

doi:10.3969/j.issn.1006-4931.2020.19.011

不同剂量阿立哌唑对奥氮平治疗精神分裂症稳态血药浓度的影响*

王建欣, 杨继章, 刘艳菊, 杨 兰, 高明龙[△]

(河北医科大学第一医院, 河北 石家庄 050031)

摘要:目的 探讨联用不同剂量阿立哌唑对奥氮平治疗精神分裂症患者稳态血药浓度的影响。方法 选取使用奥氮平治疗2周以上的精神分裂症患者36例,按不同剂量阿立哌唑(5,10,15 mg/d)随机分为3组。通过自身对照法考察3组治疗前与治疗第7天奥氮平血药浓度的变化。结果 与合并阿立哌唑前相比,合并不同剂量阿立哌唑(5,10,15 mg/d)治疗后第7天,3组患者的奥氮平血药浓度均升高,且差异有统计学意义($P < 0.05$)。结论 联用阿立哌唑治疗精神分裂症可增加血浆中奥氮平的血药浓度,二者联用时应调整给药剂量,加强血药浓度监测,防止不良反应发生。

关键词:阿立哌唑;奥氮平;精神分裂症;血药浓度;稳态;高效液相色谱串联质谱法

中图分类号:R969.4;R971+.41

文献标识码:A

文章编号:1006-4931(2020)19-0039-04

Effect of Different Doses of Aripiprazole on the Steady State Plasma Concentration of Olanzapine in the Treatment of Schizophrenia

WANG Jianxin, YANG Jizhang, LIU Yanju, YANG Lan, GAO Minglong

(The First Hospital of Hebei Medical University, Shijiazhuang, Hebei, China 050031)

Abstract: Objective To investigate the effect of different doses of aripiprazole on the steady state plasma concentration of olanzapine for patients with schizophrenia. **Methods** Thirty-six patients with schizophrenia who were treated with olanzapine for more than 2 weeks were selected and randomly divided into 3 groups according different doses of aripiprazole(5,10,15 mg/d). The self-control method was used to investigate the blood concentration of olanzapine before and 7 d after treatment. **Results** Compared with before combining aripiprazole, at 7 d after combined treatment with different doses of aripiprazole(5,10,15 mg/d), the drug plasma concen-

*基金项目:河北省医学科学研究指令性课题计划[20190040]。

第一作者:王建欣,女,硕士研究生,副主任药师,研究方向为临床药理学与临床药理学,(电子信箱)wjx1561@126.com。

[△]通信作者:高明龙,男,硕士研究生,副主任医师,研究方向为精神病与精神卫生学,(电子信箱)38565914@qq.com。

一标准。因此,为了科学、客观地评价喷膜剂的质量,本研究中从喷膜剂的性状、透气性、吸湿性、pH、成膜时间等方面对其进行综合评价。其中,性状反映喷膜剂的直接外观,透气性反映膜的通透性,吸湿性有利于膜中药物的释放,pH反映对皮肤的损伤,成膜时间反映顺应性,同时也反映膜的完整性、均匀度、有无气泡及柔韧性等。

本研究中建立的消毒喷膜剂的制备方法简便,快速,重复性好。最优的处方为6% PVP-K30、0.2% HPMC及42%乙醇。性状为无色澄清液体,气味芳香;平均pH为5.87;平均透气性为16.65%;平均吸湿性为14.98%;平均成膜时间为4 min 18 s。此药膜成膜时间短,pH适中,具有一定吸湿性与透气性,可保持药膜的柔韧性与透气性。同时,成膜效果好,膜感官柔软性好,喷射效果稳定,可为药物的释放提供便利。

志谢:本课题的选题及研究过程得到了重庆茵明生物科技有限公司的全力支持,感谢林焱老师的悉心指导。

参考文献:

[1] 黄梦玲,王 雄,吴金虎. 中药治疗烧烫伤的作用机制研究

进展[J]. 医学综述,2017,23(11):2240-2244.

[2] 黄志群,韦 斯,陆 钢,等. 中西药制剂治疗烧烫伤概述[J]. 右江民族医学院学报,2013,35(2):196-197.

