

doi:10.3969/j.issn.1006-4931.2020.06.031

长期住院精神分裂患者 QTc 间期延长影响因素分析*

谭 权,杨海燕[△],李 旭,刘 佳,游义媛,张骁龙,李雪莲

(重庆市第十一人民医院,重庆 400038)

摘要:目的 探讨长期住院精神分裂症患者校正 QT 期间(QTc 间期)延长的影响因素。方法 选取医院 2017 年 3 月 1 日至 9 月 1 日住院 2 年及以上的精神分裂症患者 550 例,调查内容包括一般社会人口学及临床相关资料,检测患者的心电图,记录 QTc 值。以 QTc 间期延长与否分组,对患者一般资料行 χ^2 检验,以多元回归分析导致 QTc 延长的因素。结果 550 例患者中,56 例(10.18%)患者存在 QTc 间期延长;延长组与非延长组患者的性别($\chi^2=5.713, P<0.05$)、年龄($\chi^2=6.475, P<0.05$)、用药情况($\chi^2=3.873, P<0.05$)有显著差异;男性($\beta=0.213, P<0.05$)、年龄($\beta=0.296, P<0.05$)和第 1 代抗精神病药物对 QTc 间期延长($\beta=0.789, P<0.05$)影响较明显。结论 长期住院精神分裂症患者 QTc 间期延长发生率较高,其延长受性别、年龄、第 1 代抗精神病药物影响较明显。临床应予重视,防止猝死。

关键词:长期住院患者;精神分裂症;QTc 间期延长;猝死;影响因素

中图分类号:R969.4;R974+.41

文献标识码:A

文章编号:1006-4931(2020)06-0107-03

Prevalence of QTc Interval Prolongation and Its Influencing Factors in Long Stay Inpatients with Schizophrenia

TAN Quan, YANG Haiyan, LI Xu, LIU Jia, YOU Yiyuan, ZHANG Xiaolong, LI Xuelian

(Chongqing No. 11 People's Hospital, Chongqing, China 400038)

Abstract: Objective To explore the influencing factors of the QTc interval prolongation in patients with chronic schizophrenia.

Methods A total of 550 patients with schizophrenia who were hospitalized for two years or more from March 1 to September 1, 2017 in the hospital were selected. The survey included general sociodemographic and clinical-related data; the electrocardiogram of the patients was detected, and the TTC value was recorded. The patients were divided into groups with or without QTc interval prolongation, and the general data of patients were subjected to a χ^2 test. Multiple regression analysis was used to analyze the factors leading to the extension of the QTc. **Results** Among the 550 patients, 56 (10.18%) had QTc interval prolongation; the gender ($\chi^2=5.713, P<0.05$), age ($\chi^2=6.475, P<0.05$), and medication ($\chi^2=3.873, P<0.05$) of the patients in the prolonged and non-prolonged groups showed significant differences; males ($\beta=0.213, P<0.05$), age ($\beta=0.296, P<0.05$), and the first generation of antipsychotic drugs ($\beta=0.789, P<0.05$) had significant effect on the QTc interval prolongation. **Conclusion** The prevalence of QTc interval prolongation in patients with long hospitalized schizophrenia was high and QTc interval prolongation was positively associated with male, age and first-generation antipsychotic drugs. Thus, psychiatrists should pay attention to QTc interval prolongation related adverse events to prevent their sudden death.

Key words: long stay inpatients; schizophrenia; QTc interval prolongation; sudden death; influencing factor

校正 QT 间期(QTc 间期)是反映心脏去极化和复极的指标,间期延长会增加尖端扭转型室性心动过速(TDP)的风险,易导致心源性猝死。有研究显示,精神分裂症患者服用抗精神病药物后,QTc 间期与服药前相比显著延长^[1-2]。不同的抗精神病药物对 QTc 间期影响程度不同,且其剂量与 QTc 间期呈正相关^[3-9]。本研究中探讨了抗精神病药物与 QTc 间期延长的相关性。现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料

纳入标准:符合国际疾病分类第十次修订本(ICD-10)《精神与行为障碍分类》精神分裂症确诊标

准;年龄 18~60 岁;住院 2 年及以上;使用抗精神病药物(包括典型及非典型抗精神病药物)治疗半年以上,且主要抗精神病药物种类和剂量维持至少 1 个月无变化。本研究经医院医学伦理委员会批准,患者家属签署知情同意书。

