

CYP2C19 基因多态性与奥氮平所致窦性心动过速关系的研究

刘曼华 陈颖 张露元 赵彬 隋沂言 汪广剑

213003 常州, 解放军联勤保障部队第九〇四医院物质依赖科(刘曼华、赵彬、汪广剑), 药剂科(陈颖、隋沂言), 焦虑障碍科(张露元)

通信作者: 汪广剑, Email: wgj89906@163.com

DOI: 10.3969/j.issn.1009-6574.2021.01.005

【摘要】 目的 探讨 CYP2C19 基因多态性与奥氮平所致窦性心动过速的相关性。方法 选择入院后单一服用奥氮平治疗的精神分裂症患者 241 例, 其中服药后出现窦性心动过速 119 例(心动过速组), 未出现窦性心动过速 122 例(非心动过速组)。对其 CYP2C19 基因上的 SNP 位点 rs4244285、rs4986893、rs12248560 进行检测分型, 分析比较两组间的基因型及等位基因分布情况。结果 两组在性别、年龄、病程、用药情况, 以及基因频率、等位基因频率的分布方面, 经比较差异无统计学意义($P > 0.05$)。三位点基因型中的 *1/*3 在心动过速组中的分布频率低于非心动过速组 [*1/*1: 心动过速组为 46 例 (38.6%), 非心动过速组为 38 例 (31.1%); *1/*3: 心动过速组为 9 例 (7.6%), 非心动过速组为 19 例 (15.6%), 95% CI=0.159~0.964, $\chi^2=4.299$, $P < 0.05$], 差异有统计学意义, *1/*17 在心动过速组中未检出, 分布频率低于非心动过速组 [*1/*1: 心动过速组为 46 例 (38.6%), 非心动过速组为 38 例 (31.1%); *1/*17: 心动过速组为 0 例, 非心动过速组为 4 例 (3.3%), $P < 0.05$], 差异有统计学意义。代谢型中超快代谢型在心动过速组中未检出, 分布频率低于非心动过速组 [广泛代谢型为 46 例 (38.6%), 非心动过速组为 38 例 (31.1%); *1/*17 心动过速组为 0 例, 非心动过速组为 4 例 (3.3%), $P < 0.05$], 差异有统计学意义。结论 CYP2C19 基因中的 *1/*3、*1/*17 可能会降低服用奥氮平后出现窦性心动过速的风险, CYP2C19 可能与奥氮平所致窦性心动过速具有相关性。

【关键词】 多态性, 单核苷酸; CYP2C19; 奥氮平; 窦性心动过速

基金项目: 江苏省药学会奥赛康临床药学基金资助项目 (A201735)

Research on the relationship between CYP2C19 gene polymorphism and sinus tachycardia induced by olanzapine Liu Manhua, Chen Ying, Zhang Luyuan, Zhao Bin, Sui Yiyuan, Wang Guangjian

Department of Substance Dependence, 904th Hospital of Joint Logistics Unit, Changzhou 213003, China (Liu MH, Zhao B, Wang GJ); Department of Pharmacy, 904th Hospital of Joint Logistics Unit, Changzhou 213003, China (Chen Y, Sui YY); Department of Anxiety Disorders, 904th Hospital of Joint Logistics Unit, Changzhou 213003, China (Zhang LY)

