

TDM 青委会简讯

Newsletter of TDM-China Youth Committee

第63期

2020年12月



主要内容

寄语

- ✧ 主编寄语
- ✧ 执行主编寄语

资讯快报

- ☐ 第四届天府国际论坛成功召开
- ☐ 北京地区“质谱沙龙”学术交流年会成功召开
- ☐ 第四届天津市药理学学会治疗药物监测研究专业委员会年会暨首届天津市临床质谱培训班成功召开
- ☐ 2020年江苏省儿科药学服务实践与新进展学习班儿科精准用药线上论坛成功召开

学术速递

- ☐ Therapeutic drug monitoring of imatinib in patients with gastrointestinal stromal tumours - Results from daily clinical practice
- ☐ 《Therapeutic Drug Monitoring》学术前沿

个人风采展示

- ☐ 刘萌萌 —— 福建医科大学附属第一医院
- ☐ 肖桂荣 —— 四川大学华西医院

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

TDM青委会

寄语

主编寄语

寒来暑往，秋收冬藏，2020年十二月钟声已响，临近2021，愿所有美好次第花开！

TDM 青委会主任委员 颜苗

执行主编寄语

凡心所向，素履所往，2020年充满挑战，让我们在这最后一月用行动为其画上圆满的句号！

TDM 青委会秘书长 蔡骅琳

资讯快报

第四届天府国际论坛成功召开

寒冬虽冷，暖意犹在。2020年12月25-27日，由四川省医学会、四川省医学科学院·四川省人民医院共同主办的第四届天府国际论坛隆重召开。本次论坛以“智慧、创新、融合、发展”为主题。旨在交流药学前沿信息，分享药学实践经验，创新药学服务模式，探讨当前临床药学学科发展的机遇与挑战，推动临床药学学科建设和持续发展。

论坛执行主席、四川省医学科学院·四川省人民医院药学部童荣生主任主持大会开幕式。国家卫生健康委医政医管局监察专员焦雅辉，四川省卫生健康委副主任宋世贵、四川省医学科学院·四川省人民医院院长杨正林教授参加大会开幕式。

国家卫生健康委医政医管局副局长李大川、郑州大学第一附属医院党委副书记、中华医学会临床药学分会主任委员赵杰教授，苏州大学附属第一医院副院长、中国药理学会治疗药物监测研究专委会主任委员缪丽燕教授等60余位全国著名专家学者，以及新加坡卫生部副总药剂师兼国家药房计划管理办公室主任刘慧心教授、日

本药师协会国际委员会委员长折井孝男教授、美国卫生系统药剂师协会药学信息技术部主席 Seth W. Hartman 教授、约翰霍普金斯医院药物结果与政策中心主任 Kenneth Shermock 教授等 6 位外宾与数万名线上观众参加了本次论坛。

本次论坛设立两个分论坛，分别以“智慧药学与融合发展”和“精准用药与安全用药”为主题做专题讲座。本次论坛是我院药学部为适应新冠疫情防控首次举办线上国际论坛，论坛聚焦“智慧、创新、融合、发展”主题，国际国内专家从不同角度分享如何推进医院药学服务转型、创新药学服务模式、拓展药学服务范围等方面的真知灼见，为实现药学学科的“智慧创新”、“融合发展”带来新思路，新启迪，新格局。



(四川省人民医院 陈璐)

北京地区“质谱沙龙”学术交流年会成功召开

2020年12月20日，北京地区“质谱沙龙”学术交流年会在北京人卫酒店隆重举行。本次年会主题是“创新质谱技术、惠及精准医药”，由首都医科大学附属北京朝阳医院主办，SCIEX 中国、分析测试百科网等协办。

2020年是个特殊的一年，受新冠疫情影响，质谱沙龙活动首次采用线上和线下同步开展的形式。专家论坛部分邀请了吉林大学药物代谢中心主任顾景凯教授讲授了“药物载体递送系统体内时空命运研究”、北京大学心血管研究所郑乐民教授讲授了“肠道菌群代谢与脂肪肝、心脑血管疾病研究”、复旦大学附属徐汇医院高级工程师李水军教授讲授了“质谱实验室检测风险与控制”、中国中医科学院中药研究所李鹰飞研究员讲授了“药动学研究中多成分一同分析的液质联用技术应用案例”以及杭州凯莱谱精准医疗检测技术有限公司刘华芬教授讲授了“中国特色的组学创新诊断应用与标准化之路”。内容精彩纷呈，专家论坛部分为大家带来了质谱技术在创新、交叉应用领域的新进展。



下午的青年论坛同样精彩，本着学术交流、技术互通的原则，大会邀请了北京大学第三医院刘东阳副研究员为大家讲授了“中国孕儿特定人群的生理药动学研究进展”、解放军总医院第五医学中心副主任医师赵攀教授讲授了“肝衰竭患者抗真菌感染的血药浓度监测”、中国科学院生物物理研究所高级工程师谢雯春教授讲授了“液相色谱-串联质谱方法验证及应用”、国家卫生健康委临检中心张天娇副研究员讲授了“治疗药物监测 EQA 计划及参考系统研究进展”、北京医院主任药师金鹏飞讲授了“质谱在医院药学中的应用实践”、中国医学科学院阜外医院副主任技师

王恺隽讲授了“质谱技术在高血压诊疗中的应用体会”、北京朝阳医院戎恂博士分享了“SNG-162 及其葡糖醛酸化产物的肝肠循环机制研究”、以及 SCIEX 中国技术支持张元媛博士带来的“液质联用技术在临床检测领域的前沿应用”。

尽管本次会议受新冠肺炎疫情影响限制了现场参会人数，但是线上参会人员依然超过了 2000 人。“质谱沙龙”学术交流活动走过了第十五个年头，专家教授与青年学者的梯队搭配、技术交流和科研思路的思维碰撞助力本次学术年会的圆满成功。

