

精神分裂症患者氨磺必利血药浓度范围：基于治疗药物监测的研究

田 秘^{1, 2}, 党 伟^{1, 2}, 陈延明², 丁 靖², 欧 盼²

(1. 西安医学院研究生处, 陕西, 西安, 710021;

2. 西安市精神卫生中心, 陕西, 西安, 710061)

DOI:10.12238/jrm.v2i4.14329

【摘要】目的：分析探讨氨磺必利血药浓度的主要影响因素，制定氨磺必利治疗药物浓度参考范围，为中国精神分裂症患者群体的个体化用药提供参考。**方法：**回顾性收集并分析了142例接受氨磺必利片治疗的精神分裂症住院患者TDM结果及用药情况。利用单因素分析和多元线性回归分析氨磺必利血药浓度的影响因素；根据PANSS量表评分结果及减分率评估患者接受氨磺必利治疗的有效性。**结果：**共纳入142例患者，其氨磺必利血药浓度的中位数与血浆浓度/剂量比值(C/D)分别为458.7ng/mL和8.38。身体质量指数(Body mass index, BMI)与氨磺必利C/D值呈显著负相关($p < 0.05$)，根据BMI将患者分群，在肥胖患者中($BMI \geq 28\text{kg/m}^2$)，中老年患者的C/D值显著高于青年患者($p < 0.05$)；在超重患者($24\text{kg/m}^2 \leq BMI < 28\text{kg/m}^2$)中，女性青年患者的C/D值显著高于男性青年患者($p < 0.05$)。ROC分析表明，减分率达50%时氨磺必利血药浓度为487.8ng/mL。患者氨磺必利血药浓度与不良反应的相关性分析表明，血药浓度高于487.8ng/mL的患者群体中，均未出现肾功能异常病例，且药物浓度和催乳素水平升高、心电图异常、肝功能异常等不良反应无显著相关性($p > 0.05$)。**结论：**本研究中，患者的氨磺必利血药浓度普遍高于指南推荐的药物监测浓度范围，BMI是其C/D值的重要影响因素。当治疗有效率达50%时，氨磺必利血药浓度为487.8ng/mL并表现出良好的安全性，为制定适用于中国精神分裂症患者的氨磺必利血药浓度监测范围提供了重要参考。

【关键词】氨磺必利；血药浓度；BMI；治疗参考范围**【中图分类号】**R969.1**【文献标识码】**A**Blood Concentration Range of Amisulpride in Patients with Schizophrenia: A Study Based on Therapeutic Drug Monitoring**TIAN Mi^{1, 2}, DANG Wei^{1, 2}, CHEN Yanming², DING Jing², OU Pan²

(1.School of Graduate, Xi'an Medical University, Xi'an, Shannxi, 710021;

2.Xi'an Mental Health Center, Xi'an, Shannxi, 710000)

【Abstract】 Objective: Analyze and explore the main influencing factors of blood concentration of amisulpride, establish a reference range for amisulpride treatment drug concentration, and provide reference for individualized medication of Chinese schizophrenia patients.

Method: A retrospective collection and analysis were conducted on the TDM results and medication use of 142 hospitalized patients with

schizophrenia who received treatment with amisulpride tablets. Using single factor analysis and multiple linear regression to analyze the influencing factors of blood concentration of amisulpride; Evaluate the effectiveness of patients receiving amisulpride treatment based on the PANSS scoring results and reduction rate. **Result:** A total of 142 patients were included, with a median blood concentration of amisulpride and a plasma concentration/dose ratio (C/D) of 458.7ng/mL and 8.38, respectively. The body mass index (BMI) is significantly negatively correlated with the C/D value of amisulpride ($p < 0.05$). Patients were grouped according to BMI, and among obese patients ($BMI \geq 28 \text{ kg/m}^2$), the C/D value of middle-aged and elderly patients was significantly higher than that of young patients ($p < 0.05$); In overweight patients ($24 \text{ kg/m}^2 \leq BMI < 28 \text{ kg/m}^2$), the C/D value of female young patients is significantly higher than that of male young patients ($p < 0.05$). ROC analysis showed that the blood concentration of amisulpride was 487.8ng/mL when the score reduction rate reached 50%. The correlation analysis between the blood concentration of amisulpride and adverse reactions in patients showed that there were no cases of renal dysfunction in the patient population with blood concentration higher than 487.8ng/mL, and there was no significant correlation between drug concentration and prolactin levels, abnormal electrocardiogram, liver function and other adverse reactions ($p > 0.05$). **Conclusion:** In this study, the blood concentration of amisulpride in patients was generally higher than the recommended drug monitoring concentration range in the guidelines, and BMI was an important influencing factor on their C/D values. When the treatment efficacy reached 50%, the blood concentration of amisulpride was 487.8ng/mL and showed good safety, providing an important reference for developing a monitoring range of amisulpride blood concentration suitable for Chinese patients with schizophrenia.