排除标准:精神发育迟滞;其他精神疾病性障碍和药物依赖或酒精依赖;严重躯体疾病。

病例选择:选取医院 2017 年 3 月 1 日至 9 月 1 日收治的精神分裂症患者 550 例。

1.2 方法

采用整群抽样调查法,调查内容:1)人口学特征调查,包括患者目前予抗精神病药物治疗情况、年龄、性

*基金项目:重庆市民政局专业项目开发研究课题[渝民发[2017]30号]。

第一作者:谭权,男,大学本科,副主任医师,研究方向为老年性痴呆,(电子信箱)2816822189@qq.com。

[△]通信作者:杨海燕,女,大学本科,主任医师,研究方向为精神分裂症、双相情感障碍、神经症、产后抑郁,(电子信箱)651295087@qq.com。

别、受教育程度、饮酒和吸烟等;2)心电图 QT 间期,测量时以 Q 波为起始点、T 波为终点的时间,因 QT 间期是随心律的变化而变化,故以 QTc 表示。

1.3 判定标准

基于杨建明等^[10]研究的标准,男性,QTc 间期 ≤ 430 ms 为正常值, $> 430 \sim < 450$ ms 为临界值, ≥ 450 ms 为 QTc 间期延长;女性,QTc 间期 ≤ 450 ms 为正常, $> 450 \sim < 470$ ms 为临界值, ≥ 470 ms 为 QTc 间期延长。

1.4 统计学处理

采用 EpiData 3.1 软件并按 CRF 表建数据库,并由 2 位研究者独立录入人口学及其他相关量表资料。采用 SPSS 19.0 统计学软件分析,一般资料行 χ^2 检验;以 QTc 间期值为因变量,以人口学特征(年龄、性别、受教育程度、饮酒和吸烟情况等,用药情况,是否服用第 1 代抗精神病药物)为自变量,进行多元回归分析。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 基本情况

550 例精神分裂症患者中,男 331 例,女 219 例; ≥ 50 岁 315 例,平均年龄(46.4 ± 11.2)岁;受教育程度(11.5 ± 3.1)年;发病年龄(21.9 ± 6.7)岁,病程(21.7 ± 8.9)年,住院时间(5.1 ± 3.0)年;吸烟 345 例;饮酒 250 例;单一抗精神病药物使用者 90 例(包括典型抗精神病药物 57 例,非典型抗精神病药物 33 例),联合抗精神病药物使用者(典型+非典型用药)460 例。以 QTc 间期延长与否分为延长组(56 例)和非延长组(494 例)。

2.2 患者性别、年龄和用药情况

结果见表 1。

表 1 两组患者的性别、年龄及用药情况比较(例)

项目	延长组	非延长组	χ^2 值	P 值
性别 男	42	289	5.713	0.017
女	14	205		
年龄 ≥ 50 岁	41	274	6.475	0.011
< 50 岁	15	220		
用药情况 单一	4	86	3.873	0.049
联合	52	408		

2.3 QTc 间期延长影响因素分析

男性、年龄(≥ 50)和服用第 1 代抗精神病药物可导致 QTc 间期延长。详见表 2。

表 2 QTc 间期影响因素多元回归分析

自变量	B	β	t	95% CI	P 值
男性	2.819	0.213	2.179	1.501, 3.210	0.001
年龄	2.991	0.296	3.021	1.025, 4.958	0.004
服用第 1 代抗精神病药物	11.327	0.789	2.201	1.390, 3.485	0.001

3 讨论

国内外对 QTc 间期延长影响因素的结论不一,但均认为性别是一个非常重要的影响因素^[11-13]。YUTARO 等^[14]对稳定期长期住院的精神分裂症患者的调查研究发现,将奥氮平换成利培酮后,女性 QTc 间期缩短,男性无明显变化。研究显示,在精神分裂症群体中女性 QTc 间期长于男性;共病心血管疾病、性别、年龄、用药都是 QTc 间期延长的风险因素^[10]。

