

引用本文: 曹银, 陈学萍, 徐亚运, 等. 精神分裂症应用氯氮平 228 例初期血药浓度与临检指标水平的相关性[J]. 安徽医药, 2022, 26(5): 1048-1051. DOI: 10.3969/j.issn.1009-6469.2022.05.047.

◇ 医院药学 ◇



精神分裂症应用氯氮平 228 例初期血药浓度与临检指标水平的相关性

曹银, 陈学萍, 徐亚运, 单锋, 聂丽娟, 夏清荣, 梁俊

作者单位: 安徽医科大学附属心理医院, 安徽省精神卫生中心精神药理研究室,
合肥市第四人民医院药剂科, 安徽 合肥 230022

通信作者: 梁俊, 女, 副主任药师, 研究方向为临床药学, Email: 1309071273@qq.com

基金项目: 合肥市第六周期医学重点学科特色专科经费资助项目

摘要: **目的** 研究精神分裂症病人使用氯氮平初期血药浓度与临检指标水平的相关性。**方法** 收集 2018 年 1 月至 2019 年 1 月在安徽医科大学附属心理医院住院治疗的精神分裂症病人 228 例氯氮平血药浓度及其人口学资料和实验室临检指标。采用 Pearson 相关检验和多元线性回归分析氯氮平血药浓度与实验室临检指标的关系。**结果** Pearson 相关分析结果表明, 氯氮平血药浓度与中性粒细胞百分比($r=0.19, P=0.005$)呈正相关关系; 而与淋巴细胞百分比($r=-0.14, P=0.038$)、红细胞数目($r=-0.14, P=0.033$)和 血红蛋白浓度($r=-0.21, P=0.001$)呈负相关关系。此外, 调整混杂因素后, 多元线性回归分析结果显示, 中性粒细胞百分比($\text{Beta}=0.468$)对氯氮平血药浓度影响最大。**结论** 精神分裂症病人血液中中性粒细胞百分比升高的病人应监测其氯氮平血药浓度。临检指标水平为精神分裂症病人氯氮平群体药动学参数的选择提供了一定的依据。

关键词: 精神分裂症; 淋巴细胞百分比; 中性粒细胞百分比; 红细胞; 血红蛋白; 氯氮平

Correlation between initial blood concentration of clozapine and clinical indicators in 228 patients with schizophrenia

CAO Yin, CHEN Xueping, XU Yayun, SHAN Feng, NIE Lijuan, XIA Qingrong, LIANG Jun

Author Affiliation: Department of Pharmacy, Affiliated Psychological Hospital of Anhui Medical University, Department of Mental Pharmacology, Anhui Mental Health Center, Hefe, Hefei Fourth People's Hospital, Hefei, Anhui 230022, China

Abstract: **Objective** To study the correlation between initial blood concentration of clozapine and clinical indicators in patients with schizophrenia. **Methods** The clozapine plasma concentrations of 228 schizophrenia patients treated with clozapine and their demographic data and laboratory clinical indicators were collected in Affiliated Psychological Hospital of Anhui Medical University from January 2018 to January 2019. Relationships between the serum clozapine concentration with clinical indicators were analyzed by Pearson correlation tests and multivariate linear regression analysis. **Results** Pearson correlation analysis showed that serum clozapine concentrations were positively correlated with the percentage of neutrophils ($r=0.19, P=0.005$) and negatively correlated with the percentage of lymphocytes ($r=-0.14, P=0.038$), the number of red blood cells ($r=-0.14, P=0.033$), and the hemoglobin concentration ($r=-0.21, P=0.001$). In addition, after adjusting for confounding factors, the results of multiple linear regression analysis showed that the percentage of neutrophils ($\text{Beta}=0.468$) has a greatest effect on the blood concentration of clozapine. **Conclusions** Clozapine plasma concentration should be monitored in patients with schizophrenia who have an elevated percentage of neutrophils. The level of clinical indicators provides a basis for the selection of pharmacokinetic parameters of clozapine in schizophrenia patients.

