

# 某三甲精神专科医院口服利培酮患者血药浓度监测结果分析

牛梦溪<sup>1,2,3,4</sup>, 庄红艳<sup>2</sup>, 仇琪<sup>1,4</sup>

1. 首都医科大学附属北京安贞医院药事部 (北京 100029)
2. 首都医科大学附属北京安定医院药事部 (北京 100088)
3. 首都医科大学附属北京安定医院国家精神心理疾病临床医学研究中心和精神疾病诊断与治疗北京市重点实验室 (北京 100069)
4. 首都医科大学药学院 (北京 100069)

**【摘要】**目的 分析某三甲精神专科医院口服使用利培酮患者的血药浓度监测现状, 探讨影响利培酮血药浓度的客观因素。**方法** 收集 2019 年 5—7 月某院口服利培酮制剂患者稳态血药浓度检测结果及其病例资料, 回顾性分析每日给药剂量、体重指数 (BMI)、年龄、性别、合并用药与血药浓度的关系, 以及不同人群的血药浓度相关数据。**结果** 共纳入 299 例次利培酮血药浓度结果数据, 62.88% 在治疗参考浓度范围 ( $20\sim 60\text{ ng}\cdot\text{mL}^{-1}$ ) 内。老年患者 ( $\geq 60$  岁) 中位值血药浓度和每日给药剂量均低于中青年患者 ( $P < 0.001$ ), 但代谢能力无明显差异, 且不受年龄和性别影响。低体重患者的给药剂量和血药浓度中位值与体重正常、超重和肥胖的患者组间差异无统计学意义, 而代谢物 / 母药比值高于体重正常、超重和肥胖的患者 ( $P < 0.001$ )。女性患者的每日给药剂量低于男性患者 ( $P=0.01$ ), 浓度 / 剂量比值高于男性患者 ( $P < 0.001$ ), 且浓度 / 剂量比值在老年组 ( $P=0.04$ ) 与非老年组 ( $P < 0.001$ ) 的男女患者比较的结果一致, 差异有统计学意义。合并丙戊酸治疗患者的代谢物 / 母药浓度比值高于利培酮单药治疗患者 ( $P=0.003$ )。血药浓度低于治疗参考浓度范围下限组合并用药中位值为 1, 高于上限组为 0, 两组差异有统计学意义 ( $P=0.023$ )。**结论** 患者年龄、给药剂量、性别、BMI 与合并用药会直接或间接影响患者的血药浓度。BMI 低于正常范围患者利培酮代谢过程可能存在抑制。女性患者、合并丙戊酸钠也可能影响利培酮的体内代谢。

**【关键词】** 利培酮; 9-羟基利培酮; 治疗药物监测; 影响因素

## Analysis of serum concentration monitoring results in patients with oral risperidone in a grade A psychological hospital

Meng-Xi NIU<sup>1,2,3,4</sup>, Hong-Yan ZHUANG<sup>2</sup>, Qi QIU<sup>1,4</sup>

1. Pharmaceutical Department, Beijing Anzhen Hospital, Capital Medical University, Beijing 100029, China

2. Pharmaceutical Department, Beijing Anding Hospital, Capital Medical University, Beijing 100088, China

3. The National Clinical Research Center for Mental Disorders & Beijing Key Laboratory of Mental Disorders, Beijing Anding Hospital, Capital Medical University, Beijing 100069, China

DOI: 10.19960/j.issn.1005-0698.202307001

基金项目: 首都卫生发展科研专项项目 (2020-1-2031); 北京市属医院科研培育计划 (PZ2020031)

通信作者: 仇琪, 博士, 主任药师, 硕士研究生导师, Email: qiuqi@anzhencp.com

<https://ywlxwb.whuznhmedj.com/>

4. College of Pharmacy, Capital Medical University, Beijing 100069, China

Corresponding author: Qi QIU, Email: qiuqi@anzhengcp.com

**【Abstract】Objective** To analyze the current status of blood concentration monitoring in patients using risperidone orally in a grade A psychological hospital, and to explore the objective factors affecting the blood concentration of risperidone. **Methods** All the results of risperidone serum concentration with oral administration and related patient information and case data in the hospital from May, 2019 to July, 2019 were collected. Retrospective analysis was used to explore the relationship between daily dose administered, body mass index (BMI), age, gender, combined medications and blood concentration, and data related to blood concentration in different populations. **Results** Pharmacokinetic data from 299 inpatients met inclusion criteria, with 62.88% demonstrating risperidone concentrations within the therapeutic reference concentration range (20-60 ng·mL<sup>-1</sup>). The median value of risperidone concentrations and doses were lower in geriatric (≥60 years) versus young and middle-aged patients (both  $P<0.01$ ), though no differences in metabolizing capacity were observed by age or sex. The administered dose and median blood concentration in low body weight patients showed no statistically significant difference compared to patients with normal, overweight and obese body weight, while the metabolite/parent drug ratio was higher than that of patients with normal, overweight and obese body weight ( $P<0.001$ ). The daily dosage of female patients was lower than that of male patients ( $P=0.01$ ). The concentration/dosage ratio of female patients was higher than that of male patients ( $P<0.001$ ). The concentration/dosage ratio was consistent with the results comparing male and female patients in both elderly ( $P=0.04$ ) and non-elderly ( $P<0.001$ ) groups, with the difference being statistically significant. The metabolite/parent drug ratio of patients combined valproate therapy was higher than that of patients treated with risperidone alone ( $P=0.003$ ). The median value of combined medications was 1 in the group with blood concentration below the lower limit of the therapeutic range, and was 0 in the group above the upper limit, with statistically significant difference ( $P=0.023$ ). **Conclusion** Age, dose, gender, BMI and combination of medications can directly or indirectly affect the MPR of patients. Patients with a BMI below the normal range may inhibit the metabolic process of risperidone. The physiological differences in female patients and the combination of sodium valproate may also affect the metabolism of risperidone in the body.