Corresponding author: Wang Guangjian, Email: wgj89906@163.com

【Abstract】 Objective To investigate the correlation between CYP2C19 gene polymorphism and olanzapine-induced sinus tachycardia. **Methods** A total of 241 patients with schizophrenia who were treated with olanzapine alone after admission were selected, including 119 patients with sinus tachycardia (tachycardia group) and 122 patients without sinus tachycardia (non-tachycardia group). Detection and typing of SNP loci rs4244285, rs4986893 and rs12248560 on CYP2C19 gene were carried out, and the genotype and allele distribution between the two groups were analyzed and compared. **Results** There were no significant differences in gender, age, course of disease and medication between the two groups ($P > 0.05$). There were no significant differences in the distribution of gene frequency and allele frequency between the two groups ($P > 0.05$). Among 3 gene loci, the distribution frequency of *1/*3 in tachycardia group was lower than that in non-tachycardia group [*1/*1 in tachycardia group ($n=46$, 38.6%) and non-tachycardia group ($n=38$, 31.1%); *1/*3 in tachycardia group ($n=9$, 7.6%), non-tachycardia group ($n=19$, 15.6%), 95% CI=0.159-0.964, $\chi^2=4.299$, $P < 0.05$], and the difference was statistically significant. *1/*17 was not detected in tachycardia group, and the distribution frequency was lower than that in non-tachycardia group, [*1/*1 in tachycardia group ($n=46$,

38.6%) and non-tachycardia group ($n=38, 31.1\%$); $*1/*17$ in tachycardia group ($n=0, 0$) and non-tachycardia group ($n=4, 3.3\%$), $P < 0.05$, and the difference was statistically significant. Ultrarapid metabolizer (UM) was not detected in tachycardia group, and its distribution frequency was lower than that in non-tachycardia group, [extensive metabolizer (EM)($n=46, 38.6\%$), non-tachycardia group ($n=38, 31.1\%$); $*1/*17$ tachycardia group ($n=0, 0$), non-tachycardia group ($n=4, 3.3\%$), $P < 0.05$], and the difference was statistically significant. **Conclusions** $*1/*3$ and $*1/*17$ on CYP2C19 gene may reduce the risk of sinus tachycardia after olanzapine administration, and CYP2C19 may be related to olanzapine-induced sinus tachycardia.

【 Key words 】 Polymorphism, single nucleotide; CYP2C19; Olanzapine; Sinus tachycardia

Fund program: Project Supported by Aosaikang Clinical Pharmacy Foundation of Jiangsu Pharmaceutical Association (A201735)

非典型抗精神病药物奥氮平, 因其对阳性症状及阴性症状均有较好的治疗效果, 已被广泛应用于精神分裂症的治疗当中, 随着治疗成本的降低, 其在基层地区精神疾病治疗中的使用也愈加普遍^[1]。有文献指出, 抗精神病药物可能引发各种心血管系统不良反应^[2], 而奥氮平因可能导致体重增加及糖脂代谢异常^[3], 进一步使心血管不良反应的风险升高。在各种心血管不良反应中, 窦性心动过速非常常见, 其不但会导致心慌等不适, 降低患者服药依从性, 更会使心肌代谢增加, 使心肌缺血的患者症状加重, 甚至诱发心绞痛^[4]。

有多项研究表明, 抗精神病药物对心血管系统产生的不良影响具有剂量相关性^[2, 5-7], 而细胞色素P450(CYP)酶因参与了抗精神病药物在体内的代谢, 故可能通过影响体内药物浓度, 对药物不良反应的发生产生影响。这其中, CYP1A2、CYP2D6及CYP2C19等细胞色素酶参与了奥氮平在体内的代谢过程^[8]。因此设想, 上述酶种同样可能通过影响奥氮平在患者体内的浓度, 从而影响奥氮平所致窦性心动过速这一不良反应的发生。有研究指出, CYP2C19的代谢活性差异主要与其SNP位点rs4244285(*2)、rs4986893(*3)、rs12248560(*17)基因多态性有关^[9], CYP2C19*2和CYP2C19*3对酶活性向下调节, 在亚洲东方人中有较高的突变频率, CYP2C19*17是唯一对酶活性向下调节的突变类型, 因此本研究拟以CYP2C19作为候选基因, 对其rs4986893、rs4244285、rs12248560位点进行分型检测, 旨在探讨其基因多态性与奥氮平所致窦性心动过速是否具有相关性。

