

# 204例精神分裂症患者服用利培酮分散片的血药浓度监测及其影响因素分析<sup>△</sup>

贾晓妮<sup>1\*</sup>, 张燕<sup>2#</sup>, 张晓红<sup>1</sup>, 陈建波<sup>1</sup>, 成昱霖<sup>1</sup>, 支焯<sup>1</sup>(1.西安市精神卫生中心药剂科, 西安 710100; 2.西安市精神卫生中心药学实验室, 西安 710100)

中图分类号 R969.1 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2018)17-2407-05

DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2018.17.24

**摘要** 目的:评价精神分裂症患者服用利培酮分散片后的血药浓度监测结果,分析其影响因素,并制订利培酮分散片的血药浓度参考值范围,为临床合理用药提供参考。方法:选取西安市精神卫生中心2017年1—12月服用利培酮分散片系统治疗并且进行血药浓度(以利培酮与9-羟基利培酮血药谷浓度之和计)监测的精神分裂症患者204例,采用SPSS 22.0软件进行统计,分析血药浓度的影响因素(性别、年龄、日剂量、联合用药),统计不同血药浓度范围内患者第4周精神分裂阳性和阴性症状量表(PANSS)减分率>49%和发生不良反应的区间比例。结果:204例患者服用利培酮分散片后的血药浓度中位数为50.55 ng/mL(34.83~73.50 ng/mL);患者性别、联用或单用药物对血药浓度无明显影响( $P>0.05$ );患者年龄对血药浓度有显著影响( $P<0.05$ );利培酮分散片日剂量与血药浓度呈线性关系( $P<0.05$ );血药浓度<20、20~<30、30~<45、45~<60、60~<90、90~<120、≥120 ng/mL的患者第4周PANSS减分率>49%的区间比例分别为13.33%、34.78%、53.33%、47.83%、38.10%、38.89%、20.00%,发生不良反应的区间比例分别为0、0、2.22%、2.17%、11.90%、16.67%、46.67%。结论:利培酮分散片血药浓度受患者年龄、日剂量等因素的影响,个体差异较大,推荐患者在血药浓度20~60 ng/mL范围内进行治疗。

**关键词** 利培酮分散片;精神分裂症;血药浓度监测;影响因素

## Plasma Concentration Monitoring and Influential Factors Analysis of Risperidone Dispersible Tablets in 204 Schizophrenia Patients

JIA Xiaoni<sup>1</sup>, ZHANG Yan<sup>2</sup>, ZHANG Xiaohong<sup>1</sup>, CHEN Jianbo<sup>1</sup>, CHENG Yulin<sup>1</sup>, ZHI Xuan<sup>1</sup>(1.Dept. of Pharmacy, Xi'an Mental Health Center, Xi'an 710100, China; 2.Pharmacy Laboratory, Xi'an Mental Health Center, Xi'an 710100, China)

**ABSTRACT** OBJECTIVE: To evaluate the results of plasma concentration monitoring of schizophrenia patients after giving Risperidone dispersible tablets, analyze its influential factors and formulate plasma concentration reference value of Risperidone dispersible tablets, and to provide reference of rational drug use in the clinic. METHODS: Totally 204 schizophrenia patients, who used Risperidone dispersible tablets and received plasma concentration monitoring (by trough concentration of risperidone and 9-hydroxyrisperidone) in Xi'an Mental Health Center from Jan.-Dec. 2017, were collected. The plasma concentration of influential factors as gender, age, daily dose and drug combination were analyzed statistically by using SPSS 22.0 software. The proportion of 4th week PANSS reduction rate >49% and ADR were analyzed statistically among patients with different plasma concentrations. RESULTS: Median value of plasma concentration of Risperidone dispersible tablets was 50.55 ng/mL in 204 patients after medication (34.83-73.50 ng/mL). The gender, drug combination or drug alone had no significant effect on plasma concentration ( $P>0.05$ ). Patient's age had no significant effect on plasma concentration ( $P<0.05$ ). There is a linear relationship between daily dose of Risperidone dispersible tablets and blood concentration ( $P<0.05$ ). The proportion of 4th week PANSS reduction rate >49% were 13.33%, 34.78%, 53.33%, 47.83%, 38.10%, 38.89% and 20.00% for patients with plasma concentration of <20, 20~<30, 30~<45, 45~<60, 60~<90, 90~<120 and ≥120 ng/mL; the proportion of ADR were 0, 0, 2.22%, 2.17%, 11.90%, 16.67% and 46.67%, respectively. CONCLUSIONS: The plasma concentration of Risperidone dispersible tablets is affected by age, daily dose and other factors, and there are great individual differences. It is recommended that patients are treated at a plasma concentration of 20-60 ng/mL.

