

精神分裂症患者氨磺必利血药浓度与不良反应、泌乳素水平及认知功能相关性

应翔^{1a}, 程韬^{1a}, 沈学谦^{1b}, 郑篮君^{2*}, 鲍晓娟^{1c}, 陈致宇³(1.金华市第二医院, a.精神科, b.科教科, c.纪检监察室, 浙江 金华 321016; 2.金华市食品药品检验检测研究院, 浙江 金华 321016; 3.杭州市第七人民医院老年科, 杭州 310008)

摘要: 目的 观察氨磺必利用于精神分裂症患者疗效以及其血药浓度与患者不良反应、泌乳素水平及认知功能相关性。方法 选择2019年7月—2020年6月80例经氨磺必利单药治疗精神分裂症患者, 连续治疗8周, 分别于治疗后1, 2, 4, 8周末监测患者服药剂量、血药浓度、疗效[阳性和阴性症状量表(positive and negative symptom scale, PANSS)]及不良反应[治疗不良反应量表(treatment emergent symptom scale, TESS)]; 于治疗第8周末, 检测患者血清泌乳素水平, 测量认知功能水平变化[用韦氏成人记忆量表(wechsler memory scale-revised in China, WMS-RC)、威斯康星卡片分类测验(wisconsin card sorting test, WCST)], 并分析血药浓度与服药剂量、疗效、不良反应、血清泌乳素、认知功能相关性。结果 Pearson相关分析法显示, 治疗第1周末、第2周末、第4周末、第8周末的血药浓度与PANSS减分率、阳性症状减分率、阴性症状减分率、精神病理减分率、TESS评分均呈正相关($P<0.05$)。治疗第8周末, 男性、女性患者血清泌乳素均明显高于基线日($P<0.05$), 且女性患者氨磺必利血药浓度与血清泌乳素呈正相关($P<0.05$)。治疗第8周末, 患者WMS-RC测试中记忆商(memory quotient, MQ)明显较基线日升高($P<0.05$), WCST测验中第一个分类所需应答数(number of responses required for the first classification, R1st)较基线日明显下降、完成分类数(completed classification, Cc)较基线日明显升高($P<0.05$), 但氨磺必利血药浓度与MQ、R1st、Cc均未发现明显相关性。结论 精神分裂症患者氨磺必利血药浓度与疗效、不良反应及女性患者泌乳素水平均表现出相关性, 应对患者血药浓度进行监测, 以进一步指导个体化用药。

关键词: 精神分裂症; 氨磺必利; 血药浓度; 泌乳素; 认知功能; 不良反应

中图分类号: R971 文献标志码: B 文章编号: 1007-7693(2022)11-1464-06

DOI: 10.13748/j.cnki.issn1007-7693.2022.11.011

引用本文: 应翔, 程韬, 沈学谦, 等. 精神分裂症患者氨磺必利血药浓度与不良反应、泌乳素水平及认知功能相关性[J]. 中国现代应用药学, 2022, 39(11): 1464-1469.

Correlation Between Amisulpride Blood Concentration and Adverse Reaction, Prolactin Level and Cognitive Function in Patients with Schizophrenia

YING Xiang^{1a}, CHENG Tao^{1a}, SHEN Xueqian^{1b}, ZHENG Lanjun^{2*}, BAO Xiaojuan^{1c}, CHEN Zhiyu³(1.The Second Hospital of Jinhua, a.Department of Psychiatry, b.Department of Science and Education, c.Discipline Inspection and Supervision Office, Jinhua 321016, China; 2.Jinhua Inspection and Testing Institute of Food and Drug Control, Jinhua 321016, China; 3.Department of Geriatrics, Hangzhou Seventh People's Hospital, Hangzhou 310008, China)