【Key words】 Amisulpride; Plasma concentration; BMI; Treatment reference range

引言

精神分裂症是一种慢性严重的精神疾病，近年来被列为全球残疾的主要原因之一^[1-3]。氨磺必利是非典型抗精神病药的代表性药物，对 D2/D3 受体具有双效调节特性，小剂量时通过抑制突触前受体增加多巴胺传递改善阴性症状，大剂量时则通过阻断突触后受体调控阳性症状^[4-6]，因而对阳性或阴性症状为主的精神分裂症患者具有良好的疗效。因其对 D3 受体选择性高于典型抗精神病药物，而对于其他非多巴胺受体（5-HT、M、H1 等）的亲和力较低，所以在改善疾病的同时，锥体外系副反应的发生率更低，也不易引起体重增加、嗜睡、便秘等不良反应^[7-9]，但易造成催乳素升高、QTc 间期延长等风险。

作为临床一线治疗药物，氨磺必利的血药浓度

与疗效和不良反应（心脏毒性、高催乳素血症等）密切相关^[10-11]。2017 年国际神经精神药理学与药物精神病学协会（AGNP）建议^[12]将治疗药物监测（TDM）作为氨磺必利临床应用的常规监测手段，并建议其血药浓度监测范围为 100 ~ 320ng/mL。然而，个体之间的药物清除率和药代动力学存在显著差异^[13-14]，因此不同患者之间血药浓度存在较大的个体差异^[15]，其中，患者的年龄、性别、给药剂量、BMI、合并用药、吸烟习惯以及遗传变异均是引起患者药物代谢产生差异的潜在因素，这可能是不同患者群体的研究结果存在异质性的主要原因。例如，Müller、Jönsson 等人的研究表明女性氨磺必利 C/D 显著高于男性^[16-18]，而王毅奇、王占璋等人的研究中^[19-22]提示性别引起的氨磺必利 C/D 值的差异无统

计学意义。患者的身体质量指数 (Body mass index, BMI) 对氨磺必利血药浓度的影响在不同患者群体中也存在一定的差异^[20, 23-24]。因此, 探讨中国精神分裂症患者群体的氨磺必利血药浓度的影响因素并制定相应的血药浓度监测范围对于患者的个体化用药具有重要指导意义。

本研究共纳入 142 例接受氨磺必利片治疗的精神分裂症住院患者, 通过单因素和多元线性回归分析系统探讨了患者性别、年龄、BMI、给药剂量及合并用药对氨磺必利血药浓度的影响, 通过浓度-疗效及浓度-不良反应相关性分析并基于受试者工作曲线 (ROC), 初步制定了该人群的氨磺必利血药浓度监测范围。

1 资料与方法

1.1 一般资料

回顾性收集西安市精神卫生中心从 2022 年 11 月至 2025 年 1 月应用氨磺必利片治疗精神分裂症的住院患者信息 (包括性别、年龄、BMI、给药剂量、联合用药以及相关实验室检查结果)。本研究经西安市精神卫生中心伦理委员会审核批准。

1.2 纳入与排除标准

纳入标准: (1) 在 2022 年 11 月至 2025 年 1 月在西安市精神卫生中心接受住院治疗的精神分裂症患者, 口服氨磺必利片并进行 TDM; (2) 须符合第 10 版《国际疾病分类手册》中精神分裂症的诊断标准; (3) 口服氨磺必利片治疗至少 4 天后的浓度测量结果。

排除标准: (1) 合并患有根据 ICD-10 确诊的精神分裂症以外的其他疾病; (2) 患有严重的躯体疾病或中枢神经系统疾病者; 严重肾脏损害肌酐清

除率 (肌酐清除率 $< 10\text{mL}/\text{min}$); (3) 无具体医嘱的 TDM 结果; (4) 疗效评价与 TDM 数据时间前后间隔 2 天以上。

1.3 试剂与仪器

使用来自湖南德米特仪器有限公司的去蛋白试剂 ORG-1; 采用上海木辰生物科技有限公司提供的 96 孔深孔板; 操作上海琪特分析仪器有限公司生产的 XW-80A 旋涡混合器; 利用安徽中科中佳科学仪器有限公司的 HC-3018R 高速冷冻离心机; 以及日本岛津公司的 8050 CL 高效液相-串联质谱仪进行实验。

1.4 方法

1.4.1 血液样本采集与药物浓度测定

对于接受氨磺必利单药或联合疗法的住院病人, 参与者需连续至少 4 天服用固定剂量的氨磺必利直至达到稳定的血药浓度。在早晨, 于最后一次服用氨磺必利后 12 小时进行静脉血的抽取, 以检测其浓度。采集过程使用乙二胺四乙酸 (EDTA) 抗凝的真空管, 抽取 2 至 3 毫升静脉血液, 用于测定药物浓度。

1.4.2 统计学处理

使用 Origin 2021 和 GraphPad Prism 6.01 软件进行图表的创建。利用 MedCalc 5.2 统计工具来处理和分析数据, 同时运用 Kolmogorov-Smirnov 方法检验数据的正态分布。对于非正态分布的数据, 用 M (P25-P75) 来展示, 并且在两组数据对比时应用 Mann-Whitney U 检验; 在多组样本比较时采用 Kruskal-Wallis H 检验; 对于两组计量资料的相关性评价, 采用非参数的斯皮尔曼 (Spearman) 相关性分析; 分类资料则以例数和百分比的形式呈现, 并且在组间比较时使用 χ^2 检验。当 $P < 0.05$ 时, 认为差异具有统计学意义。

2 结果

2.1 患者的人口统计学与临床特征

共收集自 2022 年 11 月至 2025 年 1 月在西安市精神卫生中心接受氨磺必利药物治疗的精神分裂症患者 278 例，根据纳入与排除标准，排除 136 例不符合标准者，最终纳入 142 例患者。根据世界卫生组织年龄分类，将患者分为青年 (≤ 44 岁) 和中老年 (≥ 45 岁) 组；参照肥胖症诊疗指南，将患者依据 BMI 分为低体重状态 ($BMI < 18.5\text{kg}/\text{m}^2$)、正常体重 ($18.5\text{kg}/\text{m}^2 \leq BMI < 24\text{kg}/\text{m}^2$)、超重 ($24\text{kg}/\text{m}^2 \leq BMI < 28\text{kg}/\text{m}^2$) 和肥胖 ($BMI \geq 28\text{kg}/\text{m}^2$) 4 组。患者人口统计学和临床特征详见 (表 1)。

