

# TDM 青委会简讯

## Newsletter of TDM-China Youth Committee

第61期

2020年10月

\*\*\*\*\*



### 主要内容

#### 寄语

- ✧ 主编寄语
- ✧ 执行主编寄语

#### 会议预告

- ✧ 关于第九届中国循证药学高峰论坛暨“循证药学与合理用药”培训班的通知

- 关于召开 2020 年中国药学会循证药学专业委员会学术年会的通知

## 资讯快报

- 湖北省药理学会治疗药物监测研究专委会 2020 年委员扩大会议成功召开

## 学术速递

- Polymorphisms in arsenic (+3 oxidation state) methyltransferase (AS3MT) predict the occurrence of hyperleukocytosis and arsenic metabolism in APL patients treated with As<sub>2</sub>O<sub>3</sub>.
- Therapeutic drug monitoring of commonly used anti-infective agents: A nationwide cross-sectional survey of Australian hospital practices.
- 《Therapeutic Drug Monitoring》学术前沿

## 单位风采展示

- 重庆医科大学附属第二医院
- 武汉市精神卫生中心

## 个人风采展示

- 司倩 —— 郑州人民医院
- 单雪峰 —— 重庆医科大学附属第一医院
- 黄鹤归 —— 武汉市第一医院

欢迎投稿

希望《TDM 青委简讯》能成为一个讯息交流的平台，即便在资讯方式多样且非常便捷的今天，我们相信传统媒介依然有其特有的优势！

投稿、批评、建议以及您想表达或沟通时，请电邮至：[tdmyouth@126.com](mailto:tdmyouth@126.com)

TDM青委会

\*\*\*\*\*

## 寄语

### 主编寄语

十月金秋，是一个收获的季节，但我们该以怎样的姿态重新出发？

TDM 青委会主任委员 颜 苗

### 执行主编寄语

我们既需要彩虹般绚丽的向往，又需要山一般坚实沉稳的脚步！加油！

TDM 青委会副主任委员 吴东媛

\*\*\*\*\*

## 会议预告

### 关于第九届中国循证药学高峰论坛暨“循证药学与合理用药”培训班的通知

由四川大学华西第二医院主办，四川药学会承办，中国循证医学中心、四川大学华西药学院、中国药学会循证药专业委员会、INRUD 中国中心组高风险用药人群药物管理组、ISPOR 华西分会、中国药理学会治疗药物监测研究专业委员会、中国循证医学杂志、Journal of Evidence-based Medicine 联合举办的第九届循证药学高峰论坛暨“循证药学与合理用药”培训班定于 **2020 年 11 月 2 日-11 月 5 日**在成都召开。

本论坛将邀请卫生循证医学、循证药学、临床流行病学、卫生决策、卫生经济学等专家进行专题报告；通过培训和学习，使学员们掌握循证药学基本概念、内容，熟悉药物临床研究常见方法及其原理；为普及循证理念与方法、推动循证药学学科建设与发展，搭建循证药学方法学教育与传播平台。

## □ 关于召开 2020 年中国药学会循证药学专业委员会学术年会的通知

20 世纪 90 年代，循证医学理念引入药学领域，催生了循证药学。循证药学运用循证的理念和方法，解决药学各领域的实践和研究方法问题，涉及药物研发、生产、流通、应用、管理及药学教育等领域，已成为开展临床药学工作、提供药学服务、实现合理用药最为推崇的途径，为临床药学实践和医药卫生决策提供可靠的科学依据。

为普及循证药学理念和方法，搭建循证药学教育、实践与传播平台，总结近年来循证药学研究和实践成果，探讨当前我国循证药学学科和循证实践面临的问题、机遇、调整和发展方向，由中国药学会循证药学专业委员会主办，四川大学华西第二医院和四川省药学会承办，中国循证医学中心等单位协办的 2020 年中国药学会循证药学专业委员会学术年会拟定于 **2020 年 11 月 5 日-11 月 7 日** 在四川省成都市召开。会议拟邀请循证药学、循证医学、临床药学等领域专家进行专题报告。

\*\*\*\*\*

## 资讯快报

### □ 湖北省药理学会治疗药物监测研究专委会 2020 年委员扩大会议成功召开

“湖北省药理学会治疗药物监测研究专委会委员扩大会议”于 2020 年 10 月 16 日在黄冈市纽宾凯大酒店四楼蔷薇厅召开，聚集了来自武汉、黄冈等地的药学同仁，共同探讨关于 DRG（Diagnosis related group）付费下药学服务工作转型的难点及痛点，药师所面临的机遇和挑战、药师技能及服务如何与未来的药事服务费接轨等热点问题，引起了大家的共鸣和热烈的讨论。

首先由华中科技大学同济医学院附属同济医院的丁玉峰教授做大会致辞，丁教授强调此次大会以技能培训为主，应加强对青年药师的培养，探讨循证药学服务、基层药学服务等工作的开展，旨在共同学习、交流。来自华中科技大学同济医学院附属同济医院的何正药师对 2020 年 TDM 专委会工作做了总结并汇报 2021 年的工

作计划，主要围绕开展 TDM 的学术交流、基层合理用药的宣传教育以及 TDM 区域性相关课题的研究等，希望 TDM 专委会的工作能得到更多的支持，越办越好，惠及更多的药学同仁。



关于 DRG 付费下药学服务工作的一些思考和建议：

湖北省中西医结合医院的李德秀主任建议重点关注药物议价、带量采购等国家政策，加强自身学习，做到政策来时能从容应对。武汉市第五医院的吴胜林主任结合自身医院的实践，给我们分享经验，运行成本要精算；有效益、有优势的科室要优先发展，使医疗结构更优化；对临床和护理要更精细化的管理，很有借鉴意义。武汉长航总医院的优秀临床药师王能全分享了他丰富的实践经验，主要是临床药师要有专业知识做支撑，在临床中要有参与感和存在感，同时加强自身临床方面的学习。武汉大学人民医院药学部的周本宏主任也发出了同样的呼吁，药师要加强学习，特别是青年药师，要用自己学到的知识发挥作用，发挥自身的价值，要在严峻的大环境下寻找药学的出路，做到化危为机。黄冈市中心医院药剂科名誉主任王树平主任强调了如下两点：一是临床合理用药很重要，要引起重视；二是药学科室要向职能科室转变，这样才能有话语权，让药学发展的更好。

丁玉峰主任在会议总结中呼吁药师要密切关注国家关于药学政策的导向，增强新政策的学习，加强自身专业知识的学习，用专业技能武装自己，才能更有底气，特别是临床药师，只有自身的能力得到了临床的认可，才能更好的服务于临床，体现药师的价值。

\*\*\*\*\*

## 学术速递

### 推荐文章一

**Polymorphisms in arsenic (+3 oxidation state) methyltransferase (AS3MT) predict the occurrence of hyperleukocytosis and arsenic metabolism in APL patients treated with As<sub>2</sub>O<sub>3</sub>. *Arch Toxicol*, 94, 1203–1213 (2020). DOI:[10.1007/s00204-020-02686-6](https://doi.org/10.1007/s00204-020-02686-6)**

Wen-Sheng Liu, Xin-Yu Wang, Jing Lu, Ying-Mei Zhang, Xiang-Mei Ye, Jin-Mei Li, Qi-Lei Zhao, Zhi-Qiang Wu, Jin Zhou, Xin Hai

**Key words:** Acute promyelocytic leukemia; Arsenic trioxide; Hyperleukocytosis; AS3MT polymorphisms; Arsenic methylation metabolism.

