

帕罗西汀治疗抑郁症患者的血药浓度影响因素及参考范围研究

贺永梅^{1*}, 李熙梁¹, 肖星宇², 夏涛², 张瑜³, 廖丽娅¹, 熊凌凯^{4#}

¹大理州第二人民医院, 检验科, 云南 大理

²大理州第二人民医院, 药剂科, 云南 大理

³大理州第二人民医院, 老年科, 云南 大理

⁴大理州第二人民医院, 院办公室, 云南 大理

收稿日期: 2024年10月1日; 录用日期: 2024年10月26日; 发布日期: 2024年11月4日

摘要

目的: 本研究旨在探讨帕罗西汀在治疗药物监测中血药浓度的相关影响因素, 并建立我院帕罗西汀血药浓度参考区间, 为临床安全、合理地使用帕罗西汀提供参考。方法: 收集我院2021年1月至2023年12月服用帕罗西汀治疗抑郁症达稳态血药浓度患者监测数据共272例统计学资料, 考察性别、年龄、日剂量、民族、联合用药对帕罗西汀稳态谷浓度的影响, 并建立帕罗西汀血药浓度参考区间, 结合病例情况分析影响帕罗西汀稳态血药浓度的影响因素。结果: 研究初步确定我院患者使用帕罗西汀治疗抑郁症时不同性别稳态血药浓度的参考区间。在相同日给药剂量下不同年龄、不同联合用药、不同民族患者帕罗西汀血药浓度的差异无统计学意义($P > 0.05$)。但在30 mg/d和40 mg/d的剂量下, 男性与女性的血药浓度存在显著差异($P < 0.05$)。结论: 我院帕罗西汀在治疗抑郁症稳态血药浓度参考区间, 男性参考区间为: 28.91~104.0 ng/mL、女性参考区间为: 33.46~124.39 ng/mL。性别是影响帕罗西汀稳态血药浓度的重要因素, 女性在相同给药剂量条件下, 其平均稳态血药浓度高于男性, 可能与性别在药物代谢过程中的生理差异有关, 如体内脂肪含量、激素水平等因素影响药物的分布与清除。

关键词

抑郁症, 帕罗西汀, 血药浓度, 参考范围, 个体化用药

*第一作者。

#通讯作者。

A Study on the Factors Influencing the Blood Concentration and Reference Range of Paroxetine in the Treatment of Patients with Depression

Yongmei He^{1*}, Xiliang Li¹, Xingyu Xiao², Tao Xia², Yu Zhang³, Liya Liao¹, Lingkai Xiong^{4#}

¹Department of Laboratory, The Second People's Hospital of Dali Prefecture, Dali Yunnan

²Department of Pharmacy, The Second People's Hospital of Dali Prefecture, Dali Yunnan

³Department of Geriatrics, The Second People's Hospital of Dali Prefecture, Dali Yunnan

⁴Hospital Office, The Second People's Hospital of Dali Prefecture, Dali Yunnan

Received: Oct. 1st, 2024; accepted: Oct. 26th, 2024; published: Nov. 4th, 2024

Abstract

Objective: The aim of this study is to explore the relevant influencing factors of paroxetine blood concentration in therapeutic drug monitoring, and to establish the reference interval of paroxetine blood concentration in our hospital, so as to provide reference for the safe and reasonable use of paroxetine in clinical practice. **Methods:** A total of 272 cases of statistical data were collected from January 2021 to December 2023 from our hospital to take paroxetine to treat depression up to steady-state blood concentration patients monitoring data, to investigate the influence of gender, age, daily dose, ethnicity, and combination of drugs on the steady-state trough concentration of paroxetine, and to establish the reference interval of paroxetine blood concentration, combined with the case situation to analyse the impact of the influence of the steady-state blood concentration of paroxetine factors. **Results:** The study preliminarily determined the reference intervals for steady state blood concentrations of different genders in the treatment of depression with paroxetine in our patients. The differences in paroxetine blood concentrations in patients of different ages, different combinations of medications, and different ethnicities at the same daily administered dose were not statistically significant ($P > 0.05$). However, there was a significant difference in blood concentrations between males and females at doses of 30 mg/d and 40 mg/d ($P < 0.05$). **Conclusion:** The reference intervals of steady state blood concentration of paroxetine in the treatment of depression in our hospital were 28.91~104.0 ng/mL in men and 33.46~124.39 ng/mL in women. Gender is an important factor affecting the steady state blood concentration of paroxetine, and the mean steady state blood concentration of women was higher than that of men under the condition of the same dosage of the drug administered, which may be related to gender Physiological differences in drug metabolism, such as body fat content, hormone levels and other factors affecting the distribution and clearance of the drug.

