

某三甲医院血药浓度监测情况回顾性分析

李越然 许慧芳 杨魁 汪盛 郭鑫 汪慧芳 栾家杰

【摘要】 目的 为促进临床合理用药,积极发挥血药浓度监测的作用,对 2020 年度血药浓度监测情况进行回顾性分析。**方法** 对本院 2020 年开展的药物浓度监测情况进行回顾性分析,包括患者信息、监测例次、频次、监测结果、住院患者监测情况和监测科室分布等情况。**结果** 2020 年本院共监测了 11 种药物,共计 1610 例次,监测例次排名前三位的药物分别是丙戊酸(26.46%)、他克莫司(22.11%)和环孢素 A(19.19%),监测例次排名后三位的药物分别是苯巴比妥(0.87%)、茶碱(0.37%)和霉酚酸(0.19%)。监测频次排名前三位的药物分别是他克莫司、环孢素 A 和丙戊酸,而地高辛、霉酚酸、茶碱大多数仅监测 1 次。所监测的血药浓度结果在有效浓度范围内的比例达 55.56%。住院患者监测比例排名前三位的药物分别是霉酚酸、苯妥英钠和他克莫司,监测比例分别为 100.00%、40.00%、27.00%,地高辛监测比例为 20.55%,而其他药物监测比例均低于 20%。血药浓度监测涉及 34 个临床科室和简易门诊,其中血液内科、肾脏内科及神经内科监测例次位居前三位。**结论** 血药浓度监测已在本院普及开展,少数临床医师已经认识血药浓度监测的重要性,但仍有部分药物品种的血药浓度监测易被临床医师忽视。临床药师仍需积极宣传血药浓度监测的意义,提高临床医师的合理监测意识,从而保证患者用药安全、有效。

【关键词】 血药浓度监测; 合理用药; 用药安全; 临床分析

[中图分类号]R451 [文献标识码]A DOI:10.3969/j.issn.1002-1256.2022.13.011

Retrospective analysis of blood drug concentration monitoring in a third-class hospital Li Yueran, Xu Huijiang, Yang Kui, Wang Sheng, Guo Xin, Wang Huijiang, Luan Jiajie. Department of clinical pharmacy and pharmaceutical affairs, Yijishan hospital of Wannan Medical College, Wuhu, Anhui, 241000, China.
Corresponding author: Luan Jiajie, E-mail: luanjiajie757@163.com

【Abstract】 **Objective** In order to promote the rational use of drugs, and play a positive role of blood concentration monitoring, a retrospective analysis of the blood concentration monitoring in 2020 in our hospital was conducted. **Methods** A retrospective analysis was conducted on drug concentration monitoring in our hospital from January to December 2020, including patient information, monitoring frequency, monitoring ratio, monitoring results, of hospitalized patients, department distribution, etc. **Results** From January to December 2020, totally 1610 cases of 11 drugs were monitored in our hospital. The top three drugs in monitoring cases were valproic acid (26.46%), tacrolimus (22.11%) and cyclosporine (19.19%). The bottom three drugs in monitoring cases were phenobarbital (0.87%), theophylline (0.37%) and mycophenolic acid (0.19%). The top three monitoring frequency of drugs were tacrolimus, cyclosporine, and valproic acid, while most of digoxin, theophylline, and mycophenolic acid were monitored only once. The proportion of monitoring results of blood concentration those within the effective blood concentration monitoring range reached 55.56%. The top three inpatient monitoring rates were mycophenolic acid, phenytoin, and digoxin. The monitoring rates were 100.00%, 40.00%, and 20.55%, while other drug monitoring ratios were less than 20%. The blood concentration monitoring in our hospital involves 34 clinical departments and simple outpatient clinics, among which the top three monitoring times are the department of hematology, nephrology and neurology. **Conclusions** Drug blood concentration monitoring has been widely carried out in our hospital. A few clinicians have realized the importance of blood concentration monitoring, but the blood concentration monitoring of some drugs has not yet received the attention of clinicians. Clinical pharmacists still need to strengthen cooperation with clinicians, actively publicize the significance of blood drug concentration monitoring, improve clinicians' reasonable monitoring awareness, and ensure that patients' clinical medication is safe and effective.