一、对象与方法

1. 研究对象: 本研究已经过联勤保障部队第904医院伦理委员会批准, 所有患者家属或本人自愿参与本试验, 并均已签署知情同意书。

研究对象为2017年6月至2020年5月于我院住院治疗的精神分裂症患者共计241例(符合ICD-10

诊断标准)。入院后即行心肌酶谱及标准12导联同步心电图检查(心电图机型号: ECG-9522P), 之后每日测脉搏2次(9:00、16:00), 每2周检查心电图1次, 每月查心肌酶谱1次, 持续12周。测脉搏及心电图检查前要求患者至少平静10 min以上。心电图结果均由高年资技术人员诊断确认。

所有受试者入院后单一服用奥氮平治疗, 根据服药后是否出现窦性心动过速分为两组, 两组患者入院前均无心血管疾病史, 均单一服用奥氮平治疗, 且两组奥氮平剂量差异无统计学意义。单一服用奥氮平后出现窦性心动过速的119例归为心动过速组, 服药后12周内未出现窦性心动过速的122例为非心动过速组。

入组标准: (1)18~55岁, 汉族, 男女不限; (2)入院前3个月未服用任何药物治疗精神或躯体疾病; (3)入院后单一服用奥氮平治疗, 剂量10~20 mg/d; (4)入院后即查心电图及心肌酶谱无异常。排除标准: (1)患有除精神分裂症以外的其他精神疾病; (2)有脑外伤病史及其他神经系统疾病; (3)患有心血管系统、消化系统、内分泌系统等其他各类躯体疾病; (4)有酒精、香烟等精神活性依赖或既往曾有滥用史; (5)入院后即查心肌酶谱或心电图存在任何异常; (6)服药后心电图出现除窦性心动过速以外其他异常(如心律不齐、室性心律失常、心动过缓、传导阻滞、ST段异常、QT间期异常等)或心肌酶谱各项指标出现异常。根据《内科学(第九版)》, 窦性心动过速是指: 心率超过100次/min的窦性心律, 一般通过心电图检查做出诊断。因精神分裂症患者的特殊性(常在幻觉、妄想等精神病性症状的影响下出现焦虑、恐惧等情绪, 影响心率), 为保证患者窦性心动过速的出现与服用奥氮平相关, 本研究中的心动过速定义为: 心率 ≥ 110 次/min至少2次以上(不同日)且查心电图显示窦性心动过速。如患者服药后心率多次测量均波动于100~110次/min, 无法达到心动过速组入组标准的, 退出本研究。

非心动过速组服药后测脉搏均 ≤ 100 次/min, 且心电图检查均无异常。

2. 基因测序: 基因测序主要仪器: QT-1 漩渦混合器, Mini-4lc 微型离心机, DK-8D 型电热恒温水槽, 凝胶成像仪, FR-110 紫外分析装置, FR-250 电泳仪, 2720 Thermal Cycler(ABI), xw-80A 漩渦混合器, H1650-W 台式微量高速离心机, Centrifuge5810R(ependorf), BG-Power 300 电泳仪, BG-submix cell 电泳槽, ABI3730XL 测序仪。

主要试剂: 引物, Taq 酶, PCR 反应缓冲液, 琼脂糖, MgCl₂, dNTP, PCR Marker, 溴酚兰, 溴化乙啶, T4 PNK, 10 × T4 PNK Buffer, Taq DNA Ligase, 10 × Ligase Buffer, SAP, HI-DI, GeneScanTM-500。

