

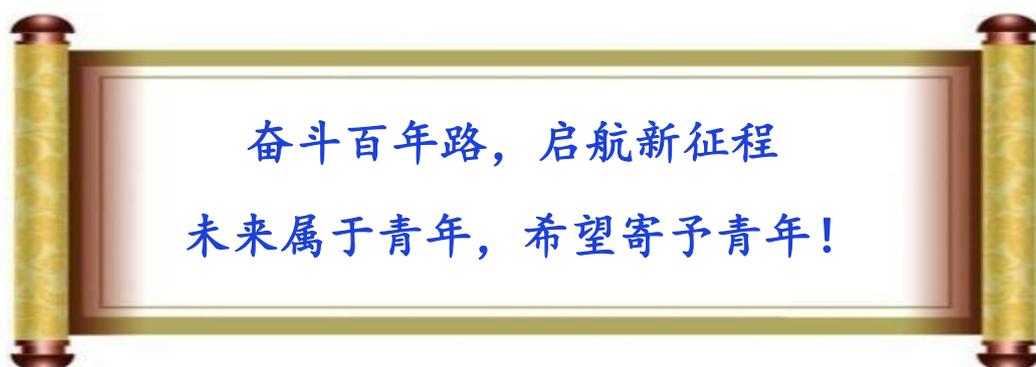
# TDM 青委会简讯

## Newsletter of TDM-China Youth Committee

第70期

2021年07月

\*\*\*\*\*



### 主要内容

#### 主编寄语

#### 会议预告

- 第十一届全国治疗药物监测学术年会召开通知（第二轮）
- 《精准药学与临床个体化药物治疗》暨《“药师说”苏锡常医院临床药学术论坛》
- 医路对话——第二届吴越医院药学论坛

#### 资讯快报

- IATDMCT学会新一届选举工作
- Frontiers前沿专刊征稿
- 热烈庆祝黑龙江省药理学学会治疗药物监测研究专业委员会成立

#### 学术速递

- 推荐文章之一：肾功能对接受利奈唑胺治疗患者血小板减少风险的影响：一项系统综述和荟萃分析
- 推荐文章之二：a. 儿童可能需要更高的万古霉素剂量才能达到治疗水平；b. 在 MRSA 菌血症患者中使用万古霉素治疗药物监测优化治疗结果：谷浓度或曲线下面积？

- 推荐文章之三：《Therapeutic Drug Monitoring》杂志2021年第43卷第4期

### 单位风采

- 苏州大学附属第二医院

### 个人风采

- 边诣聪---苏州大学附属第一医院
- 侯文洁---南京市胸科医院

## 主编寄语

盛夏七月，让我们发挥“更快、更高、更强，更团结”的奥运精神，争做时代的弄潮儿！

TDM青委会主任委员 颜苗

## 会议预告

### ❖会议名称：

#### 第十一届全国治疗药物监测学术年会召开通知（第二轮）

会议名称：第十一届全国治疗药物监测学术年会；

会议时间：2021年9月24-26日；

会议形式：线下会议（暂定）

会议地点：杭州宝盛水博园大酒店（杭州市萧山区水博大道 118 号）

主办单位：中国药理学学会治疗药物监测研究专业委员会

浙江大学医学院附属第二医院

苏州大学附属第一医院

为加强全国治疗药物监测（TDM）学术交流，促进临床药物个体化治疗的新理念、新方法和新技术的推广，助力药学服务高质量发展，兹定于2021年9月24-26日在浙江省杭州市召开“第十一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”（2021-13-01-1511（国），I类6分）。欢迎各位专家学者到会探讨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TDM学科的发展；同时希望专委会各委员积极宣传、准备，带动各单位、地区专业同仁踊跃参加。

### 论文与科普内容征集

1. 征文日期：2021年8月31日24:00前投稿可参与论文展示交流；
2. 征文内容：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、药品风险管理研究和认知等。
3. 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，每篇摘要不少于500字。
4. 投稿方式：线上投稿，请登陆TDM专委会网站，点击“第十一届全国治疗药物监测学术年会”链接，进入“论文投稿”专栏进行会议投稿。
5. 征文展示：大会主办方组织专家对征文进行综合审议，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。

6. 科普作品征稿：本次会议将举办科普作品征集活动，具体活动内容见后续通知。

**大会日程（暂定）**

<b>第十一届全国治疗药物监测学术年会会议日程</b>		
<b>主席：缪丽燕、戴海斌</b>		
<b>2021年9月24日</b>		
时间	会场名称	负责人
14:00 ~ 16:00	TDM与科普评审	邱峰、姜玲
18:30 ~ 20:30	全委会会议	赵志刚、王春革
<b>2021年9月25日</b>		
8:00 ~ 12:00	主会场	缪丽燕、戴海斌
13:30 ~ 15:30	主会场	张相林、赵荣生
15:50 ~ 17:50	抗感染药物TDM分会场	董亚琳、陈万生
	神经与精神药物TDM分会场	李文标、戴海斌
	抗肿瘤药物TDM分会场	董梅、郭瑞臣
19:00 ~ 21:00	Workshop1	王卓、焦正
	Workshop2	
	青年沙龙	颜苗、林彬
	省级TDM专委会沙龙	郭瑞臣 陈文倩
<b>2021年9月26日</b>		
8:00 ~ 10:00	TDM与临床实践分会场	王卓、刘皋林
	免疫抑制剂TDM分会场	张峻、张毕奎
	药物治疗风险管理分会场	陆进、胡欣
10:20 ~ 12:20	药物分析分会场	张弋、赵志刚
	循证药学与TDM分会场	张伶俐、徐珽
	儿童TDM分会场	王晓玲、赵维
13:00 ~ 15:00	定量药理学分会场	张昭、翟所迪
	青年分会场	颜苗、IndySandaradura
	TDM在基层分会场	李昕、李晓宇
15:20 ~ 17:20	TDM与科研分会场	肇丽梅、武新安
	TDM与科普分会场	邱峰、姜玲
	药物中毒与TDM分会场	戴海斌、李焕德

（苏州大学附属第一医院 黄晨蓉 供稿）

❖会议名称:

《精准药学与临床个体化药物治疗》暨《“药师说”苏锡常医院临床药学论坛》

会议时间: 2021年8月7日

会议模式: 线上+线下

主办方: 常州市第一人民医院

“精准药学”即实现临床精准用药,通过诸多现代化理论及技术,对特定患者、特定疾病进行正确的诊断、在正确的时间、给予正确的药物、使用正确剂量,达到个体化精准治疗的目的,提高临床药物治疗水平,减少药物不良反应,从而实现临床个体化药物治疗。应用精准药学思维,实现临床个体化药物治疗需要强大的技术支撑外,最为关键的是相关理论的掌握程度及大数据分析能力。为此,常州市第一人民医院药学部承办省级继续医学教育项目《精准药学与临床个体化药物治疗》暨《“药师说”苏锡常医院临床药学论坛》(编号:2020041305001),将邀请国内知名专家介绍TDM,定量药理学,药物基因组学,药物代谢组学等方面的新进展,通过培训学习加强医生、药学人员精准药学术交流,促进临床药物个体化治疗的新理念、新方法和新技术的推广,助力药学服务高质量发展。

学习班内容:

1. 基于定量药理学模型引导的精准用药(焦正 上海交通大学附属胸科医院)
2. 特殊人群美罗培南治疗药物监测与剂量优化(颜苗 中南大学湘雅二医院)
3. 枸橼酸咖啡因与早产儿呼吸暂停(陈峰 南京医科大学附属儿童医院)
4. 抗肿瘤靶向和免疫治疗:新药物,新问题,新挑战(胡文蔚 常州市第一人民医院)
5. 代谢组学技术在临床医学中的应用(刘林生 苏州大学附属第一医院)
6. 肾移植受者TDM精细化药学服务实践与探索(王学彬 上海长海医院)
7. 溃疡性结肠炎状态下CYP450酶及药物代谢动力学的改变(胡楠 常州市第一人民医院)
8. ECMO患者个体化药物治疗(薛晓燕 常州市第一人民医院)



The image contains two panels. The left panel is titled 'INVITATION 会议日程>>' and features a table with columns for '时间' (Time), '讲者' (Speaker), '内容' (Content), and '主持人' (Host). The right panel is titled '线上参会>>' and 'SEMINAR ON MODERN MEDICINE', featuring a QR code and the text '识别如下二维码进入直播' (Scan the QR code below to enter the live broadcast).

