

- Colorectal Dis, 1993, 8(1): 48-50.
- [7] 王强,胡明超,顾建春,等.免回纳回肠造口在腹腔镜Dixon手术中应用的可行性研究[J].南通大学学报(医学版),2017,37(5):429-432.
- [8] 郭忠涛. 自闭性保护性回肠造口与传统袢式回肠造口在高危结直肠吻合手术中的应用效果比较[J].中国肛肠病杂志,2019,39(5): 9-11.
- [9] 高有义,曹农. 高危吻合口瘘低位直肠癌患者 TME 术中阑尾残端预防性造瘘的应用效果分析[J].中国医师杂志,2018,20(2): 293-295.
- [10] 汪祖来,黄顺荣,邓祯夺,等.自闭性保护性回肠造口在高危结直肠吻合手术中的临床研究[J].腹部外科,2018,31(4): 257-260,265.
- [11] 葛步军,黄琦,陈泉宁,等.无需还纳的保护性回肠造口技术的再优化[J].中华胃肠外科杂志,2013,16(10): 981-984.
- [12] 葛步军,黄琦,陈泉宁,等.低位直肠癌回肠造瘘新方法—无需还纳的一期保护性造口[J].中华外科杂志,2011,49(4): 369-370.
- [13] 徐明皓,汤东,王伟,等. 低位直肠癌保肛手术中回肠襻式造口与改良自闭式造口的对比研究[J].中华结直肠疾病电子杂志,2019,8(6): 588-595.
- [14] 冯石坚,陈贵伟,梁宏伟,等. 结肠内旁路保护低位直肠癌吻合口的手术技巧和疗效评估[J].临床医学工程,2019, 26(1): 51-52.
- [15] 叶锋. 结肠内旁路保护低位直肠癌吻合口的临床和动物实验研究[D].杭州:浙江大学,2016.

收稿日期:2023-10-08

(本文编辑:钟美春)

氯氮平治疗精神分裂症患者早期中性粒细胞变化轨迹与治疗应答的关系

宋籽良, 闵国庆, 吴云, 周必芬

【关键词】 精神分裂症; 氯氮平; 中性粒细胞; 临床疗效

doi:10.3969/j.issn.1671-0800.2024.03.026

【中图分类号】 R749.3 【文献标志码】 A 【文章编号】 1671-0800(2024)03-0372-04

精神分裂症是一种慢性精神障碍,既往临床实践发现,很多精神分裂症在接受充分的抗精神病药物治疗后,仍无法获得满意效果,进而发展成为难治性精神分裂症^[1]。氯氮平是难治性精神分裂的首选治疗药物,但仍有约 60% 的患者对氯氮平的治疗反应不佳^[2]。既往认为,氯氮平治疗期间会导致一系列不良反应,最严重的是粒细胞缺乏症^[3]。然而,氯氮平初次治疗后中性粒细胞(absolute neutrophil count, ANC)的短暂增高比降低更常见,在大多数研究中,中性粒细胞的激增通常发生在治疗 2 ~ 3 周后至 6 周内^[4-5]。Paribello 等^[6]研究发现,氯氮平治疗后 ANC 增高可能与吸烟有关。但也有研究认为 ANC 的早期升高与氯氮平治疗应答直接相关^[7]。本研究通过分析早期 ANC 变化轨迹与氯氮平应答的关系,以供临床参考借鉴,现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取 2020 年 1 月至 2022 年 12 月

丽水市第二人民医院接受氯氮平治疗的难治性精神分裂症患者 305 例。纳入标准:(1)符合国际疾病分类第 10 次修订本中关于精神分裂症的诊断标准,使用 ≥ 2 种化学结构不同的抗精神病药物足疗程、足量治疗后病情仍未改善^[8];(2)初次使用氯氮平治疗且持续时间 ≥ 12 周;(3)有氯氮平治疗基线、治疗后 3 周及治疗后 1 个月的 ANC 监测数据;(4)治疗依从性好,能遵医嘱服药。排除标准:(1)酒精依赖;(2)合并恶性肿瘤、粒细胞缺乏症、急性感染、创伤、贫血及风湿性疾病等;(3)因各种原因中途停药者;(4)研究期间死亡或失访者;(5)氯氮平治疗后早期有使用导致 ANC 变化的药物。本研究获得浙江省丽水市第二人民医院医学伦理委员会批准,所有研究对象均同意参加本研究并签署书面知情同意书。