[3] 杨胜群,熊 茜,邹俊波,等. 中药在烧烫伤治疗中的应用及作用机制研究进展[J]. 中南药学,2015,13(11):1182-1186.

[4] 国家药典委员会. 中华人民共和国药典(一部)[M]. 北京:中国医药科技出版社,2015.

[5] 党学良,宋彦峰,刘 梅,等. 烧伤Ⅱ号喷膜剂的制备及其质量评价[J]. 中国药师,2019,22(5):827-830.

[6] SHANMUGASUNDARAM N, UMA TS, RAMYAA LAKSHMI TS, et al. Efficiency of controlled topical delivery of silver sulfadiazine in infected burn wounds [J]. Journal of Biomedical Materials Research Part A, 2009, 89(2):472-482.

[7] 许亚芬. 中药外用治疗烧伤的研究进展[J]. 江苏中医药, 2008, 40(12):112-113.

[8] 齐 笑,赵 雪,赵雪琪,等. 喷膜剂的研究进展[J]. 实用药物与临床,2018,21(4):463-466.

[9] 吕翠叶,瞿 勇,尹娜娜. 愈疡生肌方熏洗联合壳聚糖生物膜护伤喷膜剂治疗84例糖尿病足的疗效[J]. 实用糖尿病杂志, 2018, 14(1):26-27.

(收稿日期:2020-05-08)

tration of the 3 groups all increased, and the difference was statistically significant ($P < 0.05$). **Conclusion** The combination of aripiprazole in the treatment of schizophrenia can increase the plasma concentration of olanzapine. When the two are combined, the dose should be adjusted to monitor the blood concentration to prevent adverse reactions.

Key words: aripiprazole; olanzapine; schizophrenia; plasma concentration; steady state; high performance liquid chromatography – electrospray tandem mass spectrometry

奥氮平属第2代抗精神病药物,可快速缓解精神分裂症的急性症状,对阴性症状和阳性症状均有显著疗效,但长期应用奥氮平会增加代谢综合征的风险,导致患者生活质量下降,增加病死率^[1-3]。阿立哌唑是一种新型非典型抗精神病药物,疗效明确,对体质量及糖脂代谢影响较小,几乎不会引起血清催乳素升高^[4-5]。近年的研究指出,使用奥氮平联合阿立哌唑治疗精神分裂症,快速有效且能避免奥氮平长期不良反应的发生^[6-7]。奥氮平与阿立哌唑均主要经细胞色素酶 P450 – CYP2D6 代谢,理论上联用阿立哌唑后可能会影响奥氮平的消除,导致奥氮平血药浓度升高。目前,阿立哌唑对奥氮平血药浓度是否有影响尚未见报道,且二者联用时给药剂量无统一定论。本研究中对分析联用不同剂量阿立哌唑治疗精神分裂症前后奥氮平的血药浓度变化,为临床两药联用时制订合理给药方案提供参考。现报道如下。

1 仪器与试剂

1.1 仪器

4000Q TRAP 型质谱仪,配有电喷雾电离源(ESI)源(美国 AB Sciex 公司);HPLC – 30A 型液相色谱系统(包括液相输液泵、自动进样器、柱温箱,日本岛津公司);AnaLyst TF 1.6 软件(美国 AB Sciex 公司)。

1.2 试剂

奥氮平对照品(江苏豪森药业集团有限公司,批号为 ODN – 180102YC0180,含量为 99.9 %);咖啡因(中国食品药品检定研究院,批号为 171215 – 2010,含量为 99.9 %);奥氮平片(江苏豪森药业集团有限公司,国药准字 H20010799,批号为 190311,规格为每片 10 mg);阿立哌唑片(上海中西制药有限公司,国药准字 H20041507,批号为 180854,规格为每片 10 mg)。

2 方法与结果

2.1 受试者选择

纳入标准:符合美国精神病学会《精神疾病诊断和统计手册(第四版)》(DSM – IV)关于精神分裂症的临床诊断标准;阳性与阴性症状量表(PANSS)的总分不超过 60 分,处于精神分裂症稳定期;遵医嘱规律服用奥氮平(20 mg/d)单药治疗 2 周以上;患者及家属签署知情同意书。本研究方案已获医院医学伦理委员会审查批准。

