

奥氮平治疗精神分裂症患者的血药浓度参考范围研究^Δ

张 燕^{1,2,3*}, 崔小花^{1,2,3}, 苏艳丽^{1,2,3#}, 杨 柳^{1,2,3}, 丁 靖^{1,2,3}, 蒙卓成^{1,2,3}, 杨 瀚²(1. 西安市精神卫生中心药学实验室, 西安 710100; 2. 西安市药学(精神卫生)重点实验室, 西安 710100; 3. 西安交通大学附属精神卫生中心药学实验室, 西安 710100)

中图分类号 R971⁺.41 文献标志码 A 文章编号 1672-2124(2023)06-0661-04
DOI 10.14009/j.issn.1672-2124.2023.06.005



摘要 目的:研究奥氮平治疗精神分裂症患者的血药浓度参考范围。方法:根据纳入、排除标准,收集2016年6月至2022年3月西安市精神卫生中心住院患者的年龄、性别、日给药剂量、给药时间、日给药次数、联合用药、量表评分以及不良反应。分析奥氮平血药浓度与收集指标的关系。确定奥氮平血药浓度有效参考范围,结合不良反应发生率确定警戒值。结果:不同年龄、日给药剂量患者的奥氮平血药浓度的差异有统计学意义($F=1.138, F=1.322; P<0.05$),男性患者显著低于女性[(39.29±24.48) ng/mL vs. (49.93±26.92) ng/mL, *Kolmogorov-Smirnov test*=0.201 4, $P<0.01$]。奥氮平血药浓度与日给药剂量比值($r=0.225 4, |t|=36.36, P<0.01$)、不良反应($|t|=2.013, P<0.05$)呈正相关。根据检出率值最大原则,30 ng/mL为参考范围下限值(\geq 界值检出率为8.561%),90 ng/mL为参考范围上限值($<$ 界值检出率为2.022%),130 ng/mL为警戒值(不良反应发生率 $\geq 70%$)。下界值15 ng/mL的检出率优于90 ng/mL(界值检出率:4.187% vs. 2.022%)。结论:不同性别、年龄、日给药剂量患者的奥氮平血药浓度存在个体差异,且不良反应发生率均较高,临床应常规监测奥氮平血药浓度。推荐15~90 ng/mL作为参考范围,130 ng/mL作为警戒值。

关键词 奥氮平; 参考范围; 警戒值; 不良反应发生率

Reference Range of Olanzapine Concentration in Patients with Schizophrenia^Δ

ZHANG Yan^{1,2,3}, CUI Xiaohua^{1,2,3}, SU Yanli^{1,2,3}, YANG Liu^{1,2,3}, DING Jing^{1,2,3}, MENG Zhuocheng^{1,2,3}, YANG Han²(1. Pharmacy Laboratory, Xi'an Mental Health Center, Xi'an 710100, China; 2. Xi'an Key Laboratory of Pharmacy (Mental Health), Xi'an 710100, China; 3. Pharmaceutical Laboratory, Mental Health Center Affiliated to Xi'an Jiaotong University, Xi'an 710100, China)

ABSTRACT **OBJECTIVE:** To study the reference range of olanzapine concentration in the treatment of schizophrenia. **METHODS:** According to inclusion and exclusion criteria, age, gender, daily dose, administration time, daily administration frequency, drug combination, scale score and adverse drug reactions of inpatients from Xi'an Mental Health Center from Jun. 2016 to Mar. 2022 were collected. The correlation between olanzapine concentration and collection index was analyzed. The effective reference range of olanzapine concentration was determined, and the warning value was determined combined with the incidence of adverse drug reactions. **RESULTS:** There were statistically significant differences in olanzapine concentration among patients with different ages and daily doses ($F=1.138, F=1.322; P<0.05$), the olanzapine concentration of male patients was significantly lower than that of female patients [(39.29±24.48) ng/mL vs. (49.93±26.92) ng/mL, *Kolmogorov-Smirnov test*=0.201 4, $P<0.01$]. Olanzapine concentration was positively correlated with daily dose ratio ($r=0.225 4, |t|=36.36, P<0.01$), adverse drug reactions ($|t|=2.013, P<0.05$). According to the principle of maximum detection rate value, 30 ng/mL was the lower limit of the reference range (\geq threshold detection rate was 8.561%), 90 ng/mL was the upper limit of the reference range ($<$ threshold detection rate was 2.022%), 130 ng/mL was the alert value (adverse drug reaction rate $\geq 70%$). The detection rate of 15 ng/mL was better than 90 ng/mL (threshold detection rate: 4.187% vs. 2.022%). **CONCLUSIONS:** There are individual differences in patients using olanzapine with different gender, age and daily dose, and the incidence of adverse drug reactions is high, so that olanzapine concentration should be routinely monitored clinically. It is recommended that 15 to 90 ng/mL be used as the reference range and 130 ng/mL

