

基于治疗药物监测的舍曲林在抑郁症患者中血药浓度/剂量比的影响因素分析[△]

谭亚倩^{1*}, 陈紫琦², 刘舒静¹, 李晓琳¹, 肖桃¹, 黄善情¹, 温预关¹, 尚德为^{1#} (1. 广州医科大学附属脑科医院药理学部, 广东广州 510370; 2. 广州医科大学药学院, 广东广州 511436)

中图分类号 R971 文献标志码 A 文章编号 1672-2124(2021)06-0698-04

DOI 10.14009/j.issn.1672-2124.2021.06.014

摘要 目的:探讨抑郁症患者服用舍曲林后血药浓度/剂量比(C/D)的影响因素,为舍曲林的临床个体化用药提供参考。方法:回顾性分析2019—2020年广州医科大学附属脑科医院收治的373例进行过舍曲林治疗药物监测的抑郁症患者的529份血药浓度监测数据,将性别、年龄、体重指数(BMI)、给药频次以及联合用药等资料录入表格,采用SPSS 23.0软件对以上数据进行统计分析。结果:BMI、给药频次会显著影响舍曲林的C/D($P<0.05$);联合应用奥氮平组患者的舍曲林的C/D显著高于未使用奥氮平组($P<0.05$);联合应用锂盐组患者的舍曲林的C/D显著高于未使用锂盐组($P<0.01$),上述差异均有统计学意义。在多重线性回归分析模型中,剂量、给药频次以及联合应用奥氮平或锂盐对舍曲林血药浓度的影响具有统计学意义。结论:舍曲林血药浓度的影响因素复杂,与服药剂量有较大关系。本研究结果提示,联合应用奥氮平或锂盐可能需要调整舍曲林的剂量。

关键词 舍曲林;治疗药物监测;剂量校正浓度

Analysis of Influencing Factors of Drug Concentration/Dose Ratio of Sertraline in Patients with Depression Based on Therapeutic Drug Monitoring[△]

TAN Yaqian¹, CHEN Ziqi², LIU Shujing¹, LI Xiaolin¹, XIAO Tao¹, HUANG Shanqing¹, WEN Yuguan¹, SHANG Dewei¹ (1. Dept. of Pharmacy, the Affiliated Brain Hospital of Guangzhou Medical University, Guangdong Guangzhou 510370, China; 2. School of Pharmaceutical Science, Guangzhou Medical University, Guangdong Guangzhou 511436, China)

ABSTRACT **OBJECTIVE:** To explore the influencing factors of drug concentration/dose ratio (C/D) in patients with depression after taking sertraline, so as to provide reference for the clinical individualized medication of sertraline. **METHODS:** Retrospective analysis was performed on 529 drug concentration monitoring data from 373 patients with depression who received sertraline therapy monitoring in the Affiliated Brain Hospital of Guangzhou Medical University from 2019 to 2020. Data such as gender, age, body mass index (BMI), frequency of administration and drug combination were entered into the table. SPSS 23.0 software was used for statistical analysis of the above data. **RESULTS:** BMI and administration frequency had significant effects on C/D of sertraline ($P<0.05$). The C/D of sertraline in the combined olanzapine group was significantly higher than that in the non-olanzapine group ($P<0.05$). The C/D of sertraline in the combined lithium group was significantly higher than that in the non-lithium group ($P<0.01$), the differences were statistically significant. In the multiple linear regression analysis model, the effects of dose, frequency of administration and drug combination of olanzapine or lithium on blood concentration of sertraline were statistically significant. **CONCLUSIONS:** The influencing factors of blood concentration of sertraline are complex and have a great relationship with the dosage. The results of this study suggest that the drug combination of olanzapine or lithium may require dose adjustment of sertraline.

KEYWORDS Sertraline; Therapeutic drug monitoring; Dose-Corrected concentration

抑郁症已成为全球第三大疾病负担^[1]。舍曲林是抑郁症治疗的一线用药^[2-3],其主要在肝脏中代谢为无活性的N-去甲

基舍曲林^[4]。本课题组在舍曲林临床药物浓度监测的过程中发现其血药浓度差异较大。尽管有大量研究结果显示,抑郁症患者对舍曲林的耐受性良好^[5-7],但研究其在临床应用中的个体化差异仍然是有必要的,通过探讨舍曲林血药浓度的影响因素,有助于解释其临床反应的个体化差异,也有助于临床医师调整给药方案。同时,舍曲林是神经精神药理学与药物精神病学协会(arbeitsgemeinschaft für neuropsychopharmakologie

△基金项目:广州市卫生健康科技一般引导项目(No. 20211A011044)