**【Keywords】** Risperidone; 9-hydroxyrisperidone; Therapeutic drug monitoring; Influencing factors

精神分裂症是一种慢性、致残性、需要长期治疗的疾病<sup>[1]</sup>。中国的精神分裂症年龄标准化发病率高于世界其他国家的平均水平，意味着更重的疾病负担和更多的医疗投入<sup>[2-3]</sup>。利培酮作为治疗精神分裂症的一线药物，其口服剂型治疗费用相对较低，已被临床广泛应用<sup>[4]</sup>。利培酮在体内经过CYP2D6酶代谢为具有相似药效学特性的9-羟基利培酮，在体内两者的总和被定义为“活性部分”（以利培酮血药浓度指代活性部分在体内的总浓度）<sup>[5-6]</sup>。由德国、意大利、瑞士等国的医学

专家组成的神经精神药理学与药物精神病学协会（Arbeitsgemeinschaft für Neuropsychopharmakologie und Pharmakopsychiatrie, AGNP），下设的治疗药物监测（therapeutic drug monitoring, TDM）学组建议医生对服用利培酮的患者进行TDM，当利培酮用于治疗精神分裂症时，稳态血清谷浓度治疗参考范围为20~60 ng·mL<sup>-1</sup>，低于或高于治疗参考浓度范围则视为异常浓度结果<sup>[7]</sup>。对利培酮进行TDM可以根据血药浓度结果优化治疗方案，有助于提高疗效及降低治疗费用<sup>[8]</sup>。利培酮

的 TDM 个体差异较大,除遗传学因素外,合并用药、年龄、性别都可能影响到利培酮的体内代谢,从而导致患者相同的给药剂量下呈现不同的血药浓度,甚至影响有效性和耐受性<sup>[9-10]</sup>。本研究回顾性收集 2019 年 5-7 月首都医科大学附属北京安定医院内所有进行利培酮血药浓度检测的口服该药患者的血药浓度结果,初步探讨血药浓度影响因素,并分析不同患者群体血药浓度和药物代谢能力的差异,使用衍生指标浓度/剂量比值(concentration dose ratios, C/D)作为调整-剂量浓度以排除剂量对浓度的影响,通过代谢物/母药浓度比值(metabolite to parent compound ratios, MPR)作为代谢能力的间接指标,为保证利培酮临床使用的安全性、有效性和 TDM 实施的合理性提供参考。

## 1 资料与方法

### 1.1 研究对象

本研究已通过首都医科大学附属北京安定医院伦理委员会审批[批件号:(2022)科研第(171)号],并批准患者知情同意豁免。采用回顾性研究方法,收集 2019 年 5-7 月在我院进行利培酮血药浓度检测的全部患者信息,通过 ELIMS-常规检验子系统导出血药浓度检测结果与患者个人识别号,基于电子病历系统查询患者的性别、年龄、民族、身高、体重、体重指数(BMI),利培酮的药品剂型、给药剂量、给药时间,以及采血时间、主要诊断及出院转归等信息。

病例纳入标准:①住院患者;②采血时已使用利培酮口服制剂,且固定服药剂量 $\geq 5$  d。排除标准:①门诊患者或日间病房患者;②在样本采集前 1 个月内合并使用利培酮或帕利哌酮长效注射剂的患者;③血药浓度采样时间前使用影响 CYP2D6 酶代谢活性的药物(氟西汀、度洛西汀、帕罗西汀)。

### 1.2 检测方法及 TDM 结果的选取方法

本研究采用超高效液相色谱串联质谱法检测血液样本中利培酮的浓度<sup>[11]</sup>,使用 Waters Acquity UPLC-TQD 型液质联用仪(美国沃特世公司),实验室检测定量下限为  $2.5 \text{ ng} \cdot \text{mL}^{-1}$ 。采血时间为每日早晨患者服药前。根据 AGNP 指南<sup>[7]</sup>及《中国精神科治疗药物监测临床应用专家共识》<sup>[8]</sup>建议,利培酮警戒浓度为  $120 \text{ ng} \cdot \text{mL}^{-1}$ ,正常 C/D 值范围为  $3.54 \sim 7.24 \text{ ng} \cdot \text{mL}^{-1} \cdot \text{mg}^{-1}$ ,正常 MPR 范围为  $3.6 \sim 22.7$ 。

本研究纳入病例均为住院患者,药品发放形式为通过自动摆药机单剂量分包,由护士确定患者服下并进行吞咽情况检查。对于服药不配合的患者,采用口服液给药,因此给药剂量受患者依从性影响较小,医嘱给药剂量等同实际服药剂量。患者在研究期内可有数次血药浓度结果,为避免重复测量值间的自相关影响研究结果,每位患者仅选取 1 次血药浓度结果纳入研究分析。为降低研究者选择偏倚,以及患者入院前用药对在院期间血药浓度的未知影响,选取每名患者研究期内的末次给药方案所对应的血药浓度结果。

### 1.3 统计学分析

采用 SPSS 20.0 软件进行统计分析。服从正态分布的连续变量以  $(\bar{x} \pm s)$  表示,两组比较采用独立样本  $t$  检验;不服从正态分布的连续变量以  $M(P_{25}, P_{75})$  表示,多组比较采用 Kruskal-Wallis  $H$  检验,多重比较采用  $t$  检验法。使用四分位距(IQR)体现个体间变异, $P < 0.05$  为差异有统计学意义。对利培酮血药浓度影响因素采用线性回归分析方法,影响因素作为协变量纳入回归方程。

