

· 临床研究 ·

抗精神病药对精神分裂症患者血钾浓度的影响

王赫¹, 甘雪², 林晓娥³, 高大永¹, 马新英¹, 沈振明¹, 赵安全¹

1. 河北省唐山市第五医院精神科, 河北 唐山 063004; 2. 河北省唐山市第五医院检验科, 河北 唐山 063004;
3. 河北唐山市工人医院检验科, 河北 唐山 063000

摘要: **目的** 分析抗精神病药物对精神分裂症患者血钾水平的影响, 为临床采取科学化治疗措施提供参考依据。**方法** 回顾性分析对 2012 年 12 月至 2018 年 12 月精神科收治的 1 248 例精神分裂症患者的临床资料, 分别对入院第 1 天、用药 4 周、8 周血钾检测结果和性别、年龄、病程等临床资料进行统计分析。**结果** 1 248 例精神分裂症患者血钾降低占比为 59.62% (744/1 248)。744 例中, 病程 5 年以内 [450 例 (60.48%)] 和 10 年以上的患者 [198 (26.61%)] 所占比例相对较高; 男性多于女性 (2.43:1); 青年人 (18~44 岁) 比例最高, 为 486 例 (65.32%)。用药品种所致血钾降低 (发生血钾降低例数/用药例数) 具体如下: 奥氮平 (210/240), 喹硫平 (126/192), 利培酮 (84/156), 合并用药 (246/450), 氨磺必利 (36/114), 阿立哌唑 (24/66), 氯氮平 (18/30) 例。1 248 例患者用药 4 周后血钾水平检测结果低于入院后第 1 天 [(3.98 ± 0.32) mmol/L vs (4.19 ± 0.33) mmol/L, $P < 0.01$], 用药 8 周后血钾水平 [(4.16 ± 0.35) mmol/L] 与入院比较差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。用药 4 周后血钾水平均值最低为氯氮平, 其次为奥氮平, 最高为氨磺必利。**结论** 对于血钾偏低的精神分裂症患者, 特别是病程 5 年以内或 10 年以上的男性 18~44 岁青年, 应在住院 1 个月内密切关注血钾浓度变化, 并尽量使用对血钾浓度影响较小的药物治疗, 以减少药物反应, 保证医疗安全。

关键词: 抗精神病药; 精神分裂症; 血钾; 病程; 年龄; 药物品种

中图分类号: R 749 **文献标识码:** B **文章编号:** 1674-8182(2020)03-0355-04

Influence of antipsychotics on serum potassium in patients with schizophrenics

WANG He*, GAN Xue, LIN Xiao-e, GAO Da-yong, MA Xin-ying, SHEN Zhen-ming, ZHAO An-quan

* Department of Psychiatry, Tangshan Fifth Hospital, Tangshan, Hebei 063004, China

Corresponding author: GAN Xue, E-mail: 1239368408@qq.com

Abstract: Objective To analyze the influences of antipsychotics on the serum potassium level in the patients with schizophrenia to provide reference for clinical treatment measures. **Methods** A retrospective analysis was performed in the clinical data of 1 248 patients with schizophrenia admitting to the psychiatry department from December 2012 to December 2018. The serum potassium levels on the first day of admission, 4- and 8- week after medicine, gender, age, course of disease and other clinical conditions of the patients were analyzed statistically. **Results** In 1 248 patients, there were 744 with decreased serum potassium (59.62%). The patients with disease duration of less than 5 years [450 (60.48%)] and over 10 years [198 (26.61%)] were in the majority. The proportion of men was more than women (2.43:1), with the highest proportion [488, (65.32%)] of young people (18-44 years old). The incidence rates of hypokalemia caused by medications (the number of hypokalemia cases/the number of drug cases) were respectively 87.50% in olanzapine (210/240), 65.63% in quetiapine (126/192), 53.85% in risperidone (84/156), 54.67% in combined medication (246/450), 31.58% in amisulpride (36/114), 36.36% in aripiprazole (24/66), 60.00% in clozapine (18/30). After 4 weeks of treatment, the serum potassium level was significantly lower than that on the first day after admission [(3.98 ± 0.32) mmol/L vs (4.19 ± 0.33) mmol/L, $P < 0.01$], but it was similar to that after 8 weeks of treatment [(4.16 ± 0.35) mmol/L vs (4.19 ± 0.33) mmol/L, $P > 0.05$]. After 4 weeks of administration, the lowest mean values of serum potassium were caused in turn by clozapine, followed by olanzapine and sulfapiride. **Conclusion** For schizophrenia patients with low blood potassium, especially the men with a disease duration of less than 5 years and more than 10 years or 18 to 44 years old youth, the attention should be payed to changes in serum potassium concentration within one month of hospitalization and

medications that have less influences on blood potassium level to reduce drug response and ensure medical safety.

