

临床与基础
桥接研究Clinical and Basic
Bridging Research

伏硫西汀在抑郁患者中剂量校正浓度影响因素分析

Analysis of factors influencing dose – corrected concentrations of vortioxetine in depressed patients

戴丽静^{1,4}, 巫贵兰², 杨 烨¹,
陈玉清¹, 温耀祺¹, 邹 炜²,
丁勇宇², 范北辰¹, 尚德为^{1,3},
温预关^{1,3}

(1. 广州医科大学 附属脑科医院, 广东 广州 510370; 2. 惠州市第二人民医院, 广东 惠州 516008; 3. 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; 4. 东莞市第七人民医院, 广东 东莞 523230)

DAI Li – jing^{1,4}, WU Gui – lan²,
YANG Ye¹, CHEN Yu – qing¹,
WEN Yao – qi¹, ZOU Wei²,
DIND Yong – yu², FAN Bei – chen¹,
SHANG De – wei^{1,3}, WEN Yu – guan^{1,3}

(1. The Affiliated Brain Hospital of Guangzhou Medical University, Guangzhou 510370, Guangdong Province, China; 2. Huizhou Second People's Hospital, Huizhou 516008, Guangdong Province, China; 3. Key Laboratory of Neurogenetics and Channelopathies of Guangdong Province and the Ministry of Education of China, Guangzhou Medical University, Guangzhou 510370, Guangdong Province, China; 4. Dongguan Seventh People's Hospital, Dongguan 523230, Guangdong Province China)

基金项目:中华国际医学交流基金会临床药理学发展专项基金资助项目(Z-2014-08-2309-5); 广东省医院药学研究基金(澳美基金)资助项目(2024A34); 广东省临床用药研究基金资助项目(2023JZ14, 2022JZ34); 2024年惠州市医疗卫生领域科技计划基金资助项目(2024CZ010140); 广州市医学重点学科基金资助项目(2025-2027年)**作者简介:**戴丽静(1998-), 女, 硕士研究生, 主要从事临床药理学与药物I期临床试验方面的研究**通信作者:**温预关, 主任药师, 硕士生导师
MP: 18922165263
E-mail: wenyuguande@163.com

摘要:目的 分析伏硫西汀片在抑郁患者中的稳态血药浓度及剂量校正浓度(C/D)影响因素, 为伏硫西汀片在抑郁患者的临床合理用药实践中提供指导。
方法 选取2022年3月至2024年11月于本院服用伏硫西汀片并进行血药浓度监测的抑郁患者作为研究对象, 监测血药浓度。用SPSS 26.0进行统计分析实验室指标、人口统计学资料及合并用药对伏硫西汀片剂量校正浓度的影响。
结果 共纳入90例患者, 共监测107例次血药浓度。抑郁患者的稳态血药浓度为 $(28.05 \pm 20.28) \text{ ng} \cdot \text{mL}^{-1}$, 给药日剂量为 $(14.86 \pm 5.21) \text{ mg} \cdot \text{d}^{-1}$, 剂量校正浓度为 $(1.96 \pm 1.24) \text{ ng} \cdot \text{mL}^{-1} \cdot \text{mg}^{-1} \cdot \text{d}$, 有69.16% (74例/107例) C/D超出神经精神药理学与药物精神病学协会(AGNP)指南参考范围的上限; 体重、谷丙转氨酶(ALT)、尿素以及合并帕利哌酮、阿立哌唑或氯氮平对伏硫西汀剂量校正浓度均有显著影响(均 $P < 0.05$)。通过多元线性回归分析发现, 体重与合并阿立哌唑对伏硫西汀C/D具有显著影响($F = 8.52, R^2 = 0.15, P < 0.001$)。
结论 临床上使用伏硫西汀时, 需根据患者体重进行给药剂量的调整, 与阿立哌唑合并用药时, 应进行定期的血药浓度监测。