Key words: Schizophrenia; Percentage of lymphocytes; Percentage of neutrophils; Red blood cells; Hemoglobin; Clozapine

精神分裂症是一种严重的慢性复发性精神疾病, 其致残率高, 治愈率低, 病情容易反复, 往往需要病人终生服药治疗^[1-2]。氯氮平是一种非典型抗精神病药物, 常作为治疗精神分裂症的金标准, 但易引起粒细胞缺乏症等不良反应。据报道氯氮平引起的不良反应与病人体内血药浓度有密切关

系^[3]。因此, 治疗药物监测(therapeutic drug monitoring, TDM)能够有效减少不良反应发生, 实现个体化合理用药^[4]。目前, 关于氯氮平治疗精神分裂症时血药浓度与临床疗效、多项生化指标水平的关系研究已有开展^[5-9], 但对于其与体内临检指标水平之间的相关性研究较少。因此, 本研究探讨了氯氮平血

药浓度与临检指标之间的相关性,旨在为临床用药安全及群体药动学参数的选择提供参考。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取2018年1月至2019年1月在安徽医科大学附属心理医院住院治疗的精神分裂症且用氯氮平治疗的病人病历资料。入组标准:(1)符合国际疾病分类(international Classification of diseases-10, ICD-10)精神分裂症诊断标准;(2)年龄范围为20~65岁;(3)入院前至少两周未使用抗精神病药、抗躁狂药、抗抑郁药或抗焦虑药;(4)排除严重的身体疾病,例如急性或慢性肾炎、心血管疾病、急性感染或中枢神经系统疾病;(5)病人或其近亲属知情同意。本研究获得了本院医学伦理委员会批准(HY-IRB-YJ-LWSC-CY001)。

1.2 方法 从病人病历中收集一般资料,包括性别、年龄、体质量、身高、体质量指数(BMI)、临检指标和氯氮平血药浓度。

1.2.1 临检指标检测 本研究选取精神分裂症病人均为口服同一剂量(150 mg/d)氯氮平1周后的临检指标水平进行回顾性分析。临检指标由本院检验科临床检验与生化实验室通过 Siemens ADVIA 2120i 血液分析仪(Siemens Health care Diagnostics Inc.)进行检测。临检指标:白细胞计数(white blood cell, WBC),中性粒细胞百分比,淋巴细胞百分比,单核细胞百分比,嗜碱性粒细胞百分比,嗜酸性粒细胞百分比,中性粒细胞数目,淋巴细胞数目,单核细胞数目,嗜酸性粒细胞数目,嗜碱性粒细胞数目,红细胞数目(red blood cells, RBC),血红蛋白浓度(hemoglobin, HB),红细胞比容(packed cell volume, PCV),平均红细胞体积(mean corpuscular volume, MCV),平均红细胞血红蛋白(mean corpuscular hemoglobin, MCH)含量,平均红细胞血红蛋白浓度(mean corpuscular hemoglobin concentration, MCHC),红细胞分布宽度变异系数(red cell distribution width coefficient of variation, RDW-CV),血小板数量,平均血小板体积(mean platelet volume, MPV),血小板分布宽度(platelet distribution width, PDW)和血小板比容(platelet crit, PCT)。

1.2.2 血药浓度检测 本研究选取的浓度点均为口服同一剂量(150 mg/d)氯氮平1周后的稳态氯氮平血药浓度。病人服药后12 h,于清晨5:00抽取静脉血,于血药浓度监测室检测氯氮平血药浓度,使用美国安捷伦1260高效液相色谱仪检测。

1.3 统计学方法 采用SPSS 17.0统计学软件进行分析处理所得数据。正态分布的计量数据用 $\bar{x} \pm s$ 表述。氯氮平血药浓度影响因素采用Pearson相关

分析和多元线性回归分析法。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 人口学特征与临检指标分布 筛选出2018年1月至2019年1月在本院住院治疗的精神分裂症病人共计228例,人口统计学资料和实验室临检指标参数见表1。