Key words: Antipsychotic; Schizophrenia; Blood potassium; Course of disease; Age; Drug variety

Fund program: Key Scientific and Technological Research Project of Hebei Health Committee (20191523)

血钾检测在精神科是较为常规的检验项目,因低钾血症在精神专科医院发生较常见,轻者使人感到四肢无力、站立不稳,严重时可发生昏迷、抽搐、心律失常、猝死等,有文献显示低血钾性心律失常是精神疾病患者猝死的重要原因之一^[1]。因此,对低钾血症的预防对于精神病患者至关重要。以往报道多从饮食、季节、病种、住院时间长短等因素方面对住院精神病患者低钾血症的发生进行临床分析^[2-4],而对于治疗过程中应用不同种类抗精神病药引起血钾浓度变化的研究较少。本研究前期对本院低钾血症的精神病患者进行了统计分析,发现精神分裂症患者所占比例较大,因此,笔者收集唐山市第五医院 2012 年 12 月至 2018 年 12 月精神科收治入院的 1 248 例精神分裂症患者,分别从性别、年龄、病程、用药种类、剂量及用药后血钾浓度等方面进行回顾性分析。

1 对象与方法

1.1 研究对象 采用回顾性研究方法,收集 2012 年 12 月至 2018 年 12 月在精神科住院治疗的精神分裂症患者为研究对象,并符合以下入组标准:(1)符合《国际精神与行为障碍分类》第 10 版(ICD-10)精神分裂症诊断标准^[5];(2)住院时间不少于 8 周;至少复查血清钾 2 次(检测周期 1 个月);(3)入院时前 1 周内未服用过抗精神病药或 1 个月内未注射过长效抗精神病药物;(4)无伴发严重的器质性疾病如高血压、心脏病、糖尿病、严重外伤、躯体感染、无消化系统症状及肠道病变等;(5)入院时未存在血钾异常者;(6)正常饮食者;(7)非酒精和药物依赖者。符合标准的患者 1 248 例入组,其中男性 876 例,女性 372 例;年龄 12~76 (35.64 ± 13.18)岁;病程 1 月~40 (15.03 ± 11.42)年。

1.2 方法

1.2.1 药物治疗方法 根据临床需要,入院第二天给予患者抗精神病药物单药治疗,按患者的年龄、病史、病情程度不同,给予不同剂量,年龄稍大的患者一般从小剂量开始,病史较长、病情严重有过用药史的可加大剂量,但不超过每日最大剂量,一般 1~2 周内调整到治疗剂量。如在治疗过程中因临床疗效或不良反应允许联合用药或更换抗精神病药物。其中服用奥氮平 240 例,10~20 mg/d,1 次/d;喹硫平 192 例,25~750 mg/d,2 次/d;利培酮 156 例,2~8 mg/

d,2 次/d;氨磺必利 114 例,400~1 200 mg/d,2 次/d;阿立哌唑 66 例,10~30 mg/d,1 次/d;氯氮平 30 例,50~600 mg/d,2~3 次/d。联合用药 450 例,联合用药组合有:(1)喹硫平+氯氮平 18 例;(2)喹硫平+利培酮 56 例;(3)利培酮+奥氮平 38 例;(4)奥氮平+阿立哌唑 131 例;(5)喹硫平+奥氮平 38 例;(6)氨磺必利+喹硫平 75 例;(7)奥氮平+喹硫平+利培酮 18 例;(8)阿立哌唑+喹硫平 38 例;(9)阿立哌唑+利培酮 38 例。

1.2.2 血钾测定方法和临床资料调查记录 仪器为上海迅达 XD-690 电解质分析仪,所用试剂均为原厂配套试剂包,质控为英国朗道质控血清,每日室内质控均在控,标本采集和上机操作标准按照人民卫生出版社《全国临床检验操作规程》第四版^[6]要求。记录患者性别、年龄、病程、临床用药及用药剂量、入院时和住院期间 4 周和 8 周的血钾结果,并填写在调查表中。

