

DOI:10.3724/SP.J.1008.2013.00759

联合用药精神障碍患者氯氮平血药浓度监测

蒋平¹, 刘红梅¹, 任娟娟¹, 李婷², 林治光¹, 金一³, 崔慧茹¹, 孙秀佳¹, 李春波^{1*}

1. 上海交通大学医学院附属上海市精神卫生中心生化药理研究室, 上海 200030
2. 浙江省嘉兴市康慈医院, 嘉兴 314500
3. 中国科学院心理研究所, 北京 100101

[摘要] **目的** 考察联合用药对精神障碍患者氯氮平(CLZ)血药浓度的影响。**方法** 应用高效液相色谱法(HPLC)测定571例服用CLZ的住院精神障碍患者CLZ及去甲氯氮平(N-CLZ)的血药浓度;并结合CLZ剂量、联合用药(氯硝西泮等12种药物)等情况,运用SPSS 17.0软件包分析联合用药对CLZ血药浓度的影响。**结果** 联合用药组CLZ剂量、CLZ血药浓度、N-CLZ血药浓度均低于CLZ单用组,差异有统计学意义($P < 0.01$)。其中联用氯硝西泮、帕罗西汀、文拉法新、阿立哌唑、喹硫平和利培酮组的CLZ使用剂量低于CLZ单用组,差异有统计学意义($P < 0.05, P < 0.01$);联用氯硝西泮、碳酸锂、丙戊酸钠和喹硫平组的CLZ血药浓度低于CLZ单用组,差异有统计学意义($P < 0.05, P < 0.01$);联用氯硝西泮、碳酸锂、丙戊酸钠、舍曲林、喹硫平和利培酮组的N-CLZ血药浓度低于CLZ单用组,差异有统计学意义($P < 0.05, P < 0.01$)。Spearman等级相关分析显示:CLZ单用组中,CLZ剂量与CLZ血药浓度、N-CLZ血药浓度三者间两两呈正相关($P < 0.05, P < 0.01$)。**结论** 一些常用精神科药物对氯氮平的血药浓度存在一定程度影响,临床上应加强对联合用药精神障碍患者氯氮平血药浓度监测,及时调整患者的氯氮平剂量。

[关键词] 血药浓度;联合药物治疗;氯氮平;去甲氯氮平

[中图分类号] R 749.053; R 971.4

[文献标志码] A

[文章编号] 0258-879X(2013)07-0759-05

Detection of plasma clozapine concentration in psychosis disorder inpatients receiving comedICATIONS

JIANG Ping¹, LIU Hong-mei¹, REN Juan-juan¹, LI Ting², LIN Zhi-guang¹, JIN Yi³, CUI Hui-ru¹, SUN Xiu-jia¹, LI Chun-bo^{1*}

1. Department of Biochemistry and Psychopharmacology, Shanghai Mental Health Center, Shanghai Jiaotong University School of Medicine, Shanghai 200030, China
2. Jiaxing Kangci Hospital, Jiaxing 314500, Zhejiang, China
3. Institute of Psychology, Chinese Academy of Sciences, Beijing 100101, China

[Abstract] **Objective** To investigate the effect of various comedICATIONS on the plasma concentration of clozapine(CLZ) in inpatients with psychosis disorder. **Methods** High performance liquid chromatography (HPLC) was used to analyze serum CLZ and norclozapine(N-CLZ) concentrations in 571 psychosis patients. The influence of comedication on plasma CLZ concentration was analyzed using SPSS 17.0 software while considering the dosage of CLZ and the comedICATIONS with 12 drugs most often used in combination with CLZ. **Results** The CLZ dosage, plasma CLZ concentration and plasma N-CLZ concentration in the comedication group were significantly lower than those in pure CLZ group ($P < 0.01$). The CLZ dosage in groups of comedICATIONS with clonazepam, paroxetine, venlafaxine, aripiprazole, quetiapine and risperidone were significantly lower than that of pure CLZ group ($P < 0.05, P < 0.01$). Comedication with clonazepam, lithium carbonate, valproate and quetiapine significantly decreased the plasma concentration of CLZ ($P < 0.05, P < 0.01$). Comedication with clonazepam, lithium carbonate, valproate, sertraline, quetiapine and risperidone significantly decreased the plasma concentration of N-CLZ ($P < 0.05, P < 0.01$). Spearman's correlation analysis found that there were significant positive correlations among any two of dosage CLZ, concentration of CLZ and concentration of N-CLZ in CLZ group ($P < 0.05, P < 0.01$). **Conclusion** Some commonly-used antipsychotics have impact on plasma CLZ concentration. Drug monitoring and dosage regulation of CLZ should

[收稿日期] 2013-01-05

[接受日期] 2013-05-27

[基金项目] 国家自然科学基金(81171267),上海市精神卫生中心院级课题(2012-YJ-09). Supported by National Natural Science Foundation of China (81171267) and Grant of Institute Level Subject of Shanghai Mental Health Center (2012-YJ-09).

