

阿立哌唑治疗抽动障碍的药动学研究进展

辛莹莹, 石亮, 梅艳, 王俊, 李梦婷, 庾亚莉, 李思婵, 汪洋, 刘智胜, 高柳柳

华中科技大学同济医学院附属武汉儿童医院 (武汉 430016)

【摘要】 抽动障碍是儿童期常见的以运动抽动和 (或) 发声抽动为主要特征的神经精神疾病, 其发病机制与脑内局部多巴胺水平增高有关。阿立哌唑是新型的第三代非典型抗精神病药, 是治疗抽动障碍的有效治疗药物之一。但目前阿立哌唑用于抽动障碍的治疗属于超说明书用药, 且治疗窗尚不明确, 药动学存在较大个体差异。为提高阿立哌唑治疗儿童抽动障碍的有效性和安全性, 考察阿立哌唑在抽动障碍儿童群体中的药动学作用规律, 探明其个体差异的产生机制意义重大。本文就目前阿立哌唑治疗儿童抽动障碍的药动学研究现状及意义作一综述。

【关键词】 抽动障碍; 阿立哌唑; 药动学

Progress of the pharmacokinetics for aripiprazole in the treatment of tic disorder

Ying-Ying XIN, Liang SHI, Yan MEI, Jun WANG, Meng-Ting LI, Ya-Li TUO, Si-Chan LI, Yang WANG, Zhi-Sheng LIU, Liu-Liu GAO

Wuhan Children's Hospital, Tongji Medical College, Huazhong University of Science & Technology, Wuhan 430016, China

Corresponding author: Liu-Liu GAO, Email: gaoliuliu@zgwhfe.com

【Abstract】 Tic disorder is a common childhood neuropsychiatric disorder characterized by motor tics and/or vocal tics. The pathogenesis of tic disorder is related to the increase of local dopamine level in the brain. Aripiprazole is a new third-generation atypical antipsychotic drug and one of the effective treatments for tic disorder. However, the use of aripiprazole is off-label administration in the treatment of tic disorder, and the therapeutic window is not yet clear. In addition, there are large individual variabilities in pharmacokinetics. In order to improve the efficacy and safety of aripiprazole in the treatment of tic disorders in children, it is of great significance to investigate the pharmacokinetics of aripiprazole and to explore the mechanism of individual differences. This article reviews the current study status and significance of the pharmacokinetics for aripiprazole in the treatment of children with tic disorder.

【Keywords】 Tic disorder; Aripiprazole; Pharmacokinetics

DOI: 10.19960/j.issn.1005-0698.202302013

基金项目: 国家自然科学基金青年科学基金项目 (81600123); 武汉市医学科研项目面上项目 (WX21A14)

通信作者: 高柳柳, 硕士, 主管药师, Email: gaoliuliu@zgwhfe.com

<https://ywlxhx.whuznhmedj.com/>

抽动障碍 (tic disorder, TD) 是儿童期常见的以运动抽动和 (或) 发声抽动为主要特征的神经精神疾病^[1], 主要表现为身体某部位肌肉或肌群不自主、突然、快速、反复的收缩运动, 如歪嘴、眨眼、耸肩等。该病大多起病于儿童时期, 患病率约为 6.1%, 男性发病高于女性, 男女比例约为 3:1~4:1^[2]。TD 根据病程长短的不同, 可分为短暂性抽动障碍 (transient tic disorder, TTD)、慢性抽动障碍 (chronic tic disorder, CTD) 和 Tourette 综合征 (Tourette's syndrome, TS)。研究表明, 其发病机制可能与纹状体多巴胺神经元的靶细胞膜受体功能异常或多巴胺受体超敏有关^[3]。近年来 TD 在儿童群体中发病率呈逐年增长趋势, 严重影响患儿的学习、生活和社交能力, 给患儿和家长带来沉重的心理负担^[4]。早期诊断和规范化药物治疗是管理 TD 的有效途径。