^Δ 基金项目:陕西省创新能力支撑计划项目/陕西省抗精神障碍治疗药物检测研究中心(No. 2022PT-03);陕西省卫生健康科研基金项目(No. 2021D003);西安市科技计划项目/西安市药学(精神卫生)重点实验室(No. 201805051ZD2CG35);西安市科协青年人才托举计划项目(No. 095920211312)

* 主任药师,博士。研究方向:药物分析及精神科精准药疗。E-mail:zy22661685@163.com

通信作者:副主任医师,硕士。研究方向:精神病学和心理学。E-mail:zhan__777@163.com

as the alert value.

KEYWORDS Olanzapine; Reference range; Alert value; Incidence of adverse drug reaction

精神分裂症是精神障碍中最为常见且难治的一种。目前,奥氮平是临床治疗精神分裂症时使用频率最高的药物之一^[1-4]。在临床使用观察中,奥氮平存在患者个体差异、多靶点导致不良反应多等问题,不同患者奥氮平的半衰期最多可能相差>30 h。很多患者易出现高催乳素血症^[5]、糖脂代谢异常^[6]和体重增加的问题。高催乳素血症会引起糖耐量降低,引发糖尿病^[7]。欧洲神经精神药理学与药物精神病学协会(AGNP)强烈推荐对奥氮平进行血药浓度监测,推荐级别为I级^[8]。国内的学者开始积极尝试监测奥氮平血药浓度^[9],初始多采用AGNP的参考数据。目前基于我国人种、地区特征所报道的研究有限^[10-11]。而欧洲人种、生活方式及环境与中国存在差异。本研究以我国人群数据为基础,分析奥氮平血药浓度安全、有效的参考范围,为临床实践提供参考依据。

1 资料与方法

1.1 资料来源

选取2016年6月至2022年3月西安市精神卫生中心的住院患者。纳入标准:符合《国际疾病分类》(第10版)的诊断标准,明确诊断为精神分裂症;服用奥氮平>14 d;无严重躯体合并症。排除标准:合并重大、慢性疾病者;酒精或药物依赖者;妊娠或哺乳期妇女。本研究经西安市精神卫生中心伦理委员会审核批准(编号:XAJWKY-201801)。

1.2 方法

1.2.1 给药方法:患者均给予奥氮平(规格:10 mg×14片/10 mg×7片)治疗,给药剂量为2.5~20 mg(1/4~2片),1日1~2次,疗程为14~35 d。收集患者性别、年龄、日给药剂量、日给药次数、给药时间、联合用药(无/有)、量表评分和不良反应情况。

1.2.2 奥氮平血药浓度测定:在早晨6时左右,采用EDTA-K₂抗凝采血管采血,3 000 r/min,离心半径8.5 cm,离心5 min,取上清液50 μL于1.5 mL离心管中,加入乙腈500 μL,涡旋40 s,14 000 r/min,离心半径6 cm,离心10 min,吸取上清液300 μL于96孔深孔板进行液质色谱-质谱法检测分析。采用电喷雾(ESI)离子源,多反应监测(MRM)方式进行检测,喷雾电压:4.5 kV;雾化气流:3 L/min;加热气流:10 L/min;干燥气流:10 L/min;脱溶剂管温度:250 ℃;加热块温度:350 ℃;定量离子对m/z 313.30→256.10。色谱柱为MSCB C₁₈分析柱(3.0 mm×50 mm,3.3 μm),流动相为甲醇-0.1%甲酸水溶液(V:V=35:65),等度洗脱,流速为0.5 mL/min,柱温为45 ℃,自动进样器温度设置为4 ℃,进样量为1 μL,分析时间为2.0 min。

1.3 疗效评定标准

选取阳性症状量表(SAPS)和阴性症状量表(SANS)或阳性和阴性症状量表(PANSS),上述量表的评价一致性良好^[12],由临床工作5年及以上的主治医师进行评估,患者入院1~3 d的评分作为治疗前评分,监测奥氮平血药浓度当日至7 d以内的评分作为治疗后评分。为一致化,采用减分率作为