1.2 方法

1.2.1 氯氮平用药方法 初始第 1 天 12.5 mg/d;此后以每天 25 mg 的增速两周内将剂量增加至 200 mg/d (每天分 3 次口服);然后每周增量 1 ~ 2 次,每次最多增量 100 mg。最大日剂量限制为 600 mg,100 ~ 200 mg/d 维持治疗,原则上采用氯氮平单药治疗。

1.2.2 氯氮平治疗应答判定 以 Blackman 等^[4]关于

作者单位: 323000 浙江省丽水,丽水市第二人民医院

通信作者: 宋籽良, Email: ziliang591606929@sina.com

氯氮平用药后 ANC 计数达峰时间点为参考依据,从患者 ANC 定期监测数据中调取基线(治疗前)、治疗后 3 周及治疗后 1 个月的 ANC 计数水平。以临床总体印象-严重程度量表(clinical global impression-severity, CGI-S)评分作为疗效应答评价工具,该量表分值 1~7 分,得分越高提示精神分裂症病情越严重^[9]。将氯氮平治疗 12 周后的 CGI-S 得分较基线时降低判定为治疗应答,反之判定为治疗无应答^[10]。

1.2.3 协变量收集 收集患者性别、精神分裂症病程、年龄、文化程度、体质量指数、是否吸烟、是否饮酒、合并症、是否为多巴胺超敏性精神病(DSP)、既往抗精神病药物用药时间、联合用药情况、氯氮平最大日剂量、氯氮平维持治疗剂量、氯氮平血药浓度、基线 CGI-S 评分、基线肝功能指标[丙氨酸氨基转移酶(alanine aminotransferase, ALT)、天冬氨酸氨基转移酶(aspartate transaminase, AST)及估算肾小球滤过率(estimated glomerular filtration rate, eGFR)]。采用 SAS 9.4 统计软件“roc traj”过程(潜分类增长模型)分析氯氮平用药后早期 ANC 计数变化轨迹,并识别出总体中含有不同 ANC 计数发展趋势的亚组数量,将贝叶斯信息量准则(BIC)绝对值最小、各轨迹组例数 $\geq 5\%$ 、平均后验概率 ≥ 0.7 的模型用作最优模型^[10]。

1.3 统计方法 采用 SPSS 26.0 软件进行数据处理,计数资料用百分比表示,计量资料用均数 $\pm$ 标准差或 $M(P_{25}, P_{75})$ 表示,采用单因素分析法及多因素 Logistic 回归模型分析早期 ANC 变化轨迹对治疗应答的影响。 $P < 0.05$ 表示差异有统计学意义。

2 结果

2.1 氯氮平用药后早期 ANC 计数变化轨迹 经数次尝试,最优模型将氯氮平用药后早期 ANC 计数变化情况分成 3 组,根据不同轨迹特征分别标记为低水平 ANC 计数组(153 例,占 50.16%),中水平 ANC 计数组(128 例,占 41.97%),高水平 ANC 计数组(24 例,占 7.87%)。3 组 ANC 计数变化轨迹见图 1。

2.2 两组一般资料比较 氯氮平治疗 12 周后,治疗应答 262 例,占 85.9%。应答组与无应答组精神分裂症病程、年龄、基线 CGI-S 评分及 ANC 计数变化轨迹差异均有统计学意义(均 $P < 0.05$),见表 1。

2.3 氯氮平治疗有无应答的影响因素 以氯氮平治疗有无应答作为因变量(有=1,无=0),单因素分析中有统计学意义的指标作为自变量,在控制混杂因素后发现 ANC 计数变化轨迹、精神分裂症病程、年龄是氯氮平治疗应答的影响因素(均 $P < 0.05$)。其中,中水平 ANC 计数变化治疗后有应答概率是低水平 ANC 计数变化的 2.387 倍,高水平 ANC 计数变化是低水平 ANC 计数变化的 1.811 倍,见表 2。