ABSTRACT: OBJECTIVE To observe the efficacy of amisulpride on patients with schizophrenia and the correlation between its blood concentration and adverse reaction, prolactin level and cognitive function. **METHODS** The 80 patients with schizophrenia who underwent amisulpride monotherapy were selected between July 2019 and June 2020 and were given continuous treatment for 8 weeks. At the end of 1 week, 2 weeks, 4 weeks and 8 weeks of treatment, the dosage of drug, blood concentration, efficacy [positive and negative symptom scale(PANSS)] and adverse reaction[treatment emergent symptom scale(TESS)] were monitored among the patients. At the end of 8 weeks of treatment, the level of serum prolactin was detected, and the cognitive function level[wechsler memory scale-revised in China(WMS-RC), wisconsin card sorting test(WCST)] was measured, and the correlation between blood concentration and drug dosage, efficacy, adverse reaction, serum prolactin and cognitive function was analyzed. **RESULTS** Pearson correlation analysis showed that the blood concentration was positively correlated with PANSS score reduction rate, positive symptom score reduction rate, negative symptom score reduction rate, psychopathology score reduction rate and TESS score at the end of week 1, weeks 2, weeks 4 and weeks 8 of treatment($P<0.05$).

基金项目: 浙江省医药卫生科技计划面上项目(2019KY516); 金华市科学技术研究计划项目(2019-4-087)

作者简介: 应翔, 男, 副主任医师 E-mail: kyo8637@163.com *通信作者: 郑篮君, 女, 硕士, 主管药师 E-mail: ks2486np@163.com

At the end of weeks 8 of treatment, the level of serum prolactin of male patients and female patients was significantly higher than the baseline day ($P<0.05$), and the blood concentration of amisulpride in female patients was positively correlated with serum prolactin($P<0.05$). At the end of weeks 8 of treatment, the memory quotient(MQ) of WMS-RC test was significantly higher than the baseline day ($P<0.05$), and the number of responses required for the first classification(R1st) of WCST test was significantly lower than the baseline day while the number of completed classification(Cc) was significantly higher than the baseline day($P<0.05$), but the blood concentration of amisulpride was not significantly correlated with MQ, R1st and Cc. **CONCLUSION** The blood concentration of amisulpride in patients with schizophrenia is correlated with efficacy, adverse reaction and prolactin level in female patients. It is necessary to monitor the blood concentration of patients to further guide the individualized medication.

KEYWORDS: schizophrenia; amisulpride; blood concentration; prolactin; cognitive function; adverse reaction

精神分裂症是好发于青壮年群体的重性、致残性精神疾病,患者以思维、情感、认知、行为等多方面障碍为主要症状,不仅严重降低患者生命质量,影响寿命,也给患者家庭乃至社会造成经济负担^[1]。当前精神分裂症以药物治疗为主,其中第2代抗精神病药物比第1代抗精神病药物具有服药简单、不良反应较小的优势,在临床应用居多^[2]。氨磺必利作为一种新型非典型抗精神病药,于2011年在中国上市,相比其他第2代抗精神病药,其药理受体作用独特,在改善精神分裂症患者阴性症状方面更具优势^[3]。但其导致的高泌乳素血症等不良反应也引起临床重视,早在2017年神经精神药理学与药物精神病协会颁布的药物监测指南中,氨磺必利血药浓度监测已被列入I级推荐级别^[4]。为进一步指导临床合理用药,本研究探究了精神分裂症患者氨磺必利血药浓度与其泌乳素水平、认知功能及不良反应的相关性,现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选择2019年7月—2020年6月金华市第二人民医院门诊或住院部收治的80例经氨磺必利单药治疗的精神分裂症患者,纳入标准:①符合国际疾病分类第10次修订本中精神分裂症诊断;②首发或复发的精神分裂症患者;③阳性和阴性症状量表(positive and negative syndrome scale, PANSS)评分 ≥ 60 分;④年龄18~60岁;⑤总病程为1个月~5年;⑥患者或监护人签署知情同意。排除标准:①入组前1月内有抗精神病药物、心血管药物、利尿药物等应用史;②合并重要脏器功能不全、神经系统疾病、免疫系统疾病等严重的急、慢性躯体疾病患者及其他精神障碍;③当前接受 ≥ 2 种抗精神病药物治疗;④有酒精、精神活性药物滥用或依赖者;⑤有强烈攻击、自杀倾向;⑥妊娠或哺乳期妇女;⑦有氨磺必利过敏史;⑧无监护人;⑨无法遵医嘱用药者;⑩入组前1月内参与其他

