

氯氮平治疗精神性疾病所致心脏不良反应发生的危险因素分析

奚丽华¹, 张红霞¹, 黄惠珍²上海市民政第二精神卫生中心精神科¹、护理部², 上海 201319

【摘要】 目的 分析氯氮平治疗精神性疾病所致心脏不良反应发生的危险因素。方法 回顾性分析 2018 年 6 月至 2020 年 6 月上海市民政第二精神卫生中心收治的 180 例精神性疾病患者的临床诊治资料, 所有患者均给予氯氮平治疗, 根据患者是否发生心脏不良反应分为发生组 31 例和非发生组 149 例。比较两组患者的年龄、性别、吸烟史、体质指数(BMI)、合并基础病、氯氮平剂量、服用期间氯氮平血药浓度等资料, 并采用多因素 Logistic 回归分析精神性疾病患者服用氯氮平致心脏不良反应发生的危险因素。结果 发生组患者的血药浓度在 350~600 μg/L、>600 μg/L 的比例明显高于非发生组, 差异均有统计学意义($P<0.05$); 发生组患者治疗前服用其他抗精神病药物、联合其他心血管药物治疗的比例明显高于非发生组, 差异均有统计学意义($P<0.05$); Logistic 分析结果显示, 氯氮平服药剂量>600 mg/d、血药浓度>600 μg/L、治疗前服用其他抗精神病药物及联合应用其他抗精神病药物均为精神性疾病患者服用氯氮平心脏不良反应发生的危险因素($P<0.05$)。结论 精神性疾病患者大剂量服用氯氮平的心脏不良反应发生率较高, 且受到的影响因素较多。应根据可能的危险因素采取相应的措施干预, 提高用药安全性。

【关键词】 氯氮平; 精神性疾病; 心脏不良反应; 服药剂量; 危险因素

【中图分类号】 R749 **【文献标识码】** A **【文章编号】** 1003—6350(2022)04—0424—04

Analysis of risk factors of adverse cardiac reactions caused by clozapine in the treatment of mental illness. XI Li-hua¹, ZHANG Hong-xia¹, HUANG Hui-zhen². Psychiatry Department¹, Nursing Department², the Second Mental Health Center of Shanghai Civil Administration, Shanghai 201319, CHINA

【Abstract】 Objective To analyze the risk factors of adverse cardiac reactions caused by clozapine in the treatment of mental illness. **Methods** The clinical diagnosis and treatment data of 180 patients with mental diseases treated in the Second Mental Health Center of Shanghai Civil Administration from June 2018 to June 2020 were retrospectively analyzed. All patients were treated with clozapine. According to whether the patients had adverse cardiac reactions, they were divided into 31 cases in the occurrence group and 149 cases in the non-occurrence group. The age, gender, smoking history, body mass index (BMI), combined basic diseases, clozapine dose, and clozapine plasma concentration during taking between the two groups were compared. The risk factors of adverse cardiac reactions caused by clozapine in patients with mental diseases were analyzed by multivariate Logistic regression. **Results** The proportions of blood drug concentration of 350–600 μg/L, and >600 μg/L in the occurrence group were significantly higher than those in the non-occurrence group, with statistically significant differences ($P<0.05$). The proportions of patients in the occurrence group taking other antipsychotics and combined with other cardiovascular drugs before treatment were significantly higher than those in the non-occurrence group ($P<0.05$). Logistic analysis showed that the dosage of clozapine >600 mg/d, blood concentration >600 μg/L, taking other antipsychotics before treatment, and combined use of other antipsychotics were the risk factors of adverse cardiac reactions in patients with mental diseases ($P<0.05$). **Conclusion** Patients taking high-dose clozapine have a high incidence of cardiac adverse reactions, which are affected by many factors. Corresponding intervention measures should be taken according to possible risk factors to improve drug safety.

【Key words】 Clozapine; Mental illness; Adverse cardiac reactions; Medication dose; Risk factors

随着生活节奏的加快和生活压力的增加, 精神性疾病的发病率逐年升高, 已成为威胁人们身心健康的重要公共卫生问题之一^[1]。精神性疾病的发生与心理、社会环境等多种因素有关, 主要表现为程度不同的情感、认知、意志及行为异常或障碍, 与致病因素引发的大脑功能异常密切相关^[2]。长期服用抗精神病药物来控制病情仍是该类疾病的主要治疗手段。氯氮平是二苯二氮杂卓类抗精神病药物的一种, 具有强大的镇静催眠作用, 常应用于慢性、难治性精神分裂症