关键词: 伏硫西汀片; 抑郁症; 剂量校正浓度; 治疗药物监测

DOI: 10.13699/j.cnki.1001-6821.2026.03.008

中图分类号: R969.1 文献标志码: A

文章编号: 1001-6821(2026)03-0344-06

Abstract: Objective To analyze the steady state plasma concentrations and dose – corrected concentration (C/D) influencing factors of vortioxetine tablets in patients with depression, and to provide guidance in the practice of rational clinical use of vortioxetine tablets in patients with depression. **Methods** Patients with depression who took vortioxetine and underwent therapeutic drug monitoring of blood concentrations in our hospital from March 2022 to November 2024 were selected as the study subjects, and their blood concentrations were monitored. Laboratory indicators, demographic information and the effect of coadministration on dose – corrected concentrations of vortioxetine tablets were statistically analyzed by SPSS 26.0. **Results** A total of 90 patients were enrolled, and 107 sessions of blood concentration monitoring were performed. In depressed patients, the steady state plasma concentration was $(28.05 \pm 20.28) \text{ ng} \cdot \text{mL}^{-1}$, the administered daily dose was $(14.86 \pm 5.21) \text{ mg} \cdot \text{d}^{-1}$, and the dose – corrected concentration was $(1.96 \pm 1.24) \text{ ng} \cdot \text{mL}^{-1} \cdot \text{mg}^{-1} \cdot \text{d}$. 69.16% (74 cases/107 cases) of C/D exceeded the upper limit of the

Arbeitsgemeinschaft für Neuropsychopharmakologie und Pharmakopsychiatrie (AGNP) guideline reference range. The body weight, alanine aminotransferase (ALT), and urea, as well as the combination of paliperidone, aripiprazole, or clozapine all had a significant effect on the dose – corrected concentration of vortioxetine (all $P < 0.05$). Multiple linear regression analysis revealed that body weight and the combination of aripiprazole had a significant effect on vortioxetine C/D ($F = 8.517, R^2 = 0.148, P < 0.001$). **Conclusion** When vortioxetine is used clinically, the dosage should be adjusted according to the patient's body weight. When it is used in conjunction with aripiprazole, regular monitoring of the plasma concentration should be carried out.

Key words: vortioxetine tablets; depression; dose – corrected concentration; therapeutic drug monitoring

抑郁症是一种异质性精神疾病,伴有各种认知、情感和躯体症状,具有明显的情绪变化,其症状包括情绪低落、快感缺失、低自尊、失去兴趣以及食欲、体重和睡眠模式改变等^[1]。抑郁症对个人生活、工作、教育以及睡眠和饮食习惯都产生负面影响。伏硫西汀为一种新型多模式抗抑郁药,于2013年经美国食品药品监督管理局 (Food and Drug Administration, FDA) 和欧洲药品管理局 (European Medicines Agency, EMA) 批准用于治疗重症抑郁症。伏硫西汀对5-羟色胺3A受体(5-hydroxytryptamine receptor 3A, 5-HT_{3A})、5-HT₇受体、5-HT_{1D}、5-HT转运体都发挥有效的抑制作用,且还是5-HT_{1A}受体激动剂和5-HT_{1B}部分激动剂,这种独特的作用机制使伏硫西汀与其他选择性5-羟色胺再摄取抑制剂(selective serotonin reuptake inhibitors, SSRIs)和5-羟色胺和去甲肾上腺素再摄取抑制剂(serotonin – norepinephrine reuptake inhibitors, SNRIs)类抗抑郁药区分开来,并为抑郁症患者改善抑郁症状、认知功能障碍等提供独特的临床获益^[2]。药代动力学变异性可能受到年龄、性别、药物相互作用等影响。剂量校正浓度(dose – adjusted serum concentration, C/D)即血药稳态谷浓度与日剂量的比值,可用于衡量体内药代动力学变异性。高C/D表示药物在体内代谢缓慢,低C/D则表示药物代谢相对较快^[3]。因此C/D可作为剂量调整的指标之一。目前,关于伏硫西汀C/D影响因素分析仍需进一步研究,故本研究旨在分析服用伏硫西汀治疗抑郁症的患者C/D的影响因素,为临床实践提供用药参考。