**KEYWORDS** Risperidone dispersible tablets; Schizophrenia; Plasma concentration monitoring; Influential factors

<sup>△</sup>基金项目:国家自然科学基金青年科学基金资助项目(No.81202938);陕西省卫生和计划生育委员会卫生科研项目(No.2016D048)

\*主管药师,硕士。研究方向:临床药学。电话:029-63609286。E-mail:576097596@qq.com

#通信作者:副主任药师,博士。研究方向:药物分析。电话:029-63609232。E-mail:22661685@qq.com

精神分裂症是一种常见的病因未明的严重精神疾病,其高住院率与高致残率是直接导致患者贫困和其家庭因病返贫的重要原因<sup>[1]</sup>。利培酮广泛作用于各种神经递质受体,尤其对5-羟色胺(5-HT)的2A受体和D2受体均有较强的拮抗作用,因此利培酮临床作用谱广,对阴

性症状(情感平淡、言语贫乏等)、阳性症状(被迫妄想、言语性幻听等)都有很好的疗效<sup>[2-5]</sup>。利培酮口服药生物利用度为70%~82%,在肝内主要经细胞色素P<sub>450</sub>(CYP)2D6代谢为9-羟基利培酮,9-羟基利培酮与母药利培酮有同样的药理作用<sup>[6]</sup>。利培酮治疗窗较窄,且其在体内的代谢过程因人而异,故血药浓度存在明显差异<sup>[7]</sup>。与利培酮普通片剂比较,利培酮分散片的崩解不受生理环境影响,具有分散迅速、生物利用度高的特点,同时由于其均匀分散,避免了片剂在体内瞬时局部释放造成的局部浓度过高而致的不良反应,在临床使用中有提高患者依从性的优点<sup>[8]</sup>。鉴于此,2016年1月西安市精神卫生中心(简称“我中心”)药库将利培酮片(商品名:思利舒)全部调换为利培酮分散片(商品名:泰维思)。目前,国内外已有关于利培酮分散片生物等效性方面的研究报道<sup>[9-10]</sup>,但针对血药浓度监测结果进行综合分析的研究报道很少,故本研究以我中心收治的204例精神分裂症患者为研究对象,对其血药浓度(以利培酮和9-羟基利培酮血药谷浓度之和计)监测结果进行分析,初步探讨口服利培酮分散片后血药浓度的相关影响因素并制订利培酮分散片的血药浓度参考值范围,以确保临床用药安全、有效,为个性化用药方案的制订提供参考。

## 1 资料与方法

### 1.1 临床资料

纳入标准:①符合精神疾病诊断与统计手册第4版(DSM-IV)精神分裂症诊断标准,诊断为精神分裂症的住院患者;②接受抗精神病药物利培酮分散片系统治疗,单一用药或联合用药均可,平均住院天数 $\geq 30$  d;③均于我中心药学实验室监测血药浓度;④无其他严重疾病。排除标准:①合并严重心、肝、肾及血液系统等疾病者;②有药物滥用史者。共纳入2017年1—12月我中心住院患者204例,其中男性68例,女性136例;年龄12~72岁,平均年龄 $(38.75 \pm 15.25)$ 岁;住院天数38~90 d,中位数55 d;给药日剂量1~6 mg,平均给药日剂量 $(4.21 \pm 1.42)$  mg。

