

显著抑制体外膀胱癌细胞生长,还能有效诱导膀胱癌细胞凋亡;同时百里醌对膀胱癌细胞生长和凋亡诱导作用可被 NF-κB 激活剂 TPA 所阻断;而百里醌可显著诱导膀胱癌细胞质中 IκBα 的表达。因此,笔者推断上调 IκBα 在百里醌抑制膀胱癌细胞生长中发挥了一定作用,但还需体内实验进一步证实百里醌抑制膀胱癌生长的生物学效应。

参考文献

- 1 Banerjee S, Padhye S, Azmi A, *et al.* Review on molecular and therapeutic potential of thymoquinone in cancer [J]. *Nutr Cancer*, 2010, 62(7):938-946
- 2 Banerjee S, Kaseb AO, Wang Z, *et al.* Antitumor activity of gemcitabine and oxaliplatin is augmented by thymoquinone in pancreatic cancer [J]. *Cancer Res*, 2009, 69(13):5575-5583
- 3 Rooney S, Ryan MF. Effects of alpha-hederin and thymoquinone,

- constituents of *Nigella sativa*, on human cancer cell lines [J]. *Anti-cancer Res*, 2005, 25(3B):2199-2204
- 4 Shoieb AM, Elgayyar M, Dudrick PS, *et al.* In vitro inhibition of growth and induction of apoptosis in cancer cell lines by thymoquinone [J]. *Int J Oncol*, 2003, 22(1):107-113
- 5 Su YT, Chang HL, Shyue SK, *et al.* Thymoquinone induces apoptosis in human lung adenocarcinoma cells through a reactive oxygen species-dependent mitochondrial signaling pathway [J]. *Biochem Pharmacol*, 2005, 70(2):229-241
- 6 Aggarwal BB. Nuclear factor-kappaB: the enemy within [J]. *Cancer Cell*, 2004, 6(3):203-208
- 7 Huang Q, Shen HM, Ong CN. Inhibitory effect of emodin on tumor invasion through suppression of activator protein-1 and nuclear factor-kappaB [J]. *Biochem Pharmacol*, 2004, 68(2):361-371

(收稿:2011-04-21)
(修回:2011-04-25)

帕利哌酮缓释片与氯氮平对首发精神分裂症患者心电图影响的对比分析

王晓敏 宫本宏 黄 晓 黄文武

摘要 目的 探讨帕利哌酮对首发精神分裂症患者心电图(ECG)的影响。方法 将140例首发精神分裂症患者随机分为两组,每组70例,分别给予帕利哌酮和氯氮平治疗。于治疗前和治疗后的第4、8周末定期进行心电图检查,并对两组患者的心电图结果进行对比分析。结果 服药后两组患者的心电图均有不同程度的改变,但帕利哌酮组所致心电图改变明显低于氯氮平组($P < 0.01$),以窦性心动过速、窦性心动过缓和sT-T改变为主。结论 帕利哌酮对首发精神分裂症患者心电图的影响显著低于氯氮平,安全性相对较大。

关键词 帕利哌酮 氯氮平 精神分裂症 心电图

A Comparative Study of EKG Changed by Paliperidone and Clozapine in the Treatment of the Primary Schizophrenic Patients. Wang Xiaomin, Gong Benhong, Huang Xiao, Huang Wenwu. Wenzhou Kangning Hospital, Zhejiang 325007, China

Abstract Objective To study the effects of Paliperidone on ECG in the primary schizophrenia patients. **Methods** Totally 140 cases of primary schizophrenic patients were randomly divided into two groups with each group of 60 cases patients respectively treated with Paliperidone and Clozapine. All the patients were carried ECG before treatment, 4 and 8 weeks later. The results were processed by statistical methods. **Results** Both Paliperidone and Clozapine had effects on ECG. But compared to the Clozapine group, the Paliperidone group had less and smaller changes of ECG ($P < 0.01$) which was mainly sinustachycardia, sinusbradycardia and the changes of ST-T. **Conclusion** Compared to Clozapine, Paliperidone had less and smaller effects on EKG in the primary schizophrenic patients and was much safer for treatment.

