

· 专家共识 ·

# 中国精神科治疗药物监测临床应用 专家共识(2022年版)

中国药理学治疗药物监测研究专业委员会 中国医师协会精神科医师分会 中国药理学药源性疾病学委员会 中华护理学会精神卫生专业专委会

通信作者: 王刚, Email: gangwangdoc@ccmu.edu.cn

DOI: 10.3969/j.issn.1009-6574.2022.08.013

**【摘要】** 精神科是国内较早开展治疗药物监测(TDM)工作的学科之一, TDM在个体化治疗中发挥了重要作用,但在临床应用中仍存在问题亟待解决。针对精神科TDM临床应用中的问题,中国药理学治疗药物监测研究专业委员会牵头,联合3个专业委员会共同制定了《中国精神科治疗药物监测临床应用专家共识(2022年版)》。本共识涉及精神科TDM的临床实施、结果解释、临床决策以及特殊人群等问题,对精神科TDM临床应用起到规范和指导作用。

**【关键词】** 治疗药物监测; 精神类药物; 治疗参考浓度范围; 专家共识

**基金项目:** 北京市医院管理中心临床技术创新项目(XMLX202128); 北京市属医院科研培育计划(PX2019069)

**Expert consensus on clinical application of psychiatric therapeutic drug monitoring in China (2022 edition)** Division of Therapeutic Drug Monitoring, Chinese Pharmacological Society; Chinese Psychiatrist Association; Division of Drug-induced Diseases, Chinese Pharmacological Society; Chinese Nursing Association Mental Health Committee

Corresponding author: Wang Gang, Email: gangwangdoc@ccmu.edu.cn

**【Abstract】** Psychiatry is one of the earliest majors in China to carry out therapeutic drug monitoring (TDM). Although TDM has played an essential role in individualized treatment, some issues in clinical application are still controversial. Led by the Division of Therapeutic Drug Monitoring, Chinese Pharmacological Society, joined with three other academic organizations, we developed the *Expert Consensus on Clinical Application of Psychiatric Therapeutic Drug Monitoring in China (2022 Edition)*. This consensus involves issues about practical aspects, results interpretation, clinical decision-making, and special populations. This consensus will improve the clinical application of TDM in psychopharmacological treatment.

**【Key words】** Therapeutic drug monitoring; Psychotropic drugs; Therapeutic reference range; Expert consensus

**Fund programs:** Beijing Hospitals Authority Clinical Medicine Development of Special Funding Support (XMLX202128); Scientific Research and Cultivation Program of Beijing Municipal Hospitals (PX2019069)

治疗药物监测(therapeutic drug monitoring, TDM)是通过对生物样本中的药物、生物标志物等进行分析,以获得最佳疗效和最小不良反应,并实现个体化治疗的技术。神经精神药理学与药物精神病学协会(Arbeitsgemeinschaft für Neuropsychopharmakologie und Pharmakopsychiatrie, AGNP)下设的TDM学组主要由德国、意大利、瑞士等国家的医学专家组成,是国际知名的神经精神TDM学术组织之一。该学组于2018年发表了第3版神经精神药物TDM专家共识指南<sup>[1]</sup>,从理论到实践指导了精神科TDM工作。

国内精神科TDM已经实施30余年,在国际共识指南指导下,TDM工作者逐步解决了检测环节、实施环节的诸多困难,并已将TDM用于精神疾病患者的个体化治疗<sup>[2-4]</sup>。但在临床实践中,目前仍有诸多应用问题需要明确。为此,由中国药理学TDM研究专业委员会牵头,全国精神专科医院中致力于TDM临床应用的医学、药理学、护理学、检验医学专家以及综合医院个体化治疗领域的专家们共同对这些问题进行了讨论。本共识涉及TDM的实施、结果解释、临床决策以及特殊人群应用等问题,可为各级

医疗机构医师、药师、护师和检验医师提供参考。

### 一、共识制订方法

本共识采用德尔菲专家咨询法形成,以在线会议研讨和调查问卷的形式征集专家意见。首先由执笔人向临床医师和药师发放调查问卷,征集TDM申请、采样、药物分析、结果解释和临床决策中的问题,通过归纳、总结共形成17个议题,将同意票数超过80%的议题确定为共识议题。第1轮33名核心专家确定了16项议题及其表述,执笔人通过查阅文献,组织撰写议题依据;第2轮由196名外审专家对议题进行投票,并初步拟定本共识;第3轮由核心专家对共识内容再次审读。核心专家与外审专家均由副高级及以上职称的精神医学、药学、护理学和检验医学专家组成,两类专家中精神医学专家占比均超过48%。

### 二、精神科TDM临床应用

#### (一)精神科TDM的临床意义

TDM应用于患者个体化治疗能够通过优化药物治疗方案提高疗效,降低不良反应,也可以为临床合理用药提供依据,确定个体化服药剂量,有助于缩短住院时长,节省治疗费用<sup>[5]</sup>。

#### (二)精神科TDM的指征

处于急性期、巩固期和维持期的精神疾病患者均可从TDM中获益,特殊人群患者(如儿童、青少年、孕妇、老年患者、智障患者等)以及合并躯体疾病影响药物代谢(药代)动力学的患者、常规剂量下治疗无效、服药依从性难以判断、药物耐受性不佳以及可能存在药代动力学方面的药物-药物相互作用等都是TDM的典型指征。