### 1.2 材料

1.2.1 仪器 FLC 2701全自动二维液相色谱系统和SPD-20A紫外检测器(日本岛津公司);HC-3018R高速冷冻离心机(安徽中科中佳科学仪器有限公司);MN-QUO电子天平(上海民桥精密科学仪器有限公司);XW-80A漩涡混合器(上海琪特分析仪器有限公司)。

1.2.2 药品与试剂 利培酮分散片(江苏恩华药业股份有限公司,批准文号:国药准字H20100106,规格:1 mg/片);利培酮标准品(百灵威科技有限公司,批号:FN111111-02,供含量测定用);9-羟基利培酮标准品(上海安谱科学仪器有限公司,批号:FN091412-02,供含量测定用);CAA-1D移动相(一维流动相,湖南德米特仪器有限公司)。

### 1.3 样本采集与血药浓度的测定

患者持续给药至血药浓度达稳态后,于再次给药前晨起空腹静脉采血2~4 mL,置于乙二胺四乙酸二钾(EDTA-K2)抗凝管中,以离心半径16 cm、转速3 000 r/min离心5 min,吸取上层血浆400  $\mu$ L,加入乙腈1 mL,涡旋1 min,4  $^{\circ}$ C下以离心半径16 cm、转速14 000 r/min高速离心10 min,取上清500  $\mu$ L进样。

采用全自动二维液相色谱系统对利培酮和9-羟基利培酮的血药谷浓度进行分析,检测波长为276 nm,柱温为40  $^{\circ}$ C,流速为1.0 mL/min。在一维色谱柱Aston SX1(25 mm $\times$ 4.6 mm,5  $\mu$ m)上进行在线富集及初级分离,中间色谱柱Aston SCB(10 mm $\times$ 4.6 mm,5  $\mu$ m)负责对目标物进行捕获,二维色谱柱Aston SCB(100 mm $\times$ 4.6 mm,5  $\mu$ m)负责目标物的进一步分离<sup>[11-12]</sup>。一维流动相为CAA-1D移动相,二维流动相为甲醇-乙腈-水(15:12:73, V/V/V)。该测定方法中利培酮和9-羟基利培酮的线性范围均为12.5~200 ng/mL,定量限均为2 ng/mL,利培酮的回归方程为 $y=355.54x$ ( $r=0.999 8$ , $y$ 为峰面积, $x$ 为质量浓度),精密度的RSD为2.19%( $n=3$ ),回收率为 $(99.81 \pm 4.86)\%$ ( $n=3$ );9-羟基利培酮的回归方程为 $y=390.291x$ ( $r=0.999 9$ , $y$ 为峰面积, $x$ 为质量浓度),精密度的RSD为2.07%( $n=3$ ),回收率为 $(100.58 \pm 1.42)\%$ ( $n=3$ )。

### 1.4 疗效判定标准与不良反应的评定

治疗前和治疗第1、2、3、4周分别对患者进行精神分裂阳性与阴性症状量表(PANSS量表)评定利培酮分散片的临床疗效<sup>[13]</sup>,以PANSS减分率、总有效率为指标。PANSS量表的组成包括阳性量表7项、阴性量表7项和一般精神病量表16项,以及3个补充项目评定攻击危险性。其中,阳性症状包括妄想、概念紊乱、幻觉行为等内容;阴性症状包括情感迟钝、情绪退缩、(情感)交流障碍等内容;一般精神病症状包括身体健康、焦虑、自罪感等内容。PANSS减分率(%)=(治疗前总分-治疗后总分)/治疗前总分 $\times 100\%$ 。患者PANSS减分率 $\geq 75\%$ 为基本痊愈、50%~74%为显著进步、25%~49%为进步、 $< 25\%$ 为无效;除无效外均为有效,计算总有效率(%)=(基本痊愈例数+显著进步例数+进步例数)/总例数 $\times 100\%$ 。治疗后第4周对患者进行不良反应症状量表(TESS)评定,包括中毒意识模糊、兴奋激越、情绪抑郁等33项内容,量表评分 $> 0$ 则判断为存在不良反应。