的治疗^[3]。但大量临床实践发现, 相较于其他非典型抗精神病类药物, 氯氮平引起心律失常等心脏不良反应的发生率更高, 部分严重心律失常甚至会威胁患者生命安全^[4]。因此, 本研究以精神性疾病患者为对象, 探讨氯氮平在精神性疾病时出现的不良反应发生情况及危险因素, 现报道如下:

1 资料与方法

1.1 一般资料 回顾性分析 2018 年 6 月至 2020 年 6 月上海市民政第二精神卫生中心收治的 180 例精

神性疾病患者的临床诊治资料,所有患者均采用氯氮平治疗,根据患者是否发生心脏不良反应分为发生组 31 例和非发生组 149 例。两组患者的性别、年龄、吸

烟、糖尿病及高血压发生率比较差异均无统计意义 ($P>0.05$),具有可比性,见表 1。本研究均获得医院伦理委员会批准,患者及家属均签署同意书。

表 1 两组患者的一般资料比较($\bar{x}\pm s$,例(%))

组别	例数	性别		年龄(岁)	病程(年)	吸烟	糖尿病	高血压	疾病类型	
		男	女						精神分裂症	躁狂症
发生组	31	24 (54.84)	17 (54.84)	32.59±7.18	2.76±0.64	19 (61.29)	15 (48.39)	7 (22.58)	19 (61.29)	12 (38.71)
非发生组	149	76 (51.01)	73 (48.99)	33.78±9.93	2.79±0.66	85 (57.05)	60 (40.27)	42 (28.19)	121 (81.21)	28 (18.79)
t/χ^2 值		1.692		0.958	1.537	0.189	0.695	0.407	1.592	
P 值		0.532		0.561	0.812	0.663	0.404	0.523	0.681	

1.2 病例选择 (1)纳入标准:①符合中国精神障碍分类与诊断标准第 3 版(CCMD-3)中精神分裂症或躁狂症诊断标准^[5],且患者均经临床检查确诊;②均行氯氮平治疗,且患者用药时间超过 4 周;③氯氮平服药剂量超过 200 mg/d;(2)排除标准:①服药前有器质性心脏疾病者;②对氯氮平过敏者;③正在服用 β -受体阻滞剂者;④合并其他引发心脏疾病者,如甲亢等。

1.3 心脏不良反应的评估标准 按照《实用肿瘤内科学》中心脏毒性反应按照 WHO 分级标准对心脏不良反应进行评估^[6],采用超声对左室射血分数进行测定分级,0 级表示患者心功能正常;I 级是指患者无明显症状,但有异常的心脏征象;II 级是指患者会出现短暂心功能不足,但无需进行治疗;III 级是指患者出现症状,且心功能不足,经治疗有效;IV 级是指患者出现症状,且心功能不足,经治疗无效。心脏节律 0 级表示患者正常,I 级是指患者休息时心率 100 次/min,且出现窦性心动过速;II 级是指患者出现房性心律失常,单灶出现室性期外收缩;III 级是指患者出现多灶的室性期外收缩。

1.4 观察指标 (1)心脏不良反应:统计精神性疾病患者氯氮平用药期间的心脏不良反应发生率;(2)用药情况:统计发生心脏不良反应与未发生心脏不良反应患者的相关资料,包括:①年龄、性别、吸烟史、合并基础情况等一般资料;②患者服药前后的体质指数(BMI)、血压(收缩压、舒张压)、心肌酶(肌酸激酶 CK、肌酸激酶同工酶 CK-MB、乳酸脱氢酶 LDH)等变化情况;③氯氮平药物使用情况,包括服药剂量、血药浓度、治疗前服药其他抗精神病药物、联合应用其他抗精神病

药物、联合心血管药物、精神分裂症患者术等。

1.5 统计学方法 应用 SPSS22.0 软件进行数据统计分析。计量资料呈正态分布且方差齐,以均数±标准差($\bar{x}\pm s$)表示,组间比较采用 t 检验;计数资料比较采用 χ^2 检验;采用单因素及多因素 Logistic 回归分析方法分析精神性疾病患者服用氯氮平致心脏不良反应发生的危险因素。以 $P<0.05$ 为差异具有统计学意义。

2 结果

2.1 两组患者治疗前后的 BMI、血压及心肌酶水平比较 两组患者治疗前后的 BMI、血压、心肌酶水平比较差异均无统计学意义($P>0.05$);治疗后,发生组与未发生组患者的 BMI、血压、心肌酶水平均有不同程度提高,但只有 BMI 高于治疗前,差异有统计学意义($P<0.05$),余指标与治疗前比较差异均无统计学意义($P>0.05$),见表 2。