药物临床试验。80例患者中,男43例,女37例;年龄19~51岁,平均(34.82 \pm 5.94)岁;病程1个月~5年,平均(1.28 \pm 0.56)年;受教育年限6~18年,平均(10.28 \pm 3.65)年;以阴性症状为主62例,以阳性症状为主18例。

1.2 方法

治疗方案:所有入组患者均予以氨磺必利[赛诺菲(杭州)制药有限公司,国药准字J20140080,规格:200 mg]口服,初始剂量100 mg \cdot d⁻¹,按100 mg \cdot d⁻¹增量,隔1~3 d增量1次,根据患者病情及耐受情况逐渐调整治疗剂量,以个体最适合剂量进行维持,一般推荐剂量400~800 mg \cdot d⁻¹,最大剂量 ≤ 1200 mg \cdot d⁻¹;剂量 ≤ 400 mg \cdot d⁻¹时,于每日20:00服用,每日1次;剂量 >400 mg \cdot d⁻¹时,分早8:00、晚20:00点各服用1次;治疗期间,不应用其他抗精神病药、抗抑郁药、情感稳定剂等,期间适当给予苯二氮草类改善睡眠、苯海索片调节锥外系反应、普萘洛尔抗心律失常,连续观察8周。

血药浓度监测:分别于治疗后1周、2周、4周、8周末,EDTA抗凝管采集患者清晨(6:00—7:30)空腹肘静脉血3 mL,离心力1000 \times g,离心10 min,分离血清待测,通过超声消解、离心超滤、有机溶剂萃取等步骤提取血浆中氨磺必利,应用LC-MS测定血药浓度。HPLC色谱条件:色谱柱为XBridge[®]C₁₈(4.6 mm \times 250 mm, 5 μ m),柱温35 $^{\circ}$ C,流动相A、B分别为甲醇、0.7 g \cdot L⁻¹辛烷磺酸钠硫酸(0.25%)水溶液,检测波长225 nm,进样量20 μ L,流速1.5 mL \cdot min⁻¹;进行梯度洗脱:0~30 min, 5% \rightarrow 50%A; 30~31 min, 50% \rightarrow 5%A; 31~40 min, 5%A。氨磺必利标准曲线方程: $y=0.1355x-0.5038$, $R^2=0.9999$,在51.55~2061.94 ng \cdot mL⁻¹内呈良好的线性关系。氨磺必利片液相色谱图见图1。

