

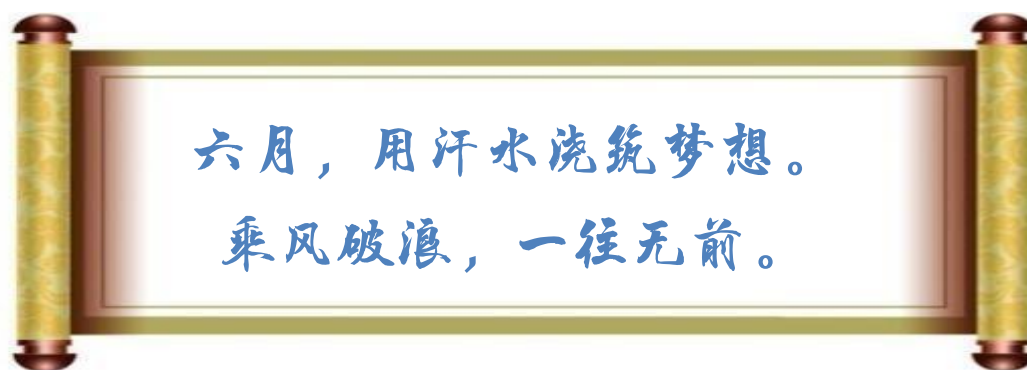
# TDM 青委会简讯

## Newsletter of TDM-China Youth Committee

第 81 期

2022 年 6 月

\*\*\*\*\*



## 主要内容

### 寄语

- 主编/执行主编寄语

### 会议快讯

- “2022 年专科临床药师药学服务技能国际论坛、全军临床药师技能培训班暨上海市医院药师治疗药物监测岗位技能培训班”顺利举行

### 会议预告

- 第十二届全国治疗药物监测学术年会
- 第五届临床药学创新发展国际论坛暨基于大数据和精准医学的特殊人群合理用药进展学习班

### 案例分享

- 一例三次肝移植术后患者使用泊沙康唑注射液的病例分析
- 对 1 例大剂量甲氨蝶呤导致肾损伤患者的药学监护

### 学术文章速递

- 肝移植受者 CYP3A7、CYP3A4 和 CYP3A5 基因多态性影响移植早期他克莫司浓度
- 奥卡西平的群体药动学：一项系统性综述
- TDM 联合 Logistic 模型对利奈唑胺致血小板减少症危险因素的研究
- ABCB1 基因多态性对房颤患者利伐沙班药物浓度及出血事件的影响

- 年龄和性别对使用长效注射制剂后患者帕利哌酮暴露的影响：  
1223 例患者血样的观察性研究
- 转换治疗与维持治疗患者氯氮平的绝对和剂量调整血清药物浓度:1979 例患者的观察研究

### 单位风采

- 合肥市第一人民医院药学部

### 个人风采

- 刘加涛——安徽医科大学第一附属医院

## 主编寄语

### 主编寄语

时间会成为努力的尺子，丈量着每一寸用心坚持和付出！六月夏至，加油向未来！

TDM 青委会主任委员、Newsletter 主编 颜苗

### 执行主编寄语

酌贪泉而觉爽，处涸辙以犹欢。但存凌云志，何畏长征难！

TDM 青委常委兼秘书、安徽医科大学第一附属医院药剂科 宋帅

## 会议快讯

### “2022 年专科临床药师药学服务技能国际论坛、全军临床药师技能培训班暨上海市医院药师治疗药物监测岗位技能培训班”顺利举行

国家 I 类继续教育项目“2022 年专科临床药师药学服务技能国际论坛、全军临床药师技能培训班暨上海市医院药师治疗药物监测岗位技能培训班”于 2022 年 6 月 10~12 日在云端拉开帷幕。本次论坛在上海市卫生与健康委员会药政管理处指导下，由上海市医院协会临床药事管理专委会、中国人民解放军药学专业委员会医院临床药学研究专委会、上海市临床药事管理质控中心主办，上海市药学会医院药学专委会、药物治疗专委会、上海市医学会临床药学专科分会、中国药理学会治疗药物监测（TDM）研究专业委员会、中国药师协会 TDM 药师分会协办，上海长海医院（海军军医大学第一附属医院）药学部承办。

本次大会围绕医院药学转型服务和高质量发展主题进行，分设大会报告、TDM 精细化药学服务探索系列研讨会、临床药学科研创新、国际视点、长海药学院师生论坛和上海市医院药师 TDM 岗位技能培训等 6 个特色分论坛。本次会议邀请国内外 80 余名临床药学相关领域专家和资深临床药师，共同探讨药学服务技能创新和药学服务高质量发展热、难点问题。本次会议的注册参会人数高达

2000 余人。

本次会议期间，特设中国药理学会和上海市 TDM 专岗培训分论坛。

在 TDM 精细化药学服务探索系列研讨会分论坛上，中国药理学会 TDM 专委会主任委员缪丽燕教授、复旦大学附属中山医院吕迁洲教授热情致辞，张弋、陈冰、陈超阳和黄晓会等 4 位 TDM 中青年专家，针对体内药物分析技术进行专题培训，5 位一线 TDM 青年药师围绕 TDM 方法选择及应用进行专题讨论，有序推进第 2 期中国药理学会医院药师 TDM 专岗培训，旨在提升全国医院药师 TDM 专岗技能。



### TDM 精细化药学服务探索系列研讨会分论坛专家合影

在上海市医院药师 TDM 岗位技能培训分论坛上，中国药理学会 TDM 专委会副主任委员赵荣生教授和姜玲教授热情致辞，特邀中国药师协会 TDM 药师分会主任委员张相林教授及张菁、阮君山、栾家杰、陈文倩、焦正、肇丽梅、黄晨蓉和孔旭东等 9 位 TDM 中青年专家，先后从 TDM 理论发展、TDM 方法及应用、实验室质量控制、定量药理学基础理论与模型引导技术的应用、典型 TDM 药物的临床实践应用及 TDM 结果评价利用等方面进行专题授课，旨在提升上海市临床药师的精准给药和高质量监护技能，促进 TDM 工作规范化开展。

本次大会的主席王卓主任在会议总结中提到，临床药师在医院药学主动转型、高质量发展方面应提高认识，不断汲取新知识和新技能，进一步提高动力，在临床药学这块沃土精耕细作，更好地为患者提供高质量药学服务。与会代表纷纷认为，“2022 年专科临床药师药学服务技能国际论坛”的成功举办，为国内外临床药学同行搭建了一个相互学习与交流、共同提升技能的高端学术平台。