[作者简介] 蒋平,博士,助理研究员. E-mail: jiangping413@hotmail.com

* 通信作者(Corresponding author). Tel: 021-64387250, E-mail: chunbo_li@163.com

be stressed among patients comedicated with clozapine combined with other antipsychotics, so as to timely regulate the dosage of CLZ.

[Key words] plasma concentration; combination drug therapy; clozapine; norclozapine

[Acad J Sec Mil Med Univ, 2013, 34(7): 759-763]

氯氮平(clozapine, CLZ)是非典型抗精神病药之一,临床常用于治疗精神分裂症,对阳性和阴性症状均有较好疗效,是治疗难治性精神分裂症的药物之一;也可用于治疗情感性精神障碍、迟发性运动障碍、难治性强迫症等非精神病性障碍^[1]。CLZ的主要代谢产物为去甲氯氮平(norclozapine, N-CLZ)。CLZ在体内吸收迅速,但当血药浓度超过一定范围时,不良反应(白细胞减少、粒细胞降低等)会明显增加,因此监测患者CLZ血药浓度非常重要^[2-3]。

临床上在使用CLZ时,常需根据患者病情联合使用其他精神科用药,包括抗癫痫药、抗抑郁药、其他作用机制的抗精神病药等。这些联合使用的药物极有可能对CLZ及其主要代谢物N-CLZ的血药浓度产生影响,影响CLZ的药效和安全性^[4]。本研究对571例服用CLZ的精神障碍住院患者的CLZ/N-CLZ血药浓度和联合用药等情况进行回顾性分析,旨在为联合用药下CLZ血药浓度监控及个体化用药提供参考依据。

1 资料和方法

1.1 数据来源 以上海市精神卫生中心2006年5月至2010年4月期间测定CLZ、N-CLZ血药浓度的18~60岁住院患者作为研究对象,选取其中连续3次以上监测CLZ血药浓度的患者,就其前3个月内联合用药情况进行调查。剔除人口学资料和血药浓度数据不全者,剔除CLZ用药剂量 $\geq 1\ 000$ mg/d者,共入选571例。

1.2 血药浓度检测方法 入组住院患者口服CLZ满2周开始(已达稳态血药浓度),于清晨6:00至7:00(距末次服药11~12 h)取肘静脉血5 mL,采用高效液相色谱法(HPLC)测定血清中CLZ及其代谢物N-CLZ的血药浓度(参见顾牛范等^[5]的方法)。样品处理:0.5 mL血清加入0.1 mL 2 mol/L的NaOH溶液,15 μ L 10 ng/ μ L的内标地西洋,再加入3 mL乙醚,涡旋振荡1 min,吸取有机层放入锥形管,60℃氮气吹干,残渣用100 μ L流动相溶解。使用Agilent 1200的HPLC分析仪进行测定。色谱条件:C₁₈色谱柱(10 μ m, 4.6 mm \times 150 mm,大连依利特分析仪器有限公司),流动相为甲醇-冰醋酸-四甲

基乙二胺-水(体积比2 800:10:9:1 440),检测波长为254 nm。CLZ、N-CLZ和内标地西洋的标准品购自Sigma公司。

1.3 统计学处理 数据统计分析利用SPSS 17.0软件完成。所有正态分布数据(年龄、CLZ剂量)以 $\bar{x}\pm s$ 表示;非正态分布数据(CLZ血药浓度、N-CLZ血药浓度、联合用药剂量)采用中位数及四分位间距表示。正态分布数据两组之间比较采用 t 检验,3组及以上比较采用单因素方差分析;非正态分布数据组间比较采用Mann-Whitney秩和检验。用Spearman等级相关对CLZ剂量、CLZ血药浓度、N-CLZ血药浓度的关系进行分析。检验水平(α)为0.05。

