

精神分裂症患者利培酮血药浓度监测及危险因素分析

邱双杰

(南阳市第四人民医院 精神七科, 473005)

摘要: **目的** 探究精神分裂症患者利培酮血药浓度监测及分析危险因素。**方法** 选取南阳市第四人民医院 2020 年 1 月至 2022 年 12 月收治的 200 例精神分裂症, 给予利培酮进行治疗, 检测血药浓度, 分析年龄、性别、日剂量对患者血药浓度的影响。**结果** 本研究 200 例患者服用利培酮后, ≤ 20 ng/mL、21~30 ng/mL、31~45 ng/mL、46~60 ng/mL、61~90 ng/mL、91~120 ng/mL、 >120 ng/mL 的血药浓度患者占比分别为 6.00%、19.00%、20.00%、24.00%、23.00%、5.00%、3.00%。其中血药浓度占比最多的为 46~60 ng/mL, 占比为 24.00%; 占比最少的为 >120 ng/mL, 占比为 3.00%。不同性别的血药浓度比较, 差异无统计学意义 ($P>0.05$)。不同年龄的血药浓度比较, 差异有统计学意义 ($P<0.05$), 其中 >60 岁的患者血药浓度最高, ≤ 18 岁患者的血药浓度最低。不同日剂量的患者的血药浓度比较差异有统计学意义, 且呈上升趋势 ($P<0.05$), 1~2 mg 日剂量的血药浓度最低, 5~6 mg 的血药浓度最高。不同药物剂型的血药浓度比较差异无统计学意义 ($P>0.05$)。在本研究 200 例患者中, 在血药浓度为 31~45 ng/mL 总有效率达到峰值; 在血药浓度 >120 ng/mL, 不良反应发生率最高, 整体不良反应发生率为 5.50%。**结论** 精神分裂症患者采用利培酮进行治疗, 最佳的血药浓度为 31~45 ng/mL, 而影响药物血药浓度的危险因素包括年龄、药物的日剂量。

关键词: 精神分裂症; 利培酮; 血药浓度; 危险因素

中图分类号: R749.3

精神分裂症是个人的意识、感知觉等方面发生了扭曲, 常见于青年或壮年时期, 全球范围内该病影响着超过 2 300 万人, 我国研究数据发现, 精神分裂症城市的发生率相对较高^[1-2]。在我国农村, 一项长达 14 年的追踪研究显示, 精神分裂症男性的长期状况与女性相比相对较差, 死亡、自杀等占比更高^[3-4]。为了降低精神分裂症对患者生命安全的影响, 需要给予合理有效的治疗措施。目前临床上对于该病常采用药物的方式进行治疗, 常用药物为利培酮。利培酮临床适用范围相对较广, 可用于精神分裂症治疗中。利培酮的治疗窗相对较窄, 在体内代谢受到个体差异影响, 存在一定的血药浓度差异。目前临床上关于利培酮血药浓度监测及危险因素的研究相对较少, 本研究在此基础上展开了分析。为了探究精神分裂症患者利培酮血药浓度监测及分析危险因素, 本研究选取了 200 例精神分裂症进行研究, 现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选取南阳市第四人民医院 2020 年 1 月至 2022

年 12 月收治的 200 例精神分裂症, 其中男 84 例, 女 116 例; 年龄 12~67 岁, 平均 (39.54 ± 10.98) 岁; 住院时间 36~91 d, 平均 (64.52 ± 14.33) d; 药物日剂量 1~6 mg, 平均 (3.49 ± 0.66) mg。入选标准: ①符合中疾病相关诊断标准者^[5]; ②接受利培酮治疗者; ③血药浓度监测在本院药学实验室进行者。排除标准: ①存在药物滥用史者; ②中途自行退出研究者; ③研究期间出现重大疾病者。

1.2 方法

患者口服利培酮, 日剂量 1~6 mg, 连续服用 4 周。利培酮片 (普通片) (西安杨森制药有限公司, 国药准字 H20010309, 2 mg/片), 利培酮口崩片 (齐鲁制药有限公司, 国药准字 H20070320, 2 mg/片)。患者血药浓度稳定后, 在下次用药前, 采集其空腹静脉血 4 mL 置于抗凝管中, 3 000 r/min, 16 cm 离心, 取上层血浆 400 μ L, 向血浆中加入 1 mL 乙腈, 涡旋 1 min, 在 4℃ 下以 14 000 r/min、半径 16 cm 离心 10 min, 取上清液 500 μ L 进样。利用全自动二维液相色谱系统检测利培酮的浓度。

