

长期服用氯氮平的慢性精神分裂症患者颈部、颅内动脉粥样硬化病变的研究

王欣 马东梅 孟璇 王有德

[摘要] **目的** 探讨长期服用氯氮平的慢性精神分裂症患者颈部、颅内动脉粥样硬化病变状况。**方法** 将研究对象分为 3 组:50 例健康人群为对照组,50 例慢性精神分裂症服用氯丙嗪(5~10 年)患者为氯丙嗪组,50 例慢性精神分裂症服用氯氮平(5~10 年)患者为氯氮平组。颈动脉超声和经颅多普勒超声检测颈动脉、颅内动脉粥样硬化状况;测定空腹血糖(FPS)、血清总胆固醇(TC)、甘油三酯(TG)、低密度脂蛋白(LDL)、高密度脂蛋白(HDL)、氧化修饰低密度脂蛋白(ox-LDL)。**结果** 氯氮平组患者颈动脉内-中膜增厚、斑块形成及狭窄发生率均明显高于对照组和氯丙嗪组($P < 0.05$ 或 $P < 0.01$);颅内动脉狭窄发生率明显高于对照组($P < 0.05$)。氯氮平组与氯丙嗪组血 FPS、TG、TC、LDL、ox-LDL 水平明显高于对照组($P < 0.05$ 或 $P < 0.01$),氯氮平组明显高于氯丙嗪组($P < 0.05$ 或 $P < 0.01$)。**结论** 长期服用氯氮平的慢性精神分裂症患者颈部、颅内动脉可发生不同程度的粥样硬化病变,可能与其引起的血脂异常、血糖升高及抗氧化能力降低有关。

[关键词] 氯氮平; 精神分裂症; 颈部、颅内动脉; 动脉粥样硬化; 彩色多普勒超声检查

The study of atherosclerosis for carotid arteries and intracranial arteries in chronic schizophrenic patients treated with clozapine for long durations

Wang Xin, Ma Dongmei, Meng Xuan, et al.
Department of Ultrasonics, Second Hospital of Lanzhou University, Lanzhou 730030, China

[Abstract] **Objective** To investigate the atherosclerosis (AS) for carotid arteries and intracranial arteries in chronic schizophrenic patients treated with clozapine for long durations. **Methods** The individuals of research project were divided into 3 groups:50 healthy people in normal control,50 patients treated with chlorpromazine for 5-10 years in chlorpromazine group and 50 patients treated with clozapine for 5-10 years in clozapine group. AS in carotid arteries and intracranial arteries was examined by color Doppler flow imagig (CDFI) and Transcranial Doppler (TCD). Fasting plasma glucose (FPS), total cholesterol (TC), triglycerides (TG), lowdensity lipoprotein (LDL), highdensity lipoprotein (HDL) and oxidized lowdensity lipoprotein (ox-LDL) were determined. **Results** The incidence of intima-media thickness (IMT) increasing, plaques formation and vascular stenosis of carotid arteries in clozapine group were significantly higher than that in control group and chlorpromazine group ($P < 0.05$ or $P < 0.01$). The incidence of intracranial artery narrow in clozapine group was significantly higher than that in control group ($P < 0.05$). Compared with normal control group, the levels of FPS TG, TC, LDL, ox-LDL significantly increased ($P < 0.05$ or $P < 0.01$) in chlorpromazine group and clozapine group. Compared with chlorpromazine group, the levels of these index significantly increased ($P < 0.05$ or $P < 0.01$) in clozapine group. **Conclusion** The carotid arteries and intracranial arteries had AS pathological changes in chronic schizophrenic patients treated with clozapine for long durations, which may be related to dyslipidemia, hyperglycemia and lower oxidation resistance caused by the application of clozapine.