【Keywords】 Blood drug concentration monitoring; Rational medication; Medication safety; Clinical analysis

血药浓度监测是以药代动力学原理为指导,通

过测定血液中药物的浓度,评价疗效或确定给药方案,同时使治疗方案个体化,提高药物治疗水平,保证临床用药安全、有效、合理。在临床治疗中,对具有治疗指数低、服药周期长、不良反应大及个体差异明显等特点的药物,推荐进行血药浓度监测。目前,血药浓度监测在药物治疗过程中具有良好的指导作

基金项目:安徽省科技攻关计划面上项目(1604a0802097);安徽省高校自然科学基金项目(KJ2021A0844);皖南医学院中青年科研基金(WK2020F08)

作者单位:241001 安徽芜湖,皖南医学院弋矶山医院临床药学科
通信作者:栾家杰,Email:luanjiajie757@163.com

用,有助于提高临床合理用药水平,已被临床充分肯定^[1-2]。本院已开展血药浓度监测的药物品种共计 11 种,包括免疫抑制剂他克莫司、环孢素 A 和霉酚酸,抗癫痫药苯妥英钠、卡马西平、丙戊酸和苯巴比妥,抗菌药物万古霉素,其他药物地高辛、茶碱及甲氨蝶呤。临床医师结合血药浓度监测结果,综合考虑患者病理生理情况、联合用药情况等,进行药物剂量的调整,从而提高药物疗效,减少药物不良反应。本文通过对本院 2020 年度血药浓度监测情况进行回顾性分析,为临床合理使用提供参考依据,同时促进血药浓度监测在临床合理用药中发挥更好的作用。

一、资料与方法

1. 一般资料:通过本院瑞美检验系统,收集 2020 年 1—12 月在本院门诊及住院病房接受血药浓度监测的 801 例患者的病例数据。利用 Excel 对监测患者的性别、年龄、监测科室、监测药品、比例及结果等进行统计分析。其中男性 447 例,女性 354 例;患者年龄 3 个月-95 岁,平均(49.5±23.3)岁;监测频次 1610 次,其中住院患者共监测 864 次,主要以丙戊酸、地高辛和万古霉素三种药物为主;门诊患者监测 746 次,以他克莫司、环孢素 A 和丙戊酸为主。

2. 仪器与试剂:多通道干式荧光免疫分析仪(型号:AFS2000A,厂家:西安天隆科技有限公司);全自动生化分析仪(型号:Viva-ProE,厂家:西门子医学诊断产品(上海)有限公司);离心机(型号:Allegra X-30R Centrifuge,厂家:贝克曼库尔特股份有限公司);涡旋振荡器(型号:Vortex Mixer XW-80A,厂家:其林贝尔仪器制造有限公司);万古霉素测定试剂盒、霉酚酸测定试剂盒、苯妥英钠测定试剂盒、卡马西平测定试剂盒、丙戊酸钠测定试剂盒、苯巴比妥测定试剂盒、地高辛测定试剂盒、茶碱测定试剂盒及甲氨蝶呤测定试剂盒均购自北京丹大生物科技有限公

司;他克莫司(8R019UL Emit @ 2000)和环孢素 A(6R079UL Emit @ 2000)检测试剂购自西门子医学诊断产品(上海)有限公司。

3. 样本采集与检测:(1)样本采集。患者连续服用监测药物达稳态血药浓度时(大约经过 5-7 个半衰期),于次日清晨空腹(未服药)抽取外周静脉血 2-3 ml 至真空采血管中,此时监测的浓度为血药谷浓度。(2)检测方法:①他克莫司和环孢素 A 采用酶放大免疫测定法,具体检测方法如下,将外周血充分混匀,环孢素 A 取 200 μl 全血加入 300 μl 样本稀释剂中,涡旋混匀,放置 2 min;他克莫司需要取 200 μl 全血加入 200 μl 样本稀释剂和 50 μl 甲醇,涡旋混匀;14000 rpm 离心 5 min,取出上清,上机,检测。②其他药物均采用荧光免疫分析法,具体检测方法如下,将外周血 2500 rpm 离心 10 min 后,取 10 μl 上清加入相应药物检测试剂中,涡旋混匀,再取 80 μl 混合液加入样品检测板中,上机,检测。