1.3 观察指标

①疗效:分别于基线日,治疗后1周、2周、

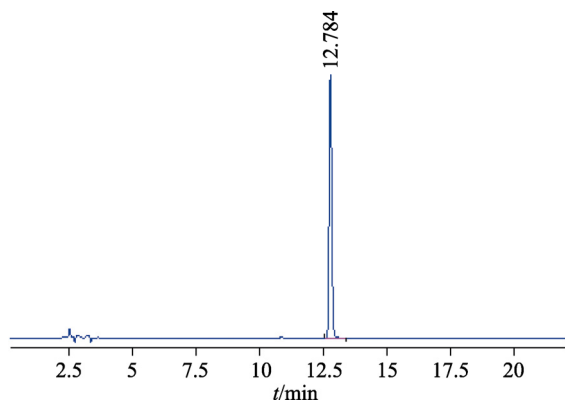


图1 氨磺必利未知血浆高效液相色谱图
Fig. 1 Unknown plasma HPLC chromatogram of amisulpride

4周、8周末,采用PANSS量表评估精神症状,该量表涉及7项阳性症状、7项阴性症状、16项一般精神病理,各项评分范围1~7分,得分越高,表示相应症状越严重,统计各治疗时间点PANSS评分减分率[(治疗前评分-治疗后评分)/治疗前评分]。②不良反应:记录患者治疗后1周、2周、4周、8周末不良反应发生程度,采用治疗不良反应量表(treatment emergent symptom scale, TESS)^[5],该量表包括行为毒性(7项)、化验异常(3项)、神经系统(4项)、植物神经系统(8项)、心血管系统(5项)及其他(若干项),根据严重程度无、很少(1%~9%)、可能(10%~49%)、很可能(50%~89%)分别计0, 1, 2, 3分,得分越高,不良反应越严重。③血清泌乳素:于基线日、治疗后8周末,采集患者空腹肘静脉血3 mL,离心力2 800×g,离心5 min,留取上清液待测,采用电化学发光免疫法检测血清泌乳素水平。④认知功能:于治疗8周末,采用韦氏成人记忆量表(wechsler memory scale- revised in China, WMS-RC)^[6]、威斯康星卡片分类测验(wisconsin card sorting test, WCST)^[7]评价患者认知功能,其中WMS-RC量表包括10个分值测验,1~3分测验、4~9分测验、第10分

表1 各时间段PANSS评分比较($\bar{x} \pm s$)

Tab. 1 Comparison of PANSS scores at each time period($\bar{x} \pm s$)

时间点	n/例	PANSS 总分/分	PANSS 减分率/%	阳性症状减分率/%	阴性症状减分率/%	精神病理减分率/%
基线日	80	81.85±6.72	-	-	-	-
第1周末	80	64.65±15.26 ¹⁾	26.74±8.82	24.18±7.64	13.76±4.25	15.84±6.01
第2周末	77	55.86±14.38 ¹⁾²⁾	39.96±7.64 ²⁾	35.71±9.58 ²⁾	20.27±5.81 ²⁾	23.75±8.82 ²⁾
第4周末	72	46.76±12.27 ¹⁾²⁾³⁾	56.27±10.29 ²⁾³⁾	45.67±10.25 ²⁾³⁾	24.28±6.35 ²⁾³⁾	29.42±6.75 ²⁾³⁾
第8周末	69	45.84±11.31 ¹⁾²⁾³⁾	57.06±9.35 ²⁾³⁾	46.48±8.42 ²⁾³⁾	25.02±5.16 ²⁾³⁾	30.18±5.46 ²⁾³⁾

注:与基线日比较,¹⁾ $P<0.05$;与第1周末比较,²⁾ $P<0.05$;与第2周末比较,³⁾ $P<0.05$ 。

Note: Compared with baseline day, ¹⁾ $P<0.05$; compared with the end of 1 week, ²⁾ $P<0.05$; compared with the end of 2 weeks, ³⁾ $P<0.05$.

测验分别对应长时记忆、短时记忆、瞬时记忆,结合全量表分查出相应的记忆商(memory quotient, MQ); WCST测验于计算机完成,指标由电脑给出,选取稳定性较好指标[持续错误数(Rpe)、持续应答数(Rp)],结合完成第1个分类所需应答数(R1st)和完成分类数(Cc)进行评定。

1.4 统计学分析

采用SPSS 20.0统计软件,呈正态分布计量资料用 $\bar{x} \pm s$ 描述,两两比较采用 t 检验,多时间点的比较用重复测量设计的方差分析;计数数据用 $n(\%)$ 列出,相关性分析用Pearson相关分析法; $P<0.05$ 表示差异有统计学意义。

2 结果

2.1 80例患者完成治疗及监测情况

治疗第1周末,全部患者完成治疗及项目监测,平均血药浓度(69.85 ± 15.47)ng·mL⁻¹;第2周、第4周、第8周末,因违背治疗方案、拒绝复诊或失访等原因而退出研究分别有3, 5, 3例,实际完成监测数分别为77, 72, 69例,平均血药浓度分别为(126.69 ± 32.74), (161.23 ± 43.26), (162.08 ± 41.67)ng·mL⁻¹。