阿立哌唑 (aripiprazole, ARI) 是新型的第三代非典型抗精神病药, 是首个获得美国食品药品监督管理局 (FDA) 批准的多巴胺系统稳定剂, 对多巴胺 D₂ 受体 (dopamine D₂ receptor, D₂R) 既有阻断作用, 也有部分激动作用。与经典抗精神病药 (如氟哌啶醇、硫必利和匹莫齐特等) 相比, ARI 不良反应较少^[5-6], 近年来常作为一线药物应用于 TD 的临床治疗。目前, ARI 在 TD 儿童群体中的药动学 (pharmacokinetics, PK) 研究证据严重不足, 临床治疗过程中超说明书用药问题比较突出。此外, ARI 用于治疗 TD 的治疗窗尚不明确, 临床上多参考 ARI 治疗其他精神疾病的推荐浓度范围给药, 或依赖于经验治疗, 暂无切实可行的理论依据。同时, ARI 在体内的药动学过程存在较大的个体差异, 这些差异将导致相同剂量下的体内暴露水平 [血药浓度或药-时曲线下面积 (AUC)] 差异较大。当体内暴露量低于有效治疗窗范围时, 影响 ARI 的临床疗效, 体内暴露量大于有效治疗窗范围时, 会增加毒性反应发生风险^[7]。因此, 考察 ARI 在 TD 儿童群体中的 PK 作用规律, 探明其个体差异的产生机制, 定量设计个体化用药方案, 可提高其治疗儿童 TD 的有效性和安全性。本文就目前阿立哌唑治疗儿童抽动障碍的 PK 研究现状及意义综述如下。

1 阿立哌唑治疗 TD 的作用机制

TD 的病因复杂, 受多基因和环境因素的影响。

目前 TD 的发病机制不明, 较为公认的是脑内局部多巴胺水平增高, 导致纹状体多巴胺系统亢进, 从而造成不自主抽动^[8]。ARI 是多巴胺系统稳定剂, 可上调多巴胺功能的不足, 同时又可下调多巴胺功能的亢进。在前额皮质多巴胺不足时, ARI 作为激动剂起作用, 能改善阴性、认知和抑郁症状; 当边缘系统多巴胺亢进时, ARI 起阻滞作用, 改善阳性症状^[9]。

2 阿立哌唑在儿童 TD 中的应用

目前阿立哌唑治疗儿童 TD 的有效性及安全性已经被证实, 尤其是针对 4~18 岁的 TD 患儿, ARI 可显著减少运动和发声抽动的频率^[10]。与其他传统治疗药物相比, ARI 的安全性较高, 不良反应发生率非常低。张建华等^[11] 研究结果表明, ARI 能较好地改善抽动症状, 并且较其他抗精神病药物更安全、耐受性好。一个纳入 6 项随机对照试验 (RCT) 针对 ARI 治疗儿童 TS 的系统评价及 Meta 分析显示, ARI 治疗 TS 的疗效与硫必利和氟哌啶醇相当, 且锥体外系不良反应明显小于氟哌啶醇 (1.5% vs. 43.5%)^[12]。