2 结果

2.1 患者的用药情况及人口学资料 入选的571例患者中,男355例,女216例;平均年龄(43.3 \pm 11.3)岁;平均CLZ剂量为(269.6 \pm 143.5) mg/d。其中CLZ单用组(只服用CLZ)共96例,男72例、女24例;平均年龄(42.1 \pm 12.1)岁,平均CLZ剂量为(308.3 \pm 144.6) mg/d。联合用药组(合用阿立哌唑、奥氮平、丙戊酸钠、帕罗西汀等12种药物中至少一种)共475例,男283例、女192例;平均年龄(43.5 \pm 11.1)岁,平均CLZ剂量为(261.8 \pm 142.2) mg/d。使用人数居前3位的联用药物分别为:氯硝西泮(271例)、利培酮(188例)、喹硫平(98例),分别占联合用药组总数的57.1%、39.6%、20.6%。统计分析表明,联合用药组的年龄与CLZ单用组比较差异无统计学意义($P>0.05$)。联合用药组CLZ使用剂量、CLZ血药浓度和N-CLZ血药浓度均低于CLZ单用组,差异有统计学意义($P<0.01$)。详见表1。

2.2 联合用药对CLZ血药浓度的影响 (1)合用抗癫痫药/情绪稳定剂:合用氯硝西泮的患者CLZ使用剂量、CLZ血药浓度、N-CLZ血药浓度均低于CLZ单用组,差异有统计学意义($P<0.05$, $P<0.01$)。合用碳酸锂的患者CLZ血药浓度、N-CLZ血药浓度均低于CLZ单用组,差异有统计学意义($P<0.05$)。合用丙戊酸钠的患者CLZ血药浓度、N-

CLZ 血药浓度均低于 CLZ 单用组, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$, $P < 0.01$)。 (2) 合用抗抑郁药: 合用舍曲林的患者 N-CLZ 血药浓度低于 CLZ 单用组, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。 合用文拉法新或帕罗西汀的患者 CLZ 剂量均低于 CLZ 单用组, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。 (3) 合用抗精神病药: 合用阿立哌唑的患者 CLZ 剂量低于 CLZ 单用组, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。 合用喹硫平的患者 CLZ 剂量、CLZ 血药浓度、N-CLZ 血药浓度均低于 CLZ 单用

组, 差异有统计学意义 ($P < 0.01$)。 合用利培酮的患者 CLZ 剂量、N-CLZ 血药浓度均低于 CLZ 单用组, 差异有统计学意义 ($P < 0.01$)。 详见表 2。

2.3 CLZ 剂量、CLZ 血药浓度、N-CLZ 血药浓度的关系 在 CLZ 单用组中, CLZ 剂量、CLZ 血药浓度、N-CLZ 血药浓度呈两两正相关, 其中 CLZ 血药浓度与 N-CLZ 血药浓度的相关性最高 ($r_s = 0.864$, $P < 0.01$)。 详见表 3。

表 1 CLZ 单用组和联合用药组的人口学资料与血药浓度比较

Tab 1 Demographic data and serum concentrations of CLZ and N-CLZ in CLZ group and comedication group

Group	N	Male/female n/n	Age ^a (year)	CLZ dosage ^a (mg · d ⁻¹)	Serum CLZ ^b ρ _B /(ng · mL ⁻¹)	Serum N-CLZ ^b ρ _B /(ng · mL ⁻¹)
CLZ	96	72/24	42.1 ± 12.1	308.3 ± 144.6	431.5(289.5, 640.0)	206.1(115.5, 307.3)
Comedication	475	283/192	43.5 ± 11.1	261.8 ± 142.2**	362.5(234.5, 526.6)**	171.2(100.5, 235.0)**

^a: Data are presented as $\bar{x} \pm s$; ^b: Data are presented as median (Q_L, Q_U). CLZ: Clozapine; N-CLZ: Norclozapine. ** $P < 0.01$ vs CLZ group