指标。SAPS、SANS量表减分率=(治疗前评分-治疗后评分)/治疗前评分×100%。PANSS基础分为30分,故减分率=(治疗前评分-治疗后评分)/(治疗前评分-30)×100%^[13]。评定标准:按减分率为标准进行疗效评定,<25%为无效,≥25%为有效^[14]。

1.4 奥氮平血药浓度界定

根据监测数据最高<300 ng/mL,为范围上下限值考察更仔细,分别以100 ng/mL划分为以5和10为进阶的等差数列,确定5、10、15……100、110、120……170 ng/mL为界定。

1.5 统计学方法

采用Prism 8.2.1.4和Excel软件进行数据处理分析,非正态分布的数据以中位数(四分位数)表示,采用Two-way ANOVA方差分析、Kolmogorov-Smirnov test、相关性分析和多元回归分析进行解析,P<0.05为差异有统计学意义。参考范围和警戒值的推演采用有效、无效例数的阴阳性预测值方法,a为<界值有效例数,b为≥界值有效例数,c为<界值无效例数,d为≥界值无效例数。<界值检出率为参考范围上限值,≥界值检出率最大值为参考范围下限值,警戒值同时参考不良反应发生率。计算公式如下:

$$< \text{界值检出率} = \left[\left(\frac{a}{a+c} + \frac{d}{b+d} \right) - 1 \right] \times 100\%$$

$$\geq \text{界值检出率} = \left[\left(\frac{c}{a+c} + \frac{b}{b+d} \right) - 1 \right] \times 100\%$$

2 结果

2.1 一般资料与奥氮平血药浓度

共收集了1 000例患者,男性、女性分别为457、543例,奥氮平血药浓度为41.35(26.5~58.25)ng/mL。不同年龄、日给药剂量患者奥氮平血药浓度的差异有统计学意义(F=1.138, F=1.322;P<0.05),见表1。

表1 患者一般资料对奥氮平血药浓度的影响

Tab 1 Effects of general data on olanzapine concentration

项目	统计结果	F	P
性别(男性/女性)/例	457/543	1.015	0.405
年龄/[中位数(四分位),岁]	32(24~46)	1.138	<0.05
日给药剂量/[中位数(四分位),mg/d]	20(2.5~20)	1.322	<0.01
给药时间/[中位数(四分位),d]	28(19~32)	1.012	0.427
给药次数(1日1次/1日2次)/例	622/378	1.005	0.466
联合用药(无/有)/例	115/885	1.120	0.483

注:采用Two-way ANOVA方差分析

Note:Two-way ANOVA analysis of variance was used

基于表1的结果,根据奥氮平血药浓度(C)与日给药剂量(D),得到C/D值。考虑到男性患者奥氮平血药浓度显著低于女性[(39.29±24.48)ng/mL vs. (49.93±26.92)ng/mL, Kolmogorov-Smirnov test=0.201 4, P<0.01],故将奥氮平药物浓度与性别、年龄及C/D值进行相关性分析(r分别为0.225 4、0.078 6及0.745 3,均P<0.01)。多元回归分析结果显示,性别(β₁)、年龄(β₂)及C/D值(β₃)依次进入回归方程,方程为y=7.605+1.938β₁-0.053 09β₂+12.15β₃,见表2。

表2 奥氮平血药浓度与一般资料的多元回归分析结果

Tab 2 Multiple regression analysis results of olanzapine concentration and general data

因变量	自变量	回归系数	标准误差	95%CI	t	P
奥氮平血药浓度	常数	7.605	2.134	3.418 ~ 11.790	3.564	<0.05
	性别(β_1)	1.938	1.106	-0.233 ~ 4.109	1.752	0.080
	年龄(β_2)	-0.053	0.038	-0.127 4 ~ 0.021	1.402	0.161
	C/D(β_3)	12.150	0.334	11.49 ~ 12.80	36.360	<0.01

2.2 奥氮平血药浓度与疗效、不良反应

基于表2的结果,将奥氮平的C/D值、患者减分率及有无不良反应进行相关性分析,结果显示,奥氮平药物浓度与C/D值与前一致($r=0.7453, P<0.01$)。多元回归分析结果显示,C/D值(β_3)、减分率(β_4)及有无不良反应(β_5)依次进入回归方程,方程为 $y=6.440+12.22\beta_3-0.01609\beta_4+2.228\beta_5$,见表3。