（首都医科大学附属北京朝阳医院 杜萍）

第四届天津市药理学学会治疗药物监测研究专业委员会年会暨首届天津市临床质谱培训班成功召开

为深入贯彻党的十九大精神，切身落实习近平总书记提出的“以改革创新为动力”的卫生与健康工作方针，提高环渤海地区治疗药物监测业务能力水平，促进天津地区与全国其他地区学术交流，2020 年 12 月 5-6 日，由天津市药理学学会主办、天津医科大学总医院承办、北京医学奖励基金会协办的第四届天津市药理学学会治疗药物监测研究专业委员会学术年会暨首届天津市临床质谱培训班，在渤海之滨、津门故里隆重召开。

12 月 5 日主会场紧紧围绕治疗药物监测规范、群体药代动力学和个体化用药、药物评价、治疗药物监测新技术等最新进展和热点问题进行学术交流。京津冀地区院校治疗药物监测和药物评价领域的药师、临床医师、学者共 2000 余人在线上参加本次会议。

中国药理学学会治疗药物监测研究专业委员会荣誉主任委员张相林教授、天津医院房德敏教授、天津医学专科学校毛静怡教授、天津市肿瘤医院王晨教授、环湖医院阎维维教授、天津中医药大学第一附属医院刘芳教授、南开医院阎姝教授、天津

市胸科医院陈丽娟教授、天津市人民医院孙秀颖教授、天津市海河医院黄淑萍教授、代谢病医院赵振宇教授分别主持大会报告并做精彩点评。



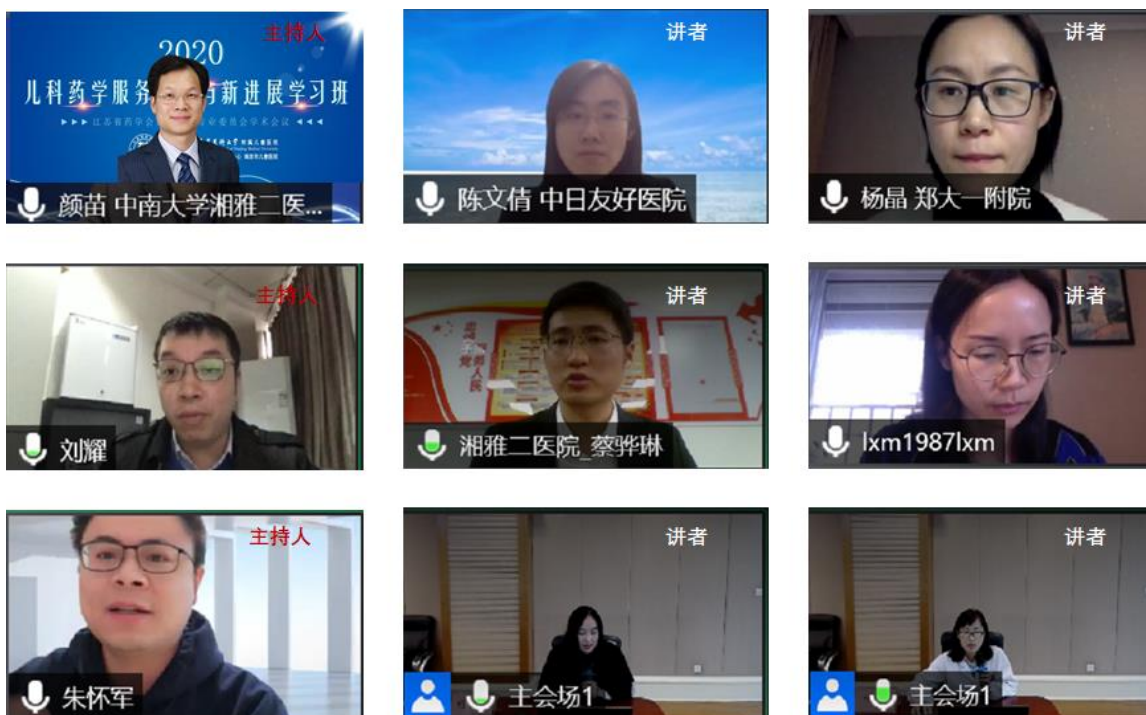
12月6日专委会举办了首届天津市医院药质谱研究班，本次培训共收到30多家单位50余份申请，专委会因现场条件有限，筛选出10名学员。本次培训采用理论和实操结合的方式，沃特世公司资深工程师白旭、谱胜科技陈启博士、华大吉比爱蒋旭博士、总医院检验科马超群、总医院药剂科毕重文分别从色谱质谱基础、样本处理、分析方法开发、仪器维护及临床生化检验质控管理多角度授课。实操课程采用质谱技术检测卡马西平及其两种代谢产物，所有学员完成整个检测流程的操

作并得到了准确的结果。会后，所有学员参加了结业考试，专委会向合格学员颁发了证书。

(天津医科大学总医院 毕重文)

2020 年江苏省儿科药学服务实践与新进展学习班儿科精准用药线上论坛成功召开

2020 年度江苏省药学会儿科药专业委员会儿科药学服务实践与新进展学习班于 11 月 20-21 日在南京召开。其中，21 日上午进行的儿科精准用药线上分论坛由南京医科大学附属儿童医院药学部药学研究中心陈峰主任致欢迎辞，学术报告部分由中南大学湘雅二医院科研部/湖南省毒物咨询中心颜苗主任、陆军特色医学中心药剂科刘耀副主任、南京鼓楼医院药学部临床药理亚专科朱怀军主任共同主持。



