

# 奥美拉唑对氯氮平血药浓度的影响研究<sup>△</sup>

高永双\*, 胡季明#, 厉倬学(中山市第三人民医院, 广东 中山 528451)

中图分类号 R969.1;R975\*.2 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2013)42-3969-03

DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2013.42.12

**摘要** 目的:研究奥美拉唑对氯氮平血药浓度的影响。方法:采用自身对照方法,对20例精神分裂症伴有胃溃疡患者,在氯氮平治疗的基础上合用奥美拉唑(20 mg/d)治疗1周。采用高效液相色谱(HPLC)法测定合用奥美拉唑前后氯氮平及去甲氯氮平的稳态血药浓度。结果:合用奥美拉唑前1 d及合用后1周末的氯氮平和去甲氯氮平总血药浓度分别为(685.2±178.0)μg/L和(647.4±167.0)μg/L,差异有统计学意义( $t=6.238, P<0.05$ )。结论:奥美拉唑合用氯氮平治疗精神分裂症伴有胃溃疡的患者时,会降低氯氮平及去甲氯氮平的血药浓度。

**关键词** 氯氮平;奥美拉唑;高效液相色谱法;血药浓度

## Effect of Omeprazole on Blood Concentration of Clozapine

GAO Yong-shuang, HU Ji-ming, LI Zhuo-xue (Zhongshan Third People's Hospital, Guangdong Zhongshan 528451, China)

**ABSTRACT** **OBJECTIVE:** To explore the effect of omeprazole on blood concentration of clozapine. **METHODS:** By self-control study, 20 patients with schizophrenia complicating with gastrohelcosis were given omeprazole (20 mg/d) on the basis of clozapine therapy for 1 week. The blood concentrations of clozapine and norclozapine were monitored by HPLC. **RESULTS:** The mean blood concentrations of clozapine and norclozapine a day before and 1 week after drug combination were (685.2±178.0)μg/L and (647.4±167.0)μg/L, and there were statistical significance ( $t=6.238, P<0.05$ ). **CONCLUSIONS:** Omeprazole combined with clozapine may affect the blood concentration of clozapine and norclozapine in the treatment of schizophrenia complicating with gastrohelcosis.

**KEY WORDS** Clozapine; Omeprazole; HPLC; Blood concentration

精神分裂症患者需要长期服药治疗,由于抗精神病药的胃肠道副作用,加之许多患者同时都伴有或患有消化系统疾病,药物合用产生的相互作用所致的不良反应日趋得到医疗工作者的重视。氯氮平是二苯二氮杂草类非典型抗精神病药,在临床上具有广泛应用,其在体内主要的一级代谢产物为N-去甲基氯氮平、氯氮平的N-氧化代谢物<sup>[1]</sup>。其中N-去甲基氯氮平为其活性代谢产物<sup>[2]</sup>。奥美拉唑通过抑制胃壁细胞中的H<sup>+</sup>-K<sup>+</sup>ATP酶,具有强而长久的抑制胃酸分泌作用。当服用氯氮平的精神病患者伴有胃溃疡需要联合应用奥美拉唑时,奥美拉唑对肝药酶系统的影响是否对氯氮平在体内的代谢和疗效造成一定程度的影响?因此,本研究选取了20例精神分裂症伴有胃溃疡患者,采用高效液相色谱(HPLC)法研究合用奥美拉唑对其体内氯氮平血药浓度的影响。

## 1 材料

### 1.1 仪器

高效液相色谱仪,包括在线脱气机、四元泵、自动进样器、二极管阵列检测器(DAD)可变波长紫外检测器、自动色谱积分仪(美国Agilent公司);AP-01P真空泵(天津奥特赛恩斯仪器有限公司);XW-80A涡旋混合器(海门市其林贝尔仪器制造有限公司);TDL-5-A离心机(上海安亭科学仪器厂)。

### 1.2 药品与试剂

氯氮平对照器(中国药品生物制品检定研究院,纯度:

99.8%,批号:100323-201002);去甲氯氮平对照品(美国Sigma公司,批号:089K4130);去甲丙咪嗪对照品(美国Sigma公司,纯度>98%,批号:010M1094);甲醇、乙腈为色谱纯,其余试剂均为分析纯。

## 2 方法与结果

### 2.1 受试者选择

选择2010年5月—2012年5月中山市第三人民医院住院患者,符合ICD-10精神分裂症诊断标准同时符合胃溃疡诊断标准者20例。男、女各半,年龄20~60岁,平均年龄为(33.1±7.9)岁;其中氯氮平剂量100~400 mg/d,平均(208±55)mg/d,服用氯氮平时间2~30年,平均(10.2±6.7)年;无其他严重的躯体疾病。排除酒精、咖啡因、药物滥用史。未用其他影响氯氮平血药浓度的药物。取得受试者知情同意,均签署知情同意书。

### 2.2 采用自身对照法考察联合用药

入组病例氯氮平剂量稳定2周以上,再合用奥美拉唑20 mg/d(奥克,常州四药有限公司),奥美拉唑于每日晨起吞服1次,持续1周。合用奥美拉唑前1天和合用后1周末晨7:00时抽取静脉血3 ml。大约在患者末次服药后12~14 h,当日首次服药前,空腹采取。采用HPLC法测定氯氮平及去甲氯氮平的血药浓度。

### 2.3 色谱条件

色谱柱:Zorbax Eclipse Plus C<sub>18</sub>(250 mm×4.6 mm, 5 μm);流动相:甲醇-乙腈-水(9.6:21.9:28.5, V/V/V),加入0.5%正丁胺以及1.0%冰乙酸;流速:1.0 ml/min;检测波长:254 nm;灵敏度:0.01 AUFS;柱温:室温;进样量:20 μl。

### 2.4 溶液的制备

<sup>△</sup>基金项目:中山市科技计划项目(No.20102C152)

\*主管药师,硕士。研究方向:药动学。电话:0760-85529714。

E-mail:409632800@qq.com

#通信作者:主任医师。研究方向:精神病学。电话:0760-85529780。E-mail:hjm6212@sina.com

对照品溶液:准确称取氯氮平对照品、去甲氯氮平对照品和去甲丙咪嗪对照品各5 mg置于5 ml量瓶中,加甲醇溶解并稀释至刻度,摇匀,得质量浓度为1 000 μg/ml的氯氮平、去甲氯氮平及去甲丙咪嗪的标准浓度储备液。分别精密吸取氯氮平和去甲氯氮平的标准浓度储备液80 μl置于同一个5 ml量瓶中,加甲醇稀释至刻度得到氯氮平和去甲氯氮平质量浓度均为16 μg/ml的混合标准应用液,用甲醇逐步稀释得到浓度分别为16.0、8.0、4.0、2.0、1.0、0.5、0.25 μg/ml的系列混合标准液。内标溶液:取去甲丙咪嗪储备液适量,加甲醇制成每1 ml含10 μg的溶液,即得。

## 2.5 血清样品的处理

精密吸取0.5 ml血清置10 ml带塞离心管中,加入内标溶液50 μl、1 mol/L HCl 0.2 ml、0.2 mol/L KCl 0.5 ml,混匀;加入乙醚3 ml,涡旋混合2 min,以离心半径为8 cm、4 000 r/min离心5 min;弃去上层乙醚,下层中加入2 mol/L NaOH 0.5 ml,混匀;加入乙醚5 ml,再次涡旋混合2 min,以离心半径为8 cm、转速4 000 r/min离心5 min;将乙醚层移至尖端离心管中,于40 °C恒温水浴中用氮气吹干,残渣用流动相100 μl溶解,即得。

## 2.6 专属性考察

取内标溶液(去甲丙咪嗪质量浓度5 μg/ml)、对照品溶液(去甲氯氮平质量浓度200 ng/ml、氯氮平质量浓度200 ng/ml),按“2.3”项下色谱条件进样测定。结果表明,血清中氯氮平、去甲氯氮平和去甲丙咪嗪分离完全,空白血清中内源性组分对氯氮平、去甲氯氮平和内标的测定无干扰。色谱见图1。

