

UPLC-MS/MS法对比不同血药浓度下氯氮平、 氯丙嗪与利培酮对精神分裂症患者 肾功能的影响

曹超¹, 刘佩友², 周晓萌^{1*}

¹十堰市中医医院药剂科, 湖北 十堰

²十堰市中医医院精神卫生中心, 湖北 十堰

收稿日期: 2026年2月23日; 录用日期: 2026年3月17日; 发布日期: 2026年3月25日

摘要

目的: 探讨氯氮平、氯丙嗪及利培酮三种常用抗精神病药物在不同血药浓度下对精神分裂症患者肾功能的影响, 明确兼具疗效与肾脏安全性的血药浓度区间, 为临床个体化用药提供科学依据。方法: 采用前瞻性病例对照研究设计, 选取2024年11月至2025年11月十堰市中医医院住院的18~65岁精神分裂症患者180例, 按用药类型分为氯氮平组、氯丙嗪组、利培酮组, 每组60例, 再根据血药浓度分为低、中、高浓度亚组(各20例)。采用超高效液相色谱-串联质谱(UPLC-MS/MS)法测定患者血药浓度, 全自动生化分析仪检测肾功能指标(血清肌酐、尿素氮)。运用SPSS23.0软件进行统计学分析, 计量资料以均数 ± 标准差($\bar{x} \pm s$)表示, 组间比较采用t检验, 计数资料采用 χ^2 检验, 以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。结果: 氯氮平组和氯丙嗪组高浓度亚组的血清肌酐、尿素氮水平显著高于中、低浓度亚组($P < 0.05$); 利培酮组各浓度亚组肾功能指标差异无统计学意义($P > 0.05$)。相同血药浓度区间下, 氯丙嗪组肾功能指标升高幅度最大, 氯氮平组次之, 利培酮组最小。结论: 氯氮平与氯丙嗪对精神分裂症患者肾功能的影响具有血药浓度依赖性, 高浓度时肾脏损害风险增加; 利培酮对肾功能影响较小且无明显浓度依赖性。临床需结合UPLC-MS/MS监测的血药浓度调整给药方案, 氯氮平与氯丙嗪宜控制在中低浓度区间, 以平衡疗效与肾脏安全性。

关键词

精神分裂症, 抗精神病药, 血药浓度, 肾功能, UPLC-MS/MS, 个体化用药

*通讯作者。

Comparison of the Effects of Clozapine, Chlorpromazine, and Risperidone on Renal Function in Schizophrenia Patients at Different Plasma Drug Concentrations Using UPLC-MS/MS Method

Chao Cao¹, Peiyu Liu², Xiaomeng Zhou^{1*}

¹Pharmacy Department of Shiyan Hospital of Traditional Chinese Medicine, Shiyan Hubei

²The Prevention and Health Preservation Center of Shiyan Hospital of Traditional Chinese Medicine, Shiyan Hubei

Received: February 23, 2026; accepted: March 17, 2026; published: March 25, 2026

Abstract

Objective: To investigate the effects of three commonly used antipsychotic drugs, clozapine, chlorpromazine, and risperidone, on renal function in patients with schizophrenia at different plasma drug concentrations, and to identify the plasma concentration range that combines efficacy and renal safety, providing a scientific basis for individualized clinical medication. **Methods:** A prospective case-control study design was adopted. A total of 180 patients aged 18 to 65 years with schizophrenia admitted to Shiyan Traditional Chinese Medicine Hospital from November 2024 to November 2025 were selected and divided into clozapine, chlorpromazine, and risperidone groups, with 60 patients in each group. These groups were further divided into low, medium, and high concentration subgroups (20 patients in each subgroup) based on plasma drug concentrations. Ultra-performance liquid chromatography-tandem mass spectrometry (UPLC-MS/MS) was used to measure plasma drug concentrations in patients, and an automatic biochemical analyzer was used to detect renal function indicators (serum creatinine and blood urea nitrogen). Statistical analysis was performed using SPSS 23.0 software. Measurement data were expressed as mean \pm standard deviation ($\bar{x} \pm s$), and t-tests were used for inter-group comparisons. Count data were analyzed using χ^2 tests, with $P < 0.05$ indicating statistical significance. **Results:** The serum creatinine and blood urea nitrogen levels in the high concentration subgroups of the clozapine and chlorpromazine groups were significantly higher than those in the medium and low concentration subgroups ($P < 0.05$); there were no significant differences in renal function indicators among the risperidone subgroups at different concentrations ($P > 0.05$). Within the same plasma drug concentration range, the increase in renal function indicators was greatest in the chlorpromazine group, followed by the clozapine group, and the smallest in the risperidone group. **Conclusion:** The effects of clozapine and chlorpromazine on renal function in patients with schizophrenia are plasma drug concentration-dependent, with an increased risk of renal damage at high concentrations; risperidone has a smaller impact on renal function and no significant concentration dependence. Clinically, it is necessary to adjust the medication regimen based on plasma drug concentrations monitored by UPLC-MS/MS. Clozapine and chlorpromazine should be controlled within the medium and low concentration ranges to balance efficacy and renal safety.