2.2 血浆氨磺必利 C/D 值的影响因素

进一步分析患者氨磺必利 C/D 值的影响因素，多元线性回归分析显示：年龄、非苯二氮卓类镇静催眠药、抗焦虑药、抗抑郁药、心境稳定剂、抗胆碱能药物、 β 受体阻滞剂等对氨磺必利 C/D 比值无显著影响 (表 2)，而性别 (男性低于女性)、BMI、联合其他抗精神病药、苯二氮卓类镇静催眠药与 C/D 呈显著负相关，其回归方程具有统计学意义 ($p < 0.05$)，F 值为 2.25 (表 2)。然而，单因素回归分析提示性别 ($p=0.9812$)、联合单一的其他抗精神病药 ($p=0.7103$) 或苯二氮卓类镇静催眠药 ($p=0.7972$) 与氨磺必利 C/D 值无显著相关性，而 BMI 与患者氨磺必利 C/D 值显著相关 ($p < 0.05$)，提示 BMI 是患者氨磺必利 C/D 值的独立危险因素 (见图 1)。

2.3 BMI 对氨磺必利 C/D 的影响

由于 BMI 与患者氨磺必利血浆药物剂量比显著相关，以 BMI 分级为参照将患者分为 4 组，并统计了各组患者接受氨磺必利治疗的药物剂量、氨

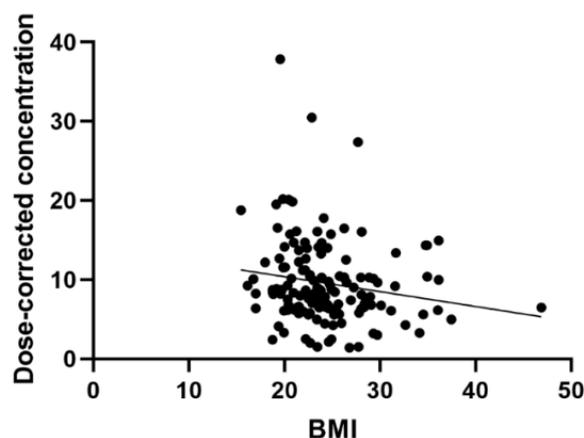


图 1 BMI 与患者氨磺必利 C/D 值的相关性

磺必利血药浓度和浓度与剂量 (C/D) 比 (表 3)，相关性分析提示随着 BMI 升高，C/D 比值呈下降趋势 (回归方程： $Y=-0.1882 \cdot X+14.15$ ； $p < 0.05$)。

性别、年龄是中国人群 BMI 的重要影响因素，为了进一步明确不同 BMI 患者 C/D 比值在性别、年龄亚组间的差异，本研究依据性别、年龄将 BMI 患者群体分为不同亚群，统计分析表明，在各 BMI 区间，不同性别的患者 C/D 比值差异无统计学意义 ($p > 0.05$) (图 2a)，在正常体重和超重患者中，青年患者和中老年患者的 C/D 比值差异无统计学意义 ($p > 0.05$)，而在肥胖患者中，中老年患者血药浓度高于青年患者 (图 2b， $p < 0.05$)，提示对于肥胖人群，年龄是影响患者血浆氨磺必利剂量校正浓度的关键因素。综合年龄和性别进一步划分患者群体并对 C/D 值进行统计分析，结果表明，在超重患者群体中，女性青年患者的血药浓度高于男性青年患者 ($p < 0.05$)，提示在超重患者中，性别是影响患者血浆氨磺必利剂量校正浓度的关键因素；而在肥胖患者群体中，女性中老年患者的血药浓度高于女性青年患者 ($p < 0.05$)，提示在肥胖人群中，

表 1 患者人口统计学信息和临床特征

自变量	样本量 (%)	范围	M (Q1, Q3)
性别			
男性	51 (35.91)		
女性	91 (64.08)		
年龄	142	18-59	33.5 (25, 41)
≤44	119 (83.80)	18-44	30 (24, 37)
≥45	23 (16.19)	45-59	50 (47, 54)
体重		41-120	64.5 (55, 77.25)
身高		151-185	165 (160, 170)
BMI			
<18.5	6 (4.23)	15.43-17.96	16.85 (15.96, 17.22)
18.5-23.9	71 (50.00)	18.73-23.88	21.49 (20.03, 23.01)
24-28	36 (25.35)	24.02-27.99	25.25 (24.61, 26.39)
>28	29 (20.42)	28.03-46.88	30.10 (28.75, 34.83)
给药剂量 (mg/day)		200-800	600 (400, 600)
200	9 (6.34)		
400	58 (40.85)		
600	52 (36.62)		
800	23 (16.20)		
血浆浓度 (ng/mL)		30.20-1588	458.7 (276.5, 618.4)
剂量效正浓度 (C/D) (ng/mL) / (mg/day)		1.42-37.85	8.38 (6.358, 11.72)
合并用药	135 (95.07)		
其他抗精神病药物	10 (70.42)		
苯二氮卓类药物	54 (38.03)		
非苯二氮卓类药物	21 (14.79)		
要焦虑药物	12 (8.45)		
抗抑郁药物	12 (8.45)		
选择性 5-HT 再摄取抑制剂	8 (5.63)		
其他抗抑郁药物	4 (2.82)		
情绪稳定剂	36 (25.35)		
抗胆碱能药物	42 (29.58)		
β受体阻滞剂	10 (7.04)		