(海军军医大学第一附属医院 王学彬 供稿 王卓 审校)

## 会议预告

### 一、第十二届全国治疗药物监测学术年会

为加强全国治疗药物监测学术交流,促进临床药物个体化治疗的新理念、新技术和新方法的推广,提升临床药学服务能力,兹定于2022年9月23日-25日在陕西省西安市召开“第十二届全国治疗药物监测学术年会”,同期举办国家级继续教育培训“治疗药物监测与个体化药学服务新进展”(2022-13-01-291(国),I类6分)。欢迎各位专家学者到会探讨治疗药物监测(TDM)技术与标准、TDM在多学科治疗中的临床实践等热点问题,共同推进治疗药物监测学科发展。同时希望专委会各委员积极宣传、准备,组织各单位、地区专业同仁踊跃参加,会议届时会组织优秀论文评选以及TDM科普优秀作品评选。

#### ➤ 会议内容

会议学术交流领域为:以个体化药物治疗为核心的TDM理论、方法、应用研究及实践经验;TDM相关政策、教育、管理与创新思维等;关于TDM的临床医学、基础医学、信息学、循证药学等。

会议主要形式:大会报告、专题研讨、专家咨询会、青年论坛、Workshop、壁报等。

#### ➤ 注册方式:

会议统一通过网络注册:2022年7月1日后登陆中国药理学会治疗药物监测研究专业委员会网站(<http://www.tdmchina.org>),点击首页“第十二届全国治疗药物监测学术年会”专题,按“会议报名”指导流程注册报名。

#### ➤ 论文与科普作品征集:

投稿方式:2022年7月1日至8月31日24:00前在年会注册网页进行投稿,可参与论文与科普作品评选;

#### ➤ 征文内容:

尚未发表或近一年来已发表(2021年1月至今)的论文,内容包括个体化药物治疗为核心的TDM理论、方法、应用研究及实践经验;TDM创新思维、政策、教育、管理等;TDM相关学科,如定量药理、循证药学、药品风险管理



研究等。大会主办方组织专家对征文进行综合评价，评选出的优秀论文将在“第十一届全国治疗药物监测学术年会”上进行交流。

➤ **投稿要求：**

来稿须注明作者、单位及联系方式，文本请以 word 格式上传。投稿形式为 500-800 字中文摘要（论文摘要样式详见附件），鼓励附论文全文。已发表的英文论文需附全文、500-800 字的中文摘要、期刊 JCR 分区和影响因子。

➤ **科普作品征稿：**

本次会议将举办科普作品评选活动，具体活动内容见后续通知。

➤ **联系人与联系方式：**

学术：陈文倩，电话：15801454636；

招商：黄晨蓉，电话：15906130690；

会务：王陶陶，电话：15002932036；

Email: tdmchina@126.com

## 二、第五届临床药学创新发展国际论坛暨基于大数据和精准医学的特殊人群合理用药进展学习班

第五届临床药学创新发展国际论坛暨基于大数据和精准医学的特殊人群合理用药进展学习班，将于 2022 年 7 月 8-22 日（每周五）在线上召开。本次论坛将围绕主动健康老年多病共患用药风险防控、疫情防控常态化下临床药学服务与发展、中医药与临床药学基础研究等方面展开详细讨论。

本次会议免注册费，扫描下方二维码，登录会议网站进行参会注册。



**会议学分：**

全程参加本次会议授予上海市继续医学教育II类学分 3 分；

学分将于会议结束后，通过短信通知领取。

**联系方式：**

李晓英 沈周媛（上海市医学会学术会务部）

电话：021-62187346

田怀平 刘 艳（上海交通大学医学院附属新华医院）

电话：18666132251、13795426099



（上海交通大学医学院附属新华医院 黄晓会 供稿）

## 案例分享

### ❖ 案例 1：一例三次肝移植术后患者使用泊沙康唑注射液的病例分析

#### 病例基本情况：

患者男，44 岁，身高 170 cm，体重 60 kg。两次肝移植术后，肝功能不全入院。患者 10 年前于我院行肝恶性肿瘤切除术，9 年前于我院行肝移植术，术后患者恢复较差，4 年前再次于我院行肝移植术。现患者皮肤巩膜黄染、腹胀、乏力、尿色深、大便颜色较浅，为求进一步诊治，收治入院。

入院诊断：1.慢性肝衰竭（移植物失功）；2.肝移植后门静脉狭窄；3.脾功能亢进；4.二次肝移植状态；5.胆管支架置入术后。

实验室检查：ALT: 67 U/L; AST: 220.1 U/L; TBIL: 509.1 umol/L; DBIL: 390.9 umol/L; INR: 1.82; PLT:  $48 \times 10^9/L$ ; WBC:  $2.71 \times 10^9/L$ ; RBC:  $2.66 \times 10^{12}/L$ ; Hb: 97 g/L; PCT: 0.32 ng/mL。

#### 治疗经过：

入院予以保肝，利胆，护胃，解痉，降血氨，营养，祛痰，补充白蛋白治疗。

入院一周后在静脉全身麻醉下行再次肝移植（经典原位、胆肠吻合）手术。术中诊断为 1.急性肝功能衰竭 2.肝移植状态 3.胆管支架置入术后 4.门静脉狭窄。术中顺利，无并发症，术区重度粘连，创面渗血多，失血量 9000 mL，输血量：红细胞悬液 3000 mL，自体血回输 3000 mL，血浆 1600 mL，新鲜冰冻血浆 1600 mL，冷沉淀 10 u，血小板 1 U，术后体征平稳。回到监护病房后予以人促红素注射液 10000 iu qd 纠正贫血，注射用甲泼尼龙抗排斥，以及其它保肝，抗炎，祛痰，调节免疫药物。

术后第二天回报白细胞计数  $2.19 \times 10^9/L \downarrow$ ，红细胞计数  $2.62 \times 10^{12}/L \downarrow$ ，血红蛋白 87 g/L  $\downarrow$ ，血小板计数  $20 \times 10^9/L \downarrow$ ，中性粒细胞% 83.6%  $\uparrow$ ，中性淋



