

# TDM 青委会简讯

## Newsletter of TDM-China Youth Committee

第 76 期

2022年1月

爆竹声中一岁除  
春风送暖入屠苏



## 主要内容

### 主编寄语

- ◇ 主编寄语
- ◇ 执行主编寄语

### 会议快讯

- ◇ 中国药学会第二十五次全国会员代表大会在京胜利召开
- ◇ 2021 年度第二批安徽省地方标准—《医疗机构治疗药物监测实验室建设指南》—2021 年度第二批安徽省地方标准起草研讨会在合肥举行

### 学术文章

- ◇ 推荐文章一：67 例感染患者的替加环素治疗药物监测及群体药代动力学/鲍曼不动杆菌的微生物学评价的研究
- ◇ 推荐文章二：中国成人双相情感障碍患者丙戊酸群体药代动力学研究
- ◇ 推荐文章三：基于机器学习的药物血浆蛋白结合率的预测
- ◇ 推荐文章四：《Therapeutic Drug Monitoring》杂志第 44 卷第 1 期选读

### 病例讨论

- ◇ 氯氮平与吸烟
- ◇ 万古霉素与 CRRT

### 单位风采

- ◇ 解放军总医院医疗保障中心药剂科临床药学室 TDM 实验室

## 个人风采

- ◇ 陈艳——解放军总医院医疗保障中心药剂科
- ◇ 臧彦楠——北京安定医院药事部

## 主编寄语

新年一月，开启新的征程，道虽远，行则将至，行而不辍，未来可期！让我们“一起向未来”！

TDM青委会主任委员 颜苗

本期新增 TDM 病例分析，希望能对个体化治疗的临床应用起到些微促进作用。

TDM青委会副主任委员 果伟

## 会议快讯

### ◇ 中国药学会第二十五次全国会员代表大会在京胜利召开

2022年1月16日上午，中国药学会第二十五次全国会员代表大会以线上线相结合形式在北京胜利召开。全国政协教科卫体委员会副主任、中国药学会理事长孙咸泽致开幕辞，全国政协副主席、农工党中央常务副主席何维视频讲话，国家药品监督管理局党组书记李利、中国科学技术协会党组副书记徐延豪出席大会并讲话。

国家药品监督管理局党组成员、副局长赵军宁，全国政协常委、副秘书长、农工党中央专职副主席曲凤宏，中国药学会副理事长、中国工程院院士李松，“人民英雄”国家荣誉称号获得者、中国工程院院士陈薇，中国工程院院士王锐、蒋建东，中国药学会副理事长王晓良、丁丽霞、李波、张晓东，齐鲁制药集团有限公司总裁李燕，江苏省药学会理事长胡晓抒等领导嘉宾出席现场会议。中国药学会名誉理事长、十一届全国人大常委会副委员长、中国工程院院士桑国卫，中国药学会监事长、中国科学院院士陈凯先，中国药学会副理事长、中国工程院院士陈志南、黄璐琦、丁健，中国科学院院士蒋华良、邓子新、赵宇亮，中国工程院院士刘昌孝、杨宝峰、王广基、陈芬儿，中国药学会副理事

长吴春福、孙飘扬、来茂德、蔡东晨，上海中医药大学副校长、上海市药学会理事长陈红专，沈阳药科大学校长程卯生，浙江省药学会理事长朱志泉等领导和嘉宾在线上参加本次大会。大会由王爱国秘书长主持。



#### 中国药学会理事长孙咸泽致开幕词

开幕式后，王爱国秘书长向参会代表汇报中国药学会第二十五次全国会员代表大会筹备工作情况。孙咸泽理事长作二十四届理事会工作报告，从加强政治建设、创新智库建设、推动科技经济融合、增强学术引领、促进开放融合等五个方面总结二十四届理事会的工作及成绩，同时对面临形势和问题进行研判，对今后五年工作提出建议。丁丽霞副理事长作二十四届理事会财务报告。张晓东副理事长汇报《中国药学会章程》修订稿及修订说明。受陈凯先监事长委托，王晓良副理事长作第一届监事会工作报告。会议审议通过二十四届理事会工作报告、财务报告、《中国药学会章程》（修订稿）、第一届监事会工作报告。

与会代表以无记名投票方式，选举产生二十五届理事会理事 199 名和第二届监事会监事 6 名。在第二十五届理事会第一次全体会议上，经与会代表无记名投票选举，孙咸泽等 65 名同志当选常务理事。孙咸泽当选二十五届理事会理事长，王锐、王爱国、曲凤宏、孙飘扬、李松、李波、李燕、来茂德、陈薇、陈红专、赵宇亮、蒋华良、蒋建东、程卯生等 14 名同志当选二十五届理事会副理事长。聘任桑国卫院士和陈凯先院士为二十五届理事会名誉理事长，聘任有关专家为二十五届理事会名誉理事。聘任王爱国为二十五届理事会秘书长，大会同时审议通过王爱国为学会法定代表人。聘任车明凤、何莉为二十五届理事会副秘书长。审议通过《中国药学会第二十五届理事会各工作委员会工作职责》

和《中国药学会第二十五届理事会工作要点》。在第二届监事会第一次全体会议上，经各位监事无记名投票选举，陈志南当选第二届监事会监事长。会议审议通过《中国药学会第二届监事会工作要点》。

中国药学会第二十五次全国会员代表大会是学会成立 115 年之际召开的一次重要会议，是一次团结的大会，是一次胜利的大会，是一次振奋人心、凝聚力量、继往开来、迈向新征程的大会。大会号召广大会员和药学工作者，奋力开创我国药学科事业高质量发展新局面，为实现第二个百年奋斗目标、实现中华民族伟大复兴的中国梦作出新的更大贡献，以优异成绩迎接党的二十大胜利召开！

### ◇ 安徽省地方标准——《医疗机构治疗药物监测实验室建设指南》起草研讨会在合肥举行

治疗药物监测（Therapeutic Drug Monitoring, TDM）工作是临床药学专科建设的重要内容，也是医院药事服务转型发展的新兴领域。2019 年，中国药理学会 TDM 研究专业委员会发表治疗药物监测工作规范专家共识。自此，医疗机构 TDM 工作开始形成系统的概念、理论、技术、质控和药事管理等诸多方面共识。2019 年 12 月，安徽省药理学会 TDM 研究专委会成立（以下简称“专委会”）。专委会组建之初，曾先后组织两次省内医疗机构 TDM 工作现状调研，从调研结果看，医疗机构开展 TDM 工作之初依然会面临隶属检验还是药学部门、如何规范组织 TDM 实验室的软硬件建设等许多问题。为此，安徽医科大学第一附属医院于 2021 年联合专委会多家成员单位联合申请起草《医疗机构治疗药物监测实验室建设指南》并顺利获批安徽省市场监督管理局 2021 年度安徽省地方标准计划项目。

2022 年 1 月 14 日，由安徽省药理学会 TDM 研究专委会、安徽省药师协会 TDM 药师分会主办，安徽医科大学第一附属医院承办的《医疗机构治疗药物监测实验室建设指南》起草研讨会在合肥举行，中国科技大学附属第一医院、皖南医学院弋矶山医院、蚌埠医学院第一附属医院、合肥市第一人民医院等 15 家医疗机构 21 人参加本次研讨会。会议由专委会主委、安徽医科大学第一附属医院药剂科主任夏泉主任主持，刘加涛副教授代表起草秘书组介绍指南起草背景、基本框架和存在的问题。与会专家在“发扬民主，集思广益”的气氛中进行务实而热烈的讨论，部分专家围绕指南起草中的敏感问题如“TDM 药师从业资质培训”、“TDM 室内质量控制规范”、“TDM 实验室设备参数”提出宝贵意见。



夏泉主任作总结发言，他指出：此次指南的起草对于提高我省尤其是基层医疗机构 TDM 建设规范具有重要意义，同时也将引导 TDM 实验室标准化建设的先行先试，为未来国标起草积累经验。下一步，起草秘书组将整合专家意见对《安徽省医疗机构治疗药物监测实验室建设指南》进行必要补充和修订，预计 2022 年下半年在省内发布征求意见稿。

（安徽医科大学第一附属医院 宋帅、刘加涛、苏涌供稿）

## 学术文章

### ◇ 推荐文章一

#### Therapeutic Drug Monitoring of Tigecycline in 67 Infected Patients and a Population Pharmacokinetics/Microbiological Evaluation of *A. baumannii* Study

67 例感染患者的替加环素治疗药物监测及群体药代动力学/鲍曼不动杆菌的微生物学评价的研究

Front Microbiol. 2021 Jun 16; 12:678165.

