

氨磺必利治疗精神分裂症的浓度参考范围和警戒值

张 燕^{1,2}, 孙丽莎^{1,2*}, 李 婵³, 崔小花^{1,2}, 戴尊孝^{1,2}, 郑 璇^{1,2}

(1. 西安市精神卫生中心, 陕西 西安 710100;

2. 西安市药学(精神卫生)重点实验室, 陕西 西安 710100;

3. 陕西省药品和疫苗检查中心, 陕西 西安 710065

*通信作者: 孙丽莎, E-mail: 554820193@qq.com)

【摘要】 目的 探讨临床氨磺必利治疗精神分裂症提供可参考的浓度范围及警戒值。**方法** 纳入符合《国际疾病分类(第 10 版)》(ICD-10)诊断标准的精神分裂症患者为研究对象, 均接受氨磺必利治疗。收集患者年龄、性别、治疗时间、单日给药剂量、临床诊断、氨磺必利浓度、治疗前后阳性症状量表(SAPS)、阴性症状量表(SANS)、阳性和阴性症状量表(PANSS)评分、出现的不良反应以及联合用药情况。比较不同疗效和不同剂量组氨磺必利浓度的差异, 比较不同浓度组和是否联合用药组不良反应发生率。采用阴阳性预测值的方法探索氨磺必利浓度的参考范围及警戒值。**结果** 不同剂量组和不同疗效组的患者氨磺必利浓度差异均无统计学意义($F=0.745, 1.343, P$ 均 >0.05), 不同疗效组的患者单日给药剂量差异无统计学意义($F=0.902, P>0.05$), 氨磺必利疗效与浓度的相关性无统计学意义($r=0.023, P=0.744$); 单一用药组和联合用药组的疗效和不良反应发生率差异均无统计学意义($F=2.198, 0.095, P$ 均 >0.05), 氨磺必利药物浓度与不良反应发生率呈非线性相关 $[y=100x/(78.13+x), r=0.960]$ 。当氨磺必利浓度为 100~600 ng/mL 时, 减分率均 $\geq 42\%$, 参考界值有效率检出率均 ≥ 1.485 , 不良反应发生率均 $\leq 85\%$; 当氨磺必利浓度为 1400~1800 ng/mL 时, 浓度越高, 减分率越低(均 $<42\%$), 不良反应发生率越高(均 $>85\%$)。**结论** 推荐 100~600 ng/mL 作为氨磺必利的参考范围, 1400 ng/mL 作为警戒值, 以保障氨磺必利的临床用药安全。

【关键词】 氨磺必利; 参考范围; 警戒值; 不良反应; 疗效

开放科学(资源服务)标识码(OSID):  微信扫描二维码
听独家语音释文
与作者在线交流

中图分类号: R749

文献标识码: A

doi: 10.11886/scjsws20210907006

Discussion on the reference range and alert level of amisulpride in the treatment of schizophrenia

Zhang Yan^{1,2}, Sun Lisha^{1,2*}, Li Chan³, Cui Xiaohua^{1,2}, Dai Zunxiao^{1,2}, Zheng Xuan^{1,2}

(1. Xi'an Mental Health Center, Xi'an 710100, China;

2. Xi'an Key Laboratory of Pharmacy (Mental Health), Xi'an 710100, China;

3. Shaanxi Drug and Vaccine Inspection Center, Xi'an 710065, China

*Corresponding author: Sun Lisha, E-mail: 554820193@qq.com)

