



## 利培酮血药浓度与甲状腺功能的相关性研究

刘恺, 梁俊, 聂丽娟, 曹银, 戴彪, 杨陈晨, 夏清荣

引用本文:

刘恺,梁俊,聂丽娟,曹银,戴彪,杨陈晨,夏清荣. 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): 244–248,252.

在线阅读 View online: <https://doi.org/10.13898/j.cnki.issn.1000-2200.2024.02.023>

## 您可能感兴趣的其他文章

### Articles you may be interested in

#### 伴迟发性运动障碍的慢性精神分裂症病人认知功能状况分析

Analysis of the cognitive function in chronic schizophrenic patients complicated with tardive dyskinesia  
蚌埠医学院学报. 2020, 45(2): 255–258 <https://doi.org/10.13898/j.cnki.issn.1000-2200.2020.02.033>

#### 2型糖尿病甲状腺功能正常病人甲状腺激素与代谢指标的相关性分析

Correlation analysis of thyroid hormones and metabolic indexes in type 2 diabetes mellitus patients with normal thyroid function

蚌埠医学院学报. 2021, 46(8): 1041–1044 <https://doi.org/10.13898/j.cnki.issn.1000-2200.2021.08.013>

#### 齐拉西酮联合低频重复经颅磁刺激对老年重症精神分裂症病人BDNF、IL-6、Hcy水平与认知功能障碍的影响

Effect of ziprasidone combined with low frequency repetitive transcranial magnetic stimulation on the levels of BDNF, IL-6 and Hcy and cognitive dysfunction in elderly patients with severe schizophrenia

蚌埠医学院学报. 2020, 45(11): 1521–1524 <https://doi.org/10.13898/j.cnki.issn.1000-2200.2020.11.019>

#### 2型糖尿病病人血清维生素D含量与甲状腺功能相关性研究

Correlation between the serum level of vitamin D and thyroid function in type 2 diabetes mellitus patients  
蚌埠医学院学报. 2019, 44(6): 749–751 <https://doi.org/10.13898/j.cnki.issn.1000-2200.2019.06.014>

#### 手工制作对慢性精神分裂症病人自我效能感及自尊水平的影响

蚌埠医学院学报. 2020, 45(4): 554–556 <https://doi.org/10.13898/j.cnki.issn.1000-2200.2020.04.035>

# 利培酮血药浓度与甲状腺功能的相关性研究

刘 恺<sup>1,2,3,4</sup>, 梁 俊<sup>1,2,3,4</sup>, 聂丽娟<sup>1,2,3,4</sup>, 曹 银<sup>1,2,3,4</sup>, 戴 彪<sup>1,2,3,4</sup>, 杨陈晨<sup>1,2,3,4</sup>, 夏清荣<sup>1,2,3,4</sup>

(1. 安徽医科大学附属心理医院, 安徽 合肥 230022; 2. 安徽省合肥市第四人民医院 药剂科, 230022; 3. 安徽省精神卫生中心 精神药理研究室, 安徽 合肥 230022; 4. 安徽省精神心理疾病临床医学研究中心, 安徽 合肥 230022)

**[摘要]** **目的:** 建立利培酮(RIS)血药浓度测定方法, 探讨 RIS 治疗精神分裂症病人的血药浓度与甲状腺功能指标的相关性。**方法:** 血浆样品经乙腈沉淀后, 以氯米帕明为内标, 采用超高效液相色谱-串联质谱(UPLC-MS/MS)法测定, 色谱柱为 BEH C<sub>18</sub>, 流动相为乙腈-水(含 5 mmol/L 乙酸铵溶液和 0.01% 氨水), 梯度洗脱, 流速为 0.5 mL/min, 柱温为 40 °C, 进样量为 2 μL, 采用多反应监测模式扫描, 对 UPLC-MS/MS 进行方法学考察, 将其用于测定 116 例临床精神分裂症病人血浆中 RIS 浓度, 收集相关病例的住院信息, 并探讨 RIS 血药浓度与甲状腺功能指标的相关性。**结果:** RIS、9-羟基利培酮(9-OHRIS)在 0.4~120.0 ng/mL 范围内线性关系良好; 日内、日间准确度、提取回收率、基质效应及稳定性均符合要求。病人体内平均稳态血药质量浓度为(49.76 ± 18.07) ng/mL; 治疗各时间点病人的稳态血药浓度差异无统计学意义( $P > 0.05$ ), 甲状腺功能指标除促甲状腺激素外( $P > 0.05$ ), 其他 4 个指标治疗后随着时间的推移呈波动上升趋势( $P < 0.01$ ); 病人的血药浓度与甲状腺功能指标无相关性( $P > 0.05$ ), 但女性病人的 RIS 血药浓度与四碘甲状腺原氨酸、游离三碘甲状腺素、游离甲状腺素均呈正相关( $r = 0.480, 0.524, 0.454, P < 0.05$ )。**结论:** 该方法准确简便、快速灵敏、重现性好, 可用于测定精神分裂症病人体内 RIS 的血药浓度。女性病人体内较高的血药浓度可能会影响甲状腺功能指标, 进而影响病人甲状腺功能, 需要引起临床的注意。

