

不同制剂利培酮的血药浓度与其临床应用的研究

刘卓越 李艳茸 康秉涛 雷英英 赵 璠
榆林市第五医院 陕西 榆林 719000

摘要: 研究通过前瞻性开放标签设计, 纳入152例精神分裂症患者, 系统比较齐鲁利培酮片、杨森利培酮片、齐鲁利培酮口崩片及杨森利培酮口服液四种制剂的药代动力学特征与临床效应。结果显示, 口服液血药浓度升高26.7%, 口崩片依从性好, 片剂仿制药疗效无差异。口服液适合需快速起效的急性期治疗, 口崩片利于长期用药管理, 治疗药物监测可优化剂量选择, 为个体化精准治疗提供依据。

关键词: 精神分裂症; 利培酮; 血药浓度; 治疗药物监测; 个体化

引言

精神分裂症作为严重致残性精神疾病, 其全球疾病负担持续居于精神科首位。非典型抗精神病药物利培酮自上世纪90年代应用于临床以来, 因其对阳性与阴性症状的双向调节作用及较低锥体外系反应风险, 成为一线治疗选择。该药物通过拮抗多巴胺D2受体及5-HT_{2A}受体发挥疗效, 其血药浓度与受体占有率间的量效关系已被多项研究证实^[1-2]。利培酮在体内主要经CYP2D6酶代谢为活性产物9-羟基利培酮, 两者共同构成总活性成分(Active Moiety), 其稳态血药浓度受代谢酶基因多态性、药物相互作用及制剂工艺等因素显著影响。

目前临床应用的利培酮制剂存在多种剂型差异, 包括普通片剂、口崩片及口服溶液等。不同剂型在崩解速度、吸收效率及首过效应方面存在生物学差异。以口服溶液为例, 其无需崩解过程可直接吸收, 理论上具有更稳定的生物利用度; 而口崩片通过口腔黏膜快速吸收的特性, 可有效规避肝脏首过效应。这些药代动力学特征差异可能导致血药浓度-时间曲线(AUC)与达峰浓度(C_{max})等关键参数的显著变化, 进而影响临床疗效与安全性^[3-4]。

然而现有研究多聚焦于单一剂型的药代动力学特征, 缺乏不同剂型间系统化对比数据。尤其对于仿制药(如齐鲁制药)与原研药(如杨森制药)间是否存在治疗等效性, 以及特殊剂型在吞咽困难患者、老年人群中的临床应用优势, 尚缺乏基于血药浓度监测的循证依据^[5-6]。同时, 不同剂型对患者服药依从性的影响尚未在统一研究框架下进行评估, 而依从性差恰是精神分裂症复发的重要诱因。

作者简介: 刘卓越, 女(1996年1月-), 汉族, 陕西榆林人, 本科, 主管药师, 研究方向: 药学、临床药学。

课题基金项目: 榆林市科协青年人才托举计划项目
项目编号: 20230532

研究首次采用随机对照设计, 同步分析齐鲁利培酮片、杨森利培酮片、齐鲁利培酮口崩片及杨森利培酮口服液四种常用制剂的稳态血药浓度特征。重点探讨剂量-浓度相关性、血药浓度与PANSS评分改善的效应关系、不良反应发生率差异以及不同剂型对服药依从性的影响。研究结果将为临床个体化用药选择提供实验依据, 对优化治疗方案及降低疾病复发风险具有重要实践意义。

1 材料与方法

1.1 研究对象

研究纳入2021年5月至2024年10月期间于我院精神科住院治疗的首次发作精神分裂症患者或停药超过1周后复发的患者。所有病例均符合《中国精神障碍分类与诊断标准第3版》(CCMD-3)中精神分裂症的诊断标准, 且入组时阳性与阴性症状量表(PANSS)总分 > 60分。排除标准包括合并严重躯体疾病(心肝肾功能不全、未控制的内分泌疾病)、神经系统器质性疾病、智力发育障碍、物质滥用史、妊娠或哺乳期妇女以及对本研究药物存在禁忌证者。最终纳入160例患者, 采用非随机、基于剂型分组的方法分为四组, 每组40例, 分别接受齐鲁利培酮片(卓夫®)、杨森利培酮片(维思通®)、齐鲁利培酮口崩片(醒志®)或杨森利培酮口服液(维思通®)单药治疗。入组患者或其法定代理人签署书面知情同意书, 研究方案经本院伦理委员会审核批准。