材料、对象与方法

1 病例选择

2022年3月至2024年11月以本院服用伏硫西汀治疗,且进行血药浓度监测的抑郁症患者纳入为研究对象。本研究经广州医科大学附属脑科医院伦理

委员会批准,伦理批号:(2021)第(027)号。

诊断与纳入标准 ①符合国际疾病分类第10版(The international statistical classification of diseases and related health problems, 10th revision, ICD – 10)^[4]和《精神障碍诊断与统计手册》第五版(Diagnostic and statistical manual of mental disorders, 5th edition, DSM – 5)^[5]关于抑郁症疾病的诊断标准者;②服用伏硫西汀治疗的患者;③患者长期(至少持续10 d)以相同剂量但于不同时间点采血测得的多个浓度,仅纳入达稳态时最后测得的浓度。

排除标准 ①统计资料不全者;②血药浓度测定值为零或超出定量范围者。

2 药品与仪器

伏硫西汀片(商品名:心达悦),规格:每片10 mg,批号:20220729,批准文号:国药准字 HJ20170383,丹麦灵北制药有限公司(H. Lundbeck A/S)生产;伏硫西汀片(商品名:阿瑞宁),规格:每片10 mg,批号:20220510,批准文号:国药准字 H20223303,江苏豪森药业股份有限公司生产。

UPLC – MS/MS – 8050 高效液相色谱串联质谱仪,日本岛津公司产品。

3 血样采集与血药浓度测定

患者长期服用伏硫西汀治疗抑郁症,体内伏硫西汀血药浓度达稳态时采集静脉血,离心后得血清。经乙腈蛋白沉淀法处理后,用UPLC – MS/MS – 8050 高效液相色谱串联质谱仪进行定量检测、伏硫西汀血药浓度定量范围为0.2 ~ 160 ng · mL⁻¹。

4 统计资料录入

在病历系统上查阅入组患者用药信息、血药浓度、人口统计学资料、实验室指标和合并用药信息,并录入Excel。

5 统计学处理

用SPSS 26.0软件对收集的数据进行统计分析。若计量资料符合正态分布,用独立样本 t 检验,若不符合正态分布,用Mann – Whitney U 检验或Kruskal –

Wallis *H* 检验。相关性分析用 *Spearman's* 秩相关检验。计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,计数资料以率(%)表示。

结 果

1 一般资料

本研究共收集符合筛选标准的抑郁症患者90名,共监测107例次血药浓度。其中男性患者48例,女性患者42例;年龄(12~78)岁,平均年龄为(30.46±16.53)岁,见表1。

2 稳态血药浓度、日剂量和 *C/D* 分析

本研究中,伏硫西汀稳态血药浓度为(28.05±20.28) ng·mL⁻¹,95%置信区间为(24.16~31.93) ng·mL⁻¹;给药日剂量为(14.86±5.21) mg·d⁻¹,95%置信区间为(13.86~15.86) mg·d⁻¹; *C/D* 为(1.96±1.24) ng·mL⁻¹·mg⁻¹·d,95%置信区间为(1.72~2.20) ng·mL⁻¹·mg⁻¹·d。根据2017年神经精神药理学与药物精神病学协会(Arbeitsgemeinschaft für Neuropsychopharmakologie und Pharmakopsychiatrie, AGNP)发布的《神经精神科治疗药物监测共识指南(2017版)》指南^[6],伏硫西汀有效治疗浓度的参考范围为10~40 ng·mL⁻¹,警戒浓度为80 ng·mL⁻¹,74.77%

(80例/107例)血药浓度位于治疗窗范围内,3.74%(4例/107例)超出警戒浓度;*C/D* 参考范围为0.94~1.28 ng·mL⁻¹·mg⁻¹·d,仅18.69%(20例/107例) *C/D* 位于参考范围内,69.16%(74例/107例) *C/D* 超出 AGNP 指南参考范围的上限。