Keywords

Schizophrenia, Antipsychotic Drugs, Plasma Drug Concentration, Renal Function, UPLC-MS/MS, Personalized Medication

Copyright © 2026 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

1. 引言

精神分裂症是一种严重的慢性精神疾病,其治疗主要依赖抗精神病药物[1]。第一代抗精神病药物(FGA)氯丙嗪与第二代抗精神病药物(SGA)氯氮平、利培酮因疗效确切,广泛应用于临床[1]。然而,此类药物多经肾脏代谢,长期或高剂量使用可能引发肾功能损伤,表现为血清肌酐(Cr)、尿素氮(BUN)水平升高,严重影响患者治疗依从性与生活质量[2]-[4]。目前,关于抗精神病药对肾功能的影响研究多聚焦于单一药物,且缺乏血药浓度与肾脏损害的量化关联分析,难以满足临床个体化用药需求[5][6]。超高效液相色谱-串联质谱(UPLC-MS/MS)技术凭借高灵敏度、高特异性及多组分同时检测优势,已成为药物浓度监测的金标准[7][8]。本研究采用UPLC-MS/MS法精准测定氯氮平、氯丙嗪、利培酮的血药浓度,结合肾功能指标监测,系统对比三种药物在不同浓度区间对肾脏的影响差异,旨在明确安全有效的血药浓度范围,为优化治疗方案、减少肾脏不良反应提供实验依据,同时为精神分裂症患者的个体化用药和肾功能监测提供了重要依据。

2. 材料与方法

2.1. 研究对象

本研究选取2024年11月至2025年11月于十堰市中医医院住院的精神分裂症患者180例,根据纳排标准进行筛选,均符合《精神疾病诊断与统计手册(第五版)》(DSM-5)中精神分裂症诊断标准。

2.1.1. 纳入标准

(1) 符合精神分裂症诊断标准;(2) 患者及家属签署知情同意书;(3) 性别不限,年龄18~65岁;(4) 单一使用氯氮平、氯丙嗪或利培酮治疗,用药时长 ≥ 1 个月。

2.1.2. 排除标准

(1) 合并脑器质性疾病、糖尿病、高血压等可能影响肾功能的躯体疾病;(2) 妊娠期、哺乳期女性;(3) 入组前1周内使用其他抗精神病药、抗抑郁药或抗躁狂药;(4) 近1个月参与其他药物临床试验;(5) 临床资料不全或无法配合完成检测者。

2.2. 分组方法

按治疗药物分为氯氮平组、氯丙嗪组、利培酮组,每组60例。参考临床常用治疗浓度范围及相关研究,结合预实验结果,将每组进一步分为低、中、高浓度亚组,各20例。分组情况见下表1。

2.3. 仪器与试剂

美康MS-S900液相色谱串联质谱仪;TDM Platform色谱柱(4.6 mm \times 150 mm, 5 μ m);抗精神药物及其代谢物浓度监测样本释放剂(液相色谱串联质谱法,批号:20240912);甲醇(Fisher 质谱级);全自动生

化分析仪(日立 7600); 高速冷冻离心机(Eppendorf 5810R); MD200 系列氮吹扫仪。

Table 1. Grouping situation
表 1. 分组情况

浓度分组	氯氮平血药浓度范围(ng/mL)	氯丙嗪血药浓度范围(ng/mL)	利培酮血药浓度范围(ng/mL)
低浓度组	200~300	50~100	0.5~1.0
中浓度组	301~500	101~300	1.1~2.0
高浓度组	>500	>300	>2.0

2.4. 实验方法

2.4.1. 样本采集与前处理

所有受试者空腹抽取 3.0 mL 肘静脉血, 置于无抗凝剂试管中, 6 h 内以 3000 r/min 离心 10 min 分离血清。若暂不检测, 血清样本于 -20℃ 避光保存。取 100 μL 血清样本、校准品或质控品置于 U 型底 96 深孔板中, 加入 100 μL 同位素内标, 再加入 300 μL 样本萃取液, 1800 r/min 涡旋混合 5 min, 4000 r/min 离心 10 min, 取 150 μL 上清液转移至 U 型底 96 微孔板, 待质谱分析。