DOI: [10.3389/fmicb.2021.678165](https://doi.org/10.3389/fmicb.2021.678165).

文章链接：<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34220762/>

文章导读：

抗菌药物的广泛使用导致多药耐药（multidrug resistant, MDR）细菌的出现，例如多药耐药的鲍曼不动杆菌（*Acinetobacter baumannii*, AB）。广谱抗菌药物替加环素（Tigecycline, TGC）是 FDA 批准的第一个甘氨酸环素类抗菌药物，其治疗 AB 感染非常有效。

本研究通过治疗药物监测（therapeutic drug monitoring, TDM）来确认 TGC 的治疗剂量与其在治疗中国人群 AB 感染时的有效性。

本研究于 2018 年 10 月至 2019 年 3 月在解放军总医院进行。课题组建立了高效液相色谱-串联质谱法（high-performance liquid chromatography-tandem mass

spectrometry, HPLC-MS/MS) 用于测定感染性疾病患者 TGC 的血浆浓度, 并进行了方法学验证。采用微量肉汤稀释法、琼脂稀释法和纸片扩散法测定 TGC 对临床分离 AB 菌株的最低抑菌浓度 (minimum inhibitory concentration, MIC)。此外, 还构建了群体药代动力学 / 药效学 (population pharmacokinetics/pharmacodynamics, PPK/PD) 模型。

使用 HPLC-MS/MS 方法共检测了来自 67 名感染患者的 186 个血浆样本。测定的菌株 MIC 时, 微量肉汤稀释法比其他两种方法更灵敏且更准确。当 TGC 的维持剂量为 100 mg 时, 能够同时达到微生物和临床 PK/PD 折点。

本研究建立了经验证的 HPLC-MS/MS 方法来进行感染患者中 TGC 的血药浓度监测。鉴于我院 AB 临床分离株的 MIC 范围以及 PPK/PD 模型的结果, 我们建议使用相对较高的 100 mg q12h 用药方案, 以期达到最佳的临床疗效和抗菌作用。

(解放军总医院医疗保障中心药剂科 蔡芸供稿)

## ◇ 推荐文章二

### Population pharmacokinetics of valproic acid in adult Chinese patients with bipolar disorder

中国成人双相情感障碍患者丙戊酸群体药代动力学研究

Eur J Clin Pharmacol. 2021 Dec 2.

DOI: [10.1007/s00228-021-03246-2](https://doi.org/10.1007/s00228-021-03246-2).

文章链接: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34854947/>

文章导读:

目的: 建立中国成人双相情感障碍患者使用丙戊酸的群体药代动力学模型, 定量考察影响丙戊酸药代动力学参数的因素, 为丙戊酸的个体化治疗提供指导。方法: 本研究共收集 272 例双相情感障碍患者的 1104 个血清浓度点。采用非线性混合效应法进行建模分析。协变量考察包括人口学参数和合并用药。采用 Bootstrap 法 (n=1000)、正态化预测分布误差法 (NPDE, n=1000) 和外部验证 (n=50) 对最终模型进行评估。结果: 最终建立了一级吸收消除的一室模型。最终模型公式为:  $K_a (h^{-1}) = 0.18$ ,  $V/F (L) = 0.18 \times BW$ ,  $CL/F (L/h) = 0.46 \times (BW/70)^{0.56} \times Dose^{0.13} \times 1.12 (if\ male) \times e^{n_{CL}}$ 。模型评价结果表明, 最终模型具有良好的稳定性、准确度和精确度。结论: 所得模型稳定, 能较好地拟合丙戊酸在中国双相情感障碍患者中的群体药代动力学特征, 可用于临床个体化给药方案的制订。

(首都医科大学附属北京安定医院药事部 臧彦楠供稿)

### ◇ 推荐文章三

#### Prediction of plasma protein binding rate based on machine learning

#### 基于机器学习的药物血浆蛋白结合率的预测

J China Pharm Univ, 2021, 52 (6) :699 – 706

DOI: [10.11665/j.issn.1000-5048.20210607](https://doi.org/10.11665/j.issn.1000-5048.20210607)

文章链接: <http://zgykdxxb.ijournals.net.cn/jcpu/article/html/20210304001>

**文章导读:** 药物发现是一个漫长的过程, 大多数情况下, 新药化合物最终都无法达到临床试验阶段, 其中药代动力学的不良性质是导致研究中断的主要原因。充分研究先导化合物早期的药代动力学性质对减少临床失败造成的经济损失具有重要意义。药物的血浆蛋白结合率 (PPB) 反映了药物与血浆蛋白的结合程度, 它影响药物在体内的分布、代谢与排泄, 与药物的相互作用及作用机制等密切相关。通过预测药物在血浆中未结合的部分 ( $f_u$ ), 有助于了解药物的药代动力学特性, 从而在药物发现的早期阶段选择合适的候选药物。

人工智能算法被越来越多的应用在计算人体药代动力学特性的研究, 通过机器学习方法可构建药物血浆蛋白结合率的定量结构-药物动力学关系 (QSPR) 模型, 以预测  $f_u$ 。该研究利用 2452 个药物构建数据集, 将分子描述符作为训练模型的输入向量, 采用 Molecular Operating Environment (MOE) 和 Mordred 两种机器学习算法训练模型, 通过比较模型的评价指标评估模型的预测性能。利用分子描述符作为特征输入空间对预测模型的影响, 探究在构建药物血浆蛋白结合率预测模型中合适的特征提取方法。使用极端梯度提升 (XGBoost) 算法和随机森林 (RF) 算法构建机器学习模型。

该研究发现, 利用 Mordred 计算的分子描述符构建的模型预测性能出色。使用 XGBoost 算法和 RF 算法构建模型的预测性能结果相近。根据研究结果可得出药物血浆蛋白结合率与药物分子的一些理化性质参数, 如水溶性, 辛醇/水分配系数以及共轭双键密切相关。该研究证明通过人工智能算法预测药物血浆蛋白结合率具有方便快捷的优点, 这些工具可以大大促进药代动力学研究, 为新药研发和临床用药提供有价值的参考。

(解放军总医院医疗保障中心药剂科 张明华供稿)

### ◇ 推荐文章四

#### 《Therapeutic Drug Monitoring》杂志在 2022 年 1 月内容介绍

《Therapeutic Drug Monitoring》杂志在 2022 年 1 月份刊出了第 44 卷第 1 期的内容, 主要包括 Editorial-社论 (1 篇)、Review Article -综述文章 (18 篇) 以及 Original Article-原创研究 (1 篇) 在内的 20 篇报道。本文对以上内容做一个简要介绍, 供国内从事 TDM 相关研究的工作人员了解相关进展。

内容链接: <https://journals.lww.com/drug-monitoring/pages/currenttoc.aspx>

## Review Article -综述文章

### 1. Therapeutic Drug Monitoring of Anti-infective Drugs: Implementation Strategies for 3 Different Scenarios

#### 抗感染药物的治疗药物监测: 3种不同场景的实施策略

Therapeutic Drug Monitoring. 2022, 44 (1) : 3-10

为了成功实施治疗药物监测 (TDM) 支持的个体化治疗。TDM 必须有适合患者临床需求及其医疗卫生环境的样本转运时间。在本文中, 作者分享了他们关于如何根据特定环境和患者群体定制 TDM 策略的观点。作者选择了不同的 TDM 方案: 高危、复杂和/或危重患者群体, 门诊病人以及实验室资源有限的临床环境。除了这些 TDM 场景外, 他们还探讨了控制剂量增加的法律框架的潜在问题。作者认为在不同情况下最重要的问题是, 危重病人需要快速的样本转运时效, 门诊病人需要一个简单的采样程序以快速获取所需的样本基质, 实验室资源有限的环境需要特定场景的分析技术。所有的场景都需要一个法律框架来控制剂量的逐步增加使用, 理想情况下应使用剂量可追踪的相关软件。最后作者总结到, 为了使患者受益, 需要针对预期人群定制不同的 TDM 策略。这些策略可以适应危重病患者的快速周转时间、门诊病人的方便采样以及实验室资源有限情况下的可行性。