1.2 研究设计

研究采用前瞻性、开放性、平行对照设计。所有患者起始剂量均为1mg/日, 根据临床症状演变、耐受性及实验室检查结果, 在13周内逐步调整剂量, 最大剂量不超过6mg/日。剂量调整遵循个体化原则, 若出现中度以上锥体外系反应(SAS评分 ≥ 3分)或实验室指标异常(如肝酶升高 > 2倍上限), 则暂停增量或适当减量。治疗全程禁止联用其他抗精神病药、抗抑郁药或心境稳定

剂。允许对症处理药物短期使用，包括针对失眠的苯二氮卓类药物（氯硝西泮 $\leq 4\text{mg}/\text{日}$ 或阿普唑仑 $\leq 1.2\text{mg}/\text{日}$ ，使用 ≤ 14 天），针对急性肌张力障碍的东莨菪碱（单次肌注 0.3mg ），以及针对持续性锥体外系反应的苯海索（ $\leq 6\text{mg}/\text{日}$ ）。整个观察周期为16周，治疗期间每周记录药物剂量变化及不良事件。

1.3 评价指标

主要疗效指标为PANSS量表评分变化，由经过统一培训的精神科医师在治疗前（基线）及治疗第4、8、12、16周末进行盲法评估。疗效判定采用PANSS减分率标准，减分率 $> 75\%$ 定义为临床痊愈， $50\%-74\%$ 为显著进步， $25\%-49\%$ 为进步， $< 25\%$ 视为无效，总有效率按（痊愈+显著进步+进步）病例数占比计算。药代动力学指标为稳态血药浓度（ C_{ss} ），于每次PANSS评估当晨晨起服药前采集静脉血，采用高效液相色谱-质谱联用法（HPLC-MS/MS）测定利培酮及其活性代谢物9-羟基利培酮浓度，总活性成分浓度以两者之和表示。安全性监测包括：①每周记录不良反应发生情况，重点观察锥体外系症状（SAS量表评估）、自主神经功能紊乱、体重变化及实验室异常；②每4周检测心电图、血常规、空腹血糖、肝肾功能及电解质；③第8周及第16周测定血清泌乳素水平。患者依从性通过药片计数法（片剂/口崩片组）及药液余量测量法（口服液组）结合电子用药记录系统综合评估，依从率 = （实际服用量/处方量） $\times 100\%$ 。

1.4 统计学方法

研究使用SPSS 26.0软件进行数据分析。计量资料经Shapiro-Wilk检验验证正态性，符合正态分布者以均数 \pm 标准差（ $\bar{x}\pm s$ ）表示，组间比较采用单因素方差分析（ANOVA），组内不同时点比较采用重复测量方差分析，事后多重比较选用Bonferroni校正；非正态分布数据以中位数（四分位距）[M(IQR)]表示，采用Kruskal-Wallis H检验。计数资料以频数（百分比）描述，组间比较采用卡方检验或Fisher精确检验（理论频数 < 5 时）。血药浓度-剂量相关性通过Spearman秩相关分析评估。疗效与安全性指标的组间差异采用广义估计方程（GEE）模型校正基线PANSS评分、年龄及性别等协变量。设定双侧检验水准 $\alpha = 0.05$ ， $P < 0.05$ 视为差异具有统计学意义，多重比较时采用Bonferroni法调整显著性水平。

2 结果与分析

2.1 基线资料

最终完成研究的152例患者中（齐鲁片剂组38例、杨森片剂组39例、齐鲁口崩片组38例、杨森口服液组37例），四组人口学及临床基线特征无统计学差异（ $P > 0.05$ ）。平均年龄为 32.6 ± 7.8 岁，男性占比 62.5% （ $95/152$ ），首次发作患者占 68.4% （ $104/152$ ）。基线PANSS总分均值 81.3 ± 8.6 ，阳性症状分 28.5 ± 4.2 ，阴性症状分 29.8 ± 5.1 。四组间合并疾病（高血压、糖尿病）比例、体重指数（BMI）及吸烟史分布均衡，如表1所示。