1.3 观察指标

①血液浓度分布：记录不同血液浓度的患者例数与占比，血药浓度包括≤20 ng/mL、21~30 ng/mL、31~45 ng/mL、46~60 ng/mL、61~90 ng/mL、91~120 ng/mL、>120 ng/mL。②性别对血药浓度的影响：记录不同性别血药浓度范围。③年龄对血药浓度的影响：记录不同年龄范围的血药浓度范围，年龄段主要分为≤18 岁（19 例）、19~40 岁（101 例）、41~60 岁（61 例）、>60 岁（19 例）。④日剂量对血药浓度的影响：记录不同日剂量的血药浓度范围，日剂量包括 1~2 mg（22 例）、3~4 mg（94 例）、5~6 mg（84 例）。⑤药物剂型对血药浓度的影响：记录不同药物剂型的血药浓度范围，剂型包括普通片（89 例）、口崩片（111 例）。⑥治疗效果与不良反应情况：记录不同血药浓度的治疗效果与不良反应发生率。治疗效果判断标准：利用精神分裂阳性与阴性症状量表（PANSS 量表）判断。基本痊愈采用 PANSS 量表减分率进行评估。痊愈：减分率>70%；显著进步：减分率为 50%~70%；进步：减分率为 25%~50%；无效：减分率<25%。不良反应：包括失眠、头痛、头晕、口干等。

1.4 统计学方法

采用 SPSS 22.0 软件分析数据，计数资料采用百分率（%）表示，以 χ^2 检验；计量资料表示采用均数±标准差（ $\bar{x} \pm s$ ）表示，以 t 检验，多组间计量资料采用方差分析。 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 血液浓度分布

本研究 200 例患者服用利培酮后，血药浓度占比最多的为 46~60 ng/mL，占比为 24.00%；占比最少的为>120 ng/mL，占比为 3.00%。见表 1。

2.2 性别对血药浓度的影响

不同性别的血药浓度比较，差异无统计学意义（ $t=1.043$ ， $P=0.298$ ）。见表 2。

2.3 年龄对血药浓度的影响

不同年龄的血药浓度比较，差异有统计学意义（ $F=86.068$ ， $P<0.001$ ），其中>60 岁的患者血药浓度最高，≤18 岁患者的血药浓度最低。见表 3。

表 1 血液浓度分布

血药浓度范围	例数	占比/%
≤20 ng/mL	12	6.00
21~30 ng/mL	38	19.00
31~45 ng/mL	40	20.00
46~60 ng/mL	48	24.00
61~90 ng/mL	46	23.00
91~120 ng/mL	10	5.00
>120 ng/mL	6	3.00
总计	200	100.00

表 2 性别对血药浓度的影响

性别	例数	占比/%	血药浓度范围/ $(\bar{x} \pm s, \text{ng/mL})$
男	84	42.00	45.78±10.33
女	116	58.00	44.25±10.17

表 3 年龄对血药浓度的影响

年龄	例数	占比/%	血药浓度范围/ $(\bar{x} \pm s, \text{ng/mL})$
≤18 岁	19	9.50	39.05±4.25
19~40 岁	101	50.50	52.79±4.16
41~60 岁	61	30.50	47.68±4.03
>60 岁	19	9.50	57.31±4.06

2.4 日剂量对血药浓度的影响

不同日剂量的患者的血药浓度呈上升趋势，差异有统计学意义（ $F=1018.421$ ， $P<0.001$ ），1~2 mg 日剂量的血药浓度最低，5~6 mg 的血药浓度最高。见表 4。

表 4 日剂量对血药浓度的影响

日剂量	例数	占比/%	血药浓度范围/ $(\bar{x} \pm s, \text{ng/mL})$
1~2 mg	22	11.00	22.47±2.03
3~4 mg	94	47.00	43.98±4.08
5~6 mg	84	42.00	71.55±6.84

2.5 药物剂型对血药浓度的影响

不同药物剂型的血药浓度比较，差异无统计学意义（ $t=1.776$ ， $P=0.077$ ）。见表 5。

表 5 药物剂型对血药浓度的影响

药物剂型	例数	占比/%	血药浓度范围/ $(\bar{x} \pm s, \text{ng/mL})$
普通片	89	44.50	47.08±4.06
口崩片	111	55.50	48.12±4.16