由于多种抗精神病药物对精神病性障碍症状控制的疗效相当^[14-17],故需考虑选择的药物对精神分裂症患者 QTc 间期延长的影响。首发精神分裂症患者经 2~4 周抗精神病药物治疗后即可发生 QTc 间期延长^[1]。本研究中发现,长期住院的精神分裂症患者 QTc 间期延长的发生率为 10.18%,这与 XIANG 等^[18]的研究结果(2.40%)有差异。杨建明等^[10]研究 176 例长期住院的精神分裂症患者的心电图发现,QTc 间期延长发生率为 9.10%。该差异可能与患者的年龄、性别、病程及种族差异有关。澳大利亚精神分裂症组心脏安全性共识声明^[19]指出,心律失常是不可预测且难以管理的,精神科医师需加强对精神分裂症患者的治疗管理学习,减少医源性心脏病的发生。提示在对精神分裂症患者的治疗中需要一直监测患者的 QTc 间期,评估分析 QTc 间期延长的风险因素。ZHAI 等^[1]的研究显示,年龄不小于 40 岁及单一抗精神病用药治疗是短期内 QTc 间期延长的风险因素。目前,我国最新版精神分裂症防治指南指出,药物治疗要以单一用药为原则,个体化治疗,从小剂量起始,逐渐加至有效剂量。本研究结果显示,单一用药与联合用药患者间 QTc 间期延长分布有显著差异,因此,当 QTc 间期大于 450 ms 或延长超过 30 ms 时要换药或选用对 QTc 间期影响较小的药物,评估心血管疾病发生的危险因素,避免联用延长 QTc 间期的药物,定期检查心电图。在常见抗精神病药物治疗中对 QTc 间期影响较大的药物有喹硫平、氨磺必利、阿立哌唑、利培酮、奥氮平和氟哌啶醇^[20]。QTc 间期延长与遗传因素有关^[20],KCNQ1, KCNH2, SCN5A, LOC10537879, LOC101927066, NOS1AP, NUBPL 被认为是 QTc 间期延长的综合征基因。

虽然年龄是精神分裂症患者发生 QTc 间期延长的风险因素,但在儿童、青少年精神分裂症患者群体中,同样可以观察到 QTc 间期延长发生^[5]。在青少年群体中不同药物延长 QTc 间期的效果不同,齐拉西酮会显著延长,喹硫平缓释片延长 QTc 间期作用显著大于阿立哌唑^[21]。因此,对儿童、青少年精神障碍患者也需加强 QTc 间期有关症状的监测。

QTc 间期延长时如不及时处理,可增加尖端扭转型

室性心动过速等的风险,导致心源性猝死。本研究中多元回归分析显示,男性患者更易发生QTc间期延长。而有报道称,性别与QTc间期延长的发生无相关性^[10]。这一差异可能与研究的样本量小有关。本研究中还发现,年龄不小于50岁的患者更易发生QTc间期延长。胡卫红等^[22]对老年精神分裂患者的研究显示,抗精神病药物对QTc有延长作用,精神分裂症患者的QTc间期延长与代谢指标的异常密切相关^[10]。长期住院的精神分裂症患者一般接受抗精神病药物的联合治疗,且用剂量大,均是QTc间期延长的风险因素^[23]。本研究中还发现,联合用药患者QTc间期延长发生率显著高于单一用药患者。

本研究的不足在于,仅为横断面研究,未进行随访观察,未对代谢指标进行检测。但鉴于该研究的样本量大,故对临床有一定参考价值。长期住院精神分裂症患者QTc间期延长发生率较高,其延长受性别(男)、年龄(≥ 50 岁)、服第1代抗精神病药物影响较明显。临床应重视其严重性,注意进一步深入探讨QTc间期延长与猝死的关系,防止猝死。

参考文献:

