

案例教学在治疗药物监测与药物基因组学教学中的应用

欧云芳, 陈绍星*, 李晓东, 段 莲, 刘小嘉

昆明理工大学附属安宁市第一人民医院药学部, 云南 昆明

收稿日期: 2025年5月7日; 录用日期: 2025年6月20日; 发布日期: 2025年6月27日

摘 要

本研究旨在探讨案例教学法在治疗药物监测与药物基因组学教学中的应用和价值。临床药师通过引入涵盖不同药物、患者群体及疾病状态下的实际案例, 详细展示了案例教学在教学过程中的具体应用。这些案例旨在激发学生的求知欲和学习积极性, 引导学生深入理解治疗药物监测与药物基因组学的方法和重要性, 增强了学习兴趣和学习效果。该研究表明案例教学法在治疗药物监测与药物基因组学教学中是一种有效的教学方法, 为学生未来的临床实践打下了坚实的基础。

关键词

案例教学, 治疗药物监测, 药物基因组学, 临床实践

Application of Case-Based Pedagogy to the Teaching of Therapeutic Drug Monitoring and Pharmacogenomics

Yunfang Ou, Shaoxing Chen*, Xiaodong Li, Lian Duan, Xiaojia Liu

Department of Pharmacy, First People's Hospital of Anning, Affiliated to Kunming University of Science and Technology, Kunming Yunnan

Received: May 7th, 2025; accepted: Jun. 20th, 2025; published: Jun. 27th, 2025

Abstract

The aim of this study was to explore the application and value of case-based teaching methodology

*通讯作者。

文章引用: 欧云芳, 陈绍星, 李晓东, 段莲, 刘小嘉. 案例教学在治疗药物监测与药物基因组学教学中的应用[J]. 职业教育发展, 2025, 14(6): 331-336. DOI: 10.12677/ve.2025.146286

in the teaching of therapeutic drug monitoring and pharmacogenomics. Through the introduction of real cases covering different drugs, patient groups and disease states, the application of case studies in the teaching process is demonstrated in detail. These cases were designed to stimulate students' curiosity and motivation, and to guide them to better understand the methodology and importance of therapeutic drug monitoring and pharmacogenomics, thus enhancing their interest in learning and learning outcomes. This study demonstrates that the case teaching method is an effective teaching method in the teaching of therapeutic drug monitoring and pharmacogenomics, which lays a solid foundation for students' future clinical practice.

Keywords

Case-Based Teaching, Therapeutic Drug Monitoring, Pharmacogenomics, Clinical Practice

Copyright © 2025 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

精准化药物治疗是一种个体化医学的理念和方法,旨在根据个体的遗传、生物学特征、环境因素和生活方式等多个因素,制定出更为精准和个性化的治疗方案。其目标是最大程度地提高治疗的效果,同时减少不必要的药物不良反应和药物浪费。基因组学、药物代谢动力学、血药浓度等相互交叉和结合,为精准用药提供了理论和技术基础[1]。目前随着精准化药物治疗理念的普及,治疗药物监测和药物基因组学已经成为临床个体化治疗领域的研究热点。

治疗药物监测(Therapeutic Drug Monitoring, TDM)是基于药动学原理,运用快速且灵敏的检测分析技术,测定患者血液(包括全血、血清或血浆等样本)中的药物浓度,旨在评估药物的疗效或协助制定个体化的给药方案,从而提升药物治疗的效果,确保临床用药的安全性、有效性和合理性。而药物基因组学(Pharmacogenomics, PG)是基于功能基因组学与分子药理学的新兴方向,在基因水平上探讨与研究药物在体内的处置过程和效应个体差异的遗传特征,并以药物效应和用药安全性为目标,结合患者的遗传学差异为个体化用药提供理论依据,以求达到最大程度地提高疗效,同时减少不良反应[2]。

案例教学法(Case-based Learning, CBL)是一种以问题为核心,以案例为基础的教学模式,在教师的指导下,采用临床真实病例作为教学媒介,启发学生理论联系实际,积极参与问题讨论,让学生在学习中不仅巩固了理论知识,还能培养有效的临床思维[3]。为了提升治疗药物监测与药物基因组学的教学效率和质量,并增加教学的趣味性,我们积极探索案例教学法在这领域的应用价值。