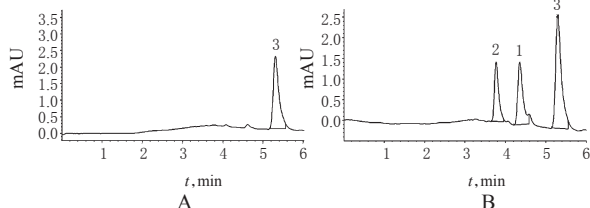


图1 高效液相色谱图

A. 空白血清+内标; B. 空白血清+去甲氯氮平对照品+氯氮平对照品+内标; 1. 氯氮平; 2. 去甲氯氮平; 3. 去甲丙咪嗪

Fig 1 HPLC chromatograms

A. blank serum+internal standard; B. blank serum+norclozapine control+clozapine control+internal standard; 1. clozapine; 2. norclozapine; 3. nortropilake

## 2.7 标准曲线的制备

取空白血清0.5 ml,置于10 ml离心试管中,加入“2.4”项下不同浓度混合标准应用液适量,混匀,按“2.4”项下条件依法处理,配置成氯氮平和去甲氯氮平质量浓度均为1 600、800、400、200、100、50 ng/ml的系列血清样品。依法处理、测定。以对照品药物峰高与内标峰高的比值(Y)对血药浓度(X)进行线性回归,分别得到氯氮平和去甲氯氮平的标准曲线方程为: $Y=336.19X+5.0903$  ( $r=0.9999$ )、 $Y=376.42X+4.2735$  ( $r=0.9998$ )。结果表明,氯氮平和去甲氯氮平血药浓度分别在25~1 600 ng/ml范围内线性关系良好。当信噪比>3时,氯氮平和去甲氯氮平最低检测浓度均为7.0 ng/ml。

## 2.8 精密度试验

取“2.7”项下对照品溶液各5份,同法操作,在同日内不同时间段测定5次,计算氯氮平日内RSD值分别为2.7%、2.2%、1.4%,去甲氯氮平日内RSD值分别为3.4%、3.0%、1.8%;每天测定1次,连续测定5 d,计算氯氮平日间RSD值分别为3.5%、

2.4%、1.7%,去甲氯氮平日间RSD值分别为3.5%、2.7%、2.4%。

## 2.9 统计分析

采用SPSS 17.0软件进行单因素方差分析,采用t检验比较组间差异。

## 2.10 两药合用前后氯氮平及去甲氯氮平的血药浓度变化

氯氮平及其代谢物去甲氯氮平的血药浓度在合用奥美拉唑前、合用后1周末检测数值见表1。

表1 联合用药前、后氯氮平、去甲氯氮平的血药浓度比较 (n=20)

Tab 1 Comparison of blood concentrations of clozapine and norclozapine before and after drug combination (n=20)

药物	血药浓度, μg/L	
	联合用药前1 d	1周末
氯氮平	558.6 ± 139.0	532.8 ± 132.0
去甲氯氮平	126.7 ± 46.3	114.6 ± 41.9
氯氮平+去甲氯氮平	685.2 ± 178.0	647.4 ± 167.0

奥美拉唑合用前和合用后1周末比较,氯氮平血药浓度差异具有显著性( $t=6.698, P<0.05$ ),去甲氯氮平血药浓度差异具有显著性( $t=4.749, P<0.05$ ),氯氮平和去甲氯氮平的总血药浓度差异具有显著性( $t=6.238, P<0.05$ )。