2.2 各时间段PANSS评分

患者治疗第1周末、第2周末、第4周末、第8周末PANSS总分均较基线日明显降低($P<0.05$),患者第2周末、第4周末、第8周末PANSS减分率、阳性症状减分率、阴性症状减分率、精神病理减分率明显高于第1周末($P<0.05$),且第4周末、第8周末均高于第2周末($P<0.05$),第4周末与第8周末比较差异无统计学意义。结果见表1。

2.3 各时间段TESS评分

患者治疗第2周末、第4周末、第8周末TESS评分均较第1周末升高($P<0.05$),且第4周末、第8周末TESS评分高于第2周末($P<0.05$),第4周末与第8周末比较差异无统计学意义。结果见表2。

表 2 各时间段 TESS 评分比较($\bar{x} \pm s$)

Tab. 2 Comparison of TESS score at each time period ($\bar{x} \pm s$)

时间点	n/例	TESS 评分/分
第 1 周末	80	5.15±2.64
第 2 周末	77	6.62±2.84 ¹⁾
第 4 周末	72	8.92±3.46 ¹⁾²⁾
第 8 周末	69	9.01±3.08 ¹⁾²⁾

注: 与第 1 周末比较, ¹⁾ $P < 0.05$; 与第 2 周末比较, ²⁾ $P < 0.05$ 。
Note: Compared with the end of 1 week, ¹⁾ $P < 0.05$; compared with the end of 2 weeks, ²⁾ $P < 0.05$.

2.4 各时间段氨磺必利血药浓度与 PANSS 评分、TESS 评分的关系

治疗第 1 周末、第 2 周末、第 4 周末、第 8 周末的血药浓度与 PANSS 减分率、阳性症状减分率、阴性症状减分率、精神病理减分率、TESS 评分均呈正相关($P < 0.05$)。结果见表 3。

2.5 氨磺必利血药浓度与血清泌乳素的关系

治疗第 8 周末, 男性、女性患者血清泌乳素均明显高于基线日($P < 0.05$), 且女性患者氨磺必利血药浓度与血清泌乳素呈正相关($P < 0.05$), 但男性患者氨磺必利血药浓度与血清泌乳素未发现明显相关性。结果见表 4。

表 3 各时间段氨磺必利血药浓度与 PANSS 评分、TESS 评分的关系

Tab. 3 Relationship between blood concentration of amisulpride and PANSS scores and TESS score at each time period

时间点	PANSS 减分率		阳性症状减分率		阴性症状减分率		精神病理减分率		TESS 评分	
	r	P	r	P	r	P	r	P	r	P
第 1 周末	0.642	<0.001	0.315	0.016	0.244	0.032	0.221	0.042	0.276	0.038
第 2 周末	0.558	<0.001	0.427	0.008	0.371	0.012	0.355	0.014	0.305	0.012
第 4 周末	0.725	<0.001	0.535	<0.001	0.449	<0.001	0.382	0.005	0.402	0.003
第 8 周末	0.714	<0.001	0.517	<0.001	0.462	<0.001	0.378	0.008	0.448	<0.001

表 4 氨磺必利血药浓度与血清泌乳素的关系

Tab. 4 Relationship between blood concentration of amisulpride and serum prolactin

时间点	性别	n/例	血药浓度/ng·mL ⁻¹	血清泌乳素/μg·L ⁻¹	r	P
基线日	男	43	—	24.56±10.52	—	—
	女	37	—	52.94±21.28	—	—
第 8 周末	男	35	161.25±40.94	63.28±20.47 ¹⁾	0.267	0.054
	女	34	162.93±40.48	119.42±28.64 ¹⁾	0.626	<0.001

注: 与基线日比较, ¹⁾ $P < 0.05$ 。
Note: Compared with baseline day, ¹⁾ $P < 0.05$.