**文章链接:** <https://doi.org/10.1007/s00204-020-02686-6>

**推荐理由:** 亚砷酸是急性早幼粒细胞白血病(APL)的一线治疗药物之一。亚砷酸及其代谢物的血药浓度与治疗效果、毒副作用相关,将其纳入TDM对APL患者的临床治疗具有重要意义。近年来,关于亚砷酸的代谢及砷甲基转移酶(AS3MT)基因多态性研究越来越受到重视。高白细胞血症是在亚砷酸治疗APL过程中发生的一种并发症,其严重影响了患者的早期生存率及生活质量,但发病机制及预测指标尚不明确。本文拟阐明高白细胞血症发生的原因及预测指标,对54例(高白组:26例;非高白组:28例)接受亚砷酸单药治疗的初发APL患者的血浆中各砷代谢产物的分布情况和AS3MT 14215(rs3740390)、14458(rs11191439)、27215(rs11191446)、35991(rs10748835)基因多态性进行了检测。采用高效液相色谱-氢化物发生-原子荧光光谱法(HPLC-HG-AFS)测定血浆中砷的代谢物浓度;采用无机砷(iAs)、一甲基砷酸(MMA)、二甲基砷酸(DMA)的百分比、一级甲基化指数(PMI, MMA/iAs)和二级甲基化指数(SMI, DMA/MMA)这5个指标来评价血浆中砷的甲基化代谢能力。

研究发现,在亚砷酸单剂治疗过程中,发生高白细胞血症的APL患者血浆中的iAs%高于未产生高白细胞血症的患者,而MMA%和PMI低于未产生高白细胞血症的患者;同时,携带AS3MT 14215(rs3740390)CC基因型的APL患者较CT+TT型携带者有更高的高白细胞血症发生率和白细胞计数,以及更高的iAs%,更低的PMI。因此,As3MT基因型14215(rs3740390)可作为预测亚砷酸治疗后APL过程中高白细

胞血症发生的预测指标。

(哈尔滨医科大学附属第一医院/赵琪蕾)

## 推荐文章二

**Therapeutic drug monitoring of commonly used anti-infective agents: A nationwide cross-sectional survey of Australian hospital practices. *INT J ANTIMICROB AG.* 2020; doi: 10.1016/j.ijantimicag.2020.106180**

常用抗感染药物的治疗药物监测：澳大利亚医院的全国横断面调查

Sahand Imani, Jan-Willem Alffenaar, Menino O. Cotta, et al.

**Key Words:** Therapeutic drug monitoring; Clinical practice; Questionnaire; Vancomycin; Gentamicin; Voriconazole.

文章链接: <https://doi.org/10.1016/j.ijantimicag.2020.106180>

**推荐理由:** 根据最佳指导原则进行治疗药物监测 (TDM) 能够改善抗感染治疗并直接获益于临床结果。本文通过一项 2019 年 8 月至 9 月开展的全国范围的横断面调查, 评估了澳大利亚医院 TDM 的实践情况和抗感染药物的临床决策情况。该问卷调查包括关于抗感染药物 TDM 的多选题以及针对万古霉素、庆大霉素和伏立康唑的临床案例题。该调查最终收集了来自澳大利亚所有州和地区的 85 家医疗机构的回复。调查发现 26% 的医院没有任何关于抗感染药物 TDM 的指导、取样和结果解释的指南。入院团队主要负责 TDM 的指导 (85%) 和结果的解释 (76%)。只有 51% 的医院使用了剂量预测软件 (DPS), 主要集中在转诊医院 (69%) 和儿童医院 (100%) 中 ( $P = 0.04$ )。当无法通过实验室得出的最小抑菌浓度 (MIC) 指导临床给药时, 77% 的医院都选用替代目标 MIC, 其中 11% 的医院是基于临床最严重感染的情况选择替代目标 MIC。临床 TDM 各方面均与现行指南相一致的比例为: 万古霉素 0%, 庆大霉素 4%, 伏立康唑 35%。此外, 目前澳大利亚已开展 TDM 的抗感染药物, 其 TDM 实践情况存在显著的机构间差异。

(南京医科大学附属儿童医院药学部药学研究中心/夏颖)

## 《Therapeutic Drug Monitoring》学术前沿

《Therapeutic Drug Monitoring》杂志在 2020 年 10 月第 42 卷第 5 期的内容速递,

供国内从事 TDM 相关研究的工作人员了解相关进展。

**Case Report - Neurotoxicity Despite a Renal Function Adjusted Cefepime Regimen: A Case Study.** *Therapeutic Drug Monitoring.* 2020, 42(5): 655-657

**根据肾功能调整头孢吡肟的治疗方案仍存在神经毒性：案例研究**

头孢吡肟是第四代头孢菌素，与其他头孢菌素相比，低浓度下头孢吡肟的神经毒性经常被报道，特别是在肾功能不全的患者中。该案例报道了一例 83 岁的男性患者，因肺炎克雷伯氏菌感染引起骨和关节感染而接受头孢吡肟治疗，合并症包括高血压、2 型糖尿病和糖尿病相关的慢性肾脏疾病（肾小球滤过率 GFR 为 21mL/min/1.73m<sup>2</sup>）。根据法国 GPR 指南中关于严重感染的建议以及患者的肾功能改变，头孢吡肟的初始剂量为 1g，每天 2 次。15 天后，患者出现临床脑病，根据 Naranjo 量表评估神经毒性与头孢吡肟的因果关系是确定的（评分为 11）。停止治疗并在停药 24 小时后采集血样测得药物浓度为 57.8 mg/L。既往研究报道，头孢吡肟的谷浓度  $\geq 38.1$  mg/L 可导致神经系统副作用。随后该患者再次使用降低剂量的头孢吡肟并多次监测其浓度。最终该患者的给药方案为 150 mg/24 h，神经恢复正常并完成了治疗。作者认为，剂量调整建议是以中位患者为基础，可能不适用于其他的患者，对出现肾功能改变的患者进行  $\beta$ -内酰胺类药物进行治疗时，应进行治疗药物监测。

**Review - 5-Fluorouracil Response Prediction and Blood Level-Guided Therapy in Oncology: Existing Evidence Fundamentally Supports Instigation.** *Therapeutic Drug Monitoring.* 2020, 42(5): 660-664

**5-氟尿嘧啶反应预测和血液学指导的抗肿瘤治疗：现有证据从根本上支持**

5-氟尿嘧啶（5-FU）是一种化疗药物，主要用于新辅助、辅助和转移情况下的结直肠癌、乳腺癌和头颈部癌症。传统的 5-FU 剂量归一化使用的是体表面积，但其药代动力学（PK）参数的个体间变异性高达 100 倍，超过 50% 患者的血浆 5-FU 浓度超出了目标范围，因此有必要进行 5-FU 治疗药物监测（TDM）以在保持疗效的同时将毒性降至最低。已经建立了 5-FU 的 PK 参数与疗效/毒性之间的关系，浓度-时间曲线下面积（AUC）是与 5-FU 疗效/毒性最相关的 PK 参数，最佳治疗窗口为 AUC<sub>0-8h</sub>: 20–25 mg·h/L。多项研究表明通过 PK 引导的剂量管理可以增强 5-FU 的反应并降低毒性。目前，还没有普遍应用的先验检验来预测 5-FU 的反应并识别毒性风险增加的个体。以下两步策略：预测反应/毒性和后续剂量的 TDM 似乎是可信的。二氢嘧啶脱氢酶（DPD）是 5-FU 代谢过程中的起始酶和限速酶。DPD 基因

具有多态性，因此 DPD 酶活性在个体间表现出很大的差异，但 DPD 缺乏并不是导致 5-FU 浓度变化的唯一因素。DPD 还能将尿嘧啶(U)代谢成 5,6-二氢尿嘧啶(UH2)。UH2/U 比值是 DPD 活性的指标，是 5-FU 反应和毒性的可靠生物标志物。尽管临床上对 5-FU 的反应/毒性预测和血药浓度指导治疗的广泛应用越来越感兴趣，但仍未得到满足。综合考虑，现有证据是令人信服的，并从根本上普遍支持 5-FU 反应/毒性预测和 TDM。

### Original Article-原创研究

1. Measuring Intracellular Concentrations of Calcineurin Inhibitors: Expert Consensus from the International Association of Therapeutic Drug Monitoring and Clinical Toxicology Expert Panel. *Therapeutic Drug Monitoring*. 2020, 42(5): 665-670