[Key words] Clozapine; Schizophrenic; Atherosclerosis; Carotid and intracranial arteries; Color Doppler ultrasonography

氯氮平等第二代抗精神病药物疗效佳、价格低,特别是在治疗难治性精神分裂症方面,深受临床医生和患者的信赖,但其可引起代谢综合征等不良反应,其中氯氮平居首位^[1-2]。近来有研究发现,服用氯氮平 1 年以

上的患者颈动脉内-中膜明显增厚,发生率为 36.9%^[3]。这些不良反应增加了患者合并高血压、2 型糖尿病、缺血性脑卒中等疾病的患病率和死亡率。我们对长期服用氯氮平的慢性精神分裂症患者颈部、颅内动脉粥样硬化病变进行超声检测,并初步探讨其原因。

DOI:10.3969/j.issn.1001-9057.2016.06.010

基金项目:甘肃省自然科学基金资助项目(1506RJZA238)

作者单位:730030 兰州大学第二医院超声科(王欣、马东梅、孟璇),精神科(王有德)

对象与方法

1. 对象:2012 年 5 月~2014 年 5 月在我院精神科

就诊的门诊和住院的慢性精神分裂症患者 100 例, 诊断符合中国精神障碍分类和诊断标准第三版 (CCMD-3) 精神分裂症诊断标准, 其中男 50 例, 女 50 例, 年龄 25 ~ 67 岁, 平均年龄 (48.86 ± 13.44) 岁, 病程 5 ~ 10 年, 平均病程 (7.58 ± 1.74) 年。将 100 例患者分为氯丙嗪组 50 例 (男 25 例, 女 25 例), 服用氯丙嗪平均剂量为 (457 ± 205) mg/d; 氯氮平组 50 例 (男 25 例, 女 25 例), 服用氯氮平剂量为 (323 ± 80) mg/d, 氯丙嗪和氯氮平服用时间均为 5 ~ 10 年, 平均 (7.80 ± 1.71) 年。对照组为 50 例健康人群, 其中男 25 例, 女 25 例, 年龄 26 ~ 66 岁, 平均年龄 (47.98 ± 13.32) 岁。所有研究对象均无肥胖、糖尿病、高血压、高脂血症及内分泌病史, 无吸烟、饮酒史。氯丙嗪组、氯氮平组与对照组比较年龄、性别差异均无统计学意义 ($P > 0.05$), 有可比性。本研究属病例对照研究。纳入对象或家属对本研究知情并同意参加。

2. 方法

(1) 颈动脉超声检查 (CDFI): 采用荷兰 Philips 公司生产的 IU22 彩色多普勒超声诊断仪, 选择 3 ~ 9 MHz 线阵及 3 ~ 5 MHz 凸阵探头。检测颈总动脉、颈动脉分叉处、颈内动脉及颈外动脉, 测量内-中膜厚度 (IMT)、管腔内径及血流速度。正常 IMT < 1.0 mm, 1.0 ~ 1.5 mm 为增厚, > 1.5 mm 为斑块。根据收缩期峰值流速 (PSV)、舒张末期流速 (EDV)、平均流速 (V_m) 判断血管狭窄程度。PSV < 155 cm/s, EDV < 60 cm/s 为轻度狭窄; 155 cm/s ≤ PSV ≤ 230 cm/s, 60 cm/s ≤ EDV ≤ 100 cm/s 为中度狭窄; PSV > 230 cm/s, EDV > 100 cm/s 为重度狭窄, 无血流信号则为闭塞^[4,5]。

(2) 经颅多普勒检测 (TCD): 采用深圳德力凯公司生产的 EMS-9A 脑血流检测仪, 选择 1.6 MHz 脉冲多普勒探头, 常规检测颅内主要动脉。经颞窗检测大脑中动脉 (MCA) 大脑前动脉 (ACA) A1 段、大脑后动脉 (PCA); 经枕窗检测椎动脉 (VA)、基底动脉 (BA)。检测各动脉血流动力学参数。颅内动脉狭窄程度判断^[5,6]: 90 cm/s ≤ V_m < 120 cm/s 为轻度狭窄; 120 cm/s ≤ V_m < 150 cm/s 为中度狭窄; V_m ≥ 150 cm/s 为重度狭窄; 闭塞为沿大脑中动脉主干深度 45 ~ 60 mm 未检测到连续血流信号。所有研究对象均连测 2 次, 取平均值。CDFI 和 TCD 检测均由同一名技术熟练的高年