3 ARI 药动学特征及个体差异产生机制

3.1 ARI 的 PK 特征概述及研究现状

儿童群体由于受到伦理学限制, ARI 在 TD 儿童群体中的 PK 研究资料十分稀少, 尤其是 ARI 在低龄儿童 TD 群体中的 PK 研究基本处于空白。ARI 口服吸收效果好, 口服片剂的绝对生物利用度达 87%, 3~5 h 达血药浓度峰值。ARI 在体内广泛分布, 能透过血脑屏障进入脑内。ARI 主要与白蛋白结合, 血清蛋白结合率大于 99%^[13]。ARI 在体内经肝脏 *CPY2D6* 和 *CPY3A4* 酶代谢, 脱氢阿立哌唑 (dehydroaripiprazole, DARI) 为其主要的活性代谢产物, 占稳态时血浆中阿立哌唑 AUC 的 40%^[14]。有报道称 ARI 的药理作用是 ARI 和 DARI 共同作用的结果^[14]。ARI 和 DARI 主要通过粪便和尿液排泄^[15]。国外健康受试者体内试验表明, ARI 的消除半衰期长达 48~68 h^[16]。个别针对儿童和青少年群体的研究显示, ARI 及其代谢物的血药浓度在儿童和青少年精神分裂症患者中存在较大个体内和个体间差异。该研究纳入 33 例儿童和青少年精神分裂症患者, 共收集 117 例稳态血清样本。患者按 (12.96 ± 6.4)

mg · d⁻¹ 的平均剂量给药, 最终测得 ARI 血药浓度为 40.0~648.3 ng · mL⁻¹, 个体内差异为 1~9.3 倍, 最大个体间差异达到 6.4 倍; DARI 血药浓度为 30.0~111.6 ng · mL⁻¹, 个体内差异为 1~8.6 倍, 最大个体间差异达到 6.8 倍^[7]。Findling 等^[17]进行了一项多中心的开放性研究, 共纳入 23 例使用 ARI 治疗行为障碍的儿童和青少年患者, 儿童平均年龄为 (8 ± 2) 岁, 青少年平均年龄为 (14 ± 1) 岁, 平均给药剂量为 0.2 mg · kg⁻¹, 研究评估了 ARI 治疗儿童和青少年行为障碍的 PK、耐受性和有效性, 结果表明, ARI 在儿童和青少年中的平均口服表观清除率 (apparent oral clearance, CL) 分别为 (2.53 ± 1.06) L · h⁻¹ 和 (3.85 ± 1.46) L · h⁻¹, 儿童较青少年稍偏低。此外, 该课题组在 21 例患有双相或精神分裂症谱系障碍的儿童和青少年中进行了阿立哌唑的 PK 研究, 患者年龄为 10~17 岁。根据给药剂量不同, 分为 20, 25, 30 mg · kg⁻¹ 三个组。研究表明, 给药剂量分别为 20, 25, 30 mg · kg⁻¹ 时, ARI 的口服稳态表观清除率 (apparent steady-state oral clearance, CL_{ss/F}) 分别为 51.7, 50.4, 58.8 mL · h⁻¹ · kg⁻¹^[18]。

3.2 ARI 的 PK 个体差异产生因素

影响 ARI 的 PK 的因素较多, 综合现有文献报道, ARI 的 PK 主要影响因素包括非遗传因素: 年龄、体质量、性别、合并用药、肾功能等^[14,19-21]; 遗传因素: 转运体和代谢酶基因多态性。非遗传因素方面: Hard 等^[19] 研究表明, 随着体质量的增加, V_c/F 值逐渐增大。Koller 等^[20] 报道称, ARI 在女性中的血药峰浓度 (C_{max})、AUC 和半衰期 (t_{1/2}) 均高于男性, 但性别对 DARI 的药动学参数并无影响。遗传因素方面, 涉及 ARI 在人体内吸收、代谢、分布、排泄 (ADME 过程) 的代谢酶和转运体主要包括: CYP3A4、CYP2D6、P-gp 等。目前有研究证据表明, 编码上述酶和转运体的基因位点单核苷酸多态性 (single nucleotide polymorphisms, SNPs) 是造成 ARI 药动学个体间差异的重要原因^[20,22]。代谢酶方面: ARI 主要通过 CYP2D6、CYP3A4 代谢, 且代谢作用强度为 CYP2D6 > CYP3A4。CYP2D6 基因总长 7 kb, 含 9 个外显子和 8 个内含子, 其中有多位点可参与 ARI 的催化代谢。CYP2D6 具有遗传多态性, 其表型有慢代谢型 (PMs)、中速代

