

论著·临床

精神分裂症患者血脂水平对奥氮平血浆药物浓度的影响

袁道瑞 张向荣 陆蓉 李海林

【摘要】目的 探讨精神分裂症患者血脂水平与奥氮平血浆浓度之间的关系。方法 根据 2007 年中国成人血脂防治指南推荐标准,将 104 例服用奥氮平治疗的符合《中国精神障碍分类与诊断标准(第 3 版)》(CCMD-3)的精神分裂症患者分为高脂血症组($n=29$)和血脂正常组($n=75$)。测定患者甘油三酯(TG)、总胆固醇(TC)、低密度脂蛋白胆固醇(LDL-C)、高密度脂蛋白胆固醇(HDL-C)、肾功能(肌酐、尿素)、肝功能(白蛋白、谷丙转氨酶(ALT)、谷草转氨酶(AST)及奥氮平血浆浓度。结果 两组患者性别构成、年龄、肾功能(尿素、肌酐)、肝功能(白蛋白、ALT、AST)等指标差异均无统计学意义($P>0.05$)。两组患者服用奥氮平剂量差异无统计学意义($P>0.05$) ,但高脂血症组血浆奥氮平浓度低于血脂正常组药物浓度($P<0.05$)。多重线性回归分析显示甘油三酯(TG)是影响奥氮平血浆浓度的独立因素,回归系数为负($P<0.05$)。结论 精神分裂症患者高甘油三酯水平有可能降低奥氮平血浆浓度。

【关键词】 血脂水平;奥氮平;血浆浓度

中图分类号: R749.3

文献标识码: A

doi: 10.11886/j.issn.1007-3256.2015.04.007

Influence of blood lipid levels on olanzapine plasma concentrations in schizophrenic patients

YUAN Dao-ru, ZHANG Xiang-rong, LU Rong, LI Hai-lin

Department of Geriatric psychiatry, Nanjing Brain Hospital affiliated to Nanjing Medical University, Nanjing 210029, China

【Abstract】Objective To investigate the relationship between blood lipid levels and plasma concentrations of olanzapine in schizophrenic patients. **Methods** A total of 104 schizophrenic patients treated with olanzapine were divided into hyperlipidemic group ($n=29$) and normolipidemic group ($n=75$), according to the diagnostic criterion of the Prevention and Therapy Guidelines about Chinese Adults Dyslipidemia published in 2007. Triglyceride (TG), total cholesterol (TC), high-density lipoprotein cholesterol (HDL-C), low-density lipoprotein cholesterol (LDL-C), renal function (creatinine, urea), hepatic function (albumin, alanine transaminase (ALT), aspartate transaminase (AST) and olanzapine plasma concentrations were measured. **Results** There was no significant difference in gender, age, urea, renal function (creatinine, albumin), hepatic function (ALT, AST) between two groups ($P>0.05$). There was no significant difference in olanzapine doses between two groups ($P>0.05$), but the olanzapine plasma concentrations of hyperlipidemic group was significant lower than that of normolipidemic group ($P<0.05$). Multiple linear regression analysis showed that triglyceride (TG) was an independent factor influencing the olanzapine plasma concentrations, regression coefficient was negative ($P<0.05$). **Conclusion** Hypertriglyceride probably decreased olanzapine plasma concentrations in schizophrenic patients.