排除标准:对阿立哌唑或奥氮平过敏;同时使用其

他抗精神病药物;药物或酒精依赖史;妊娠期或哺乳期,或近期有妊娠计划;药物依从性差;伴有严重的心血管疾病、肝病、肾病、血液病、内分泌疾病。

中止标准:安全原因(如无法耐受或出现严重不良反应);试验中患者依从性变差;试验中妊娠;失访;患者或家属撤销知情同意书。

受试者情况:选取河北医科大学第一医院精神卫生科收治的精神分裂症患者 36 例,其中男 20 例,女 16 例;平均年龄(34 ± 7.52)岁;平均体质量(62 ± 5.23)kg。

2.2 给药方法与样本采集

将 36 例患者随机分为 A、B、C 3 组,各 12 例。A 组、B 组、C 组患者给予阿立哌唑片的剂量分别为 5、10、15 mg/d。每组患者分别在合并阿立哌唑治疗前与治疗第 7 天清晨给药前,从肘静脉采集血浆约 4.0 mL,置乙二胺四乙酸(EDTA)抗凝管中,于 4 °C 及 4 000 r/min 条件下离心 10 min,将离心所得血浆转移至干净离心管中,置 – 80 °C 冰箱中保存备用。

2.3 血浆样本处理

精密量取血浆 100 μ L,置塑料离心管中,加入内标溶液 10 μ L、甲醇 10 μ L,涡旋混匀 30 s,加入甲醇 280 μ L,涡旋混匀 60 s,于 4 °C 下离心 10 min($1\,510.4$ r/min),取上清液,经 0.22 μ m 滤膜过滤,进样分析。

2.4 色谱条件

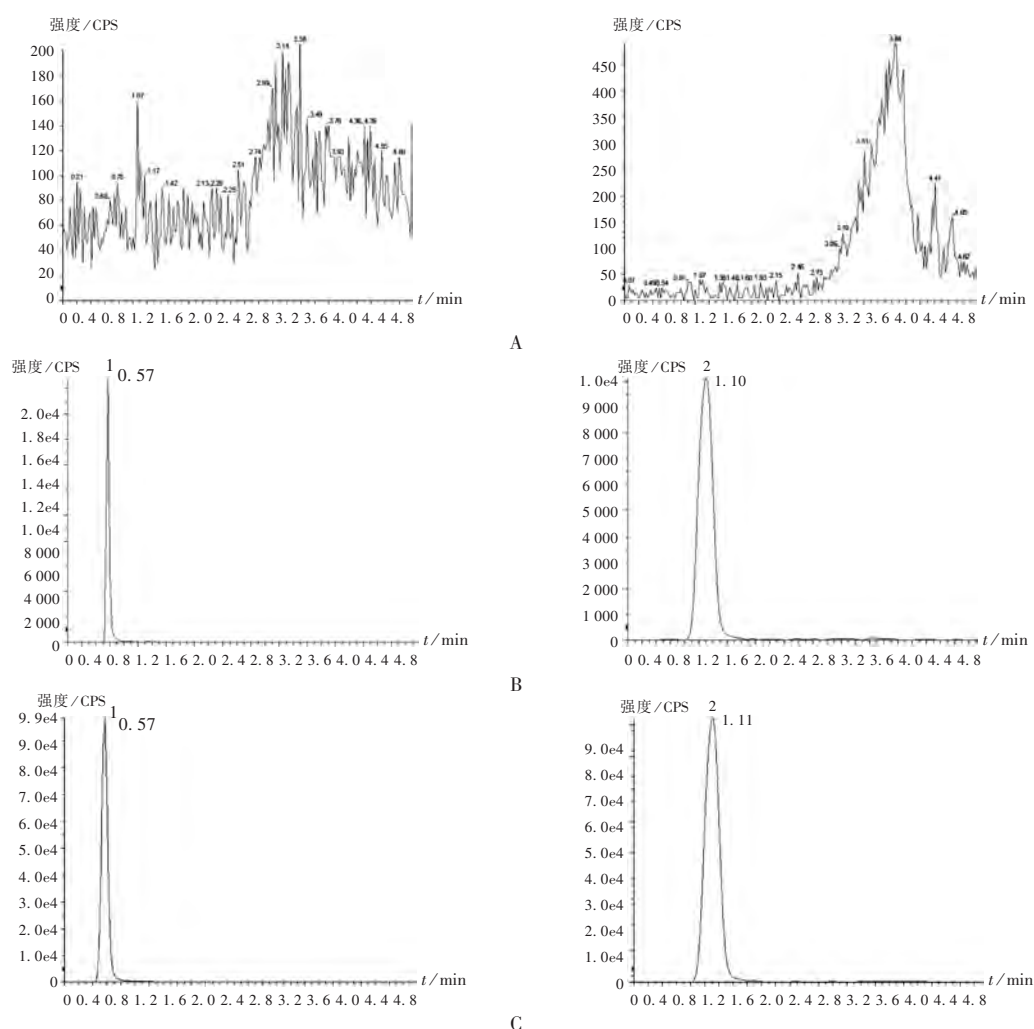
色谱柱:Phenomenex Kinetex XB – C₁₈ 柱(50 mm $\times$ 3 mm, 2.6 μ m);流动相:甲醇(A) – 2% 甲酸水(B),梯度洗脱,0 ~ 2 min 时 30% A $\rightarrow$ 80% A,2 ~ 4 min 时 80% A,4 ~ 5 min 时 80% A $\rightarrow$ 30% A;流速:0.4 mL/min;柱温:40 °C;进样量:5 μ L。

