

· 精神分裂症专题 ·

精神分裂症患者奥氮平剂量校正血浆浓度的非遗传影响因素分析

马泊涛 安会梅 王永前 边云 王志仁 杨甫德
100096 北京大学回龙观临床医学院 北京回龙观医院
通信作者: 杨甫德, Email: yangfd2002@163.com
DOI: 10.3969/j.issn.1009-6574.2021.07.001

【摘要】目的 考察精神分裂症患者奥氮平剂量校正血浆浓度的影响因素。**方法** 选取 2020 年 2—9 月就诊于北京回龙观医院且服用奥氮平治疗的 544 例精神分裂症住院患者, 采用高效液相色谱—串联质谱联用方法检测奥氮平血浆浓度, 从病历系统中提取患者的一般资料, 统计分析年龄、性别、体重、合并用药和肝肾功能对奥氮平剂量校正血浆浓度的影响。**结果** 高龄组患者的奥氮平剂量校正血浆浓度明显高于低龄组 [(4.31 ± 1.74) 比 (5.11 ± 1.88) ng/(ml·mg·d), $t=4.263$, $P < 0.05$]; 女性患者的奥氮平剂量校正血浆浓度明显高于男性组 [(5.43 ± 1.89) 比 (4.02 ± 1.57) (ml·mg·d), $t=9.148$, $P < 0.05$]; 肥胖组的奥氮平剂量校正血浆浓度明显低于非肥胖组 [(4.13 ± 1.79) 比 (4.55 ± 1.80) (ml·mg·d), $t=2.095$, $P < 0.05$]; 单一使用奥氮平组、奥氮平合并利培酮组、奥氮平合并丙戊酸钠组、奥氮平合并氯氮平组的奥氮平剂量校正血浆浓度分别为 (4.72 ± 1.77)、(4.91 ± 1.91)、(3.52 ± 1.06) 和 (4.39 ± 2.23) ng/(ml·mg·d), 四组间比较差异有统计学意义 ($F=3.762$, $P=0.012$), 进一步的两两比较发现, 仅合并丙戊酸钠组较单一使用奥氮平组的奥氮平剂量校正血浆浓度明显降低 ($P < 0.05$); 未发现肝肾功能异常对奥氮平剂量校正血浆浓度有明显影响 (均 $P > 0.05$)。**结论** 精神分裂症患者的年龄、性别、体重、合并用药等对奥氮平剂量校正血浆浓度均有影响, 临床医生在使用奥氮平进行治疗时, 应综合考虑所有因素的结合效应, 合理制订给药方案。

【关键词】 精神分裂症; 治疗药物监测; 奥氮平; 剂量校正血浆浓度

基金项目: 北京市科学技术委员会资助项目 (D171100007017002, Z191100006619020)

Analysis of non-genetic influencing factors of olanzapine dose-corrected plasma concentration in patients with schizophrenia Ma Botao, An Huimei, Wang Yongqian, Bian Yun, Wang Zhiren, Yang Fude Peking University Huilongguan Clinical Medical School, Beijing Huilongguan Hospital, Beijing 100096, China Corresponding author: Yang Fude, Email: yangfd2002@163.com