### 2. Therapeutic Drug Monitoring of Antibiotics in Critically Ill Patients: Current Practice and Future Perspectives With a Focus on Clinical Outcome

#### 危重患者抗生素的治疗药物监测: 当前实践和未来展望, 重点关注临床结局

Therapeutic Drug Monitoring. 2022, 44 (1) : 11-18

早期应用抗生素对改善危重患者的感染至关重要。为了确保充分暴露, 适宜剂量的抗生素是必要的。危重病患者的药代动力学参数发生改变, 并经常感染较不敏感的病原微生物。标准剂量的抗生素不考虑药物处置的差异。这可能导致危重患者的抗生素暴露不够理想。为了克服这种次优给药的问题, 治疗药物监测 (TDM) 是一种常用的支持抗生素个体化给药的策略。临床上常用于万古霉素和氨基糖苷类药物。近年来 TDM 也被用于其他抗生素。本文综述了使用抗生素的危重患者进行 TDM 的证据, 重点关注其临床结局, 并总结了未来优化 TDM 的可能性。在回顾文献后, 作者建议糖肽类和氨基糖苷类药物通常需要进行 TDM, 因为明确存在 TDM 与临床结局之间有相关性的证据。对于  $\beta$  内酰胺类、氟喹诺酮类和利奈唑胺等抗生素, 在特定病例中实施 TDM 似乎是合理的。支持在个别病例中对其他抗生素进行 TDM, 特别是为了降低毒性。当关注提高危重患者抗生素 TDM 的未来可能性时, 应进行基于模型的精确给药研究, 因为它可能简化 TDM 过程。TDM 的保障, 如样本转运时间和可用的设备

是一个挑战，但可能在未来通过快速生物分析技术或通过生物传感器实时监测药物浓度来克服。教育、目标患者的临床信息和临床结果研究是促进 TDM 实施的其他重要因素。

### **3. Therapeutic Drug Monitoring of Antibiotics: Defining the Therapeutic Range**

#### **抗生素治疗药物监测:确定治疗范围**

Therapeutic Drug Monitoring. 2022, 44 (1) : 19-31

在本综述中，作者旨在探讨抗生素的药代动力学/药效学（PK/PD）与临床反应（包括疗效和毒性）之间的关系。此外，本文还介绍了如何应用这种关系来定义用于治疗药物监测（TDM）的特定抗生素（或抗生素类药物）的治疗范围。作者回顾了 2021 年 9 月以前英文发表的有关常用抗生素（或抗生素类别）的 PK/PD 与临床响应关系的相关临床研究。该综述对包括氨基糖苷类、 $\beta$ -内酰胺类、达托霉素、氟喹诺酮类、糖肽类（替考拉宁和万古霉素）以及利奈唑胺进行了评估。目前可用的最佳证据被用来确定这些抗生素的治疗范围。作者总结了这些常用抗生素最大临床疗效和最小毒性的治疗范围，这些数值可在对抗生素进行 TDM 时实施。还需要更多的数据来澄清 PK/PD 指数与抗生素耐药性发展之间的关系。作者认为 TDM 应仅作为一种手段，以实现为所有患者提供安全有效的抗生素治疗的主要目标。下一个关键步骤是确定可以防止细菌耐药性发展的抗生素暴露水平，并将这些暴露作为治疗药物监测的目标。

### **4. Therapeutic Drug Monitoring of Antibiotic Drugs: The Role of the Clinical Laboratory**

#### **抗生素药物的治疗药物监测：临床实验室的作用**

Therapeutic Drug Monitoring. 2022, 44 (1) : 32-49

抗感染药物的治疗性药物监测（TDM）是一个日益复杂的领域，除了患者和药物这两个常见的决定因素外，还有病原体的因素。药效学与患者（毒性）和细菌（药效或抗生素敏感性）有关。抗菌药物 TDM 的细节强调了对多学科知识和专业知识的需要。在这种相互作用中，实验室的作用和责任既是中心的，又是多方面的。这篇叙述性综述强调了临床实验室在 TDM 过程中的作用。作者在 PubMed 和谷歌学术上进行文献检索，以过去 5 年（2016 年以来发表的研究）为重点。此外，在确定的感兴趣的出版物中引用的参考文献被筛选为额外的相关研究和文章。作者分别介绍了测定抗生素敏感性的微生物学方法，测定药物浓度的免疫化学和色谱方法（主要是在血液样本中），以及监测治疗疗效和毒性的内源性临床实验室生物标志物。这些方法的优、缺点，以及现有的差距和未来的展望，为临床医生提供尽可能可靠和有用的结果。综上所述，尽管对该领域的兴趣是近年来分析技术和质量取得一定进展的主要因素，但实验室

专业人员和商业供应商一直面临着许多尚未解决的挑战。需要解决的主要任务包括广泛和持续可用、易于操作和具有成本效益的检测，这些检测需提供较短的周转时间，并提供可靠和易于解释的结果。目前，许多研究领域都在研究这些特征。

### **5. Understanding the Pharmacokinetics of Antibiotics in Pregnancy: Is There a Role for Therapeutic Drug Monitoring? A Narrative Review**

**了解孕期抗生素的药代动力学：治疗药物监测是否有作用？叙述性综述**

Therapeutic Drug Monitoring. 2022, 44 (1) : 50-64

怀孕期间通常会使用抗生素。然而，怀孕期间的生理变化会影响药物的药代动力学，包括在这一时期使用的抗生素。药代动力学评估揭示了在怀孕期间抗生素是如何受到影响的，并影响了在这方面的剂量建议。本篇叙述性综述包括提供反映怀孕期间药物分布和暴露情况的数据的报告，全面介绍了抗生素在妊娠期的药代动力学参数及抗生素经胎盘途径。不同种类的抗生素，如β-内酰胺类、大环内酯类、氨基糖苷类和万古霉素，均被广泛用于治疗孕妇的细菌感染。妊娠期间的大量生理变化会影响抗生素类药物的药代动力学参数（分布量、清除量和暴露量等）。这些抗生素药代动力学的变化可能导致孕妇感染治疗的过度或不足。总的来说，了解药代动力学和胎儿暴露的影响对复杂或严重感染具有重大帮助，包括危及母亲和胎儿的安全的妊娠期羊膜内感染和败血症。目前大多数报告反映的是晚期妊娠情况，总体上缺乏早期妊娠的数据。TDM 不太可能对短期用药有益。在分娩期间，药物的药代动力学将因分娩前、分娩期间和分娩后发生的重大生理变化而发生变化。然而，在临床环境中进行浓度监测往往是不切实际的。在这种情况下，观察性研究，包括队列研究和病例对照研究，可以填补知识空白。告知给药时间，能够实现剂量的优化。处于重症监护中的孕妇很可能从抗生素 TDM 中受益。但是，这种做法目前受限于适当可用的分析方法。进一步的研究需要巩固治疗药物监测在妊娠患者复杂或严重感染中的作用。

### **6. Therapeutic Drug Monitoring of Antimicrobial Drugs in Neonates: An Opinion Article**

**新生儿抗菌药物的治疗药物监测：观点性文章**

Therapeutic Drug Monitoring. 2022, 44 (1) : 65-74

新生儿感染与高发病率和死亡率相关。这些感染的最佳治疗需要具备新生儿药理学知识，并结合抗菌药物的新生儿发育药代动力学（PKs）来设计不同妊娠和出生后年龄的给药方案。人群 PK 和药效学模型被用于在这些脆弱患儿中个性化用药。进一步最小化患儿个体差异的最后一步是治疗药物监测（TDM），在此过程中，将相同的人群 PK/药效学模型与最佳抽血样本协同使用，