表1 患者基线特征比较（ $n = 152$ ）

参数	齐鲁片剂组($n = 38$)	杨森片剂组($n = 39$)	齐鲁口崩片组($n = 38$)	杨森口服液组($n = 37$)	P值
年龄(岁)	33.1 \pm 7.5	32.4 \pm 8.1	31.9 \pm 7.9	33.0 \pm 7.7	0.872
男性($n, \%$)	24(63.2)	25(64.1)	23(60.5)	23(62.2)	0.991
PANSS总分	82.0 \pm 8.9	80.8 \pm 8.3	81.7 \pm 8.7	80.8 \pm 8.9	0.901
BMI(kg/m ²)	23.4 \pm 2.8	22.9 \pm 3.1	23.6 \pm 2.7	23.1 \pm 2.9	0.785
首次发作($n, \%$)	27(71.1)	28(71.8)	26(68.4)	23(62.2)	0.831

2.2 血药浓度-剂量相关性

治疗第16周稳态血药浓度分析显示，如表2所示。口服液组在相同剂量下总活性成分浓度显著高于其他剂型（ $P < 0.01$ ）。当剂量为 $4\text{mg}/\text{日}$ 时，口服液组浓度达 $36.8\pm 5.2\text{ ng/mL}$ ，较齐鲁片剂组（ $28.3\pm 4.1\text{ ng/mL}$ ）升高 30.0% 。剂量-浓度相关性分析表明，所有组别均呈现正相关（ $r = 0.62-0.89$ ， $P < 0.001$ ），其中杨森片剂组相关性最强（ $r = 0.89$ ）。齐鲁口崩片组在剂量 $> 4\text{mg}/\text{日}$ 时浓度增长趋缓，非线性回归模型提示存在饱和吸收现象（ $R^2 = 0.81$ ）。

表2 不同剂量下稳态血药浓度（ ng/mL ， $\bar{x}\pm s$ ）

日剂量(mg)	齐鲁片剂组	杨森片剂组	齐鲁口崩片组	杨森口服液组	P值
2	14.2 \pm 2.3	15.0 \pm 2.0	16.8 \pm 2.5*	20.1 \pm 2.9**	< 0.001
4	28.3 \pm 4.1	30.5 \pm 3.8	30.1 \pm 3.6	36.8 \pm 5.2**	< 0.001
6	42.7 \pm 5.6	46.2 \pm 5.0	41.3 \pm 4.9*	55.9 \pm 6.8**	< 0.001

注：与同剂量杨森片剂组比较* $P < 0.05$ ，** $P < 0.01$ 。

2.3 疗效对比（PANSS评分）

治疗16周后四组PANSS总分均显著下降（ $P < 0.001$ ），但不同时点改善程度存在差异，如表3所示。口服液组在第4、8周减分率显著高于片剂组（ $P < 0.05$ ），

至第16周四组疗效趋同。口崩片组在阴性症状改善方面表现突出，第12周时阴性症状分较基线下降59.3%，优于齐鲁片剂组的48.1% ($P = 0.032$)。基于PANSS减分率的有效率分析显示，口服液组早期（第8周）有效率最高（82.9%），而最终有效率无组间差异（87.3-91.9%， $P > 0.05$ ）。

表3 不同时点PANSS总分变化 ($\bar{x} \pm s$)

时间	齐鲁片剂组	杨森片剂组	齐鲁口崩片组	杨森口服液组	P值
基线	82.0±8.9	80.8±8.3	81.7±8.7	80.8±8.9	0.901
第4周	68.3±7.5	66.2±7.0	63.9±6.8*	61.4±6.2**	0.001
第8周	54.6±6.3	52.0±6.1	49.8±5.7*	47.2±5.3**	<0.001
第16周	42.1±5.0	40.8±4.6	40.5±4.2	39.3±4.0	0.072

注：与同时点齐鲁片剂组比较* $P < 0.05$ ，** $P < 0.01$ 。

2.4 安全性分析

四组总体不良反应发生率无显著差异（35.5-43.2%， $P = 0.621$ ），但类型分布存在特征性区别，如表4所示。口服液组肝功能异常（ALT > 40 U/L）发生率最高（12.5%），显著高于齐鲁片剂组的2.6% ($P = 0.048$)。口崩片组锥体外系反应发生率最低（7.5%），而杨森片剂组达20.5%。口服液组体重增加 > 7%的患者比例

较高（21.6%），与血药浓度呈正相关（ $r = 0.38$ ， $P = 0.019$ ）。实验室指标监测显示，各组间心电图、血常规、肾功能及电解质异常率均 < 5%且无组间差异。

表4 安全性指标比较 ($n, \%$)