3 *C/D* 影响因素分析

3.1 性别对 *C/D* 的影响

分析性别间日剂量、稳态谷浓度和 *C/D* 的差异显示,男、女患者间的给药日剂量、稳态谷浓度及 *C/D* 在统计学上差异均无统计学意义(均 *P* > 0.05),见表2。可见性别不影响抑郁症患者伏硫西汀的 *C/D*。

3.2 体重对 *C/D* 的影响

本研究将患者体重分为38.0~45.0 kg、45.1~70.0 kg、70.1~106.0 kg 3组,体重在伏硫西汀稳态浓度和 *C/D* 上,在统计上差异均无统计学意义(Mann-Whitney *U* test, 均 *P* < 0.05),见表2。相关性分析显示,体重与伏硫西汀稳态浓度和 *C/D* 均呈负相关(均 *P* < 0.01)。说明体重可影响伏硫西汀的血药浓度与 *C/D*。

3.3 年龄对 *C/D* 的影响

年龄对伏硫西汀的浓度或 *C/D* 在统计学上差异均无统计学差异(均 *P* > 0.05)。相关性分析亦无提示年龄与浓度或 *C/D* 存在相关性(均 *P* > 0.05)。

表1 患者的人口统计学资料及生化指标

Table 1 Demographic data and biochemical indicators in patients

Characteristics	Number of cases (%)	Median (range)	$\bar{x} \pm s$
Daily dose (mg · d ⁻¹)	107	15 (5 ~ 20)	14.86 ± 5.21
Vortioxetine concentration (ng · mL ⁻¹)	107	24.47 (2.26 ~ 125.07)	28.05 ± 20.28
< 10	-	11 (10.28%)	-
10 ~ 40 (ng · mL ⁻¹)	80 (74.77%)	-	-
40.1 ~ 80 (ng · mL ⁻¹)	12 (11.21%)	-	-
> 80 (ng · mL ⁻¹)	4 (3.74%)	-	-
<i>C/D</i> (ng · mL ⁻¹ · mg ⁻¹ · d)	107	1.64 (0.11 ~ 6.97)	1.96 ± 1.24
< 0.94	-	13 (12.15%)	-
0.94 ~ 1.28	20 (18.69%)	-	-
> 1.28	74 (69.16%)	-	-
Age (year)	90	26 (12 ~ 78)	30.46 ± 16.53
Body weight (kg)	90	58.6 (38 ~ 106)	60.52 ± 13.88
ALT (U · L ⁻¹)	90	13.0 (2 ~ 148)	19.71 ± 20.56
AST (U · L ⁻¹)	90	7.0 (2 ~ 61)	8.40 ± 6.89
TBIL (μmol · L ⁻¹)	90	9.45 (3.40 ~ 56.50)	11.71 ± 8.76
ALB (g · L ⁻¹)	90	39 (30 ~ 52)	39.40 ± 4.49
Cr (μmol · L ⁻¹)	90	66.5 (41.0 ~ 111.0)	70.03 ± 15.45
Urea (mmol · L ⁻¹)	90	3.95 (1.78 ~ 8.96)	4.34 ± 1.41

ALT: Alanine aminotransferase; AST: Aspartate aminotransferase; TBIL: Total bilirubin; ALB: Albumin; Cr: Creatinine. <10: Lower limit of reference concentration range; 10~40: The therapeutic reference range; 40.1~80: Between the upper limit of reference concentration range and warning concentration; >80: Upper limit of reference concentration range; <0.94: Lower limit of reference range of *C/D*; 0.94~1.28: The reference range of *C/D*; >1.28: Upper limit of reference range of *C/D*.