*主管药师。研究方向:临床药理学。E-mail:tanyaqian2013@163.com
#通信作者:主任药师。研究方向:临床药物代谢动力学。E-mail:shang_dewei@163.com

und pharmakopsychiatrie, AGNP) 精神科治疗监测指南中推荐进行浓度监测的药物^[8]。本研究通过回顾性分析广州医科大学附属脑科医院(以下简称“我院”)进行舍曲林血药浓度监测的住院患者资料,探讨舍曲林血药浓度/剂量比(C/D)的影响因素,为舍曲林的个体化用药提供参考。

1 资料与方法

1.1 资料来源

收集 2019—2020 年在我院进行过舍曲林治疗药物监测的抑郁症患者的性别、年龄、身高、体重、给药剂量、给药频次、联合用药以及稳态血药浓度等资料。纳入标准:(1)需为住院患者,病历资料记录完整;(2)诊断为抑郁症;(3)在我院监测过舍曲林的血药浓度且血药浓度达到稳态。排除标准:(1)门诊患者及外院外送标本者;(2)资料不齐患者;(3)采血点未达到稳态谷浓度者;(4)血药浓度为 0 ng/ml 或者超过定量范围者;(5)严重肝肾功能不全者;(6)合并其他严重躯体疾病者。共纳入符合标准的患者 373 例(529 份血药浓度监测数据),患者平均年龄为(28.96±17.91)岁,其中男性 106 例,女性 267 例。

1.2 舍曲林血药样本采集以及血药浓度测定

患者需连续服用舍曲林至少达到 5 个半衰期。清晨患者服用舍曲林前采集其全血 3~5 ml,以 3 000 r/min 离心 5 min,得血清后,采用液相色谱串联质谱法检测舍曲林血药浓度。我院采用 AGNP 精神科治疗药物监测共识指南推荐浓度范围 10~150 ng/ml 作为舍曲林的血药浓度参考范围^[3]。

1.3 色谱条件和质谱条件

色谱柱为 Agilent ZORBAX Eclipse XDB-C₁₈ 柱(1.8 μm,

4.6 mm×50 mm),流动相为甲醇-水(V:V=90:10,2 mmol/L 甲酸铵),舍曲林和内标舍曲林-d3 的定量离子对分别为 m/z 306.05→m/z 158.90 和 m/z 309.05→m/z 158.90^[9]。

1.4 统计学方法

基于 SPSS 23.0 软件,采用简单线性回归方法探讨给药剂量与血药浓度之间的关系;两组之间比较采用 Mann-Whitney U 检验,三组及三组以上比较采用 Kruskal-Wallis one-way ANOVA 检验;采用多种线性回归分析方法,将可能影响舍曲林血药浓度的协变量均纳入回归方程中。检验水准 α=0.05,所有数据结果均用均数±标准差($\bar{x}\pm s$)表示。

2 结果

2.1 舍曲林剂量与血药浓度

患者的平均舍曲林剂量为(153.40±69.68)mg/d。所有患者均只收集同一给药方案下的最后 1 次舍曲林血药浓度数据,舍曲林平均血药浓度为(85.85±59.11)ng/ml,其中有 5 份(占 0.95%)血药浓度低于参考值下限;455 份(占 86.01%)血药浓度在参考范围内;69 份(占 13.05%)血药浓度高于参考值上限。

给药剂量是影响血药浓度的重要因素,将给药剂量与血药浓度进行简单线性回归,得到线性回归方程[Sertraline]=0.338+0.398[dose](R²=0.157)。回归方程显示,给药剂量与血药浓度成正比,但是给药剂量与血药浓度之间的相关性较弱,给药剂量仅能解释 15.7%的血药浓度变化。

2.2 性别、年龄、体重指数(BMI)、给药频次以及联合用药对舍曲林稳态血药浓度的影响

性别、年龄、BMI、给药频次以及联合用药对舍曲林稳态血药浓度的影响见表 1。

表 1 性别、年龄、BMI、给药频次以及联合用药对舍曲林稳态血药浓度的影响

Tab 1 Effects of gender, age, BMI, frequency of administration and drug combination on steady-state blood concentration of sertraline

