

## 抗精神病药等效剂量研究进展

何路遥 于文娟 张蕾 黄晶晶 李华芳

200030 上海交通大学医学院附属精神卫生中心 上海市精神心理疾病临床医学研究中心  
上海市重性精神病重点实验室

通信作者: 李华芳, Email: lhlh\_5@163.com

DOI: 10.3969/j.issn.1009-6574.2021.08.013

**【摘要】** 抗精神病药之间的剂量转化对于精神科临床实践及药物相关研究有着重要意义, 探索抗精神病药的等效剂量关系是科学地进行药物替换和分析药物有效性、安全性和耐受性的前提。抗精神病药等效剂量关系的研究方法无统一共识, 现就目前的几类研究方法及其最新进展进行综述。

**【关键词】** 抗精神病药; 药物剂量计算; 等效剂量; 剂量转化

**基金项目:** 上海市精神心理疾病临床医学研究中心(19MC1911100); 上海交通大学医学院转化医学协同创新中心(TM202016)

**Research progress on equivalent dose of antipsychotics** He Luyao, Yu Wenjuan, Zhang Lei, Huang Jingjing, Li Huafang

Shanghai Mental Health Center, Shanghai Jiao Tong University School of Medicine, Shanghai Clinical Medical Research Center for Mental and Psychological Diseases, Shanghai Key Laboratory of Severe Psychosis, Shanghai 200030, China

Corresponding author: Li Huafang, Email: lhlh\_5@163.com

**【Abstract】** Dose equivalents for antipsychotic drugs is of great significance for psychiatric clinical practice and medication research. Exploring the equivalent dose of antipsychotic drugs is a prerequisite for drug replacement and analysis of drug safety and tolerability. There is no consensus on dose equivalents for antipsychotic drugs. This article reviews the current research and the latest developments.

**【Key words】** Antipsychotic agent; Drug dose calculation; Dose equivalents; Dose conversion

**Fund programs:** Shanghai Clinical Medical Research Center for Mental and Psychological Diseases (19MC1911100); Collaborative Innovation Center for Translational Medicine at Shanghai Jiao Tong University School of Medicine (TM202016)

- 
- [ 33 ] Yang Y, Yang LY, Orban L, et al. Non-invasive vagus nerve stimulation reduces blood-brain barrier disruption in a rat model of ischemic stroke[J]. Brain Stimul, 2018, 11(4): 689-698. DOI: 10.1016/j.brs.2018.01.034.
- [ 34 ] Jiang Y, Li L, Liu B, et al. PPARgamma upregulation induced by vagus nerve stimulation exerts anti-inflammatory effect in cerebral ischemia/reperfusion rats[J]. Med Sci Monit, 2015, 21: 268-275. DOI: 10.12659/MSM.891407.
- [ 35 ] Ma J, Qiao P, Li Q, et al. Vagus nerve stimulation as a promising adjunctive treatment for ischemic stroke[J]. Neurochem Int, 2019, 131: 104539. DOI: 10.1016/j.neuint.2019.104539.
- [ 36 ] Redgrave JN, Moore L, Oyekunle T, et al. Transcutaneous Auricular Vagus Nerve Stimulation with Concurrent Upper Limb Repetitive Task Practice for Poststroke Motor Recovery: A Pilot Study[J]. J Stroke Cerebrovasc Dis, 2018, 27(7): 1998-2005. DOI: 10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2018.02.056.
- [ 37 ] Premchand RK, Sharma K, Mittal S, et al. Autonomic regulation therapy via left or right cervical vagus nerve stimulation in patients with chronic heart failure: results of the ANTHEM-HF trial[J]. J Card Fail, 2014, 20(11): 808-816. DOI: 10.1016/j.cardfail.2014.08.009.
- [ 38 ] Giordano F, Zicca A, Barba C, et al. Vagus nerve stimulation: Surgical technique of implantation and revision and related morbidity[J]. Epilepsia, 2017, 58 Suppl 1: 85-90. DOI: 10.1111/epi.13678.
- [ 39 ] Zhao XP, Zhao Y, Qin XY, et al. Non-invasive Vagus Nerve Stimulation Protects Against Cerebral Ischemia/Reperfusion Injury and Promotes Microglial M2 Polarization Via Interleukin-17A Inhibition[J]. J Mol Neurosci, 2019, 67(2): 217-226. DOI: 10.1007/s12031-018-1227-7.
- [ 40 ] Redgrave J, Day D, Leung H, et al. Safety and tolerability of Transcutaneous Vagus Nerve stimulation in humans; a systematic review[J]. Brain Stimul, 2018, 11(6): 1225-1238. DOI: 10.1016/j.brs.2018.08.010.