巴比值 9.2 ↑。血清淀粉样蛋白 A 200 mg/L ↑，全血 C 反应蛋白 26.5 mg/L ↑，降钙素原 26.11 ng/mL ↑。Tmax: 38.3°C; P: 79 次/分; R: 18 次/分。加用重组人血小板生成素 15000 iu 升血小板。碳青霉烯耐药基因检测 (Xpert-Carba-R): blaIMP-1 0, blaKPC 0, blaNDM 阳性, blaOXA-48 0, blaVIM 0。考虑到患者既往多次胆汁微生物培养示肺炎克雷伯菌, 药敏显示亚胺培南 MIC 2 (中介), 美罗培南 MIC 2 (中介), 不能排除胆道耐碳青霉烯肺炎克雷伯菌(carbapenem resistant *Klebsiella pneumoniae*, CRKP)定植可能, 经验性给予美罗培南 1g q8h, 替加环素 50 mg q12h。

术后第三天血常规: 白细胞计数  $5.57 \times 10^9/L$ , 红细胞计数  $2.86 \times 10^{12}/L$  ↓, 血红蛋白 97 g/L ↓, 血小板计数  $20 \times 10^{12}/L$  ↓, 中性粒细胞% 88.8% ↑。感染: 全血 C 反应蛋白 23.65 mg/L ↑, 血清淀粉样蛋白 A 190.48 mg/L ↑, 降钙素原 17.99 ng/mL ↑。Tmax: 37.5°C。注射用甲泼尼龙调整至 40 mg qd。

术后第四天: 降钙素原 4.81 ng/mL ↑, 血清淀粉样蛋白 A 36.14 mg/L ↑; 全血 C 反应蛋白 14.21 mg/L ↑; G 试验 (真菌 D-葡聚糖检测) 200.24 pg/mL ↑, Tmax: 36.5°C。考虑到感染逐步控制, 开始启动他克莫司胶囊 0.5 mg q12h 免疫抑制剂方案。另外考虑到患者长期接受广谱抗菌药物治疗, 且为三次肝移植术后免疫力低下, 侵袭性真菌感染风险较高, 真菌培养结果未出, 故给予临时医嘱泊沙康唑注射液 0.3g q12h, 长期医嘱泊沙康唑 0.3g qd。

术后第七天 G 试验 58.78 pg/mL; 曲霉半乳甘露聚糖(GM) 检测 0.103; 他克莫司 (西门子 VIVA, 酶放大免疫法) 7.09 ng/mL。他克莫司剂量减半为 0.25 mg q12h。

术后第十一天 G 试验 31.06 pg/mL, 曲霉半乳甘露聚糖(GM)检测 0.107; 降钙素原 0.39 ng/mL ↑, 血小板计数  $52 \times 10^9/L$  ↓, 他克莫司 9.71 ng/mL, 两天前泊沙康唑治疗药物监测采样回报 (谷浓度) 3.358 mg/L。血培养、腹水培养回报阴性。停用泊沙康唑, 他克莫司调整为 0.125 mg q12h。

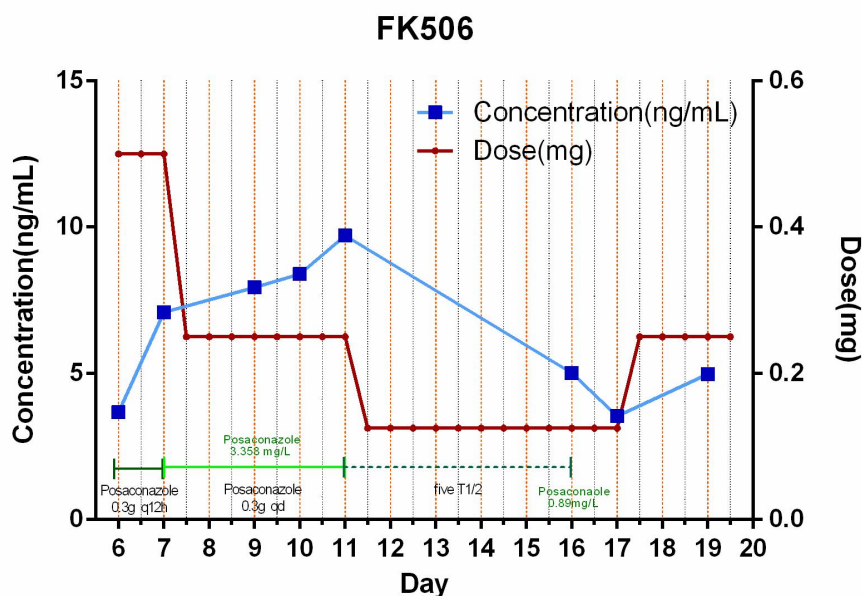
术后第十六天, 他克莫司 5.01 ng/mL, G 试验结果为阴性, 曲霉半乳甘露聚糖(GM)检测 0.106, 泊沙康唑治疗药物监测(TDM) 0.893 mg/mL。

术后第十七天, 他克莫司 3.54 ng/mL, 增加他克莫司剂量至 0.25 mg q12h。

术后第十九天, 他克莫司 4.98 ng/mL, B 超见门静脉、肝动脉、下腔静脉、

肝静脉内血流通畅，肝内胆管及胆总管未见明显扩张。肝周、双侧胸腔未见积液，各项体征平稳，予以出院疗养。

### 泊沙康唑与他克莫司（FK506）的浓度与剂量变化



#### 解释：

本例为 CRKP 胆道定植的二次肝移植术后患者，既往肝恶性肿瘤病史，病情复杂，免疫力低下，本次入院进行了第三次肝移植术。术后临床发现感染指征，基于本次与既往微生物培养及药敏结果进行了经验性抗感染治疗，又考虑到患者存在广谱抗菌药物以及免疫抑制剂长期使用的情况，临床上虽然 G 试验假阳性情况较常见，但此患者存在诸多侵袭性真菌病(invasive fungal disease, IFD)高危因素，念珠菌或曲霉菌感染均不能排除，因此选择泊沙康唑作为抗真菌治疗药物。然而患者术后尚未恢复饮食，泊沙康唑口服混悬液虽然较易获得，但对于禁食患者的吸收率极差，以往常的临床经验来看即使给予 10 mL qid 口服混悬液，在这类患者中也很难达到治疗甚至预防浓度，因此选择了注射剂型进行治疗。

但我们对注射剂型的使用经验有限，因此进行了药物浓度监测。据 Sanford 查到泊沙康唑平均血浆半衰期是 20-66 h，又查阅了文献报道的注射剂型的血浆半衰期是 27 h，3 个半衰期可达稳态，因此我们于第四天给药前 30 min 采样送检泊沙康唑谷浓度。泊沙康唑血浆室温或 4℃ 放置 3 天仍能保持稳定，检测结果是采样两天后得到报告，是很标准的稳态浓度。Sanford 推荐泊沙康唑用于预防时谷浓度 > 0.7 mg/L，用于治疗时谷浓度 > 1.0 mg/L，随着 CYP3A 抑制剂泊沙康唑