**[关键词]** 精神分裂症; 利培酮; 血药浓度; 甲状腺功能

[中图分类号] R 749.3

[文献标志码] A

DOI: 10.13898/j.cnki.issn.1000-2200.2024.02.023

## Study on the correlation between blood concentration of risperidone and thyroid function indexes

LIU Kai<sup>1,2,3,4</sup>, LIANG Jun<sup>1,2,3,4</sup>, NIE Lijuan<sup>1,2,3,4</sup>, CAO Yin<sup>1,2,3,4</sup>, DAI Biao<sup>1,2,3,4</sup>, YANG Chenchen<sup>1,2,3,4</sup>, XIA Qingrong<sup>1,2,3,4</sup>

(1. Anhui Medical University Affiliated Psychological Hospital, Hefei Anhui 230022;

2. Department of Pharmacy, Hefei Fourth People's Hospital, Hefei Anhui 230022; 3. Psychopharmacology Research Laboratory, Anhui Mental Health Center, Hefei Anhui 230022; 4. Anhui Clinical Research Center for Mental Disorders, Hefei Anhui 230022, China)

**[Abstract]** **Objective:** To establish a method for the determination of blood concentration of risperidone (RIS), and to explore the correlation between blood concentration of RIS and thyroid function indexes in patients with schizophrenia. **Methods:** The plasma samples were precipitated with acetonitrile, and then determined by ultra performance liquid chromatography-tandem mass spectrometry (UPLC-MS/MS) with clomipramine as the internal standard. The chromatographic column was BEH C<sub>18</sub>, and the mobile phase was acetonitrile-water (containing 5 mmol/L ammonium acetate solution and 0.01% ammonia) with gradient elution. The flow rate was 0.5 mL/min, the column temperature was 40 °C, and the injection volume was 2 μL. The methodology of UPLC-MS/MS was investigated by multiple reaction monitoring scanning, and it was used to determine the plasma RIS concentration in 116 patients with schizophrenia. The hospitalization information of related cases was collected, and the correlation between RIS blood concentration and thyroid function indexes was explored. **Results:** RIS and 9-OHRIS had a good linear relationship in the concentration range of 0.4 – 120.0 ng/mL. The intra-day and inter-day accuracy, extraction recovery, matrix effect and stability met the requirements. The mean steady-state plasma concentration was (49.76 ± 18.07) ng/mL. There was no significant difference in the steady-state plasma concentration of patients at each time point of treatment ( $P > 0.05$ ). Except for TSH ( $P > 0.05$ ), the other four indicators showed a fluctuating upward trend over time after treatment ( $P < 0.05$ ), but the RIS plasma concentration of female patients was positively correlated with T4, FT3 and FT4 ( $r = 0.480, 0.524, 0.454, P < 0.05$ ). **Conclusions:** The method is accurate, simple, rapid, sensitive and reproducible, and can be used to determine the plasma concentration of RIS in patients with schizophrenia. Higher blood drug

[收稿日期] 2023-04-25 [修回日期] 2023-11-08

[基金项目] 合肥市第七周期重点专科资助项目(合卫医秘[2023]72号); 安徽省临床卫生重点专科资助项目(卫医秘[2022]105号)

[作者简介] 刘 恺(1989-), 男, 主管药师。

[通信作者] 夏清荣, 主任药师. E-mail: 1356835730@qq.com

concentration in female patients may affect the thyroid function index, and then affect the thyroid function of patients, which needs clinical attention.

[Key words] schizophrenia; risperidone; plasma concentration; thyroid function

精神分裂症是一种病因不明,且病人的临床表现、治疗反应及病程都不相同的疾病,临床表现主要为思维、情感、认知和行为方面的异常<sup>[1-2]</sup>。病人及家属的生活质量都会受到很大的影响,大部分病人需要长期服用抗精神病药物来控制临床症状<sup>[3]</sup>。世界范围内超过 2 万人受到精神分裂症的困扰,其主要发病于成年早期,中国民众的终身患病率已经超过 1%<sup>[4-5]</sup>。利培酮(RIS)是国内最早上市的非典型抗精神病药物,临床应用广泛<sup>[6-7]</sup>。其在肝内主要经细胞色素 P450(CYP2D6)代谢为 9-羟基利培酮(9-OHRIS),9-OHRIS 与 RIS 有同样的药理作用<sup>[8-9]</sup>。但近年来国内外研究<sup>[10-11]</sup>表明 RIS 可能会影响病人的甲状腺功能指标。甲状腺激素为人体正常生长发育所必需,其分泌不足或过量都可引起疾病。本研究建立了 RIS 临床血药浓度测定的方法,并回顾性选取单独服用 RIS 的 116 例病人的临床资料,分析 RIS 血药浓度与甲状腺功能指标的相关性,为临床合理制定 RIS 用药方案提供参考。

