

氯氮平日常剂量与精神分裂症患者稳态血药浓度相关性分析

张文英 刘利盛 沈广虎

【摘要】目的 探讨精神分裂症患者服用氯氮平日常剂量与稳态血药浓度之间的关系,为指导临床合理用药提供参考。**方法** 回顾分析服用氯氮平的精神分裂症患者病历,选取 2013 年 6 月-2014 年 6 月在天津市安定医院住院的精神病患者,男性 218 例,女性 157 例。均采用高效液相色谱法检测住院患者血清氯氮平稳态血药浓度,并按日剂量分组,将其中位数进行等级相关性分析。**结果** 氯氮平日常剂量与稳态血药浓度呈正相关(男性组 $r=0.951$, $P<0.01$;女性组 $r=0.983$, $P<0.01$)。**结论** 氯氮平稳态血药浓度与精神分裂症患者服药日剂量呈正相关。

【关键词】 氯氮平;日剂量;稳态血药浓度

中图分类号:R749

文献标识码:A

doi:10.11886/j.issn.1007-3256.2015.03.015

Correlation analysis between daily dose of clozapine and steady serum drug concentration in schizophrenia patients

ZHANG Wen-ying, LIU Li-sheng, SHEN Guang-hu
Tianjin Anding hospital, Tianjin 300222, China

【Abstract】Objective To explore the relationship between daily dose of clozapine and steady serum drug concentration in patients with schizophrenia, and to provide guidelines for rational application of clozapine in clinical practice. **Methods** Medical records of psychiatric patients with clozapine were researched retrospectively, select of hospitalized patients from June 2013 to June 2014 in Tianjin Anding Hospital, including male 218, female 157. Serum drug concentration of clozapine which was determined by HPLC. Data was grouped according to the daily dose and analyzes the rank correlativity between the median and the daily dose. **Results** Steady serum drug concentration is direct proportion to daily dose, male patients ($r=0.951$, $P<0.01$), female patients ($r=0.983$, $P<0.01$). **Conclusion** Daily dose of clozapine is closely related with steady serum drug concentration, there's a vast individual difference.

【Key words】 Clozapine; Daily dose; Steady serum drug concentration

氯氮平(clozapine, CZP)为二苯二氮(萘类衍生物),是第一代非典型抗精神病药物,对难治性精神分裂症的有效率约为 30%,被公认为目前抗精神病药中疗效最佳者^[1]。但抗精神病药物均有不同程度毒副作用,因此药物监测(therapeutic drug monitoring, TDM)对临床医师判读患者服药依从性、制定合理的治疗方案、指导合理用药具有积极的意义。本研究对服用氯氮平的患者,其日剂量与稳态血药浓度的相关性进行了分析。

1 资料与方法

1.1 病历来源及分组 回顾性调查天津市安定医院 1 年内服用氯氮平的住院精神分裂症患者电子病历,收集到监测稳态血药浓度的 218 份男性患者和 157 份女性患者病历资料。按性别和日剂量 50mg 为组距分组,以日剂量与本组患者氯氮平稳态血药浓度的中位数进行相关性分析。

1.2 标本采集和处理 血清样本,服用 CZP2 周达

稳态后采集。清晨空腹使用 5ml 分离胶真空采血管采集肘静脉血,待血液凝固后 2 小时内 3000r/min(离心半径 20cm)离心 5min,分离血清。提取 0.3ml 血清 0.22 μ m 聚醚砜(PES)过滤器过滤后上机检测。

1.3 仪器和试剂

1.3.1 仪器 Dionex Ultimate 3000 系列(Thermo Fisher) 脱气机:SRD-3600(PN:5035.9230) 泵:DPG-3600SD(PN:5040.0061) 自动进样器:WPS-3000SL(PN:5822.0020) 柱温箱:TCC-3200(PN:5722.0035) 检测器:DAD-3600(RS)(PN:5082.0020)

色谱软件:Chromeleon Chromatography Data System

1.3.2 药品与试剂 CZP 对照品(湖南洞庭制药提供,批号 20081101,纯度 99.9%),色谱纯甲醇(Sigma,批号 MKBH8418V),色谱纯乙腈(Sigma,批号 WX-BB0245V) 醋酸铵(分析纯,天津赢达试剂,批号 2012914),自制超纯水(18.08M Ω ·CM)。

1.3.3 采血器具 有分离胶的真空采血管和采血针(浙江拱东医疗科技有限公司生产)。

1.4 试验方法^[2] 使用反相高效液相色谱法检测血清 CZP。分析柱:Acclaim 120, C18 4.6 \times 250mm,

作者单位:300222 天津市安定医院

通信作者:沈广虎, E-mail: huhu5040@sina.com

5 μ m(PN: 059149 ,SN: 004806) ; 固相萃取柱(SPE 柱) : Capcell MF Ph - 1 μ . 0 \times 10mm(资生堂 ,12416 guard cartridge) ; 流动相: H₂O(100mM NH₄Ac) 、乙腈; 柱温: 30 $^{\circ}$ C; 进样量: 100 μ l; 流速: 1ml/min; 检测波长: 254nm。流动相使用前分别用微孔膜过滤, 按 SPE 柱水: 乙腈 90: 10; 分析柱乙腈: 醋酸铵溶液为 40: 60 的比例由双三元泵混合输送, 过程中进行梯度洗脱。将不同浓度的工作液分别加入空白血清中制成浓度为 20、50、100、200、400、800、1600ng/ml 的标准血清样本, 作为外标液。以浓度为横坐标 X, 以峰面积为纵坐标 Y 绘制标准曲线, $Y = 0.0042X$, r^2

