2.6)	2(5.3)	7(18.4)	18(47.3)
对照组	39	2(5.1)	3(7.7)	1(2.6)	0	5(12.8)	11(28.2)

3 讨 论

齐拉西酮系非典型抗精神病药,对阳性症状、阴性症状、认知功能均有很好的疗效,且具有镇静作用少、锥体外系反应少、较少引起体重增加等优势^[5-6]。但有研究表明长期使用齐拉西酮可能会导致患者心肌细胞膜表面离子通道的异常,增加异常钾离子及钙离子内流的风险,进而导致心肌细胞膜电荷稳定性下降。心肌细胞基础电位的波动、电冲动阈值的改变,均能够导致复极化过程中的不同步性,导致 QT 间期改变,尤其是 QT 间期延长^[7-8],因此临床上限制了齐拉西酮的使用。且还有临床实践提示因担心 QTc 间期延长,在使用齐拉西酮治疗时常给药剂量不足,在充分尝试之前就被换用其他药物。本研究发现冠心宁对齐拉西酮引起的 QT 间期延长有改善作用,这将减少齐拉西酮在临床上使用的限制,尤其是对于老年患者。

冠心宁是由丹参、川穹两味药材经提取精制加工而成,具有活血化瘀、通脉养心的功效,主要用于治疗冠状动脉粥样硬化性心脏病、心绞痛、心肌梗死等心血管疾病^[9-11]。王博龙等^[12]利用计算机模拟研究冠心宁注射液主要成分治疗心血管疾病的网络药理学机制,表明冠心宁注射液通过抗压、抗氧化、抗凝、促纤溶、调节激素及维持心血管功能稳态等药理作用治疗心血管疾病。丹参酮 II A 是冠心宁注射液治疗心血管疾病的主要药效物质,可治疗冠状动脉粥样硬化、心肌梗死、心律失常等多种心血管疾病^[13]。其治疗心律失常的可能机制为丹参酮 II A 通过抑制 miR-1 基因的转录活化因子 SRF,下调梗死后心肌内过度表达的 miR-1,从而恢复 Kir2.1 蛋白的表达及内向整流钾电流(inwardly rectifying potassium current, IK1)的密度,防止缺血性心律失常的发生^[14]。此外在人源胚胎肾(HEK)细胞中,丹参酮 II A 可特异性直接激活 KCNQ1/KCNE1 钾通道(IKS),从而抑制心律失常的发生^[15]。李丹^[16]在丹参酮 II A 对在体兔心室肌缺血和利多卡因所致心室内外膜电活动分裂的影响研究中发现,丹参酮 II A 可能通过改善心肌缺血和加快心室内外膜心肌兴奋的传导,使心肌电稳定性增强,进而抑制和减少了电活动分裂和其他类型的室性心律失常的发生、发展,这与何有乐等^[17]研究结果相同。本研究显示,冠心宁联合齐拉西酮与单独齐拉西酮治疗精神分裂症患者的临床疗效相当,表明冠心

宁并不影响齐拉西酮的抗精神病的治疗效果。且心电图监测比较表明,冠心宁联合齐拉西酮治疗精神分裂症 2 周后患者的 QTc 间期明显低于仅使用齐拉西酮患者的水平,与治疗前比较,冠心宁在一定程度上稳定了患者治疗期间的 QTc 间期水平。

近年来有报道显示,影响 QTc 间期延长和诱发尖端扭转型室性心动过速(TdP)的药物约占精神类药物的 30%^[18]。现有研究也尚未正式报道齐拉西酮治疗成人 TdP 的发生率,但上市后的监测发现,齐拉西酮和其他药物治疗的患者中有 202 例 QT 间期延长,其中 83 例则为 TdP^[19]。在一项随机双盲对照研究中,重度抑郁症患者给予艾司西酞普兰联合齐拉西酮或安慰剂,结果显示齐拉西酮对 QTc 的作用有更加明显的趋势,因此在实践中应采取预防措施,特别是加强定期监测心电图^[20]。LI 等^[21]研究报道了 1 例 23 岁男性患者齐拉西酮 20 mg 肌内注射后 QTc 间期增加了 83 ms(基线和增加的 QT/QTc 分别为 384/418 ms 和 450/501 ms),meta 分析显示氟哌啶醇组和齐拉西酮组肌内注射的 QTc 间期比较,差异无统计学意义($P > 0.05$),但有 2 例患者症状可能与齐拉西酮肌内注射后 QTc 间期延长有关,这与本研究结果一致。此外,张珉^[22]通过观察 3 种抗精神病药物在临床应用中对心电图 QTc 间期的影响,发现给予氨磺必利和齐拉西酮致心电图 QTc 间期较给予齐拉西酮合并九味镇心颗粒的患者延长,差异有统计学意义($P < 0.05$),齐拉西酮联合九味镇心颗粒组 QTc 间期的延长作用相对较弱,这与本研究结果类似。可能是由于冠心宁和九味镇心颗粒对心律失常均有一定的保护作用,但该研究并未报道两者联用的不良反应。

综上所述,冠心宁可改善齐拉西酮诱导的心电图改变,其联合齐拉西酮治疗精神分裂症不会明显增加患者的不良反应。但由于本研究局限于单中心且纳入病例数量较少,冠心宁包括在其他抗精神病药物联合使用是否也具有同样的效果还需要大样本量、前瞻性、多中心临床随机对照研究加以证实。

参考文献

- [1] JIN H, MOSWEU I. The societal cost of schizophrenia: a systematic review[J]. Pharmacoeconomics, 2017, 35(1): 25-42.

