

奥氮平口溶膜与肌肉注射氟哌啶醇治疗男性住院精神分裂症患者激越行为的随机对照研究

孙龙龙¹, 吴延海¹, 李叶新^{1,2}, 谭陈晨¹, 崔舒^{1*}, 赵菁华^{3*}

(1. 阜阳市第三人民医院, 安徽 阜阳 236000;

2. 安徽医科大学, 安徽 合肥 230022;

3. 西藏自治区人民政府驻成都办事处医院, 四川 成都 610041

*通信作者: 崔舒, E-mail: sophiacui1988@163.com; 赵菁华, E-mail: 27377573@qq.com)

【摘要】 背景 男性精神分裂症患者激越行为对患者自身及社会造成严重影响。非侵入性制剂的给药方式可能有助于快速控制激越行为、改善患者体验,但目前关于奥氮平口溶膜治疗精神分裂症患者激越行为的证据有限。目的 比较奥氮平口溶膜与肌肉注射氟哌啶醇对改善男性精神分裂症患者激越行为的效果和安全性,以期为患者激越行为的改善提供参考。方法 连续纳入2022年5月—2023年7月在阜阳市第三人民医院男性封闭病房住院治疗的、符合《精神障碍诊断与统计手册(第5版)》(DSM-5)诊断标准、伴激越行为的精神分裂症患者($n=44$)为研究对象。采用随机数字表法分为研究组和对照组各22例,研究组接受奥氮平口溶膜10 mg/d治疗,对照组接受肌肉注射氟哌啶醇8 mg/d治疗。于治疗前和用药6 h后,使用阳性和阴性症状量表-兴奋因子(PANSS-EC)和激越-镇静评估量表(ACES)评定患者激越行为严重程度,并根据PANSS-EC评分减分率,计算治疗应答率;于用药6 h后,使用锥体外系副反应量表(RSESE)和静坐不能评定量表(BARS)评定药物副反应。结果 用药6 h后,两组PANSS-EC评分和ACES评分比较,差异均无统计学意义($F=0.039, 0.082, P>0.05$);两组治疗应答率比较,差异无统计学意义($\chi^2=0.419, P=0.517$);研究组不良反应发生率低于对照组,差异有统计学意义($P=0.031$)。两组BARS评分比较,差异无统计学意义($t=0.587, P=0.561$);研究组RSESE评分低于对照组,差异有统计学意义($t=-7.367, P<0.01$)。结论 奥氮平口溶膜和肌肉注射氟哌啶醇治疗男性精神分裂症患者激越症状的效果相当,且奥氮平口溶膜的安全性优于肌肉注射氟哌啶醇。

【关键词】 奥氮平口溶膜;氟哌啶醇注射液;精神分裂症;激越

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:R749.3

文献标识码:A

doi:10.11886/scjsws20240416002

Randomized controlled study of olanzapine oral soluble film versus intramuscular haloperidol against agitated behaviour in male inpatients with schizophrenia

Sun Longlong¹, Wu Yanhai¹, Li Yexin^{1,2}, Tan Chenchen¹, Cui Shu^{1*}, Zhao Jinghua^{3*}

(1. The Third People's Hospital of Fuyang, Fuyang 236000, China;

2. Anhui Medical University, Hefei 230022, China;

3. Hospital of Chengdu Office of People's Government of Tibetan Autonomous Region, Chengdu 610041, China

*Corresponding author: Cui Shu, E-mail: sophiacui1988@163.com; Zhao Jinghua, E-mail: 27377573@qq.com)