【Key words】 Blood lipid levels; Olanzapine; Plasma concentrations

随着第二代抗精神病药在临床上广泛应用,国

内外很多研究显示第二代抗精神病药能引起精神分裂症患者血脂代谢紊乱,包括甘油三酯(TG)、总胆固醇(TC)、低密度脂蛋白胆固醇(LDL-C)升高和高密度脂蛋白胆固醇(HDL-C)降低^[1-6],其中奥氮平排列前位^[7]。第二代抗精神病药脂溶性强,易溶于脂性溶媒。高脂血症时较高水平的血浆脂蛋白是否可能与亲脂性药物结合,并进一步影响此类药物体内

基金项目:南京医科大学科技发展基金(2012NJMU117);国家临床重点专科建设项目(精神科,卫生部医政司2011-873);江苏省医学重点学科(精神科,江苏省卫生厅2011-12)

作者单位:210029 南京医科大学附属脑科医院老年精神科

通信作者:张向荣, E-mail: drxrz@hotmail.com

代谢目前尚未见广泛报道 本研究探讨精神分裂症患者血脂水平与奥氮平血浆药物浓度之间的关系。

1 对象和方法

1.1 对象 为 2012 年 10 月 - 2014 年 6 月就诊于南京医科大学附属脑科医院且单一服用奥氮平治疗的精神分裂症住院患者。入组标准: ①符合《中国精神障碍分类与诊断标准(第 3 版)》(Chinese Classification and Diagnostic Criteria of Mental Disease, third edition, CCMD-3) 精神分裂症诊断标准; ②包括既往服用奥氮平治疗, 既往服用其他抗精神病药物治疗入院后换用奥氮平治疗及首次发病住院服用奥氮平治疗患者; ③入院时空腹血糖值 $< 6.7 \text{ mmol/L}$, 肝、肾功能及血常规结果正常。排除标准: ①有家族性高脂血症、糖尿病及肝、肾功能不全等重大躯体疾病史者; ②药物及酒精依赖者; ③联合其他抗精神病药物治疗者; ④吸烟、服用卡马西平等诱导 CYP1A2 酶活性者; ⑤同时服用氟西汀、氟伏沙明等抑制 CYP1A2 酶活性者。所有患者及其家属均对本研究知情同意并签署知情同意书。本研究获得南京医科大学附属脑科医院伦理委员会批准。符合入组排除标准共 104 例 男性 60 例 女性 44 例。根据患者血脂水平, 分为高脂血症组及血脂正常组。高脂血症诊断标准参照 2007 年中国成人血脂异常指南规定^[8]: 甘油三酯 (TG) $\geq 2.26 \text{ mmol/L}$ 为升高, 总胆固醇 (TC) $\geq 6.22 \text{ mmol/L}$ 为升高, 低密度胆固醇脂蛋白 (LDL-C) $\geq 4.14 \text{ mmol/L}$ 为升高, 三项指标中至少符合一项。

1.2 方法

1.2.1 给药方案 入组患者单一服用奥氮平(欧兰宁)抗精神病治疗, 既往服用奥氮平治疗的患者以原来剂量开始, 既往服用其他抗精神病药物换用奥氮平治疗者及首次发病住院患者均从小剂量开

始, 一般 12 天达到治疗剂量 $10 \sim 20 \text{ mg}$, 最大剂量 20 mg/d 。所有患者均统一饮食。

1.2.2 血样本采集及检测 入组患者奥氮平治疗至少 4 周后, 在服用某一固定剂量至少 5 天后禁食 12 小时, 于晨 6:00 点抽取空腹肘静脉血 5ml, 注入肝素抗凝管送检。采用 Olympus AU5400 生化仪器检测血脂 (TG、TC、LDL-C、HDL-C) 以及肝功能 (白蛋白、谷丙转氨酶 (ALT)、谷草转氨酶 (AST)) 和肾功能 (尿素、肌酐)。以岛津 LC-6A 型高效液相色谱仪采用高效液相色谱法 (HPLC) 检测同一时间点血浆奥氮平药物浓度。

1.3 统计方法 使用 SPSS16.0 统计软件对数据进行分析。计量资料以 $(\bar{x} \pm s)$ 表示, 采用独立样本 t 检验进行组间比较, 计数资料组间比较采用 χ^2 检验, 回归分析采用多重线性逐步回归分析。 $P < 0.05$ 认为有统计学意义。