时间	讲者	内容	主持人
08:30-08:35	蒋敬庭	会议致辞-欢迎辞	
08:35-08:40	裴东琛	会议致辞	王莉英
08:40-08:45	高国英	会议致辞	
08:45-09:30	焦正	基于定量药理学模型引导的精准用药	高静仁
09:30-10:15	颜苗	特殊人群美罗培南治疗药物监测与剂量优化	朱建国
10:15-11:00	陈峰	枸橼酸咖啡因与早产儿呼吸暂停	宋惠珠
11:00-11:45	胡文蔚	抗肿瘤靶向和免疫治疗:新药物,新问题,新挑战	周琴
13:30-14:15	刘林生	代谢组学技术在临床医学中的应用	王丽萍
14:15-15:00	王学彬	肾移植受者TDM精细化药学服务实践与探索	丁永娟
15:00-15:45	胡楠	溃疡性结肠炎状态下CYP450酶及药物代谢动力学的改变	苏丹
15:45-16:30	薛晓燕	ECMO患者个体化药物治疗	刘产明
16:30-16:40		会议总结	游一中

(常州市第一人民医院 胡楠 供稿)

### ❖会议名称:

### 医路对话——第二届吴越医院药学论坛

会议时间: 2021年8月20-21日

会议模式: 线上+线下

主办方: 苏州市医学会肿瘤学分会合理用药学组

随我国医疗体制改革的不断深化,药师正在加速完成“以患者为中心”的服务模式转型,更加强调药师立足于患者用药安全的专业价值体现。2020年吴越医院药学论坛在苏州已成功举办了第一届。为加强药学及临床从事相关专业工作人员的联系和交流,提高区域合理用药水平,由苏州市医学会肿瘤学分会合理用药学组主办的“医路对话——第二届吴越医院药学论坛”将于2021年8月20~21日在苏州市苏苑饭店(江苏省苏州市吴中区东吴北路130号)举办。

本次会议内容主要围绕三个主题分论坛进行交流探讨:1.药学服务与用药质量安全;2.特殊人群患者精准用药实践;3.肿瘤合理用药与药物评价。会议以线下会议和网络会议结合的形式举办。第二分会场主要探讨孕产妇、新生儿以及危

重症感染患者的精准用药研究和临床实践，我们邀请了中南大学湘雅二医院颜苗主委、上海胸科医院焦正教授、江苏省人民医院王永庆教授、东部战区总医院周国华教授、南京儿童医院陈峰副主委等专家授课。在此，我们诚挚的邀请国内外临床药学领域的专家、学者，临床药学一线工作者线下或线上参与此次会议。

(苏州市立医院 唐莲 供稿)

### 资讯快报

#### ❖ IATDMCT 学会新一届选举工作

各位青委老师，大家好！ IATDMCT 学会新一届选举已开始，希望各位投票支持颜主委连任理事 Councillor，继续在国际舞台上宣传并发展我国的 TDM 事业！

已注册的老师，请凭借注册邮箱收到的链接和密码进行投票，十分感谢。

还没有加入 IATDMCT 的老师也可积极申请，向 [office@iatdmct.org](mailto:office@iatdmct.org) 发送 application form。发展中国的青年学者注册不要会员费，希望更多中国青年学者，在国际舞台上发光发亮！



2021-2023 IATDMCT 学会新一届选举已开始，

希望各位会员投票支持颜主委连任理事，继续在国际舞台宣传并发展我国的 TDM 事业，

同时欢迎大家注册成为 IATDMCT 会员，让更多中国青年学者在国际舞台上发光发亮！

#### Council Election 2021

Last Updated: Friday, 16 July 2021 13:30

IATDMCT members are invited to vote in the IATDMCT Council Elections. The term of office of Annual General Meeting to be held at the 2021 IATDMCT Congress in Rome, Italy, from Sept

A password to access the election system has been sent to all active IATDMCT members by email. If you did not receive your password, please contact [Contact Us](mailto:info@iatdmct.org) for assistance.

[Click here to cast your ballot](#)  
Deadline for voting is August 15, 2021.

Candidates for the 2021-2023 IATDMCT Council

#### IATDMCT 2021 Council Election

Vote for your Candidates for the 2021-2023 IATDMCT Council

Detailed information about the candidates is available at:

<https://iatdmct.org/about-us/about-council-members/council-election.html>

A unique password to access the election system has been sent to all active IATDMCT members by email. If you did not receive your password, please contact [info@iatdmct.org](mailto:info@iatdmct.org) for assistance. IMPORTANT: Entries with invalid election passwords will not be tallied in the voting.

\* Enter your election password

(TDM 青委宣传组 供稿)

## ❖Frontiers前沿专刊征稿

为肿瘤个体化精准治疗服务，由颜苗主委和刘耀主任发起以抗肿瘤药物毒理学为主题，Frontiers前沿专刊，鼓励关于分子靶向抗肿瘤药物的治疗药物浓度监测和临床毒理学相关的综述和论著投稿。此前沿专刊将联合发布在：

- Frontiers in Oncology (IF:6.244 / CiteScore:3.9)
- Frontiers in Pharmacology (IF:5.810 / CiteScore:5.0)

专栏链接：

[https://www.frontiersin.org/research-topics/21662/therapeutic-drug-monitoring-and-clinical-toxicology-of-anti-cancer-drugs?utm\\_source=cnRT6&utm\\_medium=wechat&utm\\_campaign=chinaad](https://www.frontiersin.org/research-topics/21662/therapeutic-drug-monitoring-and-clinical-toxicology-of-anti-cancer-drugs?utm_source=cnRT6&utm_medium=wechat&utm_campaign=chinaad)

欢迎各位小伙伴投稿！



**Miao Yan** 

- 🎓 Doctorate
- 🏢 Associate Professor **Primary**  
Second Xiangya Hospital, Central South University  
Changsha, China
- 🏢 Associate Professor  
Department of Pharmacy, Second Xiangya Hospital, Central South University  
Changsha, China

**Yao Liu** 

- 🏢 Associate Professor **Primary**  
Daping Hospital  
Chongqing, China
- 🏢 Assistant Professor  
Southwest Hospital, Army Medical University  
Chongqing, China

### Research Topic

Therapeutic Drug Monitoring and Clinical Toxicology of Anti-Cancer Drugs

Topic Editors

**Dr. Miao Yan** (颜苗博士)

Second Xiangya Hospital, Central South University Changsha, China

**Dr. Yao Liu** (刘耀博士)

Daping Hospital Chongqing, China

**Dr. Jennifer Martin**

The University of Newcastle Callaghan, Australia

### About this Research Topic

“We encourage authors to submit Original Research, Systematic Review, Review,

Opinion, and Perspective articles, in the following subtopics, but not limited to:

- Anti-cancer drugs induced disease and the potential toxicity mechanism.
- The correlation between concentration, efficacy and toxicity.
- Polymorphisms of drug-metabolizing enzymes, transporters, targets, and genetic and environmental factors.
- The optimal concentration ranges of anti-cancer targeted drugs for cancer patients.
- The study of population pharmacokinetic model and scientific individualized treatment plan.

Keywords: Anti-Cancer Drugs, Adverse Reactions, Therapeutic Drug Monitoring, Toxicity, Mechanism”

### Submission Deadlines

**25 October 2021**

Participating Journals

Frontiers in Oncology

Frontiers in Pharmacology

(TDM青委宣传组 供稿)

### ❖Frontiers前沿专刊征稿

近年来，越来越多的研究证实肠道微生物在精神分裂症、双相情感障碍、抑郁症、焦虑症等神经精神疾病的病理生理学过程中发挥重要作用，Frontiers in Pharmacology以及Frontiers in Neuroscience杂志以“肠道微生物群作为神经精神疾病的治疗靶点：现状和未来方向”为主题成立专栏，湘雅二院蔡骅琳博士作为主编，欢迎青委同道们积极投稿！

专栏链接：

<https://www.frontiersin.org/research-topics/16123/gut-microbiota-as-a-therapeutic-target-in-neuropsychiatric-disorders-current-status-and-future-direction>



### Research Topic

Gut Microbiota as a Therapeutic Target in Neuropsychiatric Disorders: Current status and future directions

Topic Editors

**Dr. HuaLin Cai** (蔡骅琳博士)

Second Xiangya Hospital, Central South University Changsha, China

**Dr. Xia Chen**

Beijing Tiantan Hospital, Capital Medical University

Beijing, China

**Dr. Aurelijus Burokas**

Life Sciences Center, Vilnius University Vilnius, Lithuania

**Dr. Rafael Maldonado**

Pompeu Fabra University Barcelona, Spain

**The sub-topics include, but are not limited to the following:**

- The pathophysiological basis of the relationship between gut microbiota and neuropsychiatric disorder morbidity which reveals new pharmacological targets for treatment, including genetic- or physiology-based studies
- The pathophysiological basis of the relationship between gut microbiota and somatic comorbidities in neuropsychiatric disorders, such as obesity and diabetes, which are specifically associated with the side effects of certain psychotropic medicines
- Interventions to improve psychiatric symptoms, cognitive deficits, and metabolic anomalies by targeting gut microbiota
- Studies reporting the impact of currently available psychotropic medications/other interventions on gut microbiota, with regard to their new mechanisms of action
- New drug development, conceptual frameworks, or novel treatment possibilities that based on gut-microbiota regulation to enhance the treatment approaches in neuropsychiatric disorders.