【Abstract】 **Background** Agitated behaviour in male patients with schizophrenia can lead to serious consequences for the individual and the society. Non-invasive drug delivery may help to rapidly control agitation and improve the overall patient satisfaction, but there are limited studies on the efficacy of olanzapine oral soluble film for the treatment of agitated behaviour in patients with schizophrenia. **Objective** To compare the efficacy and safety profile of olanzapine oral soluble film versus intramuscular haloperidol against agitated behaviour in male patients with schizophrenia, so as to provide a reference for the treatment of agitated behaviour. **Methods** From May 2022 to July 2023, a consecutive sample of schizophrenic patients ($n=44$) with agitated behaviour who met the Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, fifth edition (DSM-5) were recruited in the male psychiatric closed ward of the Third People's Hospital of Fuyang. Patients were assigned into two groups using the random number table method,

基金项目:阜阳市卫生健康委科研立项课题(项目名称:精神分裂症伴代谢障碍的认知功能研究,项目编号:FY2021-147);安徽省医疗卫生重点专科建设项目(项目编号:皖卫函[2021]273)

www.chictr.org.cn注册号:ChiCTR2200063052

each with 22 cases. Study group was treated with olanzapine oral soluble film 10 mg/d, while control group was given intramuscular haloperidol 8 mg/d. The severity of agitated behaviour was determined using Positive and Negative Syndrome Scale-Excited Component (PANSS-EC) and Agitation Calmness Evaluation Scale (ACES) at the baseline and after 6 h of drug administration. The treatment response rate was calculated based on the reduction of PANSS-EC score, and the drug side effects were assessed using Rating Scale for Extrapyramidal Side Effects (RSESE) and Barnes Akathisia Rating Scale (BARS) after 6 h of drug administration.

Results After 6 h of drug administration, no statistical difference was reported in PANSS-EC score and ACES score between two groups ($F=0.039, 0.082, P>0.05$), and the treatment response rate yielded no statistical difference between two groups ($\chi^2=0.419, P=0.517$), while study group reported a lower incidence rate of adverse reactions compared with control group, with statistically significant difference ($P=0.031$). BARS scores noted no statistical significant difference between two groups ($t=0.587, P=0.561$), whereas study group scored lower on RSES compared to control group, with a statistical difference ($t=-7.367, P<0.01$).

Conclusion In the treatment of agitation in male patients with schizophrenia, the efficacy of olanzapine oral soluble film is comparable to that of intramuscular haloperidol, while the safety profile of the former is superior to that of the latter. [Funded by Scientific Research Project of Fuyang Municipal Health Commission (number, FY2021-147), Anhui Provincial Medical and Healthcare Key Speciality Construction Project (number, [2021]273); www.chictr.org.cn number: ChiCTR2200063052]

【Keywords】 Olanzapine oral soluble film; Haloperidol injection; Schizophrenia; Agitation

精神分裂症是一种严重的精神障碍,患者常出现思维障碍、感知异常以及激越症状等。其中,激越症状可能导致患者暴力或攻击行为的发生^[1-2],威胁患者和他人安全。肌肉注射传统抗精神病药物或苯二氮草类药物通常用于改善激越症状^[1]。氟哌啶醇和奥氮平均为我国专家共识推荐用药^[2]。氟哌啶醇是经典抗精神病药物,通常以肌肉注射的形式迅速发挥作用,在处理急性躁动和激越行为中显示出一定效果。奥氮平是非典型抗精神病药物,已有多项研究表明其对改善精神分裂症患者激越行为的效果和安全性^[2-6]。颊下/舌下含服等非侵入性的给药方式可能有助于快速控制精神分裂症患者的激越行为,并改善患者体验^[2,7]。奥氮平口溶膜是一种薄而坚韧的聚合物薄膜。口溶膜能在口腔中快速溶解并作用于局部或全身,有助于提高生物利用度及患者的治疗依从性^[7]。目前,尚未查见直接对比奥氮平口溶膜和肌肉注射氟哌啶醇治疗精神分裂症患者激越行为的疗效和安全性的研究;此外,由于两种药物的给药方式不同,在临床实践中,治疗方案的选择往往取决于医生的偏好和患者的具体状况。同时,考虑到临床观察中男性精神分裂症患者往往较女性患者表现出更典型的激越行为且危害性较大,故本研究纳入伴激越行为的男性精神分裂症患者为研究对象,以减少性别因素的干扰,比较奥氮平口溶膜和肌肉注射氟哌啶醇改善患者激越行为的效果和安全性,以期优化临床决策提供参考。