测量细胞内钙调神经磷酸酶抑制剂的浓度：来自国际治疗药物监测和临床毒理学专家小组的专家共识

对他克莫司 (TAC) 和环孢素 A 这两种钙调神经磷酸酶抑制剂 (CNI) 的治疗药物监测(TDM)改善了实体器官移植患者的治疗。TDM 降低了急性排斥反应(AR) 的发生率和与治疗相关的毒性。但尽管血液中 CNI 浓度在治疗范围内，AR 和毒性仍然发生在接受移植的患者中。因此更智能的 TDM 方法是有必要的。由于 CNI 在 T 淋巴细胞内发挥作用，细胞内 CNI 浓度可能与药物疗效有更直接的关系，并且与标准的全血 TDM 相比，在肝移植受者中具有更好的应用前景。然而，细胞内 CNI 浓度与全血浓度的相关性很弱，测量细胞内 CNIs 浓度在分析前和分析阶段都存在缺陷，标准化在这一领域似乎是必不可少的。到目前为止，还没有关于细胞内 CNI 浓度的 TDM 的指南。因此在国际 TDM 和临床毒理学协会及其免疫抑制药物委员会的支持下，该领域的一组主要研究人员分享了经验，并提出了测量细胞内 CNI 浓度的分析前和分析建议。主要为 6 个主题：采样、细胞分离、样品纯化、细胞计数、储存和样品处理。但目前这一方法仍然具有挑战性，需要具有足够灵敏度的串联质谱检测和充分验证的液相色谱方法。

2. Redefining Therapeutic Drug Monitoring of Tacrolimus in Patients Undergoing Liver Transplantation: A Target Trough Concentration of 4–7 ng/mL During the First Month After Liver Transplantation is Safe and Improves Graft and Renal Function. *Therapeutic Drug Monitoring*. 2020, 42(5): 671-678

肝移植患者中他克莫司治疗药物监测的重新定义：肝移植后第一个月 4-7 ng/mL 的目标浓度是安全的，可改善移植物和肾功能

目前，肝移植 (LT) 后推荐的他克莫司 (TAC) 谷浓度 ( $C_{\min}$ ) 为 6-10 ng/mL (联合三重免疫抑制治疗时)。然而很少有研究达到这一范围的下限，特别是达到 7 ng/mL。本研究评估了肝移植后靶向 TAC 的  $C_{\min}$  为 4-7 ng/mL 的疗效。作者收集了 2002-2017 年间 904 例肝移植患者的临床资料，并将 TAC 的  $C_{\min}$  分为 4~7 ng/mL、7~10 ng/mL 和 >10 ng/mL 的低、中、高暴露组。此外还进行了倾向性得分匹配以减少异质性和群体偏倚。结果表明 1 个月和 3 个月时，低暴露组与其他两组相比，移植物存活率 ( $P=0.75$ ) 和患者存活率 ( $P=0.77$ ) 相似，且丙氨酸氨基转移酶 ( $P<0.001$ )、胆红素 ( $P<0.001$ )、国际标准化比率 ( $P<0.046$ ) 和肌酐 ( $P<0.001$ ) 水平较低。倾向评分匹配后，低暴露组在 3 个月时胆红素 ( $P=0.001$ ) 和肌酐 ( $P=0.001$ ) 水平仍有改善，移植物存活率 ( $P=0.86$ ) 和患者存活率 ( $P=0.99$ ) 仍相似。因此作者认为 4~7 ng/mL 的 TAC 谷浓度是安全的，能改善移植物和肾功能，但这一发现需要进一步在前瞻性随机试验中证实。

### 3. Chronopharmacokinetics and Food Effects of Single-Dose LCP-Tacrolimus in Healthy Volunteers. *Therapeutic Drug Monitoring*. 2020, 42(5): 679-685

#### 单剂量 LCP-他克莫司在健康志愿者体内的时辰药代动力学和食物效应

他克莫司的改良释放制剂 (LCPT) 已在美国获得许可并用于预防肾移植患者的器官排斥反应。由于他克莫司的治疗窗口狭窄，昼夜节律模式对 LCPT 药物暴露影响，包括食物和时辰药理学效应需要被阐明以优化剂量。该研究在健康志愿者中进行了两项随机交叉 1 期试验。第一项评估早或晚 2 mg LCPT 对药代动力学曲线的影响；第二项评估食物对 5 mg LCPT 药代动力学曲线的影响。在这两个试验中，参与者在服用单一剂量的 LCPT 后 144 小时抽取血液样本。结果显示，晨或晚给药的两组中，峰浓度、药时曲线下面积 (AUC)、达峰时间、总清除率、和终末半衰期没有显著差异。而清晨高热量饮食后， $AUC_{0-24}$  降低了 54% ( $P<0.0001$ )，峰浓度降低了 22% ( $P=0.0006$ )，但禁食状态和进食状态的终末半衰期没有差异 ( $P=0.16$ )，这表明这些差异是因为生物利用度的改变，而不是清除率的改变。因此对于 LCPT，没有观察到时辰药理学效应，而食物可显著降低 24 小时暴露和峰浓度。在确定接受 LCPT 的患者的最佳剂量时需要考虑这些影响。

4. Establishment of a Liquid Chromatography-Tandem Mass Spectrometry Method for the Determination of Immunosuppressant Levels in the Peripheral Blood Mononuclear Cells of Chinese Renal Transplant Recipients. *Therapeutic Drug Monitoring*. 2020, 42(5): 686-694

#### 中国肾移植受者外周血单核细胞中免疫抑制剂水平的液相色谱-串联质谱测定方法建立

监测外周血单核细胞 (PBMC) 中霉酚酸 (MPA)、环孢素 A (CsA) 和他克莫司 (TAC) 等免疫抑制剂水平对器官移植患者的个体化治疗具有重要意义。该研究建立了一种液相色谱-串联质谱分析技术, 可同时测定同种异体肾移植受者 PBMC 中的免疫抑制剂的浓度, 并评估了其药代动力学。作者纳入了 27 例接受了三重免疫抑制方案的中国肾移植患者, 在治疗 2 周后, 分别于 0、0.5、1、1.5、2、4、6、8、10、12 个时间点采集 4ml 血样, 采用 Ficoll-Paque Plus 溶液将 PBMC 分离并测定细胞数, 采用乙腈沉淀蛋白, 色谱柱为 Agilent Eclipse XDB-C18 柱, 流动相为甲醇-水 (含 2 mM 甲酸铵), 流速为 0.3 mL/min-1。MPA、CsA 和 TAC 的线性范围分别为 0.098~39.2 ng/ml-1、0.255~102 ng/ml-1 和 0.028~11.2 ng/ml-1。它们的提取效率为 70.4%~93.2%, 基质效应为 72.7%~96.5%, 平均相对回收率为 90.1%~112.4%。日间和日内变异系数<15%。PBMCs 中 MPA 的 AUC<sub>0-12</sub> 与血浆中的 AUC<sub>0-12</sub> 有很好的相关性。PBMC 中 MPA、CsA 和 TAC 浓度在给药间隔内可能更加稳定。MPA、CsA 和 TAC 的药代动力学表现出相当大的个体差异, 对免疫抑制剂的细胞内监测可能有助于肾移植受者的个体化治疗。

5. Salting Out-Assisted Liquid-Liquid Extraction for Liquid Chromatography-Tandem Mass Spectrometry Measurement of Tacrolimus, Sirolimus, Everolimus, and Cyclosporine a in Whole Blood. *Therapeutic Drug Monitoring*. 2020, 42(5):695-701

#### 盐析辅助的液-液萃取液相色谱-串联质谱法测定全血中他克莫司、西罗莫司、依维莫司和环孢素 a 浓度

免疫抑制剂他克莫司, 西罗莫司, 依维莫司和环孢素 A 的治疗药物监测可通过液相色谱-串联质谱分析全血样品来有效地进行。通常使用甲醇和硫酸锌 (ZnSO<sub>4</sub>) 进行简单蛋白质沉淀 (PPT) 制备样品。要获得干净的提取物, 必须对样品进行大量稀释, 但这可能会增加该方法的定量限。本研究对盐析辅助的液-液萃取 (SALLE) 作为测量血液中这些药物的新型样品制备方法进行了探索。SALLE 被用来分析处理