2.5 质谱条件

ESI:选择性离子监测(MRM),正离子模式;源喷射电压(IS):5 500.00 V;离子源温度(TEM):600.00 °C;雾化气(GS1, N₂)压力:379.22 kPa;辅助气(GS2, N₂)压力:379.22 kPa;气帘气(CUR, N₂)压力:137.90 kPa。接口加热,全程通入 N₂,MRM 模式定量。奥氮平和咖啡因的去簇电压分别为 102.00 V 和 82.76 V,碰撞能量分别为 34.00 eV 和 26.00 eV,用于定量分析的离子对分别为 m/z 314.2 $\rightarrow$ 283.3 和 m/z 195.1 $\rightarrow$ 138.1。

2.6 方法学考察

专属性考察:按 2.3 项下方法分别处理空白血浆、



1. 奥氮平 2. 咖啡因
A. 空白血浆样本 B. 空白血浆样本 + 奥氮平 + 咖啡因 C. 试验血浆样本

图 1 高效液相色谱图

加入奥氮平标准溶液的血浆及给药后第 7 天收集的的血浆。结果,奥氮平和内标的保留时间分别为 0.57 min 和 1.11 min。空白血浆中的内源性物质及其他物质对奥氮平和内标的测定无干扰,专属性好。色谱图见图 1。

标准曲线和定量下限确定:取空白血浆 100 μL ,加入相应浓度奥氮平和内标对照品工作液各 10 μL ,配制成奥氮平质量浓度分别为 1.00, 5.00, 10.00, 20.00, 50.00, 80.00, 100.00 ng/mL 的溶液,按 2.3 项下方法自“涡旋 30 s”进行同法操作,以待测物与内标的峰面积之比 (Y) 对待测物质的质量浓度 (X) 进行线性回归,权重系数为 $1/X^2$,得奥氮平标准曲线的回归方程 $Y = 188X + 1.92104$, $r = 0.9865$ ($n = 7$)。结果表明,奥氮平质量浓度在 1.00 ~ 100.00 ng/mL 范围内与峰面积线性关系良好,定量下限为 1.00 ng/mL。

精密度与回收试验:取空白血浆,分别制备低、中、高质量浓度 (5.00, 20.00, 80.00 ng/mL) 奥氮平质控样品,各 6 份。按 2.3 项下方法自“涡旋混匀 30 s”同法操