2 结果

2.1 两组一般资料与生化指标比较 根据 2007 年中国成人血脂异常防治指南分层标准, 104 例患者中 29 例符合高脂血症标准, 其中高甘油三酯血症 25 例, 高胆固醇血症 1 例, 混合型高脂血症 3 例。75 例符合血脂水平合适范围或边缘升高标准, 纳入血脂正常组。高脂血症组 TG、TC、LDL-C 高于血脂正常组 ($P < 0.01$), HDL-C 低于血脂正常组 ($P < 0.01$)。两组患者性别构成、年龄、肝肾功能等差异均无统计学意义 ($P > 0.05$)。两组患者奥氮平使用剂量差异无统计学意义 ($P > 0.05$), 但高脂血症组血浆奥氮平浓度低于血脂正常组药物浓度 ($P < 0.05$)。见表 1。

表 1 两组患者一般资料与生化指标比较 ($\bar{x} \pm s$)

项 目	高脂血症组 ($n=29$)	血脂正常组 ($n=75$)	t/χ^2	P
性别(男/女)	20/9	40/35	2.09	0.142
年龄(岁)	40.45 ± 12.76	36.17 ± 13.71	1.45	0.149
血脂				
TG (mmol/L)	3.44 ± 1.21	1.23 ± 0.38	9.72	< 0.01
TC (mmol/L)	4.85 ± 1.12	4.03 ± 0.85	3.55	< 0.01
LDL-C (mmol/L)	2.84 ± 0.87	2.38 ± 0.59	3.08	< 0.01
HDL-C (mmol/L)	1.06 ± 0.32	1.25 ± 0.27	3.17	< 0.01

续表 1:

奥氮平浓度(ng/ml)	21.65 ± 8.05	26.62 ± 10.23	2.61	0.011
奥氮平剂量(mg)	18.79 ± 2.88	18.17 ± 3.30	0.90	0.371
肾功能				
尿素(mmol/L)	4.20 ± 0.95	3.99 ± 1.07	0.96	0.342
肌酐(μmol/L)	61.30 ± 11.35	60.23 ± 11.31	0.43	0.665
肝功能				
白蛋白(g/L)	40.27 ± 1.36	39.79 ± 2.84	0.75	0.456
ALT(U/L)	28.48 ± 15.85	23.80 ± 15.46	1.38	0.172
AST(U/L)	21.76 ± 8.64	20.00 ± 7.25	1.05	0.396

2.2 奥氮平药物浓度多因素回归分析 以奥氮平血浆药物浓度作为因变量,将年龄、尿素、肌酐、奥氮平剂量、白蛋白、ALT、AST、TG、TC、LDL-C、HDL-C 等因素作为自变量,性别为分类变量,设为哑变量,

多元线性逐步回归分析结果显示影响奥氮平血浆浓度的因素是甘油三酯(TG),回归系数为负,具有独立影响意义($P < 0.05$)。见表 2。

表 2 奥氮平药物浓度多因素回归分析

因子	B	SE	β	t	P
甘油三酯(TG)	-2.03	0.77	-0.25	2.63	0.010

3 讨 论

奥氮平是具有高度脂溶性的第二代抗精神病药物,口服吸收良好且不受饮食影响,至今为止血脂水平对奥氮平等亲脂性药物代谢动力学影响的研究尚不多见。本研究发现高脂血症精神分裂症患者奥氮平血浆药物浓度低于血脂正常患者,提示高脂血症可能与奥氮平血浆浓度之间存在关联。高脂血症对奥氮平体内代谢影响机制尚不明确,已有研究表明高脂血症可能引起亲脂性药物在血浆内重新分布及体内组织再分布。首先,高脂血症能降低亲脂性药物血浆游离成分,减少药物清除率及分布容积^[9-13]。早期研究发现富含甘油三酯的脂肪乳剂使免血液中脂溶性吩噻嗪类抗精神病药物氯丙嗪游离成分减少,减轻其急性毒性,研究者认为血液内脂肪乳剂能吸附亲脂性药物,降低后者血浆溶解量^[14]。药物的油水分配系数越大,血清药物浓度可能下降越多^[15]。Procyshyn 等^[16]关于抗精神病药物氯氮平的体外研究发现,氯氮平在高血脂水平血浆中重新分布,从缺乏脂蛋白的部分转移到低密度脂蛋白和极低密度脂蛋白部分。第二,高脂血症可能影响脂溶性药物在体内脂肪重新分布与代谢。研究发现富含甘油三酯的脂肪乳剂减少心肌组织中脂溶性药物浓