中日友好医院陈文倩博士首先介绍了《儿童抗菌药物的药代动力学和治疗药物监测》，从给药到血液循环药物暴露水平，到靶部位药物暴露水平，再到药效提出

了用药优化策略。郑州大学第一附属医院杨晶博士就《基于个体化用药服务体系的临床药学服务》为题，向我们分享了郑州大学第一附属医院药学部精准用药检测中心的服务项目与流程、临床案例、科研转化临床及个体化推进建议。中南大学湘雅二医院蔡骅琳博士介绍了《抗精神病药物的 TDM 及代谢组学探索》，从药物选择与剂量调整、血药浓度及基因检测、药效/毒标志物筛选及靶标验证，探索神经精神疾病治疗新靶点与新机制。南京大学医学院附属鼓楼医院罗雪梅主管药师做了题为《羟氯喹用于治疗系统性红斑狼疮的治疗药物监测研究》的报告，针对羟氯喹半衰期长、个体差异大等特点，从基因-浓度-疗效介绍了羟氯喹的个体化给药研究。南京医科大学附属儿童医院胡雅慧博士介绍了《长春新碱诱导的周围神经病变的机制及药物基因组学研究》，提供了从临床问题的发现进行基础研究，回到临床药物基因组学进行个体化研究的思路。最后，南京医科大学附属儿童医院何心主管药师就《枸橼酸咖啡因用于防治早产儿呼吸暂停的治疗药物监测和基因多态性研究》做了分享，提示药物基因多态性在咖啡因治疗的个体间差异中起着重要的作用。陈峰主任对本次继续教育班精准用药论坛进行了总结，希望可以借助这样的平台促进学术交流，分享 TDM 相关工作经验，共同进步。

（南京医科大学附属儿童医院 胡雅慧）

学术速递

推荐文章

Therapeutic drug monitoring of imatinib in patients with gastrointestinal stromal tumours - Results from daily clinical practice.

伊马替尼治疗胃肠道间质瘤患者的治疗药物监测

Eur J Cancer. 2020 Sep; 136:140-148. doi: 10.1016/j.ejca.2020.05.025.

Nikki S IJzerman , Stefanie L Groenland , Anne Miek Koenen , Martijn Kerst , Winette T A van der Graaf , Hilde Rosing , Jos H Beijnen , Alwin D R Huitema , Neeltje Steeghs
Key words: Gastrointestinal stromal tumour; Imatinib; Pharmacokinetics; Progression-free survival (PFS); Therapeutic drug monitoring.

文章链接: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32688207/>

推荐理由: 伊马替尼暴露量较高与疾病进展时间较长相关, 且暴露量变化较大。这为治疗药物的监测提供了有力的依据, 因此伊马替尼的 TDM 已经被荷兰癌症研究所 (NKI) 作为临床标准护理实施。为评估伊马替尼在日常临床实践中以药代动力学 (PK) 指导剂量增加是否可行, 以及能否通过 PK 改善暴露量 (最低血药浓度 $C_{min} \geq 1100 \text{ ng/mL}$) 和获得更长的无进展生存期 (PFS)。荷兰癌症研究所纳入了所中所有患有胃肠道间质瘤 (GIST) 的患者, 以 400 mg 伊马替尼的剂量为其治疗, 并获得 PK 血浆样品。本次研究共包括 169 位连续治疗的患者, 收集 PK 样本 1402 份。荷兰癌症研究所分析了这些患者的伊马替尼的 C_{min} , PK 指导剂量增加的频率和成功率以及姑息治疗设置中的 PFS。

共有 126 名患者 (75%) 根据所使用的定义进行了低剂量伊马替尼暴露 (第 1 组: $C_{min} < 1100 \text{ ng/mL}$ 或单次 C_{min} 低于该阈值的剂量增加), 而在其他 43 名患者 (25%) 中, C_{min} 始终为 1100 ng/mL (第 2 组)。在这些患者中, 78 名 (62%) 进行了 PK 指导的剂量增加, 有 49 人 (63%) 在 PK 的引导下成功了 (即在不增加毒性的情况下达到了目标)。伊马替尼剂量增加和未增加的患者 PFS 相似。但是, 由于进行性疾病患者的数量很少, 因此尚不能对 PFS 的影响得出确切的结论。

本次研究是在常规临床实践中评估 GIST 患者 PK 指导伊马替尼剂量增加的最大队列, 并证明了其可行性。 C_{min} 显著过低的患者, 应采用 PK 指导的剂量增加以优化暴露。

(哈尔滨医科大学附属肿瘤医院/董诗琪, 刘 铎)

《Therapeutic Drug Monitoring》学术前沿

《Therapeutic Drug Monitoring》杂志在 2020 年 12 月份刊出了第 42 卷第 6 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。

Original Article-原创研究

1. Clinical Factors Affecting the Dose Conversion Ratio from Intravenous to Oral Tacrolimus Formulation among Pediatric Hematopoietic Stem Cell Transplantation Recipients