(收稿日期: 2021-04-09)

(本文编辑: 戚红丹)

精神分裂症影响着全球近1%的人口,是全球十大致残原因之一。目前,抗精神病药是精神分裂症的主要治疗方式<sup>[1]</sup>。在临床实践中,抗精神病药相互转换或合用的现象较常见<sup>[2-3]</sup>。换药后或合用时能否最大限度地实现药效并保证安全性,需要建立在抗精神病药等效剂量关系的基础上。临床研究时,也需要对不同抗精神病药进行统一剂量转化,以便更好地比较药物的有效性和安全性<sup>[4]</sup>。此外,抗精神病药等效剂量对于指南制订、成本计算都是必要的<sup>[5-7]</sup>。以生物活性等效剂量拟定的抗精神病药等效剂量处方工具虽不能完全代替精神科医生的临床判断,但能在临床和科研方面起到一定的标化作用。以氯氮平或奥氮平作为基线当量较其他抗精神病药剂量能更直观与便捷。

尽管不是所有抗精神病药都通过拮抗多巴胺D2受体发挥作用,但多种药物之间药效差别较小,其等效剂量转化是可行的<sup>[8]</sup>。目前,等效剂量计算方法有多种,大多为基于随机对照试验的剂量分析。

### 一、抗精神病药等效剂量的概念

等效剂量指的是达到“等效阈值”时的药物剂量。根据等效阈值的不同,相应的研究方法及其研究结论也不同。目前,抗精神病药等效剂量暂时没有形成统一的共识<sup>[9]</sup>。在疗效方面的评估中,大部分研究选择阳性与阴性症状量表(PANSS)评分<sup>[10]</sup>、简明精神病评定量表(BPRS)评分<sup>[11]</sup>或临床疗效总评量表(CGI)评分作为主要疗效评价工具。PANSS评分或BPRS评分下降20%通常被认为是一个最小反应阈值,相当于CGI评分中的“稍改善”,而PANSS评分或BPRS评分下降50%相当于CGI评分中的“明显改善”<sup>[12]</sup>。

### 二、等效剂量计算方法

抗精神病药等效剂量计算方法较多,其核心方法为确立一个“等效阈值”进行计算。常用的方法中,根据“等效阈值”选取的不同分为经典平均剂量法(the classical mean dose method)、最低有效剂量法(the minimum effective dose method)、最高有效剂量法(the near-effective maximum dose method)、限定日剂量法(the defined daily dose method, DDD)。其他计算方法还有基于多巴胺D2受体占有率的等效剂量、最大允许剂量法、专家共识法等。

1. 经典平均剂量法:由Davis<sup>[13]</sup>在1974年创立并应用于第一代抗精神病药的等效剂量转化,研究方法是基于随机、双盲的非固定剂量试验,研究过