表4 奥氮平血药浓度按照界值划分统计结果

Tab 4 Statistical results of olanzapine concentration by boundary value

界值/(ng/mL)	a	b	c	d	≥界值检出率/%	<界值检出率/%	≥界值的不良反应人数	≥界值的总人数	≥界值的不良反应发生率/%
5	4	710	3	283	0.489	-0.489	595	993	59.92
10	16	698	11	275	1.605	-1.605	586	971	60.23
15	45	669	30	256	4.187	-4.187	559	925	60.43
20	79	635	50	236	6.418	-6.418	527	871	60.51
25	139	575	78	208	7.805	-7.805	482	783	61.56
30	206	508	107	179	8.561	-8.561	424	687	61.72
35	265	449	129	157	7.990	-7.990	375	606	61.88
40	336	378	148	138	4.689	-4.689	316	516	61.24
45	393	321	169	117	4.049	-4.049	264	438	60.27
50	467	247	184	102	-1.070	1.070	214	349	61.32
55	511	203	207	79	0.809	-0.809	172	282	60.99
60	547	167	224	62	1.711	-1.711	146	229	63.76
65	583	131	232	54	-0.534	0.534	121	185	65.41
70	607	107	243	43	-0.049	0.049	95	150	63.33
75	640	74	256	30	-0.125	0.125	61	104	58.65
80	648	66	260	26	0.153	-0.153	55	92	59.78
85	669	45	264	22	-1.390	1.390	40	67	59.70
90	686	28	269	17	-2.022	2.022	29	45	64.44
95	690	24	276	10	-0.135	0.135	22	34	64.71
100	695	19	276	10	-0.835	0.835	18	29	62.07
110	702	12	278	8	-1.117	1.117	13	20	65.00
120	707	7	281	5	-0.768	0.768	8	12	66.67
130	709	5	282	4	-0.698	0.698	7	10	70.00
140	710	4	283	3	-0.489	0.489	5	7	71.43
150	711	3	284	2	-0.279	0.279	4	5	80.00
160	711	3	284	2	-0.279	0.279	4	5	80.00
170	713	1	284	2	-0.559	0.559	3	3	100.0
200	713	1	285	1	-0.210	0.210	2	2	100.0
300	714	0	286	0	0.000	0.000	0	0	—

注:a为<界值有效例数,b为≥界值有效例数,c为<界值无效例数,d为≥界值无效例数

Note:a is < the number of effective cases of threshold value, b is ≥ the number of effective cases of threshold value, c is < the number of ineffective cases of threshold value, and d is ≥ the number of ineffective cases of threshold value

3 讨论

近年来,精神障碍发病率持续升高,药物治疗作为精神科疾病的主要治疗手段,在保证疗效的同时更应该确保用药安全性。奥氮平血药浓度在不同年龄、日给药剂量及性别上都存在很大差异,而进一步多元回归后发现,奥氮平的浓度主要与C/D值有关。提示奥氮平使用剂量在一定程度上可以预判其血药浓度。但值得注意的是,奥氮平存在很大的个体代谢差异,AGNP 2011版指南中,奥氮平 $C/D_{low}:C/D_{high}=0.87:2.38$,半衰期为30~60h^[15]。同时,本课题组2016—2022年的基因分析数据证明了此种差异在我国西北部人群中的存在,该研究

表3 奥氮平血药浓度与疗效、不良反应的多元回归分析结果

Tab 3 Multiple regression analysis results of olanzapine concentration, efficacy and adverse drug reactions

因变量	自变量	回归系数	标准误差	95%CI	t	P
奥氮平血药浓度	常数	6.440	1.485	3.526 ~ 9.354	4.337	<0.01
	C/D(β_3)	12.22	0.324	11.59 ~ 12.86	37.750	<0.01
	减分率(β_4)	0.016	0.019	-0.020 ~ -0.052	0.870	0.384
	不良反应(β_5)	2.228	1.107	0.056 ~ 4.401	2.013	<0.05

2.3 奥氮平血药浓度参考范围及警戒值的确定

根据检出率值最大原则,30 ng/mL为奥氮平血药浓度参考范围下限值(≥界值检出率为8.561%),90 ng/mL为参考范围上限值(<界值检出率为2.022%),130 ng/mL为警戒值(不良反应发生率≥70%);下限界值15 ng/mL的检出率>90 ng/mL(4.187% vs. 2.022%),见表4。

