

[文章编号] 1007-7669(2013)03-0191-05

CYP3A4 基因多态性对阿立哌唑血药浓度及精神分裂症临床疗效的影响

张璇^{1,2}, 张瑜³, 杨叶雅¹, 邓先华¹, 闫小华¹

(1. 深圳市精神卫生中心, 广东深圳 518020; 2. 深圳市心理健康重点实验室, 广东深圳 518020; 3. 新疆维吾尔自治区人民医院 高血压科, 新疆乌鲁木齐 830000)

[关键词] 阿立哌唑; 细胞色素 P450 CYP3A4; 多态性, 限制性片段长度; 精神分裂症; 血药浓度

[摘要] 目的 研究细胞色素 P450 酶 CYP3A4*4 和 CYP3A4*18B 基因多态性对阿立哌唑血药浓度及临床疗效的影响, 探讨阿立哌唑在不同个体间代谢差异的遗传背景。方法 符合诊断标准的 84 例精神分裂症患者接受阿立哌唑 (10 ~ 30 mg·d⁻¹) 为期 4 周的治疗, 应用聚合酶链反应-限制性片段长度多态性方法 (PCR-RFLP) 检测 84 例患者 CYP3A4*4 和 CYP3A4*18B 基因多态性, 采用反相高效液相色谱法测定阿立哌唑的血药浓度, 并在治疗第 0、2、4 周分别进行阳性与阴性症状量表 (PANSS) 评分。结果 在考察的 84 例患者中, CYP3A4*4 未见突变; CYP3A4*18B 基因 *1/*1 型有 46 例 (55%), *1/*18B 型 34 例 (40%), *18B/*18B 型 4 例 (5%)。CYP3A4*18B 基因型可影响血药浓度/剂量比, *1/*1 型的血药浓度/剂量比最高, *1/*18B 型次之, *18B/*18B 型最低, *1/*1 型与 *18B/*18B 型患者之间有显著差异 ($P < 0.05$), 其余各组间未见显著差异 ($P > 0.05$)。不同基因型之间治疗 2 周和 4 周的临床疗效均未见显著差异 ($P > 0.05$)。结论 CYP3A4*18B 基因多态性可影响阿立哌唑的血药浓度, 但不能确定与阿立哌唑的临床疗效有关。

[中图分类号] R749 [文献标志码] A

Influence of CYP3A4 gene polymorphisms on blood concentration and therapeutic effects of aripiprazole in treatment of schizophrenia

ZHANG Xuan^{1,2}, ZHANG Yu³, YANG Ye-ya¹, DENG Xian-hua¹, YAN Xiao-hua¹

(1. Shenzhen Mental Health Center, Shenzhen GUANGDONG 518020, China; 2. Shenzhen Key Lab for Psychological Healthcare, Shenzhen GUANGDONG, China; 3. Department of Hypertension, Xinjiang People's Hospital, Ürümqi XINJIANG 830000, China)

[KEY WORDS] aripiprazole; cytochrome P-450 CYP3A; polymorphism, restriction fragment length; schizophrenia; plasma concentration

[ABSTRACT] AIM To explore the potential influence of cytochrome P450 CYP3A4*4 and CYP3A4*18B gene polymorphisms on the blood concentration and therapeutic effects of aripiprazole in treatment of schizophrenia, and to detect the genetic background of interindividual variations for aripiprazole metabolism.