2. 治疗药物监测与精准化药物治疗

TDM 的实施不仅提供检测数据结果,更重要的是结合患者个体情况(包括人口学数据、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[4]。TDM 已广泛应用于多种疾病和药物治疗方案的设计与调整中。目前临床常见的 TDM 疾病种类与药物主要包括器官移植疾病与免疫抑制剂类药物(如环孢素、他克莫司等) [5]、肿瘤疾病与抗肿瘤药物(如甲氨蝶呤与氟尿嘧啶等) [6]、神经系统疾病与抗癫痫药物(如丙戊酸钠、苯妥英钠与卡马西平等) [7]、感染性疾病与抗菌药物(如万古霉素、伏立康唑等) [8]与抗病毒药物(如依非韦伦)、心血管系统疾病与强心苷类药物(如地高辛) [9]等。我院现开展的

TDM 有抗癫痫药、抗菌药物、抗精神病药、抗抑郁药等。

案例教学 1：癫痫治疗的个体化策略

患者，男，70 岁，体重 80 kg。因“反复意识丧失、肢体抽搐 2 年”入院，患者 2 年前因工伤致头部外伤，遗留不能言语、右侧肢体无力，后反复出现痫性发作，表现为意识丧失、四肢强直抽搐，否认大小便失禁，每次持续 2~3 分钟，每月发作 3~4 次，曾住我院诊断为“症状性癫痫”，长期服用“丙戊酸钠缓释片 0.75 g bid”治疗，用药期间仍有癫痫发作，每月发作 2~3 次，每次持续约 1~2 分钟。入院第一天临床送检血药浓度结果：丙戊酸钠 41.27 ug/mL (参考范围：50 ug/mL~100 ug/mL)。

学生分析：该患者丙戊酸血药浓度在参考值范围内，但是患者每月仍有 3~4 次发作，每次持续 1 分钟左右，考虑丙戊酸钠控制癫痫不佳，建议该患者可以联合使用左乙拉西坦等新型的抗癫痫药，或者增加丙戊酸钠剂量。

教师点评：丙戊酸钠作为广谱抗癫痫药物，适用于各种类型的癫痫发作，但受肝药酶影响大，存在明显的药物间相互作用，导致个体差异大，血药浓度呈非线性，需进行治疗药物浓度监测。学生在解读血药浓度报告时，提出了建议，但忽略了以下几点：(1) 标本合格性判断：首先应判断患者采血标本是否合格，包括确认采血时间、采血方式等是否符合要求。(2) 用药依从性确认：需确认患者是否规律服用丙戊酸钠一周以上，且采血时间是否在清晨服药前。(3) 报告解读的准确性：在确认为合格标本的前提下，再进行报告解读，给出的临床建议需具体且可执行。

学生最终解读：经电话询问病区护士确认标本合格。结合患者病情分析，患者癫痫诊断明确，长期规律服用丙戊酸钠期间仍有每月发作 3~4 次，每次持续约 1~2 分钟，提示癫痫控制不佳。目前测定丙戊酸钠血药浓度 41.27 ug/mL，未达治疗窗，尚有加量空间。且患者体重较大，复查肝肾功能正常，建议将丙戊酸钠缓释片剂量加量至 1 g q12 h (即每天早晚各一次，服药时间间隔 12 小时，如早上 8 点、晚上 8 点)，用药期间监测癫痫发作频率、肝功能和血常规。

案例教学 2：血药浓度超限

患者，男性，72 岁，体重 65 kg，因“腰痛持续 4 个月”入院。此前在外院接受针灸、理疗及小针刀治疗均未见好转。入院检查血肌酐为 88.1 umol/L，经腰椎 MRI 检查诊断为化脓性脊柱炎。入院第一天临床经验性给予患者头孢他啶 2 g q12 h 联合万古霉素 1 g q12 h 进行抗感染治疗。治疗期间患者腰痛症状有所减轻。入院第三天临床送检万古霉素血药浓度，结果为 26.69 ug/mL (参考范围 10 ug/mL~20 ug/mL)，同时复查血肌酐升高至 190.2 umol/L。