表 5 氨磺必利血药浓度与认知功能的关系

Tab. 5 Relationship between blood concentration of amisulpride and cognitive function

时间点	n/例	血药浓度/ng·mL ⁻¹	WMS-RC 测试/分			r_1/P_1	r_2/P_2	r_3/P_3
			MQ	R1st	Cc			
基线日	80	—	88.95±23.84	58.85±21.36	2.15±0.64	—	—	—
第 8 周末	69	162.08±41.67	100.58±18.37 ¹⁾	43.06±15.64 ¹⁾	3.61±1.02 ¹⁾	0.284/0.155	-0.316/0.095	0.295/0.106

注: 与基线日比较, ¹⁾ $P < 0.05$ 。
Note: Compared with baseline day, ¹⁾ $P < 0.05$.

2.6 氨磺必利血药浓度与认知功能的关系

治疗第 8 周末, 患者 WMS-RC 测试中 MQ 明显较基线日升高($P < 0.05$), WCST 测验中 R1st 较基线日明显下降、Cc 较基线日明显升高($P < 0.05$), 但患者氨磺必利血药浓度与 MQ、R1st、Cc 均未发现明显相关性。结果见表 5。

3 讨论

氨磺必利在精神分裂症疗效已得到多项研究认可, 不同于其他非典型抗精神病药药理受体作用, 该药为多巴胺 D₂、D₃、5-羟色胺受体阻滞剂, 其在低剂量时, 能优先阻断突触前膜 D₂/D₃ 自身受体, 促进多巴胺传递, 可较好地改善患者阴性症状; 而在高剂量时, 可优先阻断突触后膜 D₂/D₃ 受体, 抑制多巴胺传递, 能明显改善患者阳性症状。另外, 氨磺必利还对 5-羟色胺具有高亲和力阻断效应, 能有效减轻患者抑郁症状; 而且由于氨磺必利能高选择性阻断边缘系统多巴胺受体, 其在高剂量应用时, 锥体外系不良反应也往往较小^[8]。氨磺必利口服后可快速吸收入血, 单次给药 50 mg 后, 其绝对生物利用度可达 48%, 一般较少受食物影响; 其清除半衰期 12 h, 于给药 3 d 后血

药浓度能保持稳定；且氨磺必利主要经肾脏排出，无活性代谢产物产生，对肾损伤患者其生物半衰期不变^[9]。鉴于氨磺必利良好的有效性、生物利用度及安全性，该药在临床应用越来越多。但仍有报道^[10]指出，氨磺必利引起的高泌乳素血症发生率可达 100%；还有研究^[11]显示，氨磺必利单药治疗精神分裂症急性发作患者 8 周后，总体改善有效率达 75.8%，同时催乳素升高、锥体外系不良反应可分别达 23.6%，29.2%；可见氨磺必利应用后仍有一定不良反应发生。此外，由于受个体药动学差异影响，在用药剂量相同情况下，同一药物在不同个体中稳态药物浓度可相差超过 20 倍^[12]，且通过临床观察或患者报告来监测疗效、不良反应有一定主观性，因此分析氨磺必利血药浓度与疗效、不良反应等关系，可更为客观地反映患者治疗情况，从而更好地指导临床用药。

本研究显示，患者第 4 周末、第 8 周末血药浓度均高于第 1 周末、第 2 周末，但第 4 周与第 8 周末之间比较无明显差异，提示氨磺必利在服药第 4 周给药剂量与血药浓度均趋于稳态，这主要因为早期服药调整到最佳剂量需要一定时间，而后期以维持用药为主，而且治疗各时间段氨磺必利服药剂量与血药浓度均呈正相关，与王占璋等^[13]报道一致。氨磺必利常见不良反应可涉及神经系统、心血管系统、内分泌系统等多方面，虽然指南^[4]中已指出氨磺必利治疗血药浓度为 100~320 ng·mL⁻¹ 以及实验室警戒为 640 ng·mL⁻¹，但有研究^[14]指出，即便氨磺必利给药在推荐剂量内，患者血药浓度超出参考范围风险仍很高，而当血药浓度超出参考值范围，不良反应发生风险也随之增高。本研究结果显示，治疗第 1 周末、第 2 周末、第 4 周末、第 8 周末的血药浓度与 PANSS 减分率、阳性症状减分率、阴性症状减分率、精神病理减分率、TESS 评分均呈正相关，提示氨磺必利血药浓度与患者疗效及不良反应均有关系，临床应重视患者血药浓度监测，从而进一步指导合理用药、减轻治疗不良反应。