2.6 治疗效果与不良反应情况

在本研究 200 例患者中，整体有效率为 40.00%，在血药浓度为 31~45 ng/mL 总有效率达到

峰值。在血药浓度>120 ng/mL，不良反应发生率最高，整体不良反应发生率为 5.50%。见表 6。

表 6 治疗效果与不良反应情况

药浓度范围	总有效率		不良反应发生率			
	有效	无效	例数	占比/%	例数	占比/%
≤20 ng/mL	2	10	2	16.67	0	0.00
21~30 ng/mL	11	27	11	28.85	0	0.00
31~45 ng/mL	21	19	21	52.50	1	2.50
46~60 ng/mL	23	25	23	47.92	1	2.08
61~90 ng/mL	17	29	17	36.96	5	10.87
91~120 ng/mL	4	6	4	40.00	2	20.00
>120 ng/mL	2	4	2	33.33	2	33.33
总计	80	120	80	40.00	11	5.50

3 讨论

精神分裂症的发病机制目前尚未完全明确，通常认为是大脑结构、后天环境等因素共同作用引发的疾病。对于精神分裂症患者，大脑结构可能存在细微的病理变化，且还可能存在神经功能缺陷，而神经递质作为脑细胞传递信息的组织，其中的多巴胺、5-羟色胺等出现问题，导致神经递质活动间的平衡被打破，引发疾病。另外环境因素中的丧亲、失去工作和家庭等也会引发疾病。利培酮作为临床上应用率较高的抗精神病药，可拮抗 5-羟色胺 2 受体、多巴胺 D2 受体，用药后能快速改善患者的思维混乱等精神症状，控制精神分裂症的发展^[6-7]。另外利培酮在机体肝脏内与细胞色素 P4502D6 酶发生作用，可代谢为 9-羟基利培酮，代谢产物和母药的药理活性相同^[8-9]。而神经精神药理学与药物精神病学协会（AGNP）发布的用药指南中显示，利培酮的血药浓度安全范围在 20~60 ng/mL 之间，警戒浓度为 120 ng/mL。本研究 200 例患者中，血药浓度在安全范围内的患者 126 例，占比为 63.00%。

利培酮的治疗窗相对较窄，在体内的代谢过程受个体差异的影响，血药浓度存在较大的差异。本研究 200 例患者服用利培酮后，≤20 ng/mL、21~30 ng/mL、31~45 ng/mL、46~60 ng/mL、61~90 ng/mL、91~120 ng/mL、>120 ng/mL 的血药浓度患者占比分别为 6.00%、19.00%、20.00%、24.00%、23.00%、5.00%、3.00%。其中血药浓度占比最多的为 46~60 ng/mL，占比为 24.00%；占比最少的为>120 ng/mL，占比为 3.00%，也说明了受个体差异的影响，患者用药后的血药浓度存在差异的观点。为了分析影响利培酮血药浓度的危险因素，本研究对 200 例

接受利培酮治疗的精神分裂症患者进行分析，结果显示，不同年龄的血药浓度比较差异有统计学意义（ $P<0.05$ ），其中>60 岁的患者血药浓度最高，≤18 岁患者的血药浓度最低，说明年龄会影响精神分裂症患者利培酮的血药浓度，随着年龄的升高，利培酮的血药浓度呈上升趋势。分析原因：可能与不同年龄段的药代动力学特点存在关系，随着年龄的增长，肝血流量会出现下降，肝内各种代谢酶的活性受到影响，出现减少现象，清除药物的能力下降^[10-11]。另外患者年龄越高，肾血流量会出现一定程度减少，肾小球的过滤能力下降，肾清除药物的能力减弱，导致代谢药物所需要的时间延长，造成利培酮的血药浓度上升^[12-13]。

本研究发现，不同日剂量的患者的血药浓度比较差异有统计学意义，且呈上升趋势（ $P<0.05$ ），1~2 mg 日剂量的血药浓度最低，5~6 mg 的血药浓度最高，说明利培酮随着日剂量的增加，血药浓度会出现相应的升高。机体中的药物主要是依靠血浆蛋白来进行运输转运的，随着药物剂量的增加血液中的药物浓度也会随之升高，造成药物日剂量增加，血药浓度也随之升高的现象^[14-15]。本研究表 2 中发现，不同性别的血药浓度比较，差异无统计学意义（ $P>0.05$ ），说明对于精神分裂症患者而言，利培酮的血药浓度和患者的性别无特殊关系。而表 5 中，不同药物剂型的血药浓度比较，差异无统计学意义（ $P>0.05$ ），则反映了利培酮的药物剂量不会对药物的血药浓度造成特异性影响。