表1 228例精神分裂症病人人口学特征与临检指标的分布

指标	最小值	最大值	$\bar{x} \pm s$
年龄/岁	20.00	65.00	37.38±10.53
体质量/kg	40.00	99.00	65.77±11.88
BMI/(kg/m ²)	18.68	38.92	25.84±4.51
氯氮平浓度/(μg/L)	30.16	764.38	233.05±143.93
WBC/(10 ⁹ /L)	3.43	18.99	7.18±2.28
中性粒细胞百分比/%	35.50	89.40	61.15±10.32
淋巴细胞百分比/%	5.77	55.80	27.82±9.25
单核细胞百分比/%	3.09	12.10	6.08±1.54
嗜酸性粒细胞百分比/%	0.10	1.20	0.46±0.19
嗜碱性粒细胞百分比/%	0.10	12.90	3.54±2.15
中性粒细胞数目/(10 ⁹ /L)	0.62	12.58	3.48±1.93
淋巴细胞数目/(10 ⁹ /L)	0.66	4.39	1.89±0.65
单核细胞数目/(10 ⁹ /L)	0.12	0.98	0.46±0.16
嗜酸性粒细胞数目/(10 ⁹ /L)	0.01	0.95	0.25±0.15
嗜碱性粒细胞数目/(10 ⁹ /L)	0.00	0.09	0.03±0.01
红细胞数目/(10 ¹² /L)	3.01	5.45	4.27±0.43
HB/(g/L)	83.00	165.00	126.53±14.52
PCV/%	24.80	49.60	38.92±4.12
MCV/fL	67.90	108.70	92.13±4.56
MCH/pg	19.80	303.60	38.60±15.21
MCHC/(g/L)	256.00	385.00	340.89±18.03
RDW-CV/%	10.60	111.00	12.77±7.29
血小板数目/(10 ⁹ /L)	72.00	479.00	216.52±65.41
MPV/fL	8.70	14.60	10.78±0.97
PDW/%	31.20	68.40	44.58±6.24
PCT/%	0.05	0.46	0.25±0.06

注:RBC为红细胞数目,HB为血红蛋白浓度,PCV为红细胞比容,MCV为平均红细胞体积,MCH为平均红细胞血红蛋白含量,MCHC为平均红细胞血红蛋白浓度,RDW-CV为红细胞分布宽度变异系数,MPV为平均血小板体积,PDW为血小板分布宽度,PCT为血小板比容。

2.2 血药浓度分布 高效液相色谱检测出228例精神分裂症病人氯氮平血药浓度为233.05 μg/L,范围为30.16~764.38 μg/L。我院氯氮平有效血药浓度范围为200~600 μg/L。

2.3 氯氮平血药浓度与临检指标的相关性 228例精神分裂症病人Pearson相关分析结果显示氯氮平血药浓度与中性粒细胞百分比($r=0.19, P=0.005$)呈正相关关系;而与淋巴细胞百分比($r=-0.14, P=0.038$)、红细胞数目($r=-0.14, P=0.033$)和血红蛋白浓度($r=-0.21, P=0.001$)呈负相关关系。见表2。

表2 氯氮平血药浓度与临检指标的相关性

指标	r 值	P 值
中性粒细胞百分比	0.19	0.005
淋巴细胞百分比	-0.14	0.038
红细胞数目	-0.14	0.033
血红蛋白浓度	-0.21	0.001

2.4 不同性别组氯氮平血药浓度与临检指标的相关性 228例精神分裂症病人,其中女性132例,男性96例。Pearson 相关分析结果显示女性组氯氮平血药浓度与中性粒细胞百分比($r=0.27, P=0.020$)呈正相关关系;而与淋巴细胞百分比($r=-0.26, P=0.030$)、红细胞数目($r=-0.19, P=0.033$)和血红蛋白浓度($r=-0.21, P=0.018$)呈负相关关系。Pearson 相关分析结果显示男性组氯氮平血药浓度与上述指标无相关性($P>0.05$)。见表3。

表3 女性组氯氮平血药浓度与临检指标的相关性

指标	r 值	P 值
中性粒细胞百分比	0.27	0.020
淋巴细胞百分比	-0.26	0.030
红细胞数目	-0.19	0.033
血红蛋白浓度	-0.21	0.018

2.5 不同年龄组氯氮平血药浓度与临检指标的相关性 228例精神分裂症病人,年龄范围为20~65岁,按年龄分为20~<46岁、46~65岁两组,分别比较两组不同年龄段氯氮平血药浓度与临检指标的相关性,Pearson 相关分析20~<46岁组氯氮平血药浓度与中性粒细胞百分比($r=0.19, P=0.018$)呈正相关关系;而与血红蛋白浓度($r=-0.01, P=0.022$)呈负相关关系。46~65岁组氯氮平血药浓度与红细胞数($r=-0.34, P=0.003$)、血红蛋白浓度($r=-0.33, P=0.005$)呈负相关关系。两组其他临检指标与氯氮平血药浓度均无相关性($P>0.05$)。见表4。

2.6 氯氮平血药浓度与其影响因素多元线性回归分析 通过多元线性回归方法分析,探讨性别、年

表4 不同年龄组氯氮平血药浓度与临检指标的相关性

组别	例数	r 值	P 值
20~<46岁组	154		
中性粒细胞百分比		0.19	0.018
血红蛋白		-0.01	0.022
46~65岁组	74		
红细胞数		-0.34	0.003
血红蛋白		-0.33	0.005

