

抗精神病药致首发精神疾病QTc间期变化的相关因素分析

吕笑丽 王碧馨 满丽娟 殷铭 袁念 李哲 杜向东

【摘要】 目的 调查抗精神病药致首发精神疾病QTc间期延长的影响因素。方法 对服用稳定剂量抗精神病药治疗1月的309例首发精神疾病患者进行回顾性调查,收集人口学资料、空腹血糖、血压、血脂等生化指标、心电图资料,以 $QTc \geq 440$ ms作为QTc间期延长的标准,分析QTc间期延长的状况及其相关因素。结果 QTc间期延长的发生率为10.6%。药物治疗组QTc间期均值大于基线期,差异有统计学意义($P < 0.05$);药物联合电休克治疗组以及药物联合脑电治疗组QTc间期与基线期相比,差异无统计学意义($P > 0.05$)。单一抗精神病药治疗组QTc间期与基线期差异无统计学意义($P > 0.05$);而抗精神病药联用以及抗精神病药联用抗抑郁药/心境稳定剂组QTc间期均值大于基线期,差异有统计学意义($P < 0.05$)。抗精神病药等效氯丙嗪剂量 $< 1\ 000$ mg/d组别QTc间期与基线期相比差异有统计学意义($P < 0.05$)。抗精神病药剂量与QTc间期没有相关性。女性是QTc间期延长的风险因素($OR=3.26$, $95\%CI=1.050\sim 10.094$),其他因素未进入回归方程。结论 首发精神疾病患者抗精神病药治疗期间QTc间期延长存在性别差异,女性发生QTc间期延长的风险是男性的3.26倍。药物联用延长的QTc间期并未达到异常值。抗精神病药剂量与QTc间期没有相关性。除了性别因素外,其他指标不是QTc间期延长的风险因素。

【关键词】 首发精神疾病; 抗精神病药; QTc间期; 代谢指标

doi: 10.3969/j.issn.1009-6574.2017.09.008

Analysis of the factors related to the QTc interval changes in the first-episode mental disorders treated with antipsychotics LYU Xiao-li, WANG Bi-xin, MAN Li-juan, et al. The Affiliated Guangji Hospital of Soochow University, Suzhou 215137, China

【Abstract】 Objective To investigate the prolongation and related factors of antipsychotic drugs on QTc interval in first-episode mental disorders. **Methods** A retrospective study of 309 first-episode patients with mental disorders treated with one month stable dosage of antipsychotics was conducted. The demographic data, the electrocardiograms(ECG) data, fasting blood glucose, blood pressure, blood lipids and other biochemical indicators were collected, and the prolonged QTc interval and its related factors were analyzed with $QTc \geq 440$ ms as the standard of QTc prolongation. **Results** The incidence of QTc interval prolongation was 10.6%. The mean value of QTc interval in the drug treatment group was higher than the baseline period, with statistical difference ($P < 0.05$). There was no significant difference in QTc interval either in the drug combined electroconvulsive therapy group or drug combined electroencephalography treatment group compared with the baseline period ($P > 0.05$). Also there was no significant difference in QTc interval between the single antipsychotic group and the baseline ($P > 0.05$). The mean value of QTc interval either in the combination of antipsychotics or antipsychotics combined with antidepressants/mood stabilizers was higher than baseline, and the difference was statistically significant ($P < 0.05$). There was significant difference in the QTc interval between the antipsychotic equivalent chlorpromazine dose ($< 1\ 000$ mg/d) group and the baseline period ($P < 0.05$). There was no correlation between antipsychotic dosage and QTc interval. The gender of female were a risk factor of QTc prolongation ($OR=3.26$, $95\%CI=1.050\sim 10.094$), and other factors were not included in the regression equation. **Conclusions** There is a gender difference in the QTc interval prolongation during antipsychotic treatment for first-episode mental disorders, and the risk of QTc prolongation in female is 3.26 times greater than male that in. The prolongation of the QTc interval of drug combination does not reach the abnormal value. There is no correlation between antipsychotic dosage and QTc interval. In addition to gender factors, other parameters are not the risk factors of QTc prolongation.