以进一步调整治疗。本文的目的是描述基于模型的精准给药和 TDM 在新生儿抗菌药物的现状和未来的作用。作者在 PubMed 中检索有关新生儿 TDM 的临床试验或临床研究，共检索到 447 篇文献，其中抗菌药物文献 19 篇。两篇文章（一篇氨基糖苷类和一篇万古霉素）讨论了新生儿 TDM 的影响。我们发现，除了氨基糖苷类和万古霉素外，TDM 在  $\beta$ -内酰胺类抗生素和抗真菌药物中也有作用。TDM 的目标是将药物浓度测量作为临床决策的一部分。氨基糖苷类和万古霉素是 TDM 的主要领域。然而，TDM 的未来领域是  $\beta$ -内酰胺类抗生素，如阿莫西林和美罗培南，以及其他类抗菌药物，如抗真菌药物。由于出生后即刻的器官成熟和体外生命支持因素，新生儿 PKs 表现出广泛的个体间差异和个体内部差异。这种可变性阻碍了剂量和药物浓度之间的良好相关性，并存在严重的剂量不足风险。目前，可用于模型开发的工具需要广泛应用，以开发有效的给药方案。此外，这些模型可以与早期最佳 TDM 采样和贝叶斯预测一起用于定制药物治疗，以满足新生儿的个体需求。新的分析技术和软件开发可能极大地支持这些新的开发。

## **7. Therapeutic Drug Monitoring of Antibiotics in the Elderly: A Narrative Review**

### **老年患者的抗生素治疗药物监测：叙述性综述**

Therapeutic Drug Monitoring. 2022, 44 (1) : 75-85

老年患者的抗生素剂量调整经常因影响药物吸收、分布、代谢和（或）排泄过程的年龄相关变化而变得复杂。这些事件最终会导致治疗失败和（或）出现药物相关的毒性。治疗药物监测（TDM）可以预防成年患者的抗生素暴露欠佳，无论年龄大小。然而，关于 TDM 在老年患者中的具体作用的数据很少。这篇综述是基于在 Pubmed 上对以英文发表的文献的检索。检索涉及 1990 年到 2021 年期间老年患者中的抗生素 TDM 研究。从检索到的文章中的参考文献列表确定其他的研究。不考虑涉及群体药物代谢动力学的研究。只有少数研究，主要是回顾性和观察性设计，特地研究了基于 TDM 的老年患者的合适的抗生素剂量。但是，这篇文章确证了在 TDM 指导下为老年患者成功选择最佳抗生素剂量的某些临床情况。与年轻患者相比，老年患者发生细菌感染和药物剂量不足的风险更高。因此，TDM 的可用性可以提高这一人群中抗生素处方的适宜性。同时，基于群体药物代谢动力学的方法可能非常有助于确定可能显著影响老年患者抗生素处置的临床协变量，并最终预测该人群的药物剂量调整。

## **8. Therapeutic Drug Monitoring of Antibiotic Drugs in Patients Receiving Continuous Renal Replacement Therapy or Intermittent Hemodialysis: A Critical Review**

## 接受持续肾脏替代治疗或间歇性血液透析患者的抗生素治疗药物监测：重要回顾

Therapeutic Drug Monitoring. 2022, 44 (1) :86-102

抗生素经常用于接受间歇性或持续肾脏替代治疗（RRT）的患者。持续的肾脏替代治疗可能会改变药代动力学（PK）和到达 PK/药效学（PD）目标的能力。治疗药物监测（TDM）可以帮助评估药物暴露和指导抗生素剂量调整。这篇综述描述了最近关于接受间歇性或持续 RRT 的患者的抗生素暴露和 PK/PD 达标（TA）的 TDM 数据，提出了实施 TDM 的实用指南。对 2000 年至 2020 年发表的关于间歇性或持续 RRT 患者的抗生素 TDM 的研究进行了检索和评估。关注报告了 PK/PD TA 数据的研究。关于 TDM 的建议是基于临床相关的 PK/PD 关系和既往发表的指南。共检索到 2383 篇文章。在排除了不相关的文章后，共纳入 139 篇文章。总的来说，有 107 项研究报告了 24 种药物的 PK/PD TA。有可用的各种间歇性和持续 RRT 技术的数据。各项研究的实验设计、TDM 实施和 PK/PD 目标的定义均不一致。药物暴露和 TA 率变化很大。对于接受间歇性和持续 RRT 的患者，TDM 似乎是控制药物暴露的必要条件，特别是对于治疗范围窄的抗生素和危重患者。实用的建议可以提供关于各种抗生素类别的相关 PK/PD 目标、采样和 TDM 时间的见解。在接受间歇性或持续 RRT 的患者中，已有高度可变的抗生素暴露和 TA 的报道。对使用氨基糖苷类， $\beta$ -内酰胺类、糖肽类、利奈唑胺和粘菌素的接受 RRT 的患者建议进行 TDM，并且推荐对使用达托霉素、氟喹诺酮类和替加环素的接受 RRT 的危重患者实施 TDM。PK/PD 目标的标准化对于更广泛的 TDM 实施是必要的。需要进一步的研究来更好地评估 TDM 的临床影响，以及在这种情况下对模型引导的精确用药的需要。

## 9. Antibiotic Stewardship and Therapeutic Drug Monitoring of $\beta$ -Lactam Antibiotics: Is There a Link? An Opinion Paper

### $\beta$ -内酰胺类抗生素的抗生素管理和治疗药物监测：是否有关系？观点性文章

Therapeutic Drug Monitoring. 2022, 44 (1) :103-111

在危重症患者中， $\beta$ -内酰胺类药代动力学（PK）的改变可以导致血清浓度的显著变化，并可能对预后产生不利影响。利用个体化计算的剂量、延长输注方案和治疗药物监测（TDM）指导的剂量调整可以减轻 PK 变化，帮助实现和达到个体化的 PK 目标。使用 4 个搜索引擎（PubMed、Web of science、Scopus 和 Google Scholar）回顾了 2004 年至 2021 年的相关文献。对未发表的临床数据也进行了评估。TDM 指导下的个体化给药策略有助于 PK 达标和改善患者预后。TDM 指导的治疗是个体化给药的核心概念，可增加 PK 达标，并确定

可能的 $\beta$ -内酰胺类毒性浓度。个体化给药和 TDM 有利于 $\beta$ -内酰胺类的合理使用，是重症护理中抗生素管理干预不可或缺的一部分，提供病原体和药物的最佳暴露，同时提高治疗效果和减少抗菌药耐药性的出现。 $\beta$ -内酰胺类的个体化给药是一种安全的方法，以合理化抗生素使用，改善患者预后，并优化药物暴露。此外，TDM 可以帮助监测 PK 达标情况，并在必要时调整剂量。

### **10. Barriers and Facilitators in the Clinical Implementation of Beta-Lactam Therapeutic Drug Monitoring in Critically Ill Patients: A Critical Review**

#### **危重患者 $\beta$ -内酰胺治疗药物监测临床实施的障碍和促进因素：评论性综述**

Therapeutic Drug Monitoring. 2022, 44 (1) : 112-120

背景：随着对 $\beta$ -内酰胺药效学和患者与患者间药代动力学变异性了解的不断深入，治疗药物监测（TDM）的有效性变得越来越清晰。然而，目前对于临床实施 $\beta$ -内酰胺 TDM 的潜在障碍和促进因素的研究尚有不足。本研究概述了 $\beta$ -内酰胺 TDM 的当前实践以及实施过程中的障碍和促进因素。

方法：在 2021 年 4 月使用 Ovid MEDLINE 数据库进行了系统检索，对发表日期不设限制。所有通过问卷或调查报告在危重患者中实施 $\beta$ -内酰胺抗生素 TDM 的研究均纳入本综述。

结果：从 215 份记录中确定了 6 项符合条件的研究，所有这些研究都是横向分析研究。所有研究都确定了在危重患者中实施 $\beta$ -内酰胺 TDM 的障碍和促进因素。主要障碍是对于实施 $\beta$ -内酰胺 TDM 的各方面了解不足和无法获得分析方法。此外，延迟获得 TDM 结果会降低医生改变药物剂量的可能性。最后，对 $\beta$ -内酰胺的 TDM 在危重症患者中的成本效益和临床有效性的质疑阻碍了广泛的实施。此外，为了提高医生使用 $\beta$ -内酰胺进行 TDM 的意愿，应加强医生与临床药师和临床微生物学家之间的合作。