## 2 结果

### 2.1 患者一般临床资料及血药浓度分布情况

本研究共纳入 299 例患者,其中男性 150 例,女性 149 例;年龄 12~92 岁,平均年龄  $(41.20 \pm 15.30)$  岁;患者中汉族 291 例,满族 3 例,蒙古族 2 例,回族 2 例,黎族 1 例。277 例患者可获得完整的身高和体重信息,因此分析 BMI 与血药浓度关系时将使用 277 例次结果数据,其余使用 299 例次结果数据。

按《疾病和有关健康问题的国际统计分类:第十次修订本(ICD-10)》疾病分类规则,患者主要诊断为 F20 精神分裂症(57.90%)及 F31 双相情感障碍(20.70%),具体疾病诊断分布情况如图 1 所示。

299 例次利培酮血药浓度的个体间变异较大(IQR  $27.7 \sim 59.8 \text{ ng} \cdot \text{mL}^{-1}$ ),具体分布情况见表 1。188 例次(62.88%)的利培酮血药浓度值在参考浓度范围内,111 例次(37.12%)不在治疗参考浓度范围内(12.37% 低于下限值,24.75% 高于上限值),平均血药浓度为  $(46.35 \pm 24.96) \text{ ng} \cdot \text{mL}^{-1}$ ,平均 C/D 值为  $(10.66 \pm 5.05) \text{ ng} \cdot \text{mL}^{-1} \cdot \text{mg}^{-1}$ ,MPR 的中位数为 5.60 (IQR  $2.08 \sim 10.52$ )。

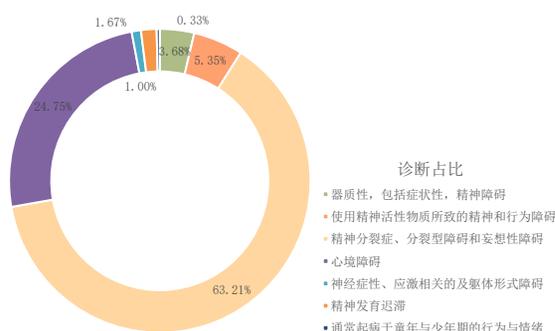


图1 患者诊断分布情况

Figure 1. Distribution of patient diagnoses

## 2.2 血药浓度与性别、年龄、BMI的关系

### 2.2.1 年龄对利培酮血药浓度的影响

不同年龄组患者利培酮血药浓度水平和每日给药剂量差异存在统计学意义 ( $P < 0.05$ ), 而C/D值与MPR的差异无统计学意义 ( $P > 0.05$ )。见表2。多重比较发现,  $\geq 60$ 岁组与其他各组间给药剂量间差异均有统计学意义 ( $P < 0.05$ ), 与40~59岁组和18~39岁组的平均血药浓度差异有统计学意义 ( $P < 0.01$ )。

### 2.2.2 BMI对利培酮血药浓度的影响

本次纳入数据可获得完整体重和身高信息血药浓度结果共277例次, BMI范围15.56~45.64  $\text{kg} \cdot \text{m}^{-2}$ , 均值为  $(25.12 \pm 5.30) \text{kg} \cdot \text{m}^{-2}$ 。根据世界卫生组织对营养状态的分类方法<sup>[12]</sup>, 按患者BMI进行分组, 将患者分为低体重 ( $< 18.5 \text{kg} \cdot \text{m}^{-2}$ )、正常 ( $18.5 \sim 23.9 \text{kg} \cdot \text{m}^{-2}$ )、偏重 ( $24.0 \sim 27.9 \text{kg} \cdot \text{m}^{-2}$ )及肥胖 ( $\geq 28 \text{kg} \cdot \text{m}^{-2}$ )组, 发现4组患者MPR的中位值差异有统计学意义 ( $P < 0.01$ )。具体见表2。多重比较结果显示, 低体重组患者的MPR的中位值高于其他3组, 差异有统计学意义 ( $P < 0.05$ )。

表1 患者利培酮血药浓度分布情况 [ $M(P_{25}, P_{75})$ ]Table 1. Concentration range distribution of risperidone serum concentration [ $M(P_{25}, P_{75})$ ]

血药浓度范围 ( $\text{ng} \cdot \text{mL}^{-1}$ )	例数	构成比 (%)	给药剂量 (mg)	C/D值 ( $\text{ng} \cdot \text{mL}^{-1} \cdot \text{mg}^{-1}$ )	MPR	合并用药数
0~	37	12.37	2.00 (1.50, 3.00)	6.95 (4.72, 8.60)	9.40 (2.09, 16.40)	1
20~	52	17.39	3.00 (2.00, 4.00)	7.61 (5.66, 9.96)	6.08 (2.46, 22.50)	1
30~	48	16.05	2.00 (4.00, 6.00)	7.90 (6.41, 9.37)	7.55 (3.25, 10.74)	1
40~	47	15.72	5.00 (3.00, 7.00)	9.98 (8.25, 13.77)	3.14 (1.95, 8.76)	0
50~60	41	13.71	5.00 (4.00, 6.00)	10.12 (9.14, 12.81)	5.59 (18.5, 9.14)	0
>60~	57	19.06	6.00 (5.00, 7.00)	12.48 (10.70, 15.88)	4.88 (1.92, 10.65)	0
90~	14	4.68	6.00 (5.00, 6.26)	16.37 (14.88, 18.27)	5.93 (1.21, 10.19)	0
$\geq 120$	3	1.00	6.00 (5.00, 8.00)	23.91 (15.61, 26.84)	5.83 (0.65, 8.01)	0