学生分析：电话询问病区护士，该患者早上使用万古霉素前采血，判断为合格的血标本，万古霉素血药浓度超过参考范围，建议万古霉素减量。

教师点评：万古霉素作为糖肽类抗菌药物，其治疗窗窄且药动学存在个体差异，使得患者在使用时易发生剂量暴露不足影响疗效或浓度过高导致肾毒性和耳毒性等风险。因此，对万古霉素进行治疗药物监测至关重要。学生在解读报告前能判断血标本的合格性和测定浓度的稳态性，但在解读报告时仅依据血药浓度结果和参考范围，未综合考虑患者的疗效和不良反应进行个体化建议。

学生最终解读：电话咨询病区护士，该患者在使用万古霉素两天后，在第三天早上使用万古霉素前采血，判断为合格标本，该浓度为稳态血药浓度。结合患者诊断化脓性脊柱炎，使用万古霉素联合头孢他啶治疗，患者腰痛症状较前减轻，考虑治疗有效，但万古霉素血药浓度超过参考范围，且复查血肌酐较入院前明显升高，不能排除万古霉素引起肾损害，基于万古霉素决策树模型，建议停用万古霉素，调整为利奈唑胺注射液 0.6 g q12 h 抗感染治疗，同时给予保肾处理，密切监测血肌酐变化。

案例教学 3：血药浓度的指示作用

患者，男，74 岁，体重 68 kg，因“自语自骂、疑人害己、行为紊乱反复发作 35 年，近半个月加重”

入院。患者自 35 年前起出现自言自语、攻击行为、感觉障碍及思维内容障碍，伴有睡眠颠倒，多次住院治疗，均被诊断为“偏执型精神分裂症”，并给予氯氮平、氟伏沙明等药物治疗，精神症状得到有效控制。半月前患者症状再次加重，表现为自言自语、情绪不稳定、行为紊乱及被害妄想。入院后临床继续给予氯氮平 25 mg bid 和氟伏沙明片 25 mg qn 治疗，入院第二天送检血药浓度，结果显示氯氮平浓度为 4.81 ng/mL (参考范围 350 ng/mL~600 ng/mL)，氟伏沙明浓度低于 10.00 ng/mL (参考范围 60 ng/mL~230 ng/mL)。

学生分析：电话询问病区护士，患者在早上服用氯氮平和氟伏沙明前采血，该患者氯氮平血药浓度未达参考范围，结合患者精神症状控制差，建议临床可增加氯氮平和氟伏沙明给药剂量。

教师点评：抗精神病药物治疗是精神分裂症最主要的治疗手段。然而，用药依从性差是精神疾病患者长期用药治疗中的一个主要问题。目前，尚无特效方法准确判断患者的用药依从性，而血药浓度监测作为一种客观指标，能够显示患者体内的药物浓度是否达到临床预期标准，对于准确判断及改善用药依从性具有极大作用。学生在分析时仅依据血药浓度低这一结果建议调整剂量，但未深入分析导致血药浓度低的可能原因。

学生最终解读：患者测定的氯氮平和氟伏沙明血药浓度均极低，远低于参考范围。电话询问主管医师后得知，患者用药依从性较差。结合血药浓度结果，推断患者可能未规律用药，甚至存在自行停药的情况。因此，建议加强患者及家属的用药教育，督促其规律服药。

3. 药物基因组学与精准化药物治疗

药物基因组学旨在研究药物效应的个体差异与基因多态性的关系，基因多态性体现在由基因编码的各种生物标记物、药物代谢酶类(简称药酶)、受体蛋白、药物分子转运体以及离子通道等。若体内编码基因 DNA 序列的改变，可使其编码的药物代谢酶类的活性增强、减弱亦或消失，从而引起药物治疗效果存在个体差异[10]。目前药物基因组学干预的个体化用药方案设计与调整主要涉及的药物包括抗凝血药、免疫抑制剂、抗肿瘤药、抗高血压药、抗精神病药、质子泵抑制剂与非甾体抗炎药等。我院开展的基因检测药物有华法林、阿司匹林、氯吡格雷、他汀类、卡马西平、别嘌醇、他克莫司。