二、结果

1. 血药浓度监测品种构成和监测频次:血药浓度监测例次最多的是丙戊酸(426 次,26.46%),其次是他克莫司(356 次,22.11%)和环孢素 A(309 次,19.19%),苯巴比妥、茶碱及霉酚酸监测例次较少。按血药浓度监测频次 3 次及以上的人数排序,排在前三位分别是他克莫司、环孢素 A 和丙戊酸,地高辛、茶碱、霉酚酸大多数仅监测 1 次,见表 1。

2. 血药浓度监测结果情况:2020 年共监测血药浓度 1548 例次(未统计甲氨蝶呤与霉酚酸),55.56% 的监测结果在有效血药浓度范围内。其中,苯巴比妥、环孢素 A、卡马西平、他克莫司、丙戊酸和地高辛检测结果在有效浓度范围内所占比例较高,均大于 50%,而万古霉素、苯妥英钠和茶碱均低于 30%。见表 2。

表 1 2020 年血药浓度监测品种和监测例次、频次分布

药物	监测人数 (n)	监测例次			监测频次(n)		
		门诊(次)	住院(n)	构成比(%)	1 次	2 次	≥3 次
丙戊酸	297	159	267	26.46	225	44	28
他克莫司	110	305	51	22.11	52	18	40
环孢素 A	86	229	80	19.19	39	17	30
地高辛	181	10	238	15.40	147	19	15
万古霉素	76	0	109	6.77	54	14	8
甲氨蝶呤	31	0	57	3.54	13	10	8
卡马西平	33	21	21	2.61	23	8	2
苯妥英钠	24	17	23	2.48	18	5	1
苯巴比妥	6	1	13	0.87	5	0	1
茶碱	5	2	4	0.37	4	1	0
霉酚酸	3	2	1	0.19	3	0	0
合计	852	746	864	100.00	583	136	133

表 2 2020 年度血药浓度监测结果分析

药物	平均血药浓度 ($\bar{x} \pm s$)	有效浓度范围 ($\bar{x} \pm s$)	低于有效血药浓度 [n(%)]	有效血药浓度范围内 [n(%)]	高于有效血药浓度 [n(%)]
丙戊酸	(56.47±34.75) μg/ml	50-100 μg/ml	124(29.11)	228(53.52)	74(17.37)
他克莫司	(6.88±4.32) ng/ml	5-20 ng/ml	152(42.7)	198(55.62)	6(1.69)
环孢素 A	(240.1±243.12) ng/ml	50-400 ng/ml	26(8.41)	218(70.55)	65(21.04)
地高辛	(1.53±0.76) ng/ml	0.8-2 ng/ml	65(26.21)	137(55.24)	46(18.55)
万古霉素	(20.65±13.76) μg/ml	10-20 μg/ml	23(21.10)	32(29.36)	54(49.54)
卡马西平	(5.81±3.99) mg/ml	4-12 mg/ml	14(33.33)	26(61.90)	2(4.76)
苯妥英钠	(16.68±10.16) μg/ml	10-20 μg/ml	11(27.50)	9(22.50)	20(50.00)
苯巴比妥	(35.12±10.05) μg/ml	15-40 μg/ml	-	11(78.57)	3(21.43)
茶碱	(4.23±5.79) μg/ml	10-20 μg/ml	3(75.00)	1(25.00)	-
总计	-	-	418(27.00)	860(55.56)	270(17.44)