程中的剂量调整依靠临床医生经验判断,以氯丙嗪为参照,算出每种药物相对于氯丙嗪的平均剂量,从而制订等效剂量表。此后,大多数的抗精神病药等效剂量转化研究都参照Davis的研究方法。2015年,Leucht等<sup>[5]</sup>尝试使用经典平均剂量法计算出第二代抗精神病药物等效剂量,研究纳入关于第二代抗精神病药、氯丙嗪、氟哌啶醇的随机双盲非固定剂量试验,计算出奥氮平的平均剂量。与奥氮平有对照研究的药物可以在算出平均剂量后,以奥氮平为参照,直接算出相应的等效剂量;而与奥氮平没有对照研究的药物,则以已知的一种以为奥氮平参照算出等效剂量的药物为参照,间接算出相应的等效剂量;且以Davis的研究结论为桥梁,通过奥氮平与氯丙嗪之间的相对剂量得出第一代抗精神病药与第二代抗精神病药的等效剂量。

2. 最低有效剂量法:该方法的核心思路是分析固定剂量试验中试验药物与安慰剂的剂量与疗效指标,计算出每种药物的最低有效剂量,从而进行等效剂量转化。最低有效剂量的概念为药物刚好能发挥作用而不引起不良反应时的剂量,也被认为具有最大有效反应<sup>[14]</sup>。2003年,Woods<sup>[15]</sup>尝试应用这种方法算出5种第二代抗精神病药相对于氟哌啶醇的等效剂量,再通过氟哌啶醇及氯丙嗪之间的等效剂量换算成100 mg/d氯丙嗪对应的奥氮平、利培酮、齐拉西酮、喹硫平、阿立哌唑的剂量当量。但当时只纳入15个试验,且部分药物纳入的研究不完全支持其比安慰剂显著有效。此后,有研究在Woods的基础上进行了改进及扩增,纳入了73个RCT试验(Woods等为15个),以PANSS或BPRS作为疗效指标,对全部13种第二代抗精神病药物进行等效剂量分析<sup>[6]</sup>。

3. 最大有效剂量法:最大有效剂量法是基于随机、双盲、安慰剂对照的固定剂量研究,建立药物剂量-反应曲线,找到引起最小不良反应时的药物剂量,定义为此药物的最大有效剂量,通过对比最大有效剂量得出等效剂量关系<sup>[16]</sup>。此方法依赖于研究药物的可用数据及样本量,样本量越大,其95%置信区间越窄,研究结论越可信。2019年,Leucht等<sup>[17]</sup>全面搜索现有研究证据,重新评估抗精神病药最高有效剂量,并根据各个药物95%有效剂量(ED95)列出20种抗精神病药等效剂量。研究中由于氯氮平可用研究数据仅为1个且样本量较小( $n=48$ ),无法得出氯氮平可信的等效剂量。

4. DDD: DDD是一种剂量单位,其研发是为了便于研究者评估和监测药物使用情况,WHO将其定义为某一药物应用于其主要适应证时成人患者所需的每日平均维持剂量<sup>[18]</sup>。根据WHO相关网站([https://www.whocc.no/ddd/definition\\_and\\_general\\_considera/](https://www.whocc.no/ddd/definition_and_general_considera/))介绍,每日平均维持剂量是基于药品说明书中对药物常用剂量的描述,多个常用剂量可取其平均值。尽管这种方法研发的初衷并不是为了研究药物等效剂量,但临床中也常用DDD法计算抗精神病药等效剂量<sup>[9,19]</sup>。DDD法是根据WHO相关网站([https://www.whocc.no/atc\\_ddd\\_index](https://www.whocc.no/atc_ddd_index))更新的药物DDD计算相应抗精神病药等效剂量,这种方法较便捷,且几乎涵盖了所有抗精神病药。Leucht等<sup>[7]</sup>在2016年根据最新抗精神病药DDD值制订了新的抗精神病药物等价剂量表并提出,DDD法主要的局限性在于其初衷并不是为了研究药物等效剂量,一般在药物确定DDD值后为了长期研究的便利不会调整(除非适应症发生改变),而部分研发较早的抗精神病药由于过去应用剂量较大,DDD值较大,在进行计算时会影响结果,所以只有在没有其他更科学的数据方法时,DDD法才可作为抗精神病药等效剂量的计算方法。