注：M (Q1, Q3)：中位数 (四分位数间距)。

表 2 多元线性回归分析血浆氨磺必利 C/D 的影响因素

自变量	系数	标准差	t	p	VIF
常数	17.7115				
年龄	0.0847	0.0437	1.9368	0.0550	1.100
性别	-1.9760	0.9301	-2.1243	0.0355	1.122
BMI	-0.2814	0.0932	-3.0178	0.0031	1.050
合并用药					
其他抗精神病药	-3.3066	1.0025	-3.2984	0.0013	1.154
苯二氮卓类药物	-2.1490	0.9557	-2.2486	0.0262	1.202
非苯二氮卓类药物	-0.6670	1.3276	-0.5024	0.6162	1.238
抗焦虑药物	-0.2435	1.5701	0.1551	0.8770	1.077
选择性 5-HT 再摄取抑制剂	0.8278	1.9060	0.4343	0.6648	11.569
其他抗抑郁药物	-1.2344	2.4483	-0.5042	0.6150	5.336
心境稳定剂	-0.6048	1.0229	-0.5913	0.5554	1.083
抗胆碱能药物	0.0006	0.9718	0.0006	0.9995	14.924
β 受体阻滞剂	-0.3356	1.7128	-0.1959	0.8450	1.056
F			2.2500		
P			0.0129		

注：C/D = 浓度与剂量比，反映剂量校正的血药浓度；VIF：方差膨胀系数，VIF > 5 被认为具有多重共线性。

年龄是影响患者血浆氨磺必利剂量校正浓度的关键因素（图 2c）。

2.4 ROC 分析预测氨磺必利治疗有效血药浓度

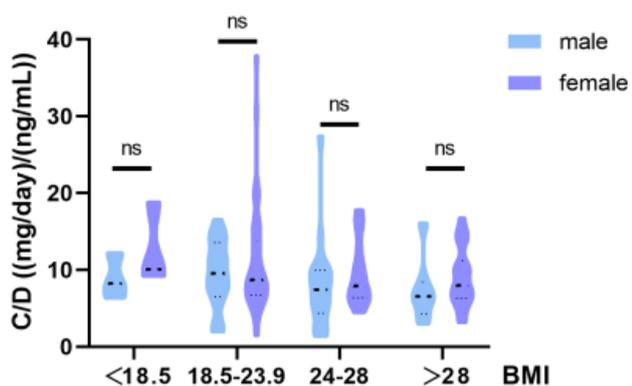
AGNP 推荐血浆氨磺必利药物监测浓度为 100-

320ng/mL，因此，本研究以 BMI 和推荐血药浓度范围为参考将患者进行分组，表 4 总结了不同 BMI 患者群体的氨磺必利 C/D 值在 AGNP 指南推荐血浆检测浓度范围中分布情况（表 4）。

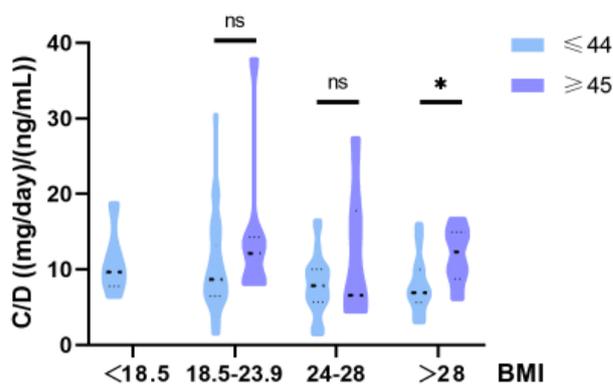
表 3 不同 BMI 患者群体接受氨磺必利治疗的剂量、血药浓度和剂量校正浓度

BMI	样本量	药物剂量 (mg/day)	C (ng/mL)	C/D ((mg/day) / (ng/mL))
<18.5	6 (4.23)	600 (400-600)	546 (369.4-1127)	9.665 (6.39-18.78)
18.5-23.9	71 (50)	400 (200-800)	458.8 (30.20-1588)	8.730 (1.51-37.85)
24-28	36 (25.35)	600 (400-800)	461.4 (90.3-1095)	7.630 (1.42-27.38)
>28	29 (20.42)	600 (200-800)	397.4 (191.8-1284)	7.34 (3.03-16.72)