Keywords

Depression, Paroxetine, Blood Concentration, Reference Range, Individualized Dosing

Copyright © 2024 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

1. 引言

随着生活节奏的加快、压力增大我国抑郁症人群逐年增多, 发病率也逐年攀升, 抑郁症被称为“21世纪流行病”, 2030年抑郁症将成为全球疾病负担最大的疾病[1]。成人抑郁障碍终生患病率为6.8%, 其中抑郁症为3.4%, 我国目前患抑郁症人数9500万, 每年大约有28万人自杀。抑郁症具有高发病率和复发率的特点, 目前抑郁症仍然以药物治疗为主[2]-[4]。帕罗西汀为临床常用的5-羟色胺再摄取抑制剂类抗抑郁药, 在抑郁障碍的治疗中为A级推荐药物, 临床上的应用也较为广泛[5], 临床用于治疗各种类型的抑郁症、强迫性神经症、伴有或不伴有广场恐怖的惊恐障碍、社交恐怖症、社交焦虑症。由于帕罗西汀在体内主要经CYP2D6代谢[6], 其疗效和不良反应与血药浓度存在明显的相关性, 而血药浓度在患者人群中存在一定的个体差异。个体化用药是药物治疗的量体裁衣, 血药浓度过低疗效不佳, 血药浓度过高则会引起肝肾损伤及毒副作用的发生, 陈金山等的临床研究中44例正常使用帕罗西汀的患者中有2例无效, 同时也有24%的不良反应发生率[7]。因此在临床实践中很有必要进行血药浓度监测进而指导个体化用药[8] [9], 特别是帕罗西汀这类非线性代谢的药物。本研究通过272例抑郁症患者使用帕罗西汀后, 经过血药浓度检测结合临床疗效观察, 制定我院帕罗西汀治疗抑郁症患者的给药参考区间。欧洲神经精神药理学与药物精神病学协会(AGNP)强烈推荐对帕罗西汀进行血药浓度监测, 目前国内帕罗西汀治疗参考范围采用AGNP的参考数据[10], 但大多患者在正常用法用量下帕罗西汀血药浓度超出治疗范围现象[11]。由此我们思考, 西方人群生活习惯、生长环境及文化习俗与我国存在差异, AGNP的参考数据是否完全适用于我们东方人还有待研究与论证。本研究以我们收治住院的世居西南地区东方人群数据为基础, 探讨适合我院帕罗西汀血药浓度的参考范围, 为临床实践提供参考。

2. 资料与方法

2.1. 资料来源

选取2021年1月至2023年12月我院的住院患者。纳入标准: 符合《国际疾病分类》(第10版)的诊断标准, 明确诊断为抑郁症; 严格遵医嘱服用帕罗西汀 > 14 d; 无严重躯体合并症; 服药期间肝、肾功能正常者, 研究期间未接受透析、利尿等显著影响药物消除的治疗。排除标准: 所监测浓度非稳态谷浓度; 服用过量抗抑郁药物致中毒的; 服用药物种类过多; 患者资料不完整, 如人口统计学资料不全、服药剂量不明确; 合并重大、慢性疾病者。本研究经我院伦理委员会审核批准并同意(编号: KY2023-06)。

2.2. 药品、试剂及仪器

2.2.1. 药品

帕罗西汀片(规格: 20 mg × 14片, 每片含帕罗西汀20 mg, 批号: 5001621035、5001623087, 浙江华海药业股份有限)。

2.2.2. 试剂

乙腈、甲醇(色谱纯, 赛默飞世尔科技公司)。

2.2.3. 仪器

全自动二维液相色谱仪(型号: FLC-2701, 湖南德米特仪器有限公司)。

2.3. 方法

2.3.1. 给药方法

患者均给予帕罗西汀(规格: 20 mg × 14片), 给药剂量为10~60 mg/d, 疗程为14~35 d。收集患者性

别、年龄、日给药剂量、给药时间、联合用药(无/有)和不良反应情况。

2.3.2. 不良反应评估

帕罗西汀主要的不良反应为：失眠、焦虑、口干、大便干、恶心、呕吐、出汗、食欲减退，头晕、头痛、乏力、困倦、视物模糊、复视等。本研究采用 TESS (副反应)评分量表，对患者服用帕罗西汀后进行不良反应的评估，分数 ≥ 1 视为发生不良反应。