## 3 讨论

本研究发现奥美拉唑与氯氮平合用后能降低氯氮平与去甲氯氮平的血药浓度。研究表明氯氮平血药浓度变化与细胞色素P<sub>450</sub>酶(CYP)有关。氯氮平在体内几乎完全在肝脏代谢,为CYP1A2、CYP3A4和CYP2D6的底物,生成N-去甲基氯氮平、氯氮平的N-氧化代谢物等<sup>[3]</sup>。同时,体外研究表明,CYP1A2主要参与氯氮平在低浓度时的代谢,而随着氯氮平给药剂量的增加,CYP3A4发挥主要作用<sup>[4]</sup>。此外,奥美拉唑是多种CYP的诱导剂,能诱导CYP1A2、CYP3A4<sup>[3-5]</sup>。因此,当奥美拉唑与氯氮平合用时,奥美拉唑通过诱导CYP1A2和/或CYP3A4代谢活性,加快氯氮平在体内的氧化代谢,从而降低其血药浓度。有文献表明,由于质子泵抑制剂抑制胃酸分泌作用,从而改变了胃内的pH值,影响某些口服药物的吸收,如能轻微地增加地西泮在体内的吸收<sup>[6]</sup>。氯氮平为弱碱性药物,而胃内pH值是否对口服氯氮平后的吸收有影响还需进一步进行实验研究。

在临床患者接受氯氮平治疗的同时,若合用奥美拉唑或中途换用其他治疗胃溃疡的药物时,应实时监控氯氮平的血药浓度,根据实验监控数值以及患者临床表现调整氯氮平的给药剂量和方案,以达到有效治疗浓度或减少和避免不良反应的发生。

## 参考文献

- [1] 张昊,夏爱晓,郭丽萍. 氯氮平药代动力学影响因素的研究进展[J]. 海峡药学,2012,24(11):7.
- [2] 汪志良,寻知元. 氯氮平药物相互作用研究新进展[J]. 中华精神科杂志,2012,45(1):55.
- [3] Mookhoek EJ,Loonen AJ. Retrospective evaluation of the effect of omeprazole on clozapine metabolism[J]. *Pharm World Sci*,2004,26(3):180.
- [4] Frick A,Kopitz J,Bergemann N. Omeprazole reduces clozapine plasma concentrations[J]. *Pharmacopsychiatry*,2003,36(3):121.
- [5] Ko JW,Sukhova N,Thacker D, et al. Evaluation of omeprazole and lansoprazole as inhibitors of cytochrome P<sub>450</sub>

# CMIA法与FPIA法检测环孢素A血药浓度的比较研究

程丽静\*, 赵冠人, 冯端浩(解放军第309医院药剂科, 北京 100091)

中图分类号 R969.1;R979.5 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2013)42-3971-03

DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2013.42.13

**摘要** 目的:比较化学发光微粒子免疫(CMIA)法与荧光偏振免疫(FPIA)法检测全血中环孢素A(CsA)浓度的相关性。方法:随机收集肾移植患者服药后的全血标本共50例和2013年3月国家卫生部室间质控血样标本,分别用CMIA法和FPIA法进行检测,考察结果的相关性及差异。结果:CMIA法和FPIA法检测结果的相关性方程为 $y=1.008x+48.561$ ( $r=0.9500$ ),结果存在显著性差异,FPIA法的测定结果大于CMIA。结论:两种方法检测CsA血药浓度同样具有可行性,但结果存在差异,因此临床调整用药时应注意监测方法的不同。

**关键词** 环孢素A;荧光偏振免疫法;化学发光微粒子免疫法;血药浓度

## Comparison of Blood Concentration Monitoring of Cyclosporine A by CMIA and FPIA

CHENG Li-jing, ZHAO Guan-ren, FENG Duan-hao (Dept. of Pharmacy, No. 309 Hospital of PLA, Beijing 100091, China)

**ABSTRACT** OBJECTIVE: To compare the correlation of chemiluminescent microparticle immunoassay (CMIA) and fluorescence polarization immunoassay (FPIA) for the determination of blood concentration of cyclosporine A (CsA). METHODS: Whole blood samples of 50 patients underwent renal transplant and external quality control samples delivered by Ministry of Public Health in Mar. 2013 were randomly collected and determined by CMIA and FPIA respectively. The difference and correlation of 2 kinds of determination methods were investigated. RESULTS: The correlation of CMIA and FPIA was good and the regression equation was  $y=1.008x+48.561$  ( $r=0.9500$ ), there was significant difference in results. CMIA provided significantly lower values than FPIA. CONCLUSIONS: Both methods are feasible for blood concentration monitoring of CsA but there are difference in determination result. Great importance should be paid to CsA monitoring method because of the adjustment of medication method in the clinic.