[收稿日期] 2012-11-06 [接受日期] 2013-01-24

[基金项目] 广东省医学科研基金资助项目 (B2011285)

[作者简介] 张璇, 女, 副主任药师, 博士, 从事医院药学工作, Phn: 86-755-2553-3749, E-mail: zhangxuan0222@163.com

METHODS Eight-four patients with schizophrenia received aripiprazole 10 – 30 mg·d⁻¹ for 4 weeks. The gene polymorphism of *CYP3A4*4* and *CYP3A4*18B* were detected with PCR - RFLP, trough concentration of aripiprazole was measured by reversed phase high - performance liquid chromatography (RP - HPLC), and the therapeutic effect of aripiprazole was evaluated with PANSS after 0, 2, 4 weeks treatment. **RESULTS** In the 84 schizophrenia patients, no mutation of *CYP3A4*4* was detected. There were 46 patients with *1/*1 genotype (55%), 34 patients with *1/*18B (40%), and 4 patients with *18B/*18B (5%) identified in *CYP3A4*18B*. The concentration/dose ratios could be influenced by genotype of *CYP3A4*18B*. The ratios of *1/*1 genotype patients were the highest, those of *18B/*18B were the lowest and those of *1/*18B were moderate. The concentration/dose ratios of *CYP3A4* *1/*1 were significantly higher than those of *18B/*18B ($P < 0.05$). There was no significantly difference between other two groups ($P > 0.05$). There were no significantly difference in therapeutic effect among various *CYP3A4*18B* genotypes after the treatment of aripiprazole for 2 and 4 weeks ($P > 0.05$). **CONCLUSION** The gene polymorphisms of *CYP3A4*18B* may be associated with the blood concentration of aripiprazole, but not confirmed with the therapeutic effect.

阿立哌唑 (aripiprazole) 是 2002 年美国上市的新型抗精神病药物, 国内 2004 年开始使用阿立哌唑片剂^[1]。体外研究表明^[2, 3], 阿立哌唑主要是通过细胞色素 P450 (CYP450) 酶的亚型 CYP3A4 和 CYP2D6 代谢的, 故这些酶的多态性可能是导致药物作用个体差异的重要原因。本课题研究了 *CYP3A4*4* 和 *CYP3A4*18B* 两个突变位点对阿立哌唑血药浓度及临床疗效的影响, 旨在探讨中国人群中 *CYP3A4* 基因突变可否作为阿立哌唑药物反应的标记物及代谢酶基因分型能否用来预测药物的临床疗效, 为阿立哌唑的个体化给药提供依据。

资料与方法

药品与试剂 阿立哌唑口腔崩解片 (商品名: 博思清, 规格: 5 mg × 20 片, 批号: 20100908, 国药准字 H20060523), 成都康弘制药有限公司提供。地西洋标准品 (由中南大学湘雅医院药学部惠赠), 甲醇 (色谱纯, 美国 Fisher Scientific 公司), 冰醋酸、正戊烷 (分析纯, 天津市福晨化学试剂厂), 四甲基乙二胺 (生化试剂, 美国 Sigma 公司)。

仪器与设备 1200 型高效液相色谱仪 (美国 Agilent)、SmartSpec plus 型核酸蛋白测定仪 (美国 Biorad)、T100 型 PCR 仪 (美国 Biorad)、Gel Doc XR 型凝胶成像系统 (美国 Biorad)、5418 台式高速离心机 (德国 Eppendorf)。

研究对象 研究对象共 84 例, 为深圳市康宁医院 2010 年至 2012 年收治的精神分裂症患者, 根据美国精神障碍诊断标准诊断为精神分裂症, 均为汉

族, 已完成阿立哌唑治疗 4 周的观察期。本研究得到深圳市康宁医院医学伦理委员会批准, 所有的受试者或其合法监护人均签署知情同意书。

给药方案 患者经过 1 周的洗净期后进行治疗前基线评定, 随后单一应用阿立哌唑治疗, 剂量范围为 10 ~ 30 mg·d⁻¹, 疗程共 4 周, 研究期间不合并其他抗精神病药物及电休克治疗, 必要时可合并苯二氮草类药物和抗震颤麻痹药物。