基因分析软件: GeneMapper 4.1。

实验操作步骤: (1) 提取 DNA: 采集两组所有受试者肘静脉血 2 ml 进行 DNA 提取, 具体操作流程遵照 TIANamp Blood DNA Kit 血液基因组 DNA 提取试剂盒(离心柱型)说明进行。将提取的 DNA 样本放置于 -80 °C 专用冰箱内保存。(2) 基因分型: 取 1 μl 样本 DNA 在 1% agarose 电泳, 进行质量检查及浓度估计后, 将样本稀释到 5 ~ 10 ng/μl 的工作浓度, 然后从中取出 1 μl, 与 0.07 μl TakaraTaq、7.93 μl PCR 缓冲液、1 μl 多重 PCR 引物混合物(取自 iMLDRM 多重 SNP 分型试剂盒)进行混匀。具体 PCR 引物见表 1。PCR 循环: 95 °C 进行 2 min, (94 °C 20 s, 65 °C-0.5 °C/循环 40 s, 72 °C 1 min) 循环 11 次, (94 °C 20 s, 59 °C 30 s, 72 °C 1 min) 循环 27 次, 72 °C 2 min, 4 °C 保存。加入 1 μl ExoI/SAP 酶, 温浴 1 h(37 °C), 灭活 15 min (75 °C)。取出 3 μl, 与 4 μl 连接缓冲液、0.5 μl 高温连接酶、1.5 μl 连接引物混合液 I、1 μl ddH₂O 混匀, (94 °C 1 min, 58 °C 4 min) 循环 38 次, 4 °C 保存。取 1 μl, 与 0.1 μl Liz500 SIZE STANDARD、8.9 μl Hi-Di 混匀后变性 5 min(95 °C)。上机测序, 分析数据并记录。

根据 NCBI 官方命名方法及在 SNP 数据库中的对应关系, 对 CYP2C19 的 rs12248560、rs4986893、rs4244285 位点进行三位点基因型检测分型。根据基因型表达代谢的不同, 将检测到的 CYP2C19 的基因型更进一步分为广泛代谢型、中间代谢型、超快代谢型及弱代谢型。

3. 统计学方法: 统计软件使用 SPSS 17.0。检验均为双侧检验, 检验水准 α=0.05。其中年龄、总病程、用药情况等正态分布的计量资料以均数 ± 标准差($\bar{x} \pm s$) 表示, 进行 *t* 检验, 性别、基因频率等计数

资料以百分比(%)记录, 进行 χ^2 检验。并采用非条件 Logistic 回归模型进行单因素回归分析, 计算各基因分型的优势比(OR) 及其 95% 置信区间(95%CI)。P < 0.05 为差异有统计学意义。

表 1 引物名称及序列

引物名称	序列
rs4244285-F	CAACCAGAGCTTGGCATATTGTATC
rs4244285-R	AGTCCCAGGGTTCGTGATGTC
rs4986893-F	TTGAATGAAAACATCAGGATTGTAAGC
rs4986893-R	ATTCACCCCATGGCTGTCTAGG
rs12248560-F	CCTCTGCACTGATGGAGAAGGGA
rs12248560-R	CATCGTGGCGCATTATCTCTTACAT

二、结果

1. 一般资料比较: 见表 2。两组在性别、年龄、病程及用药情况方面比较, 差异无统计学意义(P > 0.05)。

表 2 两组精神分裂症患者一般资料比较

项目	心动过速组 (n=119)	非心动过速 组(n=122)	χ^2/t 值	P值
性别(例, %)				
男	75(63.0)	82(67.2)	0.465	0.495
女	44(37.0)	40(32.8)		
年龄(岁, $\bar{x} \pm s$)	27.60 ± 6.95	26.91 ± 7.17	0.758	0.449
总病程(年, $\bar{x} \pm s$)	6.25 ± 1.42	6.37 ± 1.28	-0.689	0.491
用药情况(mg/d, $\bar{x} \pm s$)	15.42 ± 2.67	15.61 ± 2.56	-0.564	0.573

2. CYP2C19 基因型分布与奥氮平所致窦性心动过速易感性的关系: 见表 3。两组间的基因频率、等位基因频率的分布差异无统计学意义(P > 0.05)。

3. CYP2C19 三位点基因型与奥氮平所致窦性心动过速易感性的关系: 见表 4。5 种三位点基因型中的 *1/*3 在心动过速组中的分布频率低于非心动过速组; *1/*17 在心动过速组中未检出, 分布频率低于非心动过速组, 差异均有统计学意义(P < 0.05)。