影响小儿造血干细胞移植受者静脉注射他克莫司与口服他克莫司剂量转换比的临床因素

Therapeutic Drug Monitoring. 2020, 42(6):803-810

口服他克莫司制剂的生物利用度较差，存在个体内和个体间差异，然而影响儿童造血干细胞移植(HCT)受者血药浓度的一些因素仍不清楚。本研究旨在确定转换配方后影响他克莫司血药浓度的临床因素，并评估在小儿异基因 HCT 受体中他克莫司从静脉制剂转换为口服制剂后的前 10 天内的最佳剂量转化率，目的是达到所需的治疗用他克莫司血药浓度。作者分析了他克莫司从静脉给药改为口服给药后，他克莫司在 HCT 儿童受试者中的血药浓度/剂量比的变化。回顾性分析了 2006 年 1 月至 2019 年 4 月在岡山大学医院接受同种异体 HCT 移植的 57 例小儿患者的临床资料。他克莫司的血药浓度用 MEIA 法在 12 名患者和 45 名急性冠脉综合征患者中测定。对停止静脉输注前他克莫司的 C/D(C/Div)与开始口服后 10 天内他克莫司的谷值(C/Dpo)进行比较，评估了(C/Dpo)与(C/Div)的比率，以阐明自开始口服制剂给药后的前 10 天内的最佳剂量转换比率，进行多元线性回归分析以确定影响(C/Dpo)/(C/Div)的因素。结果显示，常数系数(C/Dpo)/(C/Div)为 0.1692 [95%置信区间(CI), 0.137-0.2011]。伏立康唑或伊曲康唑的合并使用和女性是显著变量， β 系数分别为 0.0974 (95%置信区间, 0.062–0.133)和 -0.0373 (95%置信区间, -0.072 至 -0.002)。研究表明，在转换他克莫司配方后，儿童 HCT 受体可能需要口服他克莫司，

其剂量为静脉注射剂量的 5-6 倍和 3.5-4.5 倍，以分别维持他克莫司的血液浓度和浓度-时间曲线下的面积。伴随使用伏立康唑或伊曲康唑(唑类抗真菌药物)的情况下，口服他克莫司剂量为静脉注射剂量的 4-5 倍似乎适合维持他克莫司的血药浓度。

2. Immunosuppressive Drug-Associated Adverse Event Profiles in De Novo Kidney Transplant Recipients Receiving Everolimus and Reduced Tacrolimus Doses

接受依维莫司和减少他克莫司剂量的新生肾脏移植受者中与免疫抑制药物相关的不良事件概况

Therapeutic Drug Monitoring. 2020, 42(6):811-820

免疫抑制方案的安全性受诱导剂、维持药物组合和巨细胞病毒(CMV)感染预防策略的影响。本文分析比较了兔抗胸腺细胞球蛋白(r-ATG)或巴利昔单抗 (BAS)联合依维莫司(EVR)与 BAS 联合霉酚酸钠(MPS)在接受他克莫司、泼尼松和预防性 CMV 治疗的肾移植受者中的安全性。在这项单中心、前瞻性、随机研究中，比较了接受 r-ATG/EVR (n = 85)、BAS/EVR (n = 102)和 BAS/MPS (n = 101)的患者的不良事件 (AEs)、严重事件(SAEs)、病毒感染、实验室异常、剂量减少和临时或永久停用免疫抑制剂。结果总共观察到 2741 个 AE 和 344 个 SAE。至少有一种 AE 的患者比例无差异(分别为 96%、98%、96%; $P > 0.05$)。至少有一种 SAE 的患者比例在 BAS/MPS 组中最高(分别为 33%、48%、69%; $P < 0.05$)。这一差异主要是由于 BAS/MPS 组 CMV 感染率较高(分别为 4.7%、10.8%、37.6%)。肌酐、胆固醇和甘油三酯水平轻度/中度异常的发生率在 EVR 组中均较高。与 BAS/MPS 组相比，EVR 组因 AE 减少剂量或停止治疗的累积自由度均较高(分别为 89.2%、92.8%、76.3%， $P = 0.003$)。活检证实的急性排斥反应发生率无差异(分别为 9.4%、18.6、15.8%; $P = 0.403$)。该分析表明，在肾移植受者接受他克莫司、泼尼松和预防性巨细胞病毒治疗时，r-ATG 诱导联合 EVR 与急性排斥反应发生率相当，巨细胞病毒感染发生率较低，初始免疫抑制方案因 AEs 而发生的变化较少。

3. Comparative Evaluation of 4 Commercially Available ELISA Kits for Measuring Adalimumab and Anti-adalimumab Antibodies

市售 4 种阿达木单抗和抗阿达木单抗抗体的 ELISA 试剂盒的比较评价

Therapeutic Drug Monitoring. 2020, 42(6):821-828

肿瘤坏死因子抑制剂如阿达木单抗 (ADM) 的治疗药物监测, 在自身免疫性疾病的管理中应用越来越多, 然而不同的检测方法得到的药物和抗体浓度可能存在显著差异。该研究比较了 4 种用于测定 ADM 和抗 ADM 抗体的酶联免疫吸附试验 (ELISA) 试剂盒的性能, 包括 LISA-Tracker (Theradiag, Croissy-Beaubourg, France), Promonitor (Grifols, Barcelona, Spain), Ridascreen (R-Biopharm, Darmstadt, Germany) 和 Shikari (Matriks Biotek, Gölbaşı/Ankara Turkey)。在治疗浓度下, 4 种 ELISA 试剂盒中的 ADM 检测结果相当, LISA-Tracker 和 Shikari 试剂盒在常规血清中产生了低范围的假阳性, 英夫利昔单抗和依那西普在 LISA-Tracker 和 Shikari 试剂盒中引起假阳性。由于测量单位和范围不同, 抗 ADM 抗体的 ELISA 试剂盒对加血清样品的检测结果也有所不同, Ridascreen 和 Shikari 试剂盒在整个标准曲线范围上具有剂量响应性, 且相关性良好 ($r^2 = 0.997$)。而 Promonitor 抗 ADM 试剂盒中检测类风湿因子阳性血清, 观察到了交叉反应。试剂盒间的变异性提示, 只有在使用相同方法检测时才可比较抗 ADM 水平。