【Abstract】 Objective To study a therapeutic reference range and laboratory alert level of amisulpride in the clinical treatment of schizophrenia. **Methods** Patients who met the diagnostic criteria for schizophrenia in the International Classification of Diseases, tenth edition (ICD-10) were enrolled, and all patients received amisulpride treatment. Data including age, gender, duration of treatment, single daily dose, clinical diagnosis, amisulpride concentration, the scores of the Scale for the Assessment of Positive Symptoms (SAPS), Scale for the Assessment of Negative Symptoms (SANS) and Positive and Negative Syndrome Scale (PANSS), the adverse reaction rate and multitherapy were collected. The concentration of amisulpride was compared within different efficacy groups and different dosage groups, meantime, the incidence rate of adverse reactions was compared within different amisulpride concentration groups, and between monotherapy and multitherapy groups. Thereafter, the therapeutic reference range and laboratory alert level of amisulpride in the clinical treatment of schizophrenia were explored via estimating the negative and positive predictive values. **Results** The amisulpride concentration yielded no statistical difference within different dosage groups and different efficacy groups ($F=0.745, 1.343, P>0.05$). The single daily dose among patients in different efficacy groups demonstrated no significant difference ($F=0.902, P>0.05$). The correlation between amisulpride treatment efficacy and its concentration denoted no statistical significance ($r=0.023, P=0.744$). The clinical efficacy and adverse reaction rate showed no significant difference between

基金项目: 西安市科技计划项目(项目名称: 西安市药学(精神卫生)重点实验室, 项目编号: 201805051ZD2CG35)

monotherapy group and multitherapy group ($F=2.198, 0.095, P>0.05$). The concentration of amisulpride was not linearly correlated with the adverse reaction rates [$y=100x/(78.13+x), r=0.960$]. When amisulpride concentrations ranged from 100 to 600 ng/mL, the mean reduction rate was equal to or above 42%, the effective detection rate of the reference cut-off value was equal to or above 1.485, and the incidence of adverse reactions was equal to or below 85%. When amisulpride concentrations ranged from 1400 to 1800 ng/mL, there was a decreasing trend in reduction rate (all<42%) and an increasing trend in adverse reaction rate (all>85%) as the concentration of amisulpride increased. **Conclusion** A reference range of 100~600 ng/mL and an alert level of 1400 ng/mL are recommended for the clinical safety of amisulpride.

【Keywords】 Amisulpride; Reference range; Alert level; Adverse reaction; Clinical efficacy

氨磺必利为 2011 年在我国上市的第二代抗精神病药物,其对精神分裂症症状的改善优于喹硫平、利培酮和阿立哌唑等药物^[1],有助于改善精神分裂症患者的阴性症状和阳性症状,且安全性好^[2-3],虽致代谢综合征风险低,但易出现高催乳素血症,继而引发血脂升高等不良反应^[4]。而且催乳素会导致糖耐量降低,是致糖尿病的激素^[5]。神经精神药理学与药物精神病学协会(Arbeitsgemeinschaft für Neuropsychopharmakologie und Pharmakopsychiatrie, AGNP)建议对氨磺必利进行治疗药物监测,推荐强度为强烈推荐(级别 1)^[6]。氨磺必利药物浓度存在较大的个体差异^[7],在临床治疗中应结合治疗药物监测。治疗药物监测是定时采集患者的血液并测定其中的药物浓度,以药动学和药效学基本理论为基础,通过药物分析手段探讨药物在体内的代谢情况,并进行个体化治疗,以提高疗效及避免发生毒副作用的重要实验依据^[8]。中国人群的氨磺必利平均药物浓度普遍高于 AGNP 推荐的参考范围^[9-11],所以对氨磺必利的治疗药物监测制定出有效参考范围是十分必要的。本研究通过分析并探索氨磺必利浓度安全有效的参考范围及警戒值,为促进氨磺必利个体化用药提供参考。

1 对象与方法

1.1 对象

收集 2019 年 1 月-2021 年 3 月在陕西省精神卫生中心住院治疗的精神分裂症患者为研究对象。入组标准:①无严重躯体合并症;②符合《国际疾病分类(第 10 版)》(International Classification of Diseases, tenth edition, ICD-10)精神分裂症诊断标准;③连续服用氨磺必利 7 天以上。排除标准:①合并重大、慢性疾病者;②酒精或药物依赖者;③妊娠或哺乳期妇女。符合入组标准且不符合排除标准共 200 例。本研究经西安市精神卫生中心伦理委员会审核批准(XAJWKY-201801)。