5. 其他方法:大部分抗精神病药通过阻断多巴胺D2发挥作用,且症状控制与药物剂量相关<sup>[20]</sup>。有研究者尝试将D2受体的占有率作为指标,分析抗精神病药之间的等效剂量,而D2受体占有率通过汇总分析相关影像学[单光子发射计算机断层扫描(SPECT)和正电子发射计算机断层显像(PET)]研究获得<sup>[21]</sup>。利用这种等效剂量能更好地比较不同抗精神病药D2受体介导的不良反应(如锥体外系反应)<sup>[21]</sup>,但对于部分受体激动剂而言,不同剂量的“等效”受体占有率目标不同。阿立哌唑在低剂量时表现为多巴胺受体激动作用,而较高剂量时表现为多巴胺受体拮抗作用,对于其他药物需达到最小有效剂量时的多巴胺受体占有率为65%~70%,而阿立哌唑需要90%~95%。因此,阿立哌唑的“等效”受体占有率较高<sup>[4]</sup>。此外,抗精神病药除了通过拮抗D2受体外,还能通过激活或拮抗其他受体(5-羟色胺受体)发挥抗精神病作用。基于D2受体占有率的抗精神病等效剂量研究需要更谨慎的方法学,目前此种方法并没有被广泛用于临床研究。

Patel等<sup>[9]</sup>关于抗精神病药等效剂量转化的文章中还提到了其他的方法,比如最大允许剂量法和

专家共识方法。最大允许剂量法是由推荐剂量除以最大允许剂量所得出的百分比作为抗精神病药等效剂量转化的参考,以比较不同抗精神病药物的等效剂量<sup>[22]</sup>。最大允许剂量参照《英国国家处方集》,这种方法操作简单,可用于多种药物合用时判断是否有高剂量中毒的危险性<sup>[9]</sup>。但由于此方法无法做到“等效”比较,未得到广泛应用。

专家共识的方法是抗精神病药等效剂量研究方法的一个补充,由于这种方法依靠汇总专家意见,主观性较强,所以证据等级较低<sup>[9]</sup>。

日本研究者在2015年更新了针对日本患者的抗精神病药等效剂量参考,个别精神药物治疗效果的等效剂量主要根据在日本进行的随机对照试验和精神药理学专家共识所确定<sup>[23]</sup>。

### 三、计算方法的比较

针对性研究抗精神病药等效剂量的方法有经典平均剂量法、最低有效剂量法、最大有效剂量法,主要差别在于“疗效阈值”不同,各个方法有其各自的优势与局限。常用方法简介见表1。经典平均剂量法纳入的研究为非固定剂量试验,试验过程中药物滴定需要依靠临床医生的经验判断,结果稍带有主观性,并且经典平均剂量法中药物使用剂量受限于药品说明书,得出的平均剂量会受推荐剂量范围的影响<sup>[5]</sup>。最低有效剂量法纳入与安慰剂对比的研究方法容易被安慰剂效应影响<sup>[6]</sup>,由于剂量规格限制,可能某一药物的最小规格不利于计算最低有效剂量。此外,经典平均剂量法及最低有效剂量法将药物剂量与反应之间的关系简单地看作线性,得出的等效剂量是不准确的<sup>[16]</sup>。最大有效剂量法方法学方面更严谨,研究模拟的剂量反应曲线发现部分药物剂量-反应曲线为“钟形”,这可能是剂量升高后不良反应发生率增高,使得疗效下降,且由于不良反应的发生增加了药物在发挥药效前被换药或停药的风险<sup>[17]</sup>。但最大有效剂量法由于现有可用数据较少,导致结果置信区间较宽,结论的可信度不够高<sup>[17]</sup>。DDD法尽管不是针对抗精神病药等效剂量的研究方法,但因能涵盖大部分抗精神病药,且计算方法较简单,目前仍有临床研究使用这种方法进行抗精神病药剂量研究<sup>[24]</sup>。但DDD法只能计算出药物之间可能的等价剂量,由于缺乏对疗效以及不良反应的研究,“等价剂量”的结论不能推广到“等效剂量”<sup>[7]</sup>。