在体内浓度的升高，其抑制肝药酶效果逐渐明显，他克莫司浓度也持续升高。在泊沙康唑停药后五个半衰期，血药浓度仍停留在预防浓度，仍然对他克莫司的代谢有抑制作用。

考虑到该患者 CRKP 定植及三次行肝移植下感染的风险和肝癌复发风险，免疫抑制剂他克莫司浓度不适宜过高。有文献主张在接受钙调神经磷酸酶抑制剂治疗的患者中开始使用唑类药物时，应采用渐进的方法调整剂量，在他克莫司治疗的第 1 天减少 50%的他克莫司用量，第 3 天减少 70%。我们则是根据他克莫司血药浓度的检测结果，实时地进行了剂量动态调整，并合用糖皮质激素抗排斥，尽可能降低感染及肝癌复发风险。

(复旦大学附属华山医院 王珩 供稿)

#### ❖ 案例 2：对 1 例大剂量甲氨蝶呤导致肾损伤患者的药学监护

##### 病例基本情况：

患者，男，56 岁，身高 177 cm，体重 75 kg，体表面积 1.92 m<sup>2</sup>。患者 2 月前因“颈后部疼痛，自觉偶有双下肢行走无力”，就诊于当地医院，查头颅磁共振示胼胝体体部区占位。遂以“胼胝体恶性肿瘤”于神经外科就诊，头颅增强磁共振示“胼胝体体部占位性病变”，考虑淋巴瘤可能大，间变性胶质瘤待排；脑立体定向活检病理示“胼胝体恶性弥漫性大 B 细胞淋巴瘤”。眼科评估眼部暂无受累证据。

入院诊断：原发性中枢神经系统淋巴瘤。

##### 治疗经过：

排除禁忌后行第 1 次化疗，方案为 D0 利妥昔单抗 700 mg (375 mg/m<sup>2</sup>) + D1 甲氨蝶呤 (Methotrexate, MTX) 15.3 g (8 g/m<sup>2</sup>)。化疗过程顺利，无明显不适。本次为第 2 次化疗，方案同前。入院查血肌酐 65 μmol·L<sup>-1</sup>，白细胞 3.2×10<sup>9</sup>/L，中性粒细胞 2.17×10<sup>9</sup>/L，丙氨酸氨基转移酶 58 U·L<sup>-1</sup>，总胆红素 15.8 μmol·L<sup>-1</sup>。MTX 使用 0 h (静滴结束后)、24 h 检测浓度分别为 1062.72、32.76 μmol·L<sup>-1</sup>。MTX 化疗 24 h 后开始使用亚叶酸钙进行解救，由于患者肾功能正常，且化疗前已进行充分的水化及碱化，亚叶酸钙初始给药方案为 50 mg q6h，静脉滴注。MTX 使用 48 h 后，血肌酐为 122 μmol·L<sup>-1</sup>，MTX 浓度为 4.26 μmol·L<sup>-1</sup>，提示患者出现急性肾损伤并导致 MTX 蓄积。此时，将亚叶酸钙剂量调整为 300 mg q6h，72 h

MTX 浓度为  $1.83 \mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$ , 至 9 月 20 日 (D14), 患者 MTX 浓度降至  $0.1 \mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$ , 患者次日出院。

### 解释:

MTX 是抗代谢类抗肿瘤药物, 通过竞争性抑制二氢叶酸还原酶发挥细胞毒作用。二氢叶酸还原酶能将叶酸还原成四氢叶酸, 抑制四氢叶酸的合成可导致 DNA 合成及细胞增殖受干扰, 从而产生抗肿瘤的作用, 但同时也可引起诸如肾毒性、肝毒性、口腔黏膜炎及骨髓抑制等一系列不良反应。本病例中也将围绕以上几点进行药学监护。

**MTX 肾毒性的监护及处理** MTX 主要经由肾脏清除。静脉给药时, 大约 80% 的 MTX 在 24 小时内以原形经肾小球滤过和肾小管的主动分泌而排泄, 因此, 大剂量 MTX 给药前应充分评估肾功能, 并根据肾功能进行剂量调整。患者入院时查血肌酐为  $65 \mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$ , 根据 Cockcroft-Gault 公式计算肌酐清除率为  $118 \text{mL}\cdot\text{min}^{-1}$ , 提示肾功能正常。同时, 患者为中年男性, 体能状况较好, PS 评分 1 分, 故 MTX 采用  $8 \text{g}/\text{m}^2$  的最大剂量。

MTX 引起的肾功能障碍的主要风险是使该药清除严重受损, 导致排泄延迟、血浆浓度高于预期而引起全身性毒性增加。少量 MTX 在肝脏中可经醛氧化酶的作用转变为 7-OH MTX。MTX 与 7-OH MTX 水溶性均较低, 后者的水溶性仅为前者的 1/3 至 1/5, 酸性环境下, 两者均容易沉淀而造成肾脏损伤。当尿液 pH 值从 5.0 升至 7.0 可使 MTX 的溶解度提高至 10 倍。通过碱化尿液将 pH 值维持在 7.0 或更高可增加 MTX 的溶解度, 防止药物沉淀于肾小管中, 可显著降低发生肾损伤的可能性。因此, 一般在接受大剂量 MTX 的患者在化疗前, 都会进行充分的水化及碱化尿液, 当尿液  $\text{pH}\geq 7.0$  后才开始 MTX 输注。患者入院开始 (9 月 6 日), 每日给予 2500 mL 的补液 (0.9% 氯化钠注射液及 5% 葡萄糖注射液) 进行水化及 5% 碳酸氢钠注射液 500 mL 碱化尿液。9 月 7 日 (D1) MTX 化疗前, 尿液 pH 为 7.5。

本患者治疗前血肌酐为  $65 \mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$ , 治疗后 48、72、96 h 肌酐分别为  $122 \mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$ 、 $117 \mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$ 、 $127 \mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$ 。患者使用 MTX 48 h, 肌酐上升幅度达  $57 \mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$ 。根据改善全球肾脏病预后组织 (Kidney Disease: Improving Global Outcomes, KDIGO) 指南, 急性肾损伤 (Acute Kidney Injury, AKI) 定义为: ①在

