

· 药物与临床 ·

齐拉西酮对精神分裂症患者血清胆碱酯酶浓度的影响

方惠玉^a, 顾琰颖^b(浙江省嘉兴市康慈医院: a. 药学部, b. 检验科, 浙江 嘉兴, 314500)

[摘要] **目的** 探讨齐拉西酮对精神分裂症患者血清胆碱酯酶浓度(CHE)浓度的影响。**方法** 将126例精神分裂症患者随机分为观察组和对照组,观察组给予齐拉西酮治疗,对照组给予氯氮平治疗,进行阳性和阴性症状量表(PANSS)评定,并检测治疗后7、14、28 d的CHE浓度。**结果** ①治疗后观察组和对照组PANSS得分均有不同程度的降低,但对照组PANSS得分显著低于观察组[阳性症状:(15.3±4.7)vs(22.4±4.8), $P<0.01$;阴性症状:(14.6±4.5)vs(21.8±5.2), $P<0.01$;一般精神症状:(13.3±3.4)vs(19.2±3.9), $P<0.01$]。②齐拉西酮或氯氮平治疗均能明显降低CHE的浓度;两种药物分别治疗28 d后,对照组CHE浓度较观察组明显降低[(8 339±2 106)vs(7 366±2 024), $P<0.01$]。③治疗中两组均有不良反应,观察组不良反应率为34.9%,对照组不良反应率为71.4%,组间比较有显著性差异($\chi^2=16 862$, $P<0.001$)。**结论** 齐拉西酮能对CHE活性有抑制作用,其抑制强度较氯氮平弱,从而可能使齐拉西酮对精神分裂症患者疗效低于氯氮平,但其安全性明显高于氯氮平。

[关键词] 齐拉西酮;精神分裂症;血清胆碱酯酶

[中图分类号] R749.3

[文献标志码] A

[文章编号] 1006-0111(2020)01-0088-03

[DOI] 10.3969/j.issn.1006-0111.201906097

Effects of ziprasidone on serum cholinesterase concentration in schizophrenia patients

FANG Huiyu^a, GU Yanying^b(Department of Pharmacy, b. Clinical Laboratory, Jiaxing Kangci Hospital, Jiaxing 314500, China)

[Abstract] **Objective** To explore the effects of ziprasidone and clozapine on serum cholinesterase (CHE) concentration in schizophrenia patients. **Methods** 126 schizophrenia patients were randomly divided into the observation group and the control group. The observation group was treated with ziprasidone. The control group received clozapine. The serum CHE concentration was assayed at 7, 14 and 28 days after treatment. **Results** ① The PANSS scores in both groups were significantly reduced after treatment, while the control group was lower than the observation group (PANSS score for positive symptoms: 15.3±4.7 vs 22.4±4.8, $P<0.01$; negative symptoms: 14.6±4.5 vs 21.8±5.2, $P<0.01$; general psychiatric symptoms: 13.3±3.4 vs 19.2±3.9, $P<0.01$). ② CHE levels were decreased in both groups after treatment. The control group exhibited greater decrease than the observation group. ③ The observation group had lower adverse reaction rate (34.9%) compared to control group (71.4%). **Conclusion** ziprasidone has weaker inhibitory effect on CHE activity compared to clozapine. This may explain that ziprasidone has lower therapeutic efficacy and better safety profile.