1.3 统计学方法 相关数据录入 SPSS 17.0 软件进行分析。计数资料采用例(%)进行统计性描述;符合正态性的计量资料采用 $\bar{x} \pm s$ 表示,对同组别不同时间点血钾浓度采用重复测量方差分析及两两比较的 LSD-*t* 检验进行统计分析。 $\alpha = 0.05$ 为检验水准。

2 结果

2.1 血钾浓度降低的精神分裂症患者临床资料分析 临床资料分析表明,1 248 例精神分裂症患者用药 4 周后血钾降低的有 744 例。对患者性别、年龄、病程分析结果显示:男性 527 例,女性 217 例;男性多于女性(2.43:1)(可能与本院实际情况男病人较多有关)。未成年人(<18 岁)66 例,占 8.87%;青年人(18~44 岁)486 例,占 65.32%;中年人(45~59 岁)168 例,占 22.58%;老年人(≥ 60 岁)24 例,占 3.23%。病程 <1 年患者 180 例,占 24.19%;病程 1~5 年 270 例,占 36.29%;病程 5~10 年 96 例,占 12.90%;病程 >10 年 198 例,占 26.61%。

2.2 不同种类抗精神病药物对血钾浓度的影响

1 248 例患者中使用抗精神病药 4 周后血钾降低的有 744 例,占比 59.62%。1 248 例患者入院时血钾水平为(4.19 ± 0.33) mmol/L,用药 4 周后血钾水平为(3.98 ± 0.32) mmol/L,差异有统计学意义($P < 0.01$);用药 8 周后血钾水平为(4.16 ± 0.35) mmol/

L, 与入院时测定结果比较, 差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。见表 1。

1 248 例患者中应用奥氮平 240 例, 4 周后血钾降低 210 例 (87.50%); 应用喹硫平 192 例, 4 周后血钾降低 126 例 (65.63%); 应用利培酮 156 例, 4 周后血钾降低 84 例 (53.85%); 使用氨磺必利 114 例, 4 周后血钾降低 36 例 (31.58%); 使用阿立哌唑 66 例, 4 周后血钾降低 24 例 (36.36%); 使用氯氮平 30 例, 4 周后血钾降低 18 例 (60.00%)。

表 1 应用不同种类抗精神病药物患者不同时间血钾水平 (mmol/L, $\bar{x} \pm s$)

时间	奥氮平 (n=240)	喹硫平 (n=192)	利培酮 (n=156)	氨磺必利 (n=114)	阿立哌唑 (n=66)	氯氮平 (n=30)	联合用药 (n=450)	总体血钾水平 (n=1248)
入院	4.16 ± 0.29	4.17 ± 0.34	4.37 ± 0.42	4.56 ± 0.20	4.56 ± 0.10	4.06 ± 0.16	4.07 ± 0.27	4.19 ± 0.33
4 周	3.89 ± 0.31 ^b	3.95 ± 0.31 ^b	4.13 ± 0.39 ^a	4.40 ± 0.15	4.37 ± 0.13	3.65 ± 0.20 ^a	3.91 ± 0.32 ^a	3.98 ± 0.32 ^b
8 周	4.17 ± 0.30	4.15 ± 0.38	4.33 ± 0.36	4.53 ± 0.26	4.39 ± 0.24	4.13 ± 0.29	4.02 ± 0.33	4.16 ± 0.35
F 值	12.055	5.101	3.962	1.298	0.695	6.947	4.187	14.174
P 值	0.000	0.009	0.027	0.288	0.514	0.015	0.017	0.000

注: 与入院比较, ^a $P < 0.05$, ^b $P < 0.01$ 。

3 讨论

近几年各大精神专科医院在危急值报道方面较多, 其中发生率最高的为低血钾^[7-8], 多以长期住院精神分裂症患者和急重症精神障碍患者为主^[9-10]。为了研究精神分裂症患者服用抗精神病药物过程血钾浓度的变化, 是否有降低趋势及在性别、年龄、病程等因素上的分布特点, 笔者收集了近六年 1 248 例住院的精神分裂症患者病例进行分析, 结果显示治疗 4 周后有 59.62% 患者出现血钾降低, 血钾均值与入院比较差异具有统计学意义; 8 周后回升接近入院时水平, 血钾浓度均值与入院时比较差异无统计学意义。治疗 4 周后血钾降低的 744 例患者中, 18~44 岁青年人为主, 病程 5 年以内和 10 年以上居多, 男性多于女性。与以往报道女性多于男性有差异, 考虑可能与本地区样本收集有关, 今后会加大样本量进行深入研究。