= 0.9997 线性范围可达 1600ng/ml。

1.5 统计方法 采用 SPSS17.0 进行分析, 用同组氯氮平稳态血药浓度的中位数与日剂量相关性进行等级相关分析。

2 结 果

将男、女性患者组氯氮平稳态血药浓度与其服用日剂量进行等级相关分析显示, 男女两组患者氯氮平血药浓度均与服用日剂量呈正相关(男性组 $r = 0.951$, $P < 0.01$; 女性组 $r = 0.983$ $P < 0.01$)。见表 1。

表 1 男、女性患者氯氮平血药浓度与服药日剂量相关分析

组 别	男性组例数	女性组例数	日剂量(mg)	稳态血药浓度(ng/mL)	
				男性组中位数	女性组中位数
1	7	16	50	67.86	84.46
2	28	8	100	162.29	142.22
3	22	34	150	181.81	247.07
4	27	13	200	240.71	208.09
5	16	8	250	240.88	435.37
6	31	16	300	281.69	356.40
7	25	12	350	268.39	440.12
8	16	23	400	393.53	523.52
9	30	27	450	412.36	465.46
10	16	-	500	310.71	-
				$r = 0.951^a$	$r = 0.950^a$

注: $^a P < 0.01$ 。

3 讨 论

氯氮平为非典型抗精神病药, 对精神分裂症的疗效确切, 也可减轻与精神分裂症有关的情感症状。因此临床上广泛用于治疗急性与慢性精神分裂症的各个亚型, 也可用于治疗躁狂症或其他精神病性障碍的兴奋躁动和幻觉妄想。与许多抗精神病药物一样, 氯氮平的用药剂量和血药浓度以及疗效存在巨大个体差异, 最大相差 47 倍^[3]。

本研究发现, 服用氯氮平的患者, 男性组与女性组其稳态血药浓度与日剂量均呈正相关。说明氯氮平的稳态血药浓度在患者体内随着患者服药剂量的增加而升高。在一些文献报道^[1, 4-6]中也发现了类似的结果: 患者氯氮平血药浓度达到稳态后与每日服药剂量有显著相关, 且呈线性。因此检测患者体内氯氮平的稳态血药浓度, 同时结合临床症状间接了解患者的服药情况, 从而对临床用药具有积极的指导意义。

氯氮平的吸收、分布以及分解代谢可能与患者的性别、年龄、是否吸烟等因素有关, 更与患者的体重、肝肾功能状态有关, 同时还与患者药物代谢酶

P450 的基因型以及基因型的纯合度可能关系更为密切^[7-8]。这些均会最终影响氯氮平的稳态血药浓度。因此所有可能导致氯氮平在体内个体差异大的影响因素, 都将作为下一步需要明确与探究的因素。

参 考 文 献

- [1] 周云飞, 高欢. 影响氯氮平的血药浓度、疗效及副反应因素的研究进展[J]. 中华精神科杂志 2002, 35(4): 248-249.
- [2] 张文英, 郭丽萍, 沈广虎. 在线固相萃取-高效液相色谱法测入血清中 CZP 浓度[J]. 山东医药 2013, 53(19): 55-56.
- [3] 林治光, 翁毅仁, 庄东梅. 氯氮平血药浓度及其有关因素分析[J]. 上海精神医学 2001, 13(4): 210-213.
- [4] 颜媚媚, 曹隼华. 氯氮平血药浓度测定的临床应用[J]. 内蒙古中药 2010, 11(1): 25-27.
- [5] 杨家义, 唐岩, 黄芹, 等. 药物浓度监测对指导精神科安全用药效果分析[J]. 临床心身疾病杂志 2009, 15(2): 159-160.
- [6] 彭星星, 钟潇琦, 姜南, 等. 氯氮平治疗精神分裂症临床疗效与血浓度再分析[J]. 中国民康医学 2010, 2(11): 1383-1386.
- [7] 阎小华, 吴怀庆, 邓小敏, 等. 氯氮平的血药浓度与临床疗效分析[J]. 中国神经精神疾病杂志 2000, 26(1): 59-60.
- [8] Hiemke C, Baumann P, Bergemann N, et al. AGNP Consensus Guidelines for Therapeutic Drug Monitoring in Psychiatry [J]. Pharmacopsychiatry 2011, 44(6): 195-235.

(收稿日期: 2014-08-31)