【Key words】 First-episode mental disorders; Antipsychotic drugs; QTc interval; Metabolic index

基金项目: 苏州市重点学科项目(Szxx201515); 苏州市精神疾病临床医学中心项目(Szxx201509)

作者单位: 215137 苏州大学附属广济医院 苏州市广济医院(吕笑丽、王碧馨、殷铭、袁念、李哲、杜向东); 温州医科大学(满丽娟)

通讯作者: 杜向东 Email: xiangdong-du@163.com

精神病患者中因心血管事件死亡的人数远大于一般人群^[1], 一项关于 554 例心源性猝死受试者的研究报告指出, 抗精神病药使用的患者死亡风险增加了 3 倍^[2]。这是因为不少抗精神病药均可延缓心脏的复极与传导, 导致 QT 间期延长^[3-4], 该间期的延长被认为是药物致心律失常的潜在标记物, 引发尖端扭转型室速, 并可能导致猝死^[4]。QT 间期是指从 QRS 波群的起点到 T 波终点的间距, 代表心室肌除极和复极全过程所需的时间。由于 QT 间期受心率的影响很大, 所以常用校正的 QT 间期即 QTc 间期, 通常采用 Bazett 公式计算: $QTc = QT / \sqrt{RR}$ 。精神病患者发生 QTc 间期延长的风险较高, 而且 QTc 间期的延长受多因素的影响^[1]。Ramos-Ríos 等^[5]对 171 例慢性精神分裂症患者 QTc 间期的研究发现, 收缩压、高血脂等代谢因素是 QTc 间期延长的风险因素。目前国内对于首发精神疾病患者的研究甚少, 因此本研究旨在了解首发精神疾病患者服用抗精神病药的 QTc 间期异常情况, 了解其相关危险因素, 以期在临床应用抗精神病药时, 更安全地把握 QTc 间期异常的发生情况。

1 对象与方法

1.1 研究对象 经伦理委员会审核批准, 收集苏州市广济医院 2013 年 1 月~2016 年 12 月住院的首发精神病患者, 符合下列入组标准: (1)符合 CCMD-3 的诊断标准; (2)首次发病、首次住院, 入院前连续服用抗精神病药不超过 14 d; (3)总病程 ≤ 5 年; (4)既往无器质性心脏病史, 排除其他躯体疾病; (5)住院期间均使用或联合使用抗精神病药, 基线期及治疗 1 月均有完整心电图报告单。

1.2 方法 采用回顾性分析方法, 自编调查表, 对患者的性别、年龄、病程、治疗情况、服药情况以及血压、空腹血糖 (GLU)、C 反应蛋白 (CRP)、同型半胱氨酸 (HCY)、胆固醇 (TC)、甘油三酯 (TG)、高密度脂蛋白 (HDL)、低密度脂蛋白 (LDL)、载脂蛋白 A (ApoA)、载脂蛋白 B (ApoB)、脂蛋白 a (Lp(a)) 等信息进行统计记录。选取并详细记录入组患者基线期及治疗 1 月时的心电图指标数据, 以 $QTc \geq 440ms$ 作为 QTc 间期延长的诊断标准^[6]。

1.3 统计学方法 采用 SPSS 23.0 软件包进行统计分析, 一般资料采用描述性分析, 计量资料符合正态分布的用均数 ± 标准差 ($\bar{x} \pm s$) 表示, 符合偏态分布的采用中位数表示。正态分布的计量资料的比较采用配对 *t* 检验方法。计数资料的描述用百分率。抗精神病药剂量与 QTc 间期的相关性采用 Pearson 相关分析。对心电图 QTc 间期的延长进行逐步 Logistic 回归分析。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 患者基本情况

2.1.1 一般情况 共入组 254 例, 其中男 107 例

(42.1%), 女 147 例 (57.9%); 平均年龄 (32.93 ± 14.48) 岁, 平均病程 (239.11 ± 409.36)d。药物治疗 220 例, 药物联合无抽搐电休克治疗 17 例, 药物联合脑电治疗 17 例。227 例 (89.4%) QTc 间期正常, 27 例 (10.6%) QTc 间期延长, 其中 6 例为男性, 药物治疗 22 例, 药物联合无抽搐电休克治疗 3 例, 药物联合脑电治疗 2 例。基线期女性 QTc 间期为 (407.03 ± 21.45)ms, 较男性 QTc 间期 [397.48 ± 22.08]ms 长, 两者比较差异有统计学意义 ($t = 3.46, P < 0.01$)。