#### (三)精神科TDM的申请

只有在有证据提示TDM结果能够解决特定临床问题时才有必要申请,因此并非所有的精神类药物都需要进行TDM,例如小剂量抗抑郁药、抗精神病药用于失眠治疗时进行TDM的必要性有待明确。TDM检测结果的正确解读需要依据如下信息:患者的年龄、性别、诊断,待检药物的商品名和通用名、给药剂量、疗程、合并用药(含中成药)、最后一次改变药物剂量的时间、服药时间、采样时间等,还应提供患者临床表现的简短评价,以方便结果的解释。

#### (四)TDM的血样采集时间

根据药代动力学理论,药物固定剂量治疗5~7个半衰期后进行TDM采血可以获得稳态浓度(简称达稳)。除怀疑中毒患者应采血急查,或者部分药物需在峰浓度采血等情况外,一般应在达稳后采血。

消除半衰期 $> 12$  h的精神类药物,如每日早晨服用1次,建议达稳后清晨服药前采血。对于晚间服药的患者,几乎所有浓-效关系研究的采血时间均难以严格做到在谷浓度采血,而是选取服药后10~14 h的消除相作为采血时间<sup>[6]</sup>,这些研究选取的采血时间是临床实际采血时间的重要参考。在临床实践中,药物的消除半衰期各不相同,服药频次因人而异,严格控制在谷浓度采血实施难度较大。通常情况下,对于大多数住院患者,采血时间统一安排清晨患者服药前,可以避免多次穿刺采血,利于病房管理;对于门诊患者,如只进行TDM则不必空腹,先采血后补服药物的方式更为患者接受,建议上午完成采血。

消除半衰期在4~12 h的精神类药物,TDM采血时间以及末次服药时间应相对固定,以获得较稳定的TDM结果。在精神科,AGNP专家共识强烈推荐(1级)或推荐(2级)的药物中,消除半衰期 $< 12$  h的药物有喹硫平(2级)、齐拉西酮(2级)、曲唑酮(2级)和米那普仑(2级)<sup>[1]</sup>。上述药物用于主要适应证时,一般需要每日服药2次及以上,若服药时间不规律,则可导致药物谷浓度波动增大,进而影响该药物浓度的结果解释。因此,对于此类药物,应保持相对固定的服药时间和采血时间,以降低TDM结果的日间波动。

消除半衰期 $< 4$  h的抗抑郁药阿戈美拉汀在第2天清晨采血时的血药浓度极低,甚至低于检测下限,一般无需进行TDM,仅通过症状改善情况即可确定当前用法用量是否适宜。如确需进行TDM,则应测定其峰浓度,而非谷浓度。除存在特殊指征需进行峰浓度测定外,镇静安眠药一般无需进行TDM,因为观察患者失眠改善情况较进行TDM更经济、有效。

#### (五)精神科TDM的结果解释

治疗参考浓度范围是TDM指导药物治疗的目标浓度范围,包括下限浓度和上限浓度,低于下限浓度很可能治疗无效,而高于上限浓度则耐受性降低或疗效不太可能进一步提高<sup>[1]</sup>。治疗参考浓度范围是基于群体的指导性范围,并不一定适用于所有患者。由患者群体计算的范围属于描述性统计值,患者个体也有可能是在治疗参考浓度范围以外的浓度获得最佳治疗效果。但是从统计学方面而言,血药浓度在治疗参考浓度范围内的精神疾病患者,治疗有效率应高于同等条件下浓度低的患者。常用精神类药物的治疗参考浓度范围、实验室警戒浓度和

推荐等级见表1。除特别注明外,相关数据均来自参考文献<sup>[1]</sup>。

1. 原药与代谢产物:许多药物在体内形成具有药理活性的代谢物,精神类药物如有活性代谢物则应同时考虑原药与代谢物的浓度<sup>[1]</sup>,例如抗精神病药利培酮,其抗精神病作用与原型药物的血浆浓度相关性较低,只有在同时考虑其活性代谢物9-羟利培酮浓度时才能建立有临床意义的浓-效关系<sup>[9]</sup>。测定活性代谢物的浓度对解释临床现象、阐明个体差异非常重要,需将原药与活性代谢物浓度之和作为治疗参考浓度范围的精神类药物见表1。如果代谢产物无活性,或有部分药理学活性,则可视具体情况决定是否测定活性代谢产物,例如文拉法辛除原药外还有2个代谢产物,其中O-去甲文拉法辛有药理学活性,而N-去甲文拉法辛则没有药理学活性,一般建议测定前两者浓度即可,只有在安全性评价及各类临床研究时才需测定N-去甲文拉法辛浓度<sup>[1]</sup>。