汇总近年来常用抗精神病等效剂量相关研究结

表1 常用抗精神病药等效剂量方法

研究类型	研究方法	代表研究	药物种类	主要局限性
经典平均剂量法	汇总非固定剂量试验中药物的平均剂量	Davis 1974 <sup>[13]</sup> ; Leucht 2015 <sup>[5]</sup>	第一代抗精神病药与第二代抗精神病药	药物平均剂量受限于药品说明书
最低有效剂量法	计算固定剂量中刚好优于安慰剂的最低有效剂量	Woods 2003 <sup>[15]</sup> ; Leucht 2014 <sup>[6]</sup>	第二代抗精神病药	由于安慰剂效应,部分药物纳入的研究无法得出明显优于安慰剂的结论
最高有效剂量法	通过建立剂量-反应曲线,找出引起最小不良反应的最高有效剂量	Davis 2004 <sup>[16]</sup> ; Leucht 2019 <sup>[17]</sup>	第一代抗精神病药与第二代抗精神病药	现有可用数据较少,研究结果不稳定
限定日剂量法	根据WHO相关网站更新的药物限定日剂量计算等效剂量	Leucht 2016 <sup>[7]</sup>	第一代抗精神病药与第二代抗精神病药	没有疗效相关的研究,不能得出“等效”的结论

果,个别药物在不同计算方法中差别较大,具体见表2。阿立哌唑在最高有效剂量法中等效剂量较低,在研究中阿立哌唑的最高有效剂量仅为11.5 mg<sup>[17]</sup>,这偏向于推荐剂量(10~30 mg)中的最低剂量。可能由于阿立哌唑安全性较高,引起不良反应小,临床医生在使用时为了获得更好的药物反应,偏向于使用更高的剂量,因此在经典平均剂量法及DDD法中等效剂量明显高于最大有效剂量法。鲁拉西酮对D2受体具有高度亲和力,在剂量较小时就能达到一定疗效,且安全性较高,剂量-反应曲线中未见明显平台期<sup>[17]</sup>,故最高有效剂量算法明显大于最低有效剂量算法。另外,最低有效剂量法括号内的结论为至少两个试验以此剂量为标准对比安慰剂有效的结果,其结论相对于一项阳性试验的结论更保守可信,而括号内的结果与其他计算方法的等效剂量也更为接近。

#### 四、临床实践及科研中等效剂量计算方法选择

目前,缺乏相关指南对抗精神病药等效剂量的研究方法做出最优推荐,各个方法均存在一定程度的不足,涉及药物种类不一致,因此无法对所有研究及任何情况的临床实践均使用同一个计算方法<sup>[25]</sup>。在临床实践和研究时需要结合实际,选择最合适的方法。

氯氮平是第一个被批准用于治疗精神分裂症的药物,其剂量当量常被作为基线用于比较不同抗精神病药的剂量。第二代抗精神病药物中,奥氮平因其广泛的使用率也常被各个研究作为参照药物。由于等效剂量建立在中多巴胺系统阻滞效应方面,因此在对第一代抗精神病药进行等效剂量转换时,优先选择氯氮平作为参照当量;同理,第二代抗精神病药等效剂量转换时,优先选择奥氮平作为参照当量。