2.1.2 疾病诊断 诊断精神分裂症 127 例 (QTc 间期延长 15 例), 双相障碍 14 例 (QTc 间期延长 2 例), 躁狂发作 7 例, 抑郁症 67 例 (QTc 间期延长 6 例), 其他精神疾病 39 例 (QTc 间期延长 4 例)。合并诊断糖尿病 2 例, 高血压病 15 例, 窦性心动过速 16 例 (QTc 间期延长 3 例), 窦性心动过缓 11 例 (QTc 间期延长 1 例), 房性心动过速、房早 1 例。

2.1.3 用药情况 患者主要用药情况: 奥氮平 156 例, 喹硫平 35 例, 利培酮 23 例, 阿立哌唑 55 例, 齐拉西酮 3 例, 帕利哌酮 37 例, 氯氮平 2 例, 舒必利 19 例, 氟哌啶醇 2 例, 氯丙嗪 2 例, 棕榈酸帕利哌酮 2 例, 萘酸氟哌啶醇 1 例。抗精神病药物单一用药 67 例, 抗精神病药联合用药 47 例, 抗精神病药联用抗抑郁药/心境稳定剂 140 例。抗精神病药按照相对效价折合计算氯丙嗪等效剂量, 若合并使用两种抗精神病药物, 将等效剂量相加。抗精神病药物的氯丙嗪等效剂量平均值为 (354.62 ± 303.29)mg/d, 患者使用抗精神病药物的疗程平均为 (28.23 ± 7.53)d。

2.2 药物治疗对 QTc 间期影响 见表 1。治疗前后 147 例 QTc 间期差值 > 0 , 平均 (24.68 ± 20.48)ms, 102 例 QTc 间期差值 < 0 , 平均 (-17.23 ± 13.99)ms。药物治疗组 QTc 间期均值大于基线期, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$); 药物联合电休克治疗组以及药物联合脑电治疗组 QTc 间期与基线期相比, 差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。单一抗精神病药治疗组 QTc 间期与基线期患者相比差异无统计学意义 ($P > 0.05$); 而抗精神病药联用以及抗精神病药联用抗抑郁药/心境稳定剂组别, 治疗前后 QTc 间期的差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。

2.3 抗精神病药剂量对 QTc 间期影响 抗精神病药氯丙嗪等效剂量高低设定^[7]: $< 1\ 000$ mg/d 为正常范围, 共 247 例 (85.8%); $1\ 000 \sim 2\ 000$ mg/d 为高剂量, 共 6 例 (2.1%); $> 2\ 000$ mg/d 为很高剂量, 共 1 例 (0.3%)。结果显示剂量 $< 1\ 000$ mg/d 组别, QTc 间期治疗后 (410.53 ± 25.50)ms 较基线期 (403.11 ± 22.25)ms 明显延长, 差异有统计学意义 ($t = -4.347, P < 0.01$), 但未达到异常的 QTc 间期值。剂量 $1\ 000 \sim 2\ 000$ mg/d 及 $> 2\ 000$ mg/d 组别样本量少, 基线期分别为 405.5 ms, 397 ms, 治疗后分别为 392.5 ms, 402 ms, 未行统计分析。去除剂量 $> 1\ 000$ mg/d 样本, 再将抗精神病

药剂量根据所占百分比(33%、66%)分为3组,与QTc间期进行相关性分析,发现抗精神病药剂量<218 mg/d, 218~386 mg/d, >386 mg/d 3组与QTc间期均无相关性。

2.4 QTc间期延长的危险因素分析 见表2。采用逐步Logistic回归分析中的前进法,以QTc间期(正常=0,延长=1)为因变量,以性别、年龄、药物分组(单一抗精神病药=0,抗精神病药联用=1,抗精神病药联用抗抑郁药/心境稳定剂=2)、病程、抗精神病药剂量、血糖、血脂(CRP、HCY、TC、TG、HDL、LDL、ApoA1、ApoB1)、收缩压、舒张压、心电图异常(正常=0,窦性心动过速=1,窦性心动过缓=2)等为自变量,对心电图QTc延长作Logistic回归分析。结果显示只有性别进入回归方程,女性是QTc间期延长的危险因素($OR=3.26$),女性发生QTc间期延长的风险是男性的3.26倍($P < 0.05$);其他因素不是QTc延长的危险因素($P > 0.05$)。