3 讨论

目前,ANC 在难治性精神分裂症机体炎症发生发展中的确切作用尚不清楚。既往研究认为,难治性精神分裂症基线时较高 ANC 计数与氯氮平治疗反应显著相关^[11]。但氯氮平治疗应答并不局限于基线 ANC 计数较高的患者,而且单用基线 ANC 计数并不足以有效预测疗效^[12]。潜分类增长模型的原理为假设总体样本中存在若干亚组,亚组内的发展轨迹一致,而亚组间的发展轨迹则各不相同;该模型通常用于识别样本中具有不同发展趋势的亚组数量及其轨迹^[13]。

本研究通过潜分类增长模型分析氯氮平治疗早期 ANC 计数变化轨迹,结果发现早期 ANC 计数变化情况最优模型可分成 3 组,高水平 ANC 计数变化组治疗早期 ANC 计数在治疗后 3 周增高而且变化幅度最大,其次为低水平 ANC 计数变化组和中水平 ANC 计数变化组。有研究提示可能与氯氮平初次用药后神经过敏与 ANC 胞外杀菌网络形成有关^[6]。此外,ANC 的早期短暂增加可能反应了 ANC 从骨髓中动员至外周组织,因其为氯氮平治疗后机体免疫反应的一部分^[14]。

Blackman 等^[4]研究发现氯氮平治疗期间 ANC

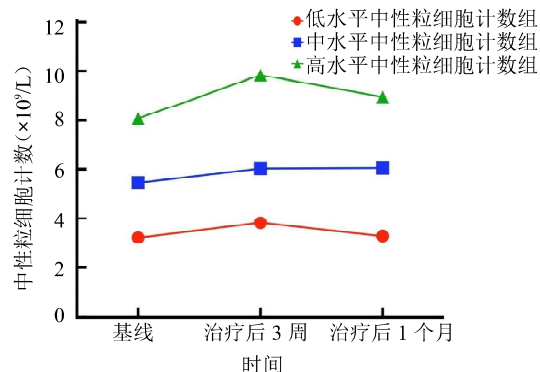


图1 氯氮平用药后早期平均中性粒细胞计数最优模型变化轨迹

表 1 两组一般资料比较

指标	应答组(<i>n</i> =262)	无应答组(<i>n</i> =43)	χ^2 (<i>Z</i>) <i>t</i> 值	<i>P</i> 值
性别[例(%)]			0.05	> 0.05
男性	157(59.92)	25(58.14)		
女性	105(40.08)	18(41.86)		
精神分裂症病程(年)	7.05(1.28, 13.70)	12.76(3.14, 15.99)	(24.08)	< 0.05
年龄(岁)	45.2±10.1	56.7±12.3	[5.79]	< 0.05
文化程度[例(%)]			0.37	> 0.05
初中及以下	183(69.85)	32(74.42)		
高中(或中专)及以上	79(30.15)	11(25.58)		
体质指数(kg/m ²)	23.80±5.17	23.88±4.92	[0.10]	> 0.05
吸烟[例(%)]	33(12.60)	4(9.30)	0.36	> 0.05
饮酒[例(%)]	14(5.34)	3(6.98)	0.19	> 0.05
合并高血压[例(%)]	52(19.85)	10(23.26)	0.27	> 0.05
合并糖尿病[例(%)]	15(5.73)	3(6.98)	0.10	> 0.05
合并冠心病[例(%)]	13(4.96)	3(6.98)	0.03	> 0.05
多巴胺超敏性精神病[例(%)]	27(10.31)	6(13.95)	0.51	> 0.05
既往抗精神病药物用药时间(年)	7.96(1.00, 13.25)	7.88(1.15, 14.06)	(0.24)	> 0.05
合用锂制剂[例(%)]	21(8.02)	3(6.98)	0.06	> 0.05
合用丙戊酸钠[例(%)]	27(10.31)	5(11.63)	0.07	> 0.05
氯氮平最大日剂量(mg/d)	483.90±100.17	506.18±98.63	[1.36]	> 0.05
氯氮平维持治疗剂量(mg/d)	180.93±50.46	186.74±57.12	[0.69]	> 0.05
治疗后 1 周氯氮平血药浓度(μg/L)	120.35±24.81	118.06±20.70	[0.58]	> 0.05
治疗后 2 周氯氮平血药浓度(μg/L)	218.39±39.87	209.33±45.92	[1.35]	> 0.05
治疗后 4 周氯氮平血药浓度(μg/L)	403.57±103.08	389.15±112.74	[0.84]	> 0.05
基线 CGI-S 评分(分)	4.90±1.22	4.07±1.31	[4.10]	< 0.05
基线 ALT(U/L)	29.08(6.17, 89.33)	28.79(6.64, 95.02)	(0.90)	> 0.05
基线 AST(U/L)	32.02(4.79, 96.26)	32.15(5.33, 91.75)	(0.45)	> 0.05
基线 eGFR(ml·min ⁻¹ ·1.73 m ⁻²)	92.60(63.79, 116.70)	92.75(61.04, 114.37)	(0.24)	> 0.05
ANC 计数变化轨迹[例(%)]			11.81	< 0.05
低水平 ANC 计数	121(46.18)	32(74.42)		
中水平 ANC 计数	119(45.42)	9(20.93)		
高水平 ANC 计数	22(8.40)	2(4.65)		