4. Differences in Theophylline Clearance Between Patients With Chronic Hepatitis and Those With Liver Cirrhosis

慢性肝炎与肝硬化患者茶碱清除率的差异

Therapeutic Drug Monitoring. 2020, 42(6):829-834

茶碱是一种黄嘌呤衍生物, 可用于治疗呼吸系统疾病, 如哮喘。它主要通过肝脏代谢消除, 但清除率有显著的个体间差异。因此该研究通过群体药代动力学 (PPK) 分析评估了慢性肝炎 (CH)、肝硬化 (LC) 和其他协变量对茶碱清除率 (CL/F) 的影响。作者回顾性收集了 226 名成人支气管哮喘患者的 496 个茶碱稳定谷浓度, 将患者的肝功能分为正常肝功能、CH 和 LC 三类。通过 NONMEM 程序进行 PPK 分析, 纳入了 CH、LC、年龄、性别、吸烟 (SMK) 和同时服用克拉霉素 (CAM) 作为协变量。结果显示 CH、LC、吸烟和 CAM 显著影响了茶碱的清除率。CL/F ($L/h \cdot kg^{-1}$)

$= 0.0484 \times 1.40\text{SMK} \times 0.861\text{CAM} \times 0.889\text{CH} \times 0.557\text{LC}$. 吸烟是一个众所周知的影响因素，可通过诱导 CYP1A 酶显著提高 CL/F。而据报道 CAM 可抑制 CYP3A4。CH 和 LC 患者的 CL/F 分别为 0.043 和 0.027 L/h/kg，低于肝功能正常患者。由于茶碱清除率取决于肝内清除率，因此 LC 患者的 CL/F 比 CH 患者低可能是由于 LC 患者的代谢酶能力下降所致。

5. Safety and Efficacy of Tigecycline in Intensive Care Unit Patients Based on Therapeutic Drug Monitoring

基于治疗药物监测的替加环素在重症监护病房患者中的安全性和有效性

Therapeutic Drug Monitoring. 2020, 42(6):835-840

替加环素对耐药细菌感染有显著的作用，在临床实践中主要是经验性治疗药物，在疗效和安全性方面存在很大的个体差异。该研究探讨了替加环素的药代动力学与其在重症监护病房 (ICU) 患者中的有效性和安全性之间的关系，以促进替加环素的临床合理应用。该作者前瞻性纳入了在 ICU 使用替加环素的 45 名患者，收集和检测了 63 份血液样本中替加环素的稳态谷浓度(Cmin)，并通过单因素和多因素分析评估了与替加环素临床疗效和安全性相关的因素。结果显示，ICU 患者中替加环素的 Cmin 有相当大的变异性，多因素分析显示，APACHE II 评分与替加环素的疗效显著相关，而 Cmin 与疗效无相关性。在安全性方面，与肝毒性显著相关的危险因素为性别、APACHE II 评分和 Cmin。女性有高暴露风险，Cmin 可作为肝毒性预测因子，临界值为 474.8 ng/mL。

6. Impact of Therapeutic Drug Monitoring on Once-Daily Regimen of Amikacin in Patients With Urinary Tract Infection: A Prospective Observational Study

治疗药物监测对尿路感染患者每日一次阿米卡星方案的影响:一项前瞻性观察研究

Therapeutic Drug Monitoring. 2020, 42(6): 841-847

阿米卡星是一种治疗革兰氏阴性细菌感染的半合成抗生素，具有较窄的治疗指数。然而，由于每日一次阿米卡星的毒性较小，只有很少的研究评估了此治疗方案中治疗药物监测的作用。本文目的是研究阿米卡星药代动力学参数与临床治愈所需

时间，肌酐清除率以及治疗 7 天或以上的尿路感染患者的耳毒性发生率之间是否存在关联。作者对服用阿米卡星 7 天及以上的尿路感染的 125 位患者进行了一项前瞻性研究。使用液质联用分析阿米卡星的峰浓度（C_{max}）和谷浓度（C_{trough}），确定尿培养阳性的最低抑菌浓度（MIC）值，并且每 3 天评估一次血清肌酐水平，在基线和每周使用纯音测听法进行听觉评估，直到患者出院。结果显示，达到 C_{max}/MIC \geq 8 的患者组中达到临床治愈所需的中位时间比未达到此水平的患者要短 [7 vs. 8 天（P = 0.02）]，C_{trough} 与血清肌酐水平的变化（P = 0.01）和肾毒性的发生率（P = 0.004）有关。因此，在接受短期阿米卡星治疗的患者中，C_{max} /MIC 值可用于预测临床治愈所需的时间，C_{trough} 可用于预测接受阿米卡星治疗的患者的肾毒性的发生。

7. Effect of Cystatin C on Vancomycin Clearance Estimation in Critically Ill Children Using a Population Pharmacokinetic Modeling Approach

使用群体药代动力学模型方法评价胱抑素 C 对重症儿童万古霉素清除率的影响

Therapeutic Drug Monitoring. 2020, 42(6): 848-855

万古霉素可通过肾小球滤过消除，但目前估计儿童肾功能的方法并不可靠。作者试图将基于胱抑素 C（CysC）的肾小球滤过率方程与最常用的基于肌酐的方程的适用性进行比较，以评估万古霉素清除率（CL）。这项前瞻性观察性研究招募了 2015 年 12 月至 2017 年 11 月在费城儿童医院接受静脉注射万古霉素治疗的 2 至 18 岁重症患者。在 3 次给药间隔后检测万古霉素水平。在静脉注射万古霉素开始前 24 小时内或入组后立即以及与检测万古霉素水平的样品一起测量血浆 CysC。使用 NONMEM 软件进行非线性混合效应建模，使用协变量选择来测试模型拟合，包括使用床旁 Schwartz 与各种已发表的基于 CysC 的方程式评估在 CL 上的肾小球滤过率（eGFR）。共从 20 名儿童中获得了 83 个万古霉素水平，患儿的中位年龄为 12.7 岁，女性 6 名。一室模型最能描述数据，CL 按比例缩放到 0.75。在协变量选择期间，使用基于 CysC 方程式计算的 eGFR 比床旁 Schwartz 显著改善了模型拟合。在全年龄段，基于肌酐和 CysC 的 eGFR 方程导致 OFV 降低最大，女性也是 CL 的重要协变量，最终模型的药代动力学指数为 CL=0.29 L/h/kg^{0.75}，分布体积=0.48 L/kg。