【Abstract】Objective To investigate the influence factors of olanzapine dose-adjusted plasma concentration in patients with schizophrenia. **Methods** A total of 544 schizophrenic inpatients treated with olanzapine in Beijing Huilongguan Hospital from February to September 2020 were selected. Plasma concentrations of olanzapine were tested by high performance liquid chromatography-tandem mass spectrometry. The general information of patients was extracted from the medical record system, and the effects of age, gender, weight, combined medication and liver and kidney function on the dose-adjusted plasma concentration of olanzapine were analyzed statistically. **Results** The olanzapine dose-corrected plasma concentration of elderly group was significantly higher than that of young group [(4.31 ± 1.74) vs (5.11 ± 1.88) ng/(ml·mg·d), $t=4.263$, $P < 0.05$]. The dose corrected plasma concentration of olanzapine in female patients was significantly higher than that in male patients [(5.43 ± 1.89) vs (4.02 ± 1.57) ng/(ml·mg·d), $t=9.148$, $P < 0.05$]. The dose corrected plasma concentration of olanzapine in obese group was significantly lower than that in non-obese group [(4.13 ± 1.79) vs (4.55 ± 1.80) ng/(ml·mg·d), $t=2.095$, $P < 0.05$]. The olanzapine dose-corrected plasma concentrations corresponding to patients with olanzapine alone, olanzapine combined with risperidone, olanzapine combined with sodium valproate, and olanzapine combined with clozapine were (4.72 ± 1.77), (4.91 ± 1.91), (3.52 ± 1.06) and (4.39 ± 2.23) ng/(ml·mg·d) respectively. The differences among the four groups were statistically significant ($F=3.762$, $P=0.012$). Further pairwise comparison showed that the dose corrected plasma concentration of olanzapine was significantly lower in the combined valproate group than in the olanzapine group alone ($P < 0.05$). There was no significant effect of liver and kidney dysfunction on dose-

corrected plasma concentration of olanzapine ($P > 0.05$). **Conclusions** Age, gender, weight and combination of medication of schizophrenic patients all have effects on the dose-adjusted plasma concentration of olanzapine. When using olanzapine for treatment, clinicians should consider the combined effect of all factors and make a reasonable administration plan.

【Key words】 Schizophrenia; Herapeutic drug monitoring; Olanzapine; Dose-corrected plasma concentration

Fund programs: Projects supported by Beijing Municipal Commission of Science and Technology (D171100007017002, Z191100006619020)

奥氮平是临床中常用的非典型抗精神病药物之一,其对于改善精神分裂症患者阴性症状、阳性症状以及认知功能均具有较好疗效^[1],然而奥氮平在代谢紊乱、体重增加以及嗜睡等方面的不良反应降低了精神分裂症患者的治疗依从性,进而影响药物的疗效。因此,临床医生在使用奥氮平时需要权衡利弊,根据血药浓度情况调整用药剂量,进而获得疗效好、不良反应轻的最优方案。

奥氮平药物代谢动力学个体差异较大,其疗效与血药浓度相关。有研究报道,不同个体间的奥氮平清除率差异可能高达10倍,这导致相同剂量的奥氮平给药后血药浓度差异较大,部分患者可能未接受有效剂量治疗,从而导致病情改善不佳;而另外一部分患者服药后可能出现明显不良反应,如高脂血症、肥胖、嗜睡、糖尿病等,从而导致其终止药物的使用^[2]。一些个体相关的因素包括年龄、性别、体重、吸烟状态、合并用药等可能是药物血药浓度差异的重要影响因素。然而,这些研究结果也并不一致,且大部分研究结果都来自西方人群。在欧洲,强烈推荐在奥氮平临床用药过程中应进行常规药物血药浓度监测,血药浓度参考范围为20~80 ng/ml,警戒浓度为100 ng/ml^[3]。在国内,奥氮平目前已经成为治疗精神分裂症和其他精神疾病的一线用药。近年来,随着治疗药物监测在临床中的推广,临床医生已经逐渐意识到治疗药物监测在精准用药中的基础作用。然而,国内该领域的系统研究还较少。因此,本研究在中国精神分裂症人群中系统考察个体相关的非遗传影响因素对奥氮平剂量校正血浆浓度的影响,旨在为精神分裂症的精准治疗提供参考。

一、资料与方法

1. 研究对象:选取2020年2—9月就诊于北京回龙观医院且服用奥氮平治疗的544例精神分裂症住院患者,其中男性369例,女性175例,临床诊断为精神分裂症。纳入标准:(1)符合《国际疾病与相关健康问题统计分类》(International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems, ICD-

10)^[4]中有关精神分裂症的诊断标准;(2)年龄 ≥ 18 岁;(3)接受奥氮平治疗至少1个月,且服用固定剂量的奥氮平至少1周。排除标准:(1)合并既往脑器质性疾病、癫痫以及糖尿病重大疾病史者;(2)药物以及酒精依赖者;(3)对奥氮平过敏者;(4)妊娠或者哺乳期女性。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。本研究获得北京回龙观医院伦理委员会批准(批号:2018-46)。