结论：尽管推荐 $\beta$ -内酰胺应用 TDM 的证据不断增加，但其临床应用仍然有限。为了使这些抗生素在重症患者中得到最佳应用，需要克服物流、设备可用性、临床证据和成本效益方面的障碍。

### **11. Optimal Practice for Vancomycin Therapeutic Drug Monitoring: Position Statement From the Anti-infectives Committee of the International Association of Therapeutic Drug Monitoring and Clinical Toxicology**

#### **万古霉素治疗药物监测的最佳实践：国际治疗药物监测和临床毒理学协会抗感染委员会的立场声明**

Therapeutic Drug Monitoring. 2022, 44 (1) : 121-132

与固定或经验性给药策略相比，基于治疗药物监测（TDM）数据的万古霉素给药个体化已知可改善患者预后。越来越多的证据支持曲线下面积（AUC<sub>24</sub>）指导的 TDM 为接受治疗超过 48 小时的患者提供万古霉素给药方案。众所周知，

实施 AUC<sub>24</sub> 指导的给药可能存在制度障碍，需要付出额外的努力才能实现从基于谷浓度的策略到基于 AUC<sub>24</sub> 的策略的过渡。除此之外，还需要充分的采样记录、正确的储存和运输、准确的实验室分析，以及相关的数据报告，以确保对 TDM 数据的适当解释，建议万古霉素的治疗剂量。最终，患者临床背景下的 TDM 数据及其对治疗的反应应当指导万古霉素的临床治疗。IATDMCT 抗感染委员会经国际治疗药物监测和临床毒理学协会批准，就万古霉素 TDM 的最佳临床实践提供建议。

## **12. Has the Time Come for Systematic Therapeutic Drug Monitoring of First-Line and WHO Group A Antituberculosis Drugs?**

对一线和 WHO 的 A 组抗结核药物进行系统治疗药物监测的时机已经到来了吗？

Therapeutic Drug Monitoring. 2022, 44 (1) : 133-137.

结核病 (TB) 是一个重要的全球健康问题，每年约有 1000 万人受到感染，是传染病死亡的主要原因，每年有 150 万人死亡。由于存在持续存在的微生物、难以接近的感染部位以及耐药性选择的高风险，因此最佳的结核病治疗需要在足够的治疗时间内联合使用药物。长期治疗会增加患者失去依从性、药物不良反应和药物相互作用的风险，可能导致治疗失败。TB 药物暴露的患者间的高变异性是引起人们对治疗药物监测 (TDM) 以优化治疗兴趣的另一个原因。本文讨论了报告临床相关暴露阈值的研究，这些研究可能被提议作为个性化治疗的目标。据报道，实用的 TDM 策略也可以避免与在评估药物浓度曲线下的面积时相关的药物吸收延迟和需要多个样本相关的问题。多药耐药结核病或广泛耐药结核病的发展也进一步强调了治疗个体化的必要性。最后，在保持治疗成功的同时缩短治疗时间也是确保充分接触 TDM 结核病药物的驱动因素。本综述的目的是强调 TDM 在药物敏感结核病和世界卫生组织 A 组结核病药物中的作用。

## **13. Therapeutic Drug Monitoring of Ganciclovir: Where Are We?**

**更昔洛韦治疗药物监测：我们何去何从？**

Therapeutic Drug Monitoring. 2022, 44 (1) : 138-147

更昔洛韦是预防和治疗巨细胞病毒的主要疗法。然而，这种抗病毒药物的治疗受到骨髓抑制等副作用的阻碍，这些副作用往往导致治疗停止。给药不足是防止副作用的一种方法，但可能会导致耐药性和治疗失败。治疗药物监测 (TDM) 已被用来克服这些问题。本文的目的是概述更昔洛韦 TDM、可用分析、群体药代动力学模型，并讨论当前对更昔洛韦的认知差距。本文在 PubMed 数据库中，进行了一个非系统性的文献检索，使用以下搜索词：更昔洛韦、伐更昔洛韦、药代动力学、药效学、群体药理学、治疗药物监测、生物测

定、液相色谱-串联质谱联用、液相色谱、色谱、分光光度法和毒性。此外，还对纳入的参考文献进行了筛选。最常见的生物分析方法是液相色谱-串联质谱联用。有不同的模型呈现更昔洛韦  $IC_{50}$ 。然而，基于临床前数据建立更昔洛韦的药代动力学/药效学靶点是困难的，因为没有结合动态药物暴露与抑制病毒复制的研究。更昔洛韦 TDM 的数据显示，个体间差异较大，表明 TDM 可能在调整剂量以降低毒性和防止低浓度相关治疗失败方面发挥作用。实施 TDM 的主要困难是缺乏确定治疗窗的可靠数据。虽然相关的药代动力学 (PK) 描述得比较好，但药效学 (PD) 和药代动力学/药效学关系都不清楚。除了更昔洛韦的 PK/PD 外，还需要更好地了解患者免疫反应的定量作用以及与病毒清除有关的不同免疫抑制剂的暴露。Ho 等人认为 PK、PD 和宿主免疫因子之间的相互作用应该是未来研究的重点。事实上，在设计更昔洛韦治疗方案优化研究时，必须考虑所有这些因素，因为迄今所进行的研究主要集中在更昔洛韦暴露的估算上，并且由于巨细胞病毒感染的治疗选择有限，因此对更昔洛韦的未来研究是必要的。

#### **14. Immunological Biomarkers in Blood to Monitor the Course and Therapeutic Outcomes of COVID-19**

##### **监测 2019 冠状病毒疾病的免疫生物学标记物**

Therapeutic Drug Monitoring. 2022, 44 (1) : 148-165

由于对 COVID-19 的临床病程、治疗方案和用于诊断、预后和监测的实验室监测工具知之甚少，所以 COVID-19 对医学界来说是个巨大挑战。本综述侧重于在常规条件下可在临床实验室外周血中测量的免疫生物标记物，以监测急性期的先天免疫系统反应，以及感染和接种后建立的适应性免疫反应。本综述在 PubMed 数据库中对 COVID-19 进行搜索，以提取适合监测 COVID-19 免疫应答和结果的生物标志物和治疗干预，如接种疫苗。为了监测先天免疫反应，可在自动分析仪上测量白细胞介素-6 等细胞因子或 C 反应蛋白或降钙素原等急性期反应物，并辅以自动白细胞差异计数。适应性免疫反应可通过市售酶联免疫斑点分析来评估 T 细胞的特异性活化，或通过监测血清中的免疫球蛋白 A (IgA)、IgM 和 IgG 抗体来跟踪 B 细胞活化。作为 SARS-CoV-2 病毒的抗原，棘突蛋白和核衣壳蛋白特别适合于在感染或接种后区分免疫反应。迄今为止，COVID-19 的治疗和免疫治疗的免疫监视，包括免疫接种标准化的生物标志物的系统试验尚未形成，这种试验允许对预后和结果进行可靠评估，并评估免疫记忆。然而，这是为了更好地应对这一流行病，并将重点放在死亡风险高、有资格接受精确治疗干预以及可能得到可靠保护防止再次感染的个人身上。但是一个悬而未决的问题是，外周血的免疫监测是否适合反映组织的免疫反应，包括呼吸上皮和淋巴器官。这需要在未来的多中心试验中进行研究。

