奥氮平血药浓度与精神障碍患者糖脂代谢指标的相关性研究：丙戊酸因素的影响

邓书华[1]，刘永峰[2]，谢焕山[3]，胡晋卿[1]，邱畅[1]，卢浩扬[1]，罗美霞[1]，倪晓佳[1]，尚德为[1]，温预关[1*]（1.广州医科大学附属脑科医院，广东省神经科学疾病研究重点实验室、神经致病基因和离子通道教育部重点实验室，广东 广州 510370；2.中国人民解放军91592部队，广东 广州 510320；3.珠海市第三人民医院，广东 珠海 519000）

摘要：目的 探讨精神障碍患者联用与不联用丙戊酸（VAL）时，奥氮平（OLA）稳态血清浓度与糖脂代谢指标相关性。**方法** 回顾性分析225例接受OLA或OLA合并VAL治疗的精神障碍住院患者。测定血清中OLA的浓度、空腹血中胰岛素（INS）、葡萄糖（GLU）、总胆固醇（TC）、甘油三酯（TG）、高密度脂蛋白胆固醇（HDL-c）、低密度脂蛋白胆固醇（LDL-c）及尿酸（UA）水平，探讨联用及不联用丙戊酸时，奥氮平浓度与上述代谢指标的相关性及对上述指标的影响。**结果** 联用丙戊酸显著降低奥氮平浓度及C/D比值，分别降低19.57%（$P<0.01$）及32.76%（$P<0.001$），联用并丙戊酸显著增加患者体重、BMI及尿酸水平，分别为4.83%（$P<0.01$）、4.07%（$P<0.05$）及8.96%（$P<0.05$），但空腹血糖水平偏低13.83%（$P<0.05$），两组差异有统计学意义，奥氮平联用丙戊酸对TC、HDL-c、LDL-c、TG及INS水平无影响。联用丙戊酸组的奥氮平血药浓度与患者体重呈负相关，与其他指标不存在相关性。**结论** 单独服用奥氮平浓度与患者糖脂代谢指标无相关性，但服用奥氮平联合丙戊酸的患者，其奥氮平浓度与体重存在负相关性，且体重及尿酸水平偏高。

关键词： 奥氮平；丙戊酸；治疗药物监测；糖脂代谢指标；相关性分析

中图分类号：R969　　**文献标志码：**A　　**文章编号：**1674-229X（2026）01-0049-04

Doi：10.12048/j.issn.1674-229X.2026.01.009

Relationship Between Serum Olanzapine Concentration and Metabolic Parameters in Patients: The Effect of Valproic Acid

DENG Shuhua[1], LIU Yongfeng[2], XIE Huanshan[3], HU Jinqing[1], QIU Chang[1], LU Haoyang[1], LUO Meixia[1], NI Xiaojia[1], SHANG Dewei[1], WEN Yuguan[1*] (1. *the Affiliated Brain Hospital, Guangzhou Medical University, Key Laboratory of Neurogenetics and Channelopathies of Guangdong Province and the Ministry of Education of China, Guangzhou Medical University, Guangzhou, Guangdong* 510370, *China*; 2.91592 *Unit of the PLA, Guangzhou, Guangdong* 510320, *China*; 3. *the Third People's Hospital of Zhuhai, Zhuhai, Guangdong* 519000, *China*)

ABSTRACT: OBJECTIVE To investigate a potential relationship between metabolic parameters and steady-state serum concentration of olanzapine (OLA) in patients treated with OLA combined with or without VAL in patients with mental disorders. **METHODS** A retrospective analysis was performed on 225 inpatients with mental disorders who received OLA monotherapy or OLA-VAL combination therapy. The serum concentration of OLA was measured, and fasting blood samples were analyzed for insulin, glucose, total cholesterol (TC), triglycerides (TG), high-density lipoprotein cholesterol (HDL-c), low-density lipoprotein cholesterol (LDL-c), and uric acid (UA). The effects of OLA serum concentration, with or without VAL, on the aforementioned parameters and the correlation with these parameters were investigated. **RESULTS** VAL co-administration decreased OLA concentration and C/D ratio by 19.57% ($P<0.01$) and 32.76% ($P<0.001$), respectively. Patients taking OLA combined with VAL had higher weight (4.83%, $P<0.01$), BMI (4.07%, $P<0.05$) and UA level (8.96%, $P<0.05$), but lower glucose level (13.83%, $P<0.05$), than those taking OLA alone. VAL co-administration had no significant effect on the levels of TC, HDL-c, LDL-c, TG and INS. The serum OLA concentration was negatively correlated with body weight in the OLA-VAL combination group ($r=-0.199$, $P<0.05$), and there exists no correlation with other metabolic parameters. **CONCLUSION** There is no correlation between the serum OLA concentration and glycolipid metabolic parameters in the OLA monotherapy group, however, a negative correlation is found between serum OLA concentration and body weight in the OLA-VAL combination group; meanwhile, significantly higher body weight, BMI and UA levels are observed in this group.