4. CYP2C19 代谢型与奥氮平所致窦性心动过速易感性的关系: 见表 5。超快代谢型在心动过速组中的分布频率低于非心动过速组, 差异有统计学意义(P < 0.05)。因超快代谢型在本研究中检测到的基因型只有 *1/*17, 因此其差异与表 4 中 *1/*17 基因型在两组间的差异一致。

讨论 在抗精神病药物治疗过程中, 不可避免地会出现一些药物不良反应, 不但会降低患者的生活质量及服药依从性, 严重者甚至会危及患者生命。

表3 CYP2C19基因型分布与奥氮平所致窦性心动过速易感性的关系(例, %)

基因型	心动过速组(n=119)	非心动过速组(n=122)	χ^2 值	P值	OR值(95% CI)
CYP2C19*2					
GG	55(46.2)	61(50.0)			1.00(ref)
GA	55(46.2)	46(37.7)	1.071	0.301	1.326(0.777 ~ 2.264)
AA	9(7.6)	15(12.3)	0.788	0.375	0.665(0.270 ~ 1.642)
G	165(69.3)	168(68.9)			1.00(ref)
A	73(30.7)	76(31.1)	0.013	0.910	0.978(0.665 ~ 1.439)
CYP2C19*3					
GG	110(92.4)	103(84.4)			1.00(ref)
GA	9(7.6)	19(15.6)	3.765	0.052	0.444(0.192 ~ 1.025)
G	229(96.2)	225(92.2)			1.00(ref)
A	9(3.8)	19(7.8)	3.533	0.060	0.465(0.206 ~ 1.051)
CYP2C19*17					
CC	119(100)	118(96.7)			1.00(ref)
CT	0(0)	4(3.3)		0.122	
C	238(100)	240(98.4)			1.00(ref)
T	0(0)	4(1.6)		0.124	

表4 CYP2C19三位点基因型与奥氮平所致窦性心动过速易感性的关系(例, %)

三位点基因型	例数	心动过速组(n=119)	非心动过速组(n=122)	χ^2 值	P值	OR值(95% CI)
*1/*1	84	46(38.6)	38(31.1)			1.00(ref)
*1/*2	101	55(46.2)	46(37.7)	0.002	0.967	0.988(0.552 ~ 1.766)
*1/*3	28	9(7.6)	19(15.6)	4.299	0.038	0.391(0.159 ~ 0.964)
*1/*17	4	0(0)	4(3.3)		0.048	
*2/*2	24	9(7.6)	15(12.3)	2.226	0.136	0.496(0.195 ~ 1.258)

表5 CYP2C19不同代谢型与奥氮平所致窦性心动过速易感性的关系(例, %)

代谢基因型	例数	心动过速组(n=119)	非心动过速组(n=122)	χ^2 值	P值	OR值(95% CI)
广泛代谢型*1/*1	84	46(38.6)	38(31.1)			1.00(ref)
中间代谢型*1/*2、*1/*3	129	64(53.8)	65(53.3)	0.540	0.462	0.813(0.469 ~ 1.411)
超快代谢型*1/*17	4	0(0)	4(3.3)		0.048	
弱代谢型*2/*2	24	9(7.6)	15(12.3)	2.226	0.136	0.496(0.195 ~ 1.258)

在多种不良反应中,抗精神病药物对心血管系统的影响不容忽视。如比较常见的窦性心动过速、直立性低血压及心肌酶谱的改变,少数还会出现心律不齐、传导阻滞,甚至发生药物性心肌炎、心脏骤停。有研究认为,抗精神病药物使精神疾病患者的心源性猝死风险显著升高^[10],心血管疾病是精神病患者早期死亡的主要原因之一^[11],其死亡风险高达正常人的2~3倍^[12]。精神分裂症患者因卒中及心血管疾病死亡逐年增加,因心脏疾病而死亡的风险在50岁左右达到高峰^[13],不容忽视。

目前研究认为,抗精神病药物引起的心率加快可能由以下原因导致:(1)心脏毒蕈碱M2受体被阻断;(2)突触前膜上的 α 2-肾上腺素能受体被阻断,交感神经活性增强,使心脏 β 肾上腺素能受体被间