除了Leucht等<sup>[17]</sup>最新的最大剂量法,其余方法的计算都建立在药品说明书的推荐剂量范围。由于

药品说明书中的剂量范围很大程度受初期的动物实验影响,与人类真实的量效曲线有所偏差,因此基于说明书推荐剂量的等效剂量计算方法偏倚较大。此外,Leucht等<sup>[17]</sup>的量效曲线显示,部分药物的量效曲线为非线性,最低有效剂量法在低剂量范围内定义的“等效”无法在高剂量范围内应用。因此,在进行剂量转换时需注意剂量范围。

不同计算方法所适用的人群不同。经典平均剂量法、最低有效剂量法不适用于青少年、老年人、首发精神分裂症患者、难治性精神分裂患者、以阴性症状为主的精神分裂患者等<sup>[5-6]</sup>。最高有效剂量法研究时纳入了上述亚组,但可能由于缺乏足够的数数据,研究结论中并未单独列出亚组的等效剂量<sup>[17]</sup>。针对特定人群进行剂量等效转化时需综合考虑患者情况及药物特征,不宜照搬结论。

在药物种类方面,2014年的最低有效剂量法涵盖常用的第二代抗精神病药以及第一代抗精神病药中的氟哌啶醇及氯丙嗪<sup>[4]</sup>;2019年最大有效剂量法涵盖了大部分第二代抗精神病药以及第一代抗精神病药中的氟哌啶醇,在剂型方面包括了口服剂型及针剂<sup>[17]</sup>;2015年的平均有效剂量法涵盖了13种第二代抗精神病药以及第一代抗精神病药中的氟哌啶醇及氯氮平<sup>[5]</sup>;DDD法则涵盖了大部分第一代与第二代抗精神病药,在所有计算方法中涵盖药物种类最多。

在一般情况下,多数的临床实践与研究可优先选择Leucht等<sup>[17]</sup>的最大有效剂量法,其换算后的量效曲线与每个药物趋势大致相同,这也从另一角度说明了换算存在一定科学性,可以作为指导临床与科研的一种使用工具,在药物种类超出最大有效剂量法范围之外的时候可选择DDD法。DDD法是涵盖药物种类最全面的等效剂量算法,对研究对象、

表2 常用抗精神病药等效剂量表(1 mg/d奥氮平)

药物名称	等效剂量(mg/d)			
	经典平均剂量法 (Leucht 2015)	最低有效剂量法 (Leucht 2014)	最高有效剂量法 (Leucht 2019)	限定日剂量法 (Leucht 2016)
喹硫平	32.27	20(25)	32.78	40
奥氮平	1	1	1(阳性症状) 0.09(阴性症状)	1
利培酮	0.38	0.27(0.4)	0.41	0.5
阿立哌唑	1.41	1.33(1)	0.76	1.5
齐拉西酮	7.92	5.33(8)	12.29	16
帕利哌酮	-	0.4(0.6)	0.88	0.6
帕利哌酮注射液	-	-	0.63	-
氨磺必利	38.33	-	35.39(阳性症状); 11.19(阴性症状)	40
哌罗匹隆	-	-	-	-
氯氮平	30.62	40(30)	-	30
氯丙嗪	38.9	-	-	30
氯丙嗪注射液	-	-	-	10
氟哌啶醇	0.6	0.53(0.45)	0.42	0.8
氟哌啶醇注射液	-	-	-	0.8(短效); 0.33(长效)
奋乃静	3.5	-	-	3
奋乃静注射液	-	-	-	1(短效); 0.7(长效)
舒必利	-	-	-	80
阿塞纳平	0.89	1.33(1)	0.99	2
依匹哌唑	-	-	0.22	0.3
卡利拉嗪	-	-	0.50	-
伊潘立酮	-	1.03(1.2)	1.33	1.8
鲁拉西酮	-	5.77(4)	9.69	6