作,连续制备 3 d 并测定,分别计算准确度和日内、日间精密密度。取低、中、高质量浓度 (5.00, 20.00, 80.00 ng/mL) 奥氮平血浆质控样品各 6 份,按 2.3 项下自“涡旋混匀 30 s”同法操作,得相应峰面积 (A);同时,另取 5 份 100 μL 的空白血浆,加入甲醇 290 μL ,涡旋混匀 60 s,于 4 $^{\circ}\text{C}$ 下离心 10 min (1.510 4 r/min),取上清液,经 0.22 μm 滤膜过滤,取上清液,加入相应质量浓度的奥氮平和内标溶液适量,涡旋混合 60 s,进样分析,得相应峰面积 (B)。以 A/B 比值计算提取回收率。结果显示,奥氮平低、中、高质量浓度血浆质控样品的日内相对标准偏差 (RSD) 分别为 5.12%, 7.47%, 5.48%; 日间 RSD 分别为 4.04%, 6.53%, 7.26%。高、中、低质量浓度奥氮平血浆质控样品回收率分别为 $(96.24 \pm 7.57)\%$, $(95.67 \pm 8.97)\%$, $(104.27 \pm 9.68)\%$ 。

基质效应:取空白血浆,分别配制低、中、高质量浓度 (5.00, 20.00, 80.00 ng/mL) 奥氮平质控样品各 6 份,进样分析,得相应峰面积 (C);用纯水代替血浆,进行上述

操作,进样分析,得相应峰面积(D)。内标归一化的基质因子 = $C/D \times 100\%$ 。结果表明,奥氮平低、中、高质量浓度血浆质控样品的内标归一化的基质因子分别为 99.73%, 98.89%, 101.63%, RSD 低于 15.00%,提示样品测定不受基质效应影响。

稳定性试验:取空白血浆,分别配制低、中、高质量浓度(5.00, 20.00, 80.00 ng/mL)奥氮平质控样品各 6 份。分别考察在室温放置 8 h、处理后室温放置 3 d、反复冻融 3 次、 -20°C 冻存 1 周和 4 周的稳定性。结果表明,奥氮平低、中、高质量浓度血浆质控样品在考察条件下,测定结果的 RSD 低于 15.00%,表明方法稳定性良好。

2.7 血药浓度测定

采用高效液相色谱法串联质谱法测定每组患者在合并阿立哌唑治疗前与治疗第 7 天的奥氮平血浆浓度。采用 SPSS 21.0 统计学软件进行分析。计量资料以 $\bar{X} \pm s$ 表示,行 t 检验。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。结果表明,与联用阿立哌唑前相比,合并不同剂量阿立哌唑(5, 10, 15 mg/d)治疗后第 7 天 3 组患者奥氮平血药浓度均有升高,且差异有统计学意义($P < 0.05$)。详见表 1。

表 1 3 组患者联合阿立哌唑治疗前与治疗第 7 天奥氮平血药浓度的变化比较($\bar{X} \pm s$, ng/mL, $n = 12$)

组别	治疗前	治疗后第 7 天	t 值	P 值
A 组	25.76 $\pm$ 4.36	32.96 $\pm$ 6.50	-3.05	0.006
B 组	24.63 $\pm$ 4.86	31.91 $\pm$ 6.19	-3.07	0.006
C 组	27.11 $\pm$ 4.99	37.03 $\pm$ 7.89	-3.53	0.002

3 讨论

精神分裂症复发率与致残率极高^[8]。奥氮平作为一线抗精神病药物,广泛应用于临床,为避免其长期应用增加患者代谢综合征的风险,临床常联用阿立哌唑治疗,但对加入阿立哌唑的剂量尚无定论^[9-10],也不清楚联用阿立哌唑对奥氮平血药浓度的影响。