谢型 (IMs)、快代谢型 (EMs) 和超快代谢型 (UMs) 之分, 且 PMs 的发生频率存在种族差异^[22-24]。Kneller 等^[25] 报道称, CYP2D6 遗传多态性是影响 ARI 和 DARI 体内代谢个体差异的一个重要因素。有研究表明, CYP2D6 的遗传多态性会影响 ARI 的血药浓度而导致不同疗效。Belmonte 等^[26] 研究表明, IMs 的 AUC_{0-t} 比 EMs 高出 20%, PMs 的 AUC_{0-t} 比 EMs 高出 50%。Koller 等^[20] 报道称, 与 EMs 相比, IMs 的 AUC 值偏高 32%。转运体方面: P-gp 的编码基因 ABCB1 位于人类 7 号染色体 q21.1, 现有研究证据表明其 SNPs 可以直接影响 P-gp 蛋白的表达活性, 进而影响其底物 ARI 的药动学过程。Rafaniello 等^[27] 研究表明, ABCB1 T 等位基因 G2677T/A、C3435T 携带者与其他 ABCB1 基因型患者相比, C/D 显著降低。上述影响 ARI 的 PK 的各种因素呈一种复杂的非线性混合效应的作用模式, 一般统计学方法很难定量评价单一因素对 ARI 药动学的影响程度。

4 个体化用药展望

2016 年美国 FDA 批准 ARI 可用于 TS 的治疗, 但仅局限于 6~18 岁 TD 患儿使用。同时 ARI 用于 TD 的治疗在国内仍属于超说明书用药范畴。此外, ARI 用于 TD 的治疗窗尚不明确。神经精神药理学与药物精神病学协会 (AGNP) 最新发表的《神经精神药理学治疗药物监测共识指南: 2017 年版》, 明确提出了 ARI 治疗精神分裂症的有效浓度范围为 100~350 ng · mL⁻¹, ARI+DARI 应保持在 150~500 ng · mL⁻¹ 治疗范围内, 实验室警戒浓度为 1 000 ng · mL⁻¹, 推荐证据等级为 2 级^[28]。该浓度范围是基于受体结合理论建立的, 认为 ARI 与多巴胺受体的结合率影响疗效和不良反应发生率, 但尚不能确定该参考范围在 TD 治疗中的适用性, 且目前还未有研究考察 ARI 治疗儿童 TD 的有效治疗窗范围。目前临床一般通过治疗药物监测 (therapeutic drug monitoring, TDM) 来指导 ARI 的个体化用药^[17]。但是 TDM 在儿科患者中应用存在局限。首先, TDM 需要频繁采血, 增加患儿的痛苦, 而儿童受伦理学保护。其次, TDM 属于事后监测, 无法前瞻性设计给药方案。由于 ARI 的半衰期较长, 血药浓度达稳态需 14 d 以上^[13], 因此基于 TDM 的剂量调整周期过长, 影响疗效的同时容易使药物在体内蓄积, 导致不良

反应的发生。

基于药物基因组学的个体化给药研究是实现药物精准治疗的一个重要方法。目前多项研究表明,ARI体内代谢过程与CYP2D6基因型密切相关,且CYP2D6的基因多态性会影响ARI的血药浓度而导致不同疗效^[22-26]。因此,根据CYP2D6的不同分型,为基因型分别为PMs、IMs、EMs和UMs的TD患儿制定不同的给药方案,是消除个体间差异的一种重要方法。

