

舍曲林在青少年抑郁症患者中剂量校正浓度影响因素分析

刘舒静, 李晓琳, 黄善情, 肖桃, 陈宏镇, 倪晓佳, 卢浩扬, 谭亚倩, 尚德为, 温预关

(广州医科大学附属脑科医院 药学部, 广东 广州 510370)

摘要: **目的** 分析舍曲林于青少年抑郁症患者的稳态血药浓度及剂量校正浓度影响因素, 为舍曲林在青少年患者的合理用药提供依据。**方法** 回顾性分析 2020 年广州医科大学附属脑科医院服用舍曲林并进行血药浓度监测的 95 例青少年抑郁症患者。通过 SPSS 25.0 进行统计分析肝功能、性别、体重、剂型及合并用药对剂量校正浓度的影响。**结果** 青少年抑郁症患者的稳态血药浓度为 $76.89 \pm 46.26 \text{ ng} \cdot \text{ml}^{-1}$ 、给药日剂量为 $141.59 \pm 47.82 \text{ mg} \cdot \text{d}^{-1}$ 、剂量校正浓度为 $0.52 \pm 0.25 \text{ ng} \cdot \text{ml}^{-1} \cdot \text{mg}^{-1} \cdot \text{d}$, 与成人患者相比差异无统计学差异 ($P < 0.05$), 有 9.35% 例次超出治疗窗, 肝功能、体重、合并丙戊酸钠或喹硫平对舍曲林剂量校正浓度有显著影响 ($P < 0.05$), 性别和剂型不影响舍曲林剂量校正浓度。**结论** 舍曲林的推荐给药剂量及治疗窗适用于青少年抑郁症患者, 可按照说明书推荐用法用量进行给药, 临床上使用舍曲林时, 肝功能不全患者需调整剂量给药, 根据青少年患者体重进行剂量调整; 与喹硫平或丙戊酸钠合并时, 应进行定期的血药浓度监测, 并制定个体化给药方案。

关键词: 舍曲林; 青少年; 抑郁症; 治疗药物监测

Investigation on the Dose-adjusted Concentration of Sertraline in Adolescents with Depression and Analysis of its Influencing Factors

Liu Shu-jing, Li Xiao-lin, HUANG Shan-qing, XIAO Tao, CHEN Hong-zhen, Ni Xiao-jia, LU Hao-yang, TAN Ya-qian, SHANG De-wei, WEN Yu-guan

基金项目: 广东省卫生计生适宜推广项目(粤卫办函[2018]326 号); 广东省医院药学研究基金(澳美基金)(2021A11);

作者简介: 刘舒静(1998-), 女, 硕士研究生, 主要从事临床药学方向研究

通信作者: 温预关, 主任药师, 硕士生导师, Tel: 18922165263, E-mail: wenyuguande@163.com

(Department of pharmacy, The Affiliated Brain Hospital of Guangzhou Medical University, Guangzhou 510370)

Abstract: Objective To study the steady-state plasma concentration and dose-related concentration of sertraline in adolescent depression patients, and analyze the factors that affect the dose-related concentration to provide a basis for the rational use of sertraline in adolescent patients.

Methods A retrospective analysis of 95 adolescents with depression who took sertraline and monitored their blood concentration in the Affiliated Brain Hospital of Guangzhou Medical University in 2020. Statistical analysis of the effects of liver function, gender, weight, dosage form, and combined medication on the dose-related concentration through SPSS 25.0. **Results** The steady-state plasma concentration of adolescents with depression was $76.89 \pm 46.26 \text{ ng} \cdot \text{ml}^{-1}$, the daily dose was $142.61 \pm 47.87 \text{ mg} \cdot \text{d}^{-1}$, and the dosage-related concentration was $0.49 \text{ ng} \cdot \text{ml}^{-1} \cdot \text{mg}^{-1} \cdot \text{d}$, there is no significant difference compared with adult patients ($P < 0.05$), 9.35% of cases exceed the therapeutic window; Liver dysfunction, body weight, combined with sodium valproate or quetiapine had a significant effect on the dosage-related concentration of sertraline ($P < 0.05$), and gender and dosage form did not affect the dosage-related concentration of sertraline. **Conclusion** The recommended dosage of sertraline and the treatment window are suitable for adolescent depression patients. It can be administered according to the usage and dosage of the instructions. When Sertraline is used clinically, patients with liver dysfunction need to adjust the dosage and adjust the dosage according to the weight of adolescent. When combined with quetiapine or sodium valproate, regular blood concentration monitoring should be carried out and formulated Individualized dosing regimen.