### 2.2.3 性别、年龄对利培酮血药浓度的共同影响

相比女性患者, 男性患者利培酮给药剂量高、C/D值低, 差异有统计学意义 ( $P < 0.01$ ), 两组血药浓度和MPR的差异均无统计学意义 ( $P > 0.05$ )。

将老年患者 ( $\geq 60$ 岁)和成人患者 (18~59岁)分为男性和女性组, 其中老年男性组的C/D值低于老年女性组, 差异有统计学意义 ( $P < 0.05$ ), 而其余3项指标的组间差异无统计学意义 ( $P > 0.05$ )。非老年组患者中, 男性患者给药剂量高于女性患者 ( $P < 0.01$ ), C/D值低于女性患者 ( $P < 0.01$ ), 差异均有统计学意义。在同一性别中, 非老年男性患者给药剂量与血药浓度的中位值均高于老年男性 ( $P < 0.05$ ), 非老年女性患者给药剂量高于老年女性 ( $P < 0.01$ ), 组间差异有统计学意义。见表2。

### 2.2.4 合并用药对利培酮血药浓度的影响

统计采血前5个半衰期内利培酮合并用药情况, 156例患者合并用药数 $\geq 2$ 种, 或该联合用药方案少于10例次, 因此未纳入分析。剩余143例患者合并用药数 $\leq 1$ 种, 其中利培酮单药治疗与合并奥氮平、氯氮平、丙戊酸钠、碳酸锂治疗, 5种治疗方案患者的给药剂量、血药浓度和MPR差异均有统计学意义 ( $P < 0.01$ ), 而C/D值差异无统计学意义 ( $P > 0.05$ )。多重比较的结果显示, 单药治疗组与联用氯氮平组的给药剂量和血药浓度的中位值差异有统计学意义 ( $P < 0.01$ ), 与联用丙戊酸钠的患者MPR差异有统计学意义 ( $P < 0.01$ )。其余亚组间血药浓度差异无统计学意义 ( $P > 0.05$ )。具体见表3。

表2 性别、年龄、BMI对利培酮血药浓度的影响 [M ( P<sub>25</sub>, P<sub>75</sub> ) ]

Table 2. Effects of gender, age, BMI on serum concentration of risperidone [M(P<sub>25</sub>, P<sub>75</sub>)]

影响因素	组别	例数	给药剂量 (mg)	血药浓度 (ng · mL <sup>-1</sup> )	C/D值 (ng · mL <sup>-1</sup> · mg <sup>-1</sup> )	MPR	
年龄 (岁)	0~	9	5.00 (3.50, 6.50) <sup>d</sup>	40.50 (28.70, 62.00)	9.93 (7.24, 11.66)	6.64 (3.93, 16.89)	
	18~	148	5.00 (4.00, 6.00) <sup>ef</sup>	45.45 (31.45, 65.23) <sup>e</sup>	9.42 (7.38, 12.57)	5.91 (1.93, 10.68)	
	40~	106	4.00 (3.00, 6.00) <sup>e</sup>	41.85 (27.63, 60.08) <sup>e</sup>	9.71 (7.51, 13.17)	5.49 (2.39, 10.16)	
	≥60	36	3.00 (2.00, 4.75)	32.00 (20.60, 48.95)	10.04 (9.00, 13.26)	3.93 (1.79, 9.16)	
	<i>H</i>		27.842	9.641	2.363	3.012	
	<i>P</i>		<0.001	0.022	0.500	0.390	
BMI (kg · m <sup>-2</sup> ) <sup>a</sup>	低体重	16	5.00 (2.00, 6.00)	33.95 (26.80, 70.96)	7.04 (5.51, 11.83)	11.27 (7.39, 26.80)	
	正常	114	4.00 (3.75, 6.00)	40.05 (25.70, 56.43)	9.22 (7.42, 11.98)	5.18 (1.91, 9.95) <sup>h</sup>	
	偏重	84	4.00 (3.00, 6.00)	44.35 (29.82, 63.75)	10.02 (7.88, 14.19)	4.67 (2.09, 10.52) <sup>h</sup>	
	肥胖	63	5.00 (3.50, 6.00)	48.60 (29.80, 64.00)	9.83 (7.70, 12.19)	6.43 (2.16, 11.08) <sup>g</sup>	
	<i>H</i>		2.373	3.768	6.056	13.472	
	<i>P</i>		0.525	0.288	0.109	0.004	
性别	男性	150	5.00 (4.00, 6.00)	43.95 ± 25.86 <sup>e</sup>	8.84 (6.44, 11.56)	5.14 (1.78, 11.09)	
	女性	149	4.00 (3.00, 5.00)	42.00 ± 32.95 <sup>e</sup>	10.30 (8.16, 14.17)	5.81 (2.61, 19.90)	
	<i>Z/t</i>		10.849	-0.764 <sup>b</sup>	17.450	0.662	
	<i>P</i>		0.001	0.445	<0.001	0.416	
年龄*性别	老年	男性	18	3.00 (1.87, 5.00)	32.73 ± 19.53 <sup>e</sup>	9.78 (6.67, 10.67)	3.41 (1.38, 10.28)
		女性	18	3.00 (2.00, 3.25)	37.89 ± 15.24 <sup>e</sup>	10.60 (9.66, 14.72)	4.66 (2.05, 9.11)
	<i>Z/t</i>		0.369	-0.884 <sup>b</sup>	4.230	0.441	
	<i>P</i>		0.544	0.383	0.040	0.506	
	非老年	男性	132	5.00 (4.00, 6.00) <sup>ik</sup>	45.15 (26.63, 60.63) <sup>i</sup>	8.73 (6.41, 11.63) <sup>k</sup>	5.86 (1.93, 11.12)
		女性	131	4.00 (3.00, 6.00) <sup>j</sup>	42.10 (29.8, 64.20)	10.18 (8.00, 14.15)	5.83 (2.75, 10.44)
<i>Z</i>		11.355	0.435	13.629	0.400		
<i>P</i>		0.001	0.509	<0.001	0.527		

