

精神分裂症患者氯氮平血药浓度的研究

滕建荣(杭州 310006 浙江杭州市第一人民医院)

摘要 目的:探讨氯氮平血浆血药浓度与其抗精神分裂症治疗疗效的关系。方法:抽取 80 例精神分裂症患者,给予氯氮平 ≥ 400 mg/d 治疗 8 周。治疗前后用简明精神病评定量表(BPRS)评定氯氮平疗效,按 BPRS 减分率 $\geq 20\%$ 和 $< 20\%$ 分为有效组和无效组。氯氮平血浆血药浓度用高效液相色谱分析法测定。结果:采用 χ^2 检验进行分析。结果 80 例患者中 76 例完成了整个试验,其结果分析表明在氯氮平治疗第 4 周的血药浓度与 BPRS 疗效评价没有明显关系,而在治疗后第 8 周血药浓度 > 350 ng/ml 治疗组疗效显著($P < 0.05$)。结论:氯氮平治疗第 8 周血药浓度与临床疗效有明显相关性。

关键词 精神分裂症 氯氮平 血药浓度

The Reserch of Plasma Clozapine Levels in Schizophrenic Patients

Teng Jianrong(Hangzhou First People' s Hospital Zhejiang Hangzhou 310006)

ABSTRACT **OBJECTIVE:** To discuss the correlations between plasma clozapine levels and clinical response when treating schizophrenic patients. **METHOD:** 80 schizophrenic patients had been treated by clozapine(≥ 400 mg/day) for 8 weeks. The response to clozapine was rated within BPRS. According to the reducing rate of BPRS $\geq 20\%$ and $< 20\%$, the patients were divided into two group effective group and ineffective group. The Plasma clozapine levels in these patiens were examined with HPLC. The data were analyzed by the χ^2 test. **RESULTS:** The data from 80 subjects were analyzed. There were no correlations between plasma clozapine levels and change in BPRS scores at week 4 of treatment. However, at week 8 of treatment, the group that plasma clozapine levels was above 350 ng/ml had significantly improved the clinical response to clozapine($P < 0.05$). **CONCLUSION:** This study suggests that plasma clozapine levels are correlated with clinical response at week 8.

KEY WORDS schizophrenia, clozapine, plasma drug levels

氯氮平是一种非典型的抗精神病药物,主要是用来治疗那些传统的抗精神病疗法治疗无效及无法耐受的精神分裂症患者^[1-2]。氯氮平有效的抗精神病性症状作用和极少的锥体外系副反应被誉为精神病治疗史上的一大飞跃。但氯氮平诱发粒细胞缺乏症的危险性较高,而且发生机制目前还不清楚,一系列临床检查及实验研究提示可能是药物的直接毒性作用或免疫机制所致。因此监测氯氮平血药浓度和研究其药物代谢率对精神分裂症的治疗有重要意义。

氯氮平在体内主要通过细胞色素 P-450 酶代谢成有活性的去甲氯氮平和无活性的 N-氧化衍生物。本研究通过固定剂量的方法探讨精神分裂症患者氯氮平药物代谢的个体差异,为下一步明确药物代谢的个体差异与个体代谢酶基因多态性的关系打下基础。

1 研究对象和方法

1.1 精神分裂症患者入组标准^[3]

(1)符合中国精神疾病分类方案与诊断标准第 2 版修订

本的精神分裂症的诊断标准。(2)首发精神病患者或者复发首次服用氯氮平患者(如以前服用其他抗精神病药物须停药一周)。(3)年龄 16 - 60 周岁。(4)简明精神病评定量表(BPRS) > 30 分。(5)无严重器质性病变。

1.2 一般资料:共入组 80 例精神分裂症患者,均为按整群抽样方法抽取的杭州市第七人民医院 2000 年 1 月至 2002 年 1 月的住院患者。80 例患者中男 45 例,女 35 例;年龄 17 - 56 岁,平均(40 $\pm$ 8)岁。患者入组时 BRPS 总分为 32 - 67 分,平均(43.7 $\pm$ 13.8)分。

1.3 方法:患者经 1 周清洗后,单一使用氯氮平治疗,每天两次,两周后剂量逐渐增加至 400 mg/d,视患者需要最大剂量可以调整至 700 mg/d。治疗 4.8 周后,在上次给药 12h 后抽取 3 ml 静脉全血肝素抗凝,采用高效液相色谱测定血浆氯氮平血药浓度。每周对病人进行疗效评价,采用 BPRS 评分降低 20%视为有效^[4]。临床评价与血药浓度测定使用双盲分析法。