结果显示基于 CysC 的方程比床旁 Schwartz 有助于更好地评估重症儿童的万古霉素 CL。

8. Population Pharmacokinetic Modeling of Vancomycin in Thai Patients With Heterogeneous and Unstable Renal Function

万古霉素在泰国肾功能多变、不稳定患者中的群体药代动力学模型

Therapeutic Drug Monitoring. 2020, 42(6): 856-865

万古霉素被广泛用于治疗革兰氏阳性细菌感染，然而由于个体间药代动力学差异大，很难在较窄的治疗窗口维持血浆浓度，这对于肾功能不稳定的患者尤其具有挑战性。本研究的目的是建立适用于具有可变肾功能患者的万古霉素的群体药代动力学模型，包括肾功能不稳定的泰国患者。作者回顾性收集了 213 例患者的 564 份血液样本数据，约有 70% 的患者肾功能不稳定。使用 108 名患者数据开发了群体药代动力学模型，将药物清除 (CL) 作为时变肌酐清除 (CrCL) 的函数，用 33 名患者数据验证评估了模型的预测能力，包括其在贝叶斯反馈算法中预测血清浓度的能力。2 室模型的药物 CL 值随 CrCL 随时间变化而变化，充分描述了在评估的肾功能不稳定的异类患者人群中万古霉素的药代动力学。万古霉素 CL 与时变 CrCL 的相关性如下： $CL(t) = 0.11 + 0.021 \times CrCL(t)$ ($CrCL < 120 \text{ mL/min}$)。医院高频出现肾功能不稳定的患者时，将时变的 CrCL 与贝叶斯估计和至少一种测得的药物浓度相结合，并经常进行 CrCL 监测，可以改善万古霉素治疗药物监测的预测性能。

9. Factors Associated With Voriconazole Concentration in Pediatric Patients.

儿童伏立康唑血药浓度相关因素分析

Therapeutic Drug Monitoring. 2020, 42(6):866-871

伏立康唑的血药浓度很难预测，尤其是在儿童患者中，因为儿童的药代动力学特征较复杂。因此，本研究的目的是确定影响儿童伏立康唑血药浓度的相关因素。这项队列研究基于回顾性数据收集，涉及 2010 年 1 月至 2017 年 8 月期间 18 岁以下儿童患者使用伏立康唑的情况。评估患者的电子病历用以收集人口学特征、伏立康唑治疗方案和可能影响伏立康唑谷浓度的因素。伏立康唑谷血清浓度 < 1.0

mcg/mL 或 >5.5 mcg/mL 被定义为治疗范围之外，并被设为本研究的结果。114 例入选患者中，61 例被纳入分析。结果显示：口服伏立康唑维持剂量和 C-反应蛋白（CRP）水平与伏立康唑低初始谷浓度（ <1.0 mcg/mL）显著且独立相关。在对性别、年龄、体重和血清肌酐进行校正后，丙氨酸氨基转移酶水平是与伏立康唑高初始谷浓度（ >5.5 mcg/mL）相关的一个重要因素（优势比 5.42；95% 置信区间 1.34-21.97）。因此，考虑到伏立康唑在儿童患者中的浓度变化，监测某些参数并考虑给药途径有助于确定伏立康唑的治疗范围，从而避免不良影响的发生。

10. Population Pharmacokinetics of Voriconazole in Patients With Invasive Aspergillosis: Serum Albumin Level as a Novel Marker for Clearance and Dosage Optimization

伏立康唑在侵袭性曲霉病患者中的群体药代动力学：血清白蛋白水平作为清除和剂量优化的新标记物

Therapeutic Drug Monitoring. 2020, 42(6):872-879

伏立康唑（VRCZ）是一种能有效治疗侵袭性曲霉菌病的一线三唑类抗真菌药物。本研究是建立 VRCZ 的群体药代动力学模型，并模拟病人动态情况下基于谷浓度的给药过程。作者采用集中采样的血浆 VRCZ 浓度监测与回顾性血药浓度监测相结合的方法进行分析。进行了非线性混合效应建模，并随后进行了模型验证。基于所建立的模型，对推荐的给药方案进行了模拟。在分析了 106 名口服 VRCZ 的患者后的结果显示：具有一阶消除和吸收的线性单室模型最好地描述了观测数据。CYP2C19 表型不影响药物动力学参数。血清白蛋白（SA）水平和 γ -谷氨酰转移酶水平与 VRCZ 清除率显著相关，而实际体重影响 VRCZ 的体积。目测预测检查显示与观察数据有很好的一致性，而治疗过程中的 SA 水平与线性清除率相关，与 CYP2C19 表型无关。SA 水平为 ≤ 30 g/L 的患者的线性清除率低于 SA 水平 >30 g/L 的患者。根据所建立的模型进行给药模拟表明，SA 水平为 ≤ 30 g/L 的患者达到治疗谷值所需的日维持剂量较低。因此，作者认为 SA 水平可被确认为与 VRCZ 清除相关的新标记物。该标记物可能是医生进行治疗药物监测和优化 VRCZ 剂量的一种实用选择。

11. A Novel Quantitative Method for Analyzing Desmopressin in Human Plasma Using Liquid Chromatography-Tandem Mass Spectrometry.