2.3.3. 帕罗西汀血药浓度测定

选取严格遵医嘱服用帕罗西汀 > 14 d 的住院患者(此时测定的血药浓度为稳态血药浓度)，在早晨 6 时左右，采用肝素抗凝采血管采血。3000 r/min，离心 8 min，取上清液 400 μ L 于 2 mL 离心管中，加入乙腈和甲醇配制的沉淀剂 1000 μ L，涡旋 40 s，14,000 r/min，离心 10 min，吸取上清液 500 μ L 于 96 孔深孔板进行全自动二维液相色谱仪(FLC-2701)检测分析。色谱柱为 SCBC18 分析柱(4.6 mm \times 125 mm, 5 μ m)，流动相为 CAA-1D 流动相，流速为 1.2 mL/min，柱温为 45 $^{\circ}$ C，进样量为 500 μ L，分析时间为 8.0 min。每位患者采血一次，少数住院周期长有多次采血史的患者以最后一次采血所测数据为准。

2.4. 统计学方法

采用 SPSSV24.0 统计分析处理和 Excel 软件进行数据处理分析，对服从正态分布的数据用 t 检验和单因素 ANOVA 进行统计，若不符合正态分布则采用非参数检验， $P < 0.05$ 说明组间差异具有统计学意义。帕罗西汀血药浓度参考区间统计计算，使用正态分布法(若数据符合正态分布)或百分位数法($P_{2.5} \sim P_{97.5}$)。

3. 结果

3.1. 一般资料与帕罗西汀血药浓度参考区间

共收集了 272 例患者，其中，服药剂量为 30 mg/d、40 mg/d 的分别有 87、185 例，男性、女性分别为 71、201 例。经检验，男女组患者血药浓度的分布不符合正态分布，故采用百分位数法($P_{2.5} \sim P_{97.5}$)计算，初步得到帕罗西汀稳态血药浓度参考区间分别为，男性：28.91~104.0 ng/mL、女性：33.46~124.39 ng/mL。

3.2. 不同年龄、民族、联合用药、性别间患者帕罗西汀血药浓度的差异

在相同日给药剂量下不同年龄分组采用非参数检验 2 个独立样本分析、不同民族分组采用非参数检验 K 个独立样本秩和检验、不同联合用药组采用单因素 ANOVA 分析进行统计学分析，结果显示各组间患者帕罗西汀血药浓度的差异均无统计学意义($P > 0.05$)。结果详见表 1~3。

Table 1. Comparison of steady-state plasma concentration differences between different ages at dosage groups of paroxetine 40 mg/d and 30 mg/d ($M (P_{25}, P_{75})$)

表 1. 帕罗西汀 40 mg/d、30 mg/d 给药剂量组不同年龄稳态血药浓度差异比较($M (P_{25}, P_{75})$)

	40 mg/d				30 mg/d			
	病例数 (n)	稳态血药浓度 ng/mL	Z	P	病例数(n)	稳态血药浓度 ng/mL	Z	P
<60 岁中位数(四分位)	32	120.41 (86.37, 165.88)	-1.241	0.214	31	79.96 (54.84, 105.12)	-1.152	0.249
≥ 60 岁中位数(四分位)	153	142.10 (92.44, 196.43)			56	94.03 (56.76, 148.29)		

Table 2. Comparison of steady-state plasma concentration differences between ethnic groups for paroxetine 40 mg/d and 30 mg/d dosage groups ($M (P_{25}, P_{75})$)**表 2.** 帕罗西汀 40 mg/d、30 mg/d 给药剂量组不同民族稳态血药浓度差异比较($M (P_{25}, P_{75})$)

	40 mg/d				30 mg/d			
	病例数(<i>n</i>)	稳态血药浓度 ng/mL	<i>H</i>	<i>P</i>	病例数(<i>n</i>)	稳态血药浓度 ng/mL	<i>H</i>	<i>P</i>
汉族中位数 (四分位)	88	124.53 (88.21, 179.49)			39	81.41 (56.76, 124.48)		
白族中位数 (四分位)	58	111.27 (84.68, 171.70)	1.055	0.778	25	94.03 (68.22, 136.11)	1.694	0.785
彝族中位数 (四分位)	22	123.85 (84.84, 183.72)			15	84.99 (54.39, 110.01)		