1.2 研究方法

1.2.1 一般资料及临床资料收集

收集患者年龄、性别、治疗时间、单日给药剂量、临床诊断、治疗前和治疗后的量表评分、出现的不良反应以及联合用药情况。

1.2.2 临床疗效评定

治疗前及治疗后的疗效评定分别于入院时和氨磺必利治疗 7 天以上监测其浓度时,由临床工作 5 年及以上的主治医师选用阳性症状量表(The Scale for the Assessment of Positive Symptoms, SAPS)和阴性症状量表(The Scale for the Assessment of Negative Symptoms, SANS)或阳性和阴性症状量表(Positive and Negative Syndrome Scale, PANSS)进行评定。上述量表在总评分及相关因子评分均显著相关($P<0.01$)^[12-13]。

SAPS 共 34 个条目,包括幻觉、妄想、怪异行为、阳性思维形式障碍 4 个维度。SANS 共 24 个条目,包括情感平淡或迟钝、思维贫乏、意志缺乏、兴趣/社交缺乏、注意障碍 5 个维度。在 SAPS 和 SANS 中,采用 0~5 分计分,评分越高,症状越严重^[12]。计算 SAPS 和 SANS 总评分及减分率,减分率=(治疗前总评分-治疗后总评分)/治疗前总评分 $\times 100\%$ ^[14]。

阳性和阴性症状量表(Positive and Negative Syndrome Scale, PANSS)共 30 个条目,包括阳性症状(7 个条目)、阴性症状(7 个条目)和一般精神病理分量表(16 个条目)三个分量表。各条目按症状严重程度从无到极重,分别计 1~7 分^[12]。在 PANSS 中,症状全“无”基础总评分为 30 分,故减分率=(治疗前总评分-治疗后总评分)/(治疗前总评分-30 分) $\times 100\%$ ^[14-15]。

疗效判定标准:减分率<25%为治疗无效, $\geq 25\%$ 为治疗有效(25%~49%为好转,50%~74%为显著进步, $\geq 75\%$ 为基本痊愈)。

1.2.3 氨磺必利浓度测定及界值选取方法

晨起抽取患者静脉血检测氨磺必利浓度,采血时间与末次服用氨磺必利时间间隔 12 h。采血管 3 000 r/min 离心 5 min,取 50 μL 上清液,加入乙腈 500 μL,涡旋 40 s,17 757 g 离心 10 min,吸取 300 μL 上清液于 96 孔深孔板进行 LC-MS/MS 检测分析。采用电喷雾(ESI)离子源,多反应监测(MRM)方式进行检测,喷雾电压 4.5 kV,雾化气流 3 L/min,加热气流 10 L/min,干燥气流 10 L/min,脱溶剂管温度 250℃,加热块温度 350℃,氨磺必利定量离子对 m/z 370.10→242.0。色谱柱为 MSCB(3.0 mm×50 mm, 3.3 μm) C₁₈ 分析柱,流动相为甲醇-0.1% 甲酸水溶液(50:50, v/v),等度洗脱,流速为 0.5 mL/min,柱温为 45℃,自动进样器温度设置为 4℃,进样量为 1 μL,分析时间 2 min。

根据以往监测氨磺必利浓度未超过 2 000 ng/mL,故浓度为 100~800 ng/mL 时,以每 100 ng/mL 递增,浓度为 800~2 000 ng/mL 时,每 200 ng/mL 递增,分别做为探索界值,计算氨磺必利有效病例检出率,并结合不良反应发生率和减分率进行分析。

1.3 统计方法

采用 SPSS 17.0 进行统计分析,临床血液样本测定数据为非正态分布,以 $M(Q_1 \sim Q_3)$ 表示,计量资料以 $(\bar{x} \pm s)$ 表示,采用单因素方差分析、皮尔逊相关和

线性回归等方法进行分析,检验水准 $\alpha=0.05$ 。采用阴阳性预测值方法探索参考范围及警戒值:a 为 \geq 参考界值有效例数,b 为 $<$ 参考界值有效例数,c 为 \geq 参考界值无效例数,d 为 $<$ 参考界值无效例数。 \geq 参考界值有效检出率为 $a/(a+c)$, $<$ 参考界值有效检出率为 $b/(b+d)$,两者相加即为参考界值的有效检出率。以参考界值的有效检出率、不良反应发生率和减分率共同确定氨磺必利浓度参考范围及警戒值。