2. 治疗方法:所有患者均采用奥氮平(江苏豪森药业集团有限公司,商品名:欧兰宁,规格:5 mg \times 14片/10 mg \times 7片)治疗,既往接受奥氮平治疗的患者维持原来剂量,首次发病入院的患者以最小剂量(5~10 mg/d)开始进行治疗,由临床医生根据患者状态调整剂量,最大剂量20 mg/d,所有受试者均为住院病房患者,每日进食情况和运动情况基本一致。

3. 奥氮平血浆药物浓度的检测方法:(1)样本采集。所有患者于当晚20:00禁食,次日早上8:00取空腹静脉血5 ml,立即置入抗凝管中,4 000 r/min离心30 min,收集血浆样品储存于-20℃冰箱待检测。(2)样品前处理。精密移取血浆样品100 μ l于1.5 ml EP管中,再加入300 μ l含奥氮平-d8内标工作液,涡旋混匀1 min;于4℃、14 000 r/min离心10 min,取150 μ l上清液进行高效液相色谱-串联质谱(HPLC-MS/MS)定量分析。(3)HPLC-MS/MS方法。①色谱条件:流动相A为0.1%甲酸水溶液,流动相B乙腈,梯度洗脱;色谱柱为phenomenex Phenyl-Hexyl柱(50 \times 4.6 mm, 2.6 m)。②质谱条件:离子源为ESI源,正离子方式检测,扫描模式为MRM,奥氮平的检测离子对为313.2/256.2,奥氮平-d8的检测离子对为321.2/256.2。该方法的线性范围为3.2~160 ng/ml,所有的精密度和准确度均 $< 15\%$,最低检出限为0.4 ng/ml。

4. 一般人口学资料收集:患者一般人口学资料从北京回龙观医院的病历系统导出,包括性别、年龄、体重、文化程度、婚姻状况、职业、住院次数、既往病史、药物剂量以及合并用药等。所有患者均进

行常规心电图、肝肾功能、血糖、血脂以及血尿常规等相关检查。

5. 奥氮平剂量校正浓度计算方法: 奥氮平剂量校正浓度 [ng/(ml·mg·d)] = 奥氮平血浆浓度 (ng/ml) / 奥氮平日剂量 (mg/d)。

6. 指标的定义: (1) 参照 2006 年世界卫生组织年龄划分标准, 将所有患者依据年龄分为低龄组 (18~65 岁) 和高龄组 (>65 岁); (2) 根据我国成年人体重指数分类标准^[5], 将患者分为非肥胖组 (BMI < 24 kg/m²) 和肥胖组 (BMI ≥ 24 kg/m²); (3) 根据肝功能检查指标丙氨酸氨基转移酶值分为肝功正常组 (丙氨酸氨基转移酶为 5~40 U/L) 和肝功异常组 (丙氨酸氨基转移酶 > 40 U/L); (4) 根据肾功能检查指标血尿素氮 (正常范围 3.2~7.1 mmol/L) 及肌酐 (正常范围 44~110 μmol/L) 水平是否正常分为肾功能正常组和肾功能异常组; (5) 合并用药情况: 分为单一奥氮平、合并使用利培酮、合并使用丙戊酸钠、合并使用氯氮平及合并使用其他药物, 分析校正血浆浓度时只分析前 4 种。

7. 统计学方法: 采用 SPSS 22.0 统计学软件进行数据分析, 计量资料以均数 ± 标准差 ($\bar{x} \pm s$) 表述, 组间比较采用单因素方差分析或独立样本 *t* 检验; 计数资料以频数和百分率 (%) 描述, 组间比较采用 χ^2 检验。以 *P* < 0.05 为差异有统计学意义。

二、结果

1. 一般人口学资料: 见表 1。本研究共计收集 544 例精神分裂症患者, 人口学基本资料包括精神分裂症患者年龄、性别、本次病程、合并用药、肝功能异常和肾功能异常情况。