注:甲氨蝶呤与霉酚酸不存在有效浓度范围,故未列入表 2

3. 住院患者血药浓度监测情况:2020 年本院住院患者使用最多的药物是茶碱,其次是丙戊酸,万古霉素使用量位居第三,但三者的血药浓度监测比例均低于 10.00%;监测比例排名前三位的药物是霉酚酸、苯妥英钠和他克莫司,监测比例分别为 100.00%、40.00%、27.00%;地高辛和环孢素 A 在住院患者中的监测比例分别为 20.55%、17.86%;甲氨蝶呤、苯巴比妥和茶碱的监测比例均较低,分别为 4.79%、0.71%和 0.13%。见表 3。

表 3 2020 年住院患者药物血药浓度监测情况

药物	用药人数(n)	监测人数(n)	监测比例(%)
丙戊酸	1746	146	8.36
他克莫司	100	27	27.00
环孢素 A	112	20	17.86
地高辛	832	171	20.55
万古霉素	1175	76	6.47
甲氨蝶呤	626	30	4.79
卡马西平	101	18	17.82
苯妥英钠	32	14	40.00
苯巴比妥	565	4	0.71
茶碱	3075	4	0.13
霉酚酸	1	1	100.00

4. 血药浓度监测科室分布:2020 年血药浓度监测共涉及 34 个临床科室和简易门诊,其中血液内科、肾脏内科及神经内科的监测例次排在前三位,分别占总监测例次 16.34%、15.22%及 13.66%。血液内科主要监测环孢素 A、他克莫司、甲氨蝶呤和茶碱;肾脏内科主要监测他克莫司、环孢素 A 和万古霉素;神经内科主要监测丙戊酸、卡马西平和苯妥英钠。见表 4。

讨论 本院免疫抑制剂治疗药物监测情况分析。目前,临床医师为降低器官移植后的机体排斥反应,常采用免疫抑制剂进行控制,本院常用的免疫抑制剂有环孢素 A、他克莫司和霉酚酸。临床上需严格把控这类药物给药剂量,否则可能会导致疗效

表 4 2020 年血药浓度监测科室分布

科室	监测例次(n)	构成比(%)	科室	监测例次(n)	构成比(%)
血液内科	263	16.34	感染性疾病科	20	1.24
肾脏内科	245	15.22	胃肠外科	19	1.18
神经内科	220	13.66	EICU(2)	11	0.68
儿科	147	9.13	胸心外科	10	0.62
重症医学科	111	6.89	预防保健科	9	0.56
简易门诊	99	6.15	全科医学科	9	0.56
心血管内科	86	5.34	急诊内科	9	0.56
神经外科	78	4.84	消化内科	8	0.5
肝胆外科	59	3.66	皮肤性病科	8	0.5
风湿免疫科	38	2.36	脊柱骨科	7	0.43
康复医学科	30	1.86	医学心理科	7	0.43
老年医学科	26	1.61	内分泌科	6	0.37
呼吸与危重症医学科	26	1.61	口腔颌面外科	6	0.37
血液净化中心	24	1.49	其他	29	1.82

降低,影响患者免疫功能,增加感染风险,严重者可能导致移植物的丢失等^[3]。但是,由于此类药物存在治疗窗窄、不良反应大、易受到其他药物影响及个体差异明显等特点,临床医师难以根据经验确定患者的适当剂量^[4-6]。因此,建议定期监测此类药物的血药浓度,并及时调整给药方案,既可以保证疗效,又可以降低不良反应发生率。(1)环孢素 A 是一种具有亲脂性的免疫抑制剂,临床上广泛应用于同种异体器官或组织移植和其他自身免疫性疾病的治疗^[7]。环孢素 A 在本院血液内科和肾脏内科的应用更为普遍,主要用于治疗肝移植、肾移植、骨髓移植、再生障碍性贫血以及其他免疫系统疾病等。2020 年度有 86 名患者在本院监测环孢素 A 血药浓度,共计 309 次。70.55%的监测结果在有效血药浓度范围内,8.41%的监测结果低于有效浓度范围,21.04%高于有效浓度范围。环孢素 A 水平控制在浓度范围的患者并未出现显著的不良反应。而在低于或高于血药浓度范围的患者中有 83.58%出现了不良反应,以