## 1 材料与方法

### 1.1 实验仪器

超高效液相色谱仪(ACQUITY UPLC-Class, 美国 Waters);三重四级杆质谱仪(XEVO TQ-S, 美国 Waters);JW-2017HR 型高速冷冻离心机(安徽嘉文仪器装备有限公司);XW-80A 型旋涡混合器(上海青浦沪西仪器厂);奥豪斯 CP214 分析天平(美国奥豪斯公司);C8000 型生化分析仪(美国雅培公司);Milli-Q Biocel 超纯水仪(美国 Millipore 公司)。

### 1.2 药品与试剂

RIS 购于中国药品生物制品检定所,含量 > 98%,9-OHRIS 购于美国 sigma 公司,含量 > 99%,乙腈为色谱级(美国 TEDIA 公司),乙酸铵为色谱级(美国 sigma 公司),氨水为色谱纯(上海阿拉丁试剂有限公司),四甲基乙二胺(美国 sigma 公司),水为超纯水,其余试剂均为分析纯。

### 1.3 研究对象

选取 2022 年 1-8 月收治的精神分裂症住院病人 116 例。纳入标准:(1)符合国际疾病分类第十版(ICD-10)中的精神分裂症诊断标准;(2)年龄

18~60 岁;(3)阳性与阴性症状量表(PANSS)总分  $\geq 60$  分;(4)住院 6 周以上;(5)使用 RIS 片(商品名:维思通,生产企业:西安杨森制药有限公司)治疗,未合用其他抗精神病药物。排除标准:(1)合并其他基础疾病如高血压、糖尿病等;(2)甲状腺功能亢进或减退;(3)妊娠与哺乳期孕妇;(4)有药物滥用史。

### 1.4 数据采集

收集实验室信息系统(LIS)中病人 RIS 血药浓度检测结果,并通过电子病历系统查阅病人性别、年龄、身高、体质量及 RIS 日剂量等相关资料。本次研究样本数据均为 RIS 给药 4~5 d 后稳态血药浓度。病人于住院第 2、4、6 周早晨服药前采集静脉血 3 mL。离心后取血清在 2~8 °C 保存,并进行生化指标检测,包括三碘甲状腺原氨酸(T3)、四碘甲状腺原氨酸(T4)、游离三碘甲状腺素(FT3)、游离甲状腺素(FT4)和促甲状腺激素(TSH)等。

### 1.5 超高效液相色谱-串联质谱(UPLC-MS/MS)法分析条件

1.5.1 液相条件 BEH C18(50 × 2.1 mm)色谱柱,流动相为乙腈-水(A,含 10 mmol/L 乙酸铵溶液和 0.01% 氨水),梯度洗脱(梯度设置为 0~1.5 min,40%~95% 乙腈;1.5~2.0 min,65%~95% 乙腈;2.0~2.1 min,95%~40% 乙腈;2.1~2.5.5 min,40%~40% 乙腈),流速 0.5 mL/min,柱温 40 °C,进样量 2  $\mu$ L。

1.5.2 质谱条件 离子源:电喷雾离子源。电离模式:正离子模式,毛细管电压为 3.0 kV,源温度 150 °C,脱溶剂温度 550 °C,氮气脱溶剂流量 1 000 L/h,氮气锥气流量为 150 L/h。操作模式:多反应监测(MRM)模式,化合物的电离模式、母离子、子离子、锥孔电压(cone voltage, CV)和碰撞能量(collision energy, CE)。具体见表 1。

表 1 分析物的母离子、子离子、CV 值和 CE 值

药物	母离子	子离子	CV/V	CE/eV
RIS	411.14	191.10	10	18
9-OHRIS	427.27	207.15	30	28

### 1.6 溶液配制和样本处理

标准品溶液:精密称取 20.00 mg 的 RIS 标准品

粉末,用适量甲醇溶解与稀释得质量浓度为 2.0  $\mu\text{g}/\text{mL}$  的工作液。精密称量 10.00 mg 的 9-OHRIS 标准品粉末,用适量乙腈溶解与稀释配制质量浓度为 2.0  $\mu\text{g}/\text{mL}$  的工作液。

内标 (IS) 溶液:精密称取 20.00 mg 的氯米帕明标准品粉末,用甲醇与乙腈稀释得质量浓度为 0.8  $\mu\text{g}/\text{mL}$  的内标工作液。所有溶液储存于 4  $^{\circ}\text{C}$  冰箱。样本处理:取 200  $\mu\text{L}$  含药血清于 1.5 mL 于 EP 管中,再加入 20  $\mu\text{L}$  内标,混匀后加入 600  $\mu\text{L}$  乙腈,充分涡旋混匀 1 min,离心 6 min (4  $^{\circ}\text{C}$ , 16 000 r/min),取上清液,即得含药血清供试品。空白血清的处理方法同前,即得空白血清供试品。