Key words Paliperidone; Clozapine; Schizophrenia; Electrocardiogram (ECG)

精神分裂症是一种常见的精神障碍,有研究指出

一般人群的终身患病率约为1%,其主要特征为认知功能损害,可出现妄想并产生慢性认知、行为和情绪障碍,从而影响生活的多个方面。目前的治疗通常需要抗精神病药联合社会心理治疗^[1]。帕利哌酮缓释

基金项目:2010年度温州市医药卫生科学研究项目(2010B075)

作者单位:325007 浙江省温州康宁医院

片是一种新的非典型抗精神病药,于 2008 年 9 月获得国家食品药品监督管理局的审核批准上市,治疗的安全性和依从性是临床关注的重要问题之一。为此,笔者探讨了帕利哌酮缓释片对首发精神分裂症患者心电图的影响,并和氯氮平进行了对比分析,现报道如下。

资料与方法

1. 临床资料:2009 年 1 月 ~ 2010 年 10 月间来笔者医院就诊的首发精神分裂症患者 140 例,其中男性 85 例,女性 55 例,年龄 18 ~ 60 岁,均符合《中国精神障碍分类与诊断标准》第 3 版(CCMD-3)精神分裂症诊断标准及排除标准^[2],首诊前 1 周均未服用过精神病治疗药物,既往无心血管病史,服药前心电图正常。

2. 方法:将 140 例首发精神分裂症患者随机分为氯氮平

组和帕利哌酮缓释片组各 70 例,根据用药剂量又将氯氮平组分为 400mg/d 以下组 35 例和 400mg/d 及其以上组 35 例,帕利哌酮缓释片组分为 3mg/d 组 35 例和 6mg/d 组 35 例,4 组患者在年龄、性别、病情等方面均无显著性差异($P > 0.05$),具有可比性。氯氮平由上海信谊黄河制药厂有限公司生产,帕利哌酮缓释片为美国阿尔扎公司(ALZA Corporation)产品。各组均采用单一用药,小剂量递增,分次服用。于治疗 4 周后和 8 周后进行心电图检查。

3. 统计学方法:数据处理使用 SPSS 15.0 统计学软件进行计量资料采用 t 检验,计数资料采用 χ^2 检验。

结 果

首发精神分裂症患者用帕利哌酮缓释片和氯氮平治疗 4 周后和 8 周后的心电图变化见表 1 ~ 表 3。

表 1 治疗 4 周后和 8 周后不同剂量氯氮平组的心电图异常发生例(率)比较 [n(%)]

心电图变化	4 周后		P	8 周后		P
	氯氮平 400mg/d 以下组 (n=35)	氯氮平 400mg/d 以上组 (n=35)		氯氮平 400mg/d 以下组 (n=35)	氯氮平 400mg/d 以上组 (n=35)	
	窦性心动过速	8(22.9)		13(37.1)	0.1922	
窦性心动过缓	0(0.0)	2(5.71)	0.4928 ^Δ	2(5.7)	4(11.4)	0.6733 ^Δ
ST-T 改变	7(20.0)	10(28.6)	0.4030	9(25.7)	14(40.0)	0.2032
Q-T 间期延长	0(0.0)	1(2.9)	1.0000 ^Δ	1(2.9)	2(5.7)	1.0000 ^Δ
传导阻滞	1(2.9)	1(2.9)	1.0000 ^Δ	1(2.9)	3(8.6)	0.6139 ^Δ
期前收缩	0(0.0)	0(0.0)	-	0(0.0)	1(2.9)	1.0000 ^Δ

^ΔFisher 精确概率检验; * $P < 0.05$

表 2 治疗 4 周后和 8 周后不同剂量帕利哌酮缓释片组的心电图异常发生例(率)比较 [n(%)]