(TDM青委宣传组 供稿)

## ❖热烈庆祝黑龙江省药理学学会治疗药物监测研究专业委员会成立

为进一步完善合理用药服务体系，切实推进药学服务模式转型，提升患者个体化用药服务水平。由黑龙江省药理学学会主办，哈尔滨医科大学附属肿瘤医院承办的黑龙江省药理学学会治疗药物监测研究专业委员会成立会，于2021年7月2日在冰城哈尔滨顺利举办。来自黑龙江省多地市12家单位的三十余位专家学者出席本次会议。同时大会邀请到了国内知名医药学专家进行学术报告，共同探讨新医改政策和健康中国战略背景下医疗机构药学服务模式转型和提升药学服务品质的具体路径和策略。

会上，哈尔滨医科大学附属肿瘤医院党委副书记胡洪涛为大会开幕热情致辞并对专委会的成立表示热烈祝贺；黑龙江省药理学学会理事长、哈尔滨医科大学副校长许超千出席会议并致辞，表达了对专委会后续工作的殷切希望；中国药理学学会治疗药物监测研究专委会主任委员、苏州大学第一附属医院副院长缪丽燕在线上对专委会的成立表示热烈祝贺，同时对我省治疗药物监测研究工作给予高度的认可，并给出建设性的意见和建议。



会议推选哈尔滨医科大学附属肿瘤医院药学部主任、临床药学教研室主任董梅教授为主任委员；哈尔滨医科大学附属第二医院药学部主任蔡本志教授为候任主任委员；并推选出孟宏学、赵丹、海鑫、王金辉、苏瑾和刘禹为副主任委员；姜帅任专委会秘书及18名专业骨干任专委会委员。董梅主委对专委会的筹备建设做出要求，并对未来五年的工作计划做出统筹性的规划和指导，为专委会的未来发展指明了道路。

随后，中国药理学会常务理事、中国药师协会治疗药物监测药师分会主任委员、中国药理学会治疗药物监测研究专委会名誉主委张相林教授以《治疗药物监测工作规范认识》为题做出报告，为治疗药物监测相关工作进行分享；中国肿瘤协会理事、哈尔滨医科大学附属肿瘤医院内科教研室主任于雁教授做出了关于《肺癌靶向治疗药物安全性探讨》的报告，获得了在场嘉宾的一致好评。

最后，董梅主委对本次会议进行了总结，明确了在当前医疗大数据和精准治疗的时代背景下，专委会将以合理用药为宗旨，将个体化用药、精准药物治疗做大做强，更好地造福于黑龙江百姓。



(哈尔滨医科大学附属肿瘤医院 刘铎，姜帅，程梦飞 供稿)

学术文章速递

◆推荐文章之一

**Effect of renal function on the risk of thrombocytopenia in patients receiving linezolid therapy: a systematic review and meta-analysis**

肾功能对接受利奈唑胺治疗患者血小板减少风险的影响:一项系统综述和荟萃分析

*Br J Clin Pharmacol.* 2021 Jun 30. doi: 10.1111/bcp.14965. PMID: 34192814.

文章链接: <https://bpspubs.onlinelibrary.wiley.com/doi/epdf/10.1111/bcp.14965>

推荐理由:

利奈唑胺是临床治疗甲氧西林耐药金黄色葡萄球菌(MRSA)感染的常用药物,具有针剂和口服多种剂型,口服生物利用度高,组织分布广。该药肾毒性较经典的MRSA治疗药物万古霉素低,因此其在肾功能不全患者中的应用较为广泛。血小板减少是利奈唑胺常见的不良反应,已有文献报道利奈唑胺诱导血小板减少(LIT)可增加出血风险和增加死亡率。近年来,肾功能不全患者使用利奈唑胺后发生LIT的病例报道日益增多,但肾功能对LIT的影响报道不一,尚无明确结论。该研究采用Meta分析方法系统评价了肾功能与LIT风险的关系。该Meta分析共纳入24项观察性研究,合计3580例患者。除了少数研究未说明给药剂量外,多数研究采用药品说明书推荐的给药剂量600mg q12h。该研究肾功能不全定义为:肌酐清除率(Ccr) < 60 或50 ml/min,肾小球滤过率(eGFR) < 60 或50 ml/min/1.73 m<sup>2</sup>,或血肌酐(Scr) > 1.5 mg/dL。严重肾功能不全定义为Ccr < 30 ml/min, eGFR < 30 ml/min/1.73 m<sup>2</sup>或Scr > 1.5 mg/dL。

Meta分析结果显示:① 肾功能不全患者发生LIT风险显著高于肾功能正常者(未调整OR 3.54, 95% CI 2.27-5.54, I<sup>2</sup>=77.7%; 调整OR 2.51, 95% CI 1.82-3.45, I<sup>2</sup>=17.9%); ② 严重肾功能不全患者发生LIT风险显著高于非严重肾功能不全患者(未调整OR 3.06, 95% CI 1.95-4.80, I<sup>2</sup>=42.6%; 调整OR 2.38, 95% CI 1.39-4.05, I<sup>2</sup>=0%); ③ 血液透析患者发生LIT风险显著高于未行血液透析患者(未调整OR 2.57, 95% CI 1.75-3.77, I<sup>2</sup>=0%; 调整OR 3.34, 95% CI 1.41-7.88, I<sup>2</sup>=15.1%)。此外,该研究还发现发生LIT的患者其基线eGFR(WMD -28.25, 95% CI -41.02- -15.47, I<sup>2</sup>=73.5%)和Ccr(WMD -13.57, 95% CI -22.50- -4.65, I<sup>2</sup>=23.2%)均显著低于未发生LIT患者。以上结果提示:肾功能与LIT密切相关,较差的肾功能出现LIT的风险更高。

值得注意的是该研究亚组分析结果显示在常规剂量利奈唑胺(600 mg q12h)

给药的患者中，肾功能不全患者发生LIT的风险同样高于肾功能正常患者（未调整OR 2.59, 95% CI 1.64-4.10,  $I^2=60.8\%$ ；调整OR 2.69, 95% CI 1.83-3.95,  $I^2=0\%$ ）。已有文献报道肾功能不全患者利奈唑胺血药浓度显著高于肾功能正常者，利奈唑胺血药浓度与LIT风险具有正相关性。作者推测肾功能不全患者发生LIT风险高的可能与体内药物暴露增加有关，因此当前利奈唑胺说明书中“肾功能不全患者无须调整剂量”的推荐意见可能并不合适。作者建议对于临床治疗失败率较低的肾功能不全患者可能需要降低给药剂量，对肾功能不全患者开展血药浓度监测是必要的。

（浙江大学医学院附属杭州市第一人民医院 史长城 楼江 供稿）

## ◆推荐文章之二

### Children may need higher vancomycin doses to achieve therapeutic levels

儿童可能需要更高的万古霉素剂量才能达到治疗水平

*Acta Paediatrica*; 2021 Jul 7. doi: 10.1111/apa.16025.

文章链接: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/apa.16025>

**推荐理由:** 万古霉素是儿科住院治疗中常用的抗生素，用于治疗疑似或确诊的严重革兰氏阳性菌感染。它由于治疗窗比较窄，需要监测血清谷浓度以优化疗效和最小化治疗风险。数据表明需要达到10-20 mg/L的谷浓度才能有效杀死致病菌，目前大多数研究结论都是基于成年人的数据得到的。本文目的是评估儿科万古霉素的给药剂量能否达到有效水平，以及是否有必要进行治疗药物监测（TDM）。

研究纳入了2012年1月1日至2016年12月31日这5年期间在冰岛儿童医院接受万古霉素治疗的18岁以下儿童谷浓度监测数据。研究采用Student' t检验、Wilcoxon检验和回归模型进行统计分析。

共有105名儿童接受了163次万古霉素治疗。新生儿的平均日剂量是23.4毫克/公斤/天，年龄较大的儿童为38.4毫克/公斤/天。163次治疗中有58次未进行TDM。其中52.4%首次谷浓度 <10 mg/L，92%首次谷浓度<15 mg/L，恶性肿瘤患儿谷浓度达标率最低（11.8%）。研究证实有超过一半的患儿的治疗浓度达不到治疗需求，恶性肿瘤与低治疗浓度有关。研究表明儿童使用万古霉素可能需要更高的起始剂量，尤其是与恶性疾病相关的疾病。

### Optimizing outcomes using vancomycin therapeutic drug monitoring in patients with MRSA bacteremia: trough concentrations or area under the curve?

在 MRSA 菌血症患者中使用万古霉素治疗药物监测优化治疗结果：谷浓度或曲线下面积？

*Diagn Microbiol Infect Dis*; 2021 May 28. doi:0.1016/j.diagmicrobio.2021.115442.