注：<sup>a</sup>在所收集数据中，共277例次结果可获得患者完整的体重及身高信息；<sup>b</sup>统计检验值为*t*值；<sup>c</sup>数据符合正态分布，使用 $\bar{x} \pm s$ 表示；与≥60岁组比较，<sup>d</sup>*P*<0.05，<sup>e</sup>*P*<0.01；与40~59岁组比较，<sup>f</sup>*P*<0.01；与低体重组比较，<sup>g</sup>*P*<0.05，<sup>h</sup>*P*<0.01；与老年男性组比较，<sup>i</sup>*P*<0.05；与老年女性组比较，<sup>j</sup>*P*<0.01；与非老年女性组比较，<sup>k</sup>*P*<0.01

表3 合并用药对利培酮血药浓度的影响[M ( P<sub>25</sub>, P<sub>75</sub> ) ]

Table 3. Drug combination on serum concentration of risperidone [M(P<sub>25</sub>, P<sub>75</sub>)]

治疗方案	例数	给药剂量 (mg)	血药浓度 (ng · mL <sup>-1</sup> )	C/D值 (ng · mL <sup>-1</sup> · mg <sup>-1</sup> )	MPR
利培酮+奥氮平	12	4.0 (3.0, 4.0)	36.85 (22.85, 46.72)	9.28 (5.98, 10.71)	6.69 (2.64, 15.22)
利培酮+丙戊酸钠	32	4.0 (3.0, 5.0)	33.30 (27.15, 46.78)	7.87 (6.68, 12.06)	7.87 (3.37, 14.83) <sup>a</sup>
利培酮+碳酸锂	10	4.5 (3.0, 5.3)	45.50 (37.73, 52.40)	9.73 (8.57, 11.31)	4.82 (2.84, 7.84)
利培酮+氯氮平	15	6.0 (4.0, 6.0) <sup>a</sup>	78.00 (30.30, 84.70) <sup>a</sup>	12.68 (8.58, 15.15)	2.58 (1.55, 12.00)
利培酮单药治疗	74	5.0 (4.0, 6.0)	32.30 (23.98, 51.58)	9.47 (7.67, 13.15)	3.34 (1.81, 7.02)
<i>H</i>		25.940	27.901	6.784	17.201
<i>P</i>		<0.001	<0.001	0.341	0.009

注：与单药治疗比较，<sup>a</sup>*P*<0.01

### 2.3 血药浓度结果与年龄、给药剂量、C/D值和MPR的关系

将稳态血药浓度结果分为正常结果组(20~60 ng·mL<sup>-1</sup>)、高于上限组(>60 ng·mL<sup>-1</sup>)和低于下限组(<20 ng·mL<sup>-1</sup>)，3组患者MPR的中位值差异无统计学意义( $P > 0.05$ )，合并用药数量组间差异无统计学意义( $P=0.05$ )，具体见表4。

表4 血药浓度结果与年龄、给药剂量、C/D值和MPR的关系[M(P<sub>25</sub>, P<sub>75</sub>)]

Table 4. The association between serum concentration with age, dose and MPR [M(P<sub>25</sub>, P<sub>75</sub>)]

血药浓度分组	例数	年龄(岁)	给药剂量(mg)	MPR	C/D值 (ng·mL <sup>-1</sup> ·mg <sup>-1</sup> )	合并用药数
正常结果	188	39(30, 54) <sup>ac</sup>	4.0(3.0, 6.0) <sup>bd</sup>	5.68(2.10, 10.26)	9.10(7.35, 10.98) <sup>bd</sup>	1
高于上限	74	34(28.75, 47.25) <sup>b</sup>	6.0(5.0, 6.0) <sup>b</sup>	4.99(1.68, 10.33)	13.79(11.18, 17.03) <sup>b</sup>	0
低于下限	37	46(35, 59)	2.0(1.5, 3.0)	9.40(2.09, 16.4)	6.95(4.73, 8.60)	1
<i>H</i>		11.765	93.903	2.856	93.933	6.009
<i>P</i>		0.03	<0.001	0.24	<0.001	0.05

注：与低于下限组比较，<sup>a</sup> $P < 0.05$ ，<sup>b</sup> $P < 0.01$ ；与高于上限组，<sup>c</sup> $P < 0.05$ ，<sup>d</sup> $P < 0.01$

### 2.4 利培酮血药浓度影响因素的线性回归分析

使用简单线性回归分析给药剂量与利培酮血药浓度，两者存在正相关。给药剂量解释了血药浓度变异性的37.0%。回归方程： $C_{\text{risperidone}} = 8.675 + 8.365 \times \text{Dose}$  ( $R^2 = 0.370$ )。

同时探讨了给药剂量、性别、年龄、BMI、合并用药数量对利培酮血药浓度的影响，将5个重要因素进行多重线性回归分析，共计277例患

者血药浓度数据。最终容差均>0.2，VIF均<10，除性别为二元分类变量外，其余影响因素成对之间的Pearson相关系数均小于0.7，因此不存在共线性问题。给药剂量、性别、BMI的偏回归系数具有统计学意义( $P < 0.05$ )，可纳入回归模型值，见表5。构建回归方程为： $C_{\text{risperidone}} = 8.989 + 0.732 \times \text{Dose} + 8.828 \times \text{Gender} - 0.083 \times \text{Age}$  ( $F = 38.467$ ， $P < 0.001$ ， $R^2 = 0.415$ )。