结果显示,奥氮平的主要代谢酶CYP1A2,其超快代谢型比例接近40%,正常代谢>50%,还有约10%的中间代谢型。这些结果均一致指出,奥氮平日给药剂量要通过检测血药浓度来给予临床更确切的指导。

有研究结果指出,奥氮平联合其他药物可明显提高奥氮平的疗效,且能够改善奥氮平引起的体重增加,催乳素升高^[5],糖、脂代谢异常^[6],恶心、呕吐等情况,降低心、脑血管意外的发生率^[16-17]。故选择奥氮平治疗精神分裂症时较多采用联合用药。本研究结果显示,奥氮平单一用药与联合用药的血药浓度($F=1.120, P=0.4833$)、疗效($F=1.003, P=0.4809$)的差异无统计学意义。故有无联合用药对奥氮平的血药浓度、疗效

影响不大。

AGNP 2011 版指南和 2017 版指南中,奥氮平血药浓度参考范围是 20~80 ng/mL^[8,15]。国内学者的研究结果与 AGNP 不尽相同,袁国桢等^[18]观察了 65 例患者,得出奥氮平有效血药浓度为 10~20 ng/mL;李华杰等^[19]的研究结果显示,奥氮平最低有效血药浓度为 9 ng/mL。如前所述,CYP1A2 高比例的超快代谢型存在,解释了上述学者在小样本的情况下获得的奥氮平血药浓度参考范围值都偏小^[20-21]。按照本研究所得 C/D 值的平均值为(2.993±1.656)ng/(mL·mg·d),奥氮平药物浓度分布范围应该是 15~60 ng/mL(参照给药剂量为 5~20 mg);若按照界值检出率计算结果,只要高于参考范围上限即认为治疗有效,根据表 4 可得出参考范围下限为 15 ng/mL。本研究基于 1 000 例精神分裂症患者得出的参考范围为 30~90 ng/mL,可进一步修订为 15~90 ng/mL。同时,也可得出奥氮平在 15~45 ng/mL 的界值检出率高于 45~90 ng/mL。不过,此部分探讨的结果,需要进一步深入研究来证明。

AGNP 2011 版指南中,奥氮平警戒值为 150 ng/mL^[15];AGNP 2017 版指南修订为 100 ng/mL^[8]。因为奥氮平长效注射剂浓度>100 ng/mL 时,患者发生注射后综合征的风险很高,而奥氮平长效注射剂的表现半衰期为 30 d,很难清除。本研究确定的警戒值为 130 ng/mL,研究对象主要为口服奥氮平片剂的患者。奥氮平的不良反应在 1 000 例患者的平均发生率为 59.7%,与文献^[22]的报道较为相似。本研究中,不良反应(无/有)与奥氮平血药浓度呈正相关(|r|=2.013,P<0.05),说明浓度越高,不良反应发生率越高,即使奥氮平血药浓度很低的情况下,患者的不良反应发生率也在 50%~65%。而≥130 ng/mL 患者的不良反应发生率≥70%;≥150 ng/mL 患者的不良反应发生率≥80%^[8]。本研究希望通过警戒值的提示保护更多的患者,且基于上文所述讨论,并非奥氮平血药浓度越高药效越好,故本研究确定警戒值为 130 ng/mL。

本研究结果显示,总的患者治疗有效率为 71.40%(根据表 4 可知,总有效病例数为 714 例,总病例数为 1 000 例)。相比 2008 年文献报道的 83 例未经血药浓度检测指导的患者奥氮平治疗有效率为 66.30%^[14]提升了 5.10%~6.43%。说明奥氮平治疗过程中进行治疗药物浓度监测可以提高奥氮平响应率、患者治疗效果。本研究为监测奥氮平血药浓度,保障安全、有效的治疗提供了参考数据。

综上所述,不同性别、年龄和日给药剂量患者的奥氮平血药浓度存在个体差异,且不良反应发生率均较高,临床应常规监测奥氮平血药浓度。推荐 15~90 ng/mL 作为参考范围,130 ng/mL 作为警戒值。

参考文献

- [1] 武兴荣. 奥氮平与利培酮治疗老年精神分裂症患者的安全性对比[J]. 中国药物与临床, 2020, 20(21): 3648-3650.
- [2] 崔力军, 潘鑫, 朱洁琳, 等. 帕利哌酮与奥氮平治疗首发精神分裂症患者的疗效观察[J]. 中国临床药理学与治疗学, 2017, 22(4): 466-470.
- [3] 韩俊村, 黄同旭. 帕利哌酮缓释剂与奥氮平治疗精神分裂症疗效及对认知功能影响对照研究[J]. 精神医学杂志, 2017, 30(1): 53-55.