[Key words] ziprasidone; schizophrenia; serum cholinesterase

精神分裂症是临床常见的精神疾病,但其病因尚不明确,多发于青壮年^[1]。目前主要的治疗手段是长期大量应用抗精神病药物^[2]。因此,选择有效性和安全性较高的药物,对于提高患者服药依从性、更好的保证治疗效果有重要意义^[3]。氯氮平由于其独特的药理作用和较少的锥体外系不良反应使其成为临床广泛使用的非典型抗精神病药之一,被公认为抗精神病药中疗效最佳者^[4],所以本研究选择氯氮平作为对照。血清胆碱酯酶(serum

cholinesterase, CHE)是反应患者精神症状的指标之一,水平越高,精神症状越严重^[5]。本研究通过对患者分别采取齐拉西酮和氯氮平治疗,监测患者CHE水平,分析齐拉西酮对精神分裂症患者CHE浓度的影响。

1 资料与方法

1.1 一般资料

研究对象为2016年8月至2017年7月浙江省嘉兴市康慈医院收治并符合国际疾病分类第10版(ICD-10)精神分裂症诊断标准的首发精神分裂症患者126例,所有患者均无自残或伤人倾向,

[作者简介] 方惠玉,副主任药师,研究方向:临床药学, Tel: 13515831120, Email: fangwy2006@126.com

无相关药物禁忌以及严重的心、肝、肾系统疾病,无妊娠期和哺乳期女性、无药物过敏和药物依赖。男 87 例,女 39 例,年龄为(42.7±12.2)岁,病程为(2.3±1.7)年。所有患者随机分为观察组(63 例)和对照组(63 例),两组间平均年龄、病程、阳性和阴性症状量表(PANSS)总分等比较无显著统计学差异,具有可比性。

1.2 方法

观察组给予口服齐拉西酮胶囊(江苏恩华药业有限公司,批号:20160127)40 mg/d 起始,(60~160)mg/d 维持。对照组口服氯氮平片(江苏恩华药业有限公司,批号:20150120)50 mg/d 起始,(200~400)mg/d 维持。两组均以 4 周为 1 个疗程,治疗 6 个疗程。治疗期间不合用其他抗精神病药物,定期进行肝肾功能检查,根据临床疗效和耐受情况酌情调整剂量。在治疗前和治疗后 7、14、28 d 测定两组患者血清 CHE 水平。具体方法:患者清晨采集静脉血 3 ml,使用连续监测法检测 CHE 水平(东芝 TBA-120FR 全自动生化分析仪。校准品:美国朗道实验室有限公司,批号:663UN。室内质量控制:美国朗道高值,批号:759UN;美国朗道低值,批号:551UE)。

1.3 评价指标

①精神症状:采用 PANSS 评定^[6],共 30 项,包括阴性和阳性症状量表各 7 项,一般精神病量表 16 项;并有 3 个补充项目以评定攻击危险性,每项按 1~7 级评分,得分越高,精神症状越严重。②CHE 水平:分别于治疗前和治疗后 7、14、28 d 测定 CHE 水平。③不良反应:统计治疗期间两组出现的药物不良反应。

1.4 数据处理

采用 SPSS12.0 软件处理数据,实验数据以($\bar{x}\pm s$)表示,计量资料采用 *t* 检验,计数资料采用 χ^2 检验,以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 齐拉西酮与氯氮平治疗精神分裂症不同时间后 PANSS 评分比较

两组 PANSS 评分统计见表 1 所示,治疗后第 28 天对观察组和对照组进行 PANSS 评定,得分均有不同程度的降低,但对照组 PANSS 得分显著低于观察组[阳性症状:(15.3±4.7) vs (22.4±4.8), $P<0.01$;阴性症状:(14.6±4.5) vs (21.8±5.2), $P<0.01$;一般精神症状:(13.3±3.4) vs (19.2±3.9), $P<0.01$]。

2.2 齐拉西酮与氯氮平治疗精神分裂症不同时间后血清 CHE 水平比较

表 1 两组患者 PANSS 评分统计

组别	阴性症状	阳性症状	一般精神症状
对照组(63例)			
治疗前	33.2±6.7	34.7±6.8	28.2±5.5
治疗后	14.6±4.5 ^{###}	15.3±4.7 ^{###}	13.3±3.4 ^{##}
观察组(63例)			
治疗前	37.4±6.8	34.6±6.7	28.4±5.6
治疗后	21.8±5.2 ^{***}	22.4±4.8 ^{***}	19.2±3.9 ^{***}