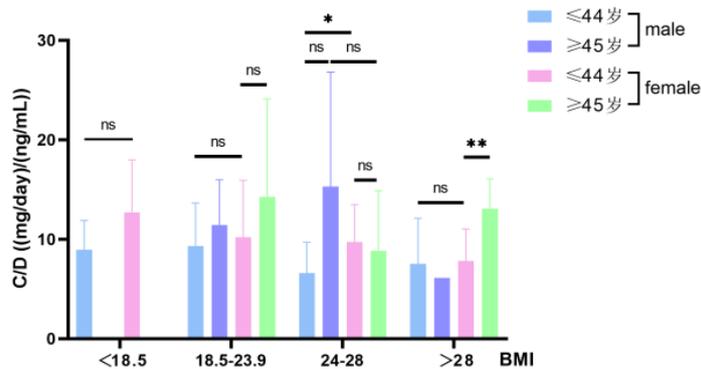
注：C：患者氨磺必利血药浓度。



(a) 不同 BMI 患者 C/D 在性别亚组间的分布及统计学分析



(b) 不同 BMI 患者 C/D 在年龄亚组间的分布及统计学分析



(c) 不同 BMI 患者 C/D 在年龄与性别组间的分布及统计学分析

图 2 不同 BMI 患者 C/D 在性别、年龄组间的分布及统计学分析

注：ns, no significance; *, $p < 0.05$; **, $p < 0.01$ 。

表 4 不同 BMI 患者群体接受氨磺必利治疗的剂量、血药浓度和剂量校正浓度在推荐检测浓度范围中的分布特征

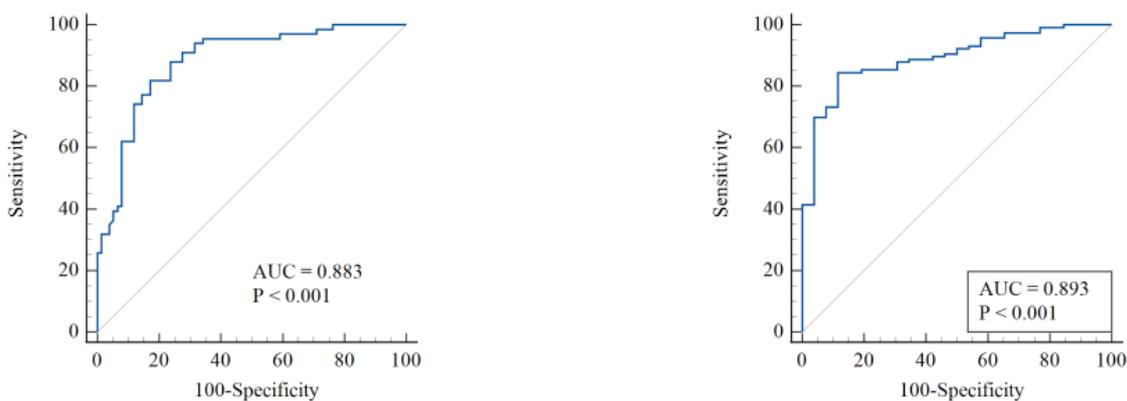
BMI	参考浓度	n (%)	给药剂量 (mg/day)	C (ng/ml)	C/D (ng/ml) / (mg/day)
<18.5	<100	0 (0)	-	-	-
	100-320	0 (0)	-	-	-
	>320	6 (100)	600 (400-800)	546 (369.4-1127)	9.665 (6.39-18.78)
18.5-23.9	<100	3 (4.23)	200 (200-400)	96.2 (30.2-99.4)	2.41 (1.51-4.97)
	100-320	15 (21.13)	400 (200-600)	167.9 (100.5-300.6)	6.15 (2.01-8.4)
	>320	53 (74.65)	600 (200-800)	543.8 (321.4-1588)	10.63 (5.78-37.85)
24-28	<100	1 (2.78)	600	90.3	1.51
	100-320	12 (33.33)	500 (400-800)	259.6 (113.3-316.3)	5.08 (1.42-7.91)
	>320	23 (63.89)	600 (400-800)	578.3 (334.6-1095)	9.64 (5.58-27.38)
>28	<100	0 (0)	-	-	-
	100-320	11 (37.93)	400 (200-800)	259.5 (191.8-293.4)	6.32 (3.03-13.77)
	>320	18 (62.07)	600 (400-800)	588.3 (337.1-1284)	9.805 (4.29-16.72)

以上结果表明，患者的血药浓度普遍高于指南推荐的药物检测浓度，AGNP 推荐的氨磺必利治疗参考浓度可能不适用于中国患者，为此，本研究根据 PANSS 量表评分结果及减分率评估患者接受氨磺必利治疗的有效性，减分率低于 25% 被认为是无效治疗，25%–50% 为好转，50%–74% 为显著进步，高于 75% 为基本痊愈，并进一步以减分率 25%（图 3a）和 50%（图 3b）为基准，通过 ROC 分析预测了氨磺必利治疗有效血药浓度。结果表明，减分率达 25% 时血药浓度为 300.6ng/mL，而减分率达 50% 时血药浓度为 487.8ng/mL（表 5）。

血药浓度提高可能引起催乳素分泌增加、T 波改变或 QT 间期延长等心电图异常、肝肾功异常等不良反应，因此本研究去除危急值后进一步分析了患者药物浓度与不良反应的相关性，结果表明，患者总人群和药物浓度高于 487.8ng/mL 的患者群体中，均未出现肾功异常病例，而药物浓度和催乳素水平、心电图异常、肝功能异常等不良反应无显著相关性 ($p > 0.05$)（表 6）。

3 讨论

本研究收集并分析了 142 名接受氨磺必利治疗



(a) PANSS 减分率达 25% 所需血药浓度的受试者工作特征曲线分析

(b) PANSS 减分率达 50% 所需血药浓度的受试者工作特征曲线分析

图 3 达到氨磺必利有效治疗所需血药浓度的受试者工作特征曲线分析

表 5 PANSS 减分率达 25% 和 50% 的受试者工作曲线特征参数

分组 / 减分率	约登指数	相关标准	AUC	标准差	P 值	敏感性	特异性
25%	0.7294	> 300.6	0.893	0.0306	< 0.001	84.48	88.46
50%	0.6471	> 487.8	0.883	0.0284	< 0.001	81.82	82.89