Key words: sertraline; adolescent; depression; therapeutic drug monitoring

抑郁症是以持续性的情绪低落，思维迟缓等为临床症状的一种精神疾病，严重影响正常生活及身体健康。我国青少年抑郁症患病率为 4.8~22.8%^[1]，病程长，终生患病率达 11%~20%^[2]。目前临床上使用的主要药物为选择性 5-羟色胺再摄取抑制剂（SSRIs），其中，舍曲林为最常用的 SSRIs^[3]，舍曲林对青少年抑郁症患者有一定疗效，安全性尚可^[4]，但大多数抗抑郁药尚未批准用于青少年

患者，抗抑郁药能否应用于青少年患者一直存在争议，目前对青少年舍曲林用药影响因素研究较少，因此本研究收集了采用舍曲林进行治疗青少年抑郁症患者的血药浓度、用药日剂量、合并用药等信息，分析影响舍曲林稳态血药浓度及剂量校正浓度（Dose Related Concentration, C/D ）的因素，为青少年抑郁症患者舍曲林用药方案提供参考。

资料与方法

1 研究对象

回顾性收集 2020 年 1 月~12 月于广州医科大学附属脑科医院住院并接受舍曲林治疗且进行血药浓度监测的青少年抑郁症患者。

纳入标准：（1）住院患者；（2）已进行舍曲林血药浓度监测；（3）年龄 ≤ 18 岁；（4）根据国际疾病分类第 10 版(International Classification of Diseases-10, ICD-10)被诊断为抑郁发作或/及双相情感障碍，伴/不伴有精神病性症状的抑郁发作并服用舍曲林进行治疗的患者；（5）长期（至少持续 5 天）并以相同剂量口服舍曲林，采血时血药浓度达到稳态。

排除标准：（1）统计资料不全；（2）血药浓度测定值为零或超出定量范围；（3）中毒或滥用筛查；（4）服用舍曲林期间服用其他抗抑郁药；（5）合并其他精神疾病。

2 药品与仪器

盐酸舍曲林片（商品名：左洛复），辉瑞制药有限公司生产，批准文号：国药准字 H10980141,规格：50mg \times 14 片；盐酸舍曲林分散片（商品名：唯他停），浙江京新药业股份有限公司生产，批准文号：国药准字 H20090337，规格：50 mg \times 14 片。

LC-20A 高效液相色谱仪，LCMS-8040 质谱检测器，均购自日本岛津公司。

3 血样采集和血药浓度测定

患者长期服用舍曲林，体内舍曲林血药浓度达到稳态时采集大约 5 mL 血液样本，离心后得血清。经蛋白沉淀法处理后，采用高效液相色谱串联质谱仪进行定量分析，舍曲林血药浓度定量范围为 5~500 ng \cdot ml⁻¹。

4 统计资料录入

根据纳入和排除标准进行入组筛选，查阅入组患者医嘱及病例，将患者的性别、年龄、体重、合并用药、给药日剂量、舍曲林血药浓度等信息录入 Excel。

5 统计学分析

用 SPSS 25.0 进行数据统计分析。计量资料以 $\bar{x}\pm s$ 表示，若计量资料符合正态分布，采用 Independent-sample *t* Test，若不符合正态分布，采用 Mann-Whitney *U* 检验，多组间比较采用 one-way ANOVA， $P<0.05$ 为差异具有统计学意义。