## 15. Antifungal Drugs TDM: Trends and Update

### 抗真菌药物 TDM: 趋势和更新

Therapeutic Drug Monitoring. 2022, 44 (1) : 166-197

由侵袭性真菌感染负担的增加导致抗真菌药物 (AF) 治疗药物监测 (TDM) 面临越来越大的挑战。本文提供了 AF-TDM 的最新进展。本文使用“TDM”或“药代动力学”或“药物-药物相互作用”与“抗真菌药物”在 PubMed 中进行搜索, 并对每种 AF 进行了整合。选择仅限于具有人类药物暴露数据的英语文章, 超过 1000 篇文章符合搜索条件, 本文选择了 566 种出版物。最新的发现倾向于证实以前在现实生活中的临床观察结果。与特殊人群相关的药理学变异性不是特异性的, 但必须加以考虑, 必须了解房颤的获益风险比、药物-药物相互作用 (DDI) 曲线和病原体的最低抑制浓度, 以管理高危情况和患者。在健康志愿者 DDI 研究中, 伊曲康唑已取代酮康唑。基于生理学的药代动力学模型广泛用于评估代谢性唑 DDI。在肿瘤血液学和实体器官移植中, 对曲霉属和粘液的 AF 预防性应用研究多于念珠菌 (已经研究)。中枢神经系统感染的出现和免疫功能正常个体的严重感染都值得特别关注。TDM 比两性霉素 B 和棘白菌素对唑类药物更具挑战性。氟康唑和伊萨伏康唑 (ISZ) 的 TDM 要求较少; 然而, ISZ 经常用于推荐 TDM 的临床情况。伏立康唑仍然是 AF 中最具挑战性的药物, 其毒性限制了高剂量治疗。此外, 替代疗法 (泊沙康唑片, ISZ) 现已上市。潜在疾病和真菌感染的严重程度应鼓励对房颤药物使用 TDM。限制首选药物 (脂质体 AmB 和 VRZ) 在治疗问题上的毒性会导致维持 (或挽救) 治疗的序贯处方, 特别是自从替代品 (PSZ 片剂和 ISZ) 上市以来。TDM 对预防作用不大, 但可用于检查是否存在与耐药性形成风险相关的暴露不足, 并记录突破性感染的治疗情况。然而, 广泛使用且不太可能导致曝光不足的 PSZ 片剂可能无法证明常规 TDM 的合理性。浓度目标范围是指示性的。多学科、多学科的方法有助于实现管理的现实个性化, 在给定时间解决一名患者的一种临床状况。TDM 接入越来越受到人们的关注, 这取决于疾病的严重程度, 但成本和可用性限制了其在全球的应用。然而, 分析成本的问题要比药物本身小。避免住院、住院或不适当的剂量可以在改善患者病情的同时最大限度地降低成本。

## 16. Therapeutic Drug Monitoring of the Echinocandin Antifungal Agents: Is There a Role in Clinical Practice? A Position Statement of the Anti-Infective Drugs Committee of the International Association of Therapeutic Drug Monitoring and Clinical Toxicology

棘白菌素类抗真菌药物的治疗药物监测: 其在临床实践中是否有作用? 国际治疗药物监测和临床毒理学协会抗感染药物委员会的立场声明

Therapeutic Drug Monitoring. 2022; 44: 198-214

据报道，在特定的患者群体如危重患者中，棘球蛋白的暴露减少，然而目前仍然使用固定剂量的策略。本文综述了支持棘白菌素治疗药物监测（TDM）的证据，并总结了现有的检测方法和抽样策略。应用计算机检索 PubMed 数据库 2020 年 12 月的文献，检索词为棘白菌素、茴香菌素、卡泊芬净、米卡芬净或热扎芬净，并限定文章语言种类为药理学、药动学、药效学、药物相互作用、TDM、耐药性、药敏试验、毒性、药物不良反应、生物分析、色谱、质谱。总结了 PD/PD（PK/PD）结果标记物、耐药性、PK 变异性、药物-药物相互作用、检测和 TDM 采样策略等方面的数据。结果表明，棘白菌素类药物存在药物暴露-疗效关系，最大浓度/最小抑菌浓度比（ $C_{max}/MIC$ ）和浓度-时间曲线/最小抑菌浓度比（ $AUC/MIC$ ）可作为临床疗效的 PK/PD 标志物。但药物暴露和毒性之间的关系仍然不清楚。TDM 对于低药物暴露风险的患者，如危重或肥胖的患者，可能是有价值的。棘白菌素类药物的 TDM 也可用于中度肝功能损害、药物相互作用、低蛋白血症和体外膜氧合的患者，因为这些情况与接触卡泊芬净或米卡芬净的改变有关。报道了阿尼芬净的有限取样策略，检测方法可用于测量阿尼芬净、米卡芬净和卡泊芬净的浓度。最终结论为，对于已知存在次优药物暴露风险的患者，应考虑棘白菌素治疗药物监测。然而，要实现 TDM，还需要对 PK/PD 靶点进行临床验证。

### **17. Review of Scavenged Sampling for Sustainable Therapeutic Drug Monitoring: Do More With Less**

**可持续治疗药物监测的清除采样综述：用更少的资源做更多的事情**

Therapeutic Drug Monitoring. 2022; 44: 215–223

用于药物和代谢物生物分析定量的创新和可持续采样策略引起了广泛的兴趣。由于符合减少废物和优化抽样的绿色原则，因此可以将清除采样作为一种使用残留物的可持续战略。清除样本包括所有标准临床护理剩余的生物液体（如血液、液体和尿液）。本综述详细阐述了过去和目前治疗药物监测中可持续采样的情况，重点是清除采样。在 2021 年 2 月，检索了 4 个数据库，以评估关于创新和可持续采样技术的临床应用的文献。报告了临床使用清除血样的研究，以及清除血样和正常血样的过渡性研究都符合纳入条件。最终，从 1441 份记录中确定了 19 份合格的关于清除样本的研究。虽然其他患者群体可能受益于清除采样，但主要应用于儿童群体。此外，在收集样本时遇到了一些挑战，包括物流障碍、存储和处理条件以及文档错误。在此基础上，本文提出了一种工作流程，该流程可用于指导清除采样的实现。结果表明，清除采样可用于药物定量，改善给药方案，进行药代动力学研究，探索治疗性药物监测的价值，并且无需额外采集样本。

## 18. Quantification of Antibiotics in Patient Samples: State of the Art in Standardization and Proficiency Testing

### 患者样本中抗生素的定量:标准化和技术检查的最新进展

Therapeutic Drug Monitoring. 2022, 44: 230–240

背景: 对于许多抗生素来说, 药代动力学存在较大的异质性, 临床中制定治疗方案也不能“一刀切”。因此, 治疗药物监测已成为不可或缺的先决条件。它基于合适的测量方法、样品材料和标准操作, 包括外部质量评估 (EQA) 在内的质量控制是必不可少的。对于许多抗生素, EQAs 已经建立了几十年, 而有些抗生素则是最近才引入的。这篇文章给出了一个关于抗生素治疗药物监测的最新的标准化, EQAs 和参考测量程序 (RMPs) 的洞察。

方法: 对目前可用的国际抗生素 EQA 方案和现有 RMPs 的进行综述。德国供应商提供包括庆大霉素和万古霉素在内的 EQAs 已超过 25 年。对 2000-2020 年期间进行详细分析。本文阐述了使用利奈唑胺、美罗培南和哌拉西林等新型抗生素 EQA 的经验。

结果: 许多国家都制定了庆大霉素和万古霉素的质量评价标准。而利奈唑胺、美罗培南和哌拉西林似乎不常见。几十年来大多数抗生素的浓度监测都依赖于商业化的分析方法来测定的。2018 年引进的利奈唑胺、美罗培南和哌拉西林的 EQAs 在德国迅速被接受。本研究中报道的方法是基于高效液相色谱法的紫外或质谱检测, 两种方法检测的数量相当。基于同位素稀释质谱的庆大霉素、万古霉素和利奈唑胺候选 RMPs 已经发布。

结论: 世界上许多抗生素都会定期提供 EQAs。德国的 EQA 结果总体上比较良好, 但仍有改进的可能。免疫分析法和基于高效液相色谱法的方法在德国评估的 EQA 中都能正常工作。从质量控制的角度来看, 可以根据临床需要选择快速和廉价的方法, 且不会危及患者的健康。

### Original Article-原创研究

## 19. Health Care Costs of Target Attainment for Beta-Lactam Antibiotics in Critically Ill Patients: A Retrospective Analysis of the EXPAT Study