2 结果

2.1 被研究的 80 例患者中只有 76 例完成了整个试验过程。第 4 周平均每天氯氮平的给药剂量为 $383.9 \pm 44.8 \text{ mg}$, 第 4 周的平均血药浓度为 $269.7 \pm 250.6 \text{ ng/ml}$ 。第 8 周平均每天氯氮平的给药剂量为 $491.5 \pm 155.1 \text{ mg}$, 第 8 周的平均血药浓度为 $423.7 \pm 327.5 \text{ ng/ml}$ 。

2.2 根据前述标准第 4 周氯氮平治疗的有效率为 21.3 % (17/80), 第 8 周为 43.4 % (33/76)。

2.3 第 4、8 周根据上述标准将病人分为治疗有效组和无效组, 根据血浆氯氮平血药浓度以 350 ng/ml 为中线分为两组, 对以上数据进行比对分析, 见表 1。第 4 周 χ^2 检验结果显示临床疗效与氯氮平血药浓度无统计学意义, 而第 8 周氯氮平血药浓度大于 350 ng/ml 组 χ^2 检验结果显示临床疗效与氯氮平血药浓度有明显统计学意义 ($P < 0.05$)。

表 1 精神分裂症临床疗效与氯氮平血药浓度关系^a

氯氮平血药浓度(ng/ml)	治疗有效	治疗无效
第 4 周		
≤350	10	42
>350 ^b	4	20
第 8 周		
≤350	6	24
>350 ^c	26	20

a: 一些病人没有完整数据 b: $\chi^2 = 0.03, df = 1, P = 0.78$ c: $\chi^2 = 4.31, df = 1, P < 0.05$

3 讨论

氯氮平为二苯二氮卓类衍生物, 与许多抗精神病药一样, 氯氮平的用药剂量和血药浓度以及疗效存在巨大个体差异, 其中可有遗传和生理方面的因素, 如性别、代谢酶功能强弱、吸烟、种族等造成的药动学差异^[5]。本研究结果表明血浆氯氮平血药浓度与其临床疗效明显相关。这与 Perry 等和 Hasegawa 等研究结果结论一致^[6-7]。

氯氮平治疗精神分裂症 8 周其血药浓度大于 350 ng/ml , 氯氮平处在高反应状态其疗效显著; 在第 4 周时没有明显统

计学意义, 可能是因为氯氮平的低反应状态造成的。另外, 在第 8 周治疗无效患者所占比例接近一半, 这可能是因为对氯氮平代谢有关键作用的细胞色素 P-450 代谢酶存在基因多态性而引起氯氮平代谢个体差异所致。因此下一步明确细胞色素 P-450 代谢酶基因多态性与氯氮平血药浓度的关系对精神分裂症的治疗将有重要意义。

本研究以血药浓度分组而未用给药剂量分组相对的部分消除了吸收、代谢等因素的影响, 其结果较为客观, 结果显示监测氯氮平血药浓度对精神分裂症的治疗具有重要作用。

参考文献

- 1 Lieberman JA, Johns CA, Kane JM, Rai K, Pisciotto AV, Saltz BL, Howard A: Clozapine-induced agranulocytosis: non-cross-reactivity with other psychotropic drugs. *J Clin Psychiatry*, 1988, 49:271.
- 2 Safferman A, Lieberman JA, Kane JM, Szymanski, Kinon B: Update on the clinical efficacy and side effects of clozapine. *Schizophr Bull*, 1991, 17:247.
- 3 Kane J, Honigfeld G, Singer J, *et al*. Clozapine for the treatment-resistant schizophrenic: a double-blind comparison with chlorpromazine. *Arch Gen Psychiatry*, 1988, 45:789.
- 4 Michael H, Kroning, Rafael A, Munne, *et al*. Plasma clozapine levels and clinical response for treatment-refractory schizophrenic patients. *Am J Psychiatry* 1995 February 152:2, 179.
- 5 赵靖平, 李焕德, 彭文兴等, 氯氮平药代动力学影响因素及血药浓度与临床效应的关系. *中华精神科杂志*, 1996, 29(3):131.
- 6 Perry PJ, Miller DD, *et al*. Clozapine and norclozapine plasma concentrations and clinical response of treatment-refractory schizophrenic patients. *Am J Psychiatry*, 1991, 148:231.
- 7 Hasegawa M, Gutierrez Esteinou R, *et al*. Relationship between clinical efficacy and clozapine concentrations in plasma in schizophrenia: effect of smoking. *Psychopharmacology (Berl)*, 1993, 13:383.