结果

1 一般资料

共收集符合入选和排除标准的抑郁症患者 95 名，其中一名为肝功能不全抑郁症患者，年龄 11~18 岁，平均年龄为 15.14 ± 1.78 岁，平均体重为 55.28 ± 11.93 kg，平均身高为 158.82 ± 18.45 cm；同一给药剂量下进行多次舍曲林血药浓度监测的患者，采用最后一次监测浓度，最终得到 108 例血药浓度。

2 青少年患者稳态血药浓度、日剂量和 *C/D* 分析

本研究中，除肝功能不全患者，舍曲林血药浓度为 76.89 ± 46.26 ng·ml⁻¹，95%置信区间为 $68.02\sim 85.76$ ng·ml⁻¹；给药日剂量为 141.59 ± 47.82 mg·d⁻¹，95%置信区间为 $132.42\sim 150.75$ mg·d⁻¹；*C/D* 为 0.52 ± 0.25 ng·ml⁻¹·mg⁻¹·d，95%置信区间为 $0.48\sim 0.57$ 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(AGNP)发布的指南^[5]，舍曲林的有效治疗浓度的参考范围为 $10\sim 150$ ng·ml⁻¹，警戒浓度为 300 ng·ml⁻¹，共 97 例（90.65%）血药浓度位于治疗窗范围内，无例次超出警戒浓度；*C/D* 参考范围为 $0.26\sim 0.58$ ng·ml⁻¹·mg⁻¹·d，共 59 例（55.14%）*C/D* 位于参考范围内。

3 青少年患者 *C/D* 影响因素分析

3.1 肝功能对 *C/D* 的影响

本研究仅有 1 名肝功能不全患者，血药浓度为 245.74 ng·ml⁻¹，给药剂量为 150 mg·d⁻¹，*C/D* 为 1.64 ng·ml⁻¹·mg⁻¹·d，与肝功能正常患者 *C/D* 相比，差异具有

统计学意义 ($P<0.05$), 说明肝功能会影响舍曲林 C/D 。

3.2 性别对 C/D 的影响

比较不同性别间日剂量、稳态谷浓度和 C/D 的差异, 经统计学分析, 男、女患者间的给药日剂量、稳态谷浓度及 C/D 的差异均无统计学意义 ($P>0.05$), 见表 1。说明性别不影响青少年患者舍曲林的 C/D 。

3.3 体重对 C/D 的影响

本研究将不同体重分为 3 组, 分别为 27.5~45.0 kg、45.1~70.0 kg 和 70.1~91.0 kg。经统计学分析, 27.5~45.0 kg 组与其他两组之间 C/D 的差异均具有统计学意义 ($P<0.05$), 见表 1。说明体重可影响青少年患者舍曲林的 C/D 。

3.4 剂型对 C/D 的影响

本研究中, 口服盐酸舍曲林片有 88 例, 服用盐酸舍曲林分散片有 19 例。经统计学分析, 差异不具有统计学意义 ($P>0.05$), 见表 1。说明剂型不影响青少年患者舍曲林的 C/D 。

3.5 合并用药对 C/D 的影响

本研究主要考察了与舍曲林有潜在相互作用的奥氮平、喹硫平和丙戊酸钠的影响, 其他合并用药包括苯海索、碳酸锂、阿普唑仑、拉莫三嗪、抗精神病药等。经统计学分析发现, 当合并喹硫平或丙戊酸钠时, C/D 差异具有统计学意义 ($P<0.05$), 见表 1。说明合并丙戊酸钠或喹硫平对舍曲林的 C/D 有影响。

表 1 性别、体重、剂型、合并用药对舍曲林给药日剂量、稳态血药浓度和 C/D 的影响

Table 1 The influence of gender, body weight, dosage form and combined medication on the daily dose of sertraline administration, steady-state plasma concentration and C/D

Factor	n	Dose (mg·d ⁻¹)	Concentration (ng·mL ⁻¹)	C/D (ng·mL ⁻¹ ·mg ⁻¹ ·d)
Sex				
Male	16	143.75±51.23	61.17±30.27	0.42±0.15
Female	91	141.21±47.49	79.65±48.13	0.54±0.26
Dosage Form				