### 1.5 统计学方法

采用SPSS 22.0软件进行统计分析,所有正态分布数据以 $\bar{x} \pm s$ 表示,非正态分布数据采用中位数及四分位间距(IQR)表示。采用非参数秩和检验、多因素Logistic回归分析、Pearson相关性分析、方差分析和独立样本 $t$ 检验进行比较。 $P < 0.05$ 为差异具有统计学意义。

## 2 结果

### 2.1 血药浓度的分布情况

204例患者使用利培酮分散片后血药浓度主要分布

在30~<45、45~<60、60~<90 ng/mL范围内,分别为45、46、42例,占总例数的65.20%; <20 ng/mL与≥120 ng/mL的患者最少,同为15例,各占总例数的7.35%。患者血药浓度的分布情况见表1。

表1 患者血药浓度的分布情况

Tab 1 Distribution of the plasma concentration in patients

血药浓度范围,ng/mL	n	占比,%
<20	15	7.35
20~<30	23	11.27
30~<45	45	22.06
45~<60	46	22.55
60~<90	42	20.59
90~<120	18	8.82
≥120	15	7.35
总计	204	100

## 2.2 性别对血药浓度的影响

204例患者中,68例男性患者的血药浓度略高于136例女性患者,通过非参数秩和检验显示,不同性别患者的血药浓度差异无统计学意义( $P=0.767$ )。不同性别患者的血药浓度监测结果见表2。

表2 不同性别患者的血药浓度监测结果

Tab 2 Monitoring results of the plasma concentration among different genders

性别	n	占比,%	血药浓度中位数(范围),ng/mL
男	68	33.33	52.45(34.95~75.75)
女	136	66.67	49.85(33.63~71.83)
总计	204	100	50.55(34.83~73.50)

## 2.3 年龄对血药浓度的影响

204例患者中≤18岁与>60岁的患者最少,分别为19例,分布占总例数的9.31%。19~40岁患者最多,为104例,占总例数的50.98%。≤18岁患者的血药浓度最低,其平均值为39.10 ng/mL; >60岁患者的血药浓度最高,其平均值为57.40 ng/mL。通过非参数秩和检验、多因素Logistic回归分析比较各年龄段之间患者的血药浓度差异有统计学意义( $P=0.043$ ),其中≤18岁与19~40岁比较 $P=0.011$ 、≤18岁与41~60岁比较 $P=0.042$ 、≤18岁与>60岁比较 $P=0.007$ 。不同年龄段患者的血药浓度监测结果见表3。

表3 不同年龄段患者的血药浓度监测结果

Tab 3 Monitoring results of the plasma concentration among different ages

年龄段,岁	n	占比,%	血药浓度中位数(范围),ng/mL
≤18	19	9.31	39.10(27.90~49.30)
19~40	104	50.98	53.65(33.60~78.30)
41~60	62	30.39	47.00(35.88~72.23)
>60	19	9.31	57.40(34.90~82.30)
总计	204	100	50.55(34.83~73.50)

## 2.4 日剂量对血药浓度的影响

204例患者利培酮分散片的平均日剂量为(4.21±1.42)mg,其中使用4 mg日剂量治疗的患者最多,为74例。通过Pearson相关性分析得出,血药浓度与利培酮