2. TDM结果的影响因素:TDM结果个体间差异较大,甚至不同时期个体内也存在较大变化,遗传、合并用药、饮食、躯体疾病等都是重要影响因素。因此,应充分考虑这些因素以及之间的交互作用,谨慎判断影响因素的主次关系。

(1) 适应证:同一药物用于不同适应证时,治疗参考浓度范围可能不同。精神类药物往往有多种适应证,不同适应证的治疗剂量也有所不同,如帕罗西汀用于治疗抑郁症时最高剂量为50 mg/d,而用于强迫症治疗时最高剂量则为60 mg/d。治疗剂量的差异很可能会造成治疗参考浓度范围的差异。目前,大部分精神类药物只有一个针对主要适应证的治疗参考浓度范围,而丙戊酸、卡马西平和拉莫三嗪则有所不同,其同时拥有癫痫和双相障碍两个适应证的治疗参考浓度范围。其中,卡马西平和拉莫三嗪两个适应证的治疗参考浓度范围存在差异,丙戊酸两个适应证的治疗参考浓度范围则十分接近。制订治疗参考浓度范围的研究通常限制了入组患者的适应证,如抗抑郁药浓度-疗效关系研究大多纳入明确符合抑郁症诊断标准的患者<sup>[10]</sup>。虽然部分抗抑郁药可用于强迫障碍的治疗,但是与强迫障碍治疗参考浓度范围相关的研究较少。目前,关于药物治疗不同适应证的治疗参考浓度范围研究较少,应该尽早开展同一药物不同适应证的浓-效关系研究。

(2) 遗传学因素:精神类药物血药浓度个体间差异主要源于药物代谢酶活性的差异,而个体内差

异则几乎不受遗传因素影响。一方面,慢代谢者可能因血药浓度升高而发生不良反应,甚至毒性反应;另一方面,超快代谢者则会因为低于有效治疗浓度而治疗无效<sup>[11]</sup>。对于精神类药物,细胞色素P450酶(CYP)同工酶尤为重要,CYP酶基因型是一种“属性标志”,不受环境因素的影响,除非罕见基因突变引起了功能的显著变化,否则测定结果终生有效。其他代谢酶系统,如UDP-葡萄糖醛酸转移酶系(UDP-glucuronosyltransferases, UGT)也存在基因多态性<sup>[12-13]</sup>,但其在TDM及剂量调整方面的临床意义尚不成熟。

(3) 合并用药:合并使用药物中,有药物代谢酶的抑制剂或诱导剂,且同时服用被抑制或被诱导酶的底物药物时会发生药代动力学方面的药物-药物相互作用。AGNP专家共识中对与药物相关的CYP酶抑制剂和药物代谢酶的诱导剂及外排转运体进行了总结<sup>[1]</sup>。

(4) 肝肾功能不全:由于多数精神类药物都经I相酶代谢,肝功能不全时,药物代谢酶活性下降,代谢能力减弱,导致血药浓度升高;肾功能不全时,肾清除能力下降,血药浓度升高。所以肝、肾功能不全的精神疾病患者需格外注意监测血药浓度<sup>[1]</sup>。

(5) 吸烟:烟草中的多环芳烃类化合物可诱导CYP1A2酶,而且这种诱导作用具有剂量依赖性。每天吸烟1~5支、6~10支和>10支时,CYP1A2酶的活性分别增加1.2、1.5和1.7倍<sup>[14]</sup>。停止吸烟13 d后,酶的活性恢复到基线水平。因此,必须考虑吸烟对血药浓度的影响,特别是每日吸烟量>10支<sup>[15]</sup>、服用的药物是CYP1A2酶底物(如氯氮平、度洛西汀或奥氮平)的患者。停止吸烟时,应根据TDM结果适当降低服药剂量。

(6) 炎症与感染:相关证据显示,患者出现细菌、病毒等各种原因所致的感染或炎症指标升高时,会降低氯氮平、奥氮平、利培酮在肝脏中的消除速率,从而导致3种药物的血药浓度升高。CRP增高表示患者有炎症或感染,此时服用氯氮平、奥氮平或利培酮的患者建议进行TDM,以减少因血药浓度升高导致的中毒风险<sup>[16-18]</sup>。

(7) 饮食:乙醇是CYP2E1的诱导剂,尽管极少数精神类药物(如双硫仑)经该酶代谢,但是低剂量乙醇对神经系统的兴奋作用以及高剂量乙醇对中枢神经系统的抑制作用使得其与精神类药物的相互作用十分复杂,因此服用精神类药物时应谨慎饮酒<sup>[19]</sup>。葡萄柚中的佛手柑素类物质是CYP3A4酶的强抑制剂,