### 1.7 方法学考察

1.7.1 专属性试验 分别取空白血清、空白血清加入药物以及病人服药后的血清样品,采用 1.6 项下处理方法处理,并进样分析。

1.7.2 标准曲线的制备 取一定体积的 RIS、9-OHRIS 加入到空白血清中,分别配制成质量浓度为 0.4 ~ 120  $\text{ng}/\text{mL}$  的血清标准品,余下操作按 1.6 项下方法处理。进样分析,记录色谱图。以待测物质量浓度 ( $X$ ) 为横坐标、待测物与内标峰面积的比值 ( $Y$ ) 为纵坐标,制备标准曲线。

1.7.3 精密度和准确度试验 按照 1.6 中的方法配制 RIS、9-OHRIS 质量浓度为 1.0、30.0 和 100.0  $\text{ng}/\text{mL}$  的含药血清,每个浓度平行 6 份,分 3 批按“1.6”项下方法操作,在不同工作日测定,计算平均值、日内、日间精密度与准确度。

1.7.4 稳定性试验 取空白血清,分别精密加入不同体积的 RIS、9-OHRIS 对照品工作液,配制成 RIS、9-OHRIS 质量浓度为 1.0 和 100.0  $\text{ng}/\text{mL}$  的含药血清,并分别置于常温下储存 4 h 和 24 h、2 ~ 8  $^{\circ}\text{C}$  冰箱冷藏 48 h、-20  $^{\circ}\text{C}$  冷冻 30 d 和冻融 3 个循环后,按 1.6 项下的方法进行处理并分析,求出相对标准差 (relative standard deviation,  $RSD$ )。

1.7.5 提取回收率和基质效应试验 取空白血清,分别精密加入不同体积的 RIS、9-OHRIS 对照品工作液,配制成 RIS、9-OHRIS 质量浓度为 1.0、30.0、100.0  $\text{ng}/\text{mL}$  的含药血清,再各加入 20  $\mu\text{L}$  的内标溶液,处理后进样分析,记录峰面积为 A。另将空白血清用乙腈沉淀后加入对照品工作液,配制成同样的质控浓度,不经过提取过程,按上述同样方法测定各峰面积,记录为 B。以乙腈代替空白血清配制同样质控浓度的 RIS、9-OHRIS,取 2  $\mu\text{L}$ ,注入液质联用仪测定,各色谱峰面积记录为 C。提取回收率

(%) =  $A/B \times 100\%$ ,基质效应 (%) =  $B/C \times 100\%$ 。

1.7.6 残留效应试验 按照 1.6 中的方法配制成 RIS、9-OHRIS 质量浓度为 100.0  $\text{ng}/\text{mL}$  的含药血清,按照血清样品的处理分析方法进行处理分析;再取空白血清供试品注入液质联用仪测定。对峰面积进行比较,查看是否有残留效应。

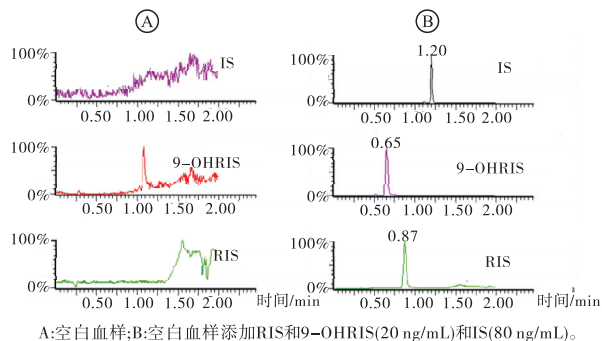
### 1.8 统计学方法

采用单因素方差分析和 Pearson 相关分析。

## 2 结果

### 2.1 方法学考察

2.1.1 专属性考察 空白血清中的内源性物质不干扰 RIS、9-OHRIS 和内标 (IS) 的测定,其保留时间分别在 0.65、0.87、1.09、2.0 min 左右 (见图 1)。



A:空白血样;B:空白血样添加RIS和9-OHRIS(20  $\text{ng}/\text{mL}$ )和IS(80  $\text{ng}/\text{mL}$ )。

图1 RIS、9-OHRIS和IS的LC-MS/MS图

2.1.2 标准曲线 实验结果表明血清中 RIS 和 9-OHRIS 在 0.4 ~ 120.0  $\text{ng}/\text{mL}$  内线性关系良好,具有代表性的线性回归方程为: $\hat{Y} = 0.039 6X + 0.010 0$ ,  $R^2 = 0.995$  (RIS);  $\hat{Y} = 0.029 2X + 0.007 36$ ,  $R^2 = 0.994$  (9-OHRIS)。