2.2 两组患者的用药情况比较 发生组与非发生组患者的联合应用心血管药物和精神分裂症患者占比比较差异均无统计学意义($P>0.05$);发生组患者的氯氮平服药剂量、血药浓度、治疗前服药其他抗精神病药物、联合应用其他抗精神病药物分别与未发生组比较,差异均有统计意义($P<0.05$),见表 3。

2.3 精神性疾病患者服用氯氮平致心脏不良反应发生的影响因素 经 Logistic 分析结果显示,氯氮平服药剂量 >600 mg/d、血药浓度 >600 μ g/L、治疗前服药其他抗精神病药物及联合应用其他抗精神病药物均为精神性疾病患者服用氯氮平心脏不良反应发生的危险因素($P<0.05$),见表 4。

表 2 两组患者治疗前后的 BMI、血压及心肌酶水平比较($\bar{x}\pm s$)

组别	例数	BMI (kg/m ²)		收缩压(mmHg)		舒张压(mmHg)		CK (U/L)		CK-MB (U/L)		LDH (U/L)	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
发生组	31	24.15±	26.13±	126.89±	129.78±	79.67±	81.23±	102.89±	143.89±	17.56±	18.87±	150.91±	166.72±
		1.34	1.59*	10.21	12.78	9.78	9.12	28.65	33.56	3.56	4.02	37.25	44.98
非发生组	149	23.98±	25.79±	124.98±	128.25±	78.56±	80.67±	109.78±	139.65	16.89±	18.14±	145.56±	161.98±
		1.29	1.55*	11.26	11.95	8.78	8.61	29.15	±34.21	3.12	3.43	38.67	41.25
t 值		0.663	1.106	0.872	0.641	0.628	0.326	1.201	0.630	1.061	1.046	0.747	0.539
P 值		0.508	0.270	0.384	0.522	0.531	0.745	0.231	0.530	0.290	0.297	0.465	0.590

注:与本组治疗前比较,* $P<0.05$;1 mmHg=0.133 kPa。

表 3 两组患者的用药情况比较[例(%)]

项目	发生组(n=31)	非发生组(n=149)	χ^2 值	P值
服药剂量(mg/d)			30.945	0.001
200~400	5 (16.12)	104 (69.80)		
401~600	12 (38.72)	25 (16.78)		
>600	14 (45.16)	20 (13.42)		
血药浓度($\mu\text{g/L}$)			25.835	0.001
<350	5 (16.12)	98 (65.77)		
350~600	13 (41.94)	30 (20.13)		
>600	13 (41.94)	21 (14.09)		
治疗前服药其他抗精神病药物	21 (67.74)	70 (46.98)	4.425	0.035
联合应用其他抗精神病药物	15 (48.39)	110 (73.83)	6.029	0.014
联合应用心血管药物	19 (61.29)	106 (71.14)	1.173	0.279
精神分裂症患者	26 (83.87)	114 (76.51)	0.804	0.370

表 4 精神性疾病患者服用氯氮平致心脏不良反应的影响因素

影响因素	β 值	S.E	Wald	P值	OR值	95%CI
氯氮平服药剂量	1.973	0.121	9.434	0.000	7.982	6.313~8.493
血药浓度	1.495	0.104	8.498	0.000	6.791	6.312~7.326
治疗前服药其他抗精神病药物	1.783	0.214	6.981	0.000	4.313	3.235~7.491
联合应用其他抗精神病药物	1.669	0.169	4.341	0.000	6.323	4.346~7.982

3 讨论

氯氮平是一种非典型的抗精神病药物,药理学研究表明,其对脑内的5-羟色胺受体和多巴胺受体阻滞作用较强,在缓解患者妄想、兴奋躁动及幻觉等症状时有良好的效果,被广泛应用于难治性精神分裂症的治疗中。但由于其副作用较多,在临床使用中仍备受争议。最初研究发现,粒细胞缺乏症是氯氮平应用的主要并发症,但近年来研究发现,氯氮平导致的心脏不良反应发生也越来越多^[7]。据有关文献报道,在氯氮平引发的心脏不良反应中,以心律失常最为常见,室性期前收缩、传导阻滞等少数严重并发症,可危及患者生命^[8]。因此,对氯氮平引发心脏不良反应的危险因素的早期识别具有重要的临床意义。本研究结果显示,180例应用氯氮平治疗的精神疾病患者中31例发生心脏不良反应,发生率为17.22%,心脏不良反应中以心动过速为主,发生率为8.33%,与陈曼等^[9]在对氯氮平不良反应事件中的研究结论相符合。本研究结果显示,精神性疾病患者氯氮平治疗过程中心脏不良反应发生率较高,在一定程度上会影响患者的预后。

