

## 拉莫三嗪在双相情感障碍治疗中剂量校正浓度影响因素分析

黄善情, 倪晓佳, 肖桃, 李晓琳, 刘舒静, 卢浩扬, 张明, 温预关, 尚德为 (广州医科大学附属脑科医院, 广东广州 510370)

**摘要:** **目的** 研究拉莫三嗪在双相情感障碍治疗中剂量校正浓度 (C/D) 的影响因素, 为其个体化用药提供参考。**方法** 回顾性收集本院 2019-2020 年拉莫三嗪血药浓度监测数据及病人统计学资料, 考察年龄, 性别, 合并疾病及合并用药对稳态谷浓度及 C/D 的影响。**结果** 患者拉莫三嗪血药浓度均值为  $4.64 \pm 3.37 \mu\text{g} \cdot \text{mL}^{-1}$ , 平均日剂量为  $142.35 \pm 81.66 \text{ mg}$ , 患者的 C/D 均值为  $36.06 \pm 22.97 \mu\text{g} \cdot \text{mL}^{-1} \cdot \text{g}^{-1} \cdot \text{d}$ , 无合并用药患者与合并丙戊酸用药患者血药浓度分别为  $3.2 \pm 2.19$  和  $6.42 \pm 3.70 \mu\text{g} \cdot \text{mL}^{-1}$ , C/D 分别为  $24.76 \pm 14.76$  和  $50.31 \pm 23.16 \mu\text{g} \cdot \text{mL}^{-1} \cdot \text{g}^{-1} \cdot \text{d}$ 。合并丙戊酸患者组的 C/D 明显大于无合并用药患者组 ( $P < 0.001$ )。年龄、性别、合并疾病对血药浓度和 C/D 无显著影响。**结论** 合并丙戊酸用药可显著增加拉莫三嗪剂量校正后血药浓度, 建议合并丙戊酸用药患者可实施拉莫三嗪剂量减半, 同时密切监测拉莫三嗪血药浓度, 减少药物不良反应的发生。**关键词:** 拉莫三嗪; 剂量校正浓度; 双相情感障碍; 治疗药物监测

---

**基金项目:** 国家自然科学基金青年基金 (No. 81403016); 广州市卫生健康科技项目 (20211A011043)

**作者简介:** 黄善情 (1996-), 女, 硕士研究生, 主要从事临床药学方向研究

**通信作者:** 尚德为 (1981-), 主任药师, 硕士生导师, 主要从事临床药学方向研究, 电话: 020-81268389, Email: [shang\\_dewei@163.com](mailto:shang_dewei@163.com)

## **Analysis of influence factors on Dose-adjusted serum concentration of Lamotrigine in the treatment of bipolar disorder**

HUANG Shan-qing, Ni Xiao-jia, XIAO Tao, Li Xiao-lin, Liu Shu-jing, LU Hao-yang, ZHANG Ming, WEN Yu-guan, SHANG De-wei

*(The Affiliated Brain Hospital Of Guangzhou Medical University, Guangzhou 510370, China)*

**Abstract: Objective** To investigate the influencing factors of dose-adjusted serum concentration (C/D) of lamotrigine in the treatment of bipolar disorder. **Methods** Results of serum concentrations of lamotrigine of inpatients who finished therapeutic drug monitoring during 2019 to 2020 were collected as well as calculation of C/D. Effects of age, gender, comorbidity and combined medications on serum concentrations and C/D were evaluated. **Results** The mean serum concentration of lamotrigine was  $4.64 \pm 3.37 \mu\text{g}\cdot\text{ml}^{-1}$ . The mean daily dose of lamotrigine was  $142.35 \pm 81.66 \text{ mg}$  and the mean C/D was  $36.06 \pm 22.97 \mu\text{g}\cdot\text{ml}^{-1}\cdot\text{g}^{-1}\cdot\text{d}$  in the present study. The mean serum concentrations of lamotrigine of without combined medications and combined with valproic acid patients were  $3.2 \pm 2.19$  and  $6.42 \pm 3.70 \mu\text{g}\cdot\text{ml}^{-1}$ , respectively. The C/D of lamotrigine of without combined medications and combined with valproic acid patients were  $24.76 \pm 14.76$  and  $50.31 \pm 23.16 \mu\text{g}\cdot\text{ml}^{-1}\cdot\text{g}^{-1}\cdot\text{d}$ . The serum concentration and C/D of patients combined with valproic acid were significantly larger than that of patients without combined medications ( $P < 0.001$ ). Effect of age, sex and comorbidity on serum concentration and C/D of lamotrigine were not significantly observed. **Conclusion** Compared to without combined medications patients, the dosage of lamotrigine for patients combined with valproic acid may be reduced by half. The serum concentrations of lamotrigine should be monitored closely to reduce adverse reactions.