注：本表仅统计了汉族、白族、彝族，其他民族例数较少未纳入统计。

Table 3. Comparison of steady-state plasma concentration differences with different combined medications in paroxetine 40 mg/d and 30 mg/d dosage groups ($\bar{x} \pm s$)**表 3.** 帕罗西汀 40 mg/d、30 mg/d 给药剂量组不同联合用药稳态血药浓度差异比较($\bar{x} \pm s$)

	40 mg/d				30 mg/d			
	病例数(<i>n</i>)	稳态血药浓度 ng/mL ($\bar{x} \pm s$)	<i>F</i>	<i>P</i>	病例数(<i>n</i>)	稳态血药浓度 ng/mL ($\bar{x} \pm s$)	<i>F</i>	<i>P</i>
未联合用药	118	139.61 ± 69.25			67	99.63 ± 56.66		
联合富马酸 喹硫平	43	141.19 ± 72.75	0.012	0.988	13	92.10 ± 53.18	0.156	0.856
联合奥氮平	21	141.63 ± 80.64			5	89.59 ± 55.63		

注：本表仅统计了联合用药病例数较高的富马酸喹硫平和奥氮平，其他药物的联合因病例数较少未纳入统计。(本研究中，奥氮平的剂量为 2.5 mg/d 和 5 mg/d，富马酸喹硫平的剂量为 25 mg/d、50 mg/d。奥氮平片(规格：10 mg × 7 片，江苏豪森药业集团有限公司)，富马酸喹硫平片(规格：25 mg × 28 片，湖南洞庭药业股份有限公司))。

相同日给药剂量下性别分组采用非参数检验 2 个独立样本分析，结果显示性别间的血药浓度是有差异的，30 mg/d 和 40 mg/d 给药剂量下男性与女性的差异有统计学意义 $P < 0.05$ ，数据统计结果详见表 4。

Table 4. Comparison of steady-state plasma concentrations of paroxetine 40 mg/d and 30 mg/d dosing groups in different genders ($M (P_{25}, P_{75})$)**表 4.** 帕罗西汀 40 mg/d、30 mg/d 给药剂量组不同性别稳态血药浓度差异性比较($M (P_{25}, P_{75})$)

	40 mg/d				30 mg/d			
	病例数 (<i>n</i>)	稳态血药浓度 ng/mL	<i>Z</i>	<i>P</i>	病例数 (<i>n</i>)	稳态血药浓度 ng/mL	<i>Z</i>	<i>P</i>
男性中位数 (四分位)	55	99.98 (68.68, 134.63)	-3.770	<0.001	16	63.30 (47.13, 78.45)	-3.101	0.002
女性中位数 (四分位)	130	130.42 (95.40, 187.34)			71	94.03 (62.34, 124.12)		

3.3. 不良反应发生情况统计

本研究按照不同的影响因素分别对不良反应发生的病例数、不良反应的发生率进行统计，统计结果详见表 5。不良反应发生率较高的情况分别是联合用药和年龄大于 60 岁，发生率均在 50% 左右。

Table 5. Statistical comparison of adverse effects of different influencing factors in paroxetine 40 mg/d and 30 mg/d administration dose groups**表 5.** 帕罗西汀 40 mg/d、30 mg/d 给药剂量组不同影响因素不良反应情况统计比较

	40 mg/d			30 mg/d		
	病例数(n)	发生不良反应例数	不良反应发生率	病例数(n)	发生不良反应例数	不良反应发生率
病例	185	62	33.51%	87	27	31.03%
男性	55	17	30.91%	16	5	31.25%
女性	130	45	34.62%	71	22	30.99%
未联合用药	118	30	25.42%	67	17	25.37%
联合用药	64	32	50.00%	18	10	55.56%
汉族	88	28	31.82%	39	12	30.77%
白族	58	23	39.66%	25	8	32.00%
彝族	22	5	22.73%	15	3	20.00%
≥60 岁	32	16	50.00%	31	15	48.39%
<60 岁	153	46	30.07%	56	12	21.43%