表5 利培酮血药浓度影响因素的多重线性回归分析

Table 5. Multiple linear regression analysis about influence factors of serum concentration of risperidone

模型	非标准化系数		$\beta$	<i>t</i>	<i>P</i>
	B	标准误差			
(常量)	-12.301	8.989		-1.368	0.172
给药剂量	8.493	0.732	0.604	11.607	<0.001
性别	8.828	2.417	0.175	3.653	<0.001
年龄	-0.083	0.086	-0.048	-0.962	0.337
BMI	0.480	0.226	0.100	2.122	0.035
合并用药	-2.312	1.621	-0.070	-1.426	0.155

## 3 讨论

本研究中，利培酮稳态浓度在治疗参考范围内的比例为62.88%，略低于其他相似研究结果<sup>[13-14]</sup>，原因可能与不同医疗机构间医生用药习惯差异有关。按《疾病和有关健康问题的国际统

计分类：第十次修订本(ICD-10)》中的疾病编码，本研究中57.90%患者血药浓度的主要诊断为F20精神分裂症，其他主要诊断为双相情感障碍、抑郁症等。根据AGNP的意见，利培酮的治疗参考浓度范围是作为治疗主要适应证时的推荐范围<sup>[7]</sup>。因此当利培酮治疗非精神分裂症疾病时，该参考

浓度范围的临床价值有待商榷,但不论用药目的,超出该范围上限均意味着不良反应的风险升高<sup>[7]</sup>,因此出于安全性目的进行血药浓度监测仍有临床意义。

利培酮经 CYP2D6 酶代谢为具有药理活性的 9-羟基利培酮,后者主要经肾脏排泄<sup>[15]</sup>。CYP2D6 酶的代谢能力可能随年龄增长而降低,但既往研究关于年龄对 CYP2D6 酶活性的影响存在争议<sup>[16-17]</sup>。与既往其他研究所得出的老年患者利培酮血药浓度更高的结果<sup>[18]</sup>相悖,本次研究发现老年患者利培酮血药浓度和给药剂量中位值明显低于中青年群体,推测原因为本研究中老年患者血药浓度与给药剂量具有相关性,而本研究与 Kneller 等<sup>[19]</sup>研究建立的预测模型也验证了老年住院患者利培酮剂量和血药浓度中位值的相关性。当使用 C/D 值排除给药剂量对血药浓度的混杂影响后,发现不同年龄层的 C/D 值和 MPR 的差异无统计学意义。为排除性别与年龄的交互作用,将男性与女性患者分为非老年组(0~59 岁)与老年组( $\geq 60$  岁),同一性别的老年组与非老年组比较结果与未按性别分组的结果一致。因此本研究并不支持老年患者代谢能力较成人患者降低。但本研究纳入老年患者样本量较小,因此无法进一步分析在相同给药剂量下非老年与老年患者血药浓度的差异。

肥胖可影响抗精神病药的生物利用度,以及在体内的分布和消除过程<sup>[20-21]</sup>。本研究中不同 BMI 组间给药剂量无差异性,提示医生未因 BMI 而调整利培酮给药剂量。低体重组患者 MPR 高于正常、偏重和肥胖患者,提示 BMI 较低患者对利培酮代谢能力可能高于正常及肥胖患者,因此利培酮转化为 9-羟基利培酮过程受到抑制,与 Paulzen 等<sup>[22]</sup>在低体重组发现 9-羟基利培酮浓度更低的研究结果一致。这一现象或许和 P-糖蛋白在不同 BMI 患者的表达差异有关,因为 P-糖蛋白在参与利培酮转运过程同时也参与体脂代谢<sup>[23]</sup>。本研究尚无法解释 BMI 与利培酮浓度的直接关系,但提示正常与超重患者可能并不需要根据 BMI 来调整给药剂量以达到目标血药浓度。

性别是影响利培酮血药浓度的重要因素,其作用机制包括但不限于药动学差异及内分泌水平对药物代谢的影响<sup>[24]</sup>。女性患者胃和结肠排空能力较男性降低,因而使药物吸收增加<sup>[25]</sup>。女性患

者的性激素水平波动和体脂率也可能影响利培酮的体内药动学表现<sup>[26]</sup>。本研究结果显示,无论是全年龄段,还是老年( $\geq 60$  岁)与非老年(0~59 岁)患者中,男性 C/D 值均低于女性患者,提示在相同给药剂量下,男性患者的血药浓度可能低于女性患者。本研究全年龄人群中女性与男性的 C/D 值差异与周谢海等<sup>[13]</sup>的研究结果相似,但同年龄段男女患者的 MPR 差异均无统计学意义,因此尚不能支持女性患者与男性患者代谢能力存在差异,但性别对血药浓度的影响仍可能体现在药物的吸收、分布和排泄过程上<sup>[26]</sup>。因此研究结果提示临床使用利培酮治疗女性患者时应考虑在 TDM 下减少给药剂量以提高用药安全性。

患者在利培酮治疗时常联用另一种抗精神病药或心境稳定剂<sup>[27]</sup>,合并用药可能影响利培酮体内的药代动力学过程。Liu 等<sup>[28]</sup>的一项体外实验中发现氯氮平会抑制大鼠和人肝脏微粒体酶,因此可能抑制利培酮转化为 9-羟基利培酮的过程,从而使利培酮整体血药浓度升高。本研究发现合并氯氮平治疗组患者的 C/D 值与利培酮单药治疗组间无差异性,无法支持氯氮平影响利培酮代谢的结论。而合并氯氮平组患者血药浓度的中位值高于单药组,可能与给药剂量高有关。合并丙戊酸钠组患者与单药治疗组的 C/D 值差异无统计学意义,与 Schoretsanitis 等<sup>[9]</sup>研究结果一致,但 MPR 高于单药治疗组,因此丙戊酸钠对利培酮代谢的影响还有待进一步研究证实。