表 2 联合使用不同药物对血药浓度的影响

Tab 2 Serum concentrations of CLZ and N-CLZ in different comedication groups

Group	n	CLZ dosage ^a (mg · d ⁻¹)	Comedication dosage ^b (mg · d ⁻¹)	Serum CLZ ^b ρ _B /(ng · mL ⁻¹)	Serum N-CLZ ^b ρ _B /(ng · mL ⁻¹)
CLZ	96	308.3 ± 144.6	-	431.5(289.5, 640.0)	206.1(115.5, 307.3)
CLZ + antiepileptic drug/mood stabilizers					
Clonazepam	271	271.1 ± 144.5*	2.2(2.0, 4.0)	361.7(225.9, 520.5)**	163.3(97.1, 239.5)**
Lithium carbonate	52	276.1 ± 139.2	875.0(500.0, 1 000.0)	321.3(197.6, 521.2)*	146.2(74.4, 213.2)**
Valproate	88	290.6 ± 133.5	600.0(500.0, 930.0)	361.6(235.2, 520.6)*	154.7(101.3, 215.4)**
CLZ + antidepressant					
Sertraline	32	257.4 ± 167.8	50.0(50.0, 75.0)	318.7(227.4, 530.9)	122.8(87.3, 264.0)*
Venlafaxine	8	180.5 ± 24.8*	135.0(81.3, 180.8)	335.0(238.5, 409.4)	149.6(83.3, 196.3)
Paroxetine	24	243.7 ± 114.6*	20.0(20.0, 29.4)	350.0(251.3, 510.1)	158.3(111.7, 250.9)
CLZ + antipsychotics					
Aripiprazole	71	257.2 ± 136.0*	12.3(10.0, 18.5)	375.4(226.7, 538.2)	184.2(106.3, 233.2)
Olanzapine	83	271.1 ± 146.7	13.2(10.0, 20.0)	369.6(236.3, 570.2)	184.3(109.9, 256.7)
Quetiapine	98	247.1 ± 136.9**	400.0(300.0, 554.2)	309.3(226.2, 425.1)**	144.4(94.9, 198.3)**
Risperidone	188	262.0 ± 150.8**	3.2(2.0, 4.0)	322.7(210.0, 476.9)	149.8(87.3, 214.1)**
Chlorpromazine	97	308.6 ± 129.4	200.0(150.0, 272.5)	457.5(281.8, 590.4)	223.0(144.2, 304.7)
Perphenazine	73	277.5 ± 132.6	12.0(8.4, 17.3)	442.5(285.4, 585.4)	209.8(141.8, 277.2)

^a: Data are presented as $\bar{x} \pm s$; ^b: Data are presented as median (Q_L, Q_U). CLZ: Clozapine; N-CLZ: Norclozapine. * $P < 0.05$, ** $P < 0.01$ vs CLZ group

3 讨论

CLZ 是广泛使用的治疗精神障碍疾病的常用药物之一。CLZ 药理机制复杂, 多个 CYP 酶参与 CLZ 代谢, 且为多受体作用, 容易与其他药物相互作

用。临床上有时需将 CLZ 与其他精神科药物联用, 这些联用药物均可能对 CLZ 血药浓度产生影响, 进而导致 CLZ 血药浓度及不良反应的改变^[6]。

CLZ 在体内的主要代谢途径之一是去甲基化, 在肝脏由 CYP1A2 酶催化成 N-CLZ, CYP3A4、

CYP2C19、CYP2C9、CYP2D6 等多个酶也参与了这一代谢。其中 CYP1A2 活性的高低将直接影响 CLZ、N-CLZ 血药浓度,间接影响精神病理症状的改善;而 CYP1A21 的基因多态性导致酶活个体差异可达 70 倍^[7-8],这可能是造成本研究 CLZ 血药浓度个体差异较大(最高相差 28.5 倍)的重要原因。

表 3 CLZ 单用组氯氮平使用剂量与血药浓度的 Spearman 等级相关分析

Tab 3 Spearman correlation analysis of CLA dosage and serum concentrations of CLZ, N-CLZ in pure CLZ group

Index	CLZ dosage	Serum CLZ	Serum N-CLZ
CLZ dosage		0.287*	0.311*
Serum CLZ	0.287*		0.864**
Serum N-CLZ	0.311*	0.864**	

CLZ: Clozapine; N-CLZ: Norclozapine. * $P < 0.05$, ** $P < 0.01$

非典型抗精神病药物具有较高的 5-羟色胺(5-HT)受体阻断作用,对中枢边缘系统的作用更具有选择性,联用该类药物时可提高 CLZ 血药浓度。利培酮是 CYP2D6 代谢酶的底物,竞争性抑制该酶的活性;阿立哌唑、奥氮平、喹硫平的代谢酶系也与 CLZ 酶系相同或相似,因此联用利培酮、阿立哌唑、奥氮平、喹硫平可升高 CLZ 血药浓度,降低 N-CLZ 浓度。氯丙嗪的抗胆碱作用延缓了 CLZ 的吸收,同时竞争载体,使 CLZ 进入中枢的量减少而血药浓度升高,进而增加 CLZ 临床疗效和毒性作用。奋乃静重度抑制 CYP2D6 酶,升高 CLZ 血药浓度^[9-10]。