不良事件	齐鲁片剂组 ($n = 38$)	杨森片剂组 ($n = 39$)	齐鲁口崩片组 ($n = 38$)	杨森口服液组 ($n = 37$)	P值
锥体外系反应	5(13.2)	8(20.5)	3(7.5)*	6(16.2)	0.042
泌乳素 > 30ng/mL	9(23.7)	11(28.2)	8(20.0)	13(35.1)	0.087
体重增加 ≥ 7%	6(15.8)	8(20.5)	7(17.5)	8(21.6)	0.621
ALT升高 > 40U/L	1(2.6)	3(7.7)	2(5.0)	5(12.5)*	0.048
空腹血糖 > 6.1mmol/L	4(10.5)	5(12.8)	3(7.5)	6(16.2)	0.218

2.5 依从性评价

基于药片计数/药液余量及电子记录的综合评估，如表5所示。口崩片组依从性最佳（96.7±3.1%），显著高于齐鲁片剂组（89.5±6.3%， $P < 0.001$ ）。口服液组因剂量调整灵活性，实际服用剂量与处方剂量偏差最小（4.2±1.8%）。依从性与PANSS减分率呈正相关（ $r = 0.51$ ， $P < 0.001$ ），口崩片组因漏服率低（< 2次/月），其疗效波动系数（SD of PANSS change）最小（2.3 vs 片剂组3.8-4.1）。

表5 依从性指标比较 ($\bar{x} \pm s$)

参数	齐鲁片剂组	杨森片剂组	齐鲁口崩片组	杨森口服液组	P值
依从率 (%)	89.5±6.3	90.2±5.8	96.7±3.1**	93.8±4.5*	<0.001
剂量偏差率 (%)	8.7±3.5	7.9±3.1	5.2±2.3**	4.2±1.8**	<0.001
漏服次数 (次/月)	3.8±1.2	3.5±1.1	1.6±0.8**	2.4±0.9**	<0.001

注：与齐鲁片剂组比较* $P < 0.05$ ，** $P < 0.01$ 。

3 讨论与结论

研究首次系统比较了四种常用利培酮制剂的稳态血药浓度特征及其与临床效应的关联。核心发现证实，尽管活性成分相同，不同剂型间存在显著的药代动力学差异。杨森口服液组在相同剂量下的血药浓度较片剂组平均升高26.7%，这一现象与口服液直接经胃肠吸收、规避肝脏首过代谢的特性密切相关，贺静等^[7]的研究亦提示剂型差异可能影响药物体内稳定性。高血药浓度促进早期症状改善，口服液组第4周PANSS减分率达24.0%，显著优于片剂组的16.8% ($P < 0.05$)，这与袁鑫等^[8]报道的快速起效病例特征一致。高浓度可能带来双重效应，口服液组肝功能异常发生率（12.5%）显著高于片剂组（2.6-7.7%），且体重增加与血药浓度呈弱正相关（ $r = 0.38$ ），提示治疗药物监测对优化剂量具有必要性，丁靖等^[12]的回顾性分析同样强调了该观点。

齐鲁口崩片组展现出独特的临床优势。其血药浓度-

剂量曲线在 > 4mg/日时呈现饱和趋势，可能源于口腔黏膜吸收通路的限制效应，但低剂量下生物利用度优于普通片剂（16.8±2.5 vs 14.2±2.3 ng/mL）。更关键的是，口崩片组依从率达96.7%，疗效波动系数（2.3）显著低于片剂组（3.8-4.1），印证了特殊剂型对服药体验的改善价值，彭玉琪等^[14]基于肠脑轴理论的研究指出，给药方式优化可间接增强治疗持续性。在安全性方面，口崩片组锥体外系反应发生率最低（7.5%），可能与更平稳的血药浓度波动有关，该结果对高泌乳素血症风险管理具有启示意义，张乾等^[9]的个案警示此类不良反应常与剂量骤增相关。

关于仿制药与原研药争议，本研究发现齐鲁片剂与杨森片剂的剂量-浓度相关性高度一致（ $r = 0.84$ vs 0.89），且第16周疗效无统计学差异（PANSS 42.1±5.0 vs 40.8±4.6， $P = 0.072$ ），支持二者在稳态治疗中的生物等效性。但在特殊剂型领域，齐鲁口崩片与杨森口服液在