表1 常用精神类药物的治疗参考浓度范围、实验室警戒浓度及推荐等级

药物名称	治疗参考浓度范围	实验室警戒浓度	推荐等级	备注
<b>抗抑郁药</b>				
5-羟色胺再摄取抑制剂				
艾司西酞普兰	15 ~ 80 ng/ml	160 ng/ml	推荐	
氟伏沙明	60 ~ 230 ng/ml	500 ng/ml	推荐	
氟西汀+N-去甲氟西汀	120 ~ 500 ng/ml	1 000 ng/ml	有用	
帕罗西汀	20 ~ 65 ng/ml	120 ng/ml	强烈推荐	非线性药物代谢动力学; 用于强迫障碍的治疗参考浓度范围可能更高
舍曲林	10 ~ 150 ng/ml	300 ng/ml	推荐	
西酞普兰	50 ~ 110 ng/ml	220 ng/ml	推荐	
5-羟色胺和去甲肾上腺素再摄取抑制剂				
文拉法辛+O-去甲基文拉法辛	100 ~ 400 ng/ml	800 ng/ml	推荐	
度洛西汀	30 ~ 120 ng/ml	240 ng/ml	推荐	
米那普仑	100 ~ 150 ng/ml	300 ng/ml	推荐	
三环、四环类				
阿米替林+去甲替林	80 ~ 200 ng/ml	300 ng/ml	强烈推荐	
多塞平+N-去甲多塞平	50 ~ 150 ng/ml	300 ng/ml	推荐	
马普替林	75 ~ 130 ng/ml	220 ng/ml	推荐	
其他				
阿戈美拉汀	7 ~ 300 ng/ml(服50 mg后1 ~ 2 h)	600 ng/ml	可能有用	半衰期短, 在长期治疗时无需测定谷浓度; 仅限于有特殊指征时测定峰浓度
安非他酮+羟安非他酮	850 ~ 1 500 ng/ml	2 000 ng/ml	推荐	
伏硫西汀	10 ~ 40 ng/ml	80 ng/ml	推荐	
米安色林	15 ~ 70 ng/ml	140 ng/ml	有用	
米氮平	30 ~ 80 ng/ml	160 ng/ml	推荐	
曲唑酮	700 ~ 1 000 ng/ml	1 200 ng/ml	推荐	
<b>抗精神病药</b>				
典型抗精神病药				
奋乃静	0.6 ~ 2.4 ng/ml	5 ng/ml	强烈推荐	
氟奋乃静	1 ~ 10 ng/ml	15 ng/ml	强烈推荐	
氟哌啶醇	1 ~ 10 ng/ml	15 ng/ml	强烈推荐	
氟哌噻吨	0.5 ~ 5.0 ng/ml(顺式异构体)	15 ng/ml	推荐	
氯丙嗪	30 ~ 300 ng/ml	600 ng/ml	有用	代谢产物多, 但活性代谢产物尚不明确, 单独测定母药临床意义有限
舒必利	200 ~ 1 000 ng/ml	1 000 ng/ml	推荐	
非典型抗精神病药				
阿立哌唑+脱氢阿立哌唑	100 ~ 350 ng/ml; 150 ~ 500 ng/ml	1 000 ng/ml	推荐	
氨磺必利 <sup>[7]</sup>	100 ~ 600 ng/ml	1000 ng/ml	推荐	分次服用可能导致更高的谷浓度
奥氮平	20 ~ 80 ng/ml	100 ng/ml	强烈推荐	
喹硫平+N-脱烷基喹硫平	100 ~ 500 ng/ml; 100 ~ 250 ng/ml	1 000 ng/ml	推荐	
利培酮+9-羟利培酮	20 ~ 60 ng/ml	120 ng/ml	推荐	
鲁拉西酮	15 ~ 40 ng/ml	120 ng/ml	有用	
氯氮平	350 ~ 600 ng/ml	1 000 ng/ml	强烈推荐	儿童患者的治疗参考浓度范围有可能较低
帕利哌酮	20 ~ 60 ng/ml	120 ng/ml	推荐	
齐拉西酮	50 ~ 200 ng/ml	400 ng/ml	推荐	
<b>心境稳定剂</b>				
丙戊酸	50 ~ 100 μg/ml	120 μg/ml	强烈推荐	非线性药物代谢动力学, 根据TDM结果调整剂量

续表 1

药物名称	治疗参考浓度范围	实验室警戒浓度	推荐等级	备注
卡马西平	4 ~ 10 μg/ml	20 μg/ml	推荐	
拉莫三嗪 <sup>[8]</sup>	3 ~ 14 μg/ml	20 μg/ml	推荐	
锂	0.5 ~ 1.2 mmol/L, 急性期可达 1.2 mmol/L, 长期用药 0.5 ~ 0.8 mmol/L	1.3 mmol/L	强烈推荐	
抗焦虑及镇静安眠药				
苯二氮草类				
阿普唑仑	5 ~ 50 ng/ml	100 ng/ml	有用	
奥沙西洋	200 ~ 1 500 ng/ml	2 000 ng/ml	可能有用	
地西洋+N-去甲地西洋	100 ~ 2 500 ng/ml	3 000 ng/ml	可能有用	
氯硝西洋	4 ~ 80 ng/ml	100 ng/ml	可能有用	
咪达唑仑	6 ~ 15 ng/ml; 60 ~ 80 ng/ml(1 h)	1 000 ng/ml	可能有用	
硝西洋	30 ~ 100 ng/ml(0.5 ~ 2 h)	200 ng/ml	可能有用	
非苯二氮草类				
扎来普隆	20 ~ 40 ng/ml(1 ~ 2 h)	200 ng/ml	可能有用	
佐匹克隆	55 ~ 85 ng/ml(1.5 ~ 2 h)	300 ng/ml	可能有用	
唑吡坦	80 ~ 160 ng/ml(1 ~ 3 h)	320 ng/ml	可能有用	
阿扎哌隆类				
丁螺环酮+主要代谢产物	1 ~ 4 ng/ml	30 ng/ml	有用	
促认知药				
多奈哌齐	50 ~ 75 ng/ml	100 ng/ml	推荐	
加兰他敏	10 ~ 40 ng/ml	90 ng/ml	有用	
卡巴拉汀	8 ~ 20 ng/ml(口服后 1 ~ 2 h); 5 ~ 13 ng/ml (换用新贴剂前 1 h)	40 ng/ml	有用	
美金刚	90 ~ 150 ng/ml	300 ng/ml	有用	
多动障碍治疗药				
哌甲酯	儿童和青少年: 6 ~ 26 ng/ml, 服用速释剂 20 mg 后 2 h, 或服用缓释剂 40 mg 后 4 ~ 6 h; 成人: 12 ~ 79 ng/ml, 服用速释剂 20 mg 后 2 h, 或服用缓释剂 40 mg 后 4 ~ 6 h	50 ng/ml	有用	有效治疗剂量下的峰浓度范围
托莫西汀	200 ~ 1 000 ng/ml, 服用 1.2 mg/(kg·d) 后 60 ~ 90 min	2 000 ng/ml	有用	有效治疗剂量下的峰浓度范围