3.4 肝肾功能生化指标对 C/D 的影响

对肝肾功能生化指标进行相关性分析显示,伏硫西汀 C/D 与 ALT 呈负相关($P < 0.01$),与 Urea 呈正相关($P < 0.05$)。ALT、Urea 作为预测肝肾功能的指标,提示肾功能不全可能影响伏硫西汀的 C/D 。

3.5 合并用药对 C/D 的影响

根据患者病历信息,在采样期间,患者存在合并帕利哌酮、喹硫平、阿立哌唑、氯氮平、丙戊酸钠、碳酸锂或奥氮平等抗精神病药。统计学分析显示,当患者服用伏硫西汀期间合并帕利哌酮、阿立哌唑或氯氮平时, C/D 在统计学上差异均具有统计学意义(均 $P < 0.05$),见表 2。

4 多元线性回归分析影响伏硫西汀 C/D 的重要因素

单因素分析显示,具有统计学差异的因素为体重、肝肾功能生化指标(ALT、Urea)以及合并帕利哌酮、阿立哌唑或氯氮平。将有差异的影响因素纳入多元回归方程中显示,体重和合并阿立哌唑在回归方程中具有统计学意义($F = 8.52, R^2 = 0.15, P < 0.001$),体重和合并阿立哌唑可以解释伏硫西汀 C/D 14.8% 的变量量。德宾沃森检验为 1.90,认为样本具有独立性。伏硫西汀 C/D 与体重呈负相关,与合并阿立哌唑呈正相关。回归方程中变量之间共线性关系不显著[方差膨胀因子(variance inflation factor, VIF) < 2]。

表 2 性别、体重和合并用药对伏硫西汀日剂量、稳态谷浓度和剂量校正浓度(C/D)的影响($n = 107$)

Table 2 Vortioxetine daily doses, steady valley concentrations and dose - corrected (C/D) concentrations according to sex, weight and concomitant medication ($n = 107$)

Factor	<i>n</i>	Dose ($\text{mg} \cdot \text{d}^{-1}$)	Concentration ($\text{ng} \cdot \text{mL}^{-1}$)	C/D ($\text{ng} \cdot \text{mL}^{-1} \cdot \text{mg}^{-1} \cdot \text{d}$)
Sex				
Male	62	15.16 ± 5.28	26.46 ± 19.61	1.81 ± 1.16
Female	45	14.44 ± 5.14	30.23 ± 21.19	2.17 ± 1.31
Weight				
38.0 - 45.0 kg	14	14.60 ± 5.38	38.10 ± 30.77	$2.65 \pm 1.72^*$
45.1 - 70.0 kg	73	14.69 ± 4.91	25.91 ± 15.19	$1.84 \pm 1.02^*$
70.1 - 106.0 kg	20	15.88 ± 6.18	$21.42 \pm 12.55^{**}$	$1.41 \pm 0.64^{**}$
Comedication				
Paliperidone	19	14.21 ± 5.07	20.57 ± 13.10	$1.52 \pm 0.97^*$
Aripiprazole	9	15.56 ± 5.27	51.99 ± 37.28	$3.14 \pm 1.70^*$
Clozapine	7	15.71 ± 6.08	14.06 ± 8.61	$1.02 \pm 0.79^*$
None	76	14.93 ± 5.20	27.36 ± 17.46	1.94 ± 1.18

Compared with patients weighing 38.0 - 45.0 kg, * $P < 0.05$, ** $P < 0.01$; Compared with vortioxetine alone in patients, * $P < 0.05$; Using paliperidone and clozapine in comedication has 4 instances.

讨 论

伏硫西汀口服吸收缓慢,存在吸收滞后时间,且广泛分布于外周组织^[7]。根据 AGNP 发布的《神经精神科治疗药物监测共识指南(2017 版)》^[6],伏硫西汀的治疗参考范围为 $10 \sim 40 \text{ ng} \cdot \text{mL}^{-1}$,警戒浓度为 $80 \text{ ng} \cdot \text{mL}^{-1}$ 。本研究纳入 107 例次稳态血药浓度范围在 $2.26 \sim 126.07 \text{ ng} \cdot \text{mL}^{-1}$ 内,平均值为 $(28.05 \pm 20.28) \text{ ng} \cdot \text{mL}^{-1}$,平均日剂量为 $(14.86 \pm 5.21) \text{ mg} \cdot \text{d}^{-1}$,74.77% (80 例/107 例)患者的血药浓度在治疗参考范围内,10.28% (11 例/107 例)患者的血药浓度低于治疗窗下限,14.95% (16 例/107 例)患者高于治疗窗上限,其中 3.74%