分散片日剂量呈线性关系( $P<0.001$ )。不同日剂量患者的血药浓度监测结果见表4。

表4 不同日剂量患者的血药浓度监测结果

Tab 4 Monitoring results of the plasma concentration among different daily doses

日剂量,mg	n	血药浓度平均值或中位数(范围),ng/mL	血药浓度-剂量比
1	2	19.95	19.95
1.5	1	57.40	38.27
2	33	24.90(17.95~32.15)	12.45
3	16	46.95(32.43~60.78)	15.65
4	74	47.35(36.53~60.43)	11.84
4.5	1	44.40	9.87
5	21	68.60(41.70~90.50)	13.72
6	56	76.80(60.48~113.60)	12.80

## 2.5 联合用药对血药浓度的影响

本研究中单药治疗患者较少,有56例,占总例数的27.45%,其血药浓度平均值为46.05 ng/mL;多数患者为联合用药,有148例,占总例数的72.55%,其血药浓度平均值为52.95 ng/mL,其中两药联用最多,有99例,三药联用和多药联用分别有45例和4例。非参数秩和检验结果显示,联合用药患者的血药浓度略高于单药治疗患者,但差异无统计学意义( $P=0.127$ )。患者的联合用药情况见表5。

表5 患者的联合用药情况

Tab 5 Combinations of medications in patients

联合用药	n	联用药品
两药联用	99	阿立哌唑口腔崩解片、奥氮平片、氯氮平片、富马酸喹硫平片、丙戊酸镁缓释片、丙戊酸钠缓释片、曲唑酮片、佐匹克隆片、阿普唑仑片、舒眠胶囊、安脑丸、地榆升白片
三药联用	45	阿立哌唑口腔崩解片、奥氮平片、富马酸喹硫平片、丙戊酸镁缓释片、草酸艾司西酞普兰片、曲唑酮片、氟哌啶醇注射液、碳酸锂缓释片、丁螺环酮片、坦度螺酮胶囊、佐匹克隆片、阿普唑仑片、舒眠胶囊、安脑丸、地榆升白片
多药联用	4	氯氮平片、奥氮平片、艾地苯醌片、丁螺环酮片、曲唑酮片、富马酸喹硫平片

## 2.6 临床疗效与不良反应

本研究中利培酮分散片使用1周后有25.00%的患者起效,随着治疗时间的延长,总有效率也逐渐增加,第4周时患者治疗的总有效率高达70.59%。重复测量的方差分析结果显示,患者服用利培酮分散片前4周各周间的临床疗效差异有统计学意义( $F=125.952, P<0.001$ )。利培酮分散片治疗精神分裂症患者的疗效情况见表6。

表6 利培酮分散片治疗精神分裂症患者的疗效情况

Tab 6 Efficacy of schizophrenic patients receiving Risperidone dispersible tablets

疗效	第1周		第2周		第3周		第4周	
	n	占比,%	n	占比,%	n	占比,%	n	占比,%
无效	153	75.00	104	50.98	76	37.25	60	29.41
进步	40	19.61	68	33.33	73	35.78	62	30.39
显著进步	11	5.39	29	14.22	45	22.06	58	28.43
基本痊愈	0	0	3	1.47	10	4.90	24	11.76
总有效数	51	25.00	100	49.02	128	62.75	144	70.59

治疗第4周的结果显示,144例治疗有效的患者平均日剂量[(4.23±1.46) mg]略高于59例治疗无效的患者[(4.17±1.33) mg],通过独立样本t检验分析显示,两

者的平均日剂量差异无统计学意义( $P=0.767$ )。治疗有效的患者的血药浓度平均值为50.30 ng/mL,略低于治疗无效的患者的血药浓度平均值(51.6 ng/mL),非参数秩和检验结果显示,血药浓度的差异无统计学意义( $P=0.991$ )。患者治疗后第4周的临床疗效见表7。

表7 患者治疗后第4周的临床疗效

Tab 7 Clinical efficacies of patients at the 4 week after medication

项目	有效	无效	<i>t</i>	<i>P</i>
<i>n</i>	144	60		
平均日剂量( $\bar{x}\pm s$ ),mg	4.23±1.46	4.17±1.33	0.297	0.767
血药浓度中位数(范围),ng/mL	50.30(34.43~75.60)	51.6(35.00~72.00)		0.991