接激活^[14];(3)抗精神病药物引起低血压后,通过压力感受器反射性诱发^[15]。其中,奥氮平相对于其他抗精神病药物来说,对毒蕈碱M2受体的亲和力较强(奥氮平=氯氮平>喹硫平>齐拉西酮>阿立哌唑=利培酮)^[16],这可能是临床中服用奥氮平常诱发窦性心动过速的原因之一,同时也说明了窦性心动过速这一不良反应是由于奥氮平本身的药理作用导致,解释了不论是进口还是国产的奥氮平均可能导致窦性心动过速这一现象^[17]。有研究报道,药源性心血管不良反应与CYP2C19基因多态性有关,且当药物间发生相互作用时更加明显^[18]。本研究以单一服用奥氮平的患者作为研究对象,在排除了药物间相互影响的基础上,对CYP2C19的rs4244285、rs4986893、rs12248560位点的等位基因频率及基因

型分布频率进行了统计学分析,结果发现,心动过速组与非心动过速组之间的3个SNPs基因频率、等位基因频率的分布差异无统计学意义。进行三位点基因型分析时发现,*1/*3在心动过速组中的分布频率低于非心动过速组,差异有统计学意义($P < 0.05$),*1/*17在心动过速组中未检出,分布频率低于非心动过速组,差异有统计学意义($P < 0.05$)。在代谢型分析中,超快代谢型在心动过速组中未检出,分布频率低于非心动过速组,差异有统计学意义($P < 0.05$)。

本研究中,*1/*17基因型在心动过速组与非心动过速组之间的差异直接导致了代谢型在两组间的差异(因超快代谢型在本研究中检测到的基因型只有*1/*17,因此两者在两组间的差异一致),同时*1/*3也可同样影响着药物的代谢速度。而代谢速度的不同可能导致药物浓度出现差异,从而影响药物不良反应(药源性窦性心动过速)的发生,因此两组间基因型的统计学差异具有一定的临床意义。目前在国内相关研究中,基因水平对药源性(奥氮平)窦性心动过速这一不良反应的研究仍较少。本研究对CYP2C19基因多态性与奥氮平所致窦性心动过速的相关性进行了探索分析,希望能够对临床中奥氮平的个体化给药及窦性心动过速的预判及治疗起到一定的借鉴作用。

综上所述,CYP2C19可能与奥氮平所致窦性心动过速具有相关性,CYP2C19基因中的*1/*3、*1/*17可能会降低服用奥氮平后出现窦性心动过速的风险。有研究认为,精神分裂症患者在治疗中出现心电图异常具有一定的性别差异性^[19]。虽然在本研究中,两组样本的男女性别比例差异无统计学意义,但本次研究并没有对不同性别的患者进行更加详细的分组比较,且本研究中具有统计学差异的三组统计量值接近0.05(0.038、0.048、0.048),这可能与本研究样本数量偏少有关。后续会在区分性别因素的前提下,继续增加样本数量,进行更进一步的研究,以期对精神分裂症患者的精准用药以减少临床治疗中的心血管不良反应提供更多理论依据。

利益冲突 文章所有作者共同认可文章无相关利益冲突

作者贡献声明 试验设计为刘曼华、汪广剑,研究实施、资料收集为刘曼华、陈颖、张露元、隋沂言,数据整理分析为刘曼华、张露元、赵彬,论文撰写为刘曼华,论文审校为赵彬、汪广剑

参 考 文 献

[1] 方政华,刘丽妮,盛夏,等.奥氮平与帕利哌酮对首发精神分

裂症患者血清叶酸、同型半胱氨酸和脑源性神经营养因子水平的影响[J].国际精神病学杂志,2019,46(1):71-74. DOI: 10.13479/j.cnki.jip.2019.01.022.