(4 例/107 例)高于警戒浓度。本研究 C/D 范围在 $0.11 \sim 6.97 \text{ ng} \cdot \text{mL}^{-1} \cdot \text{mg}^{-1} \cdot \text{d}$ 内,平均 C/D 为 $(1.96 \pm 1.24) \text{ ng} \cdot \text{mL}^{-1} \cdot \text{mg}^{-1} \cdot \text{d}$,与 AGNP 指南中推荐的 C/D 参考范围 $0.94 \sim 1.28 \text{ ng} \cdot \text{mL}^{-1} \cdot \text{mg}^{-1} \cdot \text{d}$ 相比,仅有 18.69% (20 例/107 例)患者的 C/D 在指南推荐的参考范围内,69.16% (74 例/107 例)患者的 C/D 超出指南推荐的参考范围上限,这可能受细胞色素 P450 2D6 (cytochrome P450 2D6, CYP2D6) 酶代谢的影响,研究指出,低代谢人群的伏硫西汀平均血药浓度比正常代谢人群高 2.1 倍,中代谢人群则高 1.5 倍^[8],这种人群差异可能影响 C/D 分布。因此,在临床实践中,建议服用伏硫西汀治疗抑郁症的患者进行 CYP2D6 基因代谢酶的检测。同时,疾病因素如急性感染或慢性炎症会通过释放细胞因子抑制 CYP450 酶

活性,导致 C/D 升高。本研究 C/D 分布较为分散,说明伏硫西汀在体内药代动力学变异性较大,表明本研究患者在治疗药物监测下血药浓度基本控制在治疗窗内,但给药方案差异较大,体内药代动力学的变异性较大,故临床常规给药方案可能不适用于大部分患者。

基于伏硫西汀口服吸收后广泛分布于外周组织的药代动力学特性,体重是影响伏硫西汀 C/D 的重要因素。体重较重的患者体内的脂肪组织较多,易导致伏硫西汀吸收后向脂肪组织分布,从而使血药浓度下降。一项针对肥胖患者的伏硫西汀药代动力学研究显示,与正常体重患者相比,肥胖患者服用伏硫西汀后的积累和消除半衰期明显延长,然而清除率在统计学上差异无统计学意义,结合伏硫西汀的分布特征,表明肥胖患者体内伏硫西汀达稳和代谢较慢的原因为分布范围的增加,而非清除率变化^[9]。因此,临床实践中应根据患者体重对伏硫西汀的给药剂量进行调整,适量增加高体重患者的给药剂量。除此之外,肥胖患者若停用伏硫西汀改为其他血清素能药物,应适当延长间隔时间,减少 5-HT 综合征发生率。

阿立哌唑在临床上除了用于精神分裂症,还用于强迫症的治疗。有临床案例表明,阿立哌唑合用伏硫西汀可用于治疗难治性强迫症,还显著改善抑郁症状而无明显药物不良反应^[10]。在影响因素分析中,合并阿立哌唑患者的稳态血药浓度与 C/D 均显著高于未合并阿立哌唑患者。伏硫西汀与阿立哌唑均为 5-HT_{1A} 受体激动剂,2 者共同竞争 5-HT_{1A} 受体。阿立哌唑和伏硫西汀对 5-HT_{1A} 受体的亲和力分别为 1.7 nM^[11]、1.6 nM^[12],且 2 药合用可能增强阿立哌唑对 5-HT_{1A} 受体的作用,导致与受体结合的伏硫西汀减少,从而使伏硫西汀血药浓度上升。另一方面,伏硫西汀口服吸收后主要通过 CYP2D6 代谢酶经氧化和与葡萄糖醛酸结合在肝代谢^[13]。部分阿立哌唑原药也经 CYP2D6 代谢^[10],故可能与伏硫西汀竞争 CYP2D6 代谢酶,抑制伏硫西汀代谢,使其半衰期延长。