血药浓度的测定 严格规范患者服药时间和采血时间, 患者于前日 20:00 服用阿立哌唑, 次日早晨 8:00 服药前抽取非抗凝血 5 mL, 采用反相高效液相色谱法分析血清中阿立哌唑的谷血药浓度。色谱条件: 色谱柱用 Agilent ODS C18 柱 (150 mm × 4.6 mm, 5 μm), 流动相为甲醇-水-四甲基乙二胺-冰醋酸 (63:37:0.44:0.36, V/V/V/V), 流速为 1 mL·min⁻¹, 柱温为 40 °C, 检测波长为 254 nm, 进样体积为 20 μL。样品处理: 取血清 1 mL, 加 20 mg·L⁻¹ 地西洋甲醇溶液 (内标) 5 μL, 用 0.1 mol·L⁻¹ NaOH 100 μL 碱化, 摇匀, 加萃取溶剂正戊烷 5 mL, 一次旋涡振荡提取 1 min, 静置或离心 2 min, 取上层有机相置 50 °C 水浴中挥干, 残留物用 100 μL 流动相复溶, 取 20 μL 注入色谱仪。阿立哌唑血药浓度在 10 ~ 800 μg·L⁻¹ 范围内与峰面积之间呈良好的线性关系。萃取回收率及方法回收率均大于 90%, 日内、日间相对标准差均小于 15%。

***CYP3A4* 基因多态性的分析** 抽取静脉血 5 mL, 乙二胺四乙酸抗凝, 4 °C 条件保存, 1 周内用酚-氯仿法提取外周血基因组 DNA。参考文献^[4-6] 采用聚合酶链反应 (PCR) 和限制性内切片段

多态性 (RFLP) 方法分析 *CYP3A4*4* 和 *CYP3A4*18B* 的多态性。引物均由上海生工生物工程有限公司合成, *CYP3A4*4* 上游引物 5' -CACATTTTCTACAACCATGGAGACC -3', 下游引物 5' -TTTTATACCTGTCCCCACCAGATTC-3'; *CYP3A4*18B* 上游引物 5' -CACCCTGATGTCCAGCAGAAACT -3', 下游引物 5' -AATAGAAAGCAGATGAACCAGAGCC -3'。PCR 反应体系 25 μ L, 含基因组 DNA 2 μ L, 上下游引物 (25 μ mol \cdot L⁻¹) 各 1 μ L, 2.5 mmol \cdot L⁻¹ dNTP 2.5 μ L, 10 \times PCR Buffer 2.5 μ L, Taq 酶 2 U, 加重蒸水使总体积达到 25 μ L。PCR 反应条件: *CYP3A4*4* 为 94 $^{\circ}$ C 预变性 5 min, 94 $^{\circ}$ C 变性 45 s, 65 $^{\circ}$ C 退火 1 min, 72 $^{\circ}$ C 延伸 1 min, 35 个循环, 72 $^{\circ}$ C 延伸 7 min; *CYP3A4*18B* 为 94 $^{\circ}$ C 预变性 7 min, 94 $^{\circ}$ C 变性 35 s, 65 $^{\circ}$ C 退火 1 min, 72 $^{\circ}$ C 延伸 1 min, 35 个循环, 72 $^{\circ}$ C 延伸 5 min。酶切反应: 2 个位点的酶切条件基本相同, 即反应体系 20 μ L, PCR 扩增产物 10 μ L, 限制性内切酶 10 U, 10 \times 缓冲液 2 μ L, 37 $^{\circ}$ C 水浴 16 h, *CYP3A4*4* 经 BsmA 消化, *CYP3A4*18B* 经 Rsa 消化均可产生 3 种基因型。结果判读: *CYP3A4*4* 的扩增产物为 249 bp, 在 352 位点有 A \rightarrow G 的突变, 该位点能被内切酶 BsmA 切断, 产生 94 bp 和 47 bp 两个片断; *CYP3A4*18B* 的扩增产物为 287 bp, 野生型能被内切酶 Rsa 切断, 产生 217 bp 和 70 bp 两个片断, 在 878 位点有 T \rightarrow C 的突变, 该扩增产物不能被 Rsa 切断。酶切产物用聚丙烯酰胺凝胶电泳分析。