Fang ZH, Liu LN, Sheng X, et al. Effects of olanzapine and risperidone on serum folic acid, homocysteine and brain-derived neurotrophic factor in patients with first-onset schizophrenia[J]. Journal of International Psychiatry, 2019, 46(1): 71-74.

[2] 李永光,杭靖宇,吕钦瑜,等.抗精神病药物对心脏作用的研究进展[J].精神医学杂志,2019,32(4):303-306. DOI: 10.3969/j.issn.2095-9346.2019.04.017.

[3] 王佩青,张莉.阿立哌唑与奥氮平对精神分裂症患者糖脂代谢影响的Meta分析[J].神经疾病与精神卫生,2015,15(6):608-613. DOI: 10.3969/j.issn.1009-6574.2015.06.017.

Wang PQ, Zhang L. Effect of aripiprazole versus olanzapine on glucose and lipid metabolism for schizophrenia: a Meta-analysis [J]. Journal of Neuroscience and Mental Health, 2015, 15(6): 608-613.

[4] Hemsley DR, Bradley PB, Hirsch SR. The Psychopharmacology and Treatment of Schizophrenia[M]. Oxford: Oxford University Press, 1986: 417-418.

[5] 何利霞.服用奥氮平、利培酮精神分裂症患者的心电图分析[J].中国医药指南,2013,11(33):35-36. DOI: 10.15912/j.cnki.gocm.2013.33.413.

He LX. ECG Analysis of Taking Olanzapine and Risperidone Schizophrenia in Patients[J]. Guide of China Medicine, 2013, 11(33): 35-36.

[6] 蔡洪斌,张开武.精神分裂症共患心血管疾病的研究进展[J].临床精神医学杂志,2012,22(4):281-282.

[7] 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. DOI: 10.3969/j.issn.1002-0152.2007.03.017.

[8] 秦群,程泽能,李焕德.非典型抗精神病药物的代谢途径[J].中国临床药理学杂志,2002,18(6):452-454. DOI: 10.3969/j.issn.1001-6821.2002.06.013.

Qin Q, Cheng ZN, Li HD. Metabolism of Atypical Antipsychotics Agents[J]. The Chinese Journal of Clinical Pharmacology, 2002, 18(6): 452-454.

[9] Li-Wan-Po A, Girard T, Farndon P, et al. Pharmacogenetics of CYP2C19: functional and clinical implications of a new variant CYP2C19*17 [J]. Br J Clin Pharmacol, 2010, 69(3): 222-230. DOI: 10.1111/j.1365-2125.2009.03578.x.

[10] 刘胤钊,张向荣.抗精神病药物与心源性猝死风险因素[J].中华行为医学与脑科学杂志,2019,28(6):568-572. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1674-6554.2019.06.017.

Liu YZ, Zhang XR. Antipsychotics and sudden cardiac death risk factors[J]. Chinese Journal of Behavioral Medicine and Brain Science, 2019, 28(6): 568-572.

[11] 杜慧娟.60例住院精神病患者合并心血管疾病的相关研究[J].中国民康医学,2013,25(6):73-74. DOI: 10.3969/j.issn.1672-0369.2013.06.041.

[12] Laursen TM, Munk-Olsen T, Vestergaard M. Life expectancy and cardiovascular mortality in persons with schizophrenia[J]. Curr Opin Psychiatry, 2012, 25(2): 83-88. DOI: 10.1097/YCO.0b013e32835035ca.

[13] Hennekens CH. Increasing global burden of cardiovascular disease in general populations and patients with schizophrenia[J].

J Clin Psychiatry, 2007, 68 Suppl 4: 4-7. DOI: 10.1016/S0550-3213(02)00069-X.

[14] Brauer R, Douglas I, Smeeth L. The association between antipsychotic agents and the risk of myocardial infarction: a systematic review[J]. Br J Clin Pharmacol, 2011, 72(6): 871-878. DOI: 10.1111/j.1365-2125.2011.04043.x.