本研究病例出现的 8 周血钾结果比 4 周结果有所回升的原因可能与机体有反应性有关, 入院前期由于未使用抗精神病药, 机体敏感性较强, 故服药 4 周末血钾浓度降低。随着稳定病情出现加大药量或联合用药治疗, 机体敏感性下降, 因此 8 周末血钾浓度不降反而回升。

常用的二代抗精神病药物不良反应较多, 国外文献报道, 奥氮平与喹硫平存在剂量依赖性的不良反应——消化不良、腹痛、腹泻、低血钾症^[11], 与其他抗精神病药物一样可以导致 Q-Tc 间期延长, 但不伴发持久性 Q-Tc 间期延长, 应避免与已知可延长 Q-Tc 间

联合用药 450 例, 4 周后血钾降低 246 例 (54.67%); 其中, 喹硫平 + 氯氮平 9 例 (3.66%); 喹硫平 + 利培酮 31 例 (12.60%); 利培酮 + 奥氮平 21 例 (8.54%); 奥氮平 + 阿立哌唑 72 例 (29.27%); 喹硫平 + 奥氮平 21 例 (85.37%); 氨磺必利 + 喹硫平 41 例 (16.67%); 奥氮平 + 喹硫平 + 利培酮 9 例 (3.66%); 阿立哌唑 + 喹硫平 21 例 (8.54%); 阿立哌唑 + 利培酮 21 例 (8.54%)。

期的药物合用, 尤其是老年人。有报道齐拉西酮、奥氮平、利培酮、阿立哌唑、氯氮平等药物均可引发血钾异常, 齐拉西酮所引发的 QT 间期延长现象的发生率明显高于其他几种药物^[12], 另有研究认为齐拉西酮在治疗用药病史不详、体质差、药物耐受性差的流浪精神分裂症患者较其他药物不良反应少, 对血钾的影响未见报道^[13]。氯氮平和利培酮用药后 Q-Tc 间期异常延长明显高于奥氮平^[14], 阿立哌唑对 Q-Tc 间期的影响较小^[15], 氨磺必利延长 Q-Tc 间期, 与剂量相关, 但对血钾的影响未见报道。国内有研究认为, 精神疾病患者在使用抗精神病药物治疗期间所致血钾的变化, 可能会导致周期性麻痹症状、心律紊乱及猝死。研究发现, 在精神分裂症患者中, 3.58% 发生血钾异常, 且极易伴发 Q-Tc 间期延长, 这可能与血钾异常对心肌细胞不应期的影响有关。但是在 QT 间期延长的患者, 血钾异常发生率仅为 40.24%, 提示血钾异常仅为其影响因素之一^[16]。因此临床用药要充分考虑低血钾、心动过缓等因素, 以免增加严重室性心律失常的危险性。精神分裂症患者平均用药量较大, 周期长, 同时这些药物合并使用、长期服用会出现低血钾。不同的抗精神病药引起低血钾发生的机制不同, 氯氮平致低血钾与抑制三磷酸腺苷酶、影响细胞泵、使细胞内外钾离子失去平衡有关; 奥氮平干扰糖代谢致糖原在肌细胞内堆积、通过渗透作用使钾离子进入细胞内、造成血钾降低; 阿立哌唑干扰血钾代谢或影响肠道功能致钾丢失过多造成低血钾、影响钠钾泵功能导致血钾降低^[17]。另有文献报道由喹硫平和利培酮引起的低钾血症潜在机制仍不清楚, 一个可