过的血液样本,它简单地由 LLE 和与水混溶的溶剂组成,通过添加盐来实现相分离。使用 SALLE 时可以将上层溶剂相的 5  $\mu$ L 萃取物直接进样到反相液相色谱柱中,这在使用标准 LLE 时是不可行的。与 PPT 相比, SALLE 具有更高的萃取效率和更强的离子增敏作用,他克莫司、西罗莫司、依维莫司和环孢素 A 的定量限分别为 0.4、1.4、0.06 和 0.4 ng/mL。之后进行了全方法的验证,包括将结果与另一个实验室的结果进行比较。他克莫司和环孢素 A 的偏差 $\leq$ 10%,而对西罗莫司(偏差-12%)和依维莫司(偏差-18%)偏差的进一步调查表明,这是由所使用校准剂的不同引起的。这是一项首次使用 SALLE 测定全血中他克莫司、西罗莫司、依维莫司和环孢素 A 浓度的报告。SALLE 相对于 PPT 和传统 LLE 的优势将使其成为临床实验室有吸引力的样本制备方法。

## 6. No Apparent Influence of Nonadherence on Tacrolimus Inpatient Variability in Stable Kidney Transplant Recipients. *Therapeutic Drug Monitoring*. 2020, 42(5):702-709

### 不依从性对稳定的肾移植受者他克莫司患者内变异性无明显影响

患者体内他克莫司暴露的高变异性(IPV)与移植排斥和移植物丢失的风险增加有关。有人提出,药物不依从性对 IPV 的影响很大。而这项研究的目的是评估稳定的肾脏移植受者中他克莫司 IPV 与药物不依从性之间的关系。这项研究是在“减少肾脏功能恶化”试验(荷兰试验注册:NTR7256)中进行的,该试验纳入了稳定的肾脏移植受者。不依从性通过电子监测(EM)定量评估,并使用由患者自我报告(免疫抑制剂治疗依从性量表)、医生报告和他克莫司谷浓度( $C_0$ )组成的复合依从性评分(CAS)进行定性评估。他克莫司  $C_0$  中的 IPV 和浓度-时间曲线下面积(AUC)分别在 5 个和 3 个采样时间点进行了评估。收集了 64 例肾移植受者(男性 43 例,女性 21 例;平均年龄 53.6 岁)的数据,平均移植后时间为 5.4 年。根据 EM,他克莫司的平均漏服率为 7% (0.3%-13.4%),每 2 周遗漏一次。根据 CAS,68.9% 的患者被归类为不依从。他克莫司  $C_0$  和 AUC 的平均 IPV 分别为 17.9% (4.4%-65.3%) 和 20.2% (2.5%-51.6%)。不依从性数据呈非参数分布,不依从性得分大多在较低范围内。依从和不依从患者之间的平均 IPV 无显著差异。在 EM、CAS、医生报告和治疗时间范围方面没有差异,但 AUC IPV 低的患者免疫抑制剂治疗依从性评分略高于 AUC IPV 高的患者 ( $P = 0.035$ )。在这个肾移植受者群体中,在每 2 周漏服 1 次他克莫司的情况下,IPV 和不依从性之间没有明显的关系。

7. Evaluation of Assays to Measure Aminoglycosides in Serum: Comparison of Accuracy and Precision Based on External Quality Assessment. *Therapeutic Drug Monitoring*. 2020, 42(5):710-715

**血清氨基糖苷类测定方法的评价：基于室间质量评价的准确度和精密度比较**

氨基糖苷类药物由于其治疗窗窄、毒副作用大，需要进行高度准确的治疗药物监测。不同实验室的治疗药物监测不同，这种差异主要是由于使用了不同的分析技术。本研究旨在比较用于测量血清中庆大霉素、妥布霉素和阿米卡星的免疫测定法的准确度和精密度。用已知浓度的阿米卡星、庆大霉素和妥布霉素加标人血浆样本，并送往世界各地的实验室。计算偏差百分比和变异系数，比较不同抗生素免疫测定法间检测的准确度和精密度。分别分析了 273、534 和 207 个阿米卡星、庆大霉素、妥布霉素的测定结果，满意率分别为 83.9%、86.3%、93.7%，变异系数分别为 1.1%-15.6%、2.9%-25.2% 及 1.8%-27.0%。阿米卡星、庆大霉素和妥布霉素的偏差百分比分别为 -7.5%~6.6%、-20.8%~18.7% 和 -33.2%~41.5%。所有抗生素检测的准确度和精密度均存在显著差异。这项研究表明，在全球不同实验室进行的抗生素检测获得的结果存在高度差异。

8. A Simple and Robust Liquid Chromatography with Tandem Mass Spectrometry Analytical Method for Therapeutic Drug Monitoring of Plasma and Cerebrospinal Fluid Polymyxin B1 and B2. *Therapeutic Drug Monitoring*. 2020, 42(5):716-723

**一种简单、稳定的用于血浆和脑脊液中多粘菌素 B1 和 B2 治疗药物监测的液相色谱串联质谱分析方法**

多粘菌素 B 被用作多重耐药革兰氏阴性细菌感染的最后治疗手段。本研究旨在开发和验证一种简单、稳定的液相色谱串联质谱分析方法，用于血浆和脑脊液 (CSF) 多粘菌素 B1 和 B2 的治疗药物监测。在 Thermo Hypersil GOLD aQ C18 色谱柱上对血浆和 CSF 多粘菌素 B1 和 B2 进行色谱分离，并使用正离子模式的电喷雾电离结合多反应监测进行检测。从 15 名多粘菌素 B 治疗患者中采集用于药代动力学分析的血液和 CSF 样本。校准曲线显示，在血浆和 CSF 中，多粘菌素 B1 和 B2 的线性可接受范围分别为 0.2-10  $\mu\text{g/mL}$  和 0.05-2.5  $\mu\text{g/mL}$ 。经过验证后，根据美国食品药品监督管理局 (FDA) 方法验证指导原则，在临床研究中应用该方法对超过 100 份样品中的多粘菌素 B1 和 B2 进行定量。该研究首次开发并验证了一种简单、稳定的测定人 CSF 中多粘菌素 B1 和 B2 的方法，具有良好的灵敏度和特异性，并成功应

用于中国患者中多粘菌素 B 的药代动力学分析和治疗监测。

**9. Quantification of Serum Sulfamethoxazole and Trimethoprim by Ultra-fast Solid-Phase Extraction–Tandem Mass Spectrometry. *Therapeutic Drug Monitoring*. 2020, 42(5):724-732**

#### 超快速固相萃取-串联质谱法定量测定血清中磺胺甲恶唑和甲氧苄啶

甲氧苄啶 (TMP) 和磺胺甲恶唑 (SMX) 联合用于治疗多种细菌感染。通常使用高效液相色谱法 (HPLC) 或液相色谱串联质谱法监测血清中的 TMP/SMX 浓度。这些方法需要费力的人工提取技术和相对较长的样品分析时间, 这就需要开发一种简单、高通量的方法。本研究建立了一种使用超快速固相萃取 (SPE) -串联质谱测定 TMP/SMX 的简单、高通量方法。用含有同位素标记内标物的乙腈沉淀校准标准品、质控材料和患者样本。涡旋样本, 以 2053 g 离心 5 min, 用水性流动相稀释所得上清液, 并进样至 C18 SPE 萃取柱中。通过正离子模式下的电喷雾离子化以每个样品 < 20 秒的速率进行 MS/MS 分析。使用 5 点线性 1/x 校准曲线计算样品浓度。SMX 和 TMP 的批内精密度变异系数分别为 < 6% 和 < 7%, 批间精密度变异系数均 < 10%。使用 50 份患者和加内标血清样本进行的比较研究显示, 与 HPLC 参考方法相比, 值分别为 0.9890 和 0.9853, y 轴截距值分别为 -1.918 和 -1.357。所有数据点均落在平均值的  $\pm 15\%$  范围内。对于 SMX, 检测限为 0.47 mcg/mL, 在 12-400 mcg/mL 范围内线性关系良好 ( $r^2 = 0.9952$ ); 对于 TMP, 检测限为 0.06 mcg/mL, 在 12-40 mcg/mL 范围内线性关系良好 ( $r^2 = 0.9954$ )。对于这两种药物, 在定量上限的样品后均未观察到显著残留。在检测的 77 种药物和相应代谢物中均未观察到干扰。本研究建立了 TMP/SMX 高通量固相萃取-串联质谱的定量方法。与传统 HPLC 和液相色谱串联质谱法相比, 分析时间 < 20 秒是一个显著的, 且不牺牲分析性能的改进。