注: TDM 治疗药物监测

可使以该酶为主要代谢酶的精神类药物,如布南色林的代谢被抑制,导致血药浓度上升 2.58 倍<sup>[20]</sup>。除以上因素外,精神状态等也可能对精神类药物 TDM 结果产生影响。

3. 对 TDM 解读者的要求: TDM 结果解读是指解读人员结合患者个体情况,包括人口学资料、生理病理特征、临床特殊诊疗操作、用药情况、依从性、遗传学信息、生活及饮食习惯等分析与解读检测结果,实施定量计算,为临床干预提供建议,最终实现临床个体化用药的技术。由中国药理学学会 TDM 研究专业委员会制定的《治疗药物监测结果解读专家共识》<sup>[21]</sup>指出,解读人员应具备 TDM 结果解读相关知识,如 TDM 基本原理和方法、药代动力学、定

量药理学、药物分析、病理生理学、遗传药理学以及临床诊断学、临床药物治疗学、统计学等,熟悉相关检验检查结果,同时应接受相关专业的持续培训;而精神科药师接受的相关培训基本上覆盖了上述学科,是适宜的解读者。精于药物治疗学的精神科药师应与精神科医师共同进行 TDM 异常结果的解读工作。

#### (六)精神科 TDM 临床决策

推荐每份 TDM 报告都提供结果解释和药学建议,而且报告中的剂量调整建议及其他意见必须以能够获得的最佳证据为依据。针对临床中出现的异常结果,应认真分析各种可能的原因,并采取适宜的解决办法。除上述提到的影响 TDM 结果的 7 种因

素外,还应考虑其他因素对临床决策的影响<sup>[21]</sup>,包括药物吸收因素(如呕吐、腹泻、服用蒙脱石散等吸附性药物可降低药物浓度)、依从性因素(患者是否有藏药、漏服、过量服药等情况)、其他因素(如样本采集问题、分析检测问题等)。TDM建议必须结合临床表现,而剂量调整是最常见的建议之一。

1. TDM结果低于治疗参考浓度范围下限:对于服用说明书最高剂量治疗的精神疾病患者,TDM结果仍低于治疗参考浓度范围下限时,应根据疗效及其他因素综合决策,如患者疗效较好则无需干预;如疗效不佳,可从以下方面考虑,即导致患者药物吸收减少的因素、导致患者药物消除加快的因素、依从性问题以及其他因素等。

2. TDM结果处于治疗参考范围内:如患者无不良反应等不适表现时,可维持现有剂量不变;如患者出现显著的药物相关不良反应,则可适当降低剂量,并观察血药浓度降低后不良反应和疗效是否有变化。

3. TDM结果高于治疗参考范围上限,但低于实验室警戒浓度:评估患者是否存在导致TDM升高的因素,如炎症或超剂量服药,进行相应的干预,根据患者疗效与不良反应降低剂量或维持剂量不变,复查TDM。

4. 超过实验室警戒浓度:必须首先排除患者过量服药的可能性。如患者出现相关不良反应,应减量或停药;如治疗必须且可耐受高浓度,同时未出现相关不良反应时,可维持剂量不变。在AGNP专家共识中,部分精神类药物实验室警戒浓度确定依据来自高血药浓度引起严重不良反应或药物中毒的临床研究或病例报告(如碳酸锂、丙戊酸、氯氮平、奥氮平)。而在缺少上述研究数据时,实验室警戒浓度被人为地定义为治疗参考浓度范围上限的2倍<sup>[1]</sup>。当血药浓度超过实验室警戒浓度时,应根据患者的不良反应与患者治疗获益选择是否维持原剂量或减少患者服药剂量。一般认为,当患者可以耐受高药物浓度,或降低浓度又导致症状波动时,可以维持剂量不变。但是必须认识到,对于大多数超过实验室警戒浓度的患者而言,维持高浓度治疗的不良反应风险很可能大于获益,高浓度更容易出现药物不良反应,却不太可能获得进一步的症状改善<sup>[1]</sup>。因此,在达到或超过实验室警戒浓度而决定药物剂量维持不变时,必须经过充分的风险和必要性评估,并做好患者或家属知情同意及详细记录<sup>[1]</sup>。