1 对象与方法

1.1 对象

连续纳入 2022 年 5 月—2023 年 7 月在阜阳市

第三人民医院男性封闭病房住院治疗的精神分裂症患者为研究对象。入组标准:①年龄 18~65 岁;②符合《精神障碍诊断与统计手册(第 5 版)》(Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, fifth edition, DSM-5)精神分裂症诊断标准;③阳性和阴性症状量表-兴奋因子(Positive and Negative Syndrome Scale-Excited Component, PANSS-EC)的 5 个条目评分之和 ≥ 14 分,且至少有一个条目评分 ≥ 4 分(采用 1~7 分 7 级计分)者^[2]。排除标准:①患有 DSM-5 轴 I 诊断中精神分裂症之外的其他精神疾病者;②使用研究药物前 4 h 内接受过苯二氮草类药物或其他抗精神病药物治疗者;③既往有脑器质性疾病或严重脑外伤者。符合入组标准且不符合排除标准共 47 例,其中 3 例拒绝参与本研究,最终入组 44 例。采用随机数字表法分为研究组和对照组各 22 例。本研究通过阜阳市第三人民医院医学伦理委员会批准,伦理审批号:科伦审[2022]2022-340-01 号。患者法定监护人均对本研究知情同意并签署知情同意书。

1.2 治疗方法

根据世界卫生组织药物统计方法学合作中心提出的限定日剂量中不同药物之间的换算关系^[8],计算得出 8 mg 氟哌啶醇注射剂等价于 10 mg 奥氮平口服剂型。研究组口服 10 mg/d 奥氮平口溶膜(超贝,1D0021Q07,齐鲁制药有限公司),对照组肌肉注射 8 mg/d 氟哌啶醇注射液(22030901,山东鲁抗医药集团赛特有限责任公司)。在 6 h 内,患者最多可接受 1 次给药。研究期间,禁用抗心律失常药、抗抑郁药、抗惊厥药、苯二氮草类药物以及其他抗精

神病药物,完成所有主要疗效评估后,可酌情使用上述药物。

1.3 评定工具

通过病历系统收集患者的基本资料,包括年龄和病程。

采用 PANSS-EC 评定疗效^[9-10]。PANSS-EC 包括兴奋、紧张、不合作、敌意、冲动控制不良 5 个条目。采用 1~7 分 7 级评分,总评分范围 5~35 分,评分越高表明激越症状越严重。本研究中,PANSS-EC 的 Cronbach's α 系数为 0.754。

采用激越-镇静评估量表(Agitation Calmness Evaluation Scale, ACES)评定患者的激越和镇静程度^[11-12]。ACES 为单项量表,采用 1~9 分 9 级评分,评分越低表明激越症状越严重。本研究中,该量表 Cronbach's α 系数为 0.817。

采用锥体外系副反应量表(Rating Scale for Extrapyramidal Side Effects, RSESE)^[13]评定锥体外系副反应发生情况。该量表共 10 个条目,采用 0~4 分 5 级评分,总评分范围 0~40 分,评分越高表明锥体外系副反应越严重。RSESE 中至少有 2 个条目评分 ≥ 2 分,表明存在锥体外系副反应。本研究中,该量表 Cronbach's α 系数为 0.739。

采用静坐不能评定量表(Barnes Akathisia Rating Scale, BARS)^[14]评定药物性静坐不能情况。BARS 共 4 个条目,包括客观项目、主观多动不安的感觉、主观多动不安的痛苦以及整体评价。客观项目和主观项目采用 0~3 分 4 级评分,整体评价为 0~4 分 5 级评分,计算各条目评分之和,总评分越高表明症状越严重,总评分 ≥ 2 分即考虑存在静坐不能。本研究中,该量表 Cronbach's α 系数为 0.804。