资医师操作检查。

(3) 血生化指标测定: 研究对象禁食 12 h 于次日清晨空腹抽取肘静脉血 10 ml。用全自动生化测定仪测定血清总胆固醇 (TC)、甘油三酯 (TG)、低密度脂蛋白 (LDL)、高密度脂蛋白 (HDL)、空腹血糖 (FPS); 采用酶联免疫吸附法 (试剂盒为武汉博士德生物工程有限公司产品) 测定氧化修饰低密度脂蛋白 (ox-LDL)。

3. 统计学处理: 应用 SPSS 16.0 软件进行统计分析, 计量资料以均数 ± 标准差 ($\bar{x} \pm s$) 表示, 计数资料以例数和百分率 (%) 表示, 组间比较采用 t 检验和 χ^2 检验 ($\alpha = 0.017$), 以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

结 果

1. 颈动脉内-中膜增厚及颈动脉斑块、狭窄发生率及程度: 氯丙嗪组、氯氮平组颈动脉内中膜增厚, 斑块形成发生率均明显高于对照组 ($P < 0.05$), 颈动脉狭窄发生率氯氮平组明显高于对照组 ($P < 0.01$), 而氯丙嗪组与对照组比较差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。颈动脉狭窄程度: 对照组轻度狭窄 2 例; 氯丙嗪组轻度狭窄 3 例、中度狭窄 2 例; 氯氮平组轻度狭窄 8 例、中度狭窄 5 例、重度狭窄 2 例。结果见表 1。

2. 颅内动脉粥样硬化检测结果: 对照组颅内动脉狭窄 2 例 (4%), 均为颈内动脉终末段轻度狭窄; 氯丙嗪组颅内动脉狭窄 4 例 (8%), 其中大脑中动脉轻度狭窄 3 例, 颈内动脉终末段中度狭窄 1 例; 氯氮平组颅内动脉狭窄 8 例, 其中颈内动脉终末段中度狭窄 3 例, 大脑中动脉轻度狭窄 2 例, 大脑前动脉轻度狭窄 2 例, 大脑后动脉轻度狭窄 1 例, 氯丙嗪组、氯氮平组均无重度狭窄和闭塞。氯丙嗪组与对照组比较差异无统计学意义 ($P > 0.05$), 氯氮平组与对照组比较差异有统计学意义 ($P < 0.05$), 表明氯氮平组颅内动脉狭窄发生率明显高于对照组。氯氮平组与氯丙嗪组比较差异无统计学意义 ($P > 0.05$), 但狭窄程度、范围及发生率有增加趋势。

3. 血生化指标结果: 氯丙嗪组、氯氮平组 FPS、TG、TC、LDL、ox-LDL 水平均高于对照组 ($P < 0.05$ 或 $P < 0.01$), HDL 水平有降低趋势, 但与对照组比较差异无统计学意义 ($P > 0.05$); 氯氮平组与氯丙嗪组比较 FPS、TG、TC、LDL、OX-LDL 水平明显升高 ($P < 0.05$)。

表 1 各组颈动脉内-中膜增厚及颈动脉斑块、狭窄发生率 [例, (%)]

组别	例数	内-中膜增厚	内-中膜无增厚	有斑块	无斑块	有狭窄	无狭窄
对照组	50	7(14)	43(86)	4(8)	46(92)	2(4)	48(96)
氯丙嗪组	50	19(38) ^b	31(62)	12(24) ^a	38(76)	5(10)	45(90)
氯氮平组	50	29(58) ^{bc}	21(42)	23(46)	27(54)	15(30) ^{bc}	35(70)