度,升高肝脏中药物浓度^[17]。另有研究发现高脂血症对亲脂性药物药代动力学的影响主要是亲脂性药物与富含甘油三酯的脂蛋白结合^[18]。体内甘油三酯主要存在于脂肪细胞,肝脾内皮网状系统也会摄取甘油三酯^[19-20],其甘油三酯量远超血浆脂质。本研究多元线性回归分析发现,甘油三酯水平是影响奥氮平血浆浓度的独立因子,两者之间回归系数为负,表示随着血浆甘油三酯水平升高,奥氮平血浆浓度降低,其机制有可能是高脂血症患者血浆奥氮平与甘油三酯中脂蛋白结合后在脂肪组织、肝脾等组织器官中蓄积,促使血浆奥氮平再次分布,导致循环中血浆药物浓度降低。

有研究表明奥氮平体内代谢可能受白蛋白水平、肝肾功能、性别等因素影响。奥氮平血浆蛋白结合率为 93%,主要与白蛋白和 α -酸性糖蛋白结合,经肝脏氧化代谢为奥氮平-10-N-葡糖醛酸经肾脏排泄^[21-22]。有研究发现女性奥氮平代谢清除率较男性低 30%^[23]。本研究中两组患者性别构成、肝功能(尿素、肌酐)、肾功能(白蛋白、ALT、AST)以及年龄差异无统计学意义,有效控制了上述因素对奥氮平血浆浓度潜在影响作用,一定程度上保证了研究结果的客观性。