氯氮平具有抗胆碱(M1)作用,可引发心动过速及其他自主神经功能紊乱的症状;同时氯氮平具有抗 α_1 -肾上腺素受体作用,能够阻滞心肌细胞的 α_1 -肾上腺素受体,造成心肌细胞出现类似奎尼丁样作用的复极障碍,进而导致传导阻滞。心率波动是评估心脏不良反应的重要指标之一,多项研究通过关注心率变化来评估药物的潜在危险性^[10]。心动过速是氯氮平最常见的心脏不良反应,严重的心动过速可诱发心肌缺血者心绞痛、增加心肌梗死的发生风险,甚至诱发心力衰竭^[11]。

本研究显示,单因素及Logistic分析结果表明:氯氮平服药剂量>600 mg/d、血药浓度>600 $\mu\text{g/L}$ 、治疗前服药其他抗精神病药物及联合应用其他抗精神病药物均为服用氯氮平精神性疾病患者发生心脏不良反应的危险因素。从本研究结果看出,者服用氯氮平精神性疾病患者的心脏不良反应发生率较高,危险因素较多,且不同因素能相互作用及影响。本次研究显示氯氮平服药剂量是患者心脏不良反应发生的独立危险因素,氯氮平服用剂量越大,心脏不良反应发生率越高;血药浓度是指药物吸收后在血浆内的总浓度,包括与血浆蛋白结合的或在血浆游离的药物,药物作用的强度与药物在血浆中的浓度成正比,药物在体内浓度随着时间的变化而变化。血药浓度越高,患者服药剂量越大,心脏不良反应发生率亦越高;精神性疾病患者服药药物类型较多,且药物剂量亦相对较大,对于联合使用其他药物者,将会加重心脏负荷,患者大剂量氯氮平时,心脏不良反应发生率较高,与朱荣鑫等^[12]研究结论相一致。心肌酶是反应心脏损伤状况的重要实验室指标,研究显示,肌酸激酶(creatine kinase, CK)在心肌缺血和心内膜下心肌梗死的诊断中比其他心肌酶更灵敏^[13]。有研究显示,长期服用氯氮平会造成精神病患者心肌酶水平的变化,其中以CK升高最为明显^[14-15]。

综上所述,精神性疾病患者大剂量服用氯氮平心脏不良反应发生率较高,氯氮平服药剂量>600 mg/d、血药浓度>600 $\mu\text{g/L}$ 、治疗前服药其他抗精神病药物及联合应用其他抗精神病药物均为精神性疾病患者服用氯氮平心脏不良反应发生的危险因素,应根据可能的危险因素采取相应的措施干预,提高用药安全性。

不同引流术处理输尿管结石梗阻所致尿源性脓毒血症的效果观察

付星, 江春强, 黄考平, 温世和

河源市人民医院泌尿外科, 广东 河源 517000

【摘要】 **目的** 比较内引流术与外引流术处理输尿管结石梗阻所致尿源性脓毒血症的效果。**方法** 回顾性分析河源市人民医院 2015 年 1 月至 2020 年 9 月收治的 76 例因输尿管结石梗阻所致尿源性脓毒血症患者的诊疗情况, 根据手术方法分为内引流组 42 例和外引流组 34 例。外引流组患者采用经皮肾穿刺造瘘引流术治疗, 内引流组患者采用输尿管镜直视下逆行置入双 J 管引流术治疗。治疗后, 比较两组患者的引流成功率、腰痛缓解时间、术后下床时间、手术时间、术后体温恢复正常、白细胞计数(WBC)、中性粒细胞比例(NEUR)、C 反应蛋白(CRP)和降钙素原(PCT)水平以及不良反应发生情况。**结果** 治疗后, 内引流组患者的引流成功率为 95.24%, 明显高于外引流组的 79.41%, 差异均有统计学意义($P < 0.05$); 内引流组患者的手术时间、术后体温恢复正常时间、腰痛缓解时间和术后下床时间分别为(16.05±4.31) min、(1.21±0.54) d、(1.12±0.04) d、(1.01±0.21) d, 明显短于外引流组的(20.92±6.47) min、(2.35±0.67) d、(3.21±0.26) d、(3.08±0.46) d, 差异均有统计学意义($P < 0.05$); 治疗前, 两组患者的 WBC、NEUR、CRP 和 PCT 水平比较差异均无统计学意义($P > 0.05$); 治疗后 3 d, 两组患者的 WBC、NEUR、CRP 和 PCT 水平均明显降低, 且内引流组患者的 WBC、NEUR、CRP 和 PCT 水平分别为(8.16±2.84)×10⁹/L、(68.16±5.41)%、(1.54±0.16) mg/L、(0.17±0.03) μg/L, 明显低于外引流组的(12.63±2.54)×10⁹/L、(79.34±5.41)%、(5.27±1.93) mg/L、(0.82±0.27) μg/L, 差异均有统计学意义($P < 0.05$); 内引流组患者的并发症总发生率为 4.76%, 明显低于外引流组的 29.41%, 差异有统计学意义($P < 0.05$)。**结论** 输尿管镜直视下逆行置入双 J 管引流术治疗输尿管结石梗阻所致尿源性脓毒血症可有效预防患者术后感染及严重并发症的发生, 临床应用效果显著, 值得推广应用。