### (七)TDM应与其他个体化治疗技术联合使用

TDM技术、药物基因组学技术、药物代谢组学技术、定量药理学技术等都是个体化治疗的重要工具。TDM的优势是通过综合考虑血药浓度测定结果、药物特性和患者特征,针对不同患者进行“量体裁衣”式的剂量调整<sup>[1]</sup>。药物基因组学的优势是可以从基因层面初步了解患者代谢、疗效、不良反应等方面的信息,对特殊基因型患者的起始剂量、目标剂量等应结合TDM结果进行调整。药代组学的优势是可以通过代谢物组反映基因和环境对疾病的共同影响,从而提供监测或者预测药物疗效及不良反应的标志物,与TDM结合为临床选药提供依据。定量药理学技术,如群体药代动力学的优势是在患者服药前,或者服药初期基于TDM结果预测患者的目标剂量,有利于缩短患者剂量滴定时间。这些技术在药物治疗过程的不同阶段发挥不同作用,任何一项技术都不能解决个体化治疗的全部问题,综合使用这些技术有望解决精神疾病患者个体化治疗的难题。

### (八)精神科特殊人群的TDM

儿童、老年、孕产妇等特殊人群的用药剂量与一般成人有所不同。大量研究表明,各类药物的药代动力学均存在与年龄相关的变化。这些变化可能是由代谢酶活性随年龄增长而下降所导致,也可能与肝脏质量改变、肝脏血流改变、药物血浆蛋白结合率改变及肾脏清除能力改变等因素有关。

1. 儿童:研究表明,6~12岁儿童的大多数精神类药物治疗参考浓度范围与一般成人相近,但单位剂量下喹硫平、拉莫三嗪、奥卡西平和托吡酯的血药浓度比一般成人低,而服用相同剂量的西酞普兰、氯米帕明、氟伏沙明、奥氮平或哌甲酯等药物时,其血药浓度则高于一般成年人<sup>[22]</sup>。

2. 老年人:老年患者的代谢能力较弱,其CYP酶活性相较于一般成人患者以降低为主,如CYP1A2、CYP2C9、CYP2C19的活性均低于一般成人患者,UGT相关代谢酶的活性也低于一般成人患者<sup>[23]</sup>。

3. 妊娠女性:妊娠期母体的血容量增加35%,并一直维持到分娩。其中血浆容积约增加50%,药物分布容积亦随之增加,药物浓度相对降低<sup>[24]</sup>。此外,妊娠期肝脏酶系统功能也会发生变化,使肝脏对药物的生物转化功能较孕前有较大的变化,如妊娠末期CYP2D6活性增加50%,CYP1A2活性下降70%<sup>[24]</sup>,这些酶活性的改变会使孕期精神类药物血药浓度出现大幅波动。妊娠期拉莫三嗪药代动力学特征变化显著,当妊娠期拉莫三嗪血药浓度降低至孕前浓度

的62%时,提示癫痫发作风险增加,TDM可为妊娠期治疗方案调整提供依据<sup>[25]</sup>。

特殊人群的精神类药物TDM治疗参考浓度范围仍缺少研究,尚无法确定服用哪些药物的特殊人群与一般成人使用相同或者不同的治疗参考浓度范围。因此,临床医生应根据特殊人群的具体情况选择适宜时机进行TDM,以利于患者个体化治疗。

### 三、精神科TDM临床应用面临的问题

1. 浓效关系研究常出现阴性结果问题: 此前,一些有关精神类药物浓-效关系的研究未能发现浓度与疗效之间的关系<sup>[26]</sup>,这种情况一直困扰着研究者。对相关研究进行分析,并综合相关研究<sup>[27]</sup>,未发现浓度与疗效的关系,原因主要有以下3点:(1)精神类药物的作用机制尚不清楚,无法评估药物在靶部位与靶受体的总暴露量,而外周血中的药物浓度只是目前可测量的间接指标之一。因此,使用血药浓度和主观的疗效评估工具难以构建稳定的量效关系。(2)不同患者的混杂数据影响了结论。服用安慰剂即有效的患者往往只有较低的血药浓度,而难治患者的血药浓度又往往较高。排除这两类患者数据对研究的影响才能得到良好的浓-效关系。(3)研究数据选取不当。数量不多的基于固定剂量的浓-效关系研究往往经过了良好的研究设计,而大量的回顾性研究均基于诊疗数据库中服药剂量可变的患者数据,这类研究难以发现浓-效关系。研究者应基于使用疗效评价工具的诊疗数据库进行统计分析,方可获得可靠的治疗参考浓度范围。

2. 其他TDM临床应用问题: 随着精神科TDM检测样本量的提高,临床应用可能受限于以下几个问题。(1)TDM实验室的检测通量和检测质量尚无法满足临床需求。(2)TDM结果解释的专业力量尚未形成,缺少自动化程度高的结果解释系统。(3)对于TDM异常结果,医生尚缺少应对经验。这些问题均需TDM从业者逐一解决,才能科学、规范使用TDM,为精神疾病患者的个体化治疗提供重要支持。

**利益冲突** 文章所有作者共同认可文章无相关利益冲突

**执笔专家:**果伟(首都医科大学附属北京安定医院 国家精神心理疾病临床医学研究中心 精神疾病诊断与治疗北京市重点实验室),张玲(首都医科大学附属北京安定医院 国家精神心理疾病临床医学研究中心 精神疾病诊断与治疗北京市重点实验室),王刚(首都医科大学附属北京安定医院 国家精神心理疾病临床医学研究中心 精神疾病诊断与治疗北京市重点实验室)