2 结 果

2.1 患者一般资料 and 不同年龄段者氨磺必利浓度比较

200 例精神分裂症患者中,男性 72 例,女性 128 例;年龄 14~74 岁 $[(35.79 \pm 12.04)$ 岁],年龄 <18 岁 5 例,18~60 岁 191 例, >60 岁 4 例。不同年龄段的患者氨磺必利浓度差异无统计学意义($F=0.815$, $P=0.910$)。见表 1。

2.2 患者治疗前后量表评分及疗效比较

治疗后,无效 44 例,好转 56 例,显著进步 66 例,基本痊愈 34 例。见表 2。

表 1 不同年龄段的患者氨磺必利浓度比较 [$M(Q_1 \sim Q_3)$, ng/mL]

组 别	氨磺必利浓度	F	P
<18 岁(n=5)	370.90(324.80 ~ 780.60)		
18~60 岁(n=191)	457.50(227.90 ~ 834.80)	0.815	0.910
>60 岁(n=4)	442.90(88.25 ~ 916.70)		

表 2 患者治疗前后量表评分及疗效

组 别	量表评分(分)		例数(n)			
	治疗前	治疗后	无效	好转	显著进步	基本痊愈
接受 SAPS 和 SANS 评定者(n=56)	82.40±28.90	43.80±29.00	10	19	19	8
接受 PANSS 评定者(n=144)	91.00±16.70	61.70±18.70	34	37	47	26

注:SAPS,阳性症状量表;SANS,阴性症状量表;PANSS,阳性和阴性症状量表

2.3 不同剂量组氨磺必利浓度比较

不同剂量组的患者氨磺必利浓度差异无统计学意义($F=0.745$, $P>0.05$)。见表 3。

表 3 不同单日给药剂量的患者氨磺必利浓度比较 [$M(Q_1 \sim Q_3)$, ng/mL]

组 别	氨磺必利浓度
0 g/d<剂量≤0.2 g/d(n=49)	315.00(110.20 ~ 637.35)
0.2 g/d<剂量≤0.4 g/d(n=112)	436.30(230.88 ~ 1020.33)
0.4 g/d<剂量≤0.6 g/d(n=14)	502.40(374.38 ~ 673.23)
0.6 g/d<剂量≤0.8 g/d(n=25)	583.00(408.90 ~ 760.15)
F	0.745
P	0.389

2.4 不同疗效组氨磺必利剂量和浓度比较

氨磺必利疗效与浓度的相关性无统计学意义($r=0.023$, $P=0.744$)。不同疗效组的患者氨磺必利单日给药剂量和药物浓度差异均无统计学意义($F=0.902$ 、 1.343 , P 均 >0.05)。见表 4。

2.5 不同浓度组不良反应发生情况

共有 165 例患者发生了不良反应,其中催乳素异常 85 例,便秘 62 例,锥体外系副反应 48 例,嗜睡、乏力 21 例,心动过缓 16 例,心慌、心动过速 15 例,头晕 9 例,白细胞升高 5 例,中性粒细胞偏高 1 例。

根据氨磺必利浓度范围,以每 500 ng/mL 作为

分组等级,将患者划分为四组。每组氨磺必利浓度与不良反应发生率的非线性回归(曲线拟合)为: $y=100x/(78.13+x),r=0.960$ 。见表5。

2.6 单一用药组与联合用药组的疗效和不良反应比较

氨磺必利单一用药组和联合用药组治疗有效率差异无统计学意义(74.29% vs. 78.18%, $F=2.198, P>0.05$),两组不良反应发生率差异无统计学意义

(74.29% vs. 81.82%, $F=0.095, P>0.05$)。见表6。

表4 不同疗效组氨磺必利剂量和浓度比较

组别	单日给药剂量(g)	氨磺必利浓度(ng/mL)
无效组(n=44)	0.41±0.16	401.45(150.28~690.43)
好转组(n=56)	0.38±0.20	504.50(208.65~949.33)
进步组(n=66)	0.43±0.18	365.60(240.60~726.53)
痊愈组(n=34)	0.43±0.18	618.60(276.88~1081.50)
F	0.902	1.343
P	0.441	0.262