KEYWORDS: olanzapine; valproic acid; therapeutic drug monitoring; glycolipid metabolic parameters; correlation analysis

---

基金项目：广州市卫生健康科技项目（20232A010012）；广州市科技计划项目（2025A03J3522）

作者简介：邓书华，临床药师，研究方向：临床药学　　*通信作者：温预关，主任药师，硕士生导师，E-mail：wenyuguande@163.com

奥氮平（OLA）是治疗精神分裂症最常用的非典型抗精神病药物之一，也被批准用于双相情感障碍及躁狂发作的治疗，丙戊酸作为治疗双相障碍的情感稳定剂之一，在精神科临床中常与奥氮平联合使用，对于稳定患者情绪，控制患者躁狂状态具有较好的治疗效果[1,2]，但既往研究表明奥氮平及丙戊酸与代谢异常（包括体重增加、葡萄糖代谢受损、糖尿病和血脂异常）倾向有较高的相关性，使得患者后期患心血管疾病及2型糖尿病的风险较高[3-5]。虽然有研究分别探讨了两者对代谢指标的影响，但奥氮平联合丙戊酸后是否会加快代谢指标异常尚不清楚，两者合用奥氮平浓度与代谢指标的相关性研究较少。本研究旨在探讨联用丙戊酸时，奥氮平在精神障碍患者体内暴露量与糖脂代谢指标之间相关性。

1 资料与方法

1.1 一般资料

本回顾性研究共纳入225例接受奥氮平或者奥氮平联用丙戊酸治疗的住院患者，所有患者均服用稳定剂量奥氮平（2.5~30 mg·d^{-1}），联用稳定剂量丙戊酸（0.25~1.6 g·d^{-1}），服用时间15~600 d，服用奥氮平和丙戊酸剂量及服用时间根据治疗医生的建议调整。收集患者以下信息：人口统计学资料、处方剂量、服用时长、最后1次服药时间、采血日期、精神诊断和伴随用药，空腹葡萄糖、糖化血红蛋白、胰岛素、高密度脂蛋白、低密度脂蛋白、甘油三酯、总胆固醇、尿酸等。

入选标准：服用稳定剂量奥氮平或奥氮平联合丙戊酸治疗的精神障碍住院患者。

排除标准：（1）使用明显影响奥氮平的药物治疗患者；（2）物质成瘾、已知糖尿病或高脂血症等其他可能影响代谢参数的身体疾病患者；（3）采集血样前奥氮平血药浓度未达到稳态；（4）奥氮平浓度低于定量下限。本研究经广州医科大学附属脑科医院伦理委员会批准豁免知情同意。

1.2 方法

1.2.1 材料和试剂　标准品奥氮平（批号：100948-200801，纯度：99.9%）和内标奥氮平-d3（批号：6-QFY-169-3，化学纯度：98.0%，同位素纯度：99.4%），购自Toronto Research Chemicals（Toronto，Canada）。丙戊酸测定试剂盒，美国雅培公司提供。

1.2.2 血样采集　在空腹未服用药物条件下，通常在早上7~8点距离患者最后1次服用奥氮平>12 h，从患者血清管中采集患者奥氮平谷浓度血样（2 mL）。静脉穿刺后2 h内，样品保存在4 ℃下。血样本在1 760 *g* 条件下离心5 min，血清样本存放于-70 ℃，保存待分析。

1.2.3 奥氮平血药浓度的测定　采用LC-MS/MS方法测定奥氮平血清中血药浓度[6]。

1.2.4 代谢参数测定　每位受试者在采集奥氮平血样时，同时抽取空腹肘静脉血5 mL，离心后取血清于-20 ℃低温保存，采用HA-8160糖化血红蛋白仪及I4000糖尿病二项仪（雅培生产）对患者的糖代谢指标（包括空腹血糖、糖化血红蛋白、血清胰岛素）进行测定，采用AU-5800全自动生化分析仪（贝克曼公司生产）对脂代谢指标（包括总胆固醇、三酰甘油、高密度脂蛋白、低密度脂蛋白）进行检测，同时用同一电子秤及软尺对患者肥胖指标（包括体重、身高）进行测量。

1.3 统计学处理方法

使用统计软件SPSS 25.0进行数据处理分析，计量的资料以均数±标准差（$\bar{x}\pm s$）表示，组间差异分析采用秩和检验；相关性分析采用Spearman相关性分析，$P<0.05$表示差异具有统计学意义。