3 讨论

抗精神病对QTc间期可能的影响一直是临床医师用药的关注点之一。目前国内研究多以 $QTc \geq 440$ ms作为QTc间期延长标准^[6],故本研究采用该标准。本研究发现首发精神疾病患者QTc间期延长的发生率为10.6%,介于既往研究8%~23%^[7-8],可能与采用不同的QTc间期延长标准(420~470 ms)^[7]有关。由于研究的设计及方案不同,因此各研究之间的比较是有限的。

Nahshoni等^[9]对20例精神分裂症患者经电休克治疗前后QTc间期影响的研究表明,QTc间期有缩短的趋势;而Oulis等^[10]对6例重度抑郁症女性患者的药物联合电休克治疗的QTc间期安全性研究表明,QTc间期在正常范围内变化,没有发生任何心脏不良事件。本研究结果显示,17例药物联合电休克治疗的患者其QTc间期的变化仍在正常范围内,因此研究认为药物联合电休克治疗对QTc间期的影响是安全的。本研究显示药物联合脑电治疗患者其QTc间

期未超过正常值上限,但国内外关于此类的研究甚少。

抗精神病药会增加QTc间期延长的风险^[11]。Barbui等^[12]对725例抗精神病药治疗的精神病患者QTc间期延长的研究显示,与单一用药相比抗精神病药联用可延长QTc间期,与本研究结果相一致。本研究发现抗精神病药剂量与QTc间期无相关性,随着抗精神病药剂量的增加,QTc间期延长的风险没有增加,并不存在剂量依赖关系,与既往研究不同^[7, 12]。可能与涉及的抗精神病药的种类及剂量有关。Olsen等^[13]和Ozeki等^[14]的研究表明第二代抗精神病药的使用并未引起QTc间期延长。而Glassman^[15]对抗精神病药与QTc间期延长、尖端扭转型室速和猝死的综述研究表明,第一代抗精神病药发生QTc间期延长的风险远高于第二代抗精神病药。本研究抗精神病药以第二代抗精神病药为主,而且目前第二代抗精神病药安全性已经有了很大程度的提高,因此发生QTc延长的风险较低。Reilly等^[7]的研究发现,高剂量(1 000~2 000 mg/d)以及很高剂量(>2 000 mg/d)的第一代抗精神病药(尤其是硫利达嗪、氟哌利多)与QTc间期延长相关;也有研究报道^[11]抗精神病药剂量在1 000~1 500 mg/d能增加QTc间期延长的风险,结果均与本研究不同,可能与本研究使用的抗精神病药剂量较低有关。另外,本研究是国内外首次针对首发精神疾病患者进行的回顾性研究,虽说QTc间期的延长可能会增加尖端扭转型室速及猝死的风险^[3-4],但是并没有直接的证据表明抗精神病药会导致尖端扭转型室速及猝死,因此针对于首发精神疾病需要扩大样本量进一步探究两者之间的关系。

本研究发现女性患者QTc间期延长发生率(8.3%)高于男性(2.4%),提示QTc间期延长存在性别差异,结果与既往研究慢性精神分裂症患者QTc间期性别差异的研究一致^[16-17]。逐步Logistic回归分析显示,只有性别进入回归方程,女性发生QTc间期延长的风险是男性的3.26倍($P < 0.05$),与既往研究

表1 抗精神病药治疗对QTc间期的影响(ms, $\bar{x} \pm s$)