4. 讨论

我国药物治疗作为抑郁症的主要治疗手段，在用药时确保最佳疗效的同时更要做到安全用药。帕罗西汀在治疗抑郁症时作为 A 级推荐药物，但帕罗西汀血药浓度与剂量呈非线性关系，其血药浓度在患者人群中个体差异较大。本课题组的数据也证明了帕罗西汀血药浓度个体差异大，特别是在性别上差别较大，30 mg/d 的给药剂量下就体现出了差异，男性患者血药浓度中位数 63.30 ng/mL 低于女性患者 94.03 ng/mL， $P < 0.05$ 。当给药剂量提高到 40 mg/d 差异就尤为显著了，40 mg/d 的给药剂量下男性的血药浓度中位数 99.98 ng/mL 低于女性患者的 130.42 ng/mL， $P < 0.05$ 。本研究结果显示女性患者在服用帕罗西汀后的血药浓度高于男性，这与胡晋卿等也指出女性患者在服用抗抑郁药后的浓度可能高于男性的研究结论有相似之处[12]，帕罗西汀血药浓度在性别上具有显著差异。从收集到的数据也可以看到，女性患者病例数远超男性患者，也验证了女性患抑郁症的比例远大于男性，这与杨加辉等人的研究结果相似[13]。女性在相同给药剂量条件下，其平均稳态血药浓度高于男性，可能与性别在药物代谢过程中的生理差异有关，如体内脂肪含量、激素水平等因素影响药物的分布与清除[14]。因此，在临床使用帕罗西汀时，建议考虑性别差异对用药的影响。

此外，本研究还探讨了其他影响因素，如年龄(60 岁以上及以下)、不同民族及联合用药等，但未发现这些因素在稳态血药浓度上存在统计学显著差异。一般普遍认为 60 岁以上老年人可能因肝肾功能出现不同程度衰退，药物代谢能力减弱，药物清除率下降，导致血药浓度偏高。虽然在本研究中年龄的差异上没有体现出统计学意义，但是从血药浓度的中位数上来看相同给药剂量下 60 岁以上的患者的血药浓度有高于 60 岁以下患者的趋势。30 mg/d 的给药剂量，60 岁以上和 60 岁以下的血药浓度中位数分别为 94.03 ng/mL，79.96 ng/mL；40 mg/d 的给药剂量，60 岁以上和 60 岁以下的血药浓度中位数分别为 142.10 ng/mL，120.41 ng/mL；据此，我们建议老年人用药需从小剂量开始。联合用药、民族不同上无论从数值上还是统计学上均未体现出有差异，则需要更为广泛地收集病例深入分析研究，逐步实现精准化个体用药。

帕罗西汀在治疗抑郁症时具有显著的优势，具有良好的抗抑郁效果、广泛的适用范围以及对肝肾功能和心脏影响小等特点。然而，它也存在一些不良反应，在用药初期，患者可能会出现失眠、焦虑、口干、大便干、恶心、呕吐、食欲减退，头晕、头痛、乏力、困倦、视物模糊、复视等不良反应，这些反应也通常出现在治疗的初期，停药后消失[8]。本研究对各个分组类别进行了不良反应发生率的统计，从给药剂量上看，30 mg/d、40 mg/d 不良反应的发生率均在 30% 左右。性别上的不良反应发生率差别不大。

在统计的汉族、白族和彝族三个民族间白族的不良反应发生率略高于汉族和彝族。说明帕罗西汀在不同民族的患者的不良反应的发生上存在差异,不同民族饮食习惯的不同可能会导致肠道微生物的差异,从而影响帕罗西汀用药效果及不良反应的发生[15]。但需要观察更多的病例来分析。在联合用药和年龄上则体现出了较大的不良反应的差异,联合用药和年龄 60 岁以上两个因素上不良反应的发生率均在 50%左右。这提示临床用药需要考虑年龄、联合用药等因素对患者发生不良反应的影响。

AGNP2011 [16]版指南和 2017 [17]版指南中,帕罗西汀血药浓度参考范围分别是 30~120 ng/mL 警戒浓度阈值为 240 ng/mL; 20~65 ng/mL,警戒浓度阈值为 120 ng/mL。帕罗西汀治疗不同疾病时使用剂量有所不同,本研究主要考察其治疗抑郁症时的血药浓度影响因素,排除了发生不良反应的病例数,初步得到我院帕罗西汀稳态血药浓度参考区间为,男性参考区间: 28.91~104.0 ng/mL、女性参考区间: 33.46~124.39 ng/mL。此参考区间上限较高,可能与病例中隐匿性的存在抑郁症合并了其他疾病,致使用药剂量比单纯性抑郁症较大有关,加之本研究的病例数略有不足,另外指南中参考范围是欧洲发布的其研究对象与人群或许会与我们东方人群有所差异,因此后续仍需扩大样本量进一步验证。普遍认为帕罗西汀在临床使用中安全性较高、临床效果好,本研究统计得到的我院帕罗西汀稳态血药浓度参考区间比较宽泛,临床用药时需要密切观察患者有无不良反应的发生,并根据情况进行调整。