同时,记录患者自我报告的不良事件。用药 6 h 后,由医护人员进行心电图检查,记录并分析心电图结果。

1.4 评定方法与质量控制

于治疗前和用药 6 h 后,进行 PANSS-EC 和 ACES 评定;于用药 6 h 后,进行 RSESE 和 BARS 评定。以治疗后 PANSS-EC 评分减分率评定临床疗效,减分率 $\geq 50\%$ 即为应答。减分率=(基线期总评分-随访总评分)/基线期总评分 $\times 100\%$ 。

由一名经过培训的精神科医生在安静、光线适中、温度舒适且无干扰的房间内进行量表评定,治疗前量表评定耗时约 25 min,治疗后评定耗时约

40 min。由双人录入数据并进行核对,录入不一致时,核对原始数据后重新录入。

1.5 统计方法

采用 SPSS 22.0 进行统计分析。计数资料以 $[n(\%)]$ 表示,组间比较采用 χ^2 检验;不符合正态分布的计量资料以 $[M(Q_1 \sim Q_3)]$ 表示,组间比较采用非参数检验;符合正态分布的计量资料以 $(\bar{x} \pm s)$ 表示,用药 6 h 后两组 PANSS-EC 和 ACES 评分比较采用协方差分析(以基线值为协变量),各组治疗前后 PANSS-EC 和 ACES 评分比较采用配对样本 t 检验;两组 RSESE 和 BARS 评分比较采用独立样本 t 检验。两组不良反应发生率比较采用 Fisher 精确检验。检验水准 $\alpha=0.05$,双侧检验。

2 结果

2.1 患者基本资料

研究组年龄 (32.50 ± 7.49) 岁,病程 $[5.00(3.00 \sim 10.00)]$ 年。对照组年龄 (37.09 ± 8.60) 岁,病程 $[9.50(5.75 \sim 10.00)]$ 年。两组年龄 $(t=-1.887, P=0.066)$ 和病程 $(Z=-1.842, P=0.066)$ 比较,差异均无统计学意义。

2.2 两组疗效比较

用药 6 h 后,两组 PANSS-EC 和 ACES 评分比较,差异均无统计学意义 $(F=0.039, 0.082, P$ 均 $>0.05)$ 。见表 1。

研究组治疗应答 16 例 (72.73%) ,对照组为 14 例 (63.64%) 。两组治疗应答率比较,差异无统计学意义 $(\chi^2=0.419, P=0.517)$ 。

表 1 两组 PANSS-EC 和 ACES 评分比较 $(\bar{x} \pm s, \text{分})$
Table 1 Comparison of scores of PANSS-EC and ACES between two groups

组别	PANSS-EC 评分		ACES 评分	
	基线期	用药 6 h 后	基线期	用药 6 h 后
研究组 $(n=22)$	21.77 \pm 1.93	10.36 \pm 1.29	1.77 \pm 0.61	2.86 \pm 0.35
对照组 $(n=22)$	21.14 \pm 1.94	10.23 \pm 1.31	1.86 \pm 0.56	2.91 \pm 0.29
F	0.039		0.082	
P	0.844		0.776	

注: PANSS-EC, 阳性和阴性症状量表-兴奋因子; ACES, 激越-镇静评估量表

2.3 两组安全性比较

用药 6 h 后,研究组 RSESE 评分低于对照组,差异有统计学意义 $[(0.82 \pm 0.66)$ 分 vs. (3.05 ± 1.25) 分, $t=-7.367, P<0.01]$ 。研究组与对照组 BARS 评分比