### 危重患者 $\beta$ -内酰胺类抗生素治疗目标达成的卫生保健成本: 一项对 EXPAT 研究的回顾性分析

Therapeutic Drug Monitoring. 2022, 44: 224–229

背景: 优化  $\beta$ -内酰胺类抗生素治疗有望缩短重症监护病房 (ICU) 患者住院时间, 从而降低 ICU 的费用。我们使用 EXPAT 试验的数据来确定  $\beta$ -内酰胺类抗生素的治疗目标达成是否是 ICU 的成本决定因素。

方法: 根据血清抗生素水平将 EXPAT 试验纳入的患者分为目标达到和未达目标两组。所有的医疗费用从医院管理系统中提取并分类。

结果:共纳入 79 例患者, 目标达到组显示 ICU 总成本上升的趋势 (€ 44,600 vs € 28,200,  $P = 0.103$ )。校正 ICU 住院时间之后, 该趋势消失 (€ 2680 vs € 2700)。发现肾脏替代治疗是最重要的成本驱动因素。

结论:  $\beta$ -内酰胺类抗生素目标达成后, ICU 患者总费用呈上升趋势, 主要原因是 ICU 住院时间长、肾替代治疗费用高。

(南京儿童医院 代浩然、符迪、赵越桃、杨清妍、董娜、李玥、章媛媛、胡雅慧、郭宏丽、陈峰供稿)

## 病例讨论

### ◇ 分享病例一：氯氮平与吸烟

#### 病例基本情况

患者:	47岁/男性/住院患者/吸烟(20支/天, 烟龄20年)
诊断:	精神分裂症
检测目的:	依从性不详
疾病严重程度:	严重(CGI-S 6分)
疗效改善:	明显好转(CGI-I 2分)
药物不良反应:	心动过速
待测药物/剂量:	氯氮平/350mg/d
用药开始时间:	11周前
末次剂量调整:	4周前
末次服药:	12小时前

#### 实验室结果

氯氮平:	664 ng/mL (治疗参考范围 350-600 ng/mL)
N-去甲基氯氮平:	262 ng/mL

#### 解释

12周前患者从25mg起开始服用氯氮平, 直至4周前增加至350mg剂量一直未变, 但氯氮平浓度和去甲氯氮平浓度持续上升, 临床精神病性症状改善明显, 治疗效果显著。但患者氯氮平浓度升至600ng/ml以上, 1周前出现心动过速不良反应, 对症给予美托洛尔至75mg/d, 患者心率下降至正常范围。

今次氯氮平的浓度测定结果为664ng/mL, 高于350-600ng/mL的治疗参考浓度范围, 不在氯氮平的剂量相关参考浓度范围内。氯氮平350mg/d的剂量下, 预期剂量相关参考浓度范围(按照DRC因子的低值和高值计算)是: 氯氮平350×

$0.43=150.5$  至  $350 \times 1.59=556.5\text{ng/mL}$ ； $N$ -去甲氯氮平  $350 \times 0.50=175$  至  $350 \times 1.25=437.5 \text{ ng/mL}$ 。 $N$ -去甲氯氮平与氯氮平浓度比值是0.4，低于0.45-0.78的代谢物与母药比值（MPR）的预期。

回顾病史及TDM结果，排除药物相互作用及疾病影响。考虑这位患者既往吸烟，入院后因病房管理要求逐渐停止吸烟。由于吸烟可诱导参与氯氮平代谢的CYP1A2酶，该患者在吸烟量大幅降低后，氯氮平浓度上升至超出治疗参考浓度范围上限。

### 建议

建议减少氯氮平剂量来防止药物不良反应。根据浓度剂量比 $1.90\text{ng/mL/mg}$ ，可以推算出达到推荐的治疗浓度（ $350\text{-}600 \text{ ng/mL}$ ），适宜的剂量是 $200\text{-}300\text{mg/d}$ 。同时应做好患者健康宣教，在吸烟量骤增或骤减时应进行TDM，以调整服药剂量，安全用药。

（首都医科大学附属北京安定医院 庄红艳供稿）

## ◇ 分享病例二：万古霉素与 CRRT

### 病例基本情况

患者：	60岁/男性/住院患者/CRRT 急性冠脉综合征、肺部感染、慢性肾功能不全急性衰竭、
诊断：	2型糖尿病、糖尿病肾病、高血压III级（很高危组）、 高脂血症
检测目的：	确保稳态血药浓度
疾病严重程度：	严重（CGI-S 6分）
疗效改善：	明显好转（CGI-I 2分）
药物不良反应：	全身红疹
待测药物/剂量：	万古霉素/首剂 1g 维持剂量 0.5g q12h
用药开始时间：	2021.9.10
末次剂量调整：	2021.9.20
末次用药：	2021.9.24
合并用药：	美罗培南

### 实验室结果

万古霉素：52.13 mg/L（治疗参考范围 15-20 mg/L）

### 解释

患者社区发病，主诉憋喘、胸闷、伴夜间呼吸困难。2021年9月2日入院

后给予美罗培南 0.5g q8h，感染症状及指标未明显改善。9月8日给予连续肾脏替代疗法（CRRT）。9月10日经验性联合万古霉素首剂 1g，维持剂量 0.5g q12h，9月13日监测万古霉素浓度 52.13 mg/L，停用万古霉素。9月14日万古霉素浓度为 33.73 mg/L，患者出现全身红疹的不良反应。9月17日万古霉素浓度为 21.77mg/L，9月18日停用美罗培南及 CRRT，9月20日给予万古霉素 0.5g q48h，9月22日监测血药浓度 13.57 mg/L，感染症状及指标有所好转。

回顾病史及 TDM 结果，排除药物相互作用影响。考虑患者既往慢性肾功能不全病史，入院后肾功能不全急性加重，行床旁 CRRT 治疗，残存肾功能、透析液的速度，透析的频率均可影响万古霉素的浓度，需根据血药浓度结果调整万古霉素剂量。停用 CRRT 后，患者仍需要继续监测万古霉素谷浓度。

对于肾功能不全的患者，推荐监测万古霉素血药谷浓度以提高疗效和降低肾毒性，首次给药 72 h 后开始监测万古霉素血药谷浓度。对于一般成人患者，推荐万古霉素目标谷浓度维持在 10~15 mg/L。对于严重 MRSA 感染的成人患者，建议万古霉素目标谷浓度维持在 10~20 mg/L。当谷浓度大于 20 mg/L 时，患者容易发生不良反应。

### 建议

建议根据血药浓度监测结果，调整给药方案，观察治疗效果。停止 CRRT 后，如血药浓度为 10-20 mg/L，可调整万古霉素剂量为 0.5g q48h；如血药浓度 <10 mg/L，调整万古霉素 0.5g q24h。同时应做好动态 TDM，以调整万古霉素剂量，安全用药。

（解放军总医院医疗保障中心药剂科 姜楠供稿）

## 单位风采

### ☆ 解放军总医院医疗保障中心药剂科临床药理学室 TDM 实验室

解放军总医院临床药理学室 TDM 实验室依托医疗保障中心药剂科，以临床药理学学科为基础，围绕解放军总医院战略规划，为临床用药提供相关药物代谢酶基因检测及治疗药物血药浓度监测服务。经过多年的发展，实验室团队中涌现出一批具备专业体内药物分析技术与药物个体化治疗



方案制定能力的中青年药师。实验室位于第一医学中心综合医疗楼一楼，具备专业分析实验室硬件条件，现拥有多条仪器检测系统，包括液相色谱-质谱联用仪、高效液相色谱仪、全自动免疫分析仪、高精度超微量分光光度计、全自动化学发光成像分析系统、高速冰冻离心机、荧光免疫分析仪，均相荧光检测仪等。配套功能分区明确，如样品接收区、天平称量区、纯水制备区及资料报告区等，目前已形成健全的药物代谢酶基因及血药浓度检测体系，处于国内领先水平。



目前，实验室业务范围已涵盖多个品种，药物代谢酶基因检测项目包括 CYP2C9、CYP2C19 及 VKORC1 等；血药浓度检测项目包括免疫抑制剂环孢霉素 A、他克莫司（FK506）、西罗莫司（雷帕霉素）；神经系统药物卡马西平、苯巴比妥、苯妥英钠、丙戊酸钠；呼吸系统药物氨茶碱；心血管系统药物地高辛、胺碘酮；