机体泌乳素主要由垂体合成、释放，其分泌可受多巴胺、5-羟色胺等多种内分泌因子调节，其中多巴胺为泌乳素释放抑制因子，而 5-羟色胺可表现出刺激泌乳素分泌效应，而泌乳素水平过高时，可引起男性精液异常、性功能障碍以及女性月经异常、骨密度下降等一系列不良后果^[15]。第 1 代

抗精神病药物导致高泌乳素血症，这主要与药物阻断垂体前叶泌乳细胞 D₂ 受体相关^[16]。但有研究^[17]发现，虽然氨磺必利可与 D₂ 受体快速解离、阻断 5-羟色胺受体，但仍可导致高泌乳素血症，氨磺必利脂溶性低，不易通过血脑屏障，其在治疗浓度时，血浆浓度会远高于中枢神经系统浓度，而垂体处于血脑屏障外，这使得垂体处血药浓度较高，对应 D₂ 受体占有率也高，进而导致泌乳素水平增加。本研究发现，治疗第 8 周末，男性、女性患者血清泌乳素均明显高于基线日，进一步证实氨磺必利用药可导致患者泌乳素水平增加。女性患者氨磺必利血药浓度与血清泌乳素呈正相关，但在男性患者中未发现明显相关性，提示女性泌乳素分泌更容易受氨磺必利影响，推测主要与雌激素是泌乳素释放因子有关，对男性而言，雌激素主要由睾酮转化，其在服用氨磺必利后，睾酮可转化为雌二醇的水平下降，对泌乳素释放调控作用下降，而女性雌激素可由卵巢滤泡、黄体等生成，其水平较高^[18]。精神分裂症存在记忆、思维、执行功能等多方面认知功能缺损^[19]。治疗第 8 周末，患者 WMS-RC 测试中 MQ 明显较基线日升高，WCST 测验中 R1st 较基线日明显下降、Cc 较基线日明显升高，提示氨磺必利能改善患者认知功能，这与氨磺必利能双重阻断多巴胺受体，增加突触间隙多巴胺水平，增强其在前额叶皮质活动有关，与 Hou 等^[20]研究报道一致。但本研究并未发现患者氨磺必利血药浓度与 MQ、R1st、Cc 存在明显相关性，可能因为患者认知功能改善可受多方面因素影响，而药物浓度并非决定性因素，后期可进一步探究。

综上所述，氨磺必利是精神分裂症治疗有效药物，能减轻患者精神症状、改善认知功能，且患者血药浓度与疗效、不良反应、泌乳素水平均表现出一定相关性，临床应重视患者血药浓度监测，从而为个体化用药指导提供参考。

REFERENCES

- [1] FANG F, FANG H H, SONG M F, et al. Influence of genetic polymorphisms of cytochrome P4501A2, 2D6 and dopamine receptor D2 on the reduction rate of PANSS score of olanzapine treatment for schizophrenia[J]. *Chin J Mod Appl Pharm*(中国现代应用药理学), 2020, 37(13): 1621-1626.
- [2] STĘPNICKI P, KONDEJ M, KOSZŁA O, et al. Multi-targeted drug design strategies for the treatment of schizophrenia[J].