定量药理学(pharmacometrics)是近年来美国FDA倡导并逐渐形成的新兴学科,主要研究内容为如何通过建模和仿真模拟等技术来定量描述和预测药物在体内的PK特征,同时联合Java PK for desktop(JPKD)软件更加科学地实现个体化给药。JPKD软件是基于群体药动学模型开发的,可利用贝叶斯反馈法预估患者的药物动力学参数,科学地预测药物的给药方案和谷浓度。在TDM结果的基础上,联合应用JPKD软件调整剂量,实施个体化给药,更加科学有效地提高用药合理性^[29]。目前国内关于ARI定量药理学研究尚处于起步阶段,主要问题表现在:(1)研究集中在成人,儿童群体的研究处于空白阶段;(2)2016年FDA才批准ARI用于TS治疗,ARI治疗TD在国内还属于超说明书用药,目前研究的重点仍然在ARI原有的适应证(精神分裂症)或健康志愿者;(3)目前的研究还停留在考察各种协变量(包括年龄、身高、体重、基因型和肾功能等表观生物学因素)对PK参数的影响,对剂量的模拟、调整以及临床应用比较少见;(4)缺乏更高技术水平的PK/PD串联模型。

综上,ARI在治疗儿童TD治疗方面虽然临床疗效确切,但是该药在儿童群体中的PK作用机制尚未阐明,有效治疗窗范围还不明确,个体间差异的变异来源尚不明确,超说明书用药情况突出,限制了该药在儿科临床的精准合理使用。个体化给药是保证ARI治疗儿童TD的有效性和安全性的重要途径。可以结合TDM手段、药物基因组学和定量药理学方法,研究ARI在TD儿童群体中的药动学特征,考察年龄、性别、身高、体重和CYP2D6基因型等因素对PK参数的影响,构建群体药动学模型,最终采用仿真模拟技术为不同患儿制定最佳给药方案,利用JPKD软件搭建个体化给药预测平台,更好地实现ARI在儿童

TD中的个体化给药。尤其是基于定量药理学模型和仿真模拟的手段在ARI个体化给药领域有较好应用前景,是值得研究的课题。

参考文献

- 1 Deeb W, Malaty IA, Mathews CA. Tourette disorder and other tic disorders[J]. Handb Clin Neurol, 2019, 165: 123-153. DOI: 10.1016/B978-0-444-64012-3.00008-3.
- 2 Pedersen JH, Skytthe A, Bybjerg-Grauholm J, et al. Concordance and comorbidities among monozygotic twins with tic disorders[J]. J Psychiatr Res, 2022, 146: 297-303. DOI: 10.1016/j.jpsychires.2021.11.019.
- 3 杨静,王平平,俞丹,等.中国抽动障碍患者西药治疗随机对照试验证据现状与趋势分析[J].中国药物应用与监测,2018,15(3):181-185.[Yang J, Wang PP, Yu Dan, et al. Trends and quality assessment of randomized controlled trials of western medicine for tic disorders in China[J]. Chinese Journal of Drug Application and Monitoring, 2018, 15(3): 181-185]. DOI: 1672-8157(2018)03-0181-05.
- 4 翟倩,丰雷,张国富.阿立哌唑在儿童抽动障碍中的应用研究进展[J].中国全科医学,2019,22(14):1717-1721,1725.[Zhai Q, Feng L, Zhang GF. Research progress of aripiprazole in children with tic disorder[J]. Chinese General Practice, 2019, 22(14): 1717-1721, 1725]. DOI: 10.12114/j.issn.1007-9572.2019.00.001.
- 5 Ribeiro ELA, de Mendonça Lima T, Vieira MEB, et al. Efficacy and safety of aripiprazole for the treatment of schizophrenia: an overview of systematic reviews[J]. Eur J Clin Pharmacol, 2018, 74(10): 1215-1233. DOI: 10.1007/s00228-018-2498-1.
- 6 Janik P, Szejko N. Aripiprazole in treatment of Gilles de la Tourette syndrome - new therapeutic option[J]. Neurol Neurochir Pol, 2018, 52(1): 84-87. DOI: 10.1016/j.pjnns.2017.10.015.
- 7 Bachmann CJ, Rieger-Gies A, Heinzl-Gutenbrunner M, et al. Large variability of aripiprazole and dehydroaripiprazole serum concentrations in adolescent patients with schizophrenia[J]. Ther Drug Monit, 2008, 30(4): 462-466. DOI: 10.1097/FTD.0b013e318178e18d.
- 8 刘茂昌,刘智胜.儿童抽动障碍药物治疗研究现状[J].中华实用儿科临床杂志,2020,35(12):948-951.[Liu MC, Liu ZS. Current research status on pharmacological