抗生素：万古霉素、替考拉宁等，可为临床及时提供准确可靠的检测结果及有效参考。目前可满足年基因检测量 3000 例以上，血药浓度监测量 8000 例以上。

实验室综合利用现有条件进行优势资源整合，进一步完善目标集中、调控有力、集成高效的业务及研究体系。在保证日常业务工作基础之上，以提升临床药学科创新能力为目标，下设精准化药物浓度监测、群体药代动力学、临床用药靶浓度干预、药物检测方法学开发等研究方向。旨在瞄准



国际生命科学发展的前沿领域以及临床药物研究的重要科学问题，发展临床药物研究新理论、新方法和新技术，推动多学科交叉融合，为推动提高临床用药安全合理性水平及学科科研创新提供有效助力。

（解放军总医院医疗保障中心药剂科 李树供稿）

## 个人风采

## ◇ 解放军总医院医疗保障中心药剂科——陈艳

陈艳，1982年出生，解放军总医院医疗保障中心药剂科副主任药师，博士后。从事药学研究和实验工作19年，负责临床治疗药物浓度监测工作，每年完成血药浓度检测万余例；负责药物毒理、药效、代谢、转运等相关基因检测，现开展15种药物相关基因检测项目，以及B族链球菌核酸检测项目，近年完成基因检测13000余例；提供个体化用药指导服务，临床满意率100%；从事精准药学服务中免疫抑制剂安全性的表观遗传学研究，在探索免疫



抑制剂毒性的分子预警机制方面取得一定进展。以第一作者发表SCI论文7篇，发表统计源期刊论文20余篇，副主编、参编专著5部，获国家发明专利3项，参与国家科技部重大课题、国家自然科学基金重大项目等研究，在研课题2项。

## ◇ 北京安定医院药事部——臧彦楠

臧彦楠，药师，硕士毕业于北京大学医学部临床药学专业，硕士毕业后进



入北京安定医院药事部临床药学组工作至今，主要从事精神药理学研究，目前担任精神科临床药师，平时工作主要包括常见精神疾病的药物治疗管理、用药咨询和用药指导，基于治疗药物监测的患者个体化药物治疗，常见慢性疾病的药物治疗管理及生活方式干预。作为课题负责人主持首都卫生发展科研专项项目一项。共发表第一作者SCI论文6篇，影响因子共计11分，核心期刊3篇。担任学术/社会任职包括中国药理学会

定量药理学专业委员会委员。参加第十届全国治疗药物监测学术年会神经精神TDM分会并作报告交流。

.....END.....



责任编辑：黎春彤（解放军总医院）



责任主编：果伟（北京安定医院）



顾问：赵珊珊（应急总医院）

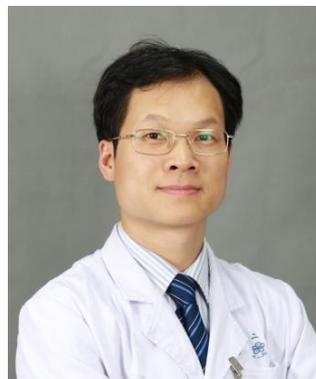
### 致谢（排名不分先后）

安徽医科大学第一附属医院  
安徽医科大学第一附属医院  
安徽医科大学第一附属医院  
解放军总医院医疗保障中心药剂科  
首都医科大学附属北京安定医院药事部  
解放军总医院医疗保障中心药剂科  
南京医科大学附属儿童医院药学部  
首都医科大学附属北京安定医院  
解放军总医院医疗保障中心药剂科  
解放军总医院医疗保障中心药剂科

宋 帅  
刘加涛  
苏 涌  
蔡 芸  
臧彦楠  
张明华  
陈 峰  
代浩然  
符 迪  
赵越桃  
杨清妍  
董 娜  
李 玥  
章媛媛  
胡雅慧  
郭宏丽  
庄红艳  
姜 楠  
李 树

## 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 北京积水潭医院	No.2 颜苗 中南大学湘雅二医院	No.3 张华 苏州大学附属第一医院	No.4 吴东媛 哈尔滨医科大学附属肿瘤医院
♥	♥	♥	♥
No.5 杨琳 福建省肿瘤医院	No.6 姜晖 河北省唐山市工人医院	No.7 覃韦苇 复旦大学附属华山医院	No.8 杜萍 北京朝阳医院
♥	♥	♥	♥
No.9 张磊 河北医科大学第一医院	No.10 韩勇 华中科技大学同济医学院附属协和医院	No.11 杨蒙蒙 第四军医大学唐都医院	No.12 陈文倩 中日友好医院
♥	♥	♥	♥
No.13 刘建芳 白求恩国际和平医院	No.14 盛晓燕 北京大学第一医院	No.15 乔奕 第四军医大学西京医院	No.16 王玲 火箭军总医院
♥	♥	♥	♥
No.17 王凌 福建省立医院	No.18 陈璐 四川省人民医院	No.19 覃旺军 中日友好医院	No.20 王敏 海南省人民医院
♥	♥	♥	♥
No.21 王静 西安市第四医院	No.22 赵珊珊 应急总医院	No.23 杨志福/乔奕 第四军医大学西京医院	No.24 郭美华 哈尔滨医科大学附属第一医院
♥	♥	♥	♥
No.25 戴立波 内蒙古自治区人民医院	No.26 周红 华中科技大学附属协和医院	No.27 江沛 济宁市第一人民医院	No.28 李艳娇 吉林大学第一医院
♥	♥	♥	♥
No.29 郭思维 长沙市第三医院	No.30 赵明 北京医院	No.31 罗雪梅 南京市鼓楼医院	No.32 李平利 山东大学齐鲁医院
♥	♥	♥	♥
No.33 蒋庆锋 西藏军区总医院	No.34 宋艳 山西医科大学第二医院	No.35 陈文瑛 南方医科大学第三附属医院	No.36 李月霞 天津市第一中心医院
♥	♥	♥	♥

No.37 刘芳 陆军军医大学 西南医院	No.38 王晓星 中日友好医院	No.39 刘亦伟 福建医科大学 附属第一医院	No.40 陈峰 南京医科大学 附属儿童医院
♥	♥	♥	♥
No.41 贾光伟 聊城市人民医院	No.42 张利明 汕头大学医学院第一 附属医院	No.43 楼江 杭州市第一人民医院	No.44 鲁虹 长沙市中心医院
♥	♥	♥	♥
No.45 周霖 郑州大学第一附属医院	No.46 邓阳 长沙市第三医院	No.47 刘芳 重庆西南医院	No.48 罗雪梅 南京鼓楼医院
♥	♥	♥	♥
No.49 贾萌萌 郑州大学第一附属 医院	No.50 孔令提 蚌埠医学院第一附属 医院	No.51 雷龙龙 湖南省邵阳市中心 医院	No.52 黄琪 中南大学湘雅医院
No.53 王兰 北京清华长庚医院	No.54 李博 中日友好医院	No.55 程道海 广西医科大学 第一附属医院	No.56 周红 华中科技大学同济医 学院附属协和医院
♥	♥	♥	♥
No.57 马爱玲 河南省人民医院	No.58 邢文荣 复旦大学附属儿科医 院安徽医院/安徽省儿 童医院	No.59 丁肖梁 苏州大学 附属第一医院	No.60 杨佳丹 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	No.62 王陶陶 西安交通大学 第一附属医院	No.63 刘谋泽 中南大学 湘雅二医院	No.64 赵珊珊 应急总医院
♥	♥	♥	♥
No.65 林良沫 海南省人民医院	No.66 吕萌 河南省儿童医院	No.67 刘剑敏 武汉市第一医院	No.68 阎雨 中日友好医院
♥	♥	♥	♥
No.69 武卓 复旦大学 附属华山医院	No.70 郭宏丽 南京医科大学 附属儿童医院	No.71 王晶晶 昆明医科大学 第一附属医院	No.72 吴向新 中南大学 湘雅二医院
♥	♥	♥	♥
No.73 易秋莎 四川大学 华西第二医院	No.74 孙志丹 哈尔滨医科大学 附属第二医院	No.75 宋帅 安徽医科大学 第一附属医院	No.76 黎春彤 解放军总医院
♥	♥	♥	♥