本研究数据显示，本研究 200 例患者中，≤20 ng/mL、21~30 ng/mL、31~45 ng/mL、46~60 ng/mL、

61~90 ng/mL、91~120 ng/mL、>120 ng/mL 的血药浓度患者的总有效率分别为 16.67%、28.85%、52.50%、47.92%、36.96%、40.00%、33.33%，在血药浓度为 31~45 ng/mL 总有效率达到峰值。在治疗精神分裂症时，利培酮的临床作用并不是血药浓度越高临床效果越好，而是在 31~45 ng/mL 达到峰值，当患者机体中的利培酮血药浓度超过 31~45 ng/mL 范围时，不仅不会提升药物效果，还会增加药物的不良反应发生风险。表 6 中的上述血药浓度的不良反应发生率为 0.00%、0.00%、2.50%、2.08%、10.87%、20.00%、33.33%，在血药浓度>120 ng/mL，不良反应发生率最高，证实了上述观点。原因主要为：进入机体血液中的药物是通过血浆蛋白进行运输转运，当血液中的药物达到一定量后，血浆蛋白饱和，过多的药物导致血液与相应器官的负荷量增加，器官疲惫，严重者甚至会出现器官衰竭，在此情况下，药物更易发生毒副作用，激发根本性的毒性，导致不良反应的出现概率升高。

综上所述，通过对精神分裂症患者的利培酮血药浓度监测发现，血药浓度在 1~45 ng/mL 时，临床效果相对较好，而影响药物血药浓度的危险因素包括年龄、日剂量，在临床应用利培酮时，可根据患者的具体情况，选择适宜的血药浓度，以提升用药安全性。

参 考 文 献

- [1] 赖飞翔,唐华成,凌燕妮,等. 利培酮血药浓度监测在基层医院精神分裂症治疗中的应用研究[J]. 中国现代药物应用, 2023, 17(10): 82-84.
- [2] 李璐,卢浩扬,陈宏镇,等. 基于群体药动学模型的中国精神分裂症患者氨磺必利血药浓度仿真研究[J]. 中国医院用药评价与分析, 2020, 20(8): 902-905.
- [3] 丁木兵,宋传福,蔡昌群,等. 利培酮维持治疗精神分裂症的疗效和安全性研究[J]. 药物生物技术, 2020, 27(5): 433-437.
- [4] 卢瑞玲,仲照希. 棕榈酸帕利哌酮长效针剂对精神分裂症急性期及维持期的效果[J]. 国际精神病学杂志, 2022, 49(3): 440-443.
- [5] 陈如梦,王琰,陈剑华,等. ICD-11 精神与行为障碍(草案)关于精神分裂症和其他原发性精神障碍诊断标准的进展[J]. 中华精神科杂志, 2017, 50(5): 345-347.
- [6] 侯梦慧,刘晓林,陈飞飞,等. 利培酮联合不同心境稳定剂治疗伴攻击行为精神分裂症的疗效[J]. 医学综述, 2021, 27(21): 4342-4346.
- [7] 梁灵君,高永双,李庆伟,等. CYP2D6 和 DRD2 基因多态性与利培酮个体化治疗的研究[J]. 中国临床医生杂志, 2021, 49(3): 276-278.
- [8] 王皓,徐红林,钱博文,等. 精神分裂症患者 CYP2 D6 基因多态性与利培酮血药浓度及临床疗效关系探究[J]. 解放军医药杂志, 2020, 32(8): 44-48.
- [9] 孙茜,邹琳,万爱兰. 阿立哌唑、奥氮平及利培酮对首发精神分裂症患者心率变异性的影响[J]. 南昌大学学报(医学版), 2022, 62(3): 34-37.
- [10] 郭丽阳,杨小波,亢万虎,等. 瘦素及 ghrelin 基因多态性与精神分裂症患者利培酮所致代谢变化的关系[J]. 西安交通大学学报(医学版), 2020, 41(4): 583-587.
- [11] 蒋合萍,张丽,周勇. 血药浓度监测在精神分裂症患者的应用研究[J]. 四川医学, 2020, 41(9): 942-946.
- [12] 陈英颖,孙赓冰,许德河,等. 氯氮平在精神分裂症患者中血药浓度/剂量比的影响因素研究[J]. 中国药物应用与监测, 2021, 18(2): 88-91.
- [13] 李晓娇,栾树鑫,张洪,等. 单剂量长效利培酮注射液在中国精神分裂症患者体内的药代动力学、药效学 and 安全性研究[J]. 中国药学(英文版), 2021, 30(3): 206-217.
- [14] 程振宇. 精神分裂症 90 例利培酮血药浓度变化及其影响因素分析[J]. 药品评价, 2021, 18(15): 945-947.
- [15] 刘磊,陈怡华,蒋廷云,等. 利培酮、氯氮平的血药浓度对首发精神分裂症患者心肌酶和心电图的影响[J]. 中国医学创新, 2019, 16(7): 36-39.

(龚仪 编辑)