2.1.3 精密度和准确度 RIS、9-OHRIS 在血清中的 3 个质控浓度的精密度和准确度实验结果显示,所有的  $RSD$  值均 < 10.29%,RIS、9-OHRIS 的日内准确度和日间准确度均能满足生物样品定量原则 (中国药典通则 9012) 规定的变异系数不超过 15% 的要求 (见表 2)。

2.1.4 稳定性 含低浓度和高浓度的 RIS、9-OHRIS 血清在常温下 4 h 和 24 h、2 ~ 8  $^{\circ}\text{C}$  冰箱冷藏 48 h、长期冷冻条件下以及反复冻融循环条件下稳定性良好,准确度范围在 86.06% ~ 110.83% 之间,满足生物样品定量原则 (中国药典通则 9012) 规定的平均准确度在  $\pm 15\%$  范围内的要求 (见表 3)。

2.1.5 提取回收率和基质效应 结果显示,RIS、9-OHRIS 低、中、高 3 个浓度的提取回收率与基质效应能满足生物样品定量原则 (中国药典通则 9012)



规定的变异系数不超过 15% 的要求。内标氯米帕明的提取回收率为  $(96.93 \pm 1.85)\%$ , 基质效应为

$(97.20 \pm 3.21)\%$  (见表 4)。

表 2 RIS、9-OHRIS 在人血清中的日内、日间准确度和精密度 ( $n_i = 6$ )

分析物	药物量/ (ng/mL)	日内			日间		
		测定值 ( $\bar{x} \pm s$ )/(ng/mL)	RSD/%	准确度/%	测定值 ( $\bar{x} \pm s$ )/(ng/mL)	RSD/%	准确度/%
RIS	1.00	1.03 ± 0.09	9.18	103.17	1.00 ± 0.10	10.29	100.04
	30.00	30.15 ± 0.92	3.06	100.49	29.12 ± 1.84	6.32	97.05
	100.00	96.35 ± 5.67	5.88	96.35	92.77 ± 5.11	5.50	92.77
9-OHRIS	1.00	0.97 ± 0.05	4.94	96.50	1.00 ± 0.09	9.34	99.72
	30.00	29.41 ± 0.92	3.11	98.02	27.50 ± 1.53	5.58	91.68
	100.00	95.68 ± 2.70	2.82	95.68	92.92 ± 4.49	4.83	92.92

表 3 RIS、9-OHRIS 在人血清中的稳定性试验结果 ( $n_i = 6$ )

分析物	储存条件	添加药物量/ (ng/mL)	测定值 ( $\bar{x} \pm s$ )/ (ng/mL)	准确度/%	
RIS	-20 °C 下 3 次冻融循环	1.00	0.99 ± 0.06	100.02	
		100.00	98.34 ± 3.37	98.34	
	冷冻 30 d (-20 °C)	1.00	0.98 ± 0.07	98.33	
		100.00	92.08 ± 2.33	92.08	
	室温 4 h	1.00	1.07 ± 0.05	107.17	
		100.00	92.43 ± 3.11	92.43	
	室温 24 h	1.00	0.92 ± 0.11	91.50	
		100.00	92.43 ± 3.11	92.43	
	2~8 °C 48 h	1.00	1.11 ± 0.03	110.83	
		100.00	95.14 ± 0.04	95.14	
	9-OHRIS	-20 °C 下 3 次冻融循环	1.00	1.04 ± 0.04	107.45
			100.00	98.74 ± 1.81	98.74
冷冻 30 d (-20 °C)		1.00	1.04 ± 0.04	103.83	
		100.00	95.68 ± 2.70	95.68	
室温 4 h		1.00	1.11 ± 0.04	107.17	
		100.00	86.06 ± 0.78	86.06	
室温 24 h		1.00	1.06 ± 0.02	106.00	
		100.00	86.61 ± 0.98	86.61	
2~8 °C 48 h		1.00	1.08 ± 0.03	108.33	
		100.00	97.28 ± 3.06	97.28	

表 4 RIS、9-OHRIS 的提取回收率和基质效应结果 ( $n_i = 6$ )

分析物	药物量/ (ng/mL)	基质 效应/%	提取 回收率/%
RIS	1.00	96.32 ± 6.41	96.99 ± 3.93
	30.00	94.38 ± 3.15	98.95 ± 8.09
	100.00	94.81 ± 7.72	96.30 ± 6.54
9-OHRIS	1.00	87.20 ± 1.77	87.47 ± 6.28
	30.00	88.29 ± 3.29	94.83 ± 3.49
	100.00	87.12 ± 1.02	97.80 ± 6.54

2.1.6 残留效应 在连续进 3 针高浓度样品后, 进样的空白血清图谱在 4.09、2.05 min 处没有明显的残留峰。

## 2.2 RIS 血药浓度与甲状腺功能指标的相关性

2.2.1 RIS 的稳态血药浓度 本研究纳入病人共 116 例, 其中男 83 例, 女 33 例; 年龄 19~60 岁; 体质质量 40~105 kg; 体质质量指数 (BMI) 16~37 kg/m<sup>2</sup>; RIS 日剂量 2~6 mg; 住院时间 4~8 周。病人的稳态谷质量浓度为 16.33~116.73 ng/mL, 平均质量浓度为  $(49.76 \pm 18.07)$  ng/mL。