注: 与对照组比较, ^a $P < 0.05$, ^b $P < 0.01$; 与氯丙嗪组比较, ^c $P < 0.05$

表 2 各组血生化指标结果($\bar{x} \pm s$)

组别	例数	FPS (mmol/L)	TG (mmol/L)	TC (mmol/L)	LDL (mmol/L)	HDL (mmol/L)	ox-LDL ($\mu\text{g/L}$)
对照组	50	4.22 ± 0.54	1.26 ± 0.47	3.92 ± 0.65	2.18 ± 0.71	1.35 ± 0.32	227.12 ± 46.44
氯丙嗪组	50	4.91 ± 1.86 ^a	1.68 ± 1.23 ^a	4.24 ± 0.89 ^a	2.49 ± 0.75 ^a	1.27 ± 0.36 ^a	255.39 ± 69.13 ^a
氯氮平组	50	6.46 ± 2.15 ^{bd}	2.24 ± 1.45 ^{bc}	4.51 ± 1.24 ^a	2.83 ± 0.83 ^{bc}	1.22 ± 0.34	357.26 ± 78.26 ^{bd}

注:与对照组比较,^a $P < 0.05$,^b $P < 0.01$;与氯丙嗪组比较,^c $P < 0.05$,^d $P < 0.01$

或 $P < 0.01$), HDL 水平两组比较差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。见表 2。

讨 论

颈动脉、颅内动脉粥样硬化病变是缺血性脑卒中的主要危险因素。本研究结果发现,长期服用氯氮平的慢性精神分裂症患者颈动脉内-中膜增厚及颈动脉斑块形成、狭窄发生率均明显升高,轻、中、重度颈动脉狭窄均有发生,以上指标的变化均比长期服用氯丙嗪的患者显著。服用氯氮平的患者颅内动脉(颈内动脉终末段、大脑中动脉、大脑前动脉、大脑后动脉)狭窄发生率明显升高,均为轻、中度狭窄,颅内动脉狭窄发生率、范围和程度较氯丙嗪组有升高趋势。提示长期服用氯氮平患者的颈动脉、颅内动脉均可发生粥样硬化病变,出现不同程度的血管狭窄,合并缺血性脑卒中的危险性较高。

动脉粥样硬化是心、脑血管疾病的共同病理基础和主要危险因素,动脉粥样硬化的发病过程涉及内皮功能紊乱、血脂异常、氧化应激、血糖升高等多个方面。TG、TC、LDL 水平的升高与 HDL 水平的降低是动脉粥样硬化发生的始动性生物学变化。氧化应激与动脉粥样硬化的发生密切相关,当体内氧自由基增多时,LDL 被氧化为更多的 ox-LDL, ox-LDL 参与了动脉粥样硬化形成的多个环节:巨噬细胞可无限制地摄取 ox-LDL 成为泡沫细胞;损伤血管内皮细胞致血小板聚集和血栓形成;促使脂质条纹和斑块形成等。此外,高血糖不仅使血 TC、TG、LDL 水平升高,且使血管内皮受损,血管基底膜增厚、糖原沉积;促使血液黏度增加,促血栓形成;还使体内脂质过氧化物增多,ox-LDL 生成增加^[7-9]。

长期服用氯氮平患者的血 TC、TG、LDL、FPS 明显升高,使体内氧自由基生成增加^[3],促使 LDL 氧化为 ox-LDL,血 ox-LDL 明显升高。这些作用可能是氯氮平致颈动脉、颅内动脉粥样硬化病变的主要因素。对糖、脂代谢及 ox-LDL 水平的影响,氯氮平组较氯丙嗪组明显,这可能是其致动脉粥样硬化病变较重的原因之一。

因此,长期服用氯氮平的慢性精神分裂症患者应定期进行颈动脉、颅内动脉的超声检查,同时定期检测血脂、血糖等生化指标,及时采取防治措施,避免和降低缺血性脑卒中事件的发生。