组别	例数	基线	治疗1个月	t值	P值
治疗情况					
药物治疗	220	401.64 ± 21.82	409.73 ± 25.38	-4.336	<0.001
药物联合电休克治疗	17	416.00 ± 20.77	424.29 ± 23.26	-1.184	0.236
药物联合脑电治疗	17	407.71 ± 24.63	404.82 ± 25.39	0.388	0.698
用药情况					
单一抗精神病药	67	404.78 ± 22.40	405.76 ± 24.62	-0.329	0.743
联合使用抗精神病药	47	398.15 ± 21.48	408.34 ± 22.09	-2.478	0.017
抗精神病药+抗抑郁/心境稳定剂	140	403.79 ± 22.25	413.26 ± 26.65	-4.037	<0.001

表2 QTc间期延长的危险因素分析

变量	B值	S.E.	Wals值	P值	OR值	95%CI
性别(男=0,女=1)	1.180	0.577	4.179	0.041	3.255	1.050~10.094
常量	-2.890	0.514	31.658	0.000	0.056	

结果一致^[18-19]。然而,QTc 间期延长的性别差异的机制还未完全阐明,可能与男性雄激素水平有关,血清睾酮水平高的男性,其 QTc 间期值就越低^[20]。但是本研究并未测量雄激素水平,因此关于 QTc 间期性别的差异仍需更深层次的研究。

在服用抗精神病药治疗的患者中肥胖和代谢障碍是比较常见的^[21]。有研究表明代谢异常是 QTc 间期延长的独立风险因素^[22],QTc 间期延长与心血管疾病、肥胖以及代谢性疾病(如糖尿病、代谢综合征)相关联,可能进一步增加猝死的风险^[23-24]。但是也有与之结论相反的研究,QTc 间期与人体测量参数没有相关性^[25]。本研究针对首发精神疾病这一群体并未发现任何代谢参数和 QTc 间期相关,与 Mackin 和 Young^[26]对 103 例门诊精神病患者抗精神病药治疗的 QTc 间期与代谢性关系的研究相一致。本研究是首次对首发精神疾病患者探究代谢参数与 QTc 间期延长的关系,仍需扩大样本量进一步探索研究。

本研究有一定的局限性。首先,首发精神疾病病种较多、样本量较少,以后还需进行大样本、前瞻性的研究证实这些结果;其次,研究存在混杂因素:一方面,本研究并未测量血清钾的水平,低钾血症可引起 QTc 间期延长,进一步增加心律失常的风险^[7];另一方面,本研究并未考虑苯二氮草类及安定药物;最后,研究选取的是抗精神病药治疗 1 月时的心电图,今后应进一步延长研究时间,探索持续抗精神病药物使用对首发精神疾病 QTc 间期的影响。

研究发现首发精神疾病患者 QTc 间期延长存在性别差异,女性是 QTc 间期延长的风险因素。抗精神病药剂量与 QTc 间期没有相关性。虽然,本研究发现抗精神病药导致的 QTc 间期延长并未达到异常值,但临床工作仍需注意定期监测心电图,观察药物对 QTc 间期的影响。

参 考 文 献

[1] Girardin F, Gaspoz JM. Psychiatric patients and QT interval monitoring[J]. Rev Med Suisse, 2007, 3(106): 945-948.
 [2] Straus SM, Bleumink GS, Dieleman JP, et al. Antipsychotics and the risk of sudden cardiac death[J]. Arch Intern Med, 2004, 164(12): 1 293-1 297.
 [3] Van Noord C, Straus SM, Sturkenboom MC, et al. Psychotropic drugs associated with corrected QT interval prolongation[J]. J Clin Psychopharmacol, 2009, 29(1): 9-15.
 [4] Zemrak WR, Kenna GA. Association of antipsychotic and antidepressant drugs with Q-T interval prolongation[J]. Am J Health Syst Pharm, 2008, 65(11): 1 029-1 038.
 [5] Ramos-Ríos R, Arrojo-Romero M, Paz-Silva E, et al. QTc interval in a sample of long-term schizophrenia inpatients[J]. Schizophrenia research, 2010, 116(1): 35-43.
 [6] 陈新. 黄宛临床心电图学[M]. 6版. 北京: 人民卫生出版社, 2009: 133.
 [7] Reilly JG, Ayis SA, Ferrier IN, et al. QTc-interval abnormalities and psychotropic drug therapy in psychiatric patients[J]. Lancet, 2000, 355(9 209): 1 048-1 052.
 [8] Warner JP, Barnes TR, Henry JA. Electrocardiographic changes