文章链接:

<https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0732889321001358?via%3Dihub>

推荐理由: 万古霉素是治疗耐甲氧西林金黄色葡萄球菌 (MRSA) 感染的金标准, 万古霉素治疗药物监测是常规进行的, 但实践中各家的具体措施并不相同。本文目的是评估 MRSA 菌血症患者首次监测的万古霉素谷浓度、曲线下面积 (AUC) 与治疗失败之间的关系。

本文采用回顾性队列研究的方法收集了接受万古霉素治疗的 MRSA 菌血症成年患者数据。主要观察指标是治疗结局, 比较失败组和成功组的初始谷浓度和 AUC 值, 使用分类回归树分析法识别和治疗失败相关的阈值, 并进行多变量分析以控制其他混杂因素。

本文共分析了 89 名患者, 其中有 23 例 (26%) 治疗失败。与治疗失败相关的指标分别是谷浓度 < 10.6 mg/L (39% 对 13%;  $P = 0.006$ ) 和  $AUC < 410 \text{ mg} \cdot \text{h} / \text{L}$  (40% 对 17%;  $P = 0.014$ )。控制协变量后两者仍然是相关因素 (谷浓度 < 10.6 mg/L,  $OR [95\% CI] = 4.91 [1.6-15]$ ;  $AUC < 410 \text{ mg} \cdot \text{h} / \text{L}$ ,  $OR [95\% CI] = 3.13 [1.14-8.62]$ ), 仅 AUC 能够预测肾毒性。因此, 谷浓度 < 10.6 mg/L 或  $AUC < 410 \text{ mg} \cdot \text{h} / \text{L}$  时治疗失败更常见。万古霉素肾毒性与 AUC 相关而非谷浓度, 如果治疗中首要考虑万古霉素的安全性应该采用包含 AUC 的监测方案。

(南京市胸科医院 张亮 周秋云)

### ❖ 推荐文章之三

《Therapeutic Drug Monitoring》杂志在 2021 年 8 月份刊出了第 43 卷第 4 期的内容, 主要包括 Grand Rounds - 临床查房 (3 篇), Dr. Roger Jelliffe Memorial Issue: Focus on Personalized Dosing Strategies - Roger Jelliffe 博士纪念专题: 聚焦个体化给药策略 (12 篇), Original Article - 原创研究 (5 篇) 和 Letters to the Editor - 给编辑的信 (1 篇) 在内的 21 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。

#### Grand Rounds - 临床查房

##### 1. Therapeutic Drug Monitoring of Erlotinib in Non-Small Cell Lung Carcinoma: A Case Study

厄洛替尼在非小细胞肺癌中的治疗药物监测: 一项案例研究

Therapeutic Drug Monitoring. 2021, 43(4):447-450

这篇文章描述了一位 84 岁男性患者, 他被诊断为非小细胞肺癌和表皮生长因子受体突变, 接受厄洛替尼治疗并通过治疗药物监测 (therapeutic drug monitoring,

TDM) 调整剂量。本病例由于清除率波动, 导致了厄洛替尼治疗药物浓度过高并出现毒性反应。厄洛替尼的患者内和患者间的变异性, 以及年龄或肝脏清除率的变化等其他因素, 使临床实践具有挑战性。在治疗期间, 测量了患者的厄洛替尼血清浓度, 并相应地调整剂量。本文提出, 减少毒性 (III级皮疹) 和维持有效血浆浓度以及临床和放射反应所需的厄洛替尼剂量为初始剂量的50%, 强调了在常规临床实践中酪氨酸激酶抑制剂TDM的相关性。

## 2. Pharmacokinetic/Pharmacodynamic Dosage Individualization of Cefepime in Critically Ill Patients: A Case Study

危重病人的头孢吡肟药代动力学/药效学剂量个体化研究: 一项案例研究

Therapeutic Drug Monitoring. 2021, 43(4): 451-454

作者报告了一例重症监护室 (intensive care unit, ICU) 中因重度SARS-COV-2感染 (COVID-19) 住院的59岁男性患者。该病人同时患有几种疾病, 包括肝硬化。患者出现通气相关细菌性肺炎, 给予头孢吡肟治疗, 初始剂量为2 g/8 h。进行治疗药物监测时发现其过度暴露: 初始谷浓度 > 60 mg/L。随后使用BestDose软件分析药代动力学数据和基于模型的剂量调整。患者药代动力学参数值是非预期的。血清肌酐仅略有升高, 而根据尿液收集测定的肌酐清除率显示肾功能受损。在决定剂量时也考虑到了最小抑菌浓度。在剂量降低到0.5 g/8 h后, 头孢吡肟谷浓度逐渐下降, 并在治疗结束时达到目标值。事后分析为此前药物过度暴露提供了不同的解释。本病例报告为如何将生理学、微生物学和药物浓度数据用于重症监护室患者基于模型的头孢吡肟剂量个体化提供参考。

## 3. Severe Inflammation, Acute Kidney Injury, and Drug - Drug Interaction: Triple Penalty for Prolonged Elimination of Apixaban in Patients With Coronavirus Disease 2019: A Grand Round

严重炎症、急性肾损伤和药物-药物相互作用: 新型冠状病毒病患者延长阿哌沙班消除期: 临床查房

Therapeutic Drug Monitoring. 2021, 43(4): 455-458

这篇文章报告了一个82岁感染新冠病毒的男性患者, 因药物相互作用、严重炎症和急性肾损伤等多种原因导致阿哌沙班消除期延长450%的案例。COVID-19可与严重炎症和急性肾损伤相关, 引起相当大的药理学干扰。因此, 应使用治疗药物监测对新用的药物进行仔细监测, 以避免关键的药物-药物相互作用和随后的毒性。其他CYP3A4和/或P-gp抑制剂 (如抗真菌药物或大环内酯类药物) 以及CYP3A4和/或P-gp亚型 (如咪达唑仑、环孢素和他克莫司) 仍广泛应用于COVID-19

患者，并且在当前患者中观察到的sit评估可能复发。这次临床查房强调了临床医生和治疗药物监测顾问之间的沟通对优化患者护理的重要性。

### **Dr. Roger Jelliffe Memorial Issue: Focus on Personalized Dosing Strategies - Roger Jelliffe博士纪念专题：聚焦个体化给药策略**

#### **4. To Estimate or to Forecast? Lessons From a Comparative Analysis of Four Bayesian Fitting Methods Based on Nonparametric Models**

估计还是预测？基于非参数模型的四种种贝叶斯拟合方法的比较分析

Therapeutic Drug Monitoring. 2021, 43(4): 461-471

在给药软件中使用药代动力学（pharmacokinetic, PK）模型和贝叶斯方法有利于分析个体PK数据和精准用药。有很多贝叶斯方法利用非参数群体模型来计算贝叶斯后验分布。在本文中，作者期望对最大后验（maximum a posteriori, MAP）模型，多重模型（multiple model, MM），相互作用的多重模型（interacting MM, IMM）和新型混合多重模型（novel hybrid MM, HMM）在治疗过程中估计既往浓度和预测未来浓度进行比较。作者对阿米卡星和万古霉素的PK数据进行了分析，这些数据来自接受两种治疗策略的老年住院患者。首先，使用Best Dose软件中的4种拟合方法对每个病人的全部数据集进行拟合。然后，使用这4种方法估计在每个治疗药物监测场合的既往浓度，并预测在下一个场合观察到的后续浓度。比较了4种模型的预测偏差和精度。作者共分析了来自96例患者的406个阿米卡星浓度数据和来自133例患者的718个万古霉素浓度数据。总体而言，4种贝叶斯方法的预能存在显著差异。IMM最适合用于预测阿米卡星和万古霉素的既往浓度数据，与此同时MM是最不精确的。然而，MM预测阿米卡星的未来浓度性能最好。MAP和HMM表现出类似的预测性能，与其他模型相比似乎更适合于预测万古霉素的未来浓度。先验分布的丰度可以解释两种药物的结果之间的差异。尽管需要对其他药物和模型进行进一步研究以证实本文的研究结果，本文的研究结果仍对PK建模中广泛接受的假设——更好的数据拟合表明更好地预测未来的观测提出了挑战。

#### **5. Tacrolimus Bayesian Dose Adjustment in Pediatric Renal Transplant Recipients**

小儿肾移植受者他克莫司的贝叶斯剂量调整

Therapeutic Drug Monitoring. 2021, 43(4): 742-480

免疫抑制剂贝叶斯剂量调整(Immunosuppressant Bayesian Dose Adjustment。ISBA)是一个在线专家系统，通过药代动力学建模和贝叶斯估计来计算免疫抑制药物曲线下面积（area under the curve, AUC），来进行剂量调整，以达到预期的暴露目

标。本文对ISBA数据库进行了回顾性分析，以描述他克莫司的药代动力学和暴露量，评估ISBA剂量推荐的有效性，并为接受他克莫司速释治疗的儿科同种异体肾移植受者提出他克莫司AUC<sub>0-12h</sub>的目标范围。作者纳入了ISBA数据库中419名<19岁的患者的1935条他克莫司剂量调整请求，这些患者接受了速释的他克莫司治疗，随后在21家法国医院接受治疗。作者研究了他克莫司体内暴露随患者年龄和移植后时间的改变，移植后不同时期他克莫司谷浓度（C<sub>0</sub>）和AUC<sub>0-12h</sub>之间的相关性，以及为了避免暴露量不足和暴露量过大和减少患者之间的AUC变异性进行剂量推荐的有效性。本研究显示，他克莫司AUC表现出很大的患者个体间变异性（CV%=40%），但患者个体内变异性适中（3个月时的中位数=24.3%）。剂量标准化暴露而不是AUC/C<sub>0</sub>比率随着移植后时间和患者年龄显著下降。作者使用线性回归方程从一致的C<sub>0</sub>范围中推导出了AUC<sub>0-12h</sub>的范围。当应用ISBA推荐剂量时，AUC分布范围更窄，达到目标范围的比例明显升高（ $P < 0.0001$ ）。总之，作者认为ISBA明显改善他克莫司暴露量不足或暴露量过大。从数据库推导出的儿科患者的AUC<sub>0-12h</sub>目标范围与之前报告的成人目标范围相似。通过估算AUC/C<sub>0</sub>比值可以帮助确定个体化的C<sub>0</sub>目标值。