2.4.2. UPLC-MS/MS 检测条件

- 色谱条件: 流动相 A 为 0.1% 甲酸水溶液, 流动相 B 为甲醇; 梯度洗脱程序: 0~2 min, 30% B; 2~5 min, 30%~80% B; 5~7 min, 80% B; 7~8 min, 80%~30% B; 流速 0.3 mL/min; 柱温 35℃; 进样量 5 μL。
- 质谱条件: 电喷雾电离源(ESI), 正离子模式; 多反应监测(MRM)模式; 离子源温度 350℃; 喷雾电压 4500 V; 碰撞气为氮气, 雾化气与干燥气为氩气。

2.4.3. 肾功能指标检测

采用全自动生化分析仪检测血清肌酐(Cr)、尿素氮(BUN)水平, 检测严格遵循仪器操作说明书及试剂说明书。

2.4.4. 质量控制

设立校准曲线($r \geq 0.995$)、低中高三个浓度质控品(回收率 90%~110%), RSD; 实验设备定期校准, 检测人员经统一培训; 采用盲法分析数据, 避免主观偏倚。

2.5. 统计学方法

采用 SPSS 23.0 软件进行数据分析。计量资料以均数 \pm 标准差($\bar{x} \pm s$)表示, 组内不同浓度亚组比较采用单因素方差分析, 组间两两比较采用 t 检验; 计数资料以率(%)表示, 比较采用 χ^2 检验。P < 0.05 为差异具有统计学意义。

2.6. 伦理审批

本研究经十堰市中医医院伦理委员会批准(伦理批号: 2024KY089), 所有受试者及家属均签署知情同意书, 研究过程严格遵循医学伦理原则, 保护受试者隐私与权益。

3. 结果

3.1. 研究对象一般资料

三组患者在性别、年龄、病程、用药时长等一般资料方面比较, 差异无统计学意义(P > 0.05), 证实

基线较齐, 具有可比性。具体见表 2。

Table 2. General information of the study subjects
表 2. 研究对象一般资料

组别	例数	性别(男/女, 例)	年龄(岁, $\bar{x} \pm s$)	病程(年, $\bar{x} \pm s$)	用药时长(月, $\bar{x} \pm s$)
氯氮平组	60	32/28	38.6 ± 10.2	5.8 ± 3.1	6.5 ± 2.3
氯丙嗪组	60	30/30	39.2 ± 9.8	6.1 ± 2.9	6.8 ± 2.1
利培酮组	60	33/27	37.9 ± 10.5	5.6 ± 3.3	6.3 ± 2.5
F/ χ^2 值	-	0.213	0.356	0.421	0.512
P 值	-	0.890	0.702	0.674	0.601

3.2. 不同血药浓度下三组患者肾功能指标比较

氯氮平组高浓度亚组 Cr、BUN 水平显著高于中、低浓度亚组($P < 0.05$), 中浓度组与低浓度组比较差异无统计学意义($P > 0.05$); 氯丙嗪组高浓度亚组 Cr、BUN 水平显著高于中、低浓度亚组($P < 0.05$), 中浓度组 Cr 水平高于低浓度组($P < 0.05$); 利培酮组各浓度亚组 Cr、BUN 水平比较, 差异无统计学意义($P > 0.05$)。具体见表 3。

Table 3. Comparison of renal function indicators among the three groups of patients at different blood drug concentrations
表 3. 不同血药浓度下三组患者肾功能指标比较

组别	浓度亚组	例数	Cr ($\mu\text{mol/L}$, $\bar{x} \pm s$)	BUN (mmol/L, $\bar{x} \pm s$)
氯氮平组	低浓度	20	78.3 ± 10.5	5.2 ± 1.1
	中浓度	20	81.5 ± 11.2	5.5 ± 1.3
	高浓度	20	95.8 ± 12.6*#	6.8 ± 1.5*#
氯丙嗪组	低浓度	20	80.2 ± 10.8	5.3 ± 1.2
	中浓度	20	88.6 ± 11.5*	5.9 ± 1.4*
	高浓度	20	102.3 ± 13.1*#	7.2 ± 1.6*#
利培酮组	低浓度	20	76.5 ± 10.2	5.1 ± 1.0
	中浓度	20	77.8 ± 10.6	5.3 ± 1.2
	高浓度	20	79.2 ± 11.0	5.4 ± 1.3