2. 年龄、性别、体重及肝肾功能异常对奥氮平剂量校正血浆浓度的影响: 见表 2。高龄组的奥氮平剂量校正血浆浓度明显高于低龄组 (*t*=4.263, *P* < 0.05); 女性患者奥氮平剂量校正血浆浓度明显高于男性患者 (*t*=9.148, *P* < 0.05)。肥胖组的奥氮平剂量校正血浆浓度明显低于非肥胖组 (*t*=2.095, *P* < 0.05)。肝肾功能正常与异常组的奥氮平剂量校正血浆浓度比较差异无统计学意义 (*P* > 0.05)。

3. 合并用药对奥氮平剂量校正血浆浓度的影响: 见表 3。所有入组患者中, 合并使用利培酮、氯氮平和丙戊酸钠组患者较多。方差分析结果显示, 单一使用奥氮平组和其他 3 个合并用药组之间在奥氮平剂量校正血浆浓度方面差异有统计学意义 (*F*=3.762, *P*=0.012), 进一步的两两比较发现, 仅奥氮平合并丙戊酸钠组较单一使用奥氮平组奥氮平剂量校正血浆浓度明显降低 (*P* < 0.05)。

表 1 544 例精神分裂症患者一般人口学资料和用药情况

项目	数值
年龄(岁, $\bar{x} \pm s$)	54.24 ± 14.52
性别	
男	369(67.83)
女	175(32.17)
本次病程(月, $\bar{x} \pm s$)	52.61 ± 9.34
BMI(kg/m ² , $\bar{x} \pm s$)	23.86 ± 3.40
合并用药 [例(%)]	
单一使用奥氮平	86(15.81)
合并利培酮	38(6.99)
合并丙戊酸钠	27(4.96)
合并氯氮平	31(5.70)
合并其他药物	362(66.54)
肝功能异常 [例(%)]	71(13.05)
肾功能异常 [例(%)]	16(2.94)

表 2 年龄、性别、体重及肝肾功能异常对奥氮平剂量校正血浆浓度的影响 [ng/(ml·mg·d), $\bar{x} \pm s$]

组别	例数	剂量校正血浆浓度	<i>t</i> 值	<i>P</i> 值
年龄				
低龄组	430	4.31 ± 1.74	4.263	< 0.001
高龄组	114	5.11 ± 1.88		
性别				
男	369	4.02 ± 1.57	9.148	< 0.001
女	175	5.43 ± 1.89		
体重				
非肥胖组	448	4.55 ± 1.80	2.095	0.037
肥胖组	96	4.13 ± 1.79		
肝功能				
正常组	473	4.44 ± 1.78	1.314	0.189
异常组	71	4.74 ± 1.96		
肾功能				
正常组	528	4.48 ± 1.80	0.132	0.895
异常组	16	4.42 ± 1.90		

表 3 合并用药对奥氮平剂量校正血浆浓度的影响 [ng/(ml·mg·d), $\bar{x} \pm s$]

合并用药情况	例数	剂量校正血浆浓度	<i>F</i> 值	<i>P</i> 值
单一奥氮平	86	4.72 ± 1.77	3.762	0.012
合并利培酮	38	4.91 ± 1.91		
合并丙戊酸钠	27	3.52 ± 1.06 ^a		
合并氯氮平	31	4.39 ± 2.23		

注: 与单一使用奥氮平比较, ^a*P* < 0.05

讨论 本研究系统探讨了年龄、性别、体重、常见合并用药以及肝肾功能异常对精神分裂症患者奥氮平剂量校正血浆浓度的影响, 结果发现, 高龄、女性组患者的奥氮平剂量校正血浆浓度明显高于低

龄、男性组,肥胖组的奥氮平剂量校正血浆浓度明显低于非肥胖组,奥氮平合并丙戊酸钠组的奥氮平剂量校正血浆浓度明显低于单一使用奥氮平组。但是本研究未发现肝、肾功能异常对奥氮平剂量校正血浆浓度有明显影响。