总体而言,影响该院利培酮 TDM 结果的因素包括但不限于患者年龄、性别、给药剂量、BMI 与合并用药,其中给药剂量对血药浓度中位值的影响较大。在 BMI 正常或大于正常值的患者中,利培酮的代谢并不随 BMI 的升高而产生变化。女性患者在相同给药剂量下,血药浓度低于男性患者,可能与女性患者生理结构的差异有关。合并用药中丙戊酸钠可能对利培酮的血药浓度产生影响。然而,本研究也存在一定局限性,纳入老年患者样本量较小,因此无法进一步分析在相同给药剂量下非老年与老年患者的血药浓度的差异。并且由于患者代谢能力和 CYP2D6 基因多态性的分布可能存在地域差异<sup>[29]</sup>,本研究机构设立于中国北部地区,因此本研究结果并不能代表中国其他地区患者利培酮 TDM 分布情况。需扩大样本量并对患者亚组进行更加深入的研究和探讨。

## 参考文献

- 1 邵岩, 姚贵忠. 精神分裂症的康复与长期治疗 [J]. 中华精神科杂志, 2018, 51(1): 71-72. [Shao Y, Yao GZ. Recovery and long-term treatment of schizophrenia[J]. Chinese Journal of Psychiatry, 2018, 51(1): 71-72.] DOI: 10.3760/cma.j.issn.1006-7884.2018.01.019.
- 2 Charlson FJ, Ferrari AJ, Santomauro DF, et al. Global epidemiology and burden of schizophrenia: findings from the global burden of disease study 2016[J]. Schizophr Bull, 2018, 44(6): 1195-1203. DOI: 10.1093/schbul/sby058.
- 3 Zhong Q, Tan Y, Chen W, et al. Disease burden of schizophrenia patients visiting a Chinese regional mental health centre[J]. J Comp Eff Res, 2020, 9(7): 469-481. DOI: 10.2217/ceer-2019-0129.
- 4 Nicotra EF, Lecca D, Casu G, et al. Lights and shadows of schizophrenia therapy research: lessons from oral risperidone and olanzapine[J]. J Psychopharmacol, 2020, 34(5): 574-579. DOI: 10.1177/0269881119900980.
- 5 Carrascal-Laso L, Isidoro-Garcia M, Ramos-Gallego I, et al. Review: influence of the *CYP450* genetic variation on the treatment of psychotic disorders[J]. J Clin Med, 2021, 10(18): 4275. DOI: 10.3390/jcm10184275.
- 6 Vandenberghe F, Najjar-Giroud A, Holzer L, et al. Second-generation antipsychotics in adolescent psychiatric patients: metabolic effects and impact of an early weight change to predict longer term weight gain[J]. J Child Adolesc Psychopharmacol, 2018, 28(4): 258-265. DOI: 10.1089/cap.2017.0038.
- 7 Hiemke C, Bergemann N, Clement HW, et al. Consensus guidelines for therapeutic drug monitoring in neuropsychopharmacology: update 2017[J]. Pharmacopsychiatry, 2018, 51(1-02): e1. DOI: 10.1055/s-0037-1600991.
- 8 中国药理学治疗药物监测研究专业委员会, 中国医师协会精神科医师分会, 中国药理学药源性疾病学委员会, 等. 中国精神科治疗药物监测临床应用专家共识 (2022 年版) [J]. 神经疾病与精神卫生, 2022, 22(8): 601-608. DOI: 10.3969/j.issn.1009-6574.2022.08.013.
- 9 Schoretsanitis G, Haen E, Gründer G, et al. Pharmacokinetic drug-drug interactions of mood stabilizers and risperidone in patients under combined treatment[J]. J Clin Psychopharmacol, 2016, 36(6): 554-561. DOI: 10.1097/JCP.0000000000000601.
- 10 Castberg I, Westin AA, Skogvoll E, et al. Effects of age and gender on the serum levels of clozapine, olanzapine, risperidone, and quetiapine[J]. Acta Psychiatr Scand, 2017, 136(5): 455-464. DOI: 10.1111/acps.12794.
- 11 丰丽苑, 杨博涵, 王雪芹, 等. UPLC-MS/MS 法测定人血浆中奥氮平、利培酮和帕潘立酮的浓度 [J]. 中国药房, 2017, 28(8): 1045-1048. [Feng LC, Yang BH, Wang XQ, et al. Simultaneous determination of olanzapine, risperidone and paliperidone in human plasma by UPLC-MS/MS[J]. China Pharmacy, 2017, 28(8): 1045-1048.] DOI: 10.6039/j.issn.1001-0408.2017.08.10.
- 12 The World Health Organization. A healthy lifestyle—WHO recommendations 2010[EB/OL]. (2022-07-15) [2022-08-01]. <https://www.who.int/europe/news-room/fact-sheets/item/a-healthy-lifestyle---who-recommendations>.
- 13 周谢海, 夏清荣, 单锋, 等. 某三甲精神病院利培酮血药浓度监测现状及影响因素分析 [J]. 中国医院药学杂志, 2021, 41(23): 2474-2477, 2499. [Zhou XH, Xia QR, Shan F, et al. Serum concentration monitoring and influential factors analysis of risperidone in a grade A psychological hospital[J]. Chinese Journal of Hospital Pharmacy, 2021, 41(23): 2474-2477, 2499.] DOI: 10.13286/j.1001-5213.2021.23.16.
- 14 陈春武, 栾燕, 王曾晖, 等. 3 种常见抗精神分裂药物的血药浓度分析 [J]. 中国药物应用与监测, 2020, 17(6): 360-363. [Chen CW, Luan Y, Wang ZH, et al. Analysis on blood concentration of three common antipsychotic drugs[J]. Chinese Journal of Drug Application and Monitoring, 2020, 17(6): 360-363.] DOI: 10.3969/j.issn.1672-8157.2020.06.002.
- 15 卢浩扬, 江晓佳, 尚德为, 等. 利培酮在精神分裂症患者中的血清药物浓度 / 剂量比影响因素研究 [J]. 中国临床药理学杂志, 2018, 34(2): 117-119. [Lu HY, Jiang XJ, Shang DW, et al. Influential factors of serum concentration/dosage ratio for schizophrenia patients after oral administration of risperidone[J]. Chinese Journal of Clinical Pharmacology, 2018, 34(2): 117-119.] DOI: 10.13699/j.cnki.1001-6821.2018.02.007.
- 16 Zanger UM, Schwab M. Cytochrome P450 enzymes in drug metabolism: regulation of gene expression, enzyme activities, and impact of genetic variation[J]. Pharmacol Ther, 2013, 138(1): 103-141. DOI: 10.1016/j.pharmthera.2012.12.007.