**专家共识组核心专家(按姓氏汉语拼音排序):**安凤荣(首都医科大学附属北京安定医院),蔡骅琳(中南大学湘雅二医院),陈颖(中国人民解放军联勤保障部第904医院常州医疗区),丁丽君(厦门市仙岳医院),李洁(天津市安定医院),李文标(首都医科大学附属北京安定医院),林萍(上海交通大学医学院附属精神卫生中心),吕路线(新乡医学院第二附属医院),毛叶萌(上海交通大学医学院附属精神卫生中心),缪丽燕(苏州大学附属第一医院),钱瑞莲(南京医科大学附属南京脑科医院),阮灿军(首都医科大学附属北京安定医院),尚德为(广州医科大学附属脑科医院),施剑飞(杭州市第七人民医院),王传跃(首都医科大学附属北京安定医院),王华丽(北京大学第六医院),王小平(中南大学湘雅二医院),王学义(河北医科大学第一医院),王志仁(北京回龙观医院),肖爱祥(广州医科大学附属脑科医院),闫先侠(山东省精神卫生中心),姚树永(苏州市广济医院),姚志剑(南京医科大学附属南京脑科医院),余海鹰(解放军联勤保障部第904医院常州医疗区),张代江(重庆市精神卫生中心),张辉(陕西省精神卫生中心),张相林(中日友好医院),张小莉(解放军联勤保障部第984医院),张燕(陕西省精神卫生中心),张云淑(河北省精神卫生中心)

### 参 考 文 献

- [1] Hiemke C, Bergemann N, Clement HW, et al. Consensus guidelines for therapeutic drug monitoring in neuropsychopharmacology: update 2017 [J]. *Pharmacopsychiatry*, 2018, 51(1/2): e1. DOI: 10.1055/s-0037-1600991.
- [2] Ruan CJ, Guo W, Zhou M, et al. Quantitative determination of risperidone, paliperidone and olanzapine in human serum by liquid chromatography-tandem mass spectrometry coupled with on-line solid-phase extraction [J]. *Biomed Chromatogr*, 2018, 32(7): e4209. DOI: 10.1002/bmc.4209.
- [3] 肖桃, 黄善情, 谢焕山, 等. 喹硫平联合文拉法辛对文拉法辛及O-去甲基文拉法辛血药浓度的影响 [J]. *中国临床药理学杂志*, 2020, 36(18): 2785-2787, 2794.
- [4] 孙川, 郭桂欣, 张军, 等. 4例精神药物治疗药物监测典型病例回顾分析 [J]. *中国新药杂志*, 2011, 20(2): 187-190. Sun C, Guo GX, Zhang J, et al. Therapeutic drug monitoring of psychotropic drugs: a retrospective analysis of four cases [J]. *Chin J New Drug*, 2011, 20(2): 187-190.
- [5] Ostad Haji E, Mann K, Dragicevic A, et al. Potential cost-effectiveness of therapeutic drug monitoring for depressed patients treated with citalopram [J]. *Ther Drug Monit*, 2013, 35(3): 396-401. DOI: 10.1097/FTD.0b013e3182885d9d.
- [6] 李建华, 钟华, 沈卫民, 等. 阿立派唑治疗精神分裂症的血药浓度与临床效应关系研究 [J]. *中国临床药理学与治疗学*, 2011, 16(1): 76-81. Li JH, Zhong H, Shen WM, et al. Relationship between serum concentration and clinical efficacy of aripiprazole in the treatment of patients with schizophrenia [J]. *Chin J Clin Pharm Therap*, 2011, 16(1): 76-81.
- [7] 李璐, 卢浩扬, 陈宏镇, 等. 基于群体药动学模型的中国精神分裂症患者氨磺必利血药浓度仿真研究 [J]. *中国医院用药评价与分析*, 2020, 20(8): 902-905. DOI: 10.14009/j.issn.1672-2124.2020.08.002.