48 h 内血肌酐 (Serum creatinine, Scr) 升高 $\geq 0.3 \text{ mg}\cdot\text{dL}^{-1}$  ( $26.5 \text{ }\mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$ ); ②在 7 d 之内 Scr 升高超过基础值的 1.5 倍及以上; ③尿量减少 ( $< 0.5 \text{ mL}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{h}^{-1}$ ) 且持续时间在 6 h 以上。以上条件满足一个, 即可确诊, 因此该患者 AKI 诊断明确。

当 MTX 输注后 48 h 浓度高于  $1 \text{ }\mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$  或 72 h 浓度高于  $0.1 \text{ }\mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$ , 提示药物可能延迟排泄。通常, 为了避免 MTX 在体内的蓄积, 同时兼顾疗效, 亚叶酸钙解救均在 MTX 输注后 24 h 内开始。大多为静脉给予亚叶酸钙  $10 \text{ mg}/\text{m}^2$  或口服亚叶酸钙  $15 \text{ mg}/\text{m}^2$  (或静脉给予左亚叶酸钙  $5 \text{ mg}/\text{m}^2$ ), 每 6 h 1 次, 直到血浆 MTX 浓度低于  $0.1 \text{ }\mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$ 。由于 MTX 血浆水平升高可能会持续数日, 亚叶酸钙需要长期使用进行解救。同时, 由于亚叶酸钙对 MTX 作用的逆转是竞争性的, 所以存在高水平 MTX 的情况下, 就需要成比例增加更高浓度的亚叶酸才能达到解救的效果。研究表明, MTX 水平  $> 0.9 \text{ }\mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$  的患者接受亚叶酸钙  $50\text{-}150 \text{ mg}/\text{m}^2$  (q6h), 相比  $6\text{-}30 \text{ mg}/\text{m}^2$ , 毒性反应发生的概率更低。我院亚叶酸钙的最小包装为 50 mg。综合考虑以上因素, 本患者 MTX 静滴 24 h 后常规使用亚叶酸钙  $50 \text{ mg}$  q6h 静滴进行解救, 因肾功能损害发生蓄积后, 遂将亚叶酸钙用量调整至  $150 \text{ mg}/\text{m}^2$  q6h 即 300 mg (患者体表面积  $1.92 \text{ m}^2$ )。9 月 20 日, 患者 MTX 浓度降低至  $0.1 \text{ }\mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$ , 肌酐为  $115 \text{ }\mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$ , 患者肾功能平稳, 较最高值 ( $127 \text{ }\mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$ ) 呈逐步下降趋势, 患者出院。

(复旦大学附属华山医院 武卓 供稿)

## 学术文章速递

### ❖ 推荐文章 1

**CYP3A7, CYP3A4, and CYP3A5 genetic polymorphisms in recipients rather than donors influence tacrolimus concentrations in the early stages after liver transplantation**

肝移植受者 CYP3A7、CYP3A4 和 CYP3A5 基因多态性影响移植早期他克莫司浓度

*gene.* 2022; 809:146007.

文章链接: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34688813/>

摘要导读:



**目的:** 本研究旨在探讨肝移植受体和供体 CYP3A7、CYP3A4 和 CYP3A5 基因多态性对肝移植后早期他克莫司浓度的影响。

**方法:** 本研究对 138 例肝移植受者及其匹配的供者 CYP3A7 (rs10211 和 rs2257401)、CYP3A4 (rs4646437 和 rs2242480) 和 CYP3A5\*3 (rs776746) 5 个单核苷酸多态性位点进行基因分型, 研究他克莫司剂量调整谷浓度( $C_0/D$ )与基因多态性的关系。

**结果:** 研究发现受体 CYP3A 多态性与他克莫司浓度相关。CYP3A7 rs10211 AA 型携带者(186.2 mg/mL vs 90.5 mg/mL,  $p < 0.001$ )、CYP3A4 rs4646437 CC 型携带者(184.0 mg/mL vs 88.8 mg/mL,  $p < 0.001$ )、CYP3A4\*1G rs2242480 CC 型携带者(189.8 mg/mL vs 99.7 mg/mL,  $p < 0.001$ )、CYP3A5\*3 rs776746 GG 型携带者(197.3 mg/mL vs 86.0 mg/mL,  $p < 0.001$ )他克莫司  $C_0/D$  是非携带者的近 2 倍。我们进一步研究了受体(肠道)和供体(肝脏)基因型的组合对他克莫司浓度的影响。结果发现无论供体的基因型如何, 受体的 CYP3A7 rs10211、CYP3A4\*1G (rs2242480) 和 CYP3A5\*3 (rs776746) 多态性都可能影响他克莫司的浓度。对于 CYP3A4 rs4646437 多态性, 供体携带 CYP3A4 rs4646437 CC 时, 受体 CYP3A4 rs4646437 多态性与他克莫司  $C_0/D$  相关, 供体携带 CYP3A4 rs4646437 CT/TT 基因型时, 受体 CYP3A4 rs4646437 多态性也影响他克莫司  $C_0/D$ , 但影响不显著。

**结论:** 肝移植后早期他克莫司浓度存在较大的个体间差异, 受 CYP3A7、CYP3A4 和 CYP3A5 基因多态性的影响。受体(肠道) CYP3A7、CYP3A4 和 CYP3A5 多态性似乎比供体对这种变异的贡献更大。因此, 检测受体 CYP3A 多态性有助于预测肝移植后早期他克莫司的起始剂量。

(复旦大学附属华山医院 董悦 复旦大学附属中山医院 徐勤霞 供稿)

## ❖ 推荐文章 2

### Population pharmacokinetics of oxcarbazepine: a systematic review

奥卡西平的群体药动学: 一项系统性综述

*Expert Rev Clin Pharmacol.* 2021; 14(7):853-864.