本研究发现,老年精神分裂症患者(年龄 > 65岁)的奥氮平剂量校正血浆浓度显著高于低龄患者,与既往研究结果基本一致。Gex-Fabry等^[6]的研究也发现,与年龄 < 60岁患者相比,年龄 > 60岁患者的奥氮平剂量校正血浆浓度增高27%。另外,在一项纳入16 171例患者服用奥氮平治疗的研究中发现,80岁以上患者的剂量校正浓度较40岁患者增高28%,90岁以上患者较40岁患者增高106%^[7]。这些研究结果均提示年龄对奥氮平血药浓度有明显影响,且年龄越大,奥氮平血药浓度越高。研究者认为可能的原因是奥氮平进入体内后,主要代谢途径为直接葡萄糖醛酸化和细胞色素P450(CYP)酶介导的氧化,即通过葡萄糖醛酸转移酶(UGT)使10-和4'-N-葡萄糖醛酸化;通过黄素单加氧酶系统生成其氮氧化物,通过CYP1A2氧化生产4'-N-去甲基-奥氮平,通过CYP2D6氧化生成2-羟基奥氮平。与低龄患者相比,高龄患者的肝血流量减少以及肝药酶活性下降使得其经过肝代谢的药物消除速率变慢;另外,老年患者肾血流量减少,其肾小球滤过率和肌酐清除率明显降低,导致其奥氮平肾清除率下降。这些原因均可能导致奥氮平在体内的半衰期延长,使得高龄老年患者的奥氮平血药浓度升高。该研究结果提示临床医生在老年患者用药时要酌情减量。

本研究发现,女性患者的奥氮平剂量校正血浆浓度明显高于男性患者,该结果与国内外之前的报道结果一致。Kelly等^[8]的研究发现,在服用奥氮平第8周后,女性患者的奥氮平血药浓度要明显高于男性;Weis等^[9]的研究也发现,女性较男性体重校正后的奥氮平血药浓度明显增高;同时国内学者^[10-11]的研究也报道,服用相同剂量的奥氮平后,女性患者的血药浓度显著高于男性。女性患者的CYP1A2和CYP2D6活性较高^[12],表观分布容积较小以及较低的清除率可能是其奥氮平血药浓度较高的原因^[13]。这些结果提示,临床医生在女性患者接受奥氮平治疗时可能应用较少的剂量就能达到较为理想的治疗效果,同时应注意,在高剂量治疗时女性患者更容易达到甚至超过药物的警戒浓度,所以针对女性患者药物浓度监测更为重要。另外,本研

究还发现,肥胖患者奥氮平剂量的校正血浆浓度明显低于非肥胖患者。肥胖患者的脂肪含量较多,而奥氮平的代谢产物属于脂溶性物质,肥胖患者的表观分布容积较大而导致血药浓度较低。因此,对于肥胖患者,临床医生应注意适当提高奥氮平剂量,以便获得较为理想的治疗效果。

本研究还发现,奥氮平合并丙戊酸钠组的奥氮平剂量校正血浆浓度明显低于单一使用奥氮平组,与张明等^[14]的研究结果一致。张明等^[14]在一项纳入178例患者的横断面研究中发现,奥氮平联合丙戊酸盐治疗组的奥氮平剂量校正浓度明显低于单独使用奥氮平组。李焕芬等^[15]的研究同样发现,与单独使用奥氮平组相比,奥氮平合并丙戊酸盐组的奥氮平血药浓度降低14.37%。研究者认为,丙戊酸盐可能通过两种机制影响奥氮平药物浓度,丙戊酸盐可以提高肝细胞中CYP3A4的mRNA的表达,从而引起CYP3A4上调,这可能会加快奥氮平的代谢,CYP3A4在奥氮平的代谢中起到一定的作用,但并非主要的代谢途径^[16]。此外,丙戊酸盐可以提高胃肠道中的P-糖蛋白的活性,而P-糖蛋白的活性增加可以抑制奥氮平在肠道中的吸收^[17],进而影响血浆中的奥氮平浓度变化。因此,临床医生在奥氮平与丙戊酸盐联合用药时,可酌情增加奥氮平剂量。