**10. Cefotiam Treatment in Children: Evidence of Subtherapeutic Levels. *Therapeutic Drug Monitoring*. 2020, 42(5):733-736**

#### 头孢替安在儿童群体中的应用: 亚治疗水平的证据

头孢替安是第二代头孢菌素, 是一种广谱抗生素, 对革兰氏阴性菌和革兰氏阳性菌均有良好的抗菌作用。尽管细菌耐药性使其临床使用存在问题, 它仍被广泛应用于临床实践。作者假设, 亚治疗浓度的头孢替安可能会导致细菌耐药。因此, 本研究的目的是评估标准的头孢替安给药方案是否会导致儿童的亚治疗性浓度。前瞻性地收集疑似或确诊为社区获得性肺炎的儿童患者的数据, 这些患者正在以标准剂

量方案（40-80 mg/kg，每天 2-3 次）接受头孢替安治疗。在 70%-100% 给药间隔采集血液样本，采用高效液相色谱法测定血浆浓度。在 88 例（年龄： $3.0 \pm 2.8$  岁；体重： $15.4 \pm 8.3$  kg）患者中进行分析。头孢替安的平均浓度为 0.06 mcg/mL（范围： $<0.05-0.79$  mcg/mL）。大多数患者（ $n=72$ ，81.8%）的浓度低于 0.1mcg/mL；只有 2 名患者的浓度高于 0.4 mcg/mL。标准头孢替安给药方案导致儿童血浆浓度极低；如此低的浓度可能导致抗菌素耐药性。因此，建议将儿童头孢替安的剂量增加到 80 mg/kg，每天 4 次（说明书上的最大剂量）。

### 11. Perils of Antithrombotic Transitions: Effect of Oral Factor Xa Inhibitors on the Heparin Antifactor Xa Assay. *Therapeutic Drug Monitoring*. 2020, 42(5):737-743

#### 抗血栓转化的-风险:口服 Xa 因子抑制剂对肝素抗 Xa 因子试验的影响

口服 Xa 因子抑制剂 (OFXais) 可能干扰肝素抗 Xa 因子 (antiXa) 试验。从 OFXai 到静脉注射未分离肝素 (UFH) 期间测定肝素活性的最佳方法尚不清楚。本研究旨在评估从 OFXai 过渡到 UFH 的安全性和有效性。回顾性分析纽约大学朗格尼健康中心在 UFH 启动前 72 小时内接受阿哌沙班或利伐沙班治疗中抗 Xa 水平的 UFH 患者。主要目的是确定前 72 小时 OFXai 暴露对肝素抗 Xa 试验干扰的发生率。次要结果包括过渡到 UFH 的适应症和血栓栓塞和出血事件的发生率。结果显示总计 93 名患者治疗上在抗 Xa 活性水平之前使用 OFXai 进行了回顾。67 例 (72%) 患者存在中度肾损害，定义为肌酐清除率  $<49$  mL/min。从 OFXai 过渡到 UFH 的主要适应症是对手术的预期，37 例 (40%) 患者发生了这种情况。有 3 例重大出血事件和 3 例临床相关的非重大出血事件，未发生血栓栓塞事件。本研究评估了从 OFXais 过渡到 UFH 期间治疗上抗 Xa 水平的患病率和临床结果。卫生保健系统应制定指导方针，协助临床医生监测从 OFXai 过渡到 UFH 患者的抗 Xa 活性。同时，评估患者潜在的血栓栓塞和出血风险也很重要。

### 12. Pharmacokinetic Variability During Long-Term Therapeutic Drug Monitoring of Valproate, Clobazam, and Levetiracetam in Patients With Dravet Syndrome. *Therapeutic Drug Monitoring*. 2020, 42(5):744-753

#### 丙戊酸、氯巴占和左乙拉西坦在德拉韦特综合征患者长期治疗性药物监测中的药代动力学变化

治疗性药物监测 (TDM) 用于抗癫痫药物 (ASMs) 可能有助于个体患者的治疗优化。这项研究包括了患有 Dravet 综合征的患者，因为他们经常需要密切的监测，

因为多药治疗伴有各种 ASMs。目的是使用长期 TDM 来研究这些患者 ASMs 的药代动力学变异性。从挪威国家癫痫中心临床药理学科的 TDM 数据库中收集 Dravet 综合征患者的回顾性数据 (2008-2018 年)。计算 ASMs 的浓度 / (剂量 / 千克) 比值 (C/D) 和 N-去甲基克洛占的浓度 (C/C)。在至少有 3 个测量值的患者中, 计算了组内和组间变异性的 C / D 比值 CV。纳入患者 53 例 (男 30 例/女 23 例), 年龄 2 ~ 50 岁, 平均 16 岁。测定丙戊酸钠 ( $n=417$ )、氯巴占和 n-二甲基氯巴占 ( $n=328$ ) 和左乙拉西坦 ( $n=238$ ) 的总测量值的药代动力学变异性。患者间变异比药物内变异更明显 (变异系数: 丙戊酸钠, 65%: 24%; 左乙拉西坦, 71%: 27%; 氯巴占/n-二甲基氯巴占分别为 47% / 77% 和 35% / 55% ( $P < 0.01$ )。施替吡啶醇 ( $n=16$ ) 使丙戊酸的 C/D 增加 63%, 氯巴占的 C/D 增加 133%, n-二甲基氯巴占/氯巴占的 C/C 增加 104% ( $P < 0.05$ )。较小的年龄也有助于药代动力学的变化。长期 TDM 显示血清浓度随时间的广泛变化; 变异率最低的是左乙拉西坦, 中等的是丙戊酸, 最高的是氯巴占。因此, 可以确定和调整药代动力学的变异性 and 相互作用, 以促进决策, 实现最佳治疗结果。

### 13. Therapeutic Monitoring of Lacosamide in Japanese Patients With Epilepsy: Clinical Response, Tolerability, and Optimal Therapeutic Range. *Therapeutic Drug Monitoring*. 2020, 42(5):754-759

#### 日本癫痫患者的拉考酰胺治疗监测: 临床反应, 耐受性和最佳治疗范围

拉考酰胺是一种通过增强钠通道慢失活的新型抗惊厥药。本研究旨在评估联合抗癫痫药物 (AEDs) 对血清拉考酰胺浓度的影响, 探讨血清拉考酰胺浓度与临床反应及不良反应的关系。对 426 例日本癫痫患者 649 份血清进行分析。比较不同 AED 方案患者的拉考酰胺浓度-剂量比 (CD)。从临床记录中获得癫痫发作频率和不良事件的临床信息。结果显示在未接受酶促 AEDs 治疗的患者中, 拉考酰胺的 CD 比 (均值  $\pm$  SD) 为  $1.84 \pm 0.68$ 。相比之下, 接受苯妥英、卡马西平和苯巴比妥治疗的患者 CD 率分别为  $1.42 \pm 0.66$  (下降 22.8%)、 $1.46 \pm 0.40$  (下降 20.7%) 和  $1.36 \pm 0.38$  (下降 26.1%)。74 例患者 (17.3%) 癫痫发作减少 0.50%。接受和未接受钠通道阻滞剂的患者拉考酰胺的中位浓度分别为 6.6 mcg/mL (26.4 mmol/L) 和 8.4 mcg/mL (33.6 mmol/L)。不良事件报告了 70 名患者 (16.4%) 的发病率, 包括头晕、嗜睡、复视和厌食症。接受钠通道阻滞剂治疗的患者明显高于未接受这些药物治疗的患者 (21.1% vs. 10.3%); 这些患者组的拉考酰胺的中位浓度分别为 5.1 (20.4 mmol/L)

和 7.5 mcg/mL (30 mmol/L)。因此我们得出结论：拉考酰胺治疗药物监测在临床上是有用的，因为它可以让医生评估药物相互作用的程度，并调整单个 AED 方案的剂量。

#### 14. Impact of Age and Genotype on Serum Concentrations of Valproic Acid and Its Hepatotoxic Metabolites in Chinese Pediatric Patients with Epilepsy. *Therapeutic Drug Monitoring*. 2020, 42(5):760-765