**Key words:** Lamotrigine; Dose-adjusted serum concentration; bipolar disorder; Therapeutic drug monitoring

双相情感障碍是一种严重的慢性情绪障碍，以躁狂和抑郁交替或混合发病为主要特征，在所有精神疾病中有着最高的自杀率<sup>[1]</sup>。CANMAT/ISBD 双相障碍治疗指南推荐拉莫三嗪（Lamotrigine, LTG）为双相情感障碍维持治疗期的一线药物<sup>[2-3]</sup>，但在患者中观察到 LTG 药动学存在高度个体间变异性，药代动力学变异性可能受年龄，性别，并发疾病及药物相互作用的影响<sup>[4]</sup>。剂量校正浓度（Dose-adjusted serum concentration, C/D）即稳态谷浓度与服药日剂量的比值<sup>[4]</sup>，C/D 高表示药物代谢缓慢，C/D 低则表示药物代谢相对较快。根据 2017 版 AGNP 精神科治疗药物监测共识指南<sup>[5]</sup>推荐 LTG 作为心境稳定剂的有效治疗窗为 1~6  $\mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$ ，C/D 的参考范围 6.5~14.17  $\mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}\cdot\text{g}^{-1}\cdot\text{d}$ ，半衰期为 14h。本研究回顾性收集研究单位 2019~2020 年住院患者 LTG 血药浓度检测结果，考察影响血药浓度和剂量校正后血药浓度（C/D）的影响因素，为 LTG 的个体化用药提供参考。

## 1 资料与方法

### 1.1 研究资料

回顾性收集本研究单位 2019~2020 年使用 LTG 血药浓度监测的双相情感障碍患者的血药浓度结果及相关病历资料。

入选标准 （1）采用 ICD-10 诊断为双相情感障碍的患者；（2）住院患者，有明确的用药方案；（3）口服固定剂量 LTG 以确保血药浓度达到稳态。

排除标准 （1）测定值为零或血药浓度结果超出定量范围；（2）患者人口统计学信息不全；（3）距上次调整 LTG 用药方案不到 7 天；（4）同一给药方案下重复监测的稳态血药浓度。

### 1.2 血样采集与浓度测定

患者连续服用 LTG 期间，采集达到稳态浓度的静脉血 3~5 mL，离心分离血清，蛋白沉淀法处理血清样本，采用高效液相色谱串联质谱进行样本检测分析<sup>[6]</sup>。

### 1.3 统计学处理

查询纳入研究的患者病例，记录血药浓度数据与服药日剂量，C/D 计算值为拉莫三嗪的血药浓度与 LTG 日剂量的比值，以血药浓度值（C）为因变量，

给药日剂量为自变量，作线性回归分析。采用 SPSS19.0 软件，分析年龄、性别、合并疾病及合并用药对 LTG C/D 的影响。用  $t$  检验和单因素方差分析考察是否存在组间差异。

## 2 结果

### 2.1 一般资料

本研究共收集 139 例符合入选标准患者的 152 例次 LTG 血药浓度监测结果。患者服用 LTG 的平均日剂量为  $142.35 \pm 81.66$  mg，血药浓度均值为  $4.64 \pm 3.37$   $\mu\text{g} \cdot \text{mL}^{-1}$ ，152 例次血药浓度监测结果 C/D 均值为  $36.06 \pm 22.97$   $\mu\text{g} \cdot \text{mL}^{-1} \cdot \text{g}^{-1} \cdot \text{d}$ 。

### 2.2 血药浓度与剂量的关系

对血药浓度和日剂量分别进行对数转换，回归方程为  $\lg \text{浓度} = 0.695 \lg \text{日剂量} - 1.049$  ( $r^2 = 0.479$ )，血药浓度值与给药剂量呈正相关。