表5 不同浓度组不良反应发生情况

组别	氨磺必利浓度(ng/mL)	不良反应发生情况[n(%)]	催乳素异常例数
0 ng/mL≤浓度<500 ng/mL(n=110)	244.70(107.90~372.20)	82(74.55)	39
500 ng/mL≤浓度<1000 ng/mL(n=53)	693.10(596.50~823.55)	47(88.68)	23
1000 ng/mL≤浓度<1500 ng/mL(n=30)	1126.80(1071.98~1275.68)	29(96.67)	17
1500 ng/mL≤浓度<2000 ng/mL(n=7)	1731.40(1588.80~1951.20)	7(100.00)	6

表6 氨磺必利单一用药组与联合用药组治疗有效率与不良反应

组别	疗效[n(%)]				治疗有效[n(%)]	不良反应[n(%)]
	无效	好转	显著进步	基本痊愈		
单一用药组(n=35)	9(25.71)	14(40.00)	9(25.71)	3(8.57)	26(74.29)	26(74.29)
联合用药组(n=165)	35(21.21)	42(25.45)	57(34.54)	31(18.79)	130(78.18)	135(81.82)

2.7 氨磺必利浓度参考范围及警戒值的确定

依据前文1.2.3制作表7,当氨磺必利浓度超过100 ng/mL时,界值有效检出率总体呈上升趋势,直至1400 ng/mL时,界值有效检出率降低。当氨磺必利浓度为100~600 ng/mL时,减分率均≥42%,不良反

应发生率为53%~85%;当氨磺必利浓度为600 ng/mL时,不良反应发生率高达85%,之后不良反应发生率持续增加,故100~600 ng/mL可作为参考范围。当氨磺必利浓度为1400~1800 ng/mL时,浓度越高,减分率越低,不良反应发生率越高,故1400 ng/mL可作为警戒值。见表7。

表7 氨磺必利浓度不同参考界值的有效检出率、不良反应发生率及减分率

氨磺必利浓度界值	a(n)	b(n)	c(n)	d(n)	≥界值有效检出率	<界值有效检出率	界值有效检出率	不良反应发生率	减分率
100 ng/mL	138	18	36	8	0.793	0.692	1.485	81%	43%
200 ng/mL	125	31	32	12	0.796	0.721	1.517	53%	52%
300 ng/mL	106	50	30	14	0.779	0.781	1.560	81%	50%
400 ng/mL	85	71	22	22	0.794	0.763	1.557	69%	47%
500 ng/mL	75	81	15	29	0.833	0.736	1.569	76%	42%
600 ng/mL	64	92	13	31	0.831	0.748	1.579	85%	52%
700 ng/mL	52	104	10	34	0.839	0.754	1.593	93%	55%
800 ng/mL	42	114	10	34	0.808	0.770	1.578	100%	52%
1000 ng/mL	30	126	7	37	0.811	0.773	1.584	87%	49%
1200 ng/mL	16	140	3	41	0.842	0.773	1.616	89%	47%
1400 ng/mL	6	150	3	41	0.667	0.785	1.452	90%	70%
1600 ng/mL	3	153	1	43	0.750	0.781	1.531	100%	36%
1800 ng/mL	2	154	1	43	0.667	0.782	1.449	100%	31%
2000 ng/mL	0	156	0	44	0	0.780	0.780	67%	43%

注:a为≥参考界值有效例数,b为<参考界值有效例数,c为≥参考界值无效例数,d为<参考界值无效例数

3 讨 论

在当前精神科疾病发病率上升的趋势下,药物干预作为治疗精神科疾病的主要手段,在保证疗效的同时更应追求精准用药以确保用药安全性。有研究指出,氨磺必利治疗精神分裂症易发生催乳素升高的不良反应^[16],在本研究收集的 200 例接受氨磺必利治疗的精神分裂症患者中,有 165 例发生了不良反应,其中催乳素异常 85 例。在疗效方面,氨磺必利联合心理干预或奥氮平、阿立哌唑、氯氮平等均有助于提高疗效^[17-20]。本研究中,联合用药的患者中,治疗有效例数的比例高于单一用药治疗者中有效例数比例,同时不良反应发生率也高于单一用药的患者,但差异均无统计学意义。