临床疗效的评定 治疗前后均进行阳性与阴性症状量表 (PANSS) 评分, PANSS 减分率 = (治疗前评分 - 治疗后评分) / (治疗前评分 - 30) \times 100%, PANSS 减分率 \geq 30% 为有效; $<$ 30% 则为无效^[7]。
统计分析 以 SPSS 13.0 软件进行统计分析, 采用 χ^2 检验评估各基因位点是否符合 Hardy-weinberg 平衡, 计量资料用 $\bar{x} \pm s$ 表示, 基因型总体比较采用方差分析, 两两比较采用 q 检验, 若方差不齐或呈现偏态分布, 则采用非参数统计方法进行。 $P < 0.05$ 认为有显著差异。

结 果

人口学资料比较 在 84 例阿立哌唑治疗 4 周的精神分裂症患者中, *CYP3A4*4* 基因变异个体发生率

为 0; *CYP3A4*18B* 基因 *1/*1 型 46 例, *1/*18B 型 34 例, *18B/*18B 型 4 例, 3 种基因型分布符合 Hardy-Weinberg 平衡 ($\chi^2 = 0.53$, $P = 0.47$), *CYP3A4*18B* 不同基因型组别患者的性别、年龄、体重及 PANSS 基线评分比较均无显著差异 ($P > 0.05$), 见表 1。

表 1 三种 *CYP3A4*18B* 基因型之间的人口学资料比较

项目	$\bar{x} \pm s$		
	*1/*1 (n = 46)	*1/*18B (n = 34)	*18B/*18B (n = 4)
性别/例 (男/女)	27/19	21/13	3/1
年龄/岁	34.2 \pm 5.3	37.1 \pm 9.6	38.2 \pm 10.3
体重/kg	53.2 \pm 12.5	56.3 \pm 10.3	57.7 \pm 11.8
PANSS 评分/分	95.6 \pm 6.2	92.7 \pm 11.4	96.9 \pm 14.2

经方差分析: *CYP3A4*18B* 三个基因型之间比较均 $P > 0.05$

PCR-RFLP 结果 对患者样本进行 *CYP3A4*4* 和 *CYP3A4*18B* 的多态性分析, 结果见图 1 和图 2。图 1 中 *CYP3A4*4* 样本可见 141 bp 和 94 bp 两个条带, 未见 47 bp 条带, 故样本均为野生型, 未见突变。图 2 中 *CYP3A4*18B* 样本出现 217 bp 和 70 bp 两个条带的为野生型 (*CYP3A4*1*1*), 出现 287 bp 一个条带的为突变型纯合子 (*CYP3A4*18B*18B*), 出现 287 bp、217 bp 和 70 bp 的为突变型杂合子 (*CYP3A4*1*18B*)。

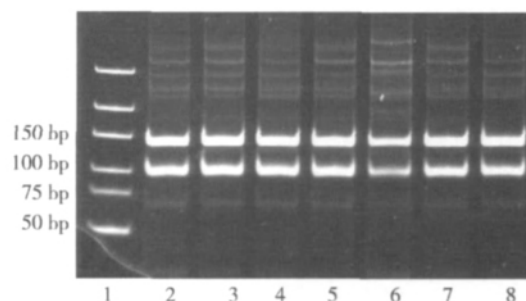


图 1 *CYP3A4*4* 酶切结果的聚丙烯酰胺凝胶电泳图 1 为 DNA marker, 2、3、4、5、6、7、8 均为野生型

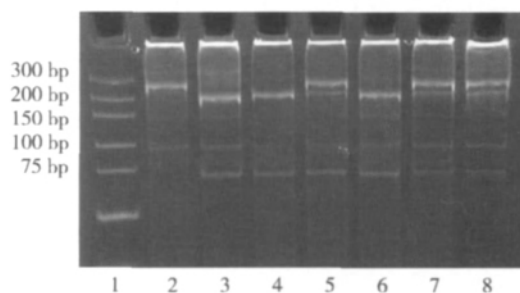


图 2 *CYP3A4*18B* 酶切结果的聚丙烯酰胺凝胶电泳图 1 为 DNA marker, 2 为突变纯合子, 3、4、6 为野生型, 5、7、8 为突变杂合子