注:CGI-S 为临床总体印象-严重度量表,ALT 为丙氨酸氨基转移酶,AST 为天冬氨酸氨基转移酶,eGFR 为估算肾小球滤过率,ANC 为中性粒细胞

表 2 氯氮平治疗有无应答的多因素 Logistic 回归模型分析

自变量	β 值	<i>SE</i> 值	<i>Wald</i> 值	<i>P</i> 值	<i>OR</i> 值	95% <i>CI</i>
精神分裂症病程	- 0.301	0.011	10.13	< 0.05	0.740	0.724 ~ 0.756
年龄	- 0.186	0.074	13.76	< 0.05	0.830	0.718 ~ 0.959
基线 CGI-S 评分	0.026	0.004	2.90	> 0.05	0.974	0.967 ~ 1.982
ANC 计数变化轨迹(以低水平为参照)						
中水平 ANC 计数	0.870	0.159	23.15	< 0.05	2.387	1.748 ~ 3.255
高水平 ANC 计数	0.594	0.171	15.31	< 0.05	1.811	1.295 ~ 2.528

注:CGI-S 为临床总体印象-严重度量表,ANC 为中性粒细胞

计数早期增加与随后的治疗反应没有关联,可能该研究仅记录 ANC 计数的基线和峰值有关,而并非本研究的 ANC 变化轨迹。本研究结果发现,ANC 计数变化轨迹为氯氮平治疗应答的独立影响因素(*P* < 0.05)。中水平 ANC 计数变化治疗后有应答概率是低水平 ANC 计数变化的 2.387 倍,高水平 ANC 计数变化是低水平 ANC 计数变化的 1.811 倍。这说

明难治性精神分裂症使用氯氮平治疗后早期 ANC 计数变化对预测氯氮平治疗应答的重要性,有助于临床医生早期发现治疗反应不佳的患者,及时采取增效干预策略(如联合电休克治疗等)。

Wagner 等^[15]研究发现,精神分裂症病程可对氯氮平的治疗效果构成影响,病程越短患者疗效反应越佳。国外一篇荟萃分析和系统性评价的研究也证

实,氯氮平应答者和无应答者在病程、氯氮平治疗起始年龄方面存在的差异^[16]。本研究发现治疗应答组精神分裂症病程比治疗无应答组短,开始氯氮平治疗年龄比治疗无应答组小;进一步多因素分析证实精神分裂症病程、开始氯氮平治疗年龄亦为氯氮平治疗应答的影响因素(均 $P < 0.05$)。