**KEY WORDS** Cyclosporine A; Fluorescence polarization immunoassay; Chemiluminescent microparticle immunoassay; Blood concentration

环孢素A(Cyclosporine A, CsA)是一类强效免疫抑制剂,适用于预防同种异体肾、肝、心、骨髓等器官或组织移植所发生的排斥反应;它仅抑制T细胞介导的细胞免疫,而不显著影响机体的一般防御能力<sup>[1]</sup>。但由于CsA口服吸收不完全,药动学参数个体差异大,有效治疗浓度范围窄,其血药浓度过低时易引起排斥反应或诱发自身免疫疾病,过高时对肝、肾及中枢神经系统均有一定毒性,因此临床用药必须定期监测其血药浓度,为临床制订个体化给药方案提供依据<sup>[2]</sup>。目前临床常用的检测方法有化学发光微粒子免疫(CMIA)法和荧光偏振免疫(FPIA)法<sup>[3]</sup>,但由于两种方法的原理不同,测定结果可能会有偏差。为避免因检测方法不同影响诊疗判断,现通过比较两种方法测定结果的相关性,并对2013年3月卫生部室间质控样本测定结果进行了比较,以为临床调整用药方案提供依据。

## 1 材料

### 1.1 仪器

ARCHITECTi1000全自动免疫分析仪(美国Abbott公司);AXSYM自动免疫分析仪(美国Abbott公司);3531离心机(美国Abbott公司);MixMate涡旋振荡器(德国Eppendorf公司)。

### 1.2 药品与试剂

ARCHITECTi1000CsA专用试剂盒(批号:16115M500)、样本处理剂(批号:308248)、AXSYM CsA专用试剂盒(批号:17410JN00)、样本处理剂(批号:22105JN00)均为2013年3月卫生部邮寄的室间质控样品。

## 2 方法

### 2.1 检测原理

2.1.1 CMIA法原理<sup>[2]</sup>:采用包被CsA抗体的类磁粒子,与标本中的CsA抗原结合,加入吖啶酯标记的CsA抗原后,在特定的磁场区发生沉积,经反复洗涤使游离抗原或抗体与抗原抗体复合物分离,加入预激发液( $H_2O_2$ )与激发液(NaOH)后,测定其激发光强度即可判别标本中的CsA浓度<sup>[2]</sup>。

2.1.2 FPIA法原理<sup>[2]</sup>:根据竞争结合法的原理,即利用被测物质中被测对象所有的偏振光性进行荧光免疫分析的方法。荧光素(FITC)标记的低分子抗原和待测标本中CsA与体系中的CsA抗体发生竞争性结合反应,标本中的抗原CsA越多,与抗体结合的标志抗原就越少,从而激发的荧光偏振光度也就越少,从而可以预测标本中CsA的浓度<sup>[3]</sup>。

### 2.2 标本采集

随机抽取我院移植中心2013年3月需检测CsA浓度的住院或门诊患者的全血。共分5天采集,每天在当日患者中随机

isoforms[J]. *Drug Metab Dispos*, 1997, 25(7):853.

[6] Stedman CA, Barclay ML. Review article: comparison of

\*主管药师。研究方向:治疗药物监测。电话:010-66775099。  
E-mail: ruihui0715@163.com

the pharmacokinetics, acid suppression and efficacy of proton pump inhibitors[J]. *Aliment Pharmacol Ther*, 2000, 14(8):963.

(收稿日期:2013-08-12 修回日期:2013-09-12)