### 2.3 性别对 C/D 的影响

所有样本中，男 71 例，女 81 例，男性和女性的 C/D 分别是  $34.31 \pm 18.72$  和  $37.58 \pm 26.16$   $\mu\text{g} \cdot \text{mL}^{-1} \cdot \text{g}^{-1} \cdot \text{d}$ ，两者比较差异无统计学意义 ( $P > 0.05$ )，统计结果见表 1。

### 2.4 年龄对 C/D 的影响

18 岁以下患者 21 例，18~65 岁患者 124 例，65 岁以上患者 7 例，其血药浓度分别为  $3.59 \pm 2.50$ ， $4.86 \pm 3.48$  及  $3.86 \pm 3.35$   $\mu\text{g} \cdot \text{mL}^{-1}$ ，C/D 分别为  $34.93 \pm 24.27$ ， $35.89 \pm 23.09$  及  $42.43 \pm 18.21$   $\mu\text{g} \cdot \text{mL}^{-1} \cdot \text{g}^{-1} \cdot \text{d}$ ，组间差异均无统计学意义 ( $P > 0.05$ )。

### 2.5 合并疾病对 C/D 的影响

本研究合并疾病为肝脏疾病 (15 例)、糖尿病 (10 例) 和高血压 (9 例) 患者的 LTG 血药浓度分别为  $3.59 \pm 2.86$ ， $4.56 \pm 3.61$ ， $2.3 \pm 2.16$   $\mu\text{g} \cdot \text{mL}^{-1}$ ，C/D 分别为  $28.12 \pm 18.39$ ， $42.49 \pm 22.85$  及  $30.36 \pm 18.69$   $\mu\text{g} \cdot \text{mL}^{-1} \cdot \text{g}^{-1} \cdot \text{d}$ 。以上疾病组患者的 LTG 血药浓度及 C/D 与非上述疾病患者组相比，差异均无统计学意义 ( $P > 0.05$ )。

### 2.6 合并用药对 C/D 的影响

本回顾性研究中，出现的合并用药包括抗精神病药、苯二氮卓类、苯海索、其他情感稳定剂、抗抑郁药与其他内科药物，其中有可能影响拉莫三嗪

内代谢的药物包括丙戊酸和卡马西平。69 例次患者在服用 LTG 期间合并服用丙戊酸，合并丙戊酸给药组的 LTG 血药浓度为  $6.42\pm 3.70 \mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$ ，日服药剂量为  $139.49\pm 82.18 \text{ mg}$ ，剂量校正后平均稳态谷浓度  $50.31\pm 23.16 \mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}\cdot\text{g}^{-1}\cdot\text{d}$ ，与未合用丙戊酸药物患者相比，存在显著性差异 ( $P<0.001$ )，统计结果见表 1。

6 例次患者在服用 LTG 期间合并服用卡马西平，其中两例还同时服用丙戊酸和卡马西平，合并给药的 LTG 血药浓度为  $3.79\pm 2.88 \mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$ ，日服药剂量为  $175.00\pm 93.54 \text{ mg}$ ，剂量校正后平均稳态谷浓度  $19.64\pm 10.47 \mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}\cdot\text{g}^{-1}\cdot\text{d}$ ，与未合用其他患者相比，差异无统计学意义。( $P>0.05$ )。

表 1 不同变量对拉莫三嗪血药浓度及 C/D 的影响

Table 1 Effects of different variables on plasma concentration and C / D of LTG

变量	分类	例数	血药浓度 ( $\mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$ )	日剂量 ( $\text{mg}\cdot\text{d}^{-1}$ ) 1)	C/D ( $\mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}\cdot\text{g}^{-1}\cdot\text{d}$ )
性别	男	71	4.72±3.08	145.95±77.37	34.31±18.72
	女	81	4.57±3.63	139.20±85.60	37.58±26.16
年龄段	18 岁以下	21	3.59±2.50	138.69±88.39	34.93±24.27
	18~65 岁	124	4.86±3.48	146.37±81.26	35.89±23.09
	65 岁及以上	7	3.86±3.35	82.14±42.61	42.43±18.21
合并疾病	肝脏疾病	15	3.59±2.86	135.00±91.52	28.12±18.39
	糖尿病	10	4.56±3.61	107.50±56.58	42.49±22.85
	高血压	9	2.3±2.16	83.33±86.60	30.36±18.69
合并用药	无合并用药	79	3.2±2.19**	143.83±80.73	24.76±14.76**
	丙戊酸	69	6.42±3.70**	139.49±82.18	50.31±23.16**
	卡马西平	6	3.79±2.88	175.00±93.54	19.64±10.47