心电图变化	4 周后		P	8 周后		P
	帕利哌酮缓释片 3mg/d 组 (n=35)	帕利哌酮缓释片 6mg/d 组 (n=35 例)		帕利哌酮缓释片 3mg/d 组 (n=35)	帕利哌酮缓释片 6mg/d 组 (n=35)	
	窦性心动过速	5(14.3)		7(20.0)	0.5259	
窦性心动过缓	2(5.7)	3(8.6)	1.0000 ^Δ	3(8.6)	5(14.3)	0.7096 ^Δ
ST-T 改变	3(8.6)	4(11.4)	1.0000 ^Δ	3(8.6)	6(17.1)	0.4773 ^Δ
Q-T 间期延长	0(0.0)	0(0.0)	-	0(0.0)	1(2.9)	1.0000 ^Δ
传导阻滞	0(0.0)	0(0.0)	-	1(2.9)	1(2.9)	1.0000 ^Δ
期前收缩	0(0.0)	0(0.0)	-	0(0.0)	0(0.0)	-

^ΔFisher 精确概率检验

表 3 治疗 4 周后和 8 周后氯氮平组与帕利哌酮缓释片组的心电图异常发生例(率)比较 [n(%)]

心电图变化	4 周后		P	8 周后		P
	氯氮平组 (n=70)	帕利哌酮缓释片 (n=70)		氯氮平组 (n=70)	帕利哌酮缓释片 (n=70)	
	窦性心动过速	21(30.0)		12(17.1)	0.0731	
窦性心动过缓	2(2.9)	5(7.1)	0.4411 ^Δ	6(8.6)	8(11.4)	0.5731
ST-T 改变	17(24.3)	7(10.0)	0.0249*	23(32.9)	9(12.9)	0.0048**
Q-T 间期延长	1(1.4)	0(0.0)	1.0000 ^Δ	3(4.3)	1(1.4)	0.6195 ^Δ
传导阻滞	2(2.9)	0(0.0)	0.4964 ^Δ	4(5.7)	2(2.9)	0.6806 ^Δ
期前收缩	0(0.0)	0(0.0)	-	1(1.4)	0(0.0)	1.0000 ^Δ

^ΔFisher 精确检验; * $P < 0.05$, ** $P < 0.01$

表 1 的结果表明,由氯氮平引起的心电图异常主要集中在窦性心动过速和 ST-T 改变上,窦性心动过缓,传导阻滞和 Q-T 间期延长的例数较少。经统计学处理,用药 4 周后,氯氮平的不同剂量组间的同种心电图异常发生率无显著性差异 ($P > 0.05$);用药 8 周后,氯氮平 400mg/d 以上组的窦性心动过速发生率显著高于氯氮平 400mg/d 以下组 ($P < 0.05$)。

表 2 结果表明,由帕利哌酮缓释片引起的心电图异常主要集中在窦性心动过速、窦性心动过缓和 ST-T 改变上,仅见 2 例传导阻滞和 1 例 Q-T 间期延长。经统计学处理,用药 4 周后和 8 周后,帕利哌酮缓释片不同剂量组间的同种心电图异常发生率均无显著性差异 ($P > 0.05$)。

表 3 结果表明,氯氮平组与帕利哌酮缓释片组引起的主要心电图异常为窦性心动过速、窦性心动过缓和 ST-T 改变。用药 4 周后,帕利哌酮缓释片组出现 ST-T 改变的发生率显著低于氯氮平组 ($P < 0.05$)。用药 8 周后,帕利哌酮缓释片组出现窦性心动过速的发生率显著低于氯氮平组 ($P < 0.05$),帕利哌酮缓释片组出现 ST-T 改变的发生率极显著低于氯氮平组 ($P < 0.01$)。