文章链接: <https://doi.org/10.1080/17512433.2021.1917377>

摘要导读:



**目的：**奥卡西平常用作癫痫全面性强直-阵挛发作和部分性发作的一线治疗。由于奥卡西平的药代动力学具有较高的变异性，人们建立了几种奥卡西平群体药代动力学模型，以探索影响其药代动力学变异的潜在协变量。本文是奥卡西平群体药代动力学的首次系统性综述研究，研究的目的是汇总既往发表的奥卡西平群体药代动力学研究，探索可能影响奥卡西平给药方案的重要协变量。

**方法：**检索 PubMed 和 Embase 数据库截止到 2020 年 10 月 31 日，并筛选选定研究的参考文献，以确定奥卡西平的相关群体药代动力学研究。总结已纳入的群体药代动力学研究的相关信息，并评估文献的报告质量。此外，对婴儿、儿童和成人受试者使用奥卡西平的药代动力学特征进行了比较。

**结果：**共纳入 12 项研究：1 项研究仅纳入婴儿受试者；7 项研究仅纳入儿童受试者；2 项研究包括了儿童和成人受试者；2 项研究仅纳入成人受试者。儿童（中位数：0.0505 L/h/kg，范围：0.016-0.084）和婴儿（0.078 L/h/kg）的表观清除率高于成人（中位数：0.036 L/h/kg，范围：0.029-0.06）。此外，与成人相比，儿童的清除率差异较大。体重、与酶诱导剂合用均显著影响奥卡西平的清除率。

**结论：**研究结果显示奥卡西平的药代动力学受体重和与酶诱导剂合用的影响。儿童通常比成人有更高的清除率，因此儿童比成人需要更高的单位体重剂量。此外，为了维持目标浓度，与酶诱导剂合用时需要给予更高的剂量。由于奥卡西平的暴露-反应关系的研究有限，还需要更多的群体药代动力学/药效学研究，以优化临床实践中的给药方案。

（上海市胸科医院 王琛瑀 供稿）

### ❖ 推荐文章 3

#### **The study on the risk factors of Linezolid induced thrombocytopenia by TDM combined with Logistic model**

#### **TDM 联合 Logistic 模型对利奈唑胺致血小板减少症危险因素的研究**

中国医院药学杂志. 2019; 39 (14): 1485-1488.

文章链接：[http://journal18.magtechjournal.com/Jwk\\_zgyyyx/CN/10.13286/j.cnki.Chinhosp-pharmacyj.2019.14.14](http://journal18.magtechjournal.com/Jwk_zgyyyx/CN/10.13286/j.cnki.Chinhosp-pharmacyj.2019.14.14)

摘要导读：

**目的：**研究利奈唑胺治疗重症感染患者发生血小板减少的危险因素。

**方法：**采用逻辑回归分析方法，结合 TDM 技术，针对患者用药治疗前生理特点、治疗期间临床指标特征情况、治疗药物监测结果、感染类型与合并用药情况这五个方面，通过构建 Logistic 回归模型，并联合 ROC 曲线对血小板减少症的发生情况进行预测分析。

**结果：**108 例患者（男性 65 例，女性 43 例），35 例患者出现了血小板减少症状。采用逐步回归的 Logistic 分析法显示，患者年龄、血肌酐浓度、血小板基线值、谷值浓度是发生血小板减少症的独立危险因素。综合上述独立危险因素，建立 Logistic 回归方程： $\text{Logit}(P) = 0.056 \times XC - 0.094 \times XPLT + 0.086 \times XScr - 0.082 \times XAge + 1.927$ ；并通过构建联合预测因子的 ROC 曲线，对 Logistic 回归方程进行变换得到联合预测因子的计算公式， $Y_{\text{联合}} = XC - 1.678 \times XPLT + 1.535 \times XScr - 1.464 \times XAge$ 。

**结论：**患者应用利奈唑胺治疗时，可将该患者的年龄、血肌酐浓度、血小板基线值、谷值浓度代入方程中（ $Y_{\text{联合}} = XC - 1.678 \times XPLT + 1.535 \times XScr - 1.464 \times XAge$ ），若计算出的结果小于 520.62（ROC 最佳临界值），则该患者在治疗期间出现血小板减少症的风险较高，此时需要加强血常规监测，并根据结果及时调整给药方案。

（合肥市第一人民医院南区 张永煌 供稿）

#### ❖ 推荐文章 4

### **Influence of ABCB1 gene polymorphism on Rivaroxaban blood concentration and hemorrhagic events in patients with atrial fibrillation**

**ABCB1 基因多态性对房颤患者利伐沙班药物浓度及出血事件的影响**

*Front. Pharmacol.* 2021, 12:639854. DOI: 10.3389/fphar.2021.639854

**文章链接：**<https://doi.org/10.3389/fphar.2021.639854>

#### **摘要导读：**

**目的：**通过利伐沙班药代动力学的遗传学数据和影响其生物转化、分布和排泄的因素生成算法以指导心房颤动患者个性化用药。我们测定 ABCB1 基因多态性对房颤患者的利伐沙班谷浓度个体差异及出血事件发生率的影响，从而提供个体化的抗凝治疗方案。

**对象与方法:**本研究从2018年5月至2019年8月在北京和福建招募了符合标准的蒙古后裔患者,为一项回顾性研究;收集患者性别、身高、体重、肝肾功能、药物谷浓度、用药剂量等临床资料,同时记录用药6个月后的出血情况。ABCB1单核苷酸多态性包括rs1128503、rs1045642、rs4148738。待达到稳态血药浓度后在下一次给药前采集外周血检测利伐沙班谷浓度。

**结果:**本研究最终纳入155例患者,包括81名男性和74名女性,平均年龄为(71.98±10.72)岁。ABCB1基因型分布符合Hardy-Weinberg平衡定律。利伐沙班谷浓度在rs1045642基因位点野生型(TT)和突变型(CT和CC)之间的多重比较显示没有显著差异(TT vs. CT, P=0.586; TT vs. CC, p=0.802; CT vs. CC, p=0.702); rs1128503基因位点野生型(TT)和突变型(CC)有显著性差异(TT vs. CC, P=0.0421);但rs1128503基因位点野生型(TT)与突变型(CT)、突变型(CC)与突变型(CT)对比无显著差异(TT vs. CT, P=0.0651; CC vs. CT, P=0.6127); rs4148738基因位点野生型(GG)和突变型(AG和AA)之间的多重比较显示没有显著差异(GG vs. AG, P=0.341; GG vs. AA, P=0.612; AG vs. AA, P=0.649)。ABCB1基因突变位点rs1045642、rs1128503、rs4148738与出血事件均无显著相关性。

**结论:**蒙古裔患者中rs1128503基因位点突变与利伐沙班药物浓度相关,但与出血事件无显著相关性。

(安徽医科大学第一附属医院 黄燕 供稿)

#### ❖ 推荐文章 5

### Impact of age and gender on paliperidone exposure in patients after administration of long-acting injectable formulations - an observational study using blood samples from 1223 patients

年龄和性别对使用长效注射制剂后患者帕利哌酮暴露的影响:1223例患者血样的观察性研究

*Eur J Clin Pharmacol.* 2021; 77(8):1201-1208. DOI: 10.1007/s00228-021-03114-z.