2.2.2 RIS 血药浓度与年龄、BMI 及性别的相关性分析 对 48 例病人的指标 Pearson 相关性分析结果显示, RIS 血药浓度与 BMI 指数、年龄、性别相关性均无统计学意义 ( $r = -0.124$ 、 $-0.04$ 、 $0.178$ ,  $P > 0.05$ )。

2.2.3 治疗各时间点病人血药浓度与甲状腺功能指标的比较 治疗各时间点病人的稳态血药浓度差异无统计学意义 ( $P > 0.05$ ), 甲状腺功能指标除 TSH 外 ( $P > 0.05$ ), 其他 4 个指标治疗后随着时间的推移呈波动上升趋势 ( $P < 0.01$ ) (见表 5)。

2.2.4 病人 RIS 血药浓度与甲状腺功能指标的相关性分析 随机取第 4 周数据进行相关性分析显示, 总体分析时 RIS 血药浓度与甲状腺功能指标均无相关性 ( $P > 0.05$ ), 分性别分析发现男性病人无明显相关性, 但女性病人的 RIS 血药浓度与 T4、FT3、FT4 水平呈正相关 ( $P < 0.05$ ) (见表 6)。

## 3 讨论

相较于既往利用高效液相色谱-串联质谱法 (HPLC-MS/MS) 测定 RIS 血药浓度的方法<sup>[12]</sup>, 本研究应用 UPLC-MS/MS 技术建立的测定方法, 该法具有操作简便、检测灵敏度高、特异性强和分析效率高

等特点,且在进样量(1~2 μL vs. 5~10 μL)和分析时间方面均具有一定优势。

表5 治疗各时间点 RIS 血药浓度与甲状腺功能指标的比较 ( $n=116; \bar{x} \pm s$ )

时间点	RIS 血药质量浓度/(ng/mL)	T3	T4	TSH	FT3	FT4
治疗前	0	1.60 ± 0.35	85.47 ± 40.59	2.96 ± 2.40	4.69 ± 0.81	12.75 ± 5.28
第2周	48.68 ± 21.42	1.53 ± 0.36	70.44 ± 44.67	3.02 ± 2.23	4.43 ± 0.89	10.50 ± 6.16
第4周	49.73 ± 19.76	1.66 ± 0.34	83.53 ± 35.31	3.14 ± 2.75	4.80 ± 0.80	13.06 ± 5.10
第6周	50.86 ± 21.69	1.70 ± 0.37	90.77 ± 32.83	3.15 ± 2.99	4.90 ± 0.80	13.63 ± 4.47
<i>F</i>	0.31	5.05	5.80	0.15	6.97	7.82
<i>P</i>	>0.05	<0.01	<0.01	>0.05	<0.01	<0.01
<i>MS</i> 组内	439.910	0.126	1491.890	6.809	0.682	27.954

表6 RIS 血药浓度与甲状腺功能的 Pearson 相关性分析 ( $r$ )

性别	<i>n</i>	T3	T4	TSH	FT3	FT4
不区分	116	0.080	0.166	-0.088	0.073	0.125
男性	83	-0.058	0.029	-0.002	-0.128	-0.028
女性	33	0.434	0.480*	-0.342	0.524*	0.454*

\*  $P < 0.05$

RIS 是一种新型的非典型抗精神病药物,与其他传统抗精神病药物比较,其很大的优势就是不良反应较小,因此临床使用非常广泛。但近年来已经有研究报道了其可能增加精神分裂症病人甲状腺功能异常的风险<sup>[10,13]</sup>,因此关注 RIS 血药浓度与甲状腺功能指标的相关性具有重要意义。李宝琴等<sup>[14]</sup>研究发现 RIS 单药治疗后,FT3 和 TT4 的血清水平降低,与治疗前相比差异有统计学意义;而 FT4、TT3 及 TSH 水平与治疗前相比,差异无统计学意义。而吴会清等<sup>[15]</sup>发现 FT3、FT4 及 TT3 的血清水平下降,TSH 血清水平升高,与治疗前相比差异有统计学意义。但沈家民<sup>[16]</sup>通过对临床数据的分析并未发现 RIS 会影响甲状腺指标。但目前的研究多未分性别进行分析,且大部分的研究主要聚焦于给药前后,并未研究血药浓度与甲状腺指标的相关性,因此在本研究中,笔者尝试对不同性别的病人进行分析,结果表明虽然在给药前后甲状腺功能指标并无显著性差异,且总体分析中 RIS 血药浓度与甲状腺功能指标也无相关性。但分性别研究后我们发现女性病人的血药浓度与 T4、FT3、FT4 都显著相关,T3 与 TSH 的相关性虽然没有显著性但  $P$  值接近 0.05,可能是因为此次研究的统计样本较小。男性病人的 RIS 血药浓度与甲状腺功能指标则依然无相关性。这种性别差异的产生可能是由于 RIS 会影响女性的雌激素代谢系统<sup>[17]</sup>,而受影响的雌激素代谢机制进一步影响了甲状腺功能,而 RIS 血药浓度影响女性病人甲状腺功能的具体机制还有待于进一步研究。这些结