治疗第4周,PANSS减分率>49%的患者共82例,其中血药浓度在30~<45 ng/mL范围内的患者有24例,区间比例最大,占该区间的53.33%;45~<60 ng/mL范围内的患者22例,区间比例次之,占该区间的47.83%;<20 ng/mL范围内的患者最少,占该区间的13.33%。204例患者共出现不良反应17例,发生率为8.33%;其中血药浓度≥120 ng/mL的患者中出现的不良反应例数最多,为7例,占该区间的46.67%;90~<120、60~<90 ng/mL的患者中出现不良反应的分别有3例和5例,占相应区间比例的16.67%和11.90%;<20和20~<30 ng/mL的患者中未见发生不良反应。由此可见,随着血药浓度的增加,治疗第4周PANSS减分率>49%的患者区间比例并没有增加,反而引起不良反应区间比例明显增加。不同血药浓度下患者治疗第4周PANSS减分率>49%的分布情况与不良反应发生情况见表8。

表8 不同血药浓度下患者治疗第4周PANSS减分率>49%的分布情况与不良反应发生情况

Tab 8 Distribution of the number of PANSS score reduction rate >49% in patients and the occurrence of ADR at the 4 week after medication under different plasma concentrations

血药浓度范围,ng/mL	第4周PANSS减分率>49%		发生不良反应情况	
	<i>n</i> /该区间总例数	区间比例,%	<i>n</i>	区间比例,%
<20	2/15	13.33	0	0
20~<30	8/23	34.78	0	0
30~<45	24/45	53.33	1	2.22
45~<60	22/46	47.83	1	2.17
60~<90	16/42	38.10	5	11.90
90~<120	7/18	38.89	3	16.67
≥120	3/15	20.00	7	46.67
总计	82/204	40.20	17	8.33

### 3 讨论

利培酮治疗窗相对较窄,且相关研究报道较少,因此准确测定其血药浓度尤为重要。本研究显示,当血药浓度<20 ng/mL时,治疗第4周PANSS减分率>49%的患者仅占该区间比例的13.33%;随着血药浓度的增加,当其>60 ng/mL时,治疗第4周PANSS减分率>49%的患者区间比例并没有随之增加,发生不良反应的区间比例反倒明显增加;当血药浓度≥120 ng/mL时,发生不良反应的区间比例接近50%。因此,本研究将利培酮分散

片血药浓度参考值范围制订为20~60 ng/mL,警戒浓度为120 ng/mL。在本研究共纳入的204例精神分裂症患者中,血药浓度在20~60 ng/mL范围内的共计114例,所占比例为55.88%。因此,在今后的临床工作中我们应该及时监测患者血药浓度,使患者得到安全、有效的治疗。

我中心有特设的儿少科与老年科,因此能相对比较全面地考察不同年龄段的患者。本研究中患者年龄相对比较分散(12~72岁),其中≤18岁和>60岁的患者最少,19~40岁患者最多;≤18岁患者的血药浓度最低,>60岁患者的血药浓度最高。各年龄段的血药浓度的差异有统计学意义,其中≤18岁与19~40岁、41~60岁、>60岁患者相比血药浓度的差异有统计学意义。分析其原因有:(1)本研究中≤18岁患者的年龄为12~18岁的青少年阶段,正处于青春发育期,身体各器官迅速成长,身高、体质量增加较快,活动量增大,生长代谢也比其他阶段要快,所以药物代谢速率相应也会较其他阶段迅速,因此血药浓度比其他年龄阶段的都要低;(2)老年人随着年龄增大,生理功能和代偿适应能力逐年衰退,机体对药物肾清除率、肝消除作用均降低,使得药物消除半衰期延长,因此老年人血药浓度最高。