注: 括号内数字为敏感性分析(2个阳性试验)的结果, 仅在敏感性分析结果与原始分析结果不一致时显示; - 无数据

研究目的没有限制, 且等效转化的计算方法简单, 其药物相对应的等效剂量与临床也较相符。

现有的方法多数都建立在以一个“等效阈值”代表药物整体疗效, 从而推算出等效剂量的思路。但从Leucht等<sup>[17]</sup>的量效曲线可以知道, 多数药物呈“S”形或“钟形”, 低剂量时的“等效值”与高剂量时的“等效值”并不相同。依靠量效曲线的抗精神病药等效剂量转化可能在应用时更具有指导性, 此时的药物等效剂量计算需计算机介入, 在量效曲线上找到“点对点”的等效值。因此将来的研究一方面可能在于完善药物的量效曲线, 另一方面可能在于等效剂量计算机程序的开发。

### 五、小结

抗精神病药等效剂量转化缺乏统一标准。针对性研究抗精神病药等效剂量的方法有经典平均剂量法、最低有效剂量法、最大有效剂量法, 各具优势和局限性。DDD法因其便利性, 部分研究仍在用此方法。最大允许剂量法、专家共识方法、受体占有率法在方法学方面有缺陷或实践中存在一定难度, 因

此未得到广泛应用。由于没有最佳推荐的方法, 因此在应用时需要结合研究或实践目的选择合适的等效剂量计算方法。

**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** 构思设计、论文撰写为何路遥, 论文修改为于文娟、张蕾, 文献整理为黄晶晶, 论文审校为李华芳

### 参 考 文 献

- [1] Marder SR, Cannon TD. Schizophrenia[J]. N Engl J Med, 2019, 381(18): 1753-1761. DOI: 10.1056/NEJMr1808803.
- [2] Jeon SW, Kim YK. Unresolved issues for utilization of atypical antipsychotics in schizophrenia: antipsychotic polypharmacy and metabolic syndrome[J]. Int J Mol Sci, 2017, 18(10): 2174. DOI: 10.3390/ijms18102174.
- [3] Qiu H, He Y, Zhang Y, et al. Antipsychotic polypharmacy in the treatment of schizophrenia in China and Japan[J]. Aust N Z J Psychiatry, 2018, 52(12): 1202-1212. DOI: 10.1177/0004867418805559.
- [4] Rothe PH, Heres S, Leucht S. Dose equivalents for second generation long-acting injectable antipsychotics: the minimum effective dose method[J]. Schizophr Res, 2018, 193: 23-28. DOI: 10.1016/j.schres.2017.07.033.
- [5] Leucht S, Samara M, Heres S, et al. Dose equivalents for second-