龄、中性粒细胞百分比、淋巴细胞百分比、红细胞数目及血红蛋白对氯氮平血药浓度的影响。结果显示,中性粒细胞百分比($\text{Beta}=0.468$)对氯氮平血药浓度影响最大,其次为性别($\text{Beta}=0.219$)。见表5。

3 讨论

本研究结果显示,精神分裂症病人血液中中性粒细胞百分比与氯氮平血药浓度有关。越来越多的证据支持氯氮平与血液中细胞数量之间存在密切联系。美国FDA有严格的治疗指南用于氯氮平病人的血液学监测。如长期使用氯氮平,白细胞计数或绝对中性粒细胞计数(ANC)低于预定值时,必须停用氯氮平^[10-13]。众所周知,多数研究显示氯氮平致粒细胞减少与剂量不相关,但粒细胞减少仍然是长期使用氯氮平后典型的不良反应之一^[14],限制了氯氮平在临床的长期和高剂量的使用。之前的研究大多探究了长期使用氯氮平所致粒细胞减少的现象^[15],本研究首次探讨了使用氯氮平初期(1周)的病人血药浓度与临检指标水平的相关性,结果显示氯氮平血药浓度与中性粒细胞百分比呈正相关关系,这与长期使用氯氮平所致粒细胞减少的临床表现存在不一致的地方,提示了氯氮平使用时间对粒细胞的影响可能存在一定的差异,即短期可能升高粒细胞数量,而长期减少粒细胞的数量。其中具体的机制尚不明确,推测可能与使用氯氮平后,粒细胞短期代偿性增加有关,需要进一步研究加以明确。有研究报道^[16]氯氮平血药浓度与剂量呈正相关,而血药浓度与临床疗效有关,在治疗范

表5 多元线性回归分析:不同协变量对氯氮平血药浓度的影响

变量	回归系数(B)	标准偏回归系数(Beta)	P 值
常数	-163.872		0.577
中性粒细胞百分比	6.526	0.468	0.028
淋巴细胞百分比	4.648	0.299	0.162
红细胞数目	13.158	-0.039	0.735
血红蛋白浓度	-1.644	-0.166	0.190
年龄	-0.826	-0.074	0.256
性别	13.198	0.219	0.039

围内,血药浓度增加,可适当提高临床疗效。同时研究表明^[17]血药浓度与副反应发生率相关性较差,但随着血药浓度层次的升高,副反应发生率也在升高。关于本研究病人服用同一剂量时,氯氮平剂量与血药浓度、临床疗效以及副反应发生率之间具体关系,有待于进一步研究探讨。

本研究通过多元线性回归分析,结果显示,中性粒细胞百分比($\text{Beta}=0.468$)对氯氮平血药浓度影响最大,其次为性别($\text{Beta}=0.219$)。另外,Pearson相关分析结果表明,女性组氯氮平血药浓度与临检指标相关性与总体样本相关性一致,而男性组氯氮平血药浓度与临检指标并未呈现相关性($P>0.05$)。出现该结果的原因可能为女性病人血药浓度高于男性病人,这种差异可能归结于药物在不同性别病人体内吸收速率、非脂肪组织/脂肪组织比率、药物肝药酶代谢以及女性生理周期等方面不同导致的^[18],具体的机制尚需进一步研究加以明确。在分析不同年龄组时,发现年龄对氯氮平血药浓度与临检指标的相关性影响并不是特别显著,在多元线性回归分析中也体现此观点。

本研究存在一定的局限性。首先,样本量相对较小。第二,所有受试者均来自一家医院,结果可能存在偏差。第三,本研究主要针对实验室病人临检指标,接下来将全面考察生化指标、泌乳素等。第四,目前研究结果无法确定这些因素与氯氮平血药浓度间的因果关系,需要在以后研究中进一步探究。

综上所述,精神分裂症病人使用氯氮平初期血液中中性粒细胞百分比与氯氮平血药浓度有关,进一步提示氯氮平血药浓度可能与中性粒细胞百分比之间存在相互密切关系,为临床医生用氯氮平治疗精神分裂症病人合理用药提供了一些理论依据。但仍然需要进一步的多中心和纵向研究来验证其中的因果关系。