- treatment for children with tic disorders[J]. *Chinese Journal of Applied Clinical Pediatrics*, 2020, 35(12): 948–951. DOI: 10.3760/cma.j.cn101070-20190329-00260.
- 9 吴金丽. 阿立哌唑的临床应用[J]. *医学信息*, 2018, 31(14): 42–45. [Wu JL. Clinical application of aripiprazole[J]. *Medical Information*, 2018, 31(14): 42–45]. DOI: 10.3969/j.issn.1006-1959.2018.14.014.
- 10 Sallee F, Kohegyi E, Zhao J, et al. Randomized, double-blind, placebo-controlled trial demonstrates the efficacy and safety of oral aripiprazole for the treatment of Tourette's disorder in children and adolescents[J]. *J Child Adolesc Psychopharmacol*, 2017, 27(9): 771–781. DOI: 10.1089/cap.2016.0026.
- 11 张建华, 康冰瑶, 李丹, 等. 药物治疗儿童抽动障碍的系统评价再评价[J]. *中国药房*, 2021, 32(21): 2647–2654. [Zhang JH, Kang BY, Li D, et al. Overview of the systematic review of drug treatment for tic disorders in children[J]. *China Pharmacy*, 2021, 32(21): 2647–2654]. DOI: 10.6039/j.issn.1001-0408.2021.21.15.
- 12 Zheng W, Li XB, Xiang YQ, et al. Aripiprazole for Tourette's syndrome: a systematic review and meta-analysis[J]. *Hum Psychopharmacol*, 2016, 31(1): 11–18. DOI: 10.1002/hup.2498.
- 13 Jovanović M, Vučićević K, Miljković B. Understanding variability in the pharmacokinetics of atypical antipsychotics—focus on clozapine, olanzapine and aripiprazole population models[J]. *Drug Metab Rev*, 2020, 52(1): 1–18. DOI: 10.1080/03602532.2020.1717517.
- 14 Rygaard K, Linnet K, Banner J, et al. Concentrations of aripiprazole and dehydroaripiprazole in hair segments from deceased individuals with mental disorders[J]. *Forensic Sci Int*, 2020, 317: 110523. DOI: 10.1016/j.forsciint.2020.110523.
- 15 Mauri MC, Paletta S, Di Pace C, et al. Clinical pharmacokinetics of atypical antipsychotics: an update[J]. *Clin Pharmacokinet*, 2018, 57(12): 1493–1528. DOI: 10.1007/s40262-018-0664-3.
- 16 Belmonte C, Ochoa D, Román M, et al. Evaluation of the relationship between pharmacokinetics and the safety of aripiprazole and its cardiovascular effects in healthy volunteers[J]. *J Clin Psychopharmacol*, 2016, 36(6): 608. DOI: 10.1097/JCP.0000000000000577.
- 17 Findling RL, Kauffman R, Sallee FR, et al. An open-label study of aripiprazole: pharmacokinetics, tolerability, and effectiveness in children and adolescents with conduct disorder[J]. *J Child Adolesc Psychopharmacol*, 2009, 19(4): 431–439. DOI: 10.1089/cap.2008.0111.
- 18 Findling RL, Kauffman RE, Sallee FR, et al. Tolerability and pharmacokinetics of aripiprazole in children and adolescents with psychiatric disorders: an open-label, dose-escalation study[J]. *J Clin Psychopharmacol*, 2008, 28(4): 441–446. DOI: 10.1097/JCP.0b013e31817dd520.
- 19 Hard ML, Wehr AY, Sadler BM, et al. Population pharmacokinetic analysis and model-based simulations of aripiprazole for a 1-day initiation regimen for the long-acting antipsychotic aripiprazole lauroxil[J]. *Eur J Drug Metab Pharmacokinet*, 2018, 43(4): 461–469. DOI: 10.1007/s13318-018-0488-4.
- 20 Koller D, Belmonte C, Lubomirov R, et al. Effects of aripiprazole on pupillometric parameters related to pharmacokinetics and pharmacogenetics after single oral administration to healthy subjects[J]. *J Psychopharmacol*, 2018, 32(11): 1212–1222. DOI: 10.1177/0269881118798605.
- 21 Tveito M, Molden E, Høiseith G, et al. Impact of age and CYP2D6 genetics on exposure of aripiprazole and dehydroaripiprazole in patients using long-acting injectable versus oral formulation: relevance of poor and intermediate metabolizer status[J]. *Eur J Clin Pharmacol*, 2020, 76(1): 41–49. DOI: 10.1007/s00228-019-02768-0.
- 22 Gaedigk A, Sangkuhl K, Whirl-Carrillo M, et al. Prediction of CYP2D6 phenotype from genotype across world populations[J]. *Genet Med*, 2017, 19(1): 69–76. DOI: 10.1038/gim.2016.80.
- 23 Zhang X, Liu C, Zhou S, et al. Influence of CYP2D6 gene polymorphisms on the pharmacokinetics of aripiprazole in healthy Chinese subjects[J]. *Pharmacogenomics*, 2021, 22(4): 213–223. DOI: 10.2217/pgs-2020-0134.
- 24 Zhang XD, Xiang Q, Zhao X, et al. Association between aripiprazole pharmacokinetics and CYP2D6 phenotypes: A systematic review and meta-analysis[J]. *J Clin Pharm Ther*, 2019, 44(2): 163–173. DOI: 10.1111/jcpt.12780.
- 25 Kneller LA, Zubiaur P, Koller D, et al. Influence of CYP2D6 phenotypes on the pharmacokinetics of aripiprazole and dehydroaripiprazole using a physiologically based pharmacokinetic approach[J]. *Clin Pharmacokinet*, 2021,