** $P<0.01$,与治疗后对照组比较;*** $P<0.01$,与治疗前组内比较

两组患者治疗前后血清 CHE 值比较如图 1 所示,治疗前观察组和对照组 CHE 水平无显著差异,整个观察周期,齐拉西酮或氯氮平治疗均能明显降低 CHE 的浓度。在治疗 7、14 和 28 d,对照组的 CHE 水平显著低于观察组[7 d:(7 773±1 790) vs (8 495±2 141), $P=0.042$;14 d:(7 571±2 139) vs (8 334±2 172), $P=0.047$,28 d:(7 366±2 024) vs (8 339±2 106), $P=0.008$]。总体分析结果显示,治疗后对照组 CHE 水平显著低于观察组。

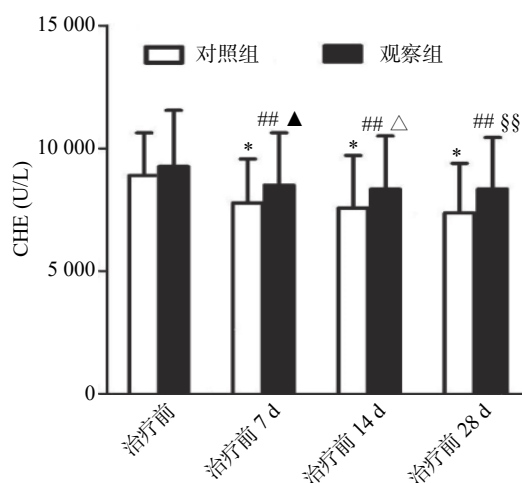


图 1 两组患者治疗前后血清 CHE 值比较

* $P<0.05$,与对照组治疗前比较;### $P<0.01$,与观察组治疗前比较;▲ $P<0.05$,与对照组治疗 7 d 比较;△ $P<0.05$,与对照组治疗 14 d 比较;§§ $P<0.01$,与对照组治疗 28 d 比较

2.3 齐拉西酮与氯氮平治疗精神分裂症不同时间后不良反应发生情况比较

观察组不良反应率为 34.9%(22 例),包括震颤 2 例、静坐不能和肌强直各 1 例、失眠 4 例、头晕 6 例、肝功能异常 1 例、呕吐 4 例、便秘 3 例。对照组不良反应率为 71.4%(45 例),包括流涎 41 例、便秘 31 例、皮疹 3 例、失眠 3 例、头晕 5 例、静坐不能 1 例、肝功能异常 3 例、白细胞减少 3 例。不良反应率观察组低于对照组,有显著性

差异($\chi^2=16\ 862, P<0.001$)。两组不良反应程度均在患者可耐受范围内,未采取特别干预,均能坚持完成全程治疗。

3 讨论

精神分裂症是以个性改变为特征,思维、情感和行为等分裂为主要表现形式的精神病^[7]。该病患者智能基本正常,由于存在思维和情感障碍,常出现多种不同表现形式的行为障碍。由于精神分裂症多为迁延并呈进行性发展,故应及时诊断治疗,以有效改善预后。

CHE 包括两类,一类为羟基胆碱酯酶,另一类为乙酰胆碱酯酶,两者都能水解成乙酰胆碱。乙酰胆碱是由胆碱能神经末梢释放的一种神经介质^[8]。当神经末梢受刺激时,末梢神经细胞释放乙酰胆碱,并与胆碱能受体结合,发挥兴奋传递作用。随后,乙酰胆碱即被胆碱酯酶 CHE 水解而失去作用。精神分裂症患者其神经兴奋传递相对更为频繁和剧烈,因此其 CHE 水平相对更高。于长本等^[9]的研究显示,精神症状越严重的患者,其 CHE 水平越高。因此,在治疗过程中对患者 CHE 进行监测,可以间接地评估治疗效果。