较,差异无统计学意义[(0.95±0.21)分 vs. (0.91±0.29)分, $t=0.587, P=0.561$]。

研究组有 2 例(9.09%)出现不良反应,包括头晕 1 例、困倦 1 例;对照组有 8 例(36.36%)出现不良反应,包括头晕 1 例、困倦 1 例、心悸 1 例、锥体外系副反应 5 例。研究组不良反应发生率低于对照组,差异有统计学意义($P=0.031$)。见表 2。

表 2 两组不良反应比较

不良反应	不良反应例数	
	研究组	对照组
头晕	1	1
困倦	1	1
恶心呕吐	0	0
心悸	0	1
心电图异常	0	0
静坐不能	0	0
头疼	0	0
焦虑	0	0
锥体外系副反应	0	5
合计	2	8

3 讨 论

本研究比较奥氮平口溶膜 10 mg/d 与肌肉注射氟哌啶醇 8 mg/d 对改善男性精神分裂症患者激越行为的疗效和安全性。结果显示,两种治疗方法在控制激越行为方面均表现出一定的效果。用药 6 h 后,两组 PANSS-EC 评分均低于治疗前,且两组 PANSS-EC 评分比较差异无统计学意义。此外,研究组治疗应答率为 72.73%,对照组为 63.64%,两组治疗应答率比较差异无统计学意义。提示奥氮平口溶膜和肌肉注射氟哌啶醇对控制男性精神分裂症患者激越行为的效果相当。

口溶膜有迅速溶解、吸收以及生物利用度高等优点。《激越患者精神科处置专家共识》提出:奥氮平既可缓解激越症状,又可与后续治疗形成序贯,可改善精神病性激越患者的原发精神障碍,且耐受性优于第一代抗精神病药物;第二代抗精神病药治疗激越的总体疗效相当,口服液或口崩剂型使用更方便^[2]。本研究结果显示,奥氮平口溶膜和肌肉注射氟哌啶醇对改善精神分裂症患者激越症状的效果相当,与王志飞等^[15]研究结果一致,该研究比较了奥氮平口溶膜(5~20 mg/d)和氟哌啶醇针剂(5~20 mg/d)治疗精神分裂症患者激越症状的效果,结果显示奥氮平口溶膜与氟哌啶醇针剂均有助于改善精神分裂症患者的激越症状。Castle 等^[16]研究表明,

与氟哌啶醇等其他肌肉注射抗精神病药相比,肌肉注射奥氮平对急性激越的控制效果更好。Wright 等^[3]指出,肌肉注射奥氮平能快速、有效、安全地改善精神分裂症患者的急性躁动。

本研究结果显示,接受奥氮平口溶膜治疗的患者不良反应发生率低于接受肌肉注射氟哌啶醇治疗者,与既往研究结果一致^[17-19],这可能与奥氮平口溶膜的药理学特点、药代动力学特点及给药方式有关。奥氮平属于第二代抗精神病药物,作用于多种神经递质受体,而氟哌啶醇则主要作用于多巴胺 D2 受体^[20-21]。奥氮平对多巴胺 D2 受体和 5-羟色胺受体的亲和力相对平衡,这可能导致较少的锥体外系副反应。此外,奥氮平的药代动力学特点是半衰期较长,血药浓度较稳定。最后,口溶膜和肌肉注射在给药方式上存在差异,口溶膜给药方便简单,药物可直接在口腔溶解吸收,缩短等待药物吸收的时间,迅速产生治疗效果,提高药物的生物利用度,避免肌肉注射的痛苦,减少局部不适和注射部位疼痛,改善患者的不良体验^[7,22-23]。Cho 等^[23]认为,奥氮平口溶膜在数分钟内立即溶解,大大提高了给药便利性以及患者的治疗依从性,也有助于减少患者在药物治疗过程中的不良体验。