注：C/D=血药浓度( $\mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$ )/日剂量( $\text{mg}\cdot\text{d}^{-1}$ )；\*\* $P<0.001$

### 3 讨论

本研究中，152 例次双相情感障碍患者 LTG 血药浓度均值为  $4.64\pm 3.37 \mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$ ，在 AGNP 指南推荐治疗窗 ( $1\sim 6\mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$ ) 内，血药浓度范围  $0.44\sim 21.54\mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$ ，有 61.18% 的患者血药浓度在治疗窗内。但 LTG C/D 均值

36.06±22.97  $\mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}\cdot\text{g}^{-1}\cdot\text{d}$ , 范围 5.1~108.8  $\mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}\cdot\text{g}^{-1}\cdot\text{d}$ , 与 AGNP 指南推荐 LTG C/D 参考范围 (6.5~14.17  $\mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}\cdot\text{g}^{-1}\cdot\text{d}$ ) 相比, 仅有 9.87% 患者的 C/D 在指南推荐的参考范围内。C/D 已被证实可用于分析药代动力学变异性<sup>[7-9]</sup>, 本研究用药人群中 LTG 的血药浓度分布集中, 但 C/D 分布离散, 说明 LTG 药动学存在个体差异较大的现象。

在影响因素分析研究中发现, 合用丙戊酸患者的 C/D 明显较不合用丙戊酸的患者高, 可见合用丙戊酸患者 LTG 代谢缓慢。ANDERSON 等<sup>[10]</sup>报道丙戊酸可明显增加 LTG 的血药浓度, Wang ZZ 等<sup>[11]</sup>研究表明丙戊酸可使 LTG 清除率降低 38.5%, 说明丙戊酸通过减缓 LTG 体内代谢从而使 LGT 血药浓度增高。此外 Brzaković BB 等<sup>[12]</sup>发现, 卡马西平与 LTG 代谢速率呈剂量依赖性增加, 卡马西平作为代谢诱导剂降低 LGT 血药浓度<sup>[13]</sup>, 本研究纳入患者中仅 6 例次合并服用卡马西平, 且其中两例同时服用丙戊酸和卡马西平, 考虑纳入合用卡马西平样本量较少, 导致差异无统计学意义。合用丙戊酸患者的 C/D 约为不合用药物患者 C/D 的 2 倍, 因此患者使用 LTG 合用丙戊酸进行治疗时, 可实施 LTG 剂量减半, 并密切监测患者 LTG 的浓度变化。

排除合并丙戊酸的影响, 本研究纳入无合并丙戊酸用药患者 LTG 的 C/D 为 24.76±14.76  $\mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}\cdot\text{g}^{-1}\cdot\text{d}$ , 与 AGNP 指南推荐 C/D 均值 10.3 $\mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}\cdot\text{g}^{-1}\cdot\text{d}$  相比差距甚远。考虑因素为拉莫三嗪作为心境稳定剂作用机制尚不明确, 通常为辅助用药稳定情绪, 合并严重的精神分裂症或抑郁症, 用药方案多样, 且多采用联合用药方式<sup>[14-15]</sup>, 而 AGNP 指南引用的文献参数来源于癫痫患者拉莫三嗪群体药代动力学研究<sup>[16-18]</sup>, 用药方案单一, 研究对象的基础疾病明确, 故拉莫三嗪作为心境稳定剂在双相情感障碍患者中代谢规律复杂, C/D 存在高度差异。此外通过文献检索分析<sup>[19]</sup>发现, 国内人群 LTG 的 C/D 普遍比国外人群 C/D 的高, 这提示着 LTG 在中国人群中的代谢更为缓慢, 欧洲精神病药理学会发布的精神科治疗药物监测指南推荐的 C/D 范围与我国临床用药情况不相符。为有效维持患者 LTG 血药浓度在治疗窗内, 我国人群 LTG 用药剂量可酌量减少, 并结合 TDM, 实施个体化给药。

#### 参考文献:

[1] Dome P, Rihmer Z, Gonda X. 双相情感障碍的自杀风险: 简述[J]. 医学.