##### 我国小儿癫痫患者中年龄和基因型对丙戊酸及其肝毒性代谢物浓度的影响

本研究探讨年龄和 UGT1A6、UGT2B7 的遗传多态性如何影响中国儿童癫痫患者丙戊酸 (VPA) 及其肝毒性代谢物的浓度。采用聚合酶链反应限制性片段长度多态性法或直接测序法, 对 122 例癫痫患儿进行检测 UGT1A6 中 19T > G、541A > G、552A > C 基因分型, UGT2B7 中 161C > T、802C > T 基因分型。采用超高效液相色谱-串联质谱法同时测定 VPA、4-烯-VPA 和 2,4-二烯-VPA 的浓度。结果显示 UGT2B7 802C > T 基因型与 VPA、4-烯-VPA 和 2,4-二烯-VPA 的剂量调整浓度之间存在显著相关性。年龄较小的儿童肝毒性代谢物浓度增加, VPA 水平降低。UGT2B7 802C > T 的等位基因状态对各年龄组的代谢物比值无影响, 但在各年龄组间有显著差异。因此, UGT2B7 802C > T 多态性和年龄是影响剂量调整 VPA 及其代谢物浓度的因素。年龄分组中 4-烯-VPA 和 2,4-二烯-VPA 的代谢物比值没有发现基因型相关的差异。对于 UGT2B7 802C > T 代谢不良的年轻患者, 谨慎用药尤为必要。

#### 15. Association Between the Serum Carnitine Level and Ammonia and Valproic Acid Levels in Patients with Bipolar Disorder. *Therapeutic Drug Monitoring*. 2020, 42(5):766-770

##### 双相情感障碍患者血清肉碱水平与氨、丙戊酸水平的关系

丙戊酸 (VPA) 既是抗癫痫药物, 又是双相情感障碍患者的情绪稳定剂。长期服用 VPA 可导致癫痫患者肉碱缺乏, 进而导致血氨水平升高, 然而对双相情感障碍患者的此类现象论文较少。本研究的目的是探讨与癫痫患者相比, 成年精神病患者 VPA 水平与肉碱、氨水平的关系。共纳入 182 例诊断为双相情感障碍并接受 VPA 治疗的日本成人患者, 平均年龄 (54.3±19.5) 岁, 测定其血清 VPA 水平、肉碱含量和血氨水平。此外, 作者用酶循环法测定了游离肉碱和酰基肉碱的含量。69 例 (38%) 患者游离肉碱水平较低。游离肉碱水平低者与游离肉碱正常者在性别、身高、VPA 剂量、血清 VPA 水平、总肉碱水平、酰基肉碱水平、酰基肉碱/游离肉碱比值等方面均

有显著性差异。单因素和多因素回归分析显示，VPA 剂量、血清 VPA 水平与游离肉碱水平呈显著负相关。血氨水平与 VPA 剂量、血清 VPA 水平、酰肉碱水平呈正相关，与游离肉碱水平无相关性。提示双相情感障碍患者肉碱缺乏与 VPA 剂量和血清 VPA 水平有关，与高氨血症相关的可能性不大。

#### 16. Comparison of Novel Immunoassay With Liquid Chromatography/Tandem Mass Spectrometry (LC-MS/MS) for Therapeutic Drug Monitoring of Clozapine. *Therapeutic Drug Monitoring*. 2020, 42(5):771-777

#### 氯氮平治疗药物监测中新型免疫分析与液相色谱/串联质谱 (LC-MS/MS) 的方法比较

氯氮平是治疗难治性精神分裂症最有效的抗精神病药物。由于需要频繁的静脉采血和缺乏立竿见影的效果，可以用于指导治疗的血清氯氮平浓度并没有被充分利用。作者分别用一种新的免疫分析技术和标准液相色谱/串联质谱 (LC-MS/MS) 方法比较测量的氯氮平浓度。共计 117 份冰冻血清试样 (氯氮平治疗的精神分裂症患者 48 例，未服用氯氮平的精神分裂症患者 24 例，健康对照者 45 例) 用 LC-MS/MS 法测定氯氮平浓度，配对样品进行新型免疫分析 (3 批次)。之后重复检测同样的冷冻试样。在未服用氯氮平的受试者 ( $N=3$ ) 和健康对照组 ( $N=15$ ) 中，LC-MS/MS 方法得到 18 个假阳性结果 (平均  $42.39 \pm 32.06$ ，范围 21~159 ng/mL)，免疫分析方法没有假阳性结果。两种方法测定的氯氮平浓度呈正相关 ( $r = 0.84$ ， $P < 0.0001$ )，免疫法测定的氯氮平浓度高 16% (免疫法： $482.08 \pm 270.88$  ng/mL，LC-MS/MS 法： $414.98 \pm 186.29$  ng/mL， $P = 0.0001$ )。LC-MS/MS 方法中 2 试样的一致性系数 (CCC) 为 0.869，95% 可信区间为 0.690-0.970，而 3 批次免疫分析的一致性较高 (CCC 为 0.99，95% 可信区间为 0.979-0.997)。免疫分析无假阳性，重复性、一致性高，与 LC-MS/MS 有良好的相关性，表明免疫分析可能比 LC-MS/MS 在测定氯氮平浓度方面有更好的性能。

#### 17. Model-Informed Bayesian Estimation Improves the Prediction of Morphine Exposure in Neonates and Infants. *Therapeutic Drug Monitoring*. 2020, 42(5):778-786

#### 基于模型的贝叶斯估计改进了在新生儿和婴儿体内吗啡暴露的预测

疼痛对婴儿具有潜在的长期不良神经发育影响。静脉注射吗啡是术后疼痛控制的常规方法。然而，其在新生儿和婴儿中的剂量-浓度-反应关系尚未得到很好的描述，且未能解释个体患者吗啡清除和响应的较大的、无法解释的变异性。作者的目

的是评估危重、接受标准吗啡治疗的新生儿和婴儿的吗啡药代动力学 (PKs) 和暴露情况, 并比较基于人群的模型贝叶斯技术, 用来控制某些变异性。研究采用来自新生儿重症监护病房 57 名危重新生儿和婴儿的 221 份废弃血液样本, 在前瞻性 PK 研究中评估了 PKs 和吗啡及其活性代谢物的暴露情况。然后, 将基于人群的 PK 模型与贝叶斯自适应控制策略进行比较, 以预测个体随时间的 PK 曲线和吗啡暴露情况。在危重新生儿和婴儿中, 吗啡清除率表现出 40 倍的变异性 (2.2-87.1, 平均 23.7L/h/70 kg)。与观察到的吗啡浓度相比, 基于人口模型的预测的 R<sup>2</sup> 为 0.13, 而基于模型的贝叶斯预测的 R<sup>2</sup> 为 0.61。在危重新生儿和婴儿中, 基于模型的贝叶斯估计比单独使用 PK 模型更能预测吗啡暴露。在吗啡清除过程中也发现了很大的变异性, 需要进一步的研究来阐明使用吗啡浓度和疼痛评分作为反馈的预测协变量和精确给药策略。

**18. Screening for Opioid and Stimulant Exposure In Utero Through Targeted and Untargeted Metabolomics Analysis of Umbilical Cords. *Therapeutic Drug Monitoring*. 2020, 42(5):787-794**

#### 对脐带进行靶向和非靶向代谢组学分析筛查宫内阿片类药物和兴奋剂的暴露

新生儿戒断综合征是由于新生儿突然停止接触宫内某些药物 (主要是阿片类药物) 而产生的一系列体征和症状。在美国, 新生儿戒断综合症的发病率在过去十年中增加了两倍。目前的药物检测基质包括婴儿尿液和胎粪, 但存在诸多限制。由于脐带组织的容易获得, 已成为一种方便的检测样本基质。本研究的目的是使用非靶向代谢组学的方法检查脐带, 以确定检出的药物, 并确认和定量已识别药物的分析方法。采用液相串联质谱法对 21 条脐带进行代谢组学分析, 筛选药物和药物代谢物。利用美国国家标准与技术研究所的数据库对药物进行鉴定, 并利用二次液相串联质谱进行阳性确认和定量分析, 建立了一种分析方法并进行了验证。结果显示: 4 条对可卡因及初级和次要代谢物呈阳性; 1 条对初级代谢物美沙酮呈阳性; 3 条对尼古丁的代谢物可替宁呈阳性; 5 条对乙酰去甲芬太尼呈阳性。本研究是一项前瞻性的方法开发研究, 使用非靶向和靶向的方法来表征脐带基质中稳态药物代谢物的水平。通过对药物种类和浓度的表征, 该方法是胎粪毒理学筛查的可靠补充试验方法。