## 6. Impact of a Bayesian Individualization of Cyclosporine Dosage Regimen for Children Undergoing Allogeneic Hematopoietic Cell Transplantation: A Cost-Effectiveness Analysis

贝叶斯个体化环孢素剂量方案对异基因造血干细胞移植患儿的影响：一项成本-效果分析

Therapeutic Drug Monitoring. 2020; 43(4): 481-489

环孢素A (Cyclosporine A, CsA) 是用于预防异基因造血干细胞移植 (hematopoietic stem cell transplantation, HSCT) 患者移植后宿主排斥疾病的主要药物。CsA 的治疗药物监测 (therapeutic drug monitoring, TDM) 已经开展了很长时间，很多研究揭示了其临床益处，但还没有研究过其经济影响。在本文中，作者通过评估与临床效果相关的成本，评估基于贝叶斯方法的CsA TDM策略的经济影响。此外，作者还分析了TDM对药代动力学和临床疗效的有效性。本研究是一项成本-效果、非随机性、回顾性、单中心研究，作者比较了接受HSCT的儿科患者的两种CsA监测和剂量调整策略。从2014年到2016年，CsA TDM由一名药剂师使用人口药代动力学模型耦合的贝叶斯方法[“药剂师辅助个体化” (pharmacist - assisted individualization, PAI)] 执行。从2017年到2018年，CsA TDM由临床医生在没有贝叶斯方法 (非PAI组) 的情况下进行。从法国国民保险的角度评估了HSCT的成本，通过评估增量成本-效果比来评估其经济和临床结果。该项研究共纳入144名患者：分别为90名PAI和54名非PAI组患者。这两个群体在社会人口学和临床特征

方面都具有可比性。PAI组中每个患者的平均总成本(85,947欧元)明显低于非PAI组(100,435欧元) ( $P < 0.01$ )。多变量分析表明,基于贝叶斯方法的TDM是严重急性移植物宿主排斥疾病的保护因素(OR=0.86)。本研究发现,以药师为基础的TDM是主导策略。基于贝叶斯方法的TDM在HSCT后的任何时间都可提高达标率。总之,作者认为采用贝叶斯方法的CsA TDM是一种具有成本-效果的程序,本文强调临床获益并鼓励为HSCT制定新的TDM策略。

## 7. Can We Predict Individual Concentrations of Tacrolimus After Liver Transplantation? Application and Tweaking of a Published Population Pharmacokinetic Model in Clinical Practice

我们能否预测肝移植后他克莫司的个体化浓度?应用和调整一个已发表的临床实践中的药代动力学模型

Therapeutic Drug Monitoring. 2021, 43(4): 490-498

已经开发了各种群体药代动力学模型来描述成人肝移植患者体内他克莫司的药代动力学特征。然而,它们的预测性能在临床实践中仍然不清楚。本研究的目的是使用选定的文献模型预测浓度,并通过用目标人群的子集调整模型来改进这些预测。作者通过文献综述选择一个适当的群体药代动力学模型(L)。回顾性地收集了肝移植成人患者他克莫司的治疗药物监测的药代动力学数据。利用这些数据的一个子集(70%)使用NONMEM软件的\$PRIOR模块调整L模型,并使用2种策略来权衡之前的信息:全信息(full informative, F)和优化(optimized, O)。对剩余数据进行了外部验证;对先验和贝叶斯预测进行了偏差和不准确性评估。本研究纳入了79名患者(851个浓度)。L模型的预测性能不足以进行先验预测,而贝叶斯预测从第三次预测(例如 $\geq 2$ 次之前观测到的浓度),相当于移植后1周是可以接受的。总体而言,调整后的模型比L模型表现出更好的预测能力。文献模型的先验预测偏差为-41%,而调整后的F模型和O模型分别为-28.5%和-8.73%。文献模型的不准确性为45.4%,而调整后的F和O模型分别为38.0%和39.2%。对于贝叶斯预测来说,无论预测状态如何,调整后的模型都倾向于获得更好的结果。因此,作者认为可以使用药代动力学模型提高预测性能,使用\$PRIOR方法调整文献模型可以获得更好的预测结果。

## 8. A Population Pharmacokinetic Modeling Approach to Determine the Efficacy of Intravenous Amikacin in Children with Cystic Fibrosis

一种确定静脉注射阿米卡星对囊性纤维化儿童疗效的群体药代动力学建模方法

Therapeutic Drug Monitoring. 2021, 43(4): 499-504

在囊性纤维化 (cystic fibrosis, CF) 儿童中, 目前推荐的阿米卡星剂量范围为30-35 mg/kg/d。然而, 缺乏支持该给药剂量的疗效数据。本文旨在开发阿米卡星在CF儿童中的非参数药代动力学群体模型, 并使用蒙特卡罗模拟研究不同剂量下不同最低抑菌浓度 (minimum inhibitory concentration, MIC) 临床分界点的疗效和毒性。对来自波尔多大学医院CF中心的94例CF儿童 (613个血清浓度) 的数据进行分析。在Pmetrics中确定非参数药代动力学群体模型参数和相关影响协变量后, 对30-60 mg/kg/d之间的7种不同剂量进行1000次蒙特卡罗模拟, 以预测在1-16 mg/L的MIC值范围内, 血清阿米卡星峰浓度 $\geq 10 \times \text{MIC}$ 和谷浓度 $\leq 2.5$  mg/L的概率。结果显示, 中位 (最小值-最大值) 年龄和体重分别为10 (0.3-17) 岁和29 (6-71) kg, 仅2例患儿年龄小于1岁。体重和肌酐清除率显著影响阿米卡星的分布容积和清除率。观察浓度和个体预测浓度之间的平均相对偏倚/均方根误差为-0.68%/8.1%。蒙特卡罗模拟显示, 对于MICs $\leq 4$ 的敏感细菌, 30 mg/kg/d最适合, 能达到100%的成功率; 对于MIC $\geq 8$ 的细菌[例如铜绿假单胞菌 (MIC<sub>阿米卡星</sub>=8)], 至少40 mg/kg/d的剂量有很高的成功率 (90%), 谷浓度低于2.5 mg/L。因此, 对于中间致病菌, 至少40 mg/kg/d的剂量可以提高疗效, 计算的残留谷浓度是可以接受的。由于阿米卡星经肾脏清除, 这在1岁之前是不成熟的, 该年龄段的剂量推荐值可能非常高, 需要谨慎解读。

## 9. Bayesian Forecasting for Intravenous Tobramycin Dosing in Adults With Cystic Fibrosis Using One Versus Two Serum Concentrations in a Dosing Interval

在一个给药间隔内使用一个或两个血清浓度对囊性纤维化成人静脉注射妥布霉素给药的贝叶斯预测

Therapeutic Drug Monitoring. 2021, 43(4): 505-511

静脉注射妥布霉素需要治疗药物监测 (therapeutic drug monitoring, TDM) 以确保长期治疗时的安全性和疗效, 如用于囊性纤维化的感染性加重。24小时浓度-时间曲线下面积 (24-hour area under the concentration-time curve, AUC<sub>24</sub>) 被广泛用于指导给药; 然而, 其估计方法在实践中仍存在变异性。本研究的目的是确定在常规实践中使用单个输注后妥布霉素浓度和贝叶斯预测评估AUC<sub>24</sub>的稀疏采样策略的潜力。成人囊性纤维化患者每日给药一次妥布霉素, 分别在输注结束后2小时 (c<sub>1</sub>) 和6小时 (c<sub>2</sub>) 测量血药浓度, 作为常规监测。使用Tucuxi (一种贝叶斯预测应用程序, 包含经验证的群体药代动力学模型) 估计AUC<sub>24</sub>暴露量。使用c<sub>1</sub>和c<sub>2</sub>的完整数据集估计AUC<sub>24</sub>, 与使用耗尽数据集 (仅c<sub>1</sub>或c<sub>2</sub>) 加上或不加病程早期的浓度数据的估计值进行比较。分别使用中位差异 ( $\Delta$ ) AUC<sub>24</sub>和相对均方根

误差 (relative root mean square error, rRMSE) 作为偏倚和准确度的指标, 以图形和数值方式评估每种模拟条件与参比条件之间的一致性。结果显示, 共有55例患者在95个妥布霉素疗程和256次TDM中提供了512个浓度。单浓度法表现良好, 序贯 $c_1$ 和 $c_2$ 条件的中位 $\Delta AUC_{24} < 2 \text{ mg}\cdot\text{h}\cdot\text{L}^{-1}$ ,  $rRMSE < 15\%$ 。因此, 使用妥布霉素给药后2-6小时采集的单个输注后浓度在Tucuxi中进行贝叶斯预测, 与更强化 (双样本) 方法所得到的暴露估计值相似, 可适用于常规TDM实践。