另外,本研究未发现肝肾功能异常对精神分裂症患者的奥氮平剂量校正血浆浓度有明显影响,但研究中发现,肝功能异常患者的血药浓度明显高于肝功能正常患者。考虑到本研究中纳入肝肾功能异常的患者较少,而且肝肾功能的损伤程度并不一致,因此该结论仍需谨慎使用。另外,在临床中针对肝功能异常患者,建议在长期治疗药物监测指导下进行奥氮平的剂量调整。

本研究仍存在一些局限性。(1)已有文献报道吸烟对奥氮平代谢有明显影响,2008年Bigos等^[18]的研究发现,吸烟者体内清除奥氮平的速度较不吸烟/曾经吸烟者快55%。本研究中,由于处于新型冠状病毒疫情防控期,住院患者无吸烟现象,因此本研究未考虑吸烟对结果的影响。(2)本研究未考虑精神分裂症患者代谢酶的遗传多态性对奥氮平血药浓度的影响。(3)患者奥氮平的血浆浓度同时受到年龄、性别、体重、合并用药、吸烟状态以及代谢酶的遗传多态性等多种个体相关因素的综合影响,而且本研究为回顾性研究,未能获得患者临床疗效的详细数据。因此,本研究还不能给出每种因素影响下的药物浓度推荐治疗窗。目前,临床医生

可参考欧洲神经精神药理学与药物精神病协会 (AGNP) 最新指南中推荐的奥氮平血药浓度治疗参考范围为 20 ~ 80 ng/ml, 实验室警戒浓度为 100 ng/ml。今后的研究将收集更多病例数, 同时延长观察时间, 纳入更多可能影响因素, 系统收集患者临床疗效和不良反应的数据, 为临床医生合理使用奥氮平提供更具体的参考依据。

综上所述, 精神分裂症患者的年龄、性别、体重、合并用药等对奥氮平剂量校正血浆浓度均有影响, 临床医生在使用奥氮平进行治疗时, 应综合考虑所有因素的结合效应, 合理制订给药方案。

利益冲突 文章所有作者共同认可文章无相关利益冲突

作者贡献声明 方案设计及论文撰写为马泊涛, 文献调研与整理为安会梅, 数据整理与搜集为王永前, 数据分析与解释为边云, 研究准备与组织实施为王志仁, 构思与设计及论文修订为杨甫德