2019,55 (8) : 403。

- [2] Strakowski SM. CANMAT and ISBD 2018 guidelines for the management of patients with bipolar disorder. *Bipolar Disord*.2018,20(4):393-394.
- [3] Muzina DJ, Elhaj O, Gajwani P, *et al*. Lamotrigine and antiepileptic drugs as mood stabilizers in bipolar disorder. *Acta Psychiatr Scand Suppl*.2005;(426):21-8.
- [4] Zhu X, Huang W, Lu H, *et al*. A machine learning approach to personalized dose adjustment of lamotrigine using noninvasive clinical parameters. *Sci Rep*. 2021,11(1):5568.
- [5] HIEMKE C, BERGEMANN N, CLEMENT HW, *et al*. Consensus guidelines for therapeutic drug monitoring in neuropsychopharmacology:Update 2017[J].*Pharmacopsychiatry*.2018,51(1-2):1.
- [6]黄文灿, 倪晓佳, 卢浩扬, 等.LC-MS/MS 法同时检测人血浆中奥氮平与拉莫三嗪浓度[J].*中国临床药学杂志*.2016,25(05):278-282.
- [7]谢焕山, 陈钢, 陈宏镇, 等.碳酸锂血药浓度与剂量比值的影响因素分析[J].*中国临床药理学杂志*.2020,36(09):1076-1078.
- [8]王占璋, 倪晓佳, 卢浩扬, 等.氨磺必利片治疗药物监测及临床应用研究[J].*中国临床药理学杂志*.2018,34(23):2704-2706+2710.
- [9]胡晋卿, 卢浩扬, 倪晓佳, 等.帕罗西汀的治疗药物监测结果及影响因素研究[J].*今日药学*.2019,29(08):555-558.
- [10] Anderson GD, Yau MK, Gidal BE, *et al*. Bidirectional interaction of valproate and lamotrigine in healthy subjects. *Clin Pharmacol Ther*.1996,60(2):145-56.
- [11] Wang ZZ, Zhang YF, Huang WC, *et al*. Effects of Comedication and Genetic Factors on the Population Pharmacokinetics of Lamotrigine: A Prospective Analysis in Chinese Patients With Epilepsy. *Front Pharmacol*.2019,10:832.
- [12] Brzaković BB, Vezmar Kovačević SD, Vučićević KM, Miljković BR, Martinović ZJ, Pokrajac MV, Prostran MŠ. Impact of age, weight and concomitant treatment on lamotrigine pharmacokinetics. *J Clin Pharm Ther*.2012,37(6):693-7.
- [13] Lovrić M, Čajić I, Petelin Gadže Ž, *et al*. Effect of antiepileptic drug comedication on lamotrigine concentrations. *Croat Med J*.2018,59(1):13-19.
- [14] Miranda AS, Miranda AS, Teixeira AL, *et al*. Lamotrigine as a mood stabilizer:

insights from the pre-clinical evidence. *Expert Opin Drug Discov.* 2019,14(2):179-190.

[15] Muzina DJ, Elhaj O, Gajwani P, *et al.* Lamotrigine and antiepileptic drugs as mood stabilizers in bipolar disorder. *Acta Psychiatr Scand Suppl.*2005,(426):21-8.

[16] Chan V, Morris RG, Ilett KF *et al.* Population pharmacokinetics of lamotrigine. *Ther Drug Monit.*2001,23: 630–635

[17] Mallaysamy S, Johnson MG, Rao PG, *et al.* Population pharmacokinetics of lamotrigine in Indian epileptic patients. *Eur J Clin Pharmacol.*2013,69: 43-52

[18] Rivas N, Buelga DS, Elger CE, *et al.* Population pharmacokinetics of lamotrigine with data from therapeutic drug monitoring in German and Spanish patients with epilepsy. *Ther Drug Monit.*2008,30:483-489

[19] Methaneethorn J, Leelakanok N. Sources of lamotrigine pharmacokinetic variability: A systematic review of population pharmacokinetic analyses.[J].*Seizure*, 2020,82: 133-147.