***CYP3A4*18B* 基因型对阿立哌唑血药浓度/剂量比的影响** 患者分别于服药 2 周末和 4 周末测定血

药浓度, 分析 *CYP3A4*18B* 基因多态性与血药浓度/剂量比的关系可见, 阿立哌唑血药浓度/剂量比从高到低的顺序依次为 *1/*1 型、*1/*18B 型、*18B/*18B 型, 3 种基因型之间在服药 2 周末和 4 周末均有显著差异 ($F = 4.972$, $P = 0.009$; $F = 6.503$, $P = 0.002$)。 *CYP3A4*18B* 基因型两两比较, 服药 2 周末未见显著差异; 4 周末 *1/*1 型与 *18B/*18B 型患者之间有显著差异 ($P < 0.05$), 而 *1/*1 型与 *1/*18B 型、*1/*18B 型与 *18B/*18B 型患者之间的血药浓度/剂量比均无显著差异 ($P > 0.05$), 见表 2。

表 2 *CYP3A4*18B* 三种基因型的阿立哌唑血药浓度 ($\mu\text{g}\cdot\text{L}^{-1}$) /剂量 ($\text{mg}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{d}^{-1}$) 比

<i>CYP3A4*18B</i> 基因型	例数	$\bar{x} \pm s$	
		2 周末	4 周末
*1/*1	46	186.61 \pm 60.43	204.82 \pm 67.33
*1/*18B	34	151.59 \pm 42.97 ^a	157.87 \pm 66.14 ^a
*18B/*18B	4	137.62 \pm 45.36 ^{ad}	124.55 \pm 46.11 ^{bd}

经方差分析, q 检验: 与 *1/*1 基因型比较, ^a $P > 0.05$, ^b $P < 0.05$; 与 *1/*18B 基因型比较, ^d $P > 0.05$

***CYP3A4*18B* 基因型对阿立哌唑疗效的影响**
*CYP3A4*18B* 三种基因型 *1/*1、*1/*18B 和 *18B/*18B 在阿立哌唑治疗 2 周末的有效率分别为 56% (26/46)、47% (16/34) 和 50% (2/4), 在治疗 4 周末的有效率分别为 85% (39/46)、79% (27/34) 和 75% (3/4), 不同基因型在 2 个时点的疗效均无显著差异 ($P > 0.05$)。

讨 论

药物代谢酶 *CYP3A4* 是人体中含量最丰富的 *CYP450* 酶, 约占肝脏 *CYP450* 总含量的 30%, 它广泛存在于人体的肝、肾、脑、胃肠道、肺、内皮组织和淋巴细胞中, 在药物代谢中起着重要作用, 参与了大约 50% 以上临床治疗药物的代谢^[8]。 *CYP3A4* 对药物的代谢呈现出明显的个体差异和种族差异^[9]。据报道, *CYP3A4* 有 39 个等位基因已确定, 不同种族间 *CYP3A4* 单核苷酸多态性 (single nucleotide polymorphisms, SNPs) 的发生频率不同, 如 *CYP3A4*3* 和 *17 仅在白种人中发现, *CYP3A4*15* 仅在黑种人中发现, 而 *CYP3A4*16* 仅存在于日本人和墨西哥人中。在已发现的 39 个 SNPs 中, *CYP3A4*4*、*5、*6、*18、*19 在中国人中已确定, 它的发生频率分别为 1.5%、0.98%、0.5%、2%、2%^[10]。