- 60(12): 1569–1582. DOI: 10.1007/s40262-021-01041-x.
- 26 Belmonte C, Ochoa D, Román M, et al. Influence of CYP2D6, CYP3A4, CYP3A5 and ABCB1 polymorphisms on pharmacokinetics and safety of aripiprazole in healthy volunteers[J]. *Basic Clin Pharmacol Toxicol*, 2018, 122(6): 596–605. DOI: 10.1111/bcpt.12960.
- 27 Rafaniello C, Sessa M, Bernardi FF, et al. The predictive value of ABCB1, ABCG2, CYP3A4/5 and CYP2D6 polymorphisms for risperidone and aripiprazole plasma concentrations and the occurrence of adverse drug reactions[J]. *Pharmacogenomics J*, 2017, 18(3): 422–430. DOI: 10.1038/tpj.2017.38.
- 28 Hiemke C, Bergemann N, Clement HW, et al. Consensus guidelines for therapeutic drug monitoring in neuropsychopharmacology: update 2017[J]. *Pharmacopsychiatry*, 2018, 51(1–02): 9–62. DOI: 10.1055/s-0043-116492.
- 29 师亚玲, 方志远, 李茁, 等. 万古霉素首次监测与个体化给药后血药浓度未达标的影响因素分析 [J]. *中国药师*, 2020, 23(2): 307–310. [Shi YL, Fang ZY, Li Z, et al. Analysis of the related factors in vancomycin concentrations not up to standard after first monitoring and individualized administration [J]. *China Pharmacist*, 2020, 23(2): 307–310]. DOI: 10.3969/j.issn.1008-049X.2020.02.022.

收稿日期: 2022年09月27日 修回日期: 2022年12月31日
本文编辑: 周璐敏 冼静怡