文章链接: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33616704/>

#### 摘要导读:

**目的:**帕利哌酮棕榈酸酯是一种抗精神病药物,为长效注射制剂(LAI)。本研究

的目的是探讨年龄和性别对使用 LAI 后帕利哌酮暴露的影响。

**方法:** 回顾性收集在治疗性药物监测(TDM)服务中, 使用 LAI 的患者帕利哌酮血清药物浓度数据。从申请单中获得药物剂量资料。以每日剂量-调整浓度(C/D)作为暴露的衡量标准。根据 C/D 值与年龄的初步分析, 观察到一个接近 50 岁的临界点, 从而将患者分为老年组( $\geq 50$  岁)和年轻组(15~49 岁)。采用线性混合模型分析, 允许对每个患者进行多次测量。

**结果:** 共纳入 1223 例患者, 其中 1158 例患者每月使用一次帕利哌酮长效针剂。在这些患者中(老年组占 27.9%), 老年组的帕利哌酮 C/D 值显著高于年轻组(+20%,  $p < 0.001$ )。与男性相比, 女性 C/D 值更高(+14%;  $p < 0.001$ )。另外, 与年轻组男性相比, 每月使用一次帕利哌酮长效针剂的老年组女性患者 C/D 值高 41% (15.0 vs. 21.2 nM/mg;  $p < 0.001$ )。与 21~30 岁的女性相比, 高龄女性( $\geq 70$  岁)C/D 值至少高出 105% ( $p < 0.001$ )。

**结论:** 本研究显示, 高龄和女性的帕利哌酮暴露量分别高于低龄和男性。尤其是年龄较大的女性患者( $> 50$  岁)可能暴露于帕利哌酮高浓度中, 因此该群体需要谨慎给药。

(合肥市第四人民医院 王金亮 供稿 梁俊 审校)

#### ❖ 推荐文章 6

### **Absolute and Dose-Adjusted Serum Concentrations of Clozapine in Patients Switching vs. Maintaining Treatment: An Observational Study of 1979 Patients**

**转换治疗与维持治疗患者氯氮平的绝对和剂量调整血清药物浓度:1979 例患者的观察研究**

*CNS Drugs*. 2021; 35(9):999-1008. DOI: 10.1007/s40263-021-00847-4.

文章链接: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34417726/>

#### **摘要导读:**

**目的:** 在治疗药物监测服务机构的大量真实患者群体中, 研究氯氮平血清药物浓度与改用其他抗精神病药物之间的潜在关联。

**方法:** 在 2005~2019 年期间, 检测了 1979 名挪威患者(氯氮平剂量在 100~1000mg/d)绝对和剂量-调整血清浓度(浓度-剂量比[C/D 比值])。使用线性混合模型对改用其他抗精神病药物与维持氯氮平治疗的患者进行这些变量的比较。

49%的患者存在吸烟习惯。为避免潜在的不依从性影响氯氮平转换，仅纳入血清浓度高于较低参考范围 50%的患者。

**结果：**在研究期间，共有 190 名患者（9.6%）从氯氮平转换为另一种抗精神病药物，而其余患者继续维持氯氮平治疗。转换治疗的患者氯氮平绝对浓度（954 vs.1245 nmol/L； $p<0.001$ ）比氯氮平维持治疗的患者低 23.5%，并且日剂量（305 vs.362 mg/d； $p<0.001$ ）比维持治疗的患者低 15.7%。在吸烟群体中，转换治疗的患者氯氮平 C/D 值比维持治疗患者低 9.7%（2.80 vs.3.10 nmol/L/mg/d； $p=0.032$ ）。

**结论：**本研究表明氯氮平绝对浓度和剂量调整后血清浓度的降低与氯氮平停药有关。不论转换治疗组与维持治疗组的氯氮平剂量是多少，氯氮平的浓度均显著降低，这可能提示氯氮平停药风险背后的药代动力学机制。

（合肥市第四人民医院 王金亮 供稿 梁俊 审校）

## 单位风采

### ❖ 合肥市第一人民医院药学部

合肥市第一人民医院始建于 1952 年，1954 年正式开诊。2006 年经安徽省政府批准成为安徽医科大学第三附属医院。拥有 2 个三级甲等医院（合肥市第一人民医院本部、合肥市第一人民医院南区）和 1 个三级甲等医院延伸院区（合肥市第一人民医院蜀山院区），2 所专科分院（医学美容分院、公安监管分院），3 个门诊部（琥珀门诊部、政务中心门诊部、庐阳门诊部）。医院占地面积 360 亩，医疗建筑面积 40 万平方米，编制床位 3893 张。年门、急诊人次 234.6 万，年出院人次 7.24 万，年手术人次 2.7 万。

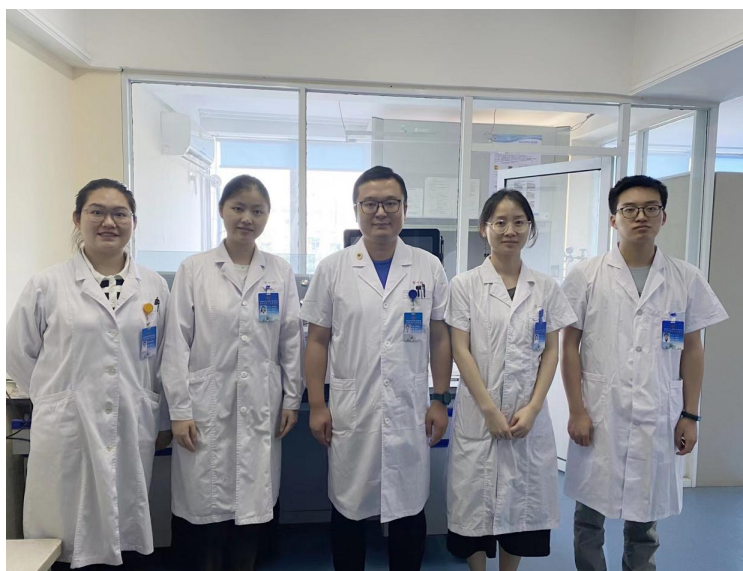
合肥市第一人民医院药学部是一个集药品供应保障、药事管理、临床药学、科研与教学为一体的综合性医院药学学科。现有主任药师 2 人，副主任药师 10 人，兼职教授 1 人，副教