液相色谱-串联质谱法测定人血浆中去氨加压素的新方法

Therapeutic Drug Monitoring. 2020, 42(6):880-885

去氨加压素（D-氨基 D-精氨酸加压素：DDAVP）用于治疗血友病 A 和血管性血友病。关于给药的理论基础的研究很少，主要集中在个体间去氨加压素反应的巨大差异的潜在原因上。本研究的目的是建立并验证液相色谱-串联质谱法（LC-MS/MS）测定人血浆中去氨加压素的方法，以确定去氨加压素在出血性疾病患者中的药代动力学及疗效关系。采用离子交换固相萃取净化样品，然后进行 LC-MS/MS 运行。该技术已在分析选择性、专属性、过程效率、线性、准确性、不精密度和稳定性方面得到验证。结果显示：该方法无明显的基质干扰，具有良好的选择性。标准曲线的决定系数（R） ≥ 0.990 。分析的准确度范围为 89.2% ~ 111.8%，在 60 ~ 3200 pg/mL 的血浆浓度范围内，运行间和运行内不精密度小于 9.3%。样品在 3 次冻融循环中保持稳定，在室温（21° C-24° C）下保存 120 小时，在自动进样器（10° C）中保存 96 小时。总的运行时间约为 5 分钟。因此，作者认为其建立的 LC-MS/MS 法可定量测定人血浆中去氨加压素的浓度，具有灵敏、特异、高效、准确、准确的特点。这种分析技术是研究药代动力学患者间变异性的一种有价值 and 实用的工具。

12. Impact of ABCB1 Polymorphism on Levetiracetam Serum Concentrations in Epileptic Uygur Children in China

ABCB1 基因多态性对中国维吾尔族癫痫患儿左乙拉西坦血药浓度的影响

Therapeutic Drug Monitoring. 2020, 42(6):886-892

抗癫痫药物疗效的个体间差异使癫痫治疗具有挑战性。这是由于遗传因素如三磷酸腺苷（ATP）结合盒亚家族 B 成员 1（ABCB1）的基因多态性。在这篇文章中，在中国维吾尔族癫痫儿童中评价了 P-糖蛋白编码基因 ABCB1（C1236T、G2677T/A 和 C3435T）的多态性对左乙拉西坦处置的影响。采用聚合酶链反应-荧光染色原位杂交法分析 MDR1 C3435T 多态性。采用 χ^2 检验和 Fisher 精确检验分析 ABCB1、

C1236T、G2677T、C3435T 在耐药组和药物敏感组之间的等位和基因型分布。采用单因素方差分析和 Mann-Whitney 检验分析不同基因型间左乙拉西坦稳态血药浓度和剂量校正血药浓度的差异。共分析 245 例维吾尔族癫痫患儿（耐药组， $n = 117$ ，男：女 = 53：64 和药物敏感组， $n = 128$ ，男：女 = 76：52）。ABCB1 C1236T、G2677T/A 和 ABCB1 C3435T 基因型、等位基因、单倍型或双倍型的频率在 2 组间差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。与 GG 和 CC 携带者相比，在 ABCB1 2677-GT、TT、GA 和 AT 基因型和 3435-TT 携带者中观察到左乙拉西坦浓度和血清浓度/体重剂量显著升高（分别为 $P = 0.021$ 和 $P = 0.002$ 与 $P = 0.001$ 和 $P = 0.000$ ）。ABCB1 G2677T/A 和 C3435T 可能影响左乙拉西坦在维吾尔族癫痫患儿中的分布和治疗效果。基因分析可能是预测治疗开始前抗癫痫药物反应的一个有价值的工具，并有助于维吾尔族癫痫儿童的个体化用药。

13. Therapeutic Drug Monitoring of Antidepressants for the Treatment of Chronic Musculoskeletal Pain With and Without Depression

抗抑郁药治疗伴和不伴抑郁的慢性肌肉骨骼疼痛的治疗药物监测

Therapeutic Drug Monitoring. 2020, 42(6):893-901

抗抑郁药被推荐用于治疗慢性肌肉骨骼疼痛；然而，基于治疗药物监测（TDM）的目标血清浓度尚未确定。因此，作者在跨学科多模式疼痛治疗（IMPT）项目中分析了伴和不伴抑郁的慢性疼痛患者的抗抑郁药的常规护理 TDM 数据在治疗结局方面的差异。回顾性纳入阿米替林（ $n = 45$ ）或度洛西汀（ $n = 30$ ）治疗的慢性肌肉骨骼疼痛和 TDM 患者。在 T0 和 IMPT 项目结束时（T1）应用德国疼痛强度问卷和抑郁焦虑应激量表。疼痛缓解强度评分 ≥ 2 视为阳性结局。根据 ICD-10 标准诊断共病抑郁症。测定常规临床护理 TDM 抗抑郁药血清浓度。IMPT 后，所有亚组的应激均改善，仅度洛西汀组的抑郁症状改善。总体而言，阿米替林和度洛西汀亚组分别有 40% 和 27% 的患者在最大疼痛评分缓解方面是有反应的。共患抑郁症的应答者服用的治疗剂量所得的阿米替林活性成分（阿米替林 + 去甲替林）的血清浓度是无应答者的 1.7 倍。同样，在抑郁应答者中观察到的血清浓度是非抑郁应答者的 2.3 倍（最

低 131.5 ng/mL)。因此,用于慢性疼痛缓解的抗抑郁药给药时应特别考虑共病抑郁。在 IMPT 环境下, TDM 可为共患抑郁症的患者提供更好的疼痛缓解结局。