本研究对氨磺必利药物浓度的研究表明,不同年龄段、不同单日给药剂量的患者氨磺必利浓度差异均无统计学意义(P 均 >0.05)。笮素娟^[21]研究报道,老年人药物代谢能力差,体内游离药物蓄积可增加药物毒性。但本研究只纳入了 4 例老年患者,可能无法更充分地说明老年人与其他年龄段患者氨磺必利浓度的差异。最低氨磺必利浓度阈值 100 ng/mL 对应的不良反应发生率为 81%;当阈值为 800 ng/mL 时,不良反应发生率最高,故而临床选用氨磺必利治疗时应谨慎给药。在氨磺必利剂量与浓度方面,不同单日给药剂量组氨磺必利浓度差异无统计学意义,虽然根据剂量分组的氨磺必利浓度中位数值随剂量增加而增加,但是同时在 0.2~0.4 g/d 组中也出现了较高的四分位数值(1 020.33 ng/mL),说明可能无法通过剂量来推测药物浓度。可能与药物代谢的个体差异有关,同时氨磺必利浓度与不良反应发生率呈非线性相关($r=0.960$),提示氨磺必利浓度越高,不良反应发生率越高。

关于氨磺必利药物浓度参考范围方面,当氨磺必利药物浓度为 600~800 ng/mL 时,不良反应发生率均 $\geq 85\%$,且不同参考阈值的有效检出率接近。由于氨磺必利浓度为 1 800~2 000 ng/mL 的患者只有 3 例,故不做考虑,仅将浓度为 600 ng/mL 时 85% 的不良反应发生率定为基数,超过 600 ng/mL 的药物浓度则不纳入参考范围,所以将 600 ng/mL 作为参考范围上限。当药物浓度为 100 ng/mL 时,减分率为 43%,且不良反应发生率低于基数 85%,故将 100 ng/mL 定为参考范围下限。当氨磺必利浓度为 200 ng/mL 时,不良反应发生率最低,阈值有效率检出率和减分率均较高,故最佳疗效的药物浓度应为 200 ng/mL。

当药物浓度为 1 400~1 800 ng/mL 时,参考阈值有效检出率与减分率大幅下降,同时不良反应发生率最高,故将 1 400 ng/mL 定为氨磺必利药物浓度警戒值。

综上所述,建议氨磺必利药物浓度参考值范围为 100~600 ng/mL,最佳有效浓度为 200 ng/mL,警戒值为 1 400 ng/mL。这与广州医科大学王占璋等^[10]提出的参考范围 150~600 ng/mL 接近,本研究与其他研究^[10-11]所得出的氨磺必利有效药物浓度范围均高于 AGNP 指导的参考范围。由于氨磺必利 2011 年才在中国上市,关于中国人群氨磺必利药物浓度的报道较少,暂未查见对中国西北部人群氨磺必利药物浓度的研究报道。本研究局限性在于:①收集了 200 例患者,样本量有限,且只有部分分组符合正态分布;②选用 SAPS 和 SANS 或 PANSS 进行评定,所有患者未接受统一的量表评定;③由于采用参考阈值划分的阴阳性预测值的分析方法,在对氨磺必利浓度阈值划分后,部分阈值对应的例数偏少。故未来应增加样本数量,采用统一的量表进行评定,进一步深入研究。