2 结果

2.1 一般资料

本研究共纳入225例患者的奥氮平浓度及代谢相关指标的数据，如表1所示。其中单独用奥氮平组119例，男性62例，女性57例，年龄（35.94±18.08）岁；联用丙戊酸组106例，男性66例，女性40例，年龄（30.97±12.85）岁；平均使用奥氮平天数分别为（103.22±148.47）和（87.40±124.15）d，年龄、性别及服用天数两组比较差异无统计学意义，见表1。

2.2 丙戊酸对奥氮平浓度及代谢指标的影响

如表1所示，与单独使用奥氮平相比，联用丙戊酸组奥氮平平均日剂量高21.17%，但奥氮平浓度及C/D比值分别低19.57%及32.76%。联用丙戊酸显著增加患者体重、身体质量指数（BMI）及尿酸水平，分别为4.83%、4.07%及8.96%；但空腹血糖水平偏低13.83%；两组差异有统计学意义，总胆固醇（TC）、高密度脂蛋白胆固醇（HDL-c）、低密度脂蛋白胆固醇（LDL-c）、甘油三酯（TG）、空腹血中胰岛素（INS）水平在两组中间差异无统计学意义。

表1　纳入数据一般资料及两组代谢指标均值比较（$\bar{x}\pm s$）

指标	单独使用奥氮平	联用丙戊酸
性别（$n_{男}/n_{女}$）	62/57	66/40
年龄/年	35.94±18.08	30.97±12.85
平均使用天数/d	103.22±148.47	87.40±124.15
OLA剂量/mg·d^{-1}	14.83±5.35	17.97±4.58***
OLA浓度/ng·mL^{-1}	43.39±22.10	34.90±14.86**
OLA C/D比值/ng·mL^{-1}·mg^{-1}	2.93±1.17	1.97±0.75***
体重/kg	60.0±15.4	62.9±11.2**
BMI/kg·m^{-2}	22.1±4.7	23.0±3.9*
尿酸（UA）/μmol·L^{-1}	413.9±116.9	451.0±119.0*
葡萄糖（GLU）/mmol·L^{-1}	4.77±0.88	4.11±0.66***
TC/mmol·L^{-1}	4.70±1.02	4.45±1.04
HDL-c/mmol·L^{-1}	1.31±0.31	1.32±0.32
LDL-c/mmol·L^{-1}	2.82±0.82	2.60±0.86
TG/mmol·L^{-1}	1.66±1.15	1.62±1.01
INS/pmol·L^{-1}	127.49±238.60	56.93±27.05

注：两组比较，$^{***}P<0.001$，$^{**}P<0.01$，$^{*}P<0.05$。

2.3　奥氮平浓度与代谢指标的相关性

如表2所示，相关性分析显示，联用丙戊酸组奥氮平浓度与体重存在负相关（$r=-0.199$，$P=0.042$）。单独使用奥氮平及联用丙戊酸组的奥氮平血药浓度与其他糖脂代谢指标无相关性。

表2　两组奥氮平浓度与代谢指标相关性分析

指标	单独使用C_{OLA}	联用丙戊酸C_{OLA}
体重		
r	−0.052	−0.199
P	0.578	0.042
BMI		
r	−0.021	−0.113
P	0.821	0.251
UA		
r	0.115	0.021
P	0.227	0.831
GLU		
r	0.011	−0.004
P	0.925	0.973
TC		
r	−0.114	0.052
P	0.236	0.620
HDL-c		
r	−0.175	−0.132
P	0.067	0.206
LDL-c		
r	−0.064	0.101
P	0.504	0.334
TG		
r	0.150	0.170
P	0.117	0.103
INS		
r	0.039	0.104
P	0.671	0.290