## 10. A Population Pharmacokinetic Modeling and Simulation Study of Posaconazole Oral Suspension in Immunocompromised Pediatric Patients: A Short Communication

泊沙康唑口服混悬剂在免疫功能低下儿童患者中的群体药代动力学建模和模拟研究: 短通讯

Therapeutic Drug Monitoring. 2021, 43(4): 512-518

泊沙康唑口服混悬剂是预防免疫功能低下儿童侵袭性真菌感染的一种有前景的候选药物。其药效学优势包括广谱活性和良好的安全性; 然而, 由于其药代动力学 (pharmacokinetic, PK) 变异性较大, 可能导致亚治疗暴露, 因此掩盖了这些优势。本研究的目的是根据丰富的采样数据开发群体 (population, pop) PK模型, 以更好地了解泊沙康唑口服混悬剂在儿童患者中的PK。本研究的数据来自一项前瞻性干预性研究, 涉及患有血液系统恶性肿瘤并接受泊沙康唑口服混悬剂预防性治疗的住院儿科患者。构建popPK模型后, 使用蒙特卡罗模拟评价固定剂量、基于体重和基于体表面积的给药方案下预防治疗的达标概率 (probability of target attainment, PTA;  $100\%T \geq 0.7 \text{ mg/L}$ )。从14例患者中获得了112个泊沙康唑血浆浓度。泊沙康唑的PK由一室模型充分描述, 滞后时间为2.71 h [13%]; 非线性生物利用度 $ED_{50}$ 为 $99.1 \text{ mg/m}^2$  (固定); 一级吸收速率常数为 $0.325 \text{ h}^{-1}$  [27%]; 表观分布容积为1150 L [34%]; 表观清除率为 $15.4 \text{ L/h}$  [24%] (约70 kg的个体)。在存在腹泻和与质子泵抑制剂 (proton pump inhibitor, PPI) 联合治疗的情况下, 生物利用度降低。泊沙康唑PK中无法解释的个体间变异性仍然很大, 无论模拟给药策略如何, PTA均  $< 85\%$ 。无腹泻且未给予PPI的患者的PTA最高 (85%, 固定剂量300 mg, 每日4次)。建议在免疫功能低下的儿科患者预防性使用泊沙康唑治疗期间进行治疗药物监测。需要进行大规模比较研究来表征该队列中不同泊沙康唑制剂之间的PK变异性。

## 11. Population Pharmacokinetics of Teicoplanin and Its Dosing Recommendations for Neutropenic Patients With Augmented Renal Clearance for Hematological Malignancies

## 肾清除率增加的血液系统恶性肿瘤中性粒细胞减少患者中替考拉宁的群体药代动力学特征及其给药建议

Therapeutic Drug Monitoring. 2021, 43(4): 519-526

在一些血液系统恶性肿瘤患者中，替考拉宁血药浓度未达到治疗范围。然而，恶性肿瘤患者的群体药代动力学（population pharmacokinetic, PPK）模型特征尚未被阐明。癌症患者的替考拉宁浓度下降归因于肾清除率的增加（augmented renal clearance, ARC）。确定ARC的致病因素并构建PPK模型对优化给药方法至关重要。本文旨在建立一个PPK模型，为血液系统恶性肿瘤患者制定适当的替考拉宁给药方案。利用119例恶性血液病患者的治疗药物监测（TDM）资料进行PPK分析。通过预测性能来验证所建立的模型。影响全身清除率的协变量为血清肌酐、是否存在中性粒细胞减少（ $< 500/\mu\text{L}$ ）和体型。在血液系统恶性肿瘤患者中，与中性粒细胞计数正常的患者相比，中性粒细胞减少患者的清除率增加了25%。根据是否存在中性粒细胞减少症构建了PPK模型，该模型允许在TDM指南推荐的 $\text{eGFR} > 60 \text{ mL/min/1.73 m}^2$ 的患者中选择最合适的给药方案。该PPK模型预测的给药方案使得负荷剂量期和维持剂量期达到目标浓度范围的覆盖率改善了10%。PPK模型可能有助于优化血液系统恶性肿瘤患者的给药方案并评估给药方法。

## 12. Performance Evaluation of Warfarin Dose Prediction Algorithms and Effects of Clinical Factors on Warfarin Dose in Chinese Patients

华法林剂量预测算法的性能评价及临床因素对中国患者华法林剂量的影响

Therapeutic Drug Monitoring. 2021, 43(4): 527-535

关于华法林剂量预测算法的临床应用至今仍存在争议，本研究的目的是评价华法林剂量预测算法的性能以及临床因素对中国患者华法林剂量的影响。作者通过研究217例接受华法林治疗的患者的临床资料，将6种华法林剂量预测算法（OHNO、IWPC[国际华法林药物遗传学联盟]、HUANG、KIM、BRESS和MIAO），以及将预测剂量（predicted dose, PD）与华法林最佳剂量（warfarin optimal dose, WOD，定义为保持国际标准化比值在2.0-3.0目标范围内的剂量）进行比较。作者通过以WOD为因变量的多元回归分析评价临床因素对华法林剂量的影响。结果显示，平均绝对误差分析将算法的预测精度排序为 $\text{OHNO} > \text{IWPC} > \text{HUANG} > \text{KIM} > \text{BRESS} > \text{MIAO}$ 。分层分析显示，HUANG最准确地预测患者需要较低的WODs（ $\leq 3 \text{ mg/d}$ ），而OHNO最有效地预测患者需要中等的WODs（ $3-5 \text{ mg/d}$ ）。KIM能有效预测高WODs（ $> 5 \text{ mg/d}$ ）。多元线性回归分析显示，*VKORC1*（rs9923231）、体重指数与WOD呈显著正相关，而并发房颤状态、*CYP2C9\*3*（rs1057910）、性别与WOD呈显著负相关。总之，对于中国患者，在华法林剂量的预测和选择中

应优先考虑OHNO。使用OHNO预测华法林剂量( $\leq 3$  mg/d或 $> 5$  mg/d)时, HUANG或KIM算法可以提供精确的预测。同时, 医生应密切关注VKORC1 (rs9923231)、并发房颤状态、CYP2C9\*3 (rs1057910)、体重指数、性别等临床因素, 从而改善中国患者华法林剂量的调整策略。

### 13. Using Population Pharmacokinetic Modeling to Estimate Exposure to $\Delta 9$ -Tetrahydrocannabinol in an Observational Study of Cannabis Smokers in Colorado

用群体药代动力学模型估计  $\Delta 9$ -四氢大麻酚的暴露: 一项科罗拉多州大麻吸烟者的观察性研究

Therapeutic Drug Monitoring. 2021, 43(4): 536-545

目前, 自我报告问卷、消耗的称重产品和 $\Delta 9$ -四氢大麻酚 (tetrahydrocannabinol, THC) 生物标记是确定的估计大麻暴露的技术。以自我报告和称量产品作为协变量, 建立血浆THC和代谢物浓度的群体药代动力学模型, 可以改善对常规大麻使用者THC暴露的估计。本篇自然主义研究从36例常规大麻吸烟者中获取血样, 分别在招募和流动实验室评估3个时间点 (招募前、招募后即刻和招募后1 h) 分析THC及它的2种代谢物。利用实验室控制的大麻给药数据建立的群体药代动力学模型对这些数据进行分析, 估计每个受试者的消除情况和所产生的代谢物的清除量, 以及受试者的每日THC剂量和在吸毒过程中所消耗的剂量。结果显示, 自述问卷估计的每日THC剂量与群体药代动力学模型估计的吸食大麻剂量(相关系数=0.79,  $P < 0.05$ )与群体药代动力学模型估计的THC剂量(相关系数=0.71,  $P < 0.05$ )具有统计学意义上的相关性。综上所述, 包含THC消耗量的自述报告问卷数据, 改善了基于测量的THC和代谢物浓度的药代动力学模型得出的估计值。此外, 与称重的吸烟者相比, 随意吸烟事件的药代动力学衍生剂量估计低估了THC的摄入量。因此, 与在实验室环境中的低效NIDA大麻吸烟者相比, 在本研究中, 随意吸烟和使用高浓度THC大麻产品的受试者, 效率较低 (生物利用度较低)。

### 14. Theoretical Performance of Nonlinear Mixed-Effect Models Incorporating Saliva as an Alternative Sampling Matrix for Therapeutic Drug Monitoring in Pediatrics: A Simulation Study