果提示我们在临床使用 RIS 时应重点关注女性病人的甲状腺功能指标,对女性病人进行血药浓度监测是必要的。本研究虽然在一定程度上说明了一些问题,但仍存在一定的局限性。首先,因为在临床中精神病病人单用 RIS 的病例较少,导致本研究的样本量相对较小。第二,受限于精神病病人的特殊性,研究中的受试者均来自本地区的精神病专科医院,其他普通医院病例较少,未收集到多中心的数据。第三,目前的研究结果只能初步说明女性甲状腺功能指标与 RIS 血药浓度之间的关系,更深层次的机制与原因有待于在后续的基础研究中进一步探究。

综上所述,RIS 是一种新型的非典型抗精神病药物,与其他传统抗精神病药物相比,其不良反应明显减少,但其依旧有可能增加精神分裂症病人甲状腺功能紊乱的风险<sup>[18-19]</sup>。基于此,本研究建立了一种基于 UPLC-MS/MS 的 RIS 血药浓度快速测定方法,并用于临床中的血药浓度监测。此外本研究发现 RIS 引起甲状腺功能紊乱的风险与性别有很大的相关性,因此关注女性病人 RIS 血药浓度对甲状腺功能的影响具有重要意义。我们需要密切关注病人 RIS 血药浓度的变化,提高 RIS 疗效的同时有效避免相关不良反应的发生,推动临床合理化用药。

#### [ 参 考 文 献 ]

- [1] JAUHAR S, JOHNSTONE M, MCKENNA PJ. Schizophrenia [J]. Lancet, 2022 (10323): 399.
- [2] MCCUTCHEON RA, MARQUES TR, HOWES OD. Schizophrenia-An Overview [J]. JAMA Psychiatry, 2020, 77(2): 201.
- [3] ROBINSON DG, SCHOOLER NR, PATRICIA M, et al. Outcomes during and after early intervention services for first-episode psychosis: results over 5 years from the RAISE-ETP Site-Randomized Trial [J]. Schizophr Bull, 2022, 48(5): 1021.
- [4] HUANG Y, WANG Y, WANG H, et al. Prevalence of mental disorders in China: a cross-sectional epidemiological study [J]. Lancet Psychiatry, 2019, 6(3): 211.

(下转第 252 页)

身二维图像,需要在二维图像的基础上结合 SWE 及 Smart 3D SMI,才能更准确地作出诊断。

综上所述,SWE 联合 Smart 3D SMI 提高了乳腺良恶性结节诊断的敏感度、特异度和准确率,且与病理结果检查一致性较好,为临床医生对乳腺癌的检出、诊断与治疗提供了重要的参考价值。

#### [ 参 考 文 献 ]

- [1] 胡高杰,刘艳龙,王晓磊,等. 常规超声联合剪切波弹性成像对乳腺癌诊断价值的比较研究[J]. 内蒙古医科大学学报, 2019,41(5):516.
- [2] 丰波,黄巧燕,罗晴霞,等. 超声弹性成像比值法在乳腺非肿块型病变良恶性鉴别诊断中的应用研究[J]. 中国超声医学杂志,2020,36(6):499.
- [3] 朱照,郝霁萍,姜珏,等. 剪切波弹性成像鉴别乳腺肿块性质的价值[J]. 中华实用诊断与治疗杂志,2020,34(5):76.
- [4] 李阳,郭婕,苏蕾,等. 超微血管三维立体超声成像在甲状腺良恶性结节鉴别诊断中的应用价值[J]. 蚌埠医学院学报, 2020,45(4):507.
- [5] 王虹,刘佩芳,邵真真,等. 二维彩超联合 SWE 在乳腺疾病诊断中的应用价值[J]. 国际生物医学工程杂志,2015,38(2):107.
- [6] 陈欣,罗葆明,管小凤,等. 超微血管成像与超声造影微血管成像在乳腺病变诊断中的对比研究[J]. 中华超声影像学杂志,2016,25(7):608.
- [7] 孟晓贺,祁艳征. 实时剪切波弹性成像在乳腺原位癌诊断中的应用价值[J]. 河南医学研究,2021,30(19):3602.
- [8] 吴文瑛,王晓岩,赵丽,等. 超声弹性成像、X 线钼靶与超声引导下穿刺活检在 BI-RADS4 类乳腺肿块鉴别诊断中的价值评估[J]. 中国普通外科杂志,2019,28(3):377.