注：AUC：ROC 曲线下面积。

表 6 药物浓度与不良反应的相关性分析

分组	不良反应	R ²	F	P 值
总人群	催乳素	0.0084	0.8642	0.3548
	心电图异常	0.0095	1.332	0.2504
	肝功能异常	0.0014	0.1970	0.6579
C > 300.6ng/mL	催乳素	0.0120	0.8978	0.3465
	心电图异常	0.0052	0.5087	0.2331
	肝功能异常	0.0024	0.4774	0.6303
C > 487.8ng/mL	催乳素	0.0495	2.706	0.1060
	心电图异常	0.0002	0.0101	0.9201
	肝功能异常	0.0057	0.3666	0.5470

的精神分裂症患者的病史资料，在该患者群体中，氨磺必利 C/D 存在显著变异性。研究显示患者的性

别、BMI 和联合单一其他抗精神病药物和苯二氮卓类药物可对氨磺必利的 C/D 造成影响，而 BMI 是引

起氨磺必利 C/D 值差异的独立危险因素。既往研究表明，由于氨磺必利主要通过肾脏代谢，女性肾小球滤过率较低，导致药物体内停留时间长，血清药物水平升高^[25]。同时血药浓度受激素水平和脂肪分布影响，雌激素可能减缓药物代谢。女性体脂比例高，也影响氨磺必利的代谢和清除。联用单一其他抗精神病药或苯二氮卓类镇静催眠药影响氨磺必利 C/D 值的机制可能与药物转运体竞争性抑制有关，其中有研究表明^[26-27]氨磺必利能够作为 P-gp 底物进行跨膜转运，OCT1 基因的多态性则能够显著影响氨磺必利的摄取^[28]。所以在联合用药时，血药浓度的差异原因可能是肾小管分泌过程中，其他药物及代谢物对 P-gp 或阳离子 / 质子反转运体的竞争性抑制有关。此外，氨磺必利的清除率会随着患者年龄增高而逐渐下降，还会随着体重的增加而增加^[29]。另一项研究表明^[30]，氨磺必利血药浓度会随 BMI 增加而增加，且在不同 BMI 分组之间存在统计学差异（ $p < 0.05$ ）。这些原因可能源于肥胖患者体内较高的脂肪含量比例，较低的水分含量，以及相对较大的有效循环血容量。同时，肝脏内的血流量显著增加，这些因素共同导致肥胖患者体内亲脂性抗精神病药物的血药浓度降低^[31-32]。此外，肥胖患者的脂肪组织对药物的分布和代谢可能产生影响，脂肪组织可以作为药物的储存库，从而改变药物的生物利用度和清除率。值得注意的是，肥胖患者往往伴随着一定程度的胰岛素抵抗和代谢综合征，这些病理生理变化也可能影响药物的代谢和排泄，进一步影响血药浓度。因此，在临床实践中，对于肥胖的精神分裂症患者，应根据患者的具体情况调整氨磺必利的剂量，以确保药物的有效性和安全性。

当前，多项国内外针对 TDM 的临床研究显示，

氨磺必利的血液药物浓度通常超出了 AGNP 指南所建议的范围^[13, 15, 17, 33-35]，同时提出了调整治疗参考范围上限的建议。研究报道发现氨磺必利 TDM 结果大于 320ng/mL，仍可获得良好疗效且不伴随严重不良反应^[13, 15, 17, 19, 21, 33, 36-37]。王少亭等人^[38]的研究中，中国患者群体的氨磺必利血药浓度平均值为（445.2±231.5）ng/mL。丁靖等人^[39]研究表明达到有效治疗时，患者的氨磺必利血药浓度为（423.25±282.22）ng/mL。此外，一项关于中国人群的氨磺必利浓度-疗效的研究表明^[21]，氨磺必利在 457~637ng/mL 浓度范围内能够有效改善精神分裂症的阳性及阴性症状。2020 年张燕^[40]等人的研究中对 200 例服用氨磺必利的精神分裂症患者进行精神症状评分量表减分率及不良反应发生率分析，基于阴 / 阳性预测值法建议氨磺必利治疗参考范围调整为 100~600ng/mL。黄善情等以群体药动学模型对临床常用剂量（200~800mg/d）进行模拟仿真，推荐氨磺必利有效治疗范围为 100~600ng/mL^[41]。甘桐营等人^[42]的研究则提示氨磺必利血药浓度在 320~600ng/mL 范围有良好的有效性和安全性。《中国精神科治疗药物监测临床应用专家共识》（2022 年版）已将氨磺必利治疗浓度参考范围修订为 100-600ng/mL^[43]。本研究中通过 ROC 分析表明服用氨磺必利患者 PANSS 量表减分率达 25% 时需血药浓度高于 300.6ng/mL，减分率达 50% 时需血药浓度高于 487.8ng/mL，并评估了该血药浓度与不良反应之间无显著相关性，提示该血药浓度范围具有一定的安全性，进一步验证了提高氨磺必利血药浓度参考上限的合理性和必要性。

本研究也存在一些不足之处。首先，由于部分患者在疗效评价与血药浓度监测方面缺乏一致性而

不符合纳入标准, 因此最终纳入本研究的患者数量有限; 其次, 给药方式和剂量也是影响药物血药浓度的重要因素, 例如, 有研究建议在治疗精神分裂症阳性症状的起始剂量为 400–800mg/d, 对于主要出现阴性症状的患者为 50–300mg/d^[101], 此外, 有研究表明氨磺必利药物剂量在 594±262mg/d 时, 患者血药浓度显著高于推荐监测浓度^[102]。在给药方式上, 目前 AGNP 指南中推荐的给药方案为每日单次给药, 同时采血时间为末次服药后的 24h, 药品说明书则建议剂量高于 400mg/d 每日分两次服用。然而, 在实际治疗过程中, 患者的病情发展存在阶段性, 因而给予患者的药物剂量和方式存在变化, 因此本研究未深入探讨给药方式对于血药浓度的影响。