授 2 人，硕士生导师 3 名，博士 3 名，硕士 30 名（3 人在读）。药学部下设临床药学部门（包括临床药学组、药学实验室、药学门诊）、药品调剂部门（门急诊药房、门诊中药房、中心药房、静配中心、西区药房）、药事管理与药品保障部门（药事组、中药库、西药库）、药物临床试验机构办公室、药品质量与临床用药质控中心、药学（临床药学）教研室、药品安全性监测办公室等。

药学部为国家卫计委临床药师培训基地、中华医学会临床药师学员及师资培训中心、国家重点研发计划精准医疗集成应用示范体系示范单位、国家药品不良反应监测哨点单位、INRUD 国际临床安全用药监测网络医院、国家远程医疗与互联网医学中心合肥协同中心、中国健康促进基金会合肥市个体化药学中心、全国老年药学联盟成员单位、合肥市临床药事质控中心、合肥市药学会理事长单位、合肥市“社区卫生人员服务能力建设实践培训”基地、合肥市新一代人工智能产业发展联盟成员单位等十几个国家、省市级培训基地和技术中心。2007 年以来成为合肥市第二、三、四、五周期医学重点建设学科（优秀）；安徽省“十三五”临床重点建设专科（优秀）；安徽医科大学药理学、临床药学硕士培养点；安徽中医药大学研究生创新基地；安徽医科大学药学/临床药学本科生教学基地；安徽省药学会临床营养药学主委单位；合肥市医学会临床药学分会主委单位。



目前，药学部临床药学专业为 2021 年省级临床重点专科建设项目。该团队药学实验每年可完成 3000 余位点的基因检测及 500 余例血药浓度监测，为全部患者提供个体化药学服务；近三年承接临床试验项目 30 余项，累计合同金额逾 600 万元；近年来申请各类科研项目 16 项，其中立项 10 项，包括 4 项国家级横



项课题，2项省级科研项目，4项市级科研项目，累计科研经费约200万元；作为中国抗癌协会肿瘤营养专业委员会营养药学组长单位、中华医学会肠外肠内营养学分会药学协助组副组长单位及安徽省药学会临床营养药学专业委员会主委单位，该团队率先在国内开展临床营养药学学科创建，每年面向全国招收临床药师12-18名，该团队拟以临床营养药学为突破口，未来将结合微量元素分析开展TDM创新工作。

(合肥市第一人民医院 昂韦 供稿 秦侃 审校)

## 个人风采

### ❖ 刘加涛——安徽医科大学第一附属医院



各位同仁，大家好！我是刘加涛，博士研究生，副主任药师，副教授，硕士研究生导师。现任安徽医科大学第一附属医院临床药学教研室副主任。兼任中国药理学治疗药物监测研究专业委员会青年委员、安徽省药理学治疗药物监测研究委员会常务委员、安徽省药理学学会个体化精准治疗专业委员会常务委员和《中国临床药理学与治疗学》和《临床医学研究与实践》编委等职。

主要从事治疗药物监测、药物基因检测以及内质网应激与肝脏疾病进展研究工作。近年来主持国家自然科学基金面上项目1项，省部级项目4项。以第一作者或通讯作者发表学术论文20余篇，其中SCI论文11篇，单篇最高影响因子14.971。参编国家卫生健康委员会“十三五”研究生规划教材《临床药物治疗学》并任编写秘书，参编全国高等学校八年制及“5+3”一体化临床医学专业第四轮规划教材《药理学（第4版）》融合教材。获2019年度安徽省科学技术奖（自然科学）一等奖1项。

十分荣幸加入TDM青委这个大家庭，希望与各位同道一起将TDM工作越做越好！

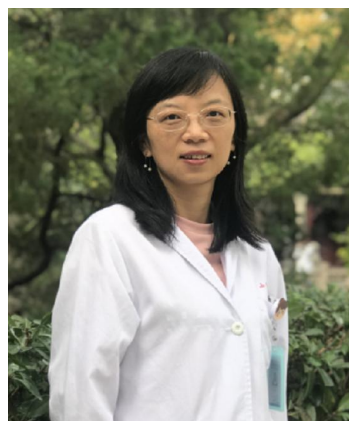
(安徽医科大学第一附属医院 刘加涛 供稿)



责任编辑：昂韦  
(合肥市第一人民医院)



执行主编：宋帅  
(安徽医科大学第一附属医院)



顾问：武卓  
(复旦大学附属华山医院)

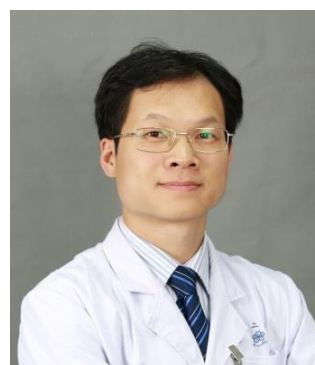
**致谢 (排名不分先后)**

海军军医大学第一附属医院  
上海交通大学附属新华医院  
复旦大学附属华山医院  
复旦大学附属中山医院  
上海市胸科医院  
安徽医科大学第一附属医院  
合肥市第四人民医院

王学彬  
黄晓会  
王 珩  
徐勤霞  
王琛瑀  
刘加涛  
王金亮

## 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 乔奕	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/乔奕	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 刘芳	No.38 王晓星	No.39 刘亦伟	No.40 陈峰
陆军军医大学 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	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	湖南省邵阳市 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	No.64 赵珊珊
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	应急总医院
♥	♥	♥	♥
No.65 林良沫	No.66 吕萌	No.67 刘剑敏	No.68 阎雨
海南省人民医院	河南省儿童医院	武汉市第一医院	中日友好医院
♥	♥	♥	♥
No.69 武卓	No.70 郭宏丽	No.71 王晶晶	No.72 吴向新

复旦大学 附属华山医院	南京医科大学 附属儿童医院	昆明医科大学 第一附属医院	中南大学 湘雅二医院
♥	♥	♥	♥
No.73 易秋莎	No.74 孙志丹	No.75 宋帅	No.76 黎春彤
四川大学 华西第二医院	哈尔滨医科大学 附属第二医院	安徽医科大学 第一附属医院	解放军总医院
♥	♥	♥	♥
No.77 许秋霞	No.78 周丽娟	No.79 李居怡	No.80 毕重文
福建医科大学 附属第二医院	郑州大学 附属郑州中心医院	武汉市中心医院	天津医科大学总院
♥	♥	♥	♥
No.81 昂韦			
合肥市第一 人民医院			
♥	♥	♥	♥