参 考 文 献

- [1] 方利民, 姜跃庆, 施波. 茵拉西坦联合奥氮平治疗精神分裂症的疗效及对患者心脏超声、心肌酶和心电图的影响 [J]. 中国药师, 2019, 22(6): 1085-1087. DOI: 10.3969/j.issn.1008-049X.2019.06.022.
Fang LM, Jiang YQ, Shi B. Efficacy and effects of aniracetam combined with olanzapine on cardiac ultrasound, myocardial enzymes and echocardiography in patients with schizophrenia [J]. China Pharmacist, 2019, 22(6): 1085-1087.
- [2] Li A, Ji S, Yue W, et al. Development of a population pharmacokinetic model of olanzapine for Chinese health volunteers and patients with schizophrenia [J]. BMJ Open, 2018, 8(8): e020070. DOI: 10.1136/bmjopen-2017-020070.
- [3] Hiemke C, Bergemann N, Clement HW, et al. Consensus Guidelines for Therapeutic Drug Monitoring in Neuropsychopharmacology: Update 2017 [J]. Pharmacopsychiatry, 2018, 51(1/2): 9-62. DOI: 10.1055/s-0043-116492.
- [4] Dittmann V, Dilling H. Chapter V (F) of ICD-10: mental, behavioural and developmental disorders——introduction and overview [J]. Pharmacopsychiatry, 1990, 23 Suppl 4: 137-141. DOI: 10.1055/s-2007-1014552.
- [5] 中国肥胖问题工作组数据汇总分析协作组. 我国成人体重指数和腰围对相关疾病危险因素异常的预测价值: 适宜体重指数和腰围切点的研究 [J]. 中华流行病学杂志, 2002, 23(1): 5-10. DOI: 10.3760/j.issn: 0254-6450.2002.01.003.
Data Collection and Analysis Cooperative Group of China Obesity Working Group. Predictive values of body mass index and waist circumference to risk factors of related diseases in Chinese adult population [J]. Chin J Epidemiol, 2002, 23(1): 5-10.
- [6] Gex-Fabry M, Balant-Gorgia AE, Balant LP. Therapeutic drug monitoring of olanzapine: the combined effect of age, gender, smoking, and comedication [J]. Ther Drug Monit, 2003, 25(1): 46-53. DOI: 10.1097/00007691-200302000-00007.
- [7] 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.
- [8] Kelly DL, Richardson CM, Yu Y, et al. Plasma concentrations of high-dose olanzapine in a double-blind crossover study [J]. Hum Psychopharmacol, 2006, 21(6): 393-398. DOI: 10.1002/hup.781.
- [9] Weiss U, Marksteiner J, Kemmler G, et al. Effects of age and sex on olanzapine plasma concentrations [J]. J Clin Psychopharmacol, 2005, 25(6): 570-574. DOI: 10.1097/01.jcp.0000185427.08268.db.
- [10] 姚建军, 袁国桢, 张明廉, 等. 奥氮平治疗精神分裂症剂量、血药浓度和临床效应的性别差异 [J]. 神经疾病与精神卫生, 2003, 3(2): 147-148. DOI: 10.3969/j.issn.1009-6574.2003.02.032.
- [11] 张巧真, 黄敏芳, 宋伟明. 4969 例奥氮平血药浓度日常检测及药师干预分析 [J]. 现代实用医学, 2018, 30(4): 492-493. DOI: 10.3969/j.issn.1671-0800.2018.04.036.
- [12] Pollock BG. Gender differences in psychotropic drug metabolism [J]. Psychopharmacol Bull, 1997, 33(2): 235-241.
- [13] Callaghan JT, Bergstrom RF, Ptak LR, et al. Olanzapine. Pharmacokinetic and pharmacodynamic profile [J]. Clin Pharmacokinet, 1999, 37(3): 177-193. DOI: 10.2165/00003088-199937030-00001.
- [14] 张明, 陈宏镇, 卢浩扬, 等. 奥氮平血药浓度/剂量比影响因素分析及其治疗药物监测的临床应用 [J]. 中国医院用药评价与分析, 2019, 19(7): 795-796, 800. DOI: 10.14009/j.issn.1672-2124.2019.07.009.
Zhang M, Chen HZ, Lu HY, et al. Influencing factors of olanzapine blood concentration / dose ratio and its clinical application of therapeutic drug monitoring [J]. Evaluation and Analysis of Drug-Use in Hospital of China, 2019, 19(7): 795-796, 800.
- [15] 李焕芬, 张瑞岭, 王金宝, 等. 基于倾向值匹配的丙戊酸盐对奥氮平血药浓度的影响 [J]. 中国医院药学杂志, 2019, 39(4): 369-372. DOI: 10.13286/j.cnki.chinosp.2019.04.12.
Li HF, Zhang RL, Wang JB, et al. A propensity score-matched study on effect of valproic acid on plasma concentration of olanzapine [J]. Chin J Hosp Pharm, 2019, 39(4): 369-372.
- [16] Cerveny L, Svecova L, Anzenbacherova E, et al. Valproic acid induces CYP3A4 and MDR1 gene expression by activation of constitutive androstane receptor and pregnane X receptor pathways [J]. Drug Metab Dispos, 2007, 35(7): 1032-1041. DOI: 10.1124/dmd.106.014456.
- [17] Spina E, D'Arrigo C, Arrigo C, et al. Effect of valproate on olanzapine plasma concentrations in patients with bipolar or schizoaffective disorder [J]. Ther Drug Monit, 2009, 31(6): 758-763. DOI: 10.1097/FTD.0b013e3181e0590e.
- [18] Bigos KL, Pollock BG, Coley KC, et al. Sex, race, and smoking impact olanzapine exposure [J]. J Clin Pharmacol, 2008, 48(2): 157-165. DOI: 10.1177/0091270007310385.

(收稿日期: 2021-03-31)

(本文编辑: 赵金鑫)