案例教学 1：破解脑梗死复发之谜

患者，男，59 岁，体重 70 kg，因“突发右侧肢体无力持续 29 小时”入院。颅脑 CT 结果显示双侧基底节区、左侧辐射冠存在小斑片状低密度影，诊断为急性脑梗。患者既往有脑梗死恢复期病史，因服用阿司匹林导致消化道出血，故长期服用氯吡格雷片 75 mg qd 和阿托伐他汀 20 mg qd 进行脑梗死的二级预防，此次再发脑梗死入院，完善药物基因：氯吡格雷 CYP2C19*3/*3 慢代谢型。

学生分析：该患者 CYP2C19 基因的监测结果为*3/*3，为慢代谢型，不推荐使用氯吡格雷，建议换用其他抗血小板药物。

教师点评：CYP2C19 基因突变导致的慢代谢个体，其血栓再次形成的风险显著增加，心脑血管事件的发生率和病死率也随之升高。因此，进行 CYP2C19 基因的突变检测对于指导氯吡格雷的个体化用药、降低心血管疾病的死亡率具有重要的临床意义。学生仅结合患者检测出的基因型给予相应的建议，并未结合患者的病情进行报告解读。

学生最终解读：该患者长期服用氯吡格雷进行脑梗死的二级预防，但仍再次发生脑梗。结合其 CYP2C19 基因型为 3/3 型，即慢代谢型，这表明氯吡格雷在该患者体内的代谢不佳，从而影响其抗血小板效果。因此，建议将治疗方案调整为不经 CYP2C19 代谢的抗血小板药物，如替格瑞洛，以提高抗血小板治疗的疗效，降低再次发生心脑血管事件的风险。

案例教学 2：揭秘他汀无效背后的原因

男性, 67 岁, 体重 50 kg, 因脑梗死门诊复查。患者自述服用瑞舒伐他汀 10 mg 一个月后, 双侧小腿出现酸痛感。临床检查显示肝肾功能、肌酸激酶均正常, 但血脂中低密度脂蛋白胆固醇(LDL-C)为 3.50 mmol/L, 高于目标控制水平。进一步完善基因检测: 他汀类药物相关基因 SLCO1B1*5(T521C)为 CC 型, ApoE4(T388C)、E3(C526T)为 E3/E4 型。

学生分析: 该患者他汀类 SLCO1B1*5 基因为 CC 型, 提示为高度肌病风险;

ApoE 基因为 E3/E4 型, 提示他汀类药物降脂疗效较差。该患者诊断脑梗死, 建议患者换用非他汀类药物降脂。

教师点评: 他汀类药物是目前降低 LDL-C 水平最有效的药物, 并能有效降低心脑血管疾病的发病风险。肌肉安全性问题是他汀最常见的药物不良反应, 与他汀类药物转运过程中的有机阴离子转运多肽(OATP1B1)有关, 其负责将血液中药物转移到肝, 发挥药效。SLCO1B1 基因多态性会影响 OATP1B1 转运蛋白的活性, 表现为肝摄取药物能力降低, 引起他汀类药物血药浓度上升, 增加横纹肌溶解症或肌病的发生风险。而 ApoE 基因是高脂蛋白血症及动脉粥样硬化性血管病的易感候选基因, 突变型 ApoE 基因会影响他汀类药物疗效。SLCO1B1 和 ApoE 基因多态性检测可预先判断患者对他汀类药物的代谢速率类型和药物敏感程度, 辅助临床合理调整用药剂量, 降低药物不良反应风险。学生能够结合该患者的基因型从疗效和不良反应两方面进行解读, 学习到药物转运体对药物疗效和药物不良反应的影响, 认识到用药前检测药物转运体基因型对个体化用药的重要性。

学生最终解读: 该患者诊断脑梗死, 自诉服用瑞舒伐他汀出现肌肉酸痛, 他汀类 SLCO1B1*5 基因为 CC 型, 提示为使用高强度他汀发生肌病风险高; 查 LDL-C 3.50 mmol/L, 未达目标值 < 1.8 mmol/L, 结合 ApoE 基因为 E3/E4 型, 提示他汀类药物降脂疗效较差。综合建议患者换用非他汀类药物, 如依折麦布或 PCSK9 抑制剂降脂治疗。