影响因素	组别	病例数	舍曲林日剂量/($\bar{x}\pm s$,mg/d)	舍曲林血药浓度/($\bar{x}\pm s$,ng/ml)	剂量校正后的舍曲林浓度/($\bar{x}\pm s$,ng/(ml·mg)·d)
性别	男性	145	155.60±52.21	81.18±53.68	0.52±0.29
	女性	384	152.57±75.27	87.61±61.02	0.58±0.34
年龄/岁	≤12	21	129.76±59.47	86.77±76.73	0.63±0.39
	>12~<18	194	147.68±48.48	76.80±46.70	0.52±0.27
	18~<65	289	159.43±82.55	92.23±64.31	0.58±0.35
	≥65	25	148.00±44.44	81.45±60.22	0.56±0.37
BMI/(kg/m ²)	<18.5(低体重)	122	158.50±109.70	96.14±76.90	0.61±0.39
	18.5~<24.0(正常)	277	152.62±52.39	81.60±52.70	0.58±0.30
	24.0~<28.0(超重)	85	150.59±52.04	93.16±54.93	0.64±0.34
	≥28.0(肥胖)	45	149.72±51.71	70.28±41.56	0.47±0.23*
给药频次	1日1次(包括1晚1次)	281	129.63±50.97	71.91±55.92	0.54±0.33
	1日2次(包括特殊频次1日2次给药)	248	180.34±77.86***	101.64±58.77***	0.58±0.32*
	1日3次	0	—	—	—
联合用药	未合用唑硫平	344	157.16±78.86	89.20±62.73	0.58±0.35
	合用唑硫平	185	146.42±47.58	79.62±51.29	0.53±0.28
	未合用奥氮平	406	151.36±53.52	80.99±54.93	0.54±0.31
	合用奥氮平	123	160.16±106.97	98.58±69.94*	0.63±0.37*
	未合用丙戊酸盐	413	156.08±72.08*	88.25±58.34*	0.58±0.33
	合用丙戊酸盐	116	143.86±59.68	77.28±61.29	0.54±0.32
	未合用锂盐	440	155.20±72.34	89.49±61.33**	0.58±0.34**
	合用锂盐	89	144.52±69.68	67.83±42.52	0.47±0.26

注:*代表 P<0.05,**代表 P<0.01,***代表 P<0.001;“—”表示不适用

Note: * indicates P<0.05, ** indicates P<0.01, *** indicates P<0.001, “—” indicates not applicable

2.2.1 性别差异对舍曲林血药浓度的影响:比较性别差异对舍曲林血药浓度的影响,男性、女性患者的舍曲林平均血药浓度分别为(81.18±53.68)、(87.61±61.02) ng/ml,女性患者服用舍曲林后的血药浓度与男性患者相比,差异无统计学意义($P>0.05$);通过剂量校正对血药浓度的影响后,男性、女性患者剂量校正后的舍曲林平均血药浓度分别为(0.52±0.29)、(0.58±0.34) ng/(ml·mg)·d,女性患者剂量校正后的舍曲林血药浓度与男性患者相比,差异也无统计学意义($P>0.05$),见表1。

2.2.2 年龄差异对血药浓度的影响:将患者按照年龄分为儿童组(≤12岁)、未成年人组(>12~<18岁)、成年人组(18~<65岁)以及老年人组(≥65岁),四组患者的舍曲林平均血药浓度分别为(86.77±76.73)、(76.80±46.70)、(92.23±64.31)以及(81.45±60.22) ng/ml,四组之间的差异无统计学意义($P>0.05$);四组患者剂量校正后的舍曲林平均血药浓度分别为(0.63±0.39)、(0.52±0.27)、(0.58±0.35)以及(0.56±0.37) ng/(ml·mg)·d,四组之间的差异无统计学意义($P>0.05$),见表1。

2.2.3 BMI对血药浓度的影响:基于中国BMI标准^[10],将患者按照BMI分为低体重组(<18.5 kg/m²)、正常组(18.5~23.9 kg/m²)、超重组(24.0~27.9 kg/m²)及肥胖组(≥28 kg/m²),四组患者的舍曲林平均血药浓度分别为(96.14±76.90)、(81.60±52.70)、(93.16±54.93)及(70.28±41.56) ng/ml,四组之间的差异无统计学意义($P>0.05$);但四组患者剂量校正后的舍曲林血药浓度比较,差异有统计学意义($P<0.05$);四组患者的C/D分别为(0.61±0.39)、(0.58±0.30)、(0.64±0.34)及(0.47±0.23) ng/(ml·mg)·d,见表1。

2.2.4 给药频次对血药浓度的影响:将患者按照给药频次分为1日1次给药组和1日2次给药组,1日2次给药组患者的舍曲林剂量、血药浓度显著高于1日1次给药组,差异均有统计学意义($P<0.001$);剂量校正后,两组之间的差异有统计学意义($P<0.05$),见表1。