综上所述,本研究结果提示精神分裂症患者高

甘油三酯水平有可能降低奥氮平血浆浓度。目前该领域研究尚少,本研究结果仍待今后重复及大样本研究验证。相关研究可能促进精神分裂症患者临床个体化治疗和远期康复。

参 考 文 献

- [1] 刘琦,周东丰,周沫. 奥氮平治疗导致的体重增加和血糖、血脂升高与 5-HT_{2A} 受体基因多态性的关系[J]. 中国心理卫生杂志 2003, 17(10): 696-698, 692.
- [2] 吴仁容,赵靖平. 四种抗精神病药对糖代谢及脂代谢的不良影响[J]. 中华精神科杂志 2005, 38(3): 130-133.
- [3] Meyer JM, Koro CE. The effects of antipsychotic therapy on serum lipids: a comprehensive review [J]. Schizophr Res, 2004, 70(1): 1-17.
- [4] Das C, Mendez G, Jagasia S, et al. Second generation atypical use in schizophrenia and associated weight gain: a critical review and meta-analysis of behavioral and pharmacologic treatments [J]. Ann Clin Psychiatry, 2012, 4(3): 225-239.
- [5] 纪家武,蒋昕,陈华云,等. 奥氮平与利培酮对住院精神分裂症患者体重和脂代谢影响的比较 [J]. 中国新药与临床杂志, 2013, 32(12): 997-1000.
- [6] Canfrán-Duque A, Casado ME, Pasfor O, et al. Atypical antipsychotics alter cholesterol and fatty acid metabolism in vitro [J]. J Lipid Res 2013, 54(2): 310-324.
- [7] Smith RC, Lindenmayer JP, Bark N, et al. Clozapine, risperidone, olanzapine, and conventional antipsychotic drug effects on glucose, lipids, and leptin in schizophrenic patients [J]. Int J Neuropsychopharmacol 2005, 8(2): 183-194.
- [8] 方圻,诸骏仁,高润霖,等. 中国成人血脂异常防治指南 [J]. 中华心血管病杂志 2007, 35(5): 390-409.
- [9] Wasan KM, Brocks DR, Lee SD, et al. Impact of lipoproteins on the biological activity and disposition of hydrophobic drugs: Implications for drug discovery [J]. Nat Rev Drug Discov, 2008, 7(1): 84-99.
- [10] Lee YS, Yoon JN, Yoon S, et al. Pharmacokinetics of verapamil and its metabolite norverapamil in rats with hyperlipidaemia induced by poloxamer 407 [J]. Xenobiotica 2012, 42(8): 766-774.
- [11] Fukushima K, Kobuchi S, Shibata M, et al. Decrease in brain distribution of fluvoxamine in experimental hyperlipidemic rats [J]. J Pharm Pharm Sci 2011, 14(3): 414-424.
- [12] Lee JH, Oh JH, Lee YJ. Effects of experimental hyperlipidaemia on the pharmacokinetics of docetaxel in rats [J]. Xenobiotica, 2011, 41(9): 797-804.
- [13] Shayeganpour A, Jun AS, Brocks DR. Pharmacokinetics of amiodarone in hyperlipidemic and simulated high fat-meal rat models [J]. Biopharm Drug Dispos 2005, 26(6): 249-257.
- [14] Krieglstein J, Meffert A, Niemeier DH. Influence of emulsified fat on chlorpromazine availability in rabbit blood [J]. Experimentia, 1974, 30(8): 924-926.
- [15] French D, Smollin C, Ruan W, et al. Partition constant and volume of distribution as predictors of clinical efficacy of lipid rescue for toxicological emergencies [J]. Clin Toxicol (Phila), 2011, 49(9): 801-809.
- [16] Procyshyn RM, Ho T, Wasan KM. Competitive displacement of clozapine from plasma proteins in normolipidemic and hyperlipidemic plasma samples: clinical implications [J]. Drug Dev Ind Pharm 2005, 31(4-5): 331-337.
- [17] Shi K, Xia Y, Wang Q, et al. The effect of lipid emulsion on pharmacokinetics and tissue distribution of bupivacaine in rats [J]. Anesth Analg 2013, 116(4): 804-809.
- [18] Gershkovich P, Hoffman A. Effect of a high-fat meal on absorption and disposition of lipophilic compounds: The importance of degree of association with triglyceride-rich lipoproteins [J]. Eur J Pharm Sci 2007, 32(1): 24-32.
- [19] Hamawy KJ, Moldawer LL, Georgieff M, et al. The Henry M. Vars Award. The effect of lipid emulsions on reticuloendothelial system function in the injured animal [J]. JPEN J Parenter Enteral Nutr, 1985, 9(5): 559-565.
- [20] Callaghan JT, Begstrom RF, Ptak LR, et al. Olanzapine pharmacokinetic and pharmacodynamic profile [J]. J Clin Psychiatry, 1999, 37(3): 177-193.
- [21] 舒良,刘平. 新型非典型抗精神病药奥氮平 [J]. 中华精神科杂志, 1999, 32(2): 123.
- [22] Bymaster FP, Rasmussen K, Calligaro DO, et al. In vitro and in vivo biochemistry of olanzapine: a novel, atypical antipsychotic drug [J]. J Clin Psychiatry, 1997, 58(suppl 10): 28-36.
- [23] Relling MV, Lin JS, Ayers GD, et al. Racial and gender differences in N-acetyltransferase, xanthine oxidase, and CYP1A2 activities [J]. Clin Pharmacol Ther, 1992, 52(6): 643-658.

(收稿日期: 2015-04-09)