本研究中血药浓度与日剂量呈线性关系,但也有个体差异,因此在临床中不能通过剂量来主观判断血药浓度的高低,应及时监测患者体内的血药浓度,参考目标浓度范围来判断其剂量是否需要调整。

患者服用利培酮分散片前4周各周间的临床疗效差异有统计学意义。这是因为利培酮分散片起效慢,患者服药前1、2周没有明显疗效,若患者没有出现明显的不良反应,建议患者在保证血药浓度在目标浓度范围内的条件下继续服药至4周后再判断疗效。

本研究显示,不同性别的患者、是否联合用药的患者的血药浓度差异均无统计学意义。关于这两个考察因素,有待扩大样本量进一步考证。

综上所述,利培酮分散片可缓解精神分裂症临床症状,但个体差异较大,治疗效果不一,其血药浓度可受患者年龄、日剂量等因素的影响,因此临床上应及时监测其血药浓度,优化治疗方案,促进合理用药。利培酮通过CYP2D6代谢,利培酮和9-羟基利培酮血药浓度与CYP2D6的基因多态性有关<sup>[14]</sup>。在后续研究中,本课题组将着重研究患者基因型与利培酮和9-羟基利培酮血药谷浓度与疗效的相关性,为临床实现患者的精准治疗奠定理论基础。

### 参考文献

- [1] 赵靖平,施慎逊.中国精神分裂症防治指南[M].2版.北京:中华医学电子音像出版社,2015:1-5、65.
- [2] FIJAŁ K, POPIK P, NIKIFORUK A. Co-administration of 5-HT<sub>6</sub> receptor antagonists with clozapine, risperidone, and a 5-HT<sub>2A</sub> receptor antagonist: effects on prepulse inhibition in rats[J]. *Psychopharmacology*, 2014, 231 (1): 269-281.

# 食药两用中药致不良反应的文献分析<sup>△</sup>

植 飞<sup>1,2\*</sup>, 张德新<sup>3</sup>, 黄程鹏<sup>2</sup>, 李亚丽<sup>2</sup>, 杨天乐<sup>2</sup>, 陈运中<sup>1#</sup>(1.湖北中医药大学药学院, 武汉 430065; 2.武汉轻工大学生物与制药工程学院, 武汉 430023; 3.湖北中医药大学检验学院, 武汉 430065)

中图分类号 R932;R969.3 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2018)17-2411-05

DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2018.17.25

**摘要** 目的:通过对食药两用中药致不良反应的文献进行数据分析,为生活和临床中合理使用食药两用中药提供参考。方法:以国家卫生和计划生育委员会2014年发布的101种食药两用中药为基础,检索中国知网、万方数据、维普网等数据库自建库起至2017年12月的相关文献,收集食药两用中药致不良反应的患者情况(性别、年龄、过敏史)、引起不良反应的食药两用品种、用量、第1次发生时间、累及的系统-器官及临床表现、严重不良反应情况、药物使用形式等信息,并进行统计分析。结果:共收集文献515份,在101种食药两用中药中有46种报道了不良反应,涉及病例1 707例,其中男性817例、女性767例、记录不详123例;年龄以0~19岁居多(865例,占50.67%);过敏史记录不详者1 275例,占74.69%。46种中药中导致不良反应例数较多的是白果(595例,占34.86%)和鱼腥草(512例,占29.99%)。正常用量下发生不良反应的有615例(占36.03%),过量使用的有436例(占25.54%),其余不详;食用或药用24 h之内出现不良反应的有1 201例(占70.36%);食药两用中药导致的不良反应累及全身各个系统,以胃肠道损害、神经系统损害、全身性损害、皮肤及其附件损害、呼吸系统损害居多,临床表现多样;白果(453例/595例,为严重不良反应例数/不良反应例数,下同)、鱼腥草(105例/512例)、火麻仁(94例/170例)和山楂(85例/118例)引起的严重不良反应例数较多。933例患者以食物形式使用后出现不良反应,725例为药用形式使用后出现不良反应,49例为接触后出现不良反应;在725例药用发生的不良反应中,441例(占60.83%)是由单一用药引起的,不良反应发生中最常见的药品剂型是注射剂(517例,占