讨 论

精神分裂症是一种严重影响患者社会功能及生活质量的疾病,氯氮平作为非典型抗精神病药物早已广泛用于临床,疗效好但不良反应较多。帕利哌酮也叫 9-羟利培酮,是利培酮的血浆主要活性代谢产物,药理作用与利培酮相似。帕利哌酮缓释片为每日口服 1 次的缓释制剂,利用渗透性口服药物缓释技术 (OROS) 释放药物。该系统由两部分组成:有渗透活性的包衣包在药核外,还有 1 层为半透膜。半透膜负责控制水进入药物核心的速度而控制药物的释放。使药物在 24h 内持续释放,减少了血药浓度在峰值和谷值的波动,从而较少与血药浓度波动相关的心电图改变^[3]。国外研究显示^[4,5],帕利哌酮缓释片可有效改善精神分裂症患者的阳性症状、阴性症状、自伤自杀行为,激越冲动表现,减少重复住院次数,缓解复发症状等。为了探讨帕利哌酮缓释片的药物安全性,笔者将 140 例首发精神分裂症患者随机分为两组,分别采用氯氮平和帕利哌酮缓释片进行了治疗观察,对两

种药物所引起的心电图变化进行了对比分析。结果表明,氯氮平与帕利哌酮缓释片引起的主要心电图异常有窦性心动过速、窦性心动过缓和 ST-T 改变等。用药 8 周后,帕利哌酮缓释片组出现窦性心动过速的发生率显著低于氯氮平组 ($P < 0.05$),其可能的原因是由于氯氮平具有抗 α_2 受体效应,增加了 NE 释放,提高交感神经张力,引起心动过速和多汗有关,加之氯氮平同时又具有明显的抗胆碱能效应,具有抗胆碱能不良反应,同样能引起心动过速;而帕利哌酮是 α_1 和 α_2 肾上腺素受体以及 H_1 组胺受体的拮抗剂,能引起心动过速,但是由于帕利哌酮是利培酮代谢产物,与胆碱能毒蕈碱受体或 β_1 和 β_2 肾上腺受体无亲和力,因此引起窦性心动过速发生率会小于氯氮平组。用药 4 周后和 8 周后,帕利哌酮缓释片组出现 ST-T 改变的发生率都显著地低于氯氮平组 ($P < 0.05$ 或 $P < 0.01$),提示帕利哌酮缓释片长期治疗精神分裂症在心脏的安全性方面优于氯氮平。用药 8 周后,氯氮平 400mg/d 以上组的窦性心动过速发生率显著高于氯氮平 400mg/d 以下组 ($P < 0.05$),说明氯氮平的用药时间和用药剂量与心电图的异常改变呈正相关,与喻东山的报道相似^[6]。

综上所述,帕利哌酮缓释片可引起心电图发生改变,但其异常改变程度较轻,对心脏的安全性优于氯氮平,是安全有效的抗精神分裂症药物。

参 考 文 献

- Möller HJ. Antipsychotic agents. Gradually improving treatment from the traditional oral neuroleptics to the first atypical depot[J]. Eur Psychiatry, 2005, 20(5-6): 379-385
- 中华医学会精神科分会. 中国精神障碍分类与诊断标准 (CCMD-3) [M]. 3 版, 济南: 山东科学技术出版社, 2001: 87-154
- 翟金国, 赵靖平. 非典型抗精神病新药: 帕利哌酮缓释片[J]. 国际精神病学杂志, 2009, 36(2): 119-122
- Marino J, Caballero J. Paliperidone extended-release for the treatment of schizophrenia[J]. Pharmacotherapy, 2008, 28(10): 1283-1298
- Canuso CM, Dirks B, Carothers J, et al. Randomized, double-blind. Placebo-controlled study of Paliperidone extended-release and quetiapine in inpatients with recently exacerbated schizophrenia[J]. Am J Psychiatry, 2009, 166(6): 691-701
- 喻东山. 氯氮平的不良反应[J]. 上海精神医学, 2004, 16(2): 113-116
(收稿: 2011-02-17)
(修回: 2011-07-11)

欢迎订阅 欢迎赐稿