注: 与同组低浓度亚组比较, * $P < 0.05$; 与同组中浓度亚组比较, # $P < 0.05$ 。

3.3. 相同血药浓度区间下三组患者肾功能指标比较

中、高浓度区间内, 氯丙嗪组 Cr、BUN 水平显著高于氯氮平组与利培酮组($P < 0.05$); 氯氮平组高浓度区间 Cr、BUN 水平显著高于利培酮组($P < 0.05$); 低浓度区间三组肾功能指标比较差异无统计学意义($P > 0.05$)。具体见表 4。

Table 4. Comparison of renal function indicators among the three groups of patients within the same blood drug concentration range**表 4.** 相同血药浓度区间下三组患者肾功能指标比较

浓度区间	组别	例数	Cr ($\mu\text{mol/L}$, $\bar{x} \pm s$)	BUN (mmol/L , $\bar{x} \pm s$)
低浓度	氯氮平组	20	78.3 \pm 10.5	5.2 \pm 1.1
	氯丙嗪组	20	80.2 \pm 10.8	5.3 \pm 1.2
	利培酮组	20	76.5 \pm 10.2	5.1 \pm 1.0
	F 值	-	0.632	0.451
	P 值	-	0.533	0.638
中浓度	氯氮平组	20	81.5 \pm 11.2	5.5 \pm 1.3
	氯丙嗪组	20	88.6 \pm 11.5*	5.9 \pm 1.4*
	利培酮组	20	77.8 \pm 10.6	5.3 \pm 1.2
	F 值	-	4.892	3.765
	P 值	-	0.010	0.027
高浓度	氯氮平组	20	95.8 \pm 12.6*	6.8 \pm 1.5*
	氯丙嗪组	20	102.3 \pm 13.1*#	7.2 \pm 1.6*#
	利培酮组	20	79.2 \pm 11.0	5.4 \pm 1.3
	F 值	-	18.765	15.321
	P 值	-	0.000	0.000

注：与利培酮组比较，* $P < 0.05$ ；与氯氮平组比较，# $P < 0.05$ 。

4. 讨论

精神分裂症患者需长期接受抗精神病药物治疗，而药物相关的肾功能损害已成为临床关注的重要问题[9][10]。本研究聚焦氯氮平、氯丙嗪、利培酮三种临床常用药物，通过 UPLC-MS/MS 法精准量化血药浓度，系统分析其与肾功能指标的关联，为临床安全用药提供了关键数据支撑。

氯氮平作为治疗难治性精神分裂症的重要药物，其肾脏毒性机制可能与抑制肾脏代谢酶活性、减少肌酐清除有关[11]。本研究发现，氯氮平高浓度组(>500 ng/mL)患者 Cr、BUN 水平显著升高，而中低浓度组(200~500 ng/mL)肾功能指标无明显异常，提示氯氮平对肾功能的影响具有浓度依赖性，临床需将血药浓度控制在 500 ng/mL 以下，以降低肾脏损害风险。这与既往研究中“氯氮平长期使用需监测肌酐水平”的结论一致[12]，但本研究进一步明确了安全浓度阈值，更具临床指导价值。

氯丙嗪作为第一代抗精神病药物，其对肝肾功能的影响已得到证实[13]。本研究显示，氯丙嗪中浓度组(101~300 ng/mL) Cr 水平已显著高于低浓度组，高浓度组(>300 ng/mL)肾功能指标进一步升高，且在相同浓度区间内，氯丙嗪的肾脏影响大于氯氮平，提示氯丙嗪的肾脏毒性更强，临床用药需更加谨慎，建议优先选择中低浓度区间(50~300 ng/mL)，并加强肾功能监测。

利培酮作为第二代抗精神病药物，其对肾功能的影响相对温和。本研究中，利培酮各浓度亚组肾功能指标无显著差异，即使在高浓度(>2.0 ng/mL)下，Cr、BUN 水平仍维持在正常范围，这与“利培酮肾功

能异常率较低”的研究结论相符[14]。该结果表明,利培酮在临床常用浓度范围内对肾脏的安全性更高,适用于肾功能基础较弱或需长期用药的患者。

本研究的创新之处在于:其一,采用 UPLC-MS/MS 技术实现三种药物的精准定量,克服了传统检测方法灵敏度不足、干扰较多的缺陷,且通过配套色谱柱实现异构体基线分离,进一步提升了检测准确性;其二,突破单一药物研究的局限,同时对比三种药物在不同浓度下的肾脏影响,明确了药物间的毒性差异;其三,通过前瞻性设计减少结果偏倚,为血药浓度与肾功能的因果关联提供了更可靠的证据。