14. Exploring Reference Values for Hair Cortisol: Hair Weight Versus Hair Protein

探究头发皮质醇的参考值: 头发重量与头发蛋白

Therapeutic Drug Monitoring. 2020, 42(6):902-908

头发皮质醇作为皮质醇累积活性的标志物, 在临床和方法学研究中受到关注。目前, 将头发皮质醇浓度 (HCC) 与头发重量联系起来是一种常见的做法。本文探讨了头发蛋白浓度 (HPC) 作为 HCC 的另一个可能的参考值。对于 $n = 18$ 从后顶点切取的毛发样本, 测定 HCC、HPC 和毛发样本重量, 并计算皮质醇与重量和皮质醇与蛋白比值。分析 HCC、HPC 和毛发样本重量之间以及皮质醇与重量和皮质醇与蛋白质比值之间的相关性。毛发样本重量和 HPC 作为自变量纳入逐步线性回归模型预测 HCC。HCC 和 HPC 无显著相关性 ($r = 0.393$, $P = 0.106$); 但 HCC 与毛发样本重量的相关性显著 ($r = 0.520$, $P = 0.027$)。HPC 和毛发样本重量 ($r = 0.605$, $P = 0.008$) 以及皮质醇与重量和皮质醇与蛋白比值 ($r = 0.858$, $P < 0.000$) 呈高度相关性。毛发样本重量 ($\beta = 0.520$, $P = 0.027$) 是比 HPC ($\beta = 0.125$, $P = 0.657$) 更好的 HCC 预测因子。毛发样本重量是 HCC 更适合的参考值。因此, 标准的皮质醇/体重比值应作为头皮毛发中测量的累积皮质醇活性的首选表达方式。然而, 如果头发样本重量不可用, 计算皮质醇与蛋白质比值可被视为替代方法。

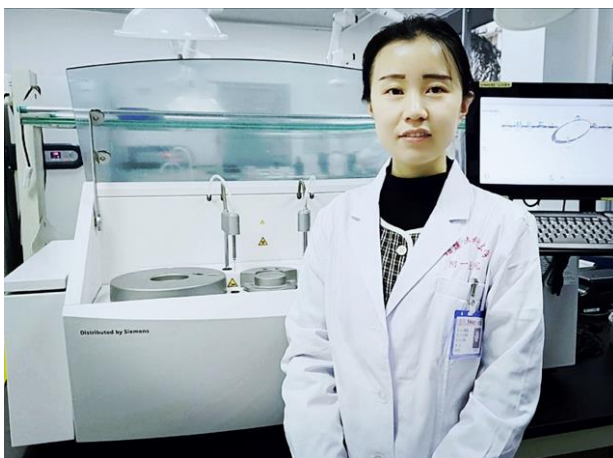
(南京医科大学附属儿童医院药学部/

李玲、徐泽月、龙佳奕、李贵洲、杨清妍、符迪、郭宏丽)

个人风采展示

刘萌萌——福建医科大学附属第一医院

各位老师，同道，大家好！我是刘萌萌，医学博士，药师，现就职于福建医科大学附属第一医院，从事体内药物分析、临床药学相关工作。本人博士期间主要研究方向为生物医学传感器、器官芯片和药物筛选。现主持校启航项目 1 项，参与国家及省部级课题 5 项，授权专利 1 项，近 5 年共发表 SCI 文章 12 篇，其中第一作者 6 篇（IF=35）。



个人感言：非常荣幸能够接触到 TDM 这样一个可以无拘无束进行思想交流和专业问题探讨的平台，也非常希望能够将传感器应用到 TDM 领域，探索生物医学传感器的实际临床应用和成果转化的可能性，实现 TDM 快速、便捷检测。

肖桂荣——四川大学华西医院

各位老师、同道，大家好！我是来自四川大学华西医院临床药学部（药剂科）的肖桂荣，药学硕士，主管药师，抗感染药物专业临床药师、带教师资。主要从事抗菌药物临床合理应用工作。现为中国药理学会治疗药物监测研究专业委员会药物分析学组组长，四川省药理学学会治疗药物监测研究专委会委员，四川省抗菌药物合理使用专家委员会抗菌药物管理工作组专家。主持省部级课题 1 项，参研课题 7 项，参编专著 5 部，发表论文十余篇。

个人感言：2002年《医疗机构药事管理暂行规定》就已提出临床药师的主要职责包括进行TDM，设计个体化给药方案。近20年来，临床药师以TDM为高质量药学服务的切入点，不断融入医疗团队做好TDM服务，基于多学科协作及时将药学建议反馈给医生，通过整合式服务提高患者用药安全性、有效性。我从2016年起在病房TDM多学科团队中提供报告解读、剂量调整等服务，相关工作获2018年全国医院擂台赛拓展药学服务新内涵全国十佳案例，2020年中国人口宣传教育中心“2020价值医疗十佳优秀案例”奖。很荣幸加入TDM这个团队，未来向各位老师学习，一起拓展药学服务内涵，彰显药师价值。





责任编辑：刘谋泽
(中南大学湘雅二医院)



执行主编：蔡骅琳
(中南大学湘雅二医院)



顾问：雷龙龙
(邵阳市中心医院)

致谢

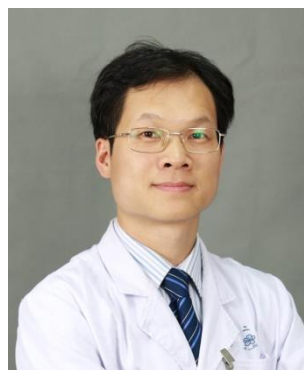
四川省人民医院
首都医科大学附属北京朝阳医院
天津医科大学总医院
哈尔滨医科大学附属第一医院
哈尔滨医科大学附属肿瘤医院
哈尔滨医科大学附属肿瘤医院
哈尔滨医科大学附属肿瘤医院
南京医科大学附属儿童医院

陈 璐
杜 萍
毕重文
钱 钊
吴东媛
董诗琪
刘 铎
陈 峰

福建医科大学附属第一医院	刘亦伟
福建医科大学附属第一医院	刘萌萌
四川大学华西医院	肖桂荣
中南大学湘雅医院	黄 琪

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	No.62 王陶陶	No.63 刘谋泽	
哈尔滨医科大学 附属第一医院	西安交通大学 第一附属医院	中南大学 湘雅二医院	