综上所述,奥氮平口溶膜和肌肉注射氟哌啶醇对改善男性精神分裂症患者激越症状的效果相当,奥氮平口溶膜引起的不良反应发生率低于肌肉注射氟哌啶醇,且未出现锥体外系副反应。本研究局限性:①观察时间较短,未进行长程的观察研究,未来应设置更多的随访时间,观察不同周期的疗效;②未限制体质量指数、吸烟史等混杂因素,无法完全控制混杂因素的影响,未来研究可采用倾向性评分来控制混杂因素。

参考文献

- [1] Roppolo LP, Morris DW, Khan F, et al. Improving the management of acutely agitated patients in the emergency department through implementation of project BETA (Best Practices in the Evaluation and Treatment of Agitation)[J]. J Am Coll Emerg Physicians Open, 2020, 1(5): 898-907.
- [2] 中华医学会精神医学分会精神分裂症协作组. 激越患者精神科处置专家共识[J]. 中华精神科杂志, 2017, 50(6): 401-410. Schizophrenia Collaborative Group of the Chinese Medical Association Psychiatry Branch. Expert consensus on psychiatric disposition of agitated patients [J]. Chinese Journal of Psychiatry, 2017, 50(6): 401-410.
- [3] Wright P, Birkett M, David SR, et al. Double-blind, placebo-