抗癫痫类药/情绪稳定剂(如氯硝西洋)可加强体内 γ 氨基丁酸(GABA)能神经传导,CLZ 可增高 GABA 的更新,因此联用氯硝西洋可提高 CLZ 血药浓度。但联用氯硝西洋容易引起窒息和急性肺水肿。丙戊酸钠的丙戊酸为单支链脂肪酸,与白蛋白高度结合;二苯氧氮平类的 CLZ,也能与白蛋白高度结合,因此联用丙戊酸钠时,可导致 CLZ 被丙戊酸置换,从而引起非结合的 CLZ 血药浓度短暂升高,此后由于游离药物清除率的增加,蛋白质被置换导致最终总的 CLZ 血药浓度下降。碳酸锂能抑制多巴胺(DA)释放,加强 5-HT 功能,并对肾上腺素能 β 受体功能也有直接下调作用,进而升高 CLZ 血药浓度,并且有致药源性癫痫的可能^[9-13]。

抗抑郁药(舍曲林、帕罗西汀)可抑制催化 CLZ 代谢的 CYP1A2、CYP3A4、CYP2C19、CYP2C9 和

CYP2D6 酶,从而使 CLZ 的血药浓度增高,N-CLZ 血药浓度下降。中枢神经系统(如纹状体和腹盖区皮质)的许多位点存在 5-HT 和 DA 的相互作用,CLZ 可增进 5-HT 和 DA 受体的平衡拮抗作用,文拉法辛能有效地抑制 5-HA 和 DA 的再摄取,升高 CLZ 血药浓度^[8-10]。

除氯丙嗪和奋乃静外,本研究各联合用药组 CLZ 使用剂量、CLZ/N-CLZ 血药浓度均低于 CLZ 单用组,其中一些有统计学差异($P < 0.05$, $P < 0.01$),该结果与联用药物同 CLZ 的作用机制相矛盾,原因可能为:(1) 联合很多药物会使 CLZ 血药浓度升高,CLZ 血药浓度过高会引发一系列毒副反应,严重时危及生命。故医生主动降低了各联合用药组 CLZ 剂量,使 CLZ/N-CLZ 血药浓度在安全范围内,避免 CLZ/N-CLZ 血药浓度过高引发的一系列毒副作用,做到安全有效的合理用药——这是最主要的原因。(2) 各组患者的性别、年龄、体质指数、吸烟量、病程、治疗形式等因素均不相同,这些因素也会影响 CLZ/N-CLZ 血药浓度。(3) 有些患者患有其他慢性病,同时服用若干种其他药物,这些疾病和药物也可能影响 CLZ/N-CLZ 血药浓度。(4) 有观点认为,CLZ/N-CLZ 的血药浓度至多能解释 10%~25% 的不同治疗反应,即影响 CLZ 血药浓度的相关因素可能还存在更多更复杂的关系,值得进一步研究^[15]。

联用氯丙嗪的患者多为难治性精神分裂症患者,多为反复发作,病程长,服药时间久,剂量高,且使用其他药物后效果不佳,故选用 CLZ 及氯丙嗪的联合用药治疗。患者已适应较高剂量 CLZ,且血药浓度在安全范围,故医生基本保持原有 CLZ 剂量,使得联用氯丙嗪组的 CLZ 剂量、CLZ/N-CLZ 的血药浓度比 CLZ 单用组略有增高,但差异无统计学意义($P > 0.05$)。

以往研究表明,奋乃静对于 CLZ 血药浓度无明显影响,故医生也未降低联用奋乃静组 CLZ 剂量,CLZ/N-CLZ 血药浓度比 CLZ 单用组略高,但差异无统计学意义($P > 0.05$)。

本研究结果还显示,CLZ 剂量和 CLZ/N-CLZ 血药浓度分别呈正相关($P < 0.01$),这与盛小奇等^[16]研究一致。提示在本研究的范围内,适当提高 CLZ 剂量,可提高 CLZ/N-CLZ 血药浓度。此外,CLZ 单用组 CLZ 血药浓度中位数(Q_L , Q_U)为 431.5(289.5,640.0) ng/mL,基本在 300~600 ng/

mL有效血药浓度范围内。联合用药组 CLZ 血药浓度[中位数(Q_L , Q_U)为 362.5(234.5,526.6) ng/mL]则略低于该范围^[16],表明本研究中 CLZ 的使用基本安全有效。