本研究显示,在 107 例次血药浓度中,有 4 例次同时合并帕利哌酮和氯氮平给药。伏硫西汀合并帕利哌酮和氯氮平的 C/D 差异具有统计学意义,然而经过多重线性回归分析后,差异不显著,这可能是由于混杂变量的影响。氯氮平虽有统计学意义,但由于样本量受限($n=7$),其临床代表性仍需扩大样本量进一步验证。帕利哌酮是利培酮的主要活性代谢物,其代谢主要是以原型经尿液排出,极少通过 CYP2D6 酶代

谢,因此合并帕利哌酮对伏硫西汀 C/D 影响有限,临床联用较为安全。氯氮平在体内通过多种 CYP450 酶代谢,包括 CYP1A2、CYP2C19、CYP3A4、CYP2C9 及 CYP2D6 等,这与伏硫西汀的代谢机制存在重叠,同时,氯氮平可诱导 CYP3A4 酶活性,在代谢方面可能对伏硫西汀存在较小影响,但并不显著。本研究较倾向于样本量较小导致的混杂因素影响。

排除合并阿立哌唑的影响,本研究纳入无合并阿立哌唑用药患者中伏硫西汀的 C/D 为 (1.94 ± 1.18) ng·mL⁻¹·mg⁻¹·d,与 AGNP 指南推荐的 C/D 均值 1.11 ng·mL⁻¹·mg⁻¹·d 相比有一定差距。AGNP 指南引用的文献参数来源于伏硫西汀群体药代动力学研究^[14-15],用药方案较为单一,受试者的基础疾病较为明确,而本研究中,服用伏硫西汀的抑郁症患者合并疾病与用药、代谢规律复杂, C/D 存在高度变异性。

本研究表明:伏硫西汀在抑郁症患者中血药浓度与 C/D 存在较大个体差异,患者的体重与合并阿立哌唑可能影响血药浓度与 C/D ,并可以解释伏硫西汀 C/D 14.8% 的变异量,这提示仍存在其他重要因素影响其体内药动学过程,如 CYP2D6 基因型等。本研究存在样本量相对较小的局限性,未能纳入患者的 CYP2D6 基因分型数据,这在一定程度上限制了模型的预测效能。未来研究应结合药物基因组学,进一步完善伏硫西汀的个体化给药模型。在后续研究中需通过增加足够例数进一步探究伏硫西汀 C/D 的影响因素,从而为结果提供更充分的证据支撑。

参考文献:

- [1] NIERENBERG A A. Current perspectives on the diagnosis and treatment of major depressive disorder[J/OL]. *Am J Manag Care*, 2001,7(11 suppl):S353—S366. 2001-09-01 [2025-03-24]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11570026/>.
- [2] GONDA X, SAMATA R, SHARMA, et al. Vortioxetine: A novel antidepressant for the treatment of major depressive disorder[J]. *Expert Opinion on Drug Discovery*, 2019,14(1):81—89.
- [3] ZHU X, HUANG W, LU H, et al. A machine learning approach to personalized dose adjustment of lamotrigine using noninvasive clinical parameters[J]. *Sci Rep*, 2021,11(1):5568.
- [4] 世界卫生组织.《ICD-10 精神与行为障碍分类:临床描述与诊断要点》[M].1993 版. 范肖冬,汪向东,于欣,等译. 北京:人民卫生出版社,1993 年:97—103.
- [5] 美国精神医学学会.《精神障碍诊断与统计手册》[M].5 版. 张道龙,等译. 北京:北京大学出版社,2015:155—188.
- [6] 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.
- [7] CHEN G, HØJER A M, AREBERG J, *et al.* Vortioxetine: Clinical pharmacokinetics and drug interactions[J]. *Clin Pharmacokinet*, 2018,57(6):673—686.
- [8] FREDERIKSEN T, SMITH R L, JUKIC M M, *et al.* Association between CYP2D6 metabolizer status and vortioxetine exposure and treatment switching: A retrospective, naturalistic cohort study using therapeutic drug monitoring data from 640 patients[J]. *J Clin Psychopharmacol*, 2022,42(4):396—399.
- [9] GREENBLATT D J, HARMATZ J S, CHOW C R. Vortioxetine disposition in obesity: Potential implications for patient safety[J]. *J Clin Psychopharmacol*, 2018, 38(3):172—179.
- [10] DE B D, OLIVIERI L, NAPPI F, *et al.* Vortioxetine and Aripiprazole combination in treatment - resistant obsessive - compulsive disorder: A case report[J]. *J Clin Psychopharmacol*, 2017,37(6):732—734.
- [11] PREDA A, SHAPIRO B B. A safety evaluation of aripiprazole in the treatment of schizophrenia[J]. *Expert Opin Drug Saf*, 2020, 19(12):1529—1538.
- [12] SANCHEZ C, ASIN K E, ARTIGAS F. Vortioxetine, a novel antidepressant with multimodal activity: Review of preclinical and clinical data [J/OL]. *Pharmacol Ther*, 2015, 145: 43—57. <http://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/250161861>.
- [13] HVENEGAARD M G, BANG - ANDERSEN B, PEDERSEN H, *et al.* Identification of the cytochrome P450 and other enzymes involved in the in vitro oxidative metabolism of a novel antidepressant, LuAA21004 [J]. *Drug Metab Dispos*, 2012, 40(7):1357—1365.
- [14] AREBERG J, PETERSEN K B, CHEN G, *et al.* Population pharmacokinetic Meta - analysis of vortioxetine in healthy individuals[J]. *Basic Clin Pharmacol Toxicol*, 2014, 115(6): 552—559.
- [15] NAIK H, CHAN S, VAKILYNEJAD M, *et al.* A population pharmacokinetic - pharmacodynamic meta - analysis of vortioxetine in patients with major depressive disorder[J]. *Basic Clin Pharmacol Toxicol*, 2016,118(5):344—355.

(本文编辑:王珊 收稿日期 2025 - 12 - 26)

· 科学文摘 ·

唾液来源的氯氮平治疗药物监测:一项系统性综述

引自:RADEMAKER T, *et al.* Saliva based clozapine therapeutic drug monitoring: A systematic review [J/OL]. *Pharmacol Res Perspect*. 2025,13(5):e70165. 2025 - 08 - 18 [2026 - 02 - 01]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/40823919/>.

氯氮平在治疗难治性精神分裂症方面具有优势,但由于其不可预测的药代动力学特性和剂量依赖性的副作用,需要进行治疗药物监测(therapeutic drug monitoring, TDM)。本项系统性综述评估了唾液用于氯氮平 TDM, 是作为患者更友好的采样策略。并使用奥维德技术公司(ovid technologies, OVID)检索平台系统检索 MEDLINE 数据库、Embase 数据库、APA PsynInfo 数据库和科克伦对照试验中心注册库。若研究描述了唾液中氯氮平的药代动力学数据,则该研究符合纳入标准。为了评估唾液用于氯氮平 TDM 的可行性,本综述考虑了唾液采集的简便性、检测方法、唾液中氯氮平浓度与血液浓度的相关性、唾液中氯氮平的稳定性以及临床验证。总共纳入了九项研究。总体而言,与血液采集相比,唾液采集被认为是更简便、侵入性更小、更快捷的采样方式。氯氮平唾液样本在 -20 ℃ 条件下储存 6 个月后,稳定性良好。不同检测方法的检测限在 0.1 ~ 15 ng · mL⁻¹ 之间,氯氮平唾液浓度在 8.50 ~ 2 720.00 ng · mL⁻¹ 之间,唾液和血液中的氯氮平浓度没有相关性。虽然唾液是氯氮平 TDM 的一个有希望的样本,但由于纳入研究中的方法学问题,没有明确的建议用唾液取代血液。因此,需要进一步的临床验证研究。