胃肠道反应居多,其次是肝肾功能指标异常。可见,将血药浓度控制在有效范围内有利于降低不良反应发生率。另外,在使用环孢素 A 治疗的住院患者中,仅有 17.86% 的患者进行了血药浓度监测,监测比例非常低,说明很多临床医师尚未意识到环孢素 A 血药浓度监测的重要性。(2)他克莫司是一种新型免疫抑制剂,临床广泛应用于器官移植和自身免疫系统疾病的免疫抑制治疗^[8]。他克莫司在本院肾脏内科、血液内科及肝胆外科的应用较为普遍,用于治疗肾移植、肝移植及其他免疫系统疾病等。2020 年度有 110 例患者在本院监测他克莫司血药浓度,监测总次数为 356 次,排在第二位。55.62% 的监测结果在有效血药浓度范围内,42.70% 的监测结果低于有效浓度范围,1.69% 高于有效浓度范围。可见,监测他克莫司血药浓度十分必要。在使用他克莫司治疗的住院患者中,仅有 27% 的患者进行了血药浓度监测,监测比例相对较低,说明很多临床医师尚未意识到他克莫司血药浓度监测的重要性。(3)霉酚酸是一种次黄嘌呤核苷酸脱氢酶抑制剂,临床上主要与其他免疫抑制剂联合用于实体器官移植、造血干细胞移植及免疫炎症性疾病的治疗。对霉酚酸浓度的监测一直存在争议,《中国肾移植受者免疫抑制治疗指南(2016 年版)》明确反对霉酚酸类药物的血药浓度监测^[9]。但又有临床研究显示,霉酚酸类药物浓度监测有利于提高疗效和降低毒性作用^[10]。目前,大部分临床应用霉酚酸治疗时,采用经验性用药,尚未广泛开展血药浓度监测。霉酚酸在本院使用率和监测人数均很低,因此,仍需要对霉酚酸血药浓度做进一步研究探索。综上所述,我们应积极宣传免疫抑制剂血药浓度监测手段,让更多的临床医师意识到血药浓度监测的价值,对需要长期服用此类药物的患者定期进行血药浓度监测,在保证治疗效果的基础上,同时降低不良反应的发生。

本院抗癫痫药监测情况分析。目前药物治疗是控制癫痫发作的主要方法之一。本院常用抗癫痫药包括丙戊酸、苯妥英钠、卡马西平和苯巴比妥。它们存在治疗窗窄、个体差异明显、不良反应大等特点^[11],因此建议进行血药浓度监测,从而保障治疗的有效性。丙戊酸药物浓度监测人数和频次均排在前三位中。卡马西平、苯妥英钠和苯巴比妥的监测人数和频次均较低。丙戊酸和苯巴比妥在本院临床应用非常广泛,但在住院患者中监测比例非常低,表明大部分临床医师尚未意识到血药浓度监测的重要性。丙戊酸、卡马西平和苯巴比妥均有 50% 以上的监测结果在有效浓度范围内,而苯妥英钠仅有 22.5% 的监测结果在有效浓度范围内。血药浓度受到诸多

因素的影响,如患者的年龄、体重和肝肾功能等、原发疾病、肝药酶诱导剂或抑制剂及与其他药物相互作用等^[12-13],如丙戊酸在体内受 CYP2C19 这一药物代谢酶的基因型影响。Song 等^[14]研究发现,携带 CYP2C19 * 2 或 * 3 突变位点的患者,丙戊酸在体内代谢减慢,导致血药浓度升高,对携带这两个突变位点的纯合突变患者,推荐给予较低剂量的丙戊酸。因此,不能仅通过给药剂量判断其体内血药浓度是否达标,需要借助血药浓度监测来判定给药剂量是否不足或过量,另外,也要结合患者的临床症状、相关指标综合评估,为患者制定个体化的给药方案。