- Expert Opin Drug Discov, 2021, 16(1): 101-114.
- [3] LI N, LIANG J, CAO X, et al. Effect of paliperidone and amisulpride on serum prolactin levels, body weight and cognitive function of female first-episode schizophrenia patients without medication[J]. J Int Psychiatry(国际精神病学杂志), 2018, 45(4): 597-599, 607.
- [4] 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.
- [5] LIU Z S, XU L X, ZENG D Z, et al. Amisulpride at low dosage combined with clozapine in the treatment of refractory schizophrenia[J]. China Pharm(中国药师), 2016, 19(2): 308-310.
- [6] LI D Q, LV Z, KUANG L, et al. The effect of modified electroconvulsive therapy combined repetitive transcranial magnetic stimulation on cognitive function in patients with paranoid schizophrenia[J]. Chongqing Med(重庆医学), 2016, 45(26): 3631-3633, 3637.
- [7] ZHANG D N. Effect of Cognitive Behavior Therapy on psychiatric symptom and executive function in schizophrenic patients in rehabilitation stage[J]. J Psychiatry(精神医学杂志), 2016, 29(3): 193-195.
- [8] QIU J H, YANG Y J. Clinical effect and safety of amisulpride in the treatment of 44 patients with first-episode schizophrenia[J]. China Pharm(中国药业), 2019, 28(3): 66-68.
- [9] BARNES T R, LEESON V C, PATON C, et al. Amisulpride augmentation in clozapine-unresponsive schizophrenia (AMICUS): A double-blind, placebo-controlled, randomised trial of clinical effectiveness and cost-effectiveness[J]. Health Technol Assess, 2017, 21(49): 1-56.
- [10] WANG L H. Study of factors for amisulpride-induced hyperprolactinemia and adverse effects related to metabolism[D]. Shanghai: Shanghai Jiao Tong University, 2016.
- [11] TAN Y L, LU Z, SHI C, et al. The efficacy and safety of amisulpride in the treatment of acute exacerbation patients with schizophrenia[J]. Chin J Psychiatry(中华精神科杂志), 2018, 51(2): 113-117.
- [12] URBAN A E, CUBA\U0142A W J. Therapeutic drug monitoring of atypical antipsychotics[J]. Psychiatr Pol, 2017, 51(6): 1059-1077.
- [13] WANG Z Z, NI X J, LU H Y, et al. Research on therapeutic drug monitoring and clinical application of amisulpride tablets[J]. Chin J Clin Pharmacol(中国临床药理学杂志), 2018, 34(23): 2704-2706, 2710.
- [14] CHEN H Z, XIE H S, WANG Z Z, et al. Analysis of clinical adverse drug reactions and rational drug use of amisulpride[J]. Chin J Clin Pharmacol(中国临床药理学杂志), 2019, 35(13): 1384-1387.
- [15] 轩红艳, 王丽华. 抗精神病药导致的高泌乳素血症的干预措施[J]. 中华精神科杂志, 2019, 52(5): 361-364.
- [16] LI Y G, YU W J, SHEN Y F, et al. Mechanism of differences in prolactin levels in patients with schizophrenia after antipsychotics treatment[J]. J Shanghai Jiao Tong Univ Med Sci(上海交通大学学报: 医学版), 2018, 38(7): 797-800.
- [17] MITTAL S, PRASAD S, GHOSH A. Antipsychotic-induced hyperprolactinaemia: Case studies and review[J]. Postgrad Med J, 2018, 94(1110): 226-229.
- [18] WANG L H, SUN X J, LI H F. Study of factors for amisulpride-induced marked prolactin elevation in schizophrenia[J]. J Clin Psychiatry(临床精神医学杂志), 2017, 27(2): 131-133.
- [19] CHEN S Y, XIA X W, ZHAO C B, et al. Relationship between cognitive functions and medication compliance in patients with schizophrenia at stable phase[J]. Chin J Neuromedicine(中华神经医学杂志), 2019, 18(7): 668-673.
- [20] HOU J C, CHENG A B, LI X N, et al. Effect and efficacy of amisulpride, chlorpromazine and haloperidol on cognitive function in patients with first-episode schizophrenia[J]. J Psychiatry(精神医学杂志), 2019, 32(4): 268-272.

收稿日期: 2021-03-02

(本文责编: 李艳芳)