综上, 本研究基于真实的临床诊疗数据, 通过回顾精神病分裂症患者住院期间应用氨磺必利 TDM 结果, 表明 BMI 是引起氨磺必利血药浓度个体化差异的重要影响因素, ROC 和不良反应相关性分析提示当治疗有效率达 50% 时, 氨磺必利血药浓度为 487.8ng/mL 并表现出良好的安全性, 为制定适用于中国精神分裂症患者的氨磺必利血药浓度监测范围提供了重要参考。

【参考文献】

- [1] Rössler W, Salize H J, Van Os J, et al. Size of burden of schizophrenia and psychotic disorders[J]. *Eur Neuropsychopharmacol*, 2005, 15(4): 399–409.
- [2] Chong H Y, Teoh S L, Wu D B, et al. Global economic burden of schizophrenia: a systematic review[J]. *Neuropsychiatr Dis Treat*, 2016, 12(1): 357–73.
- [3] Charlson F J, Ferrari A J, Santomauro D F, et al. Global

Epidemiology and Burden of Schizophrenia: Findings From the Global Burden of Disease Study 2016[J]. *Schizophr Bull*, 2018, 44(6): 1195–1203.

[4] Lieberman J A. Disease modifying effects of antipsychotic drugs in schizophrenia: a clinical and neurobiological perspective[J]. *World Psychiatry*, 2018, 17(2): 163–165.

[5] 程君, 夏守翠, 汪超, 等. 氨磺必利与利培酮对女性首发精神分裂症患者生化指标的影响 [J]. *临床心身疾病杂志*, 2017, 23(4): 28–30.

[6] 韩笑, 崔利军, 魏志刚, 等. 六种非典型抗精神病药物治疗精神分裂症对患者内分泌的影响 [J]. *中国老年学杂志*, 2019, 39(23): 5752–5754.

[7] Juruena M F, De Sena E P, De Oliveira I R. Safety and tolerability of antipsychotics: focus on amisulpride[J]. *Drug Healthc Patient Saf*, 2010, 2(2): 205–211.

[8] Leucht S, Cipriani A, Spinelli L, et al. Comparative efficacy and tolerability of 15 antipsychotic drugs in schizophrenia: a multiple-treatments meta-analysis[J]. *Lancet*, 2013, 382(9896): 951–962.

[9] Brown D L, Masselink A J, Lalla C D. Functional range of creatinine clearance for renal drug dosing: a practical solution to the controversy of which weight to use in the Cockcroft–Gault equation[J]. *Ann Pharmacother*, 2013, 47(7–8): 1039–1044.

[10] 应翔, 程韬, 沈学谦, 等. 精神分裂症患者氨磺必利血药浓度与不良反应、泌乳素水平及认知功能相关性 [J]. *中国现代应用药学*, 2022, 39(11): 1464–1469.

[11] Lynch M J, Woods J, George N, et al. Fatality due to amisulpride toxicity: a case report[J]. *Med Sci Law*, 2008, 48(2): 173–177.

[12] Hiemke C, Bergemann N, Clement H W, et al. Consensus Guidelines for Therapeutic Drug Monitoring in Neuropsychopharmacology: Update 2017[J]. *Pharmacopsychiatry*, 2018, 51(1–02): 9–62.