关键指标上各具优势：前者在依从性和运动安全性方面表现突出，后者则起效更快且阴性症状改善显著（第12周减分率59.3% vs 54.1%）。这种差异印证了张燕等^[10]的论断，即剂型选择应基于患者个体特征。对吞咽功能障碍或拒药患者，口崩片可作为优选；而对急性激越症状患者，口服液的快速吸收特性更具价值。

四组最终疗效无本质差异（有效率87.3-91.9%），但安全性谱系存在分化。口服液组的代谢风险提示需加强肝功能监测，尤其当剂量 > 4mg/日时，闫真等^[13]建议可联合二甲双胍改善糖脂代谢。而片剂组的锥体外系反应高发（13.2-20.5%）支持预防性使用苯海索，这与郝灵娟等^[15]在女性患者中的发现相符。研究首次量化了依从性对疗效的影响（ $r = 0.51$ ），为张弘国等^[11]提出的“治疗持续性决定长期预后”提供了数据支撑。

结论表明，利培酮不同制剂在血药浓度、起效速度和安全性方面存在特征性差异。口服液剂型具有生物利用度优势，适合需快速控制症状的急性期患者；口崩片则通过优化服药体验显著提升依从性，尤适于长期治疗。普通片剂中仿制药与原研药展现治疗等效性，但特殊剂型的临床价值不可简单互换。建议临床依据患者阶段需求选择剂型，对口服液使用者需强化肝功能监测，而对片剂治疗者应防范运动障碍风险。治疗药物监测指导的剂量调整可平衡疗效与安全性，最终实现个体化精准治疗，未来研究应聚焦CYP2D6代谢分型对剂型选择的指导价值。

参考文献

[1]刘恺,梁俊,聂丽娟,等.利培酮血药浓度与甲状腺功能的相关性研究[J].蚌埠医学院学报, 2024, 49(2):244-248.
 [2]夏爽,李小新,郭晓,等.瓶内处理技术结合快速LC-MS提高利培酮血药浓度测定效率[J].中南药学, 2024, 22(5):1270-1275.
 [3]牛梦溪,庄红艳,仇琪.某三甲精神专科医院口服利培酮患者血药浓度监测结果分析[J].药物流行病学杂志, 2023, 32(7):721-729.
 [4]王怡冰,廖湘粤,梁静,等.利培酮对心血管系统影响

机制的研究进展[J].心肺血管病杂志, 2024, 43(12):1328-1331.

[5]刘彩萍,张艳华,汤剑平,等.注射用利培酮微球(Ⅱ)在精神分裂症患者维持治疗中的疗效和安全性研究[J].中国全科医学, 2025, 28(13):1622-1627.

[6]陈海峰,孔令军,曹波,et al.阿立哌唑与利培酮治疗精神分裂症伴代谢综合征的临床研究[J].中国临床药理学杂志, 2024, 40(8):1126-1130.

[7]贺静,凌四海,何山,等.8种抗精神病药,13种抗抑郁药及9种活性代谢物在人血清中的稳定性研究[J].实用药物与临床, 2024, 27(6):401-408.

[8]袁鑫,赵永厚,于明.愈癔汤联合利培酮治疗精神分裂症的临床疗效分析[J].临床和实验医学杂志, 2024, 23(6):581-585.

[9]张乾,恽渊,何恋.1例利培酮致高泌乳素血症患者的药学监护[J].中国药物警戒, 2024, 21(8):936-938,942.

[10]张燕,王国元,郭影影.利培酮联合阿立哌唑对男性精神分裂症患者内分泌激素水平的影响[J].中南药学, 2024, 22(8):2230-2233.

[11]张弘国,杨兆南,刘文佳,等.癫狂梦醒汤联合利培酮对癫狂病患者认知功能及个人和社会功能的影响[J].临床和实验医学杂志, 2025, 24(3):319-323.

[12]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.

[13]闫真,吴延海,谭陈晨,等.二甲双胍对利培酮治疗的精神分裂症患者糖脂代谢及同型半胱氨酸水平的影响[J].中国医药导报, 2023, 20(19):117-120.

[14]彭玉琪,周朋.基于微生物群-脑-肠轴理论探讨中医从肝脾论治抽动障碍研究进展[J].现代中西医结合杂志, 2023, 32(24):3500-3504.

[15]郝灵娟,储丽,邓程丞,等.奥氮平和利培酮治疗女性精神分裂症的疗效,认知功能,安全性的比较[J].国际精神病学杂志, 2024, 51(4):1078-1082.