- [1] ZHAI D, LANG Y, DONG G, et al. QTc interval lengthening in first-episode schizophrenia(FES) patients in the earliest stages of antipsychotic treatment[J]. Schizophrenia Research, 2016, 179:70-74.
- [2] ELLIOTT A, JOHAN M T, HØJLUND M, et al. QTc interval in patients with schizophrenia receiving antipsychotic treatment as monotherapy or polypharmacy[J]. Cns Spectrums, 2017, 1:1-6.
- [3] 吕笑丽,王碧馨,满丽娟,等. 抗精神病药致首发精神疾病QTc间期变化的相关因素分析[J]. 神经疾病与精神卫生, 2017, 17(9):640-643.
- [4] PARK SI, AN H, KIM A, et al. An analysis of QTc prolongation with atypical antipsychotic medications and selective serotonin reuptake inhibitors using a large ECG record database[J]. Expert Opinion on Drug Safety, 2016, 15(8):1013-1019.
- [5] JENSEN KG, GÄRTNER S, CORRELL CU, et al. Change and dispersion of QT interval during treatment with quetiapine extended release versus aripiprazole in children and adolescents with first-episode psychosis: results from the TEA trial[J]. Psychopharmacology(Berl), 2018, 235(3):681-693.
- [6] 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.
- [7] CHONG SA, MYTHIL Y, LUM A, et al. Prolonged QTc intervals in medicated patients with schizophrenia[J]. Human Psychopharmacology Clinical & Experimental, 2003, 18(8):647-649.
- [8] 陈智敏,温乃义,侯成业. 3种抗精神病药对精神分裂症患者心电图QT间期影响[J]. 临床精神医学杂志, 2015, 25(6):408-408.
- [9] 周双桡,张立刚,魏立和,等. 第二代抗精神病药治疗首发精神分裂症患者QTc间期变化的相关因素分析[J]. 国际精神病学杂志, 2016, 43(5):788-790.
- [10] 杨建明,马宇行,邓大勇,等. 长期住院精神分裂症QT间期延长及其相关因素分析[J]. 南昌大学学报(医学版), 2013, 53(5):24-26.
- [11] 吕建宝,曹文胜,韩瑞俊,等. 精神分裂症血糖、血脂及QTc间期的性别差异[J]. 山西医科大学学报, 2014, 45(9):845-848.
- [12] 吕建宝,张向阳,李 娟,等. 氯氮平治疗相关心电图校正QT间期延长及其危险因素[J]. 中国神经精神疾病杂志, 2014, 40(7):419-423.
- [13] 张 明,谢世平. 齐拉西酮治疗男性与女性精神分裂症的疗效与安全性对比研究[J]. 临床精神医学杂志, 2016, 26(6):413-415.
- [14] YUTARO S, TAKURO S, SHIN O, et al. Changes in PR and QTc intervals after switching from olanzapine to risperidone in patients with stable schizophrenia[J]. Psychiatry & Clinical Neurosciences, 2014, 68(5):353-356.
- [15] 尹 娥. 两种长效抗精神分裂症药物治疗精神分裂症患者的临床疗效观察[J]. 医学临床研究, 2016, 33(10):2066-2068.
- [16] 秦海斌. 奥氮平与舒必利联用治疗61例精神分裂症患者疗效观察[J]. 现代医药卫生, 2015, 31(2):267-268.
- [17] 张海艳,王锦华. 氯磺必利与齐拉西酮治疗女性精神分裂症的疗效比较[J]. 医学临床研究, 2016, 33(3):482-484.
- [18] XIANG Y, CHIU HFK, UNGVARI GS, et al. QTc prolongation in schizophrenia patients in Asia: clinical correlates and trends between 2004 and 2008/2009[J]. Hum Psychopharmacol, 2015, 30(2):94-99.
- [19] AMES D, CAMM J, COOK P, et al. Minimizing the risks associated with significant QTc prolongation in people with schizophrenia: a consensus statement by the Cardiac Safety in Schizophrenia Group[J]. Australasian Psychiatry, 2015, 10(2):115-124.
- [20] SPELLMANN I, REINHARD MA, VEVERKA D, et al. QTc prolongation in short-term treatment of schizophrenia patients: effects of different antipsychotics and genetic factors[J]. European Archives of Psychiatry & Clinical Neuroscience, 2018, 268(2):383-390.
- [21] JENSEN KG, JUUL K, FINKJENSEN A, et al. Corrected QT changes during antipsychotic treatment of children and adolescents: a systematic review and meta-analysis of clinical trials[J]. Journal of the American Academy of Child & Adolescent Psychiatry, 2015, 54(1):25-36.
- [22] 胡卫红,徐 韩,丁宇杰,等. 非典型抗精神病药物对老年患者心脏功能的影响[J]. 神经疾病与精神卫生, 2014, 14(3):291-292.
- [23] 彭晓晔,李晓宇. 氯磺必利片联合用药致QTc间期延长1例[J]. 中国药物警戒, 2017, 14(8):498-499.

(收稿日期:2019-07-22)