综上所述,精神分裂症病程、开始氯氮平治疗年龄会对氯氮平治疗应答造成影响外,氯氮平治疗早期 ANC 变化轨迹也与治疗应答相关,需引起重视。

利益冲突 所有作者声明无利益冲突

参 考 文 献

- [1] 孙义臣,曹江,钟蓉.氯氮平治疗中断后再次恢复治疗的影响因素研究[J].现代实用医学,2023,35(11):1459-1461.
- [2] KESHAVAN M S, BISHOP D L, COCONCEA C, et al. Clozapine, an update[J].Schizophr Res,2022,248(2):168-170.
- [3] 卢翠翠,赵文博,沈姝,等.药物诱导的粒细胞缺乏症研究进展[J].中国现代应用药学,2021,38(12):1524-1528.
- [4] BLACKMAN G, LISSHAMMAR J E L, ZAFAR R, et al. Clozapine response in schizophrenia and hematological changes[J].J Clin Psychopharmacol,2021,41(1):19-24.
- [5] SERNOSKIE S C, LOBACH A R, KATO R, et al. Clozapine induces an acute proinflammatory response that is attenuated by inhibition of inflammasome signaling:Implications for idiosyncratic drug-induced agranulocytosis[J].Toxicol Sci,2022,186(1):70-82.
- [6] PARIBELLO P, MANCHIA M, ZEDDA M, et al. Leukocytosis associated with clozapine treatment: A case series and systematic review of the literature[J].Medicina(Kaunas),2021,57(8):816.
- [7] FABRAZZO M, PRISCO V, SAMPOGNA G, et al. Clozapine versus other antipsychotics during the first 18 weeks of treatment: A retrospective study on risk factor increase of blood dyscrasias[J].Psychiatry Res,2017,256(2):275-282.
- [8] 李晓骝,王克永,董毅,等.安徽省精神分裂症分级诊疗指南[J].安徽医学,2018,39(2):105-126.
- [9] 顾卫强,张艺,陈颖,等.奥氮平与齐拉西酮对精神分裂症患者的疗效及血脂水平的影响[J].国际精神病学杂志,2022,49(2):243-245.
- [10] 冯国双,于石成,刘世伟.轨迹分析模型在追踪数据分析中的应用[J].中国预防医学杂志,2014,15(3):292-295.
- [11] 刘铁桥,解魏卫,武真真.氯氮平使用的再思考[J].现代实用医学,2022,34(4):425-427.
- [12] VAQUERO-BAEZ M, DÍAZ-RUÍZ A, TRISTÉN-LÓPEZ L, et al. Clozapine and desmethylclozapine: Correlation with neutrophils and leucocytes counting in Mexican patients with schizophrenia[J].BMC Psychiatry,2019,19(1):295.
- [13] 潘芸颖,刘佳,刘悦,等.北京市中老年人高密度脂蛋白胆固醇变化轨迹与糖尿病发病的关联研究[J].中国心血管杂志,2021,26(5):483-487.
- [14] JONES R, MORALES-MUNOZ I, SHIELDS A, et al. Early neutrophil trajectory following clozapine may predict clozapine response-results from an observational study using electronic health records[J].Brain Behav Immun,2023,113(24):267-274.
- [15] WAGNER E, STRUBE W, GÖRLITZ T, et al. Effects of early clozapine treatment on remission rates in acute schizophrenia (The EARLY Trial):Protocol of a randomized-controlled multicentric trial[J].Pharmacopsychiatry,2023,56(5):169-181.
- [16] GRIFFITHS K, MILLGATE E, EGERTON A, et al. Demographic and clinical variables associated with response to clozapine in schizophrenia: A systematic review and meta-analysis[J].Psychol Med,2021,51(3):376-386.

收稿日期:2023-11-12

(本文编辑:孙海儿)

IDEAL-IQ 序列对成人腰椎骨髓脂肪含量的研究价值

叶佩佩,黄莹莹,陈少卿,何家维

【关键词】 磁共振成像;腰椎;骨髓脂肪含量;IDEAL-IQ

doi:10.3969/j.issn.1671-0800.2024.03.027

【中图分类号】 R816.8 【文献标志码】 A 【文章编号】 1671-0800(2024)03-0375-04

骨质疏松是引起腰痛的主要原因之一,常导致椎体骨折。有研究表明骨髓脂肪含量与骨质疏松密

切相关^[1-3]。一种新的 MRI 技术,定量非对称回波的最小二乘估算法迭代水脂分离序列(IDEAL-IQ)可定量评估椎体骨髓脂肪含量(bone marrow fat, BMF),然而多数研究只评估 L₁~L₄椎体 BMF 与

作者单位: 325000 浙江省温州,温州医科大学附属第二医院

通信作者: 叶佩佩,Email: 13732020927@163.com