- 17 Park PW, Seo YH, Ahn JY, et al. Effects of age and gender on the cytochrome P450 2D6 activity in a Korean population[J]. *J Clin Pharm Ther*, 2021, 46(6): 1659–1664. DOI: 10.1111/jcpt.13507.
- 18 Trenaman SC, Bowles SK, Andrew MK, et al. The role of sex, age and genetic polymorphisms of CYP enzymes on the pharmacokinetics of anticholinergic drugs[J]. *Pharmacol Res Perspect*, 2021, 9(3): e00775. DOI: 10.1002/prp2.775.
- 19 Kneller LA, Hempel G. Modelling age-related changes in the pharmacokinetics of risperidone and 9-hydroxyrisperidone in different *CYP2D6* phenotypes using a physiologically based pharmacokinetic approach[J]. *Pharm Res*, 2020, 37(6): 110. DOI: 10.1007/s11095-020-02843-7.
- 20 Rojo LE, Gaspar PA, Silva H, et al. Metabolic syndrome and obesity among users of second generation antipsychotics: a global challenge for modern psychopharmacology[J]. *Pharmacol Res*, 2015, 101: 74–85. DOI: 10.1016/j.phrs.2015.07.022.
- 21 Hanley MJ, Abernethy DR, Greenblatt DJ. Effect of obesity on the pharmacokinetics of drugs in humans[J]. *Clin Pharmacokinet*, 2010, 49(2): 71–87. DOI: 10.2165/11318100-000000000-00000.
- 22 Paulzen M, Haen E, Stegmann B, et al. Body mass index (BMI) but not body weight is associated with changes in the metabolism of risperidone: a pharmacokinetics-based hypothesis[J]. *Psychoneuroendocrinology*, 2016, 73: 9–15. DOI: 10.1016/j.psyneuen.2016.07.009.
- 23 Foucaud-Vignault M, Soayfane Z, Ménez C, et al. P-glycoprotein dysfunction contributes to hepatic steatosis and obesity in mice[J]. *PLoS One*, 2011, 6(9): e23614. DOI: 10.1371/journal.pone.0023614.
- 24 Bergiannaki JD, Kostaras P. Pharmacokinetic and pharmacodynamic effects of psychotropic medications: differences between sexes[J]. *Psychiatriki*, 2016, 27(2): 118–126. DOI: 10.22365/jpsych.2016.272.118.
- 25 Islam MM, Iqbal U, Walther BA, et al. Gender-based personalized pharmacotherapy: a systematic review[J]. *Arch Gynecol Obstet*, 2017, 295(6): 1305–1317. DOI: 10.1007/s00404-017-4363-3.
- 26 Trenaman SC, Bowles SK, Andrew MK, et al. The role of sex, age and genetic polymorphisms of CYP enzymes on the pharmacokinetics of anticholinergic drugs[J]. *Pharmacol Res Perspect*, 2021, 9(3): e00775. DOI: 10.1002/prp2.775.
- 27 Okhuijsen-Pfeifer C, Huijsman EAH, Hasan A, et al. Clozapine as a first- or second-line treatment in schizophrenia: a systematic review and meta-analysis[J]. *Acta Psychiatr Scand*, 2018, 138(4): 281–288. DOI: 10.1111/acps.12954.
- 28 Liu X, Sun H, Zhang Y, et al. Clozapine affects the pharmacokinetics of risperidone and inhibits its metabolism and P-glycoprotein-mediated transport in vivo and in vitro: a safety attention to antipsychotic polypharmacy with clozapine and risperidone[J]. *Toxicol Appl Pharmacol*, 2021, 422: 115560. DOI: 10.1016/j.taap.2021.115560.
- 29 郭涛, 左金梁, 夏东亚, 等. 中国汉族和回族药物代谢酶细胞色素 *P450(CYP)3A4*、*CYP2C9*、*CYP2C19* 及 *CYP2D6* 基因多态性分析 [J]. *中国临床药理学杂志*, 2012, 28(4): 281–284. [Guo T, Zuo JL, Xia DY, et al. Genetic polymorphism analysis of cytochrome *P450 (CYP)3A4*, *CYP2C9*, *CYP2C19* and *CYP2D6* in Chinese Han and Hui population[J]. *Chinese Journal of Clinical Pharmacology*, 2012, 28(4): 281–284.] DOI: 10.3969/j.issn.1001-6821.2012.04.013.

收稿日期: 2022 年 09 月 12 日 修回日期: 2023 年 03 月 21 日  
本文编辑: 洗静怡 杨燕