[15] Leonard CE, Freeman CP, Newcomb CW, et al. Antipsychotics and the Risks of Sudden Cardiac Death and All-Cause Death: Cohort Studies in Medicaid and Dually-Eligible Medicaid-Medicare Beneficiaries of Five States[J]. J Clin Exp Cardiol, 2013, 10(6): 1-9. DOI: 10.4172/2155-9880.S10-006.

[16] 吕海燕, 陈彬彬, 徐象珍. 588 例药品不良反应报告[J]. 中国医院用药评价与分析, 2017, 17(5): 690-693. DOI: 10.14009/j.issn.1672-2124.2017.05.041.

Lyu HY, Chen BB, Xu XZ. 588 Cases of Adverse Drug Reaction Reports[J]. Evaluation and Analysis of Drug-Use in Hospitals of China, 2017, 17(5): 690-693.

[17] 赵滨. 奥氮平对首发精神分裂症病患心电图的影响[J]. 中国药物与临床, 2019, 19(7): 1113-1115. DOI: 10.11655/zgywylc2019.07.044.

[18] 陈慧, 刘维, 万伟, 等. 伏立康唑致室上性心动过速 1 例[J]. 中国医院药学杂志, 2016, 36(10): 871-872. DOI: 10.13286/j.cnki.chinhosp pharmacy.2016.10.23.

[19] 吴长江. 抗精神病药物对心电图影响及相关因素[J]. 中国医学创新, 2011, 8(36): 55-56. DOI: 10.3969/j.issn.1674-4985.2011.36.030.

Wu CJ. Antipsychotic drugs on ECG and affecting factors[J]. Medical Innovation of China, 2011, 8(36): 55-56.

(收稿日期: 2020-10-19)
(本文编辑: 戚红丹)

· 读者 · 作者 · 编者 ·

本刊文稿中缩略语的书写要求

在本刊发表的学术论文中, 已被公知公认的缩略语在摘要和正文中可以不加注释直接使用(表 1); 不常用的和尚未被公知公认的缩略语以及原词过长、在文中多次出现者, 若为中文可于文中第 1 次出现时写明全称, 在圆括号内写出缩略语, 如: 流行性脑脊髓膜炎(流脑); 若为外文可于文中第 1 次出现时写出中文全称, 在圆括号内写出外文全称及其缩略语, 如: 阿尔茨海默病(Alzheimer disease, AD)。若该缩略语已经公知, 也可不注出其英文全称。不超过 4 个汉字的名词不宜使用缩略语, 以免影响论文的可读性。西文缩略语不得拆开转行。

表 1 《神经疾病与精神卫生》杂志常用缩略语

缩略语	中文全称	缩略语	中文全称	缩略语	中文全称
CNS	中枢神经系统	CSF	脑脊液	GABA	γ-氨基丁酸
IL	白细胞介素	AD	老年痴呆症(阿尔茨海默病)	PD	帕金森病
MRI	磁共振成像	CT	电子计算机体层扫描	DSA	数字减影血管造影
PCR	聚合酶链式反应	EEG	脑电图	MR	磁共振
HE	苏木素-伊红	BDNF	脑源性神经营养因子	PET	正电子发射计算机断层显像
SOD	超氧化物歧化酶	ELISA	酶联免疫吸附剂测定	CRP	C 反应蛋白
MMSE	简易精神状态检查	NIHSS	美国国立卫生研究院卒中评分	TIA	短暂性脑缺血发作
TNF	肿瘤坏死因子	WHO	世界卫生组织	HAMD	汉密尔顿抑郁量表
HAMA	汉密尔顿焦虑量表	PANSS	阳性与阴性症状量表	rTMS	重复经颅磁刺激
5-HT	5-羟色胺	SSRIs	选择性 5-羟色胺再摄取抑制剂	MoCA	蒙特利尔认知评估量表
PTSD	创伤后应激障碍	ICD-10	国际疾病分类第十版	DSM	美国精神障碍诊断与统计手册
CCMD-3	中国精神障碍分类与诊断标准第 3 版				