in patients receiving neuroleptic medication[J]. Acta Psychiatr Scand, 1996, 93(4): 311-313.
 [9] Nahshoni E, Manor N, Bar F, et al. Alterations in QT dispersion in medicated schizophrenia patients following electroconvulsive therapy[J]. Eur Neuropsychopharmacol, 2004, 14(2): 121-125.
 [10] Oulis P, Florakis A, Markatou M, et al. Corrected QT interval changes during electroconvulsive therapy-antidepressants-atypical antipsychotics coadministration: safety issues[J]. J ECT, 2011, 27(1): e4-e6.
 [11] Nielsen J, Graff C, Kanters JK, et al. Assessing QT interval prolongation and its associated risks with antipsychotics[J]. CNS Drugs, 2011, 25(6): 473-490.
 [12] Barbui C, Bighelli I, Carrà G, et al. Antipsychotic Dose Mediates the Association between Polypharmacy and Corrected QT Interval[J]. PLoS One, 2016, 11(2): e0 148 212.
 [13] Olsen RE, Kroken RA, Bjørhovde S, et al. Influence of different second generation antipsychotics on the QTc interval: A pragmatic study[J]. World J Psychiatry, 2016, 6(4): 442-448.
 [14] Ozeki Y, Fujii K, Kurimoto N, et al. QTc prolongation and antipsychotic medications in a sample of 1017 patients with schizophrenia[J]. Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry, 2010, 34(2): 401-405.
 [15] Glassman AH. Antipsychotic drugs: prolonged QTc interval, torsade de pointes, and sudden death[J]. Am J Psychiatry, 2001, 158(11): 1 774-1 782.
 [16] Yang FD, Wang XQ, Liu XP, et al. Sex difference in QTc prolongation in chronic institutionalized patients with schizophrenia on long-term treatment with typical and atypical antipsychotics[J]. Psychopharmacology (Berl), 2011, 216(1): 9-16.
 [17] Ramos-Ríos R, Arrojo-Romero M, Paz-Silva E, et al. QTc interval in a sample of long-term schizophrenia inpatients[J]. Schizophr Res, 2010, 116(1): 35-43.
 [18] Lin CH, Chen MC, Wang SY, et al. Predictive factors for QTc prolongation in schizophrenic patients taking antipsychotics[J]. J Formos Med Assoc, 2004, 103(6): 437-441.
 [19] Vieweg WV. Mechanisms and risks of electrocardiographic QT interval prolongation when using antipsychotic drugs[J]. J Clin Psychiatry, 2002, 63 Suppl 9: 18-24.
 [20] Van Noord C, Dörr M, Sturkenboom MC, et al. The association of serum testosterone levels and ventricular repolarization[J]. Eur J Epidemiol, 2010, 25(1): 21-28.
 [21] Mackin P, Watkinson HM, Young AH. Prevalence of obesity, glucose homeostasis disorders and metabolic syndrome in psychiatric patients taking typical or atypical antipsychotic drugs: a cross-sectional study[J]. Diabetologia, 2005, 48(2): 215-221.
 [22] Li W, Bai Y, Sun K, et al. Patients with metabolic syndrome have prolonged corrected QT interval (QTc) [J]. Clin Cardiol, 2009, 32(12): E93-E99.
 [23] Dekker JM, Feskens EJ, Schouten EG, et al. QTc duration is associated with levels of insulin and glucose intolerance. The Zutphen Elderly Study [J]. Diabetes, 1996, 45(3): 376-380.
 [24] Schouten EG, Dekker JM, Meppelink P, et al. QT interval prolongation predicts cardiovascular mortality in an apparently healthy population[J]. Circulation, 1991, 84(4): 1 516-1 523.
 [25] Girola A, Enrini R, Garbetta F, et al. QT dispersion in uncomplicated human obesity[J]. Obes Res, 2001, 9(2): 71-77.
 [26] Mackin P, Young AH. QTc interval measurement and metabolic parameters in psychiatric patients taking typical or atypical antipsychotic drugs: a preliminary study[J]. J Clin Psychiatry, 2005, 66(11): 1 386-1 391.

(收稿日期: 2017-08-02)