本院抗菌药物监测情况分析。万古霉素属于糖肽类抗菌药物,被认为是难治性革兰氏阳性菌感染及重症感染的最后一道防线。但是万古霉素具有抗菌谱窄和严重不良反应(耳、肾毒性)等特点,有研究证实其血药浓度与疗效和不良反应发生率具有显著的相关性^[15],因此,通过血药浓度监测进行药物治疗方案的调整,既可以保障疗效,又可以保障用药安全。本院住院患者使用万古霉素监测率非常低,仅占用药人数的 6.77%,并且 71.05% 的患者仅监测 1 次,表明本院临床医师未重视万古霉素的血药浓度监测,缺乏定期监测血药浓度的意识。29.36% 的监测结果在有效血药浓度范围内,21.10% 的监测结果低于有效浓度范围,可能会因药物浓度未达标而降低抗菌疗效,加重患者病情;49.54% 监测结果高于有效浓度范围,可能会造成患者出现听力或肾脏损害等不良反应。以上数据表明,万古霉素血药浓度在本院的监测情况并不乐观,但其在临床抗感染治疗中意义重大,临床医师应加强对其血药浓度监测的重视,更好地指导临床用药。

其他药物监测情况分析。(1)地高辛是一种强心药物,在本院心血管内科和老年医学科使用较广泛。监测例次和频次均排在第四位,55.24% 的监测结果在有效浓度范围内,但是住院患者的监测比例仍然有待提高,仅占使用人数的 20.55%。地高辛具有治疗窗窄、个体差异大、不良反应大等特点,并且体内血药浓度容易受生理、病理、采血时间、联合用药等诸多因素影响^[16]。因此要开展地高辛血药浓度监测,依据监测结果,结合患者具体情况,适当调节给药方案,保证治疗的有效性,提高用药的安全性。(2)甲氨蝶呤常作为儿童急性淋巴细胞白血病治疗的一线用药,疗效确切,联合化疗时需要大剂量甲氨蝶呤^[17]。但在大剂量取得治疗效果的同时,也会增加骨髓抑制、胃肠道不适、肝功能损伤等不良反应的发生,这可能与甲氨蝶呤高血药浓度或排泄延迟有关^[18]。临床上常用四氢叶酸钙(CF)解救,以缓

解甲氨蝶呤对正常组织细胞的损伤,但 CF 治疗的时机、剂量及次数很难把握。通过甲氨蝶呤血药浓度监测,可为甲氨蝶呤个体化给药、CF 解救时机等提供依据。本院监测甲氨蝶呤的科室主要是血液内科,但是监测比例很低,仅为 4.79%,因此,临床药师应多宣传甲氨蝶呤血药浓度监测的意义与作用,让更多的临床医师意识到血药浓度监测对甲氨蝶呤剂量选择、不良反应预测和处理的重要性。(3)茶碱是常用的平喘药物之一,临床上主要治疗慢性阻塞性肺疾病、支气管哮喘等肺部疾病,但其有效剂量和中毒剂量非常接近,疗效存在显著的个体差异,并且容易受各种疾病和其他药物的影响,因此,在使用茶碱过程中,推荐进行血药浓度监测,根据监测结果调整用药方案,可以在保证疗效的基础上,避免出现药物中毒。但相对茶碱的药物价格而言血药浓度监测费用相对较高,可能部分患者无法接受。本院茶碱监测人数和监测比例非常低,并且 75%的监测结果低于有效范围,未出现高于有效浓度范围的监测结果。姬路鹏等^[19]的研究表明,对未出现茶碱过量表现的患者,无须进行血药浓度监测,并且低浓度的茶碱具有抗炎,免疫调节等作用^[20]。但是,对于存在茶碱过量表现的患者,推荐进行血药浓度监测,并综合考虑其他因素如年龄、疾病、联合用药及药物代谢酶等,为患者制定安全、有效、合理的治疗方案。

综上所述,本院血药浓度监测比例普遍偏低,并且监测结果在有效浓度范围内的比例也很低。本院临床医师缺乏血药浓度监测的意识,临床药师应加强与临床医师的配合,可以到重点科室普及药物浓度监测的意义,也可以向用药患者普及药物浓度监测的重要意义,提高临床医师和患者合理监测血药浓度的意识。通过药物浓度监测手段,为患者制定个体化给药方案,从而保证患者临床用药安全、有效。