【关键词】 输尿管结石梗阻; 尿源性脓毒血症; 内引流术; 外引流术; 并发症; 成功率

【中图分类号】 R693^{+.4} **【文献标识码】** A **【文章编号】** 1003—6350(2022)04—0427—04

Effect of internal drainage and external drainage in the treatment of ureteral sepsis caused by ureteral calculi obstruction. FU Xing, JIANG Chun-qiang, HUANG Kao-ping, WEN Shi-he. Department of Urology Surgery, the People's Hospital of Heyuan City, Heyuan 517000, Guangdong, CHINA

【Abstract】 Objective To study the effect of internal drainage and external drainage in the treatment of urinary sepsis caused by ureteral stone obstruction. **Methods** Retrospective analysis was made on the diagnosis and treatment of 76 patients with ureteral sepsis caused by ureteral stone obstruction who were admitted to Heyuan People's Hospital

通讯作者: 付星, E-mail: fuxing06202090308@163.com

参考文献

[1] 姜立. 社区精神疾病现状与防治、康复管理情况的分析探索[J]. 中国社区医师, 2016, 32(2): 173-174.

[2] 郭超, 温煦, 郑晓瑛. 中国精神残疾流行病学及其影响因素的研究进展[J]. 中国全科医学, 2016, 19(13): 1573-1577.

[3] 周聪, 鄢传东, 王鹏. 氯氮平与阿立哌唑治疗精神分裂症的疗效及对肝功能的影响[J]. 中华实用诊断与治疗杂志, 2020, 34(5): 91-93.

[4] 张云淑, 严保平, 栗克清. 河北省精神分裂症患者氯氮平使用现状及影响因素分析[J]. 中国临床药理学杂志, 2016, 32(7): 657-659.

[5] 中华医学会精神科分会. CCMD-3 中国精神障碍分类与诊断标准[M]. 济南: 山东科学技术出版社, 2001: 110-146.

[6] 周际昌. 实用肿瘤内科学[M]. 2 版. 北京: 人民卫生出版社, 2003: 28-34.

[7] KHAN AA, ASHRAF A, BAKER D, et al. Clozapine and incidence of myocarditis and sudden death long term Australian experience [J]. Int J Cardiol, 2017, 238(13): 136-139.

[8] 张瑞林. 氯氮平、利培酮致女性精神分裂症病人心电图异常情况及其干预措施[J]. 中西医结合心脑血管病杂志, 2018, 16(13): 147-148.

[9] 陈曼, 朱秀清, 胡晋卿, 等. 224 例氯氮平药物不良反应/事件的临床特点及超说明书用药分析[J]. 中国临床药理学杂志, 2020, 29(1): 42-45.

[10] LEE SH, KIM HR, HAN RX, et al. Cardiovascular risk assessment of atypical antipsychotic drugs in a zebrafish model [J]. J Appl Toxicol, 2013, 33(6): 466-470.

[11] COULTER DM, BATE A, MEYBOOM RH, et al. Antipsychotic drugs and heartmuscle disorder in international pharmacovigilance: data mining study [J]. BMJ, 2001, 322(7269): 1207-1209.

[12] 朱荣鑫, 张国芳, 侯钢. 氯氮平所致心律失常的临床相关因素分析[J]. 中国医药指南, 2011, 9(34): 7-9.

[13] 刘磊, 陈贻华, 蒋廷云, 等. 利培酮、氯氮平的血药浓度对首发精神分裂症患者心肌酶和心电图的影响[J]. 中国医学创新, 2019, 16(7): 36-39.

[14] 管大平. 精神分裂症患者使用奥氮平或氯氮平的不良反应及其对生活质量影响[J]. 山西医药杂志, 2018, 47(12): 1446-1447.

[15] 张有友, 刘良, 朱江涛, 等. 常见抗精神病药物心血管毒性的研究进展[J]. 中国法医学杂志, 2020, 35(1): 60-63, 68.

(收稿日期: 2021-01-12)