3　讨论

基于治疗药物监测数据及检验结果，本研究首次探讨了联用及不联用丙戊酸的奥氮平治疗对体重、尿酸及糖脂代谢指标的影响及奥氮平血药浓度与上述代谢指标的相关性，既往研究显示奥氮平浓度与胰岛素、血糖及LDL-c存在正相关[3]，本研究结果显示单独及联用丙戊酸的奥氮平浓度与糖脂代谢指标相关性不大，这与上述回顾性研究结果不一致[3]，原因可能为目前医生对奥氮平引起的代谢紊乱等不良反应较为关注，一旦患者用药初期出现体重增加及代谢指标异常，精神科医生会及时替换为代谢综合征风险较小的药物，该部分患者数据有可能因为用药时间过短而未被收集到，而临床中对奥氮平代谢综合征风险不敏感的这部分患者使用周期较长，导致本研究出现奥氮平浓度与糖脂代谢指标相关性不大的结果。本研究发现联用丙戊酸的奥氮平浓度仅与体重呈负相关，可能源于体重越重，患者奥氮平分布容积较大，血药浓度越低，联用丙戊酸降低奥氮平浓度[6]这些综合因素引起。另外，联用丙戊酸患者体重及尿酸水平显著增加，对糖脂代谢指标影响轻微，这与既往发表文献结论一致[6,7]。研究结果中联用丙戊酸组患者服用奥氮平剂量偏高，但奥氮平的浓度及C/D比值显著低于单独使用奥氮平组，这与既往研究结果一致[8,9]，即丙戊酸显著降低口服奥氮平体内浓度，对长效注射剂奥氮平体内浓度没有影响，丙戊酸可能通过吸收环节降低奥氮平的体内浓度，既往研究显示，奥氮平在治疗浓度下为P-gp底物，部分经CYP3A4代谢途径，两者在肠道大量的表达，丙戊酸可能通过诱导CYP3A4及P-gp的表达从而增加奥氮平的清除导致奥氮平吸收减少浓度降低[9,10]，但具体作用机制仍需进一步研究。对联用丙戊酸治疗的患者，结合奥氮平TDM数据，临床医生需要增加奥氮平日剂量才能达到奥氮平有效浓度范围，从而导致联用丙戊酸组患者日剂量较单独使用奥氮平日剂量偏高。

本研究存在一定的局限性，首先，未收集单独服用丙戊酸的患者相关数据，后续研究应收集服用丙戊酸、奥氮平、丙戊酸联用奥氮平的相关数据，以

证实丙戊酸联合奥氮平相比两药单用能否进一步影响糖脂代谢；其次，患者服用奥氮平及丙戊酸的时间跨度大，未来需进一步增加对服药时长的分层分析，以确定药物治疗时间对代谢指标及血药浓度相关性的影响；最后，纳入样本量偏小，后续研究需要进一步扩大样本量，并对比使用奥氮平及丙戊酸前后糖脂代谢等指标的变化绝对值，以分析奥氮平/丙戊酸浓度对各个代谢指标的影响及相关性。

参考文献

[1] 张婷婷，徐晶，白云洋，等.奥氮平和丙戊酸镁缓释片联合治疗伴有攻击行为首发精神分裂症患者的临床分析[J].航空航天医学杂志，2023，34(12)：1418-1421.

[2] 王岩萍，张继华.血药浓度监测在奥氮平联合丙戊酸钠治疗青少年双相情感障碍中的应用效果[J].临床合理用药，2023，16(30)：59-62.

[3] An H M，Fan H Z，Yun Y J，*et al*.Relationship between plasma olanzapine and N-desmethyl-olanzapine concentration and metabolic parameters in patients with schizophrenia [J]. Front Psychiatry，2022，13：930457.

[4] Verrotti A，D'Egidio C，Mohn A，*et al*.Weight gain following treatment with valproic acid：pathogenetic mechanisms and clinical implications[J].Obes Rev，2011，12(5)：e32-e43.

[5] Belcastro V，D'Egidio C，Striano P，*et al*.Metabolic and endocrine effects of valproic acid chronic treatment[J].Epilepsy Res，2013，107(1-2)：1-8.

[6] Hjorthøj C，Stürup A E，McGrath J J，*et al*.Years of potential life lost and life expectancy in schizophrenia：a systematic review and meta-analysis[J].Lancet Psychiatry，2017，4(4)：295-301.

[7] 何轶欧，骆遥特，杨醒.丙戊酸钠缓释片联合奥氮平治疗女性双相情感障碍的临床疗效及其对患者糖脂代谢的影响[J].临床合理用药杂志，2022，15(33)：56-58.

[8] Deng S H，Wang Z Z，Lu H Y，*et al*.A retrospective analysis of steady-state olanzapine concentrations in Chinese patients using therapeutic drug monitoring：effects of valproate and other factors[J].Ther Drug Monit，2020，42(4)：636-642.

[9] Tveito M，Smith R L，Høiseth G，*et al*.The effect of valproic acid on olanzapine serum concentration：a study including 2791 patients treated with olanzapine tablets or long-acting injections[J].J Clin Psychopharmacol，2019，39(6)：561-566.

[10] Cerveny L，Svecova L，Anzenbacherova E，*et al*.Valproic acid induces *CYP3A4* and MDR1 gene expression by activation of constitutive androstane receptor and pregnane X receptor pathways[J].Drug Metab Dispos，2007，35(7)：1032-1041.

（收稿日期：2025-01-20；在线出版日期：2025-12-16）