[3] KOLASA M, SOLICH J, FARON-GORECKA A, et al. Paroxetine and low-dose risperidone induce serotonin 5-HT 1A, and dopamine D2 receptor heteromerization in the mouse prefrontal cortex[J]. *Neuroscience*, 2018.DOI: 10.1016/j.neuroscience.2018.03.004.

[4] WANG S, CHE T, LEVIT A, et al. Structure of the D2 dopamine receptor bound to the atypical antipsychotic drug risperidone[J]. *Nature*, 2018.DOI: 10.1038/nature25758.

[5] ALLADI CG, MOHAN A, SHEWADE DG, et al. Risperidone-induced adverse drug reactions and role of DRD2 (-141 C ins/del) and 5HTR2C (-759 C>T) genetic polymorphisms in patients with schizophrenia[J]. *J Pharmacol Pharmacother*, 2017, 8(1):28-32.

[6] VANDENBERGHE F, GUIDI M, CHOONG E, et al. Genetics-based population pharmacokinetics and pharmacodynamics of risperidone in a psychiatric cohort[J]. *Clin Pharmacokinet*, 2015, 54(12):1259-1272.

[7] 楼江, 严伟, 王刚, 等. LC-MS/MS法测定人血浆中利培酮及9-羟基利培酮的浓度[J]. *中国药房*, 2017, 28(26):3197-3140.

[8] LI Y, ZHANG F, XU Y, et al. Pharmacokinetics, safety, and tolerability of lamotrigine chewable/dispersible tablet following repeat-dose administration in healthy Chinese volunteers[J]. *Clin Pharm Drug Dev*, 2018.DOI: 10.1002/cpdd.449.

[9] 王玉梅, 王丹, 张玉华, 等. 利培酮分散片的人体生物等效性[J]. *中国医院药学杂志*, 2015, 35(12):1092-1095.

[10] HUANG M, SHENTU J, HU X, et al. Comparative fasting bioavailability of dispersible and conventional tablets of risperidone: a single-dose, randomized-sequence, open-label, two-period crossover study in healthy male Chinese volunteers[J]. *Clin Ther*, 2012, 34(6):1432-1439.

[11] 王峰, 朱运贵, 罗雪梅, 等. 新型二维液相色谱测定百草枯尿液浓度的研究[J]. *中国药学杂志*, 2017, 52(10):871-879.

[12] 刘宇, 李林, 王锋. 新型二维液相色谱测定人血浆中阿立哌唑的浓度[J]. *中国药物滥用防治杂志*, 2018, 24(3):150-153.

[13] 白晓英, 刘建武, 杨睿, 等. 精神分裂症患者劳动能力鉴定 PANSS 量表应用分析[J]. *陕西医学杂志*, 2009, 4(4):508-509.

[14] PUANGPETCH A, VANWONG N, NUNTAMOOOL N, et al. CYP2D6 polymorphisms and their influence on risperidone treatment[J]. *Pharmacogenomics Pers Med*, 2016. DOI:10.2147/PGPM.S107772.

(收稿日期:2018-03-28 修回日期:2018-07-16)

(编辑:邹丽娟)

## 本栏目协办

### 重庆希尔安药业有限公司

地址:重庆市合川工业园区希尔安路168号  
电话:023-67893732 邮编:401520

△基金项目:国家中医药管理局项目[No.ZYYS-2016(0003)]

\*博士研究生。研究方向:中药药效物质基础及药物制剂。

E-mail: fzhi@whpu.edu.cn

#通信作者:教授,博士。研究方向:中药及其复方药效物质基础。E-mail: chyzh6204@126.com