参考文献

- [1] 李茂生, 鄂志美, 刘光亚. 氨磺必利对首发女性精神分裂症患者甲状腺激素水平的影响[J]. 四川精神卫生, 2017, 30(6): 512-514.
- [2] Natesan S, Reckless GE, Barlow KB, et al. Amisulpride the 'atypical' atypical antipsychotic--comparison to haloperidol, risperidone and clozapine[J]. Schizophr Res, 2008, 105(1-3): 224-235.
- [3] 许国生, 车鹏, 胡俊, 等. 氨磺必利和利培酮治疗老年精神分裂症的效果和安全性 Meta 分析[J]. 四川精神卫生, 2020, 33(4): 342-348.
- [4] 王丽华, 孙秀佳, 陈美娟, 等. 氨磺必利致代谢相关不良反应的影响因素研究[J]. 精神医学杂志, 2016, 29(5): 331-334.
- [5] Landgraf R, Landraf-Leurs MM, Weissmann A, et al. Prolactin: a diabetogenic hormone[J]. Diabetologia, 1977, 13(2): 99-104.
- [6] Hiemke C, Bergemann N, Clement HW, et al. Consensus guidelines for therapeutic drug monitoring in neuropsychopharmacology: update 2017[J]. Pharmacopsychiatry, 2018, 51(1-2): e1.
- [7] Bowskill SV, Patel MX, Handley SA, et al. Plasma amisulpride in relation to prescribed dose, clozapine augmentation, and other factors: data from a therapeutic drug monitoring service, 2002-2010[J]. Hum Psychopharmacol, 2012, 27(5): 507-513.
- [8] 杨云, 颜耀东, 刘茵, 等. 7 种药物有效血药浓度参考范围的探讨[J]. 临床药物治疗杂志, 2015, 13(2): 14-18.
- [9] 尚翔, 姚树永, 刘威, 等. 二维液相色谱测定氨磺必利血药浓度的临床应用分析[J]. 实用药物与临床, 2020, 23(5):

- 450-453.
- [10] 王占璋, 倪晓佳, 卢浩扬, 等. 氨磺必利片治疗药物监测及临床应用研究[J]. 中国临床药理学杂志, 2018, 34(23): 2704-2706, 2710.
- [11] Wang ST, Li Y. Development of a UPLC-MS/MS method for routine therapeutic drug monitoring of aripiprazole, amisulpride, olanzapine, paliperidone and ziprasidone with a discussion of their therapeutic reference ranges for Chinese patients [J]. Biomed Chromatogr, 2017, 31(8): e3928.
- [12] Kumari S, Malik M, Florival C, et al. An assessment of five (PANSS, SAPS, SANS, NSA-16, CGI-SCH) commonly used symptoms rating scales in schizophrenia and comparison to newer scales (CAINS, BNSS) [J]. J Addict Res Ther, 2017, 8(3): 324-338.
- [13] 施永斌, 张卫, 赵宝龙, 等. PANSS、SANS 及 SAPS 量表一致性研究[J]. 上海精神医学, 1999, 11(1): 23-25.
- [14] 喻东山. 减分率公式的修正[J]. 临床精神医学杂志, 1995, 6(1): 12.
- [15] 谭小林, 李远. 利培酮治疗首发精神分裂症的临床疗效观察[J]. 四川精神卫生, 2002, 15(3): 139-141.
- [16] 惠存竹, 苏旭江. 小剂量阿立哌唑联合氨磺必利对女性精神分裂症患者血清泌乳素水平及认知功能的影响[J]. 中国处方药, 2021, 19(6): 9-11.
- [17] 康鹏. 氨磺必利配合心理干预治疗慢性精神分裂症患者的疗效[J]. 心理月刊, 2021, 16(11): 25-26.
- [18] 穆小梅, 王秀梅, 牛慧明, 等. 氨磺必利治疗阴性症状精神分裂症的临床疗效[J]. 甘肃医药, 2021, 40(5): 410-412.
- [19] 春雁, 倪珂, 李东旭. 奥氮平联合小剂量氨磺必利治疗中青年难治性精神分裂症的效果与安全性[J]. 中国处方药, 2021, 19(6): 59-61.
- [20] 刘晓玲. 氯氮平联合氨磺必利治疗阴性症状为主的慢性精神分裂症患者的效果[J]. 中国民康医学, 2021, 33(11): 56-58.
- [21] 笄素娟. 老年人药物不良反应的原因及预防[J]. 中国初级卫生保健, 2006, 20(5): 37.

(收稿日期:2021-09-07)

(本文编辑:陈霞)