- Li L, Lu HY, Chen HZ, et al. Simulation study on blood concentration of amisulpride in Chinese patients with schizophrenia based on population pharmacokinetic model[J]. Evaluation and Analysis of Drug-Use in Hospitals of China, 2020, 20(8): 902-905.
- [ 8 ] Eap CB, Gründer G, Baumann P, et al. Tools for optimising pharmacotherapy in psychiatry (therapeutic drug monitoring, molecular brain imaging and pharmacogenetic tests): focus on antidepressants[J]. World J Biol Psychiatry, 2021, 22(8): 561-628. DOI: 10.1080/15622975.2021.1878427.
- [ 9 ] Aravagiri M, Marder SR, Nuechterlein KH, et al. Intra- and interindividual variations in steady-state plasma concentrations of risperidone and 9-hydroxyrisperidone in schizophrenic patients treated chronically with various doses of risperidone[J]. Ther Drug Monit, 2003, 25(6): 657-664. DOI: 10.1097/00007691-200312000-00003.
- [ 10 ] Tomita T, Yasui-Furukori N, Nakagami T, et al. Therapeutic reference range for plasma concentrations of paroxetine in patients with major depressive disorders[J]. Ther Drug Monit, 2014, 36(4): 480-485. DOI: 10.1097/FTD.000000000000036.
- [ 11 ] de Leon J, Susce MT, Pan RM, et al. The CYP2D6 poor metabolizer phenotype may be associated with risperidone adverse drug reactions and discontinuation[J]. J Clin Psychiatry, 2005, 66(1): 15-27. DOI: 10.4088/jcp.v66n0103.
- [ 12 ] Court MH. Interindividual variability in hepatic drug glucuronidation: studies into the role of age, sex, enzyme inducers, and genetic polymorphism using the human liver bank as a model system[J]. Drug Metab Rev, 2010, 42(1): 209-224. DOI: 10.3109/03602530903209288.
- [ 13 ] de Leon J. Glucuronidation enzymes, genes and psychiatry[J]. Int J Neuropsychopharmacol, 2003, 6(1): 57-72. DOI: 10.1017/S1461145703003249.
- [ 14 ] Faber MS, Fuhr U. Time response of cytochrome P450 1A2 activity on cessation of heavy smoking[J]. Clin Pharmacol Ther, 2004, 76(2): 178-184. DOI: 10.1016/j.clpt.2004.04.003.
- [ 15 ] de Leon J, Schoretsanitis G, Smith RL, et al. An international adult guideline for making clozapine titration safer by using six ancestry-based personalized dosing titrations, CRP, and clozapine levels[J]. Pharmacopsychiatry, 2022, 55(2): 73-86. DOI: 10.1055/a-1625-6388.
- [ 16 ] Hefner G, Shams ME, Unterecker S, et al. Inflammation and psychotropic drugs: the relationship between C-reactive protein and antipsychotic drug levels[J]. Psychopharmacology (Berl), 2016, 233(9): 1695-1705. DOI: 10.1007/s00213-015-3976-0.
- [ 17 ] Ruan CJ, Zang YN, Cheng YH, et al. Around 3% of 1, 300 levels were elevated during infections in a retrospective review of 131 Beijing hospital in-patients with More than 24, 000 days of Clozapine treatment[J]. Psychother Psychosom, 2020, 89(4): 255-257. DOI: 10.1159/000506355.
- [ 18 ] de Leon J, Schoretsanitis G, Smith RL, et al. An international adult guideline for making clozapine titration safer by using six ancestry-based personalized dosing titrations, CRP, and Clozapine levels[J]. Pharmacopsychiatry, 2022, 55(2): 73-86. DOI: 10.1055/a-1625-6388.
- [ 19 ] Chan LN, Anderson GD. Pharmacokinetic and pharmacodynamic drug interactions with ethanol (alcohol) [J]. Clin Pharmacokinet, 2014, 53(12): 1115-1136. DOI: 10.1007/s40262-014-0190-x.
- [ 20 ] Shang DW, Wang ZZ, Hu HT, et al. Effects of food and grapefruit juice on single-dose pharmacokinetics of blonanserin in healthy Chinese subjects[J]. Eur J Clin Pharmacol, 2018, 74(1): 61-67. DOI: 10.1007/s00228-017-2340-1.
- [ 21 ] 中国药理学学会治疗药物监测研究专业委员会, 中国药学会药专业委员会, 中国药学会循证药专业委员会, 等. 治疗药物监测结果解读专家共识[J]. 中国医院药学杂志, 2020, 40(23): 2389-2395. DOI: 10.13286/j.1001-5213.2020.23.01. Division of Therapeutic Drug Monitoring, Chinese Pharmacological Society, Hospital Pharmacy Committee of Chinese Pharmaceutical Association, Evidence-Based Pharmacy Committee of Chinese Pharmaceutical Association, et al. The expert consensus on the interpretation of therapeutic drug monitoring[J]. Chin J Hosp Pharm, 2020, 40(23): 2389-2395.
- [ 22 ] Fekete S, Hiemke C, Gerlach M. Dose-related concentrations of neuroactive/psychoactive drugs expected in blood of children and adolescents[J]. Ther Drug Monit, 2020, 42(2): 315-324. DOI: 10.1097/FTD.0000000000000685.
- [ 23 ] Benedetti MS, Whomsley R, Canning M. Drug metabolism in the paediatric population and in the elderly[J]. Drug Discov Today, 2007, 12(15/16): 599-610. DOI: 10.1016/j.drudis.2007.06.011.
- [ 24 ] Weiner CP, Buhimschi C. 妊娠哺乳期用药指南[M]. 孙路路, 译. 北京: 人民军医出版社, 2014.
- [ 25 ] 王鸣璐, 李惟滔, 陶玉璞, 等. 妊娠期拉莫三嗪血药浓度变化及与发作频率相关性研究[J]. 中国药学杂志, 2021, 56(2): 128-134. DOI: 10.11669/cpj.2021.02.007. Wang ML, Li WT, Tao YY, et al. Changes of serum lamotrigine concentration during pregnancy and its correlation with epileptic seizure frequency[J]. Chin Pharm J, 2021, 56(2): 128-134.
- [ 26 ] Baumann P, Hiemke C, Ulrich S, et al. The AGNP-TDM expert group consensus guidelines: therapeutic drug monitoring in psychiatry[J]. Pharmacopsychiatry, 2004, 37(6): 243-265. DOI: 10.1055/s-2004-832687.
- [ 27 ] Hiemke C. Concentration-effect relationships of psychoactive drugs and the problem to calculate therapeutic reference ranges[J]. Ther Drug Monit, 2019, 41(2): 174-179. DOI: 10.1097/FTD.0000000000000582.

(收稿日期: 2022-04-15)

(本文编辑: 赵金鑫)