Tablet	88	140.63±47.84	75.33±47.01	0.51±0.25
Dispersible Tablet	19	146.05±48.78	84.12±42.72	0.59±0.29
Weight				
27.5~45.0 kg	20	132.50±56.25	88.96±57.46	0.64±0.31
45.1~70.0 kg	77	143.51±45.60	76.75±44.53	0.51±0.24
70.1~91.0 kg	10	145.00±49.72	53.86±24.02	0.38±0.17*
Comedication				
Olanzapine	10	120.00±53.75	65.37±58.10	0.49±0.27
Quetiapine	31	138.24±47.77	67.67±45.12	0.47±0.23*
Sodium Valproate	6	137.50±49.37	44.96±15.20	0.34±0.13*
None	25	156.25±43.90	91.48±43.98	0.58±0.26

Compared with patients weighing 27.5~45.0 kg and 45.1~70.0 kg, * $P < 0.05$. Compared with sertraline alone in patients, * $P < 0.05$. Compared with sertraline alone in patients, * $P < 0.05$.

讨论

青少年阶段的人群心理、生理均会发生较大的改变^[6], 因此青少年是抑郁症的高发群体^[7]。药物治疗是青少年抑郁症的重要治疗手段^[8], 然而, 许多抗抑郁药对青少年患者的治疗效果欠佳^[9]。舍曲林是目前临床上用于抗抑郁治疗的主要的 SSRI 之一, 虽然 FDA 对青少年抗抑郁药的使用提出了黑框警告^[10], 但多项研究说明青少年患者服用 SSRI 不会增加自杀风险^[11]。本研究分析了影响舍曲林在青少年抑郁症患者的因素。

本研究入组患者舍曲林稳态血药浓度与 C/D 与同期成人抑郁症患者血药浓度 ($90.20 \pm 62.10 \text{ ng} \cdot \text{ml}^{-1}$) 和 C/D ($0.58 \pm 0.34 \text{ ng} \cdot \text{ml}^{-1} \cdot \text{mg}^{-1} \cdot \text{d}$) 相比, 差异无统计学意义 ($P > 0.05$), 入组患者 90.65% 例次 (97/107) 血药浓度位于治疗窗内, 给药剂量均符合说明书推荐剂量范围 $25 \sim 200 \text{ mg} \cdot \text{d}^{-1}$, 说明按照成人用法用量指导下使用舍曲林进行青少年患者治疗, 稳态血药浓度及 C/D 均无差异, 因此, 舍曲林的推荐给药剂量及治疗窗适用于青少年患者, 可按照说明书进行给药; 本研究中 44.86% 例次 (48/107) 的 C/D 超出参考范围, 由于 $CYP2C19$ 是舍曲

林的主要代谢酶，*CYP2C19* 基因多态性具有明显的种族差异，亚洲人慢代谢型的发生率约为白种人的 4~5 倍，其中中国人的慢代谢型更为常见^[12]，说明相同剂量下，中国人对舍曲林的代谢更慢，因此，建议进行治疗药物监测以提高患者用药安全，同时通过 *CYP2C19* 基因型的检测进行给药剂量的调整，使青少年抑郁症患者得到有效的药物治疗。

本研究探讨了青少年患者舍曲林 *C/D* 的影响因素。统计学分析发现，性别、剂型不影响青少年患者的 *C/D*。肝功能是影响药物代谢的重要因素，肝功能不全的患者因肝功能减退，药物的代谢更慢，本研究发现肝功能不全青少年患者 *C/D* 显著高于无肝功能不全患者，但本研究仅有 1 名肝功能不全患者，因此，需对肝功能不全的青少年患者进行进一步的研究。本研究将体重分为三组，70.1~91.0 kg 组 *C/D* 显著低于其他两组，说明体重可影响青少年抑郁症患者 *C/D*，由于体重较重的患者体内脂肪组织较多，影响药物在其他组织的分布，因此，建议按照青少年患者体重进行给药剂量的调整。本研究结果提示，当合用喹硫平或丙戊酸钠时，舍曲林的血药浓度降低，说明舍曲林的代谢速率加快，目前机制尚不明确，可能是由于 *CYP3A4* 是舍曲林与喹硫平的共同代谢酶，*CYP2B6* 与 *CYP2C19* 是舍曲林与丙戊酸钠的共同代谢酶，合并用药时存在相互竞争作用^[13]，使药物的代谢速率发生改变。*CYP2B6* 和 *CYP2C19* 是舍曲林的主要代谢酶，而本研究没有收集各个患者的代谢酶基因型，由于代谢酶的类型是影响 *C/D* 的重要因素，因此，需进一步探讨代谢酶类型对 *C/D* 的影响，为个体化用药提供参考。