- generation antipsychotic drugs: the classical mean dose method[ J ]. Schizophr Bull, 2015, 41(6): 1397-1402. DOI: 10.1093/schbul/sbv037.
- [ 6 ] Leucht S, Samara M, Heres S, et al. Dose equivalents for second-generation antipsychotics: the minimum effective dose method[ J ]. Schizophr Bull, 2014, 40(2): 314-326. DOI: 10.1093/schbul/sbu001.
- [ 7 ] 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. DOI: 10.1093/schbul/sbv167.
- [ 8 ] Zhu Y, Krause M, Huhn M, et al. Antipsychotic drugs for the acute treatment of patients with a first episode of schizophrenia: a systematic review with pairwise and network meta-analyses[ J ]. Lancet Psychiatry, 2017, 4(9): 694-705. DOI: 10.1016/S2215-0366(17)30270-5.
- [ 9 ] Patel MX, Arista IA, Taylor M, et al. How to compare doses of different antipsychotics: a systematic review of methods[ J ]. Schizophr Res, 2013, 149(1/3): 141-148. DOI: 10.1016/j.schres.2013.06.030.
- [ 10 ] Kay SR, Fiszbein A, Opler LA. The positive and negative syndrome scale (PANSS) for schizophrenia[ J ]. Schizophr Bull, 1987, 13(2): 261-276. DOI: 10.1093/schbul/13.2.261.
- [ 11 ] Overall JE, Gorham DR. The brief psychiatric rating scale[ J ]. Psychol Rep, 1962, 10(3): 799. DOI: 10.2466/pr0.1962.10.3.799.
- [ 12 ] Leucht S. Measurements of response, remission, and recovery in schizophrenia and examples for their clinical application[ J ]. J Clin Psychiatry, 2014, 75 Suppl 1: 8-14. DOI: 10.4088/JCP.13049su1c.02.
- [ 13 ] Davis JM. Dose equivalence of the antipsychotic drugs[ J ]. J Psychiatr Res, 1974, 11: 65-69. DOI: 10.1016/0022-3956(74)90071-5.
- [ 14 ] Mallakh RSE. Receptor occupancy and drug response: understanding the relationship[ J ]. Curr Psychiatr, 2018, 17(9): 8-13.
- [ 15 ] Woods SW. Chlorpromazine equivalent doses for the newer atypical antipsychotics[ J ]. J Clin Psychiatry, 2003, 64(6): 663-667. DOI: 10.4088/jcp.v64n0607.
- [ 16 ] Davis JM, Chen N. Dose response and dose equivalence of antipsychotics[ J ]. J Clin Psychopharmacol, 2004, 24(2): 192-208. DOI: 10.1097/01.jcp.0000117422.05703.ae.
- [ 17 ] Leucht S, Crippa A, Sifafis S, et al. Dose-response Meta-analysis of antipsychotic drugs for acute schizophrenia[ J ]. Am J Psychiatry, 2020, 177(4): 342-353. DOI: 10.1176/appi.ajp.2019.19010034.
- [ 18 ] WHO Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology, Guidelines for ATC classification and DDD assignment 2020 [ M/OL ]. Oslo: Norway, 2019. [https://www.whooc.no/filearchive/publications/2020\\_guidelines\\_web.pdf](https://www.whooc.no/filearchive/publications/2020_guidelines_web.pdf).
- [ 19 ] Rijcken CA, Monster TB, Brouwers JR, et al. Chlorpromazine equivalents versus defined daily doses: how to compare antipsychotic drug doses?[ J ]. J Clin Psychopharmacol, 2003, 23(6): 657-659. DOI: 10.1097/01.jcp.0000096247.29231.3a.
- [ 20 ] Jones HM, Pilowsky LS. Dopamine and antipsychotic drug action revisited[ J ]. Br J Psychiatry, 2002, 181: 271-275. DOI: 10.1192/bjp.181.4.271.
- [ 21 ] Lako IM, Liemburg EJ, Van den Heuvel ER, et al. Estimating dopamine D2 receptor occupancy for doses of 8 antipsychotics: a meta-analysis: a reply[ J ]. J Clin Psychopharmacol, 2014, 34(4): 532-533. DOI: 10.1097/JCP.000000000000172.
- [ 22 ] Milton J, Lawton J, Buckley A. Neuroleptic prescribing practice [ J ]. Psychiatr Bull R Coll Psychiatr, 1995, 19(9): 575-576. DOI: 10.1192/pb.19.9.575-a.
- [ 23 ] Inada T, Inagaki A. Psychotropic dose equivalence in Japan[ J ]. Psychiatry Clin Neurosci, 2015, 69(8): 440-447. DOI: 10.1111/pen.12275.
- [ 24 ] Barbui C, Bighelli I, Carrà G, et al. Antipsychotic dose mediates the association between polypharmacy and corrected QT interval [ J ]. PLoS One, 2016, 11(2): e0148212. DOI: 10.1371/journal.pone.0148212.
- [ 25 ] Psychiatric pharmacy essentials: antipsychotic dose equivalents. College of Psychiatric and Neurologic Pharmacists[ EB/OL ]. (2021-02-06) [ 2021-04-30 ]. <https://cpnp.org/guideline/essentials/antipsychotic-dose-equivalents>.

(收稿日期: 2021-03-09)

(本文编辑: 赵金鑫)