[13] Ding J, Yang L, Cui X, et al. A 5-year retrospective study

- of amisulpride steady-state plasma concentration in patients with schizophrenia in real-life settings based on therapeutic drug monitoring data[J]. *Asian J Psychiatr*, 2023, 87(1): 103699.
- [14] Mauri M C, Volonteri L S, Colasanti A, et al. Clinical pharmacokinetics of atypical antipsychotics: a critical review of the relationship between plasma concentrations and clinical response[J]. *Clin Pharmacokinet*, 2007, 46(5): 359-388.
- [15] Li L, Li L, Shang D W, et al. A systematic review and combined meta-analysis of concentration of oral amisulpride[J]. *Br J Clin Pharmacol*, 2020, 86(4): 668-678.
- [16] Müller M J, Regenbogen B, Sachse J, et al. Gender aspects in the clinical treatment of schizophrenic inpatients with amisulpride: a therapeutic drug monitoring study[J]. *Pharmacopsychiatry*, 2006, 39(2): 41-46.
- [17] Jönsson A K, Spigset O, Reis M. A Compilation of Serum Concentrations of 12 Antipsychotic Drugs in a Therapeutic Drug Monitoring Setting[J]. *Ther Drug Monit*, 2019, 41(3): 348-356.
- [18] Bergemann N, Kopitz J, Kress K R, et al. Plasma amisulpride levels in schizophrenia or schizoaffective disorder[J]. *Eur Neuropsychopharmacol*, 2004, 14(3): 245-250.
- [19] Yang S, Wang H, Zheng G F, et al. Age, Sex, and Comedication Effects on the Steady-State Plasma Concentrations of Amisulpride in Chinese Patients with Schizophrenia[J]. *Ther Drug Monit*, 2023, 45(5): 676-682.
- [20] 王毅奇, 常路瑶, 付冉, 等. 基于治疗药物监测的氨磺必利剂量校正浓度影响因素分析 [J]. *中国药房*, 2022, 33(24): 3020-3024.
- [21] Sun F, Yu F, Gao Z, et al. Study on the relationship among dose, concentration and clinical response in Chinese schizophrenic patients treated with Amisulpride[J]. *Asian J Psychiatr*, 2021, 62: 102694.
- [22] 王占璋, 倪晓佳, 卢浩扬, 等. 氨磺必利片治疗药物监测及临床应用研究 [J]. *中国临床药理学杂志*, 2018, 34(23): 2704-2706+2710.
- [23] 刘清霞, 于志军, 冯宇婷. 精神分裂症患者氨磺必利血药浓度监测结果及影响因素分析 [J]. *北方药学*, 2022, 19(3): 136-138.
- [24] Glatard A, Guidi M, Delacrétaz A, et al. Amisulpride: Real-World Evidence of Dose Adaptation and Effect on Prolactin Concentrations and Body Weight Gain by Pharmacokinetic/Pharmacodynamic Analyses[J]. *Clin Pharmacokinet*, 2020, 59(3): 371-382.
- [25] 梁英, 刘登堂, 司天梅, 等. 氨磺必利治疗精神分裂症临床应用专家意见 [J]. *中国心理卫生杂志*, 2017, 31(6): 425-431.
- [26] Schmitt U, Abou El-Ela A, Guo L J, et al. Cyclosporine A (CsA) affects the pharmacodynamics and pharmacokinetics of the atypical antipsychotic amisulpride probably via inhibition of P-glycoprotein (P-gp) [J]. *J Neural Transm (Vienna)*, 2006, 113(7): 787-801.
- [27] Härter S, Hüwel S, Lohmann T, et al. How does the benzamide antipsychotic amisulpride get into the brain?—An in vitro approach comparing amisulpride with clozapine[J]. *Neuropsychopharmacology*, 2003, 28(11): 1916-1922.
- [28] Sekhar G N, Fleckney A L, Boyanova S T, et al. Region-specific blood-brain barrier transporter changes leads to increased sensitivity to amisulpride in Alzheimer's disease[J]. *Fluids Barriers CNS*, 2019, 16(1): 38.
- [29] Taurines R, Fekete S, Preuss-Wiedenhoff A, et al. Therapeutic drug monitoring in children and adolescents with schizophrenia and other psychotic disorders using risperidone[J]. *J Neural Transm (Vienna)*, 2022, 129(5-6): 689-701.
- [30] Warrings B, Samanski L, Deckert J, et al. Impact of Body Mass Index on Serum Concentrations of Antidepressants and Antipsychotics[J]. *Ther Drug Monit*, 2021, 43(2): 286-291.
- [31] Brill M J, Diepstraten J, Van Rongen A, et al. Impact of obesity on drug metabolism and elimination in adults and children[J]. *Clin*

- Pharmacokinet, 2012, 51(5): 277-304.
- [32] Hanley M J, Abernethy D R, Greenblatt D J. Effect of obesity on the pharmacokinetics of drugs in humans[J]. Clin Pharmacokinet, 2010, 49(2): 71-87.
- [33] Wang S T, Li Y. Development of a 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): 201-205.
- [34] Sparshatt A, Taylor D, Patel M X, et al. Amisulpride - dose, plasma concentration, occupancy and response: implications for therapeutic drug monitoring[J]. Acta Psychiatr Scand, 2009, 120(6): 416-28.
- [35] 黄文灿, 陈金兰, 庄淑丽, 等. 蒙特卡洛模拟优化精神分裂症患者氨磺必利的维持给药方案 [J]. 中国医院药学杂志, 2024, 44(6): 696-701.
- [36] Qu K, Zhou Q, Tian L, et al. Amisulpride steady-state plasma concentration and adverse reactions in patients with schizophrenia: a study based on therapeutic drug monitoring data[J]. Int Clin Psychopharmacol, 2022, 37(6): 255-262.
- [37] Wu S, Zhu G, Zhou D, et al. Application value of UPLC-MS/MS in detecting serum concentration of anti-schizophrenic drugs in patients with mental illness[J]. Am J Transl Res, 2021, 13(5): 5460-5467.
- [38] 王少亭. Ultra-high performance liquid chromatography tandem mass spectrometry method for detection of anti-schizophrenic drugs and the evaluation of their therapeutic reference ranges[J]. China Medical Abstracts (Internal Medicine), 2017, 34(4): 194.
- [39] 丁靖, 张锁, 邢欢, 等. 6种第二代抗精神病药物治疗药物监测结果的回顾性分析 [J]. 中国医院药学杂志, 2024, 44(1): 88-93.
- [40] 张燕, 孙丽莎, 李婵, 等. 氨磺必利治疗精神分裂症的浓度参考范围和警戒值 [J]. 四川精神卫生, 2022, 35(1): 31-36.
- [41] 黄善情, 张明, 倪晓佳, 等. 基于群体药代动力学模型仿真探索氨磺必利有效浓度范围 [J]. 中国医院药学杂志, 2023, 43(1): 16-20.
- [42] 甘桐营, 刘畅, 李琳, 等. 精神分裂症患者氨磺必利血药浓度治疗参考范围的真实世界数据研究 [J]. 中国医院药学杂志, 2025, 45(4): 427-432.
- [43] 果伟, 张玲, 王刚. 中国精神科治疗药物监测临床应用专家共识 (2022年版) [J]. 神经疾病与精神卫生, 2022, 22(8): 601-608.
- 【作者简介】** 田秘, 女, 西安市精神卫生中心住院医师。
- 【通讯作者】** 党伟, 男, 西安精神卫生中心老年医学科主任医师。