- [4] 张爱慧. 奥氮平治疗老年精神分裂症患者的临床疗效及对认知功能的改善作用[J]. 实用临床医药杂志, 2017, 21(1): 154-155.
- [5] 江斌, 史克银. 利培酮和奥氮平长疗程治疗对女性精神分裂症患者血清催乳素的影响[J]. 医药导报, 2016, 35(10): 1079-1081.
- [6] 高景娜, 崔利军, 张旭静, 等. 阿立哌唑、氨磺必利及奥氮平对精神分裂症患者糖脂代谢及性激素水平的影响[J]. 中国医师杂志, 2020, 22(9): 1395-1398.
- [7] LANDGRAF R, LANDRAF-LEURS M M, WEISSMANN A, et al. Prolactin: a diabetogenic hormone[J]. Diabetologia, 1977, 13(2): 99-104.
- [8] HIEMKE C, BERGEMANN N, CLEMENT H W, et al. Consensus guidelines for therapeutic drug monitoring in neuropsychopharmacology: update 2017[J]. Pharmacopsychiatry, 2018, 51(1/2): 9-62.
- [9] 陈雨晴, 黄文灿, 倪晓佳, 等. LC-MS/MS 法测定人血清中奥氮平的不确定度评价[J]. 中国医院药学杂志, 2018, 38(12): 1261-1265.
- [10] 李沐, 张倩, 张爽, 等. 2018 年中国医院治疗药物监测开展状况调查[J]. 中国药理学杂志, 2019, 54(24): 2087-2092.
- [11] 张少川, 陈志祥, 黄秋燕, 等. 从室间质量评价分析神经精神科治疗药物监测的发展现状[J]. 中国药房, 2019, 30(1): 136-140.
- [12] KUMARI S, MALIK M, FLORIVAL C, et al. An assessment of five (PANSS,SAPS,SANS,NSA-16,CGISCH) commonly used symptoms rating scales in schizophrenia and comparison to newer scales (CAINS,BNSS)[J]. J Addict Res Ther, 2017, 8(3): 324.
- [13] 喻东山. 减分率公式的修正[J]. 临床精神医学杂志, 1995, 5(1): 12.
- [14] 施永斌, 张卫, 赵宝龙, 等. PANSS,SANS 及 SAPS 量表一致性研究[J]. 上海精神医学, 1999(1): 23-25.
- [15] HIEMKE C, BAUMANN P, BERGEMANN N, et al. AGNP 精神科治疗药物监测共识指南:2011[J]. 实用药物与临床, 2016, 19(10): 1193-1218.
- [16] 善耀菽. 小剂量丙戊酸镁联合抗精神病药物治疗精神分裂症患者攻击行为的临床效果分析[J]. 系统医学, 2021, 6(5): 39-42.
- [17] 费雅卉, 全利俊. 奥氮平临床联合用药研究进展[J]. 中国高新科技, 2020(16): 153-156.
- [18] 袁国桢, 张明廉, 姚建军, 等. 精神分裂症患者奥氮平血药浓度监测分析[J]. 临床精神医学杂志, 2008, 18(6): 379-380.
- [19] 李华杰, 吴爱勤, 赵海园, 等. 奥氮平治疗精神分裂症的疗效与其血药浓度的相关性分析[J]. 中国神经精神疾病杂志, 2003, 29(5): 363-365.
- [20] PERERA V, GROSS A S, POLASEK T M, et al. Considering CYP1A2 phenotype and genotype for optimizing the dose of olanzapine in the management of schizophrenia[J]. Expert Opin Drug Metab Toxicol, 2013, 9(9): 1115-1137.
- [21] 闫盼, 宋明芬, 王晟东, 等. CYP1A2 基因多态性对精神分裂症患者奥氮平血药浓度的影响[J]. 中华全科医学, 2020, 18(11): 1851-1853, 1939.
- [22] LUCCA J M, MADHAN R, PARTHASARATHI G, et al. Identification and management of adverse effects of antipsychotics in a tertiary care teaching hospital[J]. J Res Pharm Pract, 2014, 3(2): 46-50.

(收稿日期:2022-09-14 修回日期:2023-01-13)