将唾液作为儿科治疗药物监测的替代样品基质的矩阵非线性混合效应模型的理论性能: 一项模拟研究

Therapeutic Drug Monitoring. 2021, 43(4): 546-554

既往研究中, 药代动力学 (pharmacokinetic, PK) 研究和治疗药物监测 (therapeutic

drug monitoring, TDM) 都是以血浆作为取样基质。非侵入性采样基质, 如唾液, 可以减轻儿科患者的负担。血浆-唾液变量关系可以用群体PK模型 (非线性混合效应模型) 进行量化。然而, 关于这些模型可接受的变异性水平的标准仍然不清楚。在本模拟研究中, 作者旨在提出一个以庆大霉素和拉莫三嗪为模型化合物的唾液TDM评估框架, 并在TDM背景下评估模型需求。作者将庆大霉素在新生儿体内和拉莫三嗪在儿童体内的两种群体药动学模型进行扩展, 建立了包括延迟常数 ( $k_{SALIVA}$ )、唾液/血浆比以及受试者间变异性 (between-subject variability, BSV) 在内的唾液室模型。受试者采用现实的协变量分布进行模拟。采用贝叶斯最大后验概率TDM评估了数量不断增加的TDM唾液样本以及不同水平的BSV和残留变异的性能。同时, 将唾液TDM性能与血浆TDM性能进行了比较。该框架被应用于一个已知的伏立康唑唾液模型作为个案研究。从结果中可知, 使用唾液进行的TDM比不使用唾液的TDM的目标达成度高, 且唾液观察的残余比例误差 < 25% 导致唾液TDM性能与血浆TDM相当。 $k_{SALIVA}$ 的BSV不影响性能, 而唾液的BSV增加: 庆大霉素的血浆比 > 25% 和拉莫三嗪的血浆比 > 50%, 降低了性能。伏立康唑唾液TDM的模拟达标率 > 90%。该研究表明, 使用非线性混合效应模型与贝叶斯优化相结合, 唾液可以作为无创TDM的替代矩阵。本文提供了一个工作流程来探索在唾液中测量的化合物的TDM性能, 并可用于模型构建期间的评估。

### Original Article-原创研究

#### 15. Quantitative Method for the Analysis of Ivacaftor, Hydroxymethyl Ivacaftor, Ivacaftor Carboxylate, Lumacaftor, and Tezacaftor in Plasma and Sputum Using Liquid Chromatography With Tandem Mass Spectrometry and Its Clinical Applicability

液相色谱-串联质谱法测定血浆和痰液中依伐卡托、羟甲基依伐卡托、羧酸依伐卡托、鲁玛卡托和替扎卡托及其临床应用

Therapeutic Drug Monitoring. 2021, 43(4): 555-563

新型囊性纤维化跨膜传导调节 (cystic fibrosis transmembrane conductance regulator, CFTR) 调节剂依伐卡托、鲁玛卡托和替扎卡托是第一批直接靶向囊性纤维化 (cystic fibrosis, CF) 潜在病理生理机制的药物; 然而, 描述其药代动力学的独立研究还很缺乏。本研究旨在利用液相色谱-串联质谱法 (liquid chromatography with tandem mass spectrometry, LC-MS/MS) 建立血浆和痰液中依伐卡托及其两种主要代谢物鲁玛卡托和替扎卡托的定量方法。本研究所开发的方法采用小进样量 (20  $\mu$ L) 和简单的前处理方法; 每份样品分别加入蛋白沉淀液和内标。液相色谱-串联质谱法分析的总运行时间为6 min。通过对选择性、残留、

线性、准确度和精密度、稀释可靠性、基体效应和稳定性的评价，验证了该方法的有效性。结果显示，选择性好，且无基质干扰。在0.01-10.0 mg/L浓度范围内，所有化合物均呈良好的线性关系，相关系数 $> 0.9997$ 。定量下限（lower limit of quantitation, LLOQ）的批内和批间准确度在99.7%至116%之间；血浆和痰液中所有分析物高于LLOQ的浓度点的准确度在95.8%至112.9%之间。LLOQ的批内和批间精密度 $< 12.7%$ ，定量上限 $< 6.7%$ 。样品稳定，在考察温度和时间内没有明显的降解。通过对2例CF患者样本的分析，揭示了其临床适用性。综上，该研究所提出了一种灵敏、快速的LC-MS/MS方法，能够同时定量血浆和痰液中的依伐卡托、羟甲基依伐卡托、羧酸依伐卡托、鲁玛卡托和替扎卡托，并且是对以前方法的改进，因为它使用的是更小的样品量和简单的预处理方案，并包含了替扎卡托。在今后的研究中，可用于检测新型CF跨膜电导调节剂的药代动力学特征。获得关于新的CFTR调节剂的PK特性的全面知识可以提供对剂量和疗效或毒性之间的关系及其患者间变异性的进一步了解，进而提高对药物功效的理解，有助于制定个性化的给药方案。

## 16. Relationship Between Amphetamine Concentrations in Saliva and Serum in Children and Adolescents With Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder

### 注意力缺陷/多动障碍儿童和青少年唾液和血清中苯丙胺浓度的关系

Therapeutic Drug Monitoring. 2021, 43(4): 564-569

治疗药物监测（Therapeutic Drug Monitoring, TDM）是优化精神药物治疗的有效工具；然而，在儿童和青少年精神病学中，静脉样本采集导致的不舒服是主要挑战并限制了TDM的使用。因此，评估替代标本以促进TDM很重要。本研究的目的是评估在患有注意力缺陷/多动障碍的儿童和青少年中使用唾液进行苯丙胺TDM治疗的可行性。在这项研究中，包括28名接受赖氨酸苯丙胺治疗的患者样本（平均年龄为11.3岁；男孩为23岁；女孩为5岁）。活性化合物苯丙胺在通过荧光检测的高效液相色谱定量之前被提取和衍生。非参数Spearman秩相关用于相关分析；对于临床验证，应用了Bland-Altman分析。结果唾液中苯丙胺浓度的中位数是血清中苯丙胺浓度的2.7倍（范围0.7-23.6）（257.8 ng/mL 对 77.2 ng/mL； $z = -4.51$ ,  $P < 0.001$ ）。在唾液和血清浓度之间观察到显著的正线性相关性（ $\rho = 0.628$ ,  $P < 0.001$ ）。唾液与血清浓度的比率显著依赖于pH值（ $P = -0.712$ ,  $P < 0.001$ ）。因此，应用了一个转换公式，将唾液pH值考虑在内，以根据测量的唾液浓度计算血清浓度。对理论和测量的血清苯丙胺浓度进行Bland-Altman分析。使用20%的可接受限度，只有21%（ $n = 6$ ）的样品符合此标准。可以看出苯丙胺配对的唾液与血清浓度变化很大，并且受唾液pH值的影响很大，这表明唾液是

安非他明TDM的不适当采样基质。此外，Bland-Altman 分析表明，唾液不适合作为TDM的基质。

### **17. Development and Validation of a Simple and Rapid Ultrahigh-Performance Liquid Chromatography Tandem Spectrometry Method for the Quantification of Hydroxychloroquine in Plasma and Blood Samples in the Emergency Context of SARS-CoV-2 Pandemic**

**在SARS-CoV-2 流行的紧急情况下定量血浆和全血中羟氯喹的简单快速超高效液相色谱串联质谱法的开发和验证**

Therapeutic Drug Monitoring. 2021, 43(4): 570-576

已建议对羟氯喹(hydroxychloroquine, HCQ)进行治疗药物监测以优化 COVID-19 患者的治疗。作者描述了一种在紧急情况下开发的超高效液相色谱串联质谱法，用于分析人血浆和全血样本中的HCQ。加入标记的内标并进行简单的蛋白沉淀后，使用C18柱分析血浆样品。全血样品在分析前需要蒸发。总色谱运行时间为4分钟（包括1.5分钟的色谱柱平衡）。该测定在校准范围内呈线性（ $r^2 > 0.99$ ），血浆样品定量上限高达1.50 mcg/mL（全血样品为5.00 mcg/mL）。血浆样品（0.05 mcg/mL全血样品）的定量限为0.0150 mcg/mL，准确度和精密度分别为91.1%-112%和0.750%-11.1%。日内和日间精密度和准确度值均在15.0%以内。在血浆或全血样品中未观察到明显的基质效应。该方法已成功应用于接受COVID-19感染治疗的患者。成功开发并验证了一种简单快速的超高效液相色谱串联质谱法，适用于SARS-CoV-2感染情况下的HCQ治疗药物监测。

### **18. Rapid Simultaneous Determination of 14 Antidepressants and 13 Antipsychotics in Human Plasma by Using High-Performance Liquid Chromatography - Tandem Mass Spectrometry With Dynamic Multiple Reaction Monitoring and Its Application to Therapeutic Drug Monitoring**

**使用动态多反应监测的高效液相色谱-串联质谱法同时快速测定人血浆中的 14 种抗抑郁药和 13 种抗精神病药及其在治疗药物监测中的应用**

Therapeutic Drug Monitoring. 2021, 43(4): 577-588

现已开发了一种全面、稳健、高效的高效液相色谱-串联质谱法，用于快速分析人血浆中的14种抗抑郁药和13种抗精神病药，用于常规临床治疗药物监测。作者采用简单的蛋白沉淀法进行血浆样品的预处理，采用动态多反应监测以避免由多次离子跃迁引起的灵敏度损失。6分钟内定量测定了40种化合物的80次离子跃迁。结果为27种分析物的检测限在0.1-30 ng/mL范围内，所有使用空白血浆制备的标