参 考 文 献

- [1] 宋艳,成璐,贾鑫鑫,等.肾病综合征患者他克莫司血药浓度监测的回顾性分析与评价[J].中国医院药学杂志,2017,37(7):654-658.
- [2] 刘加涛,宋帅,苏涌,等.伏立康唑血药浓度监测及临床应用分析[J].安徽医学,2018,39(1):74-77.
- [3] 邵琨,陈冰,周佩军.免疫抑制剂细胞内浓度测定的研究进展[J].器官移植,2021,12(4):489-495.
- [4] 赵海艳,冯婉玉,于泽,等.2015 年某院治疗药物浓度监测结果回顾性分析[J].中国医院药学杂志,2017,37(15):1513-1516.
- [5] 廖秀娟,韦柳萍.环孢素 A 的药动学及其影响因素研究进展[J].中国药房,2015,26(4):558-561.
- [6] Davis S, Gralla J, Klem P, et al. Lower tacrolimus exposure and time in therapeutic range increase the risk of de novo donor-specific antibodies in the first year of kidney transplantation[J]. Am J Transplant, 2018, 18(4):907-915.
- [7] 邹晓华,俞聪聪,谷娜.环孢素血药浓度监测及其临床意义[J].中国医院用药评价与分析,2011,11(7):624-626.
- [8] 王琳娜,他克莫司不同血药浓度对肾病综合征治疗效果的影响[J].北方药学,2019,16(4):142-143.
- [9] 石炳毅,袁铭.中国肾移植受者免疫抑制治疗指南(2016 版)[J].器官移植,2016,7(5):327-331.
- [10] Bittersohl H, Herbringer J, Wen M, et al. Simultaneous determination of protein-unbound cyclosporine A and mycophenolic acid in kidney transplant patients using liquid chromatography-tandem mass Spectrometry[J]. Ther Drug Monit, 2017, 39(3):211-219.
- [11] 袁磊,刘丹琦,李逃明,等.丙戊酸钠与卡马西平血药浓度监测 2608 例次结果分析[J].中国药师,2017,20(6):1074-1078.
- [12] 潘雯,左成淳,潘坤明,等.影响住院患者丙戊酸钠血药浓度达标因素的回溯性研究[J].中国医院药学杂志,2018,38(21):2213-2217.
- [13] 刘春河,邓莉,赵瑛,等.2016-2018 年我院 856 例患者的丙戊酸钠血药浓度监测结果分析[J].中国药房,2020,31(3):344-348.
- [14] Smith RL, Haslemo T, Refsum H, et al. Impact of age, gender and CYP2C9/2C19 genotypes on dose-adjusted steady-state serum concentrations of valproic acid—a large-scale study based on naturalistic therapeutic drug monitoring data [J]. Eur J Clin Pharmacol. 2016, 72(9):1099-1104.
- [15] 李萍,陈恩,刘维,等.中性粒细胞缺乏患者的万古霉素临床抗感染治疗分析[J].临床药物治疗杂志,2017,15(3):1-4.
- [16] 钱懿轶,孟禄明,王晶晶,等.334 例住院患者地高辛血药浓度的监测及影响因素分析[J].中国药房,2018,29(13):1816-1819.
- [17] 王广俊,马燕,于宗君,等.肾图在中/高危急性淋巴细胞白血病儿童大剂量甲氨蝶呤化疗中的应用探析[J].中国医药导刊,2019,21(10):579-582.
- [18] 梁冰冰,龚志成,尹桃,等.1 例大剂量甲氨蝶呤治疗儿童急性淋巴细胞白血病血药浓度异常升高的用药分析[J].中国药师,2016,19(12):2326-2328.
- [19] 姬路鹏,常瑞明,许倩琼,等.老年人口服常用剂量缓释茶碱不良反应与血药浓度分析[J].岭南急诊医学杂志,2020,25(1):64-66.
- [20] Devereux G, Cotton S, Fielding S, et al. Effect of theophylline as adjunct to inhaled corticosteroids on exacerbations in patients with COPD: A randomized clinical trial [J]. JAMA, 2018, 320(15):1548-1559.

(收稿日期:2022-03-17)