- [9] 郑燕,董凤林,范晴敏. 超声弹性成像在 BI-RADS- 4A 类乳腺肿块良恶性诊断中的应用[J]. 中国超声医学杂志,2017,33(3):206.
- [10] 侯迎迎,都晓英,苏蕾,等. 剪切波弹性成像在定量评估慢性肾脏病中的应用价值[J]. 中国超声医学杂志,2019,35(3):250.
- [11] 隋洋,孙医学,李阳,等. ACR TI-RADS 危险分级结合多模态超声影像技术对甲状腺良恶性病变的诊断价值[J]. 蚌埠医学院学报,2021,46(8):1099.
- [12] 郝云霞,崔立刚,孙洋. 剪切波弹性成像技术检测正常人髌腱弹性特征的初步研究[J]. 中国超声医学杂志,2019,35(1):69.
- [13] 王兵,隋洋. 超微血管三维立体成像评估甲状腺结节血流的临床应用价值[J]. 蚌埠医学院学报,2021,46(7):930.
- [14] 冉清. 超声剪切波弹性成像联合超微血管成像技术在乳腺肿瘤性质评估中的价值[J]. 河南医学研究,2021,30(35):6657.
- [15] WANG M, FENG HL, LIU YQ, *et al.* Angiogenesis research in mouse mammary cancer based on contrast-enhanced ultrasonography: exploratory study [J]. Acad Radiol, 2018, 25(7):889.
- [16] 靳鹏,李阳. 超声“萤火虫”成像技术联合超微血管成像技术在鉴别诊断乳腺良恶性结节中的应用价值[J]. 蚌埠医学院学报,2021,46(6):799.
- [17] GITTO S, MESSINA C, CHIANCA V, *et al.* Superb microvascular imaging (SMI) in the evaluation of musculoskeletal disorders: a systematic review [J]. Radiol Med, 2020, 125(5):481.
- [18] 贾莉,朱文龙,王聪. 超微血管三维立体成像对乳腺癌的诊断价值[J]. 大连医科大学学报,2020,42(4):348.

( 本文编辑 刘梦楠 )

( 上接第 248 页 )

- [5] BAXTER AJ, CHARLSON FJ, CHENG HG, *et al.* Prevalence of mental, neurological, and substance use disorders in China and India: a systematic analysis [J]. Lancet Psychiatry, 2016, 3(9):832.
- [6] 陈寿林,龚坚,甄茂全. 小剂量利培酮治疗首发精神分裂症的疗效及安全性分析[J]. 中国卫生检验杂志,2022,32(3):331.
- [7] 罗骞,占海燕,廖丹. 利培酮药物不良反应/事件 277 例临床特点分析[J]. 药品评价,2022,19(11):692.
- [8] ALLADI CG, MOHAN A, SHEWADE DG, *et al.* Risperidone-induced adverse drug reactions and role of DRD2 and 5HT2C genetic polymorphisms in patients with schizophrenia [J]. J Pharmaol Pharmacother, 2017, 8(1):28.
- [9] 赵明坤,刘叶红,张平,等. 利培酮对精神分裂症患者血脂和甲状腺激素的影响[J]. 中国临床药理学杂志,2015,31(187):342.
- [10] 张嘉萱,邓顺顺,邱玛丽,等. 利培酮单药或联合用药治疗后甲状腺激素水平的变化[J]. 中国临床药理学与治疗学, 2020,25(10):1145.
- [11] VEDAL TSJ, STEEN NE, BIRKELAND KI, *et al.* Free thyroxine

and thyroid-stimulating hormone in severe mental disorders: a naturalistic study with focus on antipsychotic medication [J]. J Psychiatr Res, 2018, 106:74.

- [12] 何秀玲,谭金华,宋天云,等. HPLC-MS/MS 法同时测定人血浆中利培酮和帕利哌酮的浓度[J]. 中南药学,2021,19(6):1161.
- [13] 寇泽刚. 阿立哌唑、喹硫平和利培酮对精神分裂症患者甲状腺素水平的影响[J]. 蚌埠医学院学报,2015,40(9):1184.
- [14] 李宝琴,秦青,赵景,等. 利培酮对精神分裂症患者甲状腺激素、细胞间黏附因子-1 的影响[J]. 哈尔滨医科大学学报, 2013,47(3):250.
- [15] 吴会清,杨梅,盛利. 利培酮对精神分裂症患者血糖、血脂代谢指标及甲状腺激素水平的影响[J]. 河北医药,2017,39(20):3068.
- [16] 沈家民. 利培酮与阿立哌唑对精神分裂症患者甲功五项的影响比较[J]. 当代医学,2019,25(25):88.
- [17] 李红丽,王高华,王晓萍,等. 利培酮对女性精神分裂症患者血清催乳素和雌二醇的影响[J]. 武汉大学学报(医学版), 2008,29(6):807.

( 本文编辑 刘璐 )