- [2] ACCIAVATTI T, MARTINOTTI G, CORBO M, et al. Psychotropic drugs and ventricular repolarisation; the effects on QT interval, T-peak to T-end interval and QT dispersion[J]. *J Psychopharmacol*, 2017, 31(4): 453-460.
- [3] LEUCHT S, CIPRIANI A, SPINELLI L, et al. Comparative efficacy and tolerability of 15 anti-psychotic drugs in schizophrenia: a multiple-treatments meta-analysis [J]. *Lancet*, 2013, 382: 951-962.
- [4] 许锦泉, 陈涛, 陈玲, 等. 齐拉西酮与氟哌啶醇注射液治疗女性首发精神分裂症患者激越症状的效果及安全性比较[J]. *广东医学*, 2018, 39(13): 2058-2060.
- [5] 李学成, 胡光涛, 朱艳, 等. 齐拉西酮与利培酮治疗 116 例首发精神分裂症疗效分析[J]. *重庆医学*, 2012, 41(27): 2862-2864.
- [6] 李德川, 官长富, 李先萍, 等. 氯氮平与齐拉西酮对老年痴呆精神行为障碍患者认知及脂代谢的影响[J]. *实用药物与临床*, 2019, 22(3): 289-292.
- [7] 何伶俐, 刘巍, 张琼. 心电图 QT 间期缩短与变异型心绞痛室性心律失常的相关性分析[J]. *医学临床研究*, 2019, 36(7): 1300-1301.
- [8] DE MARIA B, BARI V, SGOIFO A, et al. Concomitant evaluation of heart period and QT interval variability spectral markers to typify cardiac control in humans and rats[J]. *Front Physiol*, 2019, 10: 1478.
- [9] 阮鸣, 孔令义, 罗建光. 冠心宁注射液的化学成分研究[J]. *中草药*, 2014, 45(13): 1838-1844.
- [10] 鲁亮, 吴赛伟, 许丹华. 冠心宁注射液中酚酸类成分的质量分析[J]. *中国中药杂志*, 2015, 40(9): 1744-1746.
- [11] 李丹, 王俊文, 李彦文, 等. 冠心宁注射液临床应用及不良反应的文献回顾分析[J]. *药物评价研究*, 2016, 39(1): 116-121.
- [12] 王博龙, 刘志强. 计算机模拟研究冠心宁注射液主要成分治疗心血管疾病的网络药理学机制[J]. *中草药*, 2018, 49(14): 3357-3368.
- [13] 段媛媛, 郭振丰, 李雪连. 丹参酮 II A 治疗心血管疾病研究机制新进展[J]. *中国临床药理学杂志*, 2016, 32(19): 1817-1820.
- [14] ZHANG R, XU Y, NIU H, et al. Lycium barbarum polysaccharides restore adverse structural remodelling and cardiac contractile dysfunction induced by overexpression of microRNA-1[J]. *J Cell Mol Med*, 2018, 22(10): 4830-4839.
- [15] ZHANG X, WANG Q, WANG X, et al. Tanshinone II A protects against heart failure post-myocardial infarction via AMPKs/mTOR-dependent autophagy pathway[J]. *Biomed Pharmacother*. 2019, 112: 108599.
- [16] 李丹. 丹参酮 II A 磺酸钠注射液对在体兔心室肌缺血和利多卡因所致心室内外膜电活动分裂的影响研究[D]. 泸州: 泸州医学院, 2012.
- [17] 何有乐, 罗汉成, 刘伯儒. 丹参酮 II A 磺酸钠注射液联合贝那普利治疗冠心病心力衰竭的临床疗效[J]. *临床医学工程*, 2019, 26(8): 1093-1094.
- [18] SICOURI S, ANTZELEVITCH C. Mechanisms underlying the actions of antidepressant and antipsychotic drugs that cause sudden cardiac arrest[J]. *Arrhythm Electrophysiol Rev*, 2018, 7(3): 199-209.
- [19] ARONOW W S, SHAMLIYAN T A. Effects of atypical antipsychotic drugs on QT interval in patients with mental disorders[J]. *Ann Transl Med*, 2018, 6(8): 147.
- [20] MISCHOULON D, SHELTON R C, BAER L, et al. Ziprasidone augmentation of escitalopram for major depressive disorder: cardiac, endocrine, metabolic, and motoric effects in a randomized, double-blind, placebo-controlled study [J]. *J Clin Psychiatry*, 2017, 78(4): 449-455.
- [21] LI X B, TANG Y L, ZHENG W, et al. QT interval prolongation associated with intramuscular ziprasidone in Chinese patient: a case report and a comprehensive literature review with Meta-analysis [J]. *Case Rep Psychiatry*, 2014, 2014: 489493.
- [22] 张珉. 比较抗精神病药物对精神分裂症患者心电图 QTc 间期的影响[J]. *现代电生理学杂志*, 2017, 24(2): 98-101.