本研究的局限性在于:由于为回顾性研究,各组的样本量相差较大,且有的组样本量过小(文拉法辛组仅 8 例)。未来可以考虑设计随机、对照、开放的大样本前瞻性研究,进一步控制性别、年龄、体质量、伴发慢性病、吸烟等因素对于 CLZ 剂量及血药浓度的影响,并增加量表等评估治疗效果。

CLZ 具有广谱而可靠的疗效,在临床上使用广泛。但由于毒副作用及与药物相互作用,联合用药治疗精神障碍患者时应谨慎使用 CLZ,严格掌握适应证,并且加强对 CLZ 血药浓度检测,及时调整 CLZ 的剂量,以达到最佳治疗效果并降低毒副反应,做到安全有效的个体化合理用药。

4 利益冲突

所有作者声明本文不涉及任何利益冲突。

[参考文献]

- [1] Mercolini L, Grillo M, Bartoletti C, Boncompagni G, Raggi M A. Simultaneous analysis of classical neuroleptics, atypical antipsychotics and their metabolites in human plasma[J]. *Anal Bioanal Chem*, 2007, 388: 235-243.
- [2] Stanworth D, Hunt N C, Flanagan R J. Clozapine: a dangerous drug in a clozapine-naïve subject[J]. *Forensic Sci Int*, 2012, 214(1-3): e23-e25.
- [3] Grinevich V P, Papke R L, Lippiello P M, Bencherif M. A typical antipsychotics as noncompetitive inhibitors of alpha4beta2 and alpha7 neuronal nicotinic receptors [J]. *Neuropharmacology*, 2009, 57: 183-191.
- [4] Couchman L, Morgan P E, Spencer E P, Johnston A, Flanagan R J. Plasma clozapine and norclozapine in patients prescribed different brands of clozapine (Clozaril, Denzapine, and Zaponex) [J]. *Ther Drug Monit*, 2010, 32: 624-627.
- [5] 顾牛范,王克勋,殷惠基,林治光,殷金龙. HPLC 检测

红细胞内氯氮平浓度[J]. *上海精神医学*, 1993, 5: 223-226.

- [6] González-Esquivel D F, Castro N, Ramírez-Bermúdez J, Custodio V, Rojas-Tomé S, Castro-Román R, et al. Plasma levels of clozapine and norclozapine in Mexican schizophrenia patients [J]. *Arzneimittelforschung*, 2011, 61: 335-339.
- [7] Nielsen J, Damkier P, Lublin H, Taylor D. Optimizing clozapine treatment [J]. *Acta Psychiatr Scand*, 2011, 123: 411-422.
- [8] Zhou S F, Yang L P, Zhou Z W, Liu Y H, Chan E. Insights into the substrate specificity, inhibitors, regulation, and polymorphisms and the clinical impact of human cytochrome P450 1A2 [J]. *AAPS J*, 2009, 11: 481-494.
- [9] 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: 55-58.
- [10] 付培鑫,王传跃. 精神药物的治疗药物监测[J]. *中国医院用药评价与分析*, 2007, 7: 176-179.
- [11] Castberg I, Skogvoll E, Spigset O. Quetiapine and drug interactions: evidence from a routine therapeutic drug monitoring service [J]. *J Clin Psychiatry*, 2007, 68: 1540-1545.
- [12] 贾竑晓,卞征宇,朱虹,姜涛,王力芳,刘海博,等. 丙戊酸钠对氯氮平血药浓度和疗效的影响[J]. *临床精神医学杂志*, 2007, 17: 310-311.
- [13] Rajkumar A P, Poonkuzhali B, Kuruvilla A, Jacob M, Jacob K S. Clinical predictors of serum clozapine levels in patients with treatment-resistant schizophrenia [J]. *Int Clin Psychopharmacol*, 2013, 28: 50-56.
- [14] Gahr M, Schmid M M, Schönfeldt-Lecuona C. Pregabalin-associated elevation of clozapine serum levels [J]. *Pharmacopsychiatry*, 2012, 45: 297-299.
- [15] 周云飞,高欢. 影响氯氮平的药浓度、疗效及副反应因素的研究进展[J]. *中华精神科杂志*, 2002, 35: 248-249.
- [16] 盛小奇,华卡,闫翰,罗立华. 氯氮平治疗精神分裂症血药浓度与剂量、疗效及付反应关系的研究[J]. *中国神经精神疾病杂志*, 1990, 16: 90-92.

[本文编辑] 孙岩