- controlled comparison of intramuscular olanzapine and intramuscular haloperidol in the treatment of acute agitation in schizophrenia[J]. *Am J Psychiatry*, 2001, 158(7): 1149-1151.
- [4] Villari V, Rocca P, Fonzo V, et al. Oral risperidone, olanzapine and quetiapine versus haloperidol in psychotic agitation[J]. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*, 2008, 32(2): 405-413.
- [5] Wright P, Meehan K, Birkett M, et al. A comparison of the efficacy and safety of olanzapine versus haloperidol during transition from intramuscular to oral therapy [J]. *Clin Ther*, 2003, 25(5): 1420-1428.
- [6] Zeller SL, Citrome L. Managing agitation associated with schizophrenia and bipolar disorder in the emergency setting [J]. *West J Emerg Med*, 2016, 17(2): 165-172.
- [7] Jacob S, Boddu SHS, Bhandare R, et al. Orodispersible films: current innovations and emerging trends [J]. *Pharmaceutics*, 2023, 15(12): 2753.
- [8] Leucht S, Samara M, Heres S, et al. Dose equivalents for antipsychotic drugs: the DDD method[J]. *Schizophr Bull*, 2016, 42(Suppl 1): S90-S94.
- [9] Lindenmayer JP, Brown E, Baker RW, et al. An excitement subscale of the Positive and Negative Syndrome Scale [J]. *Schizophr Res*, 2004, 68(2-3): 331-337.
- [10] 司天梅, 杨建中, 舒良, 等. 阳性和阴性症状量表(PANSS, 中文版)的信、效度研究[J]. *中国心理卫生杂志*, 2004, 18(1): 45-47.
- Si TM, Yang JZ, Shu L, et al. The reliability, validity of PANSS and its implication[J]. *Chinese Mental Health Journal*, 2004, 18(1): 45-47.
- [11] Shrewsbury SB, Hocoever-Trnka J, Satterly KH, et al. The SNAP 101 double-blind, placebo/active-controlled, safety, pharmacokinetic, and pharmacodynamic study of INP105 (nasal olanzapine) in healthy adults [J]. *J Clin Psychiatry*, 2020, 81(4): 19m13086.
- [12] 李华芳. 精神药物临床研究常用量表[M]. 上海: 上海科技教育出版社, 2011: 36-37.
- Li HF. *Psychiatric rating scales for drug clinical trial* [M]. Shanghai: Shanghai Science and Technology Education Press, 2011: 36-37.
- [13] Simpson GM, Angus JW. A rating scale for extrapyramidal side effects[J]. *Acta Psychiatr Scand Suppl*, 1970, 212: 11-19.
- [14] Barnes TR. A rating scale for drug-induced akathisia [J]. *Br J Psychiatry*, 1989, 154: 672-676.
- [15] 王志飞, 姜珊, 马家慧, 等. 奥氮平口服膜改善精神分裂症患者激越症状及其与甲状腺激素、C反应蛋白相关性研究[J]. *精神医学杂志*, 2023, 36(2): 170-173.
- Wang ZF, Jiang S, Ma JH, et al. Olanzapine orally dissolved membrane improves agitation symptoms in schizophrenic patients and its correlation with thyroid hormone and C-reactive protein [J]. *Journal of Psychiatry*, 2023, 36(2): 170-173.
- [16] Castle DJ, Udristoiu T, Kim CY, et al. Intramuscular olanzapine versus short-acting typical intramuscular antipsychotics: comparison of real-life effectiveness in the treatment of agitation [J]. *World J Biol Psychiatry*, 2009, 10(1): 43-53.
- [17] 鄂娜. 奥氮平口服冲击疗法与氟哌啶醇肌注治疗精神分裂症急性期激越症状的临床效果分析[J]. *中国现代药物应用*, 2020, 14(13): 206-207.
- E N. Analysis of the clinical effects of olanzapine oral shock therapy and haloperidol intramuscular injection in the treatment of agitated symptoms in the acute phase of schizophrenia [J]. *China Journal of Modern Drug Application*, 2020, 14(13): 206-207.
- [18] 施一凡. 氟哌啶醇与奥氮平治疗抽动障碍临床疗效的比较研究[J]. *临床合理用药杂志*, 2021, 14(30): 29-31.
- Shi YF. Comparative study on the clinical efficacy of haloperidol and olanzapine in the treatment of tic disorder [J]. *Chinese Journal of Clinical Rational Drug Use*, 2021, 14(30): 29-31.
- [19] 张玲, 蔡焯基, 王传跃, 等. 奥氮平口服冲击疗法与氟哌啶醇肌注治疗精神病激越状态的随机开放性对照研究[J]. *中国神经精神疾病杂志*, 2008, 34(4): 243-244.
- Zhang L, Cai ZJ, Wang CY, et al. Randomized and open controlled study of olanzapine oral pulse therapy and haloperidol intramuscular injection in the treatment of psychotic agitation [J]. *Chinese Journal of Nervous and Mental Diseases*, 2008, 34(4): 243-244.
- [20] 李华杰, 吴爱勤. 奥氮平的药理学及临床应用[J]. *临床精神医学杂志*, 2001, 11(2): 114-117.
- Li HJ, Wu AQ. Pharmacology and clinical application of olanzapine [J]. *Journal of Clinical Psychiatry*, 2001, 11(2): 114-117.
- [21] 刘小蕾, 王志仁, 周晨辉, 等. 奥氮平引起体重增加的药理学机制研究进展[J]. *国际精神病学杂志*, 2015, 42(5): 65-68.
- Liu XL, Wang ZR, Zhou CH, et al. Research progress on pharmacological mechanism of weight gain caused by olanzapine [J]. *Journal of International Psychiatry*, 2015, 42(5): 65-68.
- [22] 冯巧巧, 纪红英, 宋元明, 等. 奥氮平口服膜在中国健康受试者中的生物等效性研究[J]. *中国临床药理学杂志*, 2023, 39(3): 415-419.
- Feng QQ, Ji HY, Song YM, et al. Bioequivalence study of olanzapine orally dissolved film in Chinese healthy subjects [J]. *The Chinese Journal of Clinical Pharmacology*, 2023, 39(3): 415-419.
- [23] Cho HW, Baek SH, Lee BJ, et al. Orodispersible polymer films with the poorly water-soluble drug, olanzapine: hot-melt pneumatic extrusion for single-process 3D printing [J]. *Pharmaceutics*, 2020, 12(8): 692.

(收稿日期:2024-04-16)

(本文编辑:陈霞)