准曲线均呈线性，相关系数 $r^2 \geq 0.99$ 。该方法准确且精密，日内和日间精密度可接受（变异系数，定量下限  $\leq 20\%$ ，其他质控样品  $\leq 15\%$ ），准确度为85.51%–114.77%。该分析方法已全面验证并成功应用于厦门仙岳医院9963多个样本的常规临床治疗药物监测[其中药物浓度高于实验室警戒级别（超警戒级别样本）的488个样本]。这种动态方法全面（包括中国上市的大多数抗抑郁药和抗精神病药）、可靠（稳定使用近2年）、高效（样品处理方便、运行时间短），为优化药物治疗提供了大量有意义的数据。来自超警戒水平样本的血浆浓度可以作为解释具有高毒性风险或耐受性丧失的患者的药代动力学的参考。

## 19. Relationship of Prolactin Concentrations to Steady-State Plasma Concentrations of Aripiprazole in Patients With Schizophrenia

### 精神分裂症患者催乳素浓度与阿立哌唑稳态血浆浓度的关系

Therapeutic Drug Monitoring. 2021, 43(4): 589-592

阿立哌唑被认为是一线抗精神病药物。长期使用阿立哌唑可引起低泌乳素血症，这可能是由于其为多巴胺激动剂。然而，关于低泌乳素血症和稳态阿立哌唑浓度的相关性报道很少。受试者包括接受阿立哌唑治疗的66名男性和177名被诊断患有精神分裂症的女性患者。分别使用高效液相色谱法和酶免疫法测定阿立哌唑和脱氢阿立哌唑的血浆浓度和催乳素的血浆浓度。催乳素浓度  $< 5 \text{ ng/mL}$  被定义为低催乳素血症。结果66名男性患者中的52名（79%）和177名女性患者中的58名（33%）患有低泌乳素血症。在男性中，血浆催乳素水平与阿立哌唑（ $r_s = -0.447$ ,  $P < 0.001$ ）和活性部分（阿立哌唑加脱氢阿立哌唑）（ $r_s = -0.429$ ,  $P < 0.001$ ）的血浆浓度呈显著负相关。在女性中，血浆催乳素水平与阿立哌唑的血浆浓度（ $r_s = -0.273$ ,  $P < 0.01$ ）和活性部分（ $r_s = -0.275$ ,  $P < 0.01$ ）之间也存在显著的负相关。这些发现表明，在接受阿立哌唑治疗的男性和女性精神分裂症患者中，较低的催乳素水平在某种程度上与较高的血浆药物浓度有关。

（南京医科大学附属儿童医院 夏颖 龙佳奕 代浩然 董娜 符迪 杨清妍）

## 单位风采

### ◆苏州大学附属第二医院药剂科

苏州大学附属第二医院药剂科秉承“服务百姓健康、承载社会责任”的医院精神，坚持“以患者为中心”的药学服务理念，努力建设“部门设置合理、服务功能齐全、质量体系完善、硬件设施完备”的科室，为临床医护人员、患者和社会提供优质的药学服务。

药剂科下设临床药学、药品供应与调剂和临床药理三大部门。临床药学部门包括临床药学室、药物不良反应监测室、药讯编辑室和药学研究室；药品供应与调剂部门包括药库、门诊药房、住院药房、静脉药物调配中心（PIVAS）；临床药理部门包括临床药理实验室和I期监护病房。药剂科共有在职药学专业技术人员105人，其中主任药师3人，副主任药师20人；博士研究生4名，硕士研究生21名。

**推进药品调剂自动化、信息化、智能化和全流程管理。**积极探索在药品调剂领域应用物联网大数据和人工智能的新进展、新技术。参与研发麻醉药品全程化管理系统、静脉用药集中调配中心全自动与半自动一体化智能分拣系统、涵盖智能输液出入库，智能贴签及针剂摆药的PIVAS一体化设备。部分项目荣获国家级、省市级奖项，积累了多项知识产权包括实用新型专利和软件著作权，参与人民卫生出版社发行的《静脉用药集中调配实践与发展》一书的编写。

**发展临床药学，促进临床安全合理用药。**药剂科目前共有11名经临床药师规范化培训的专职临床药师，承担10个临床专科的药学服务工作，其中有5名临床药师获得了带教师资证书，2018年成功申请到国家合理用药示范基地和国家临床药师培训基地，现有4个专业面向全国招生。临床药师参与人民卫生出版社发行的《临床药师工作手册-哮喘治疗》一书的编写。

**搭建科研平台，提升药学科研能力。**药学研究室配有血药浓度监测生化仪、液质联用仪、焦磷酸测序仪、PCR仪以及其他分子生物学实验相关设备；搭建了基因组学、代谢组学和基础研究平台，主要研究方向为神经药理研究、肿瘤免疫治疗研究、多重基因快速检测方法学开发研究。近三年科室成功申报国家自然科学基金3项，江苏省自然科学基金1项，江苏省药学会及苏州市药学会等科研基金20余项。

**规范开展药物临床试验，助力新药研发。**2005年11月医院被评为国家药物临床试验基地，临床药理实验室获批开展I期临床试验。I期监护病房设有41张床位，配备除颤器、心电监护仪、无创呼吸机等急救设备。统计室配备有Phoenix NLME、

DAS、SPSS、SAS软件。主要工作内容为创新药物早期临床研究、人体药代动力学研究、药物制剂生物利用度及生物等效性评价研究、药物体内代谢研究等。

医院药学服务正处于全面快速、高质量发展时期，不断满足人民群众的健康需求，我院全体药学人将凝心聚力，锐意进取，为推动医院药学事业发展做出更大的努力和贡献。



(苏州大学附属第二医院 潘杰 供稿)

## 个人风采

### ◆苏州大学附属第一医院---边诣聪

各位药学同仁，大家好！

我是来自苏州大学附属第一医院的边诣聪，硕士研究生，主管药师，讲师。主要从事治疗药物浓度监测和I期临床试验工作，研究方向是个体化用药和同位素特色的早期临床研究，具有十余项创新药临床研究经验。现任中国药理学会治疗药物监测专委会青年委员、中国药理学会分析药理学专委会青年委员，以第一作者在 Brit J Clin Pharmacol, Drug Metab Dispos 等学术期刊发表研究论文，主持苏州市科技发展计划项目1项，中华医学会临床药学会分会吴阶平医学基金会科研课题1项，获得2019江苏省医学新技术引进二等奖（3/3），第四届国际化学和药物结构分析会议青年科学家二等奖，苏州市卫生系统优秀共青团员等荣誉。

个人感言：十分荣幸能够加入TDM大家庭，希望与各位同道一起努力，共同进步！



（苏州大学附属第一医院 边诣聪）

◆南京市胸科医院---侯文洁

各位专家、老师、药师同道，大家好！

我是来自江苏省南京市胸科医院药学部的侯文洁，现为副主任药师，呼吸科临床药师，本人毕业于南京中医药大学，本科药理学，硕士药剂学。现主要致力于肺部感染、肺癌的临床药学工作和个体化给药研究。我作为项目负责人主持南京市卫健委科研项目1项、参与省、市重点项目4项，已发表北大、科技核心期刊10余篇，省药师周优秀论文2篇。

在个体化治疗越来越受到重视的今天，如何发挥药师自身的专业优势来实现精细化用药值得我们深入思考。合理用药的核心是精准，以我从事的肺部肿瘤专业为例，当前靶向和免疫治疗临床研究进展迅速，如果可以综合考虑患者的病理类型、生理状况、吸收、代谢等因素给予最优的方案，必使治疗事半功倍，在这其中TDM必将发挥重要作用，非常感谢有这个平台让我们青年药师相互交流，共同成长。



(南京市胸科医院 侯文洁)



责任编辑：郭宏丽  
(南京医科大学附属儿童医院)



顾问：丁肖梁  
(苏州大学附属第一医院)



执行主编：陈峰  
(南京医科大学附属儿童医院)

### 致谢 (排名不分先后)

- |     |                    |
|-----|--------------------|
| 刘 铎 | 哈尔滨医科大学附属肿瘤医院      |
| 史长城 | 浙江大学医学院附属杭州市第一人民医院 |
| 楼 江 | 浙江大学医学院附属杭州市第一人民医院 |
| 张 亮 | 南京市胸科医院            |
| 边诣聪 | 苏州大学附属第一医院         |
| 唐 莲 | 苏州市立医院             |
| 胡 楠 | 常州市第一人民医院          |
| 潘 杰 | 苏州大学附属第二医院         |
| 杨 晶 | 郑州大学第一附属医院         |
| 夏 颖 | 南京医科大学附属儿童医院       |

## Newsletter核心策划及责任编辑名录榜

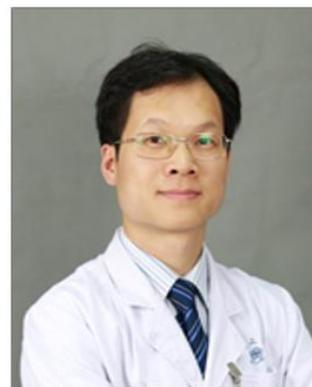
### 核心策划



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 覃韦菁	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

## Newsletter of TDM-China Youth Committee

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
♥	♥	♥	♥

## Newsletter of TDM-China Youth Committee

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		
复旦大学 附属华山医院	南京医科大学 附属儿童医院		
♥	♥		