2.2.5 联合用药对血药浓度的影响:与舍曲林联合应用频率排序居前4位的药物为喹硫平、奥氮平、丙戊酸盐以及锂盐。比较联合应用喹硫平、奥氮平、丙戊酸盐以及锂盐与相对应的未联合应用组之间的剂量校正后舍曲林血药浓度是否存在差异,结果显示,仅联合应用奥氮平或锂盐组与相对应的未联合应用组的剂量校正后血药浓度的差异有统计学意义($P<0.05$),见表1。

2.3 多重线性回归分析探究影响舍曲林血药浓度的重要因素
将本研究纳入的数据进行多重线性回归分析,探讨预测舍曲林血药浓度的重要因素,将剂量、性别、年龄、BMI、给药频次以及联合用药共同纳入回归方程中,结果显示,剂量、给药频次以及联合应用奥氮平或锂盐等4个协变量在方程中具有统计学意义($F=8.283, P<0.01, R^2=0.192$),见表2。

3 讨论

本研究结果提示,影响舍曲林血药浓度的因素较为复杂。舍曲林主要经肝脏中CYP酶代谢为无活性的N-去甲基舍曲林^[11]。代谢酶是影响舍曲林血药浓度的重要因素,但本研究未纳入相关的CYP酶进行研究。关于舍曲林代谢的关键

表2 多重线性回归分析——不同协变量对舍曲林血药浓度的影响

Tab 2 Multiple linear regression analysis——effect of different covariates on blood concentration of sertraline

模型	非标准化系数		标准系数	t	P
	B	标准误差	(Beta)		
常量	17.684	7.955	—	2.223	0.027
剂量	0.284	0.036	0.335	7.925	<0.001
联合应用锂盐	-18.969	6.190	-0.120	-3.065	0.002
给药频次	16.407	4.999	0.139	3.282	0.001
合并奥氮平	15.852	5.508	0.113	2.878	0.004

注:“—”表示不适用

Note:“—” indicates not applicable

CYP酶也是有争议的,AGNP精神科药物监测共识指南中显示,CYP2B6和CYP2C19会显著影响舍曲林的血药浓度,抑制CYP2B6和CYP2C19会显著影响舍曲林血药浓度^[8]。也有研究结果显示,CYP2B6、CYP2C9、CYP2C19、CYP2D6和CYP3A4都会影响舍曲林代谢为N-去甲基舍曲林^[12-13]。下一步应纳入CYP酶的影响因素,来进一步探讨影响舍曲林血药浓度的因素。本研究结果还显示,联合应用奥氮平可以升高舍曲林的血药浓度,可能是由于奥氮平抑制了舍曲林相关的代谢酶,使得舍曲林浓度增加,这也可能是舍曲林联合奥氮平治疗抑郁症的疗效优于单纯使用舍曲林的原因之一^[14-15]。另外,许多精神药物相关研究结果显示,舍曲林在女性患者中的血药浓度显著高于男性患者^[16-20];也有文献报道,性别差异对舍曲林的药动学有影响^[21],但本研究结果未显示性别对舍曲林的血药浓度有影响,有可能是男性样本量偏少所致。

综上所述,舍曲林的血药浓度主要与舍曲林的剂量相关,联合应用奥氮平或锂盐也会进一步升高舍曲林的血药浓度,提示联合应用奥氮平或锂盐时可能要注意舍曲林剂量调整。另外,BMI和给药频次也会影响舍曲林的C/D,而性别、年龄以及联合应用喹硫平、丙戊酸盐并不影响舍曲林的C/D。

参考文献

- [1] Malhi GS, Mann JJ. Depression [J]. Lancet, 2018, 392 (10161): 2299-2312.
- [2] Szoke-Kovacs Z, More C, Szoke-Kovacs R, et al. Selective Inhibition of the Serotonin Transporter in the Treatment of Depression: Sertraline, Fluoxetine and Citalopram [J]. Neuropsychopharmacol Hung, 2020, 22(1): 1-11.
- [3] Singh HK, Saadabadi A. Sertraline [M]. United State: StatPearls Publishing, 2020: 1-11.
- [4] DeVane CL, Liston HL, Markowitz JS. Clinical pharmacokinetics of sertraline [J]. Clinical Pharmacokinetics, 2002, 41 (15): 1247-1266.
- [5] Cipriani A, Furukawa TA, Salanti G, et al. Comparative efficacy and acceptability of 21 antidepressant drugs for the acute treatment of adults with major depressive disorder: a systematic review and network meta-analysis [J]. Lancet, 2018, 391 (10128): 1357-1366.
- [6] Hedayati SS, Gregg LP, Carmody T, et al. Effect of Sertraline on Depressive Symptoms in Patients With Chronic Kidney Disease Without Dialysis Dependence: The CAST Randomized Clinical Trial [J]. JAMA, 2017, 318(19): 1876-1890.

(下转第704页)