**19. Oral Fluid to Blood Concentration Ratios of Different Psychoactive Drugs in Samples from Suspected Drugged Drivers. *Therapeutic Drug Monitoring*. 2020, 42(5):795-800**

#### 疑似吸毒司机样本中不同精神活性药物的唾液/血浓度比

唾液与血液中药物浓度的比值 (OF/B) 反映了药物从血液到口腔的转移。本研究评估了精神活性药物的 OF/B, 包括个体间差异; 也比较了部分司机口腔两侧唾液中的药物浓度。使用截取装置从 489 名涉嫌吸毒的司机身上采集全血和唾液样本, 用液相串联质谱测定血液和唾液中相关毒物的浓度。结果显示安非他明、甲基苯丙胺、吗啡、丁丙诺啡、美沙酮、地西洋、N-去甲基地西洋、阿普唑仑、氯硝西洋、奥沙西洋、硝西洋和 THC 的 OF/B 中位数分别为 18.6、13.8、3.8、24.8、3.7、0.026、0.031、0.28、0.16、0.12、0.099 和 4.3, 存在较大的个体间差异。除 THC 和丁丙诺啡两种药物的浓度中位数差异为 32%~34% 外, 其余药物在口腔两侧口中浓度的中位数差异均小于 20%。安非他明和阿片类药物的 OF/B 较高, 反映了药物从血液到唾液的高度转移, 并且在唾液中的检测窗口比在血液中的检测窗口更长。苯二氮卓类药物的 OF/B 比值较低。口腔两侧唾液浓度测定结果表明, 口腔中存在一定的 THC 和丁丙诺啡残留量。个体之间和口腔两侧之间的巨大差异表明, 唾液中的药物浓度并不能准确反映血液中的药物浓度。

(南京医科大学附属儿童医院药学部/

李玲、徐泽月、李贵洲、龙佳奕、郭宏丽、胡雅慧)

\*\*\*\*\*

## 单位风采展示

### 重庆医科大学附属第二医院

重庆医科大学附属第二医院, 前身为始建于 1892 年的重庆“宽仁医院”, 是一所横跨三个世纪的百年老院。经过一百多年的发展, 医院逐步形成了“关怀、专注、创新”的办院理念, 成为集医疗、教学、科研、预防保健为一体的国家三级甲等医院。

医院药学部是集药学服务、药事管理、科研和教学为一体的科室, 由门诊中西药房、病区中心药房、急诊药房、感染药房、宽仁药房、药品库房、临床药学室和静脉配置中心组成。科室现有药学专业技术人员 112 人, 其中主任药师 2 人, 副主任(中)药师 8 人, 主管药师 31 人, 其中博士 6 人, 硕士 30 人, 硕士研究生导师 4 人。科室开展临床和基础药学研究, 近五年科室获国家级课题 4 项、重庆市各项课题 12 项, 近五年发表 SCI 论文 11 篇。

科室现有经过国家临床药师培训的临床药师 10 人, 分布于肿瘤、心内、内分泌、



呼吸、抗感染、抗凝、营养、镇痛等专业。作为国家卫健委和重庆市临床药师培训基地，已开设心血管、抗肿瘤、内分泌、营养、抗感染及通科专业培训。同时开展药师-医师联合门诊、药学查房、会诊、合理用药监控及药学咨询等服务。目前，已全新开设药学专科门诊，覆盖了心血管内科、内分泌科、肿瘤科、抗凝及镇痛等方向。积极开展治疗药物监测工作，通过治疗药物监测和药物基因检测，用药学专业技术助力临床个体化用药。我院自 2018 年已开展监测项目有抗癫痫药物丙戊酸、卡马西平，万古霉素、伏立康唑，他克莫司、环孢素、霉酚酸等。

(重庆医科大学附属第二医院)

## □ 武汉市精神卫生中心

武汉市精神卫生中心（武汉市心理医院）始建于 1956 年，1997 年获批成为湖北省首家“三级甲等”精神专科医院，2018 年成功复评。历经六十余年的建设发展，现已成为融医疗、教学、科研、预防、康复于一体的现代化医院。同时还是华中科技大学同济医学院附属武汉精神卫生中心暨第九临床学院、中国地质大学附属武汉心理医院、武汉市精神残疾康复技术指导中心等。中心现有六角亭、二七两个院区，编制床位 950 张，年门急诊量 30 余万人次。



中心药学部也逐步发展成为集药品保障供应、药品管理、药学技术服务、药学

科研为一体的符合现代化医院管理需求的综合性科室。设有门诊药房、住院药房、药库、临床药学、药学质控 5 个部门。现有药学技术人员 36 人，本科以上学历人员占全科专业技术人员的 86.1%，其中博士 4 人，硕士 10 人，近三年药学部主持国自然课题 3 项(1、USP10 介导 tau 病变参与 AD 发病及其机制研究,项目编号:8181077; 2、 $\omega$ -3PUFAs 调控 CREB/BDNF/TrkB 信号传导通路对精神分裂症认知功能损伤的防治作用及机制研究,项目编号: 81771445; 3、神经炎症诱导的  $\alpha$ -突触核蛋白片段化在帕金森病中的作用及机制研究,项目编号: 81901302), 省、市级课题 5 项, 发表文章 30 余篇, 其中核心期刊 8 篇, 外文期刊 10 篇。

中心配备有全自动二维液相色谱仪(型号: FLC-2701)、液相-质谱联用仪(型号: AB SCIEX Triple Quad<sup>TM</sup> 4500MD)、电解质分析仪(型号: K-Lite8H)、全自动生化分析仪(型号: AU680)等六台精密分析仪器,开展具有专科特色的抗精神病药、抗抑郁药和抗癫痫药物的血药浓度监测,检测品种在满足临床需求中已增加至 20 个,2019 年年检测量已达两万四千例。中心 2013 年成功申报国家药物临床试验机构,已开办 I 期试验病房,房茂胜主任作为 PI 共承担 I 期项目 6 项, II、III、IV 期项目 24 项。

2020 年疫情期间,我中心作为新型冠状病毒肺炎(Corona Virus Disease 2019, COVID-19)严重精神障碍重症患者定点精神专科救治机构,全力保障患者的生命安全。面对突发的疫情,中心全员齐心作战,药学部在力保医院药品供应的基础上参与制定适合精神科的 COVID-19 防治方案、采用新媒体平台进行公众药学科普、进行医嘱审核与实时干预、用药教育等一系列药学服务工作,在这场与同道、与国家并肩作战的时光里,药师竭尽所能贡献出了自己的一份力量。

(武汉市精神卫生中心/药学部)

\*\*\*\*\*

## 个人风采展示

### □ 司倩——郑州人民医院

各位老师,同道,大家好!我是来自郑州人民医院的司倩临床药师。本人本科毕业于郑州大学药学院,后师从中国药科大学药物代谢动力学专业柳晓泉教授进行了为期三年的硕士研究生学习。主要研究方向为基因组学和药代动力学。2011 年硕士毕业后加入郑州人民医院药学部团队,目前为中华医学会临床药学会分会抗肿瘤专

业带教药师，担任河南省药学会药物警戒委员会委员，河南省抗癌协会肿瘤临床药学委员会委员，《中国药物警戒》杂志审稿专家。主持和参与国家级课题 1 项，省市级课题 5 项，以第一作者发表论文 10 余篇，其中北大核心 4 篇，参编著作 3 部。