能的机制是醛固酮效应和抗精神病药物的儿茶酚胺作用,儿茶酚胺将钾从体外转移进入细胞内部^[18]。

本研究中 1 248 例精神分裂症患者用药 4 周后血钾降低 744 例(59.62%),提示服用抗精神病药仅为血钾降低的因素之一,血钾未降低的人群可能由于存在个体差异导致抗精神病药代谢、血药浓度、不良反应有所不同,此外还与年龄、季节、饮食、胃肠反应、肾病等因素有关^[19]。为防范住院应用抗精神病药物治疗的精神分裂症患者出现低血钾影响心肌兴奋性、自律性、传导性、收缩性及周期性麻痹的发生,临床必须要加以重视,定期检查,一旦有异常需及时干预治疗。建议:(1)患者入院用药 1 个月内定期检测血钾,特别对 18~44 岁男性患者、病程在 5 年以内或 10 年以上、服用奥氮平、氯氮平、喹硫平患者,尤应注意,防止低血钾的发生。(2)治疗过程中对于饮食不好、呕吐、腹泻等胃肠功能紊乱的患者或已出现低血钾的患者应使用对血钾影响较小、不会造成 Q-Tc 间期延长的药物,避免使用奥氮平、氯氮平等易引起血钾降低的药物,必要时给予 10% 氯化钾溶液口服,提高医疗质量,保证医疗安全。因本研究属于回顾性分析,未进行实验设计,并且未收集到单独服用齐拉西酮患者的病历,对药品应用的剂量、患者体内的药物浓度、治疗效果评价及对血钾的影响相结合研究不够深入,分析结果具有局限性。后期会进行深入研究,以期临床诊疗提供科学诊疗依据,减少医疗事故的发生。

参考文献

- [1] 樊凌姿,邓红欣,焦茹.精神科住院患者危急值分析[J].中国健康心理学杂志,2017,25(4):494-497.
- [2] 李志红,陈立敏.某院住院精神病患者低血钾回顾分析及对策[J].护理学报,2011,18(6):52-53.
- [3] 陈凤仙,张文光,鲍明利,等.156 例住院精神病患者伴发低钾血症的临床分析[J].中国医师杂志,2013,15(11):1554-1556.
- [4] 张鸿艳.长期住院精神病患者伴发低血钾的研究与对策[J].医学信息,2014,27(6):386-387.
- [5] 世界卫生组织. ICD10 精神与行为障碍分类[M]. 10 版. 北京:人民卫生出版社,1993:70-89.
- [6] 吴谦.全国临床检验操作规程[M].北京:人民卫生出版社,2015.
- [7] 张文亮.天津市某医院精神病住院患者检验危急值报告分析[J].医学理论与实践,2015,28(1):112-114.
- [8] 曾永涛,徐继华.检验危急值在住院精神疾病患者中的分布[J].临床精神医学杂志,2016,26(4):268-270.
- [9] 林爱红.精神障碍患者低血钾影响因素及护理研究进展[J].上海护理,2015,15(5):82-84.
- [10] 申文武,陈娟,邓佳辉,等.急重症精神障碍患者入院并发低血钾的临床分析[J].四川大学学报(医学版),2012,43(2):297-299.
- [11] Hoorn EJ, van der Poel MF. Hypokalemic hypertension related to clozapine: a case report[J]. J Clin Psychopharmacol, 2014, 34(3): 390-392.
- [12] 何君萍,何斌,胡武昌,等.抗精神病药对精神分裂症患者血钾和 QT 间期的影响[J].海峡药学,2013,25(9):112-114.
- [13] 何晓华,王勇健,谢育南,等.齐拉西酮与利培酮治疗流浪精神分裂症患者的症状及安全性分析[J].中国煤炭工业医学杂志,2014,17(2):200-203.
- [14] 叶伟健,黄桂英,罗小群,等.非典型抗精神病药物对 QTc 间期的影响与预防[J].中国现代药物应用,2017,11(8):121-123.
- [15] 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.
- [16] 石建喜,朱宏日,王瑞超,等.抗精神病药物对精神分裂症患者血钾和 QT 间期的影响[J].心电图杂志(电子版),2015,4(4):170-172.
- [17] 刘蔚红,林萍,肖春玲.抗精神病药物所致低血钾症文献概述[J].中国药物滥用防治杂志,2014,20(2):115,119.
- [18] 杨琼玮,郭晓云,刘登堂.奎硫平合并利培酮治疗精神分裂症导致低血钾 1 例[J].综合精神医学(医学),2018,30(3):204-206.
- [19] 崔平,王丹.急重症精神障碍患者入院并发低血钾相关影响因素分析[J].转化医学电子杂志,2015,2(6):71-72.

收稿日期:2019-06-21 修回日期:2019-07-29 编辑:石嘉莹