参 考 文 献

- [1] Mitchell AJ, Vancampfort D, Sweers K, et al. Prevalence of metabolic syndrome and metabolic abnormalities in schizophrenia and related disorders—a systematic review and meta-analysis [J]. Schizophr Bull, 2013, 39(2):306-318.
- [2] 吴延海. 精神分裂症相关代谢综合征研究进展[J]. 国际精神病学杂志, 2012, 39(1):33-35.
- [3] 马俊峰, 张文跃, 张来军. 慢性精神分裂症患者颈动脉粥样硬化状况及影响因素[J]. 临床精神医学杂志, 2014, 24(1):49-50.
- [4] 华扬. 实用颈动脉与颅脑血管超声诊断学[M]. 第 1 版. 北京: 科学出版社, 2002. 17-57, 142-173.
- [5] 华扬, 高培毅. 脑卒中高危人群的筛查[M]. 北京: 卫生部脑卒中筛查与防治工程委员会, 2012. 61, 66-71.
- [6] Rubiera M, Cava L, Tsivgoulis G, et al. Diagnostic criteria and usefulness of real-time transcranial Doppler monitoring of intra-arterial reperfusion procedures[J]. Stroke, 2010, 41(4):695-699.
- [7] 陈玲, 丁瑜, 刘莲妹, 等. 动态动脉硬化指数与颈动脉粥样硬化的相关性分析[J]. 临床内科杂志, 2011, 28(11):782-783.
- [8] 黄学斌, 李青, 赵萍. 早发性颈动脉粥样硬化危险因素分析[J]. 临床内科杂志, 2014, 31(2):125-127.
- [9] 孙增强, 刘明玲, 王雁. 大动脉粥样硬化型脑梗死患者血清淀粉样蛋白 A、C 反应蛋白水平与颈动脉粥样硬化斑块稳定性的相关性研究[J]. 临床内科杂志, 2014, 31(4):259-261.

(收稿日期:2015-06-03)

(本文编辑:张敏)

· 读者 · 作者 · 编者 ·

本刊对论文中有关缩略语表达的要求

本刊对已被公知公认的缩略语可以不加注释直接使用。例如:DNA、RNA、HBsAg、PCR、CT、WBC 等。不常用的、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 次出现时写出全称,在圆括号内写出缩略语;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。例如:支气管哮喘(哮喘),阻塞性睡眠呼吸暂停低通气综合征(obstructive sleep apnea-hypopnea syndrome, OSAHS)。不超过 4 个汉字的名词不宜使用缩略语,以免影响文章的可读性。不要使用临床口头简称,例如将“胸腔积液”简称为“胸水”;将“纤维支气管镜”简称为“纤支镜”。西文缩略语不得拆开转行。

论文降重、修改、代写请扫码



免费论文查重，传递门 >> <http://free.paperyy.com>

阅读此文的还阅读了：

- [1. 慢性精神分裂症患者颈动脉粥样硬化状况及影响因素](#)
- [2. 长期服用氯氮平的慢性精神分裂症患者颈部、颅内动脉粥样硬化病变的研究](#)
- [3. 慢性精神分裂症长期服用氯氮平中毒3例](#)
- [4. 冠心病患者颈部动脉粥样硬化病变高频超声体表标识表现分析](#)
- [5. 高血压对2型糖尿病患者颅内外动脉粥样硬化性病变的影响](#)
- [6. 长期服用氯氮平的精神分裂症慢性期患者体重指数与精神病理症状关系](#)
- [7. 颅内外动脉粥样硬化患者血清同型半胱氨酸水平的研究](#)
- [8. 氯氮平治疗慢性精神分裂症血药浓度与临床疗效探讨](#)
- [9. 短暂性脑缺血发作患者颈部大动脉粥样硬化病变的超声研究](#)
- [10. 氯氮平诱发低血糖1例](#)