本研究应用 PCR-RFLP 法分析 *CYP3A4*4* 和 *CYP3A4*18B* 两个突变位点的基因型, 在 84 例患者组中发现, *CYP3A4*4* 未发生突变, 考虑可能与样本量较小有关; 而 *CYP3A4*18B* 位点有 34 例突变为杂合子, 4 例突变为纯合子, 故仅考察 *CYP3A4*18B* 对血药浓度及临床疗效的影响。结果表明, *CYP3A4*18B* 基因型可影响血药浓度/剂量比, *1/*1 型的血药浓度/剂量比最高, *1/*18B 型次之, *18B/*18B 型最低, *1/*1 型与 *18B/*18B 型患者之间有显著差异, 提示基因突变可能使代谢酶的活性增加, 从而使血药浓度降低, 此研究结果与文献报道^[11,12]相一致。

在阿立哌唑治疗 2 周末和 4 周末分别考察了基因型对临床疗效的影响, 结果表明, 随着治疗时间的延长, 有效的患者增加, 3 种基因型 4 周末比 2 周末的有效患者均明显增加, 但不同基因型之间的临床疗效未见显著差异。DNA 作为人体遗传的基础, 其结构与组成有相对稳定性, 因而较其他研究个体表型特征变异对药物反应影响的方法更可靠并具有实用价值, 而且基因型的测定要比检测蛋白定量和 mRNA 更简便快捷, 所以临床价值较高^[13]。药物遗传学认为药物反应的个体差异主要受遗传因素的影响, 药物代谢酶的基因突变可以导致酶活性的改变, 是使药物代谢存在个体差异的重要因素。阿立哌唑的体内代谢主要是在肝脏以 *CYP450* 酶的亚型 *CYP3A4* 和 *CYP2D6* 来催化, 通过 *N*-脱烷基作用、羟化作用及脱氢作用来完成, 脱氢阿立哌唑为其主要活性代谢产物^[14]。故 *CYP3A4* 基因多态性应与阿立哌唑的疗效及不良反应存在一定的关系。本研究结果未见基因型与疗效存在明显相关性, 可能与样本量较小有关。

综上, 本研究发现 *CYP3A4*18B* 的基因多态性可影响阿立哌唑的血药浓度, 但不能确定与阿立哌唑的临床疗效有关。

致谢 感谢成都康弘制药有限公司为本研究提供的大力支持。

[参考文献]

- [1] 夏 静, 刘 芳, 王旭梅. 阿立哌唑治疗门诊首发精神分裂症临床疗效[J]. 中国新药与临床杂志, 2008, 27(8): 592-594.
- [2] SWAINSTON HT, PERRY CM. Aripiprazole: a review of its use in schizophrenia and schizoaffective disorder[J]. Drugs, 2004, 64(15): 1715-1736.