**个人感言：**治疗药物监测对那些药物治疗窗窄、存在个体差异、药物毒性反应难以判断及药物暴露受多种因素影响的药物临床应用指导具有重大意义，通过 TDM 检测数据“量体裁衣”为患者制定个体化治疗方案，可达到提高疗效和减轻不良反应的目的。目前越来越多的药物通过治疗药物监测，辅以药物基因组学，构建群体药代动力学模型，更精准的实现了个体化治疗。很荣幸能够加入 TDM 青委会这样年轻有活力的团队，感谢颜苗主委为我们青年药师搭建了沟通学习的平台，也感谢杨晶副主委的推荐，期望以后跟大家一起努力，共同推进治疗药物监测工作发展。



## □ 单雪峰——重庆医科大学附属第一医院

大家好，我是单雪峰，医学博士，主管药师，重庆市卫健委首批临床药师培训师，现任重庆医科大学附属第一医院金山医院药剂科负责人。本人长期从事药物反应性人工智能预测、药物经济学、药物基因组学和个体化用药研究，现主持国家自然科学基金青年基金 1 项，参与国家级和省部级课题 3 项，近年以第一作者或通讯作者发表论文 14 篇，其中 SCI 论文 6 篇。



现为中国药理学学会治疗药物监测研究专业委员会青年委员，重庆市卒中学会青年理事会常务副会长，重庆市卒中学会基础防治专业委员会常务委员，重庆市中西医结合学会感染病专业委员会委员。现任《中国医院用药评价与分析》杂志青年编委会副主编；《中国药业》及《国际检验医学》杂志编委。曾获新华网“互联网+合理用药实践技能大赛”及科普文章全国总冠军；中华医学会临床药学会 2019 年首届药学微信科普大赛三

等奖；中华医学会临床药学分会 2017 年全国学术会议“优秀论文奖”；重庆市第五届高校微课教学比赛二等奖；重庆市卫生健康系统第二届“12320 杯”健康科普讲解大赛二等奖等。

**个人感言：**TDM 专委会是一个专业、严谨、开拓且包容的大家庭，自从 2017 年有幸加入这个大家庭后，不仅在治疗药物监测及个体化给药等专业方面得到了很大的提升，还开拓了学术视野、明确了专业方向、结识了业界翘楚。我怀揣一份感恩的心，尽一份心，出一份力，希望能伴随着 TDM 一起成长，同时也祝愿 TDM 专委会大家庭中的每一位成员，能够和咱们专委会共同扬帆起航，不负韶华！

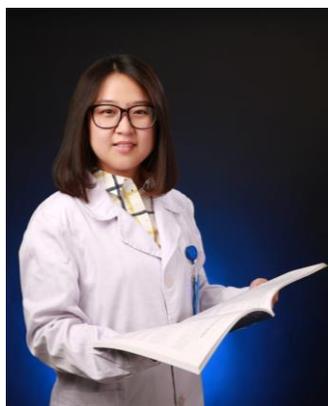
## □ 黄鹤归——武汉市第一医院

黄鹤归，医学博士，主管药师（武汉市第一医院 药学部），负责药物基因检测及 TDM 相关工作；长期致力于孕期外源物发育毒理研究；为中国药理学会 TDM 专业委员会青年委员；中华中医药学会精准医学青年委员。主持国家级、省市级科研项目各 1 项，参与课题 4 项；在 TAAP、Toxicol Lett. 等期刊发表 SCI 论文 9 篇；参编著作 1 部。

新型冠状病毒疫情期间，我参与发热门诊药品调剂。同时，为在我院住院重症新冠患者提供药品运输与供应，为新型冠状病毒患者提供自己力量。此外，通过监测患者血药浓度水平及药物相关基因改变，并利用电话、微信等多途径与临床沟通，保证新型冠状病毒患者用药安全。



\*\*\*\*\*



责任编辑：钱 钊  
(哈尔滨医科大学附属第一医院)



执行主编：吴东媛  
(哈尔滨医科大学附属肿瘤医院)



顾问：周 霖  
(郑州大学第一附属医院)

## 致谢

陆军特色医学中心

重庆医科大学附属第一医院

重庆医科大学附属第一医院

武汉市第一医院

武汉市精神卫生中心

郑州人民医院

刘 耀

杨佳丹

单雪峰

黄鹤归

药学部

司 倩

四川大学华西第二医院

曾力楠

南京医科大学附属儿童医院

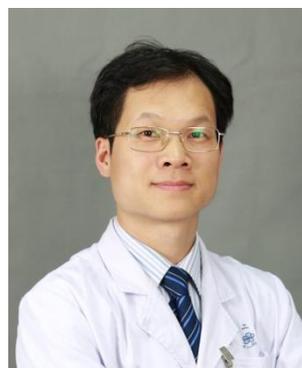
陈 锋

武汉同济医院

何 正

## Newsletter核心策划及责任编辑名录榜

### 核心策划



陈志刚（北京积水潭医院）

陈文倩（中日友好医院）

颜苗（中南大学湘雅二医院）

### Newsletter 责任编辑名录榜

No.1 陈志刚	No.2 颜 苗	No.3 张 华	No.4 吴东媛
北京积水潭医院	中南大学 湘雅二医院	苏州大学 附属第一医院	哈尔滨医科大学 附属肿瘤医院
No.5 杨 琳	No.6 姜 晖	No.7 覃韦苇	No.8 杜 萍
福建省肿瘤医院	河北省唐山市 工人医院	复旦大学 附属华山医院	北京朝阳医院
No.9 张 磊	No.10 韩 勇	No.11 杨蒙蒙	No.12 陈文倩
河北医科大学 第一医院	华中科技大学同济医学院 附属协和医院	第四军医大学 唐都医院	中日友好医院
No.13 刘建芳	No.14 盛晓燕	No.15 乔 逸	No.16 王 玲
白求恩国际和平医院	北京大学第一医院	第四军医大学西京医院	火箭军总医院
No.17 王 凌	No.18 陈 璐	No.19 覃旺军	No.20 王 敏

福建省立医院	四川省人民医院	中日友好医院	海南省人民医院
No.21 王 静	No.22 赵珊珊	No.23 杨志福/乔逸	No.24 郭美华
西安市第四医院	应急总医院	第四军医大学西京医院	哈尔滨医科大学 附属第一医院
No.25 戴立波	No.26 周 红	No.27 江 沛	No.28 李艳娇
内蒙古自治区 人民医院	华中科技大学 附属协和医院	济宁市第一人民医院	吉林大学第一医院
No.29 郭思维	No.30 赵 明	No.31 罗雪梅	No.32 李平利
长沙市第三医院	北京医院	南京市鼓楼医院	山东大学齐鲁医院
No.33 蒋庆锋	No.34 宋 艳	No.35 陈文瑛	No.36 李月霞
西藏军区总医院	山西医科大学 第二医院	南方医科大学 第三附属医院	天津市第一中心医院
No.37 刘 耀	No.38 王晓星	No.39 刘亦伟	No.40 陈 峰
陆军军医大学第一附属医 院（重庆西南医院）	中日友好医院	福建医科大学 附属第一医院	南京医科大学 附属儿童医院
No.41 贾光伟	No.42 张利明	No.43 楼 江	No.44 鲁 虹
聊城市人民医院	汕头大学医学院 第一附属医院	杭州市第一人民医院	长沙市中心医院
No.45 周 霖	No.46 邓 阳	No.47 刘 芳	No.48 罗雪梅
郑州大学 第一附属医院	长沙市第三医院	陆军军医大学第一附属医 院（重庆西南医院）	南京鼓楼医院
No.49 贾萌萌	No.50 孔令提	No.51 雷龙龙	No.52 黄 琪
郑州大学 第一附属医院	蚌埠医学院 第一附属医院	湖南邵阳市中心医院	中南大学湘雅医院
No.53 王 兰	No.54 李 博	No.55 程道海	No.56 周 红
北京清华长庚医院	中日友好医院	广西医科大学 第一附属医院	华中科技大学同济医学 院附属协和医院
No.57 马爱玲	No.58 邢文荣	No.59 丁肖梁	No.60 杨佳丹
河南省人民医院	复旦大学附属儿科医院安 徽医院/安徽省儿童医院	苏州大学 附属第一医院	重庆医科大学 附属第一医院
No.61 钱 钊			
哈尔滨医科大学 附属第一医院			