综上所述，对于肝功能不全的患者，在使用舍曲林时需要进行定期的血药浓度监测，必要时进行给药剂量的调整，并定期检查肝功能；临床上需要根据青少年患者体重进行舍曲林给药剂量调整；同时尽量避免与 *CYP2B6*、*CYP2C19* 和 *CYP3A4* 诱导剂、抑制剂或经其代谢的药物合并使用，当合并用药时，需制定个体化给药方案。

参考文献:

[1]李玖玲,陈星,赵春华,等.中国儿童青少年抑郁症状流行率的 Meta 分析[J].中国儿童保健杂志, 2016, 24(03): 295-298.

[2] Shelli Avenevoli, Joel Swendsen, Jian-Ping He, et al. Major Depression in the National Comorbidity

Survey-Adolescent Supplement: Prevalence, Correlates, and Treatment[J]. Journal of the American Academy of Child & Adolescent Psychiatry, 2015, 54(1): 37-44.

[3] 闫俊娟,崔永华.近 5 年儿童青少年精神科住院患者抗抑郁药临床使用情况分析[J].临床精神医学杂志, 2016, 26(06): 388-390.

[4] Donnelly CL, Wagner KD, Rynn M, et al. Sertraline in children and adolescents with major depressive disorder[J]. J Am Acad Child Adolesc Psychiatry, 2006, 45 (10): 1162-1170.

[5] Hiemke C, Bergemann N, Clement H W, Conca A, et al. Consensus Guidelines for Therapeutic Drug Monitoring in Neuropsychopharmacology: Update 2017.[J]. Pharmacopsychiatry, 2018, 51(1-02): 9-62.

[6] 米热姑丽·阿布都热依木.青少年抑郁症患者抑郁情绪与认知倾向、应付方式及家庭环境因素的调查分析[J].新疆医学, 2021, 51(02): 193-195+213.

[7] 吴丽娜,张承楷.认知行为治疗青少年抑郁症的效果研究[J].心理月刊, 2021, 16(05): 25-26.

[8] 李泽钧,刘守桓,石雪雯,等.儿童青少年抑郁症诊断与治疗进展[J].中国妇幼保健, 2020, 35(14): 2732-2734.

[9] Ronald C. Kessler, Patricia Berglund, Olga Demler, et al. Lifetime Prevalence and Age-of-Onset Distributions of DSM-IV Disorders in the National Comorbidity Survey Replication [J]. Archives of General Psychiatry, 2005, 62(6): 593-602

[10] Tarek A. Hammad, Thomas Laughren, Judith Racoosin. Suicidality in Pediatric Patients Treated With Antidepressant Drugs[J]. Archives of General Psychiatry, 2006, 63(3): 332-339.

[11] 李晓英,张心华,姜秋波.选择性 5-羟色胺再摄取抑制剂类药物在儿童青少年中使用的自杀风险研究进展[J].中国新药杂志, 2020, 29(18): 2098-2102.

[12] 莫延红,牛璇,张兆辉.CYP2C19 基因多态性对临床常见药物代谢的影响[J].卒中与神经疾病, 2019, 26(04): 499-507.

[13] Spina Edoardo, de Leon Jose. Clinically relevant interactions between newer antidepressants and second-generation antipsychotics.[J]. Expert opinion on drug metabolism & toxicology, 2014, 10(5): 721-746.