参考文献

- [1] BELOTIL, MIRANDA L, QUEIROZ M. Butyl methacrylate-co-ethylene glycol dimethacrylate monolith for online in-tube SPME-UH-PLC-MS/MS to determine chlorpromazine, clozapine, quetiapine, olanzapine, and their metabolites in plasma samples[J]. *Molecules*, 2019, 24(2):24020310. DOI: 10.3390/molecules24020310.
- [2] WANG ST, LI Y. Development of an UPLC-MS/MS method for routine therapeutic drug monitoring of aripiprazole, amisulpride, olanzapine, paliperidone and ziprasidone with a discussion of their therapeutic reference ranges for Chinese patients [J]. *Biomed Chromatogr*, 2017, 31(8):1-9.
- [3] SARACINO MA, LAZZARA G, PRUGNOLI B, et al. Rapid assays of clozapine and its metabolites in dried blood spots by liquid chromatography and microextraction by packed sorbent procedure [J]. *J Chromatogr A*, 2011, 1218(16): 2153-2159.
- [4] SUN WW, CHENG YQ, CHEN XY, et al. Research progress on blood concentration and clinical efficacy of new antipsychotic drugs [J]. *J Psychiatry*, 2014, 27(4):312-315.
- [5] LI H, YE MJ, TANG W, et al. Obesity correlates with fewer symptoms in schizophrenia treated with long-term clozapine: gender difference [J]. *Psychiatry Res*, 2015, 225(3):741-742.
- [6] DE MEL VN, KORMAN N, MCARDLE P, et al. Weight gain correlated with decrease in clozapine/N-desmethyl-clozapine ratio in a man with treatment-refractory schizophrenia [J]. *Australas Psychiatry*, 2018, 26(5):558-559.
- [7] 赵青霞,孔德荣,张小明,等.氯氮平、利培酮与齐拉西酮对精神分裂症患者血药浓度与脂代谢的影响研究[J]. *医药论坛杂志*, 2012, 33(8):12-15.
- [8] 李欣,高永双,万静,等.氯氮平、利培酮与氯丙嗪对精神分裂症患者血药浓度与脂代谢的影响分析[J]. *中国现代药物应用*, 2016, 10(13):135-137.
- [9] 路钊,贺静,陈英,等.精神分裂症患者氯氮平血药浓度与血清同型半胱氨酸水平的相关性[J]. *中国神经精神疾病杂志*, 2019, 45(10):602-606.
- [10] MCKEE JR, WALL T, OWENSBY J. Impact of complete blood count sampling time change on white blood cell and absolute neutrophil count values in clozapine recipients [J]. *Clin Schizophr Relat Psychoses*, 2011, 5(1):26-32.
- [11] CAPLLONCH A, DE PABLO S, DE LA TORRE A, et al. Increase in white cell and neutrophil counts during the first eighteen weeks of treatment with clozapine in patients admitted to a long-term psychiatric care inpatient unit [J]. *Rev Psiquiatr Salud Ment (Engl Ed)*, 2018, 11(2):94-100.
- [12] VAQUERO-BAEZ M, DÍAZ-RUIZ A, TRISTÁN-LÓPEZ L, et al. Clozapine and desmethylclozapine: correlation with neutrophils and leucocytes counting in Mexican patients with schizophrenia [J]. *BMC Psychiatry*, 2019, 19(1):295.
- [13] OKADA T, KUMAKURA J, YASUDA M, et al. Treatment-resistant schizophrenia successfully maintained with brexpiprazole following abrupt withdrawal of clozapine due to neutropenia [J]. *Asian J Psychiatr*, 2020, 47:101836.
- [14] HARVEY RJ, BULLOCK T, MONTGOMERY SA. Diarrhoea during treatment with clozapine: association with lymphocyte count [J]. *BMJ*, 1992, 305(6857):810.
- [15] CAPANNOLLO M, FASCIANI I, ROMEO S, et al. The atypical antipsychotic clozapine selectively inhibits interleukin 8 (IL-8)-induced neutrophil chemotaxis [J]. *Eur Neuropsychopharmacol*, 2015, 25(3):413-424.
- [16] 滕建荣,张顺泉,黄鑫.同等剂量氯氮平血药浓度与临床疗效的关系[J]. *中国临床药理学杂志*, 2003, 12(3):149-152.
- [17] 石向群,李红,李卫东.氯氮平治疗精神分裂症的血药浓度与临床疗效及不良反应的关系[J]. *中国现代医学杂志*, 2007, 17(6):728-730.
- [18] 赵靖平,陈远光,陈晓岗,等.氯氮平治疗精神分裂症的剂量、血药浓度和临床效应的性别差异[J]. *中国神经精神疾病杂志*, 1998, 24(3):158-160.

(收稿日期:2020-05-08,修回日期:2020-06-10)