综上所述,不同性别的患者帕罗西汀稳态血药浓度个体差异较大。年长患者及联合用药者的不良反应发生率较高,因此建议临床常规监测血药浓度。推荐我院帕罗西汀稳态血药浓度参考区间为,男性参考区间: 28.91~104.0 ng/mL、女性参考区间: 33.46~124.39 ng/mL。

基金项目

大理白族自治州第二人民医院科研项目(KY2023-06)。

参考文献

- [1] World Health Organization (2017) Depression and Other Common Mental Disorders: Global Health Estimates. 1-24.
- [2] 廖诗艺,王洋洋,蔡燕,等. 抑郁症患者再入院及其影响因素分析[J]. 中国公共卫生, 2022, 38(12): 1510-1516.
- [3] Huang, Y., Wang, Y., Wang, H., Liu, Z., Yu, X., Yan, J., et al. (2019) Prevalence of Mental Disorders in China: A Cross-Sectional Epidemiological Study. *The Lancet Psychiatry*, 6, 211-224. [https://doi.org/10.1016/s2215-0366\(18\)30511-x](https://doi.org/10.1016/s2215-0366(18)30511-x)
- [4] 姜岩琳. 帕罗西汀联合其他疗法治疗抑郁症的研究进展[J]. 中国疗养医学, 2021, 30(9): 919-923.
- [5] 牛雅娟. 《中国抑郁障碍防治指南》药物治疗解读[J]. 临床药物治疗杂志, 2018, 16(5): 6-8.
- [6] 陈锐, 胡蓓. 帕罗西汀控释片在健康人体的药代动力学研究[J]. 中国临床药理学杂志, 2015, 31(12): 1140-1142.
- [7] 陈金山, 崔舒, 吴延海. 喹硫平联合帕罗西汀对伴抑郁的精神分裂症患者的效果及其血清同型半胱氨酸的影响[J]. 国际精神病学杂志, 2024, 51(5): 1393-1396.
- [8] 徐子峰. 帕罗西汀治疗抑郁症血药浓度与临床疗效及副作用关系的研究[D]: [硕士学位论文]. 昆明: 昆明医科大学, 2016.
- [9] 孙秀佳, 林治光, 任娟娟, 等. 帕罗西汀血药浓度检测方法研究进展[J]. 现代生物医学进展, 2013, 13(32): 6389-6392.
- [10] 果伟, 张玲, 王刚. 中国精神科治疗药物监测临床应用专家共识(2022 年版) [J]. 神经疾病与精神卫生, 2022, 22(8): 601-608.
- [11] 李晓琳. 基于群体药代动力学和治疗药物监测的帕罗西汀个体化用药研究[D]: [硕士学位论文]. 广州: 广州医科大学, 2023.
- [12] 胡晋卿, 卢浩扬, 倪晓佳, 等. 帕罗西汀的治疗药物监测结果及影响因素研究[J]. 今日药学, 2019, 29(8): 555-558.
- [13] 杨加辉, 罗小泉, 林萌, 等. 抑郁症动物模型的研究现状与趋势分析——基于 CiteSpace 的文献计量分析[J]. 中国比较医学杂志, 2024, 34(2): 72-78.
- [14] 谯明, 朱毅, 靳路, 等. 度洛西汀在抑郁症患者中血药浓度/剂量比的影响因素研究[J]. 中国医院用药评价与分

析, 2024, 24(6): 672-675, 680.

- [15] 李孟宇. 基于肠道菌群和代谢组学技术探讨 CUMS 大鼠对帕罗西汀应答与非应答生物学特征[D]: [硕士学位论文]. 太原: 山西大学, 2023.
- [16] Hiemke, C., Baumann, P., Bergemann, N., *et al.* AGNP 精神科治疗药物监测共识指南: 2011 [J]. 实用药物与临床, 2016, 19(10): 1193-1218.
- [17] Hiemke, C., Bergemann, N., Clement, H., Conca, A., Deckert, J., Domschke, K., *et al.* (2017) Consensus Guidelines for Therapeutic Drug Monitoring in Neuropsychopharmacology: Update 2017. *Pharmacopsychiatry*, **51**, 9-62. <https://doi.org/10.1055/s-0043-116492>