本研究存在一定局限性,一是样本量相对有限,且未将肾功能不全患者纳入研究范畴,后续可扩大样本规模,把特殊人群也涵盖其中以进一步验证结论。二是未探究药物代谢产物对肾功能的作用,未来研究可结合药代动力学分析,从分子层面深入揭示药物肾脏毒性的形成机制,为临床用药安全提供更全面依据。

5. 结论

氯氮平与氯丙嗪对精神分裂症患者肾功能的影响具有血药浓度依赖性,高浓度时肾脏损害风险显著增加,而利培酮对肾功能的影响较小且无明显浓度依赖性。临床应用中,建议通过 UPLC-MS/MS 法监测血药浓度,氯氮平控制在 200~500 ng/mL,氯丙嗪控制在 50~300 ng/mL,以平衡疗效与肾脏安全性;对于肾功能基础较差的患者,可优先考虑利培酮治疗。本研究结果为精神分裂症患者的个体化用药提供了科学依据,有助于减少药物不良反应,提高患者生活质量。

基金项目

湖北省十堰市市级引导性项目:UPLC-MS/MS 法测定不同血药浓度时抗精神病药对肾脏功能影响的对比研究(24Y165)。

参考文献

- [1] 第3版《中国精神分裂症防治指南》编写组. 第3版《中国精神分裂症防治指南》计划书[J]. 中华精神科杂志, 2023, 56(5): 331-335.
- [2] 刘崇强, 张华. 氯氮平与氯丙嗪、利培酮三者治疗对精神分裂症患者肾功能的影响比照观察[J]. 中国医药指南, 2020, 18(20): 63-64.
- [3] 董艳松. 氯氮平血药浓度对精神分裂症治疗效果的影响及其与 NLRP6 血清水平的相关性分析[D]: [硕士学位论文]. 新乡: 新乡医学院, 2023.
- [4] 刘国辉, 潘鸿涛. 利培酮与氨磺必利治疗急性期精神分裂症的疗效及对患者血清总胆红素和尿酸水平的影响[J]. 智慧健康, 2025, 11(28): 147-150.
- [5] Sabé, M., Pallis, K., Solmi, M., Crippa, A., Sentissi, O. and Kaiser, S. (2023) Comparative Effects of 11 Antipsychotics on Weight Gain and Metabolic Function in Patients with Acute Schizophrenia: A Dose-Response Meta-Analysis. *The Journal of Clinical Psychiatry*, **84**, 22r14490. <https://doi.org/10.4088/jcp.22r14490>
- [6] 张欣, 桂敏. 氯氮平、奥氮平与利培酮对精神分裂症患者肾功能的影响对比研究[J]. 吉林医学, 2019, 40(3): 553-554.
- [7] 阮灿军, 果伟, 周淼, 等. HPLC-MS/MS 偶联在线固相萃取技术同时定量测定人血清中 6 个精神科药物浓度[J]. 药物分析杂志, 2018, 38(8): 1393-1404.
- [8] 丰丽蕊, 杨博涵, 王雪芹, 等. UPLC-MS/MS 法测定人血浆中奥氮平、利培酮和帕潘立酮的浓度[J]. 中国药房, 2017, 28(8): 1045-1048.
- [9] 张亚娟. 第二代抗精神病药治疗精神分裂症患者血药浓度与临床疗效的研究进展[J]. 健康之路, 2018, 17(8): 36-37.
- [10] 王笑云, 谭若芸. 慢性肾脏病及并发症诊疗指南建议[C]//中华医院管理学会血液净化中心管理分会. 中华医院管理学会血液净化中心管理分会 2004 年会论文集. 南京: 南京医科大学第一医院, 2004: 36-40.
- [11] 肖鹏, 魏辰, 李燕飞, 等. 氨磺必利联合氯氮平治疗精神分裂症: 剂量优化与疗效评估的个体化治疗研究[J]. 中

国现代医学杂志, 2025, 35(24): 39-46.

- [12] 师亚杰. 阴性症状为主精神分裂症患者的氨磺必利与氯氮平治疗效果[J]. 罕见疾病杂志, 2026, 33(2): 36-38.
- [13] 周振华, 王健, 彭艳娜, 等. 利培酮及认知行为疗法联合治疗精神分裂症患者临床效果研究[J]. 临床研究, 2026, 34(2): 32-35.
- [14] 姚刚, 杨晨晨, 姚海莹, 等. 盐酸氯丙嗪片和利培酮在精神分裂症患者中的疗效对比[J]. 哈尔滨医药, 2025, 45(3): 88-90.