精神分裂症的产生与多巴胺 (DA) 功能亢进及 DA/乙酰胆碱丧失平衡等因素有关。而齐拉西酮与氯氮平均属于第二代抗精神病药物,其作用机制包括:对 D2 受体的阻断;作用于 DA 系统和 5-HT 系统。因此,齐拉西酮对于精神分裂症的阳性和阴性症状均有治疗作用^[10]。本研究发现,于治疗后 7、14、28 d 时测定两组血清 CHE 水平,氯氮平 CHE 水平显著低于齐拉西酮,且氯氮平治疗效果也优于齐拉西酮,表明齐拉西酮对 CHE 抑制强度较氯氮平弱,从一定程度上可以解释观察组(齐拉西酮)的疗效低于对照组(氯氮平)这一结果。

本研究还发现,观察组的不良反应发生率明显低于对照组,其原因可能是氯氮平对多种受体如 α_1 肾上腺素、H1 受体等均有拮抗作用^[11],而产生

较多的副作用。尤其是氯氮平组中流涎发生率明显高于齐拉西酮,其原因可能是氯氮平对 CHE 抑制强度强于齐拉西酮,使胆碱能神经相对兴奋产生拟胆碱效应。提示齐拉西酮可能具有较好的安全性。

综合来看,齐拉西酮能对血清 CHE 有抑制作用,其抑制强度较氯氮平弱,从而可能使齐拉西酮对精神分裂症患者的疗效低于氯氮平,但治疗后的不良反应显著低于氯氮平组,表明其安全性明显高于氯氮平。

【参考文献】

- [1] 翟倩, 丰雷, 张国富. 精神分裂症患者的认知功能障碍探讨[J]. 浙江医学, 2019, 41(13): 1367-1369, 1373.
- [2] SCHOOLER N R. Maintaining symptom control: review of ziprasidone long-term efficacy data[J]. J Clin Psychiatry, 2003, 64(Suppl 19): 26-32.
- [3] 程波, 王燕, 周君亚. 阿立哌唑与利培酮治疗精神分裂症后抑郁的疗效及不良反应观察[J]. 临床研究, 2019(7): 99-100.
- [4] POUGET J G, SHAMS T A, TIWARI A K, et al. Pharmacogenetics and outcome with antipsychotic drugs[J]. Dialogues Clin Neurosci, 2014, 16(4): 555-566.
- [5] 顾琰颖, 张娟, 李国荣. 精神分裂症与抑郁症患者血清胆碱酯酶水平变化的探讨[J]. 浙江医学, 2015, 37(10): 861-863.
- [6] 何燕玲, 张明园. 阳性和阴性综合征量表(PANSS)及其应用[J]. 临床精神医学杂志, 1997, 7(6): 353-355.
- [7] 季乐新. 齐拉西酮与舒必利治疗精神分裂症的临床疗效比较分析[J]. 中国现代药物应用, 2015, 9(21): 138-139.
- [8] 刘传芹, 李璐. 老年精神分裂症齐拉西酮与奥氮平治疗疗效及对血糖、血脂水平的影响[J]. 中国医药指南, 2019, 17(15): 16-17.
- [9] 于长本, 赵德芬, 李金明, 等. 氯氮平、氯丙嗪对精神分裂症患者血清胆碱酯酶活力影响的研究[J]. 中国神经精神疾病杂志, 2002, 28(4): 291-292.
- [10] 陈明艳. 非典型抗精神病药齐拉西酮的药代动力学、药效学及临床应用研究进展[J]. 中国医药指南, 2011, 9(17): 52-53.
- [11] 范庆祝, 闵娟, 陈方斌. 冬眠灵及氯氮平治疗精神分裂症口涎量的比较[J]. 中国行为医学科学, 2003(3): 340.

[收稿日期] 2019-06-27 [修回日期] 2019-10-31

[本文编辑] 李睿旻