本研究中采用了快速、准确、灵敏的高效液相色谱串联质谱法对 36 例精神分裂症患者使用不同剂量阿立哌唑前后的奥氮平血药浓度进行了测定,结果表明,联用阿立哌唑提高了奥氮平在体内的稳态血药浓度,且差异有统计学意义($P < 0.05$)。可能原因是,奥氮平与阿立哌唑都主要经细胞色素酶 P450-CYP2D6 代谢^[12-13],二者在代谢过程中可能出现竞争性抑制作用,故联用阿立哌唑后可能导致奥氮平在体内的代谢减慢,引起血药浓度升高。

参考 <https://reference.medscape.com> 和 <https://www.drugs.com> 中关于对药物相互作用的分级,奥氮平与阿立哌唑联用的风险分级为中等,可能导致麻痹性肠

梗阻,也可能导致 QT 间期延长,增加室性心律失常的风险。通常避免联用,仅在特殊情况下使用,二者联用时需重视早期开展血药浓度监测。若发现血药浓度高于其限定范围,为确保患者用药安全有效,就应及时调整给药方案,使二者的血药浓度维持在最佳范围,以便达到个体化给药,避免或减少不良反应的发生,达到更好的治疗效果。

参考文献:

- [1] PARABIAGHI A, TETTAMANTI M, D'AVANZO B, et al. Metabolic syndrome and drug discontinuation in schizophrenia: a randomized trial comparing aripiprazole olanzapine and haloperidol[J]. Acta Psychiatr Scand, 2016, 133(1): 63-75.
- [2] 范征莉. 二甲双胍治疗奥氮平所致首发精神分裂症女性患者体质量增加的疗效及安全性分析[J]. 中国药业, 2017, 26(19): 70-72.
- [3] 谢小兵, 谢七零, 吴清培. 第 2 代抗精神病药物所致锥体外系反应相关因素调查[J]. 中国药业, 2018, 27(16): 81-83.
- [4] ZHANG S, LAN G. Prospective 8-week trial on the effect of olanzapine, quetiapine, and aripiprazole on blood glucose and lipids among individuals with first-onset schizophrenia[J]. Shanghai Arch Psychiatry, 2014, 26(6): 339-346.
- [5] 赵晶媛, 黄光彪, 顾小静, 等. 4 种第二代抗精神病药物治疗精神分裂症急性期的临床观察[J]. 中国药房, 2016, 27(20): 2790-2794.
- [6] 王毅刚, 罗海峰, 丁振华, 等. 阿立哌唑结合奥氮平治疗精神分裂症的临床效果观察[J]. 国际精神病学杂志, 2016, 43(1): 69-72.
- [7] 蔡丽莉, 张瑜良, 高 帅, 等. 阿立哌唑联合奥氮平对精神分裂症患者血糖、血脂影响的对照研究[J]. 精神医学杂志, 2016, 29(4): 297-299.
- [8] 吴 胜, 符 巍. 奥氮平治疗首发精神分裂症 86 例[J]. 中国药业, 2015, 24(9): 71-72.
- [9] 卓东炳, 王广积, 王达君, 等. 不同剂量阿立哌唑对利培酮治疗精神分裂症患者引起的高催乳素血症的影响[J]. 国际精神病学杂志, 2017, 44(1): 56-59.
- [10] 胡 怡, 王琪珠, 黄朝红, 等. 不同剂量阿立哌唑对首发精神分裂症女性患者服用抗精神病药物致高泌乳素血症的治疗[J]. 昆明医科大学学报, 2017, 38(12): 89-92.
- [11] ZHOU HY, GU EM, CHEN QL, et al. Effects of 22 CYP2D6 Genetic Variations Newly Identified in Chinese Population on Olanzapine Metabolism *in vitro*[J]. Pharmacology, 2016, 98(3-4): 124-133.
- [12] ZHANG X, XIANG Q, ZHAO X, et al. Association between aripiprazole pharmacokinetics and CYP2D6 phenotypes: A systematic review and meta-analysis[J]. J Clin Pharm Ther, 2019, 44(2): 163-173.
- [13] 李文标, 果 伟, 阮灿军, 等. AGNP 精神科治疗药物监测共识指南[J]. 实用药物与临床, 2016, 19(10): 1193-1218.

(收稿日期: 2020-04-11)