- [3] 董建义, 高树贵, 胡珍玉, 等. 基因多态性与阿立哌唑临床疗效的关系[J]. 中国药物与临床, 2010, 10(11): 1258-1260.
- [4] 聂婧栩, 宋艳, 段金菊, 等. 服用卡马西平癫痫患者 CYP3A4 基因多态性的研究[J]. 中国药房, 2010, 21(24): 2233-2235.
- [5] SHI XJ, GENG F, JIAO Z, *et al.* Association of ABCB1, CYP3A4*18B and CYP3A5*3 genotypes with the pharmacokinetics of tacrolimus in healthy Chinese subjects: a population pharmacokinetic analysis[J]. J Clin Pharm Ther, 2011, 36(5): 614-624.
- [6] 朱琳, 宋洪涛, 王庆华, 等. CYP3A4*18B 和 CYP3A5*3 基因多态性对肾移植患者他克莫司剂量及浓度的影响[J]. 药学报, 2012, 47(7): 878-883.
- [7] 黄颀, 刘协和, 许珂. 精神分裂症患者细胞色素 P450 2D6 酶基因多态性与利培酮治疗效应的关系[J]. 中华精神科杂志, 2002, 35(2): 103-106.
- [8] LIU YT, HAO HP, LIU CX, *et al.* Drugs as CYP3A probes, inducers, and inhibitors[J]. Drug Metab Rev, 2007, 39(4): 699-721.
- [9] DALY AK. Genetic polymorphisms affecting drug metabolism: recent advances and clinical aspects[J]. Adv Pharmacol, 2012, 63: 137-167.
- [10] 胡永芳, 周宏灏. CYP3A4, CYP3A5 和 MDR1 基因多态性对环孢素处置的影响[J]. 中国药理学通报, 2005, 21(3): 257-261.
- [11] 胡永芳, 翟所迪, 邱雯. CYP3A5*3 和 CYP3A4*18B 基因多态性对肾移植患者环孢素药代动力学的影响[J]. 中国药理学通报, 2009, 25(3): 378-382.
- [12] HU YF, TU JH, TAN ZR, *et al.* Association of CYP3A4*18B polymorphisms with the pharmacokinetics of cyclosporine in healthy subjects[J]. Xenobiotica, 2007, 37(3): 315-327.
- [13] 陈艳梅, 李英, 韩志友, 等. CYP3A5 基因多态性对他克莫司血药浓度的影响[J]. 中国组织工程研究与临床康复, 2008, 12(1): 6055-6059.
- [14] KUBO M, KOUE T, MAUNE H, *et al.* Pharmacokinetics of aripiprazole, a new antipsychotic, following oral dosing in healthy adult Japanese volunteers: influence of CYP2D6 polymorphism[J]. Drug Metab Pharmacokinet, 2007, 22(5): 358-366.

[文章编号] 1007-7669(2013)03-0195-05

齐拉西酮对偏执型精神分裂症患者视觉持续注意和选择注意功能的影响

陈旭, 唐茂芹, 由炜, 刘兆奎
(山东省精神卫生中心, 山东 济南 250014)

[关键词] 精神分裂症, 偏执型; 持续注意; 选择注意; 齐拉西酮

[摘要] 目的 探讨偏执型精神分裂症患者视觉持续注意和选择注意功能状况及齐拉西酮对其的影响。方法 81 例偏执型精神分裂症患者设为研究组, 按照同龄、相同性别及文化程度的配对原则选取 81 名健康志愿者作为对照组。研究组进行为期 8 wk 的齐拉西酮 (80 ~ 160 mg·d⁻¹) 治疗, 应用阳性和阴性症状量表 (PANSS) 评估疗效。同时, 在治疗前后应用持续操作测试 (CPT) 和色词测试 (CWT) 评估两组视觉持续注意和选择注意功能并进行比较、分析。观察所发生的不良反应。结果 治疗前, 研究组 CPT 中认错数及遗漏数均高于对照组; CWT 中完成数低于对照组, 错误数和每正确反应平均耗时则高于对照组 ($P < 0.05$ 或 $P < 0.01$)。治疗后, 研究组 CPT 中 3 位数认错数和 CWT 中错误数、每正确反应平均耗时均大于对照组 ($P < 0.05$)。研究组 CPT 认错数及 3 位数遗漏数均较治疗前减少; CWT 中完成数较治疗前增多, 错误数、每正确反应平均耗时均较治疗前减少 ($P < 0.05$ 或 $P < 0.01$)。研究组治疗 8 wk 末时 PANSS 各项评分均较治疗前显著降低 ($P < 0.05$ 或 $P < 0.01$), 最常见的 3 种不良反应为胃肠道反应 (16%)、锥体外系症状 (11%) 和窦性心动过速 (9%)。结论 偏执型精神分裂症患者存在持续注意和选择注意功能缺陷, 短期内应用齐拉西酮治疗后功能有一定改善。

[收稿日期] 2012-04-25 [接受日期] 2012-09-14

[基金项目] 山东省医药卫生科技发展计划面上项目 (2009 年第 HW057), 山东省精神卫生中心院级重点课题

[作者简介] 陈旭, 男, 副主任医师, 硕士, 主要从事精神药理、神经认知心理学及行为成瘾研究, E-mail: chen99jn@yahoo.com.cn