案例教学 3: 别嘌醇用药安全的预警

患者, 男, 61 岁, 体重 56 kg, 因“反复四肢关节疼痛 30 多年、再发 2 月”入院。患者长期遭受四肢关节疼痛的困扰, 诊断为痛风性关节炎和高尿酸血症。在疼痛加剧时, 患者会间断性地服用秋水仙碱进行治疗。然而, 近两个月来, 患者双下肢足背、足趾关节的疼痛持续加剧, 自行服用秋水仙碱片后症状并未改善, 因此以“痛风性关节炎”收治入院。入院后临床完善了药物基因检测, 结果显示别嘌醇 HLA-B*5801 基因检测为阳性。

学生分析: 该患者别嘌醇 HLA-B*5801 基因检测阳性, 提示用药风险较高, 不建议使用别嘌醇。结合患者高尿酸血症诊断明确, 建议给予患者非布司他片降尿酸治疗。

教师点评: 别嘌醇是国内外治疗痛风及高尿酸血症的一线降尿酸首选药物, 在部分患者中可能会引起不良皮肤反应, 从轻微皮疹到重症药疹不等, 严重威胁患者生命健康。研究表明, HLA-B5801 基因是别嘌醇引起超敏反应的高风险基因, 尤其在汉族人群中, 该基因的携带频率为 10%~20%。因此, 国内外相关指南均建议在服用别嘌醇前进行 HLA-B5801 基因检测, 对于阳性患者应慎用别嘌醇。学生能够根据基因检测结果和患者的病情, 给出合理的用药建议。

学生最终解读: 该患者别嘌醇 HLA-B*5801 基因检测阳性, 表明其服用别嘌醇后发生严重皮肤不良反应的风险较高, 因此不建议使用别嘌醇。患者目前正处于痛风急性发作期, 建议先进行抗炎止痛治疗, 以缓解患者的疼痛症状。在炎症得到控制后, 再给予非布司他或苯溴马隆进行降尿酸治疗。

4. 总结

案例教学法是一种高效的教学模式, 在临床药师带教中展现出卓越优势, 特别是在治疗药物监测与药物基因组学的教学中。该模式通过深入分析真实临床病例, 引导学生在临床药师的指导下, 综合应用

药学理论知识, 查阅相关文献与指南, 并结合患者基因型、血药浓度及全面病情信息, 展开热烈讨论, 最终制定出个性化的药物治疗方案。为确保教学的针对性和实效性, 所选案例紧密围绕个体化用药原则, 兼具典型性和代表性。教师将自身在临床实践中遇到的复杂、真实问题提炼为教学素材, 不仅丰富了教学资源, 还显著提升了教学的趣味性和实用性, 使学生仿佛置身于真实的医疗决策环境中。

案例教学法的核心在于激发学生的主动学习意愿, 鼓励他们积极参与讨论, 主动探索最佳用药方案。相较于传统的讲授法, 案例教学更加注重学生的主体性和实践性, 通过主动分析、讨论和交流, 学生在教师的引导下逐步学会对案例中的个体化用药策略做出合理判断, 并在总结归纳阶段将所学知识与实践经验深度融合, 从而在学习效率和教学质量上实现双重提升。因此, 案例教学法在治疗药物监测与药物基因组学的教学中展现出显著优势, 不仅培养了学生的临床思维能力和决策能力, 还促进了理论与实践的深度融合, 是一种值得临床药师在带教领域推广和应用的教学方法。

基金项目

昆明理工大学 2023 年教育教学改革研究项目(编号: KFA2023003)。

参考文献

- [1] 熊友谊, 张孝林. 临床药学教育的创新与变革: 以精准用药为视角[J]. 牡丹江医学院学报, 2024, 45(1): 169-174.
- [2] 倪伟建, 方焱, 张善堂, 等. 基于药物基因组学与血药浓度监测指导的个体化用药研究[J]. 中国医院药学杂志, 2018, 38(17): 1863-1868.
- [3] 宫丽丽, 韩菲菲, 吕亚丽, 等. 案例教学在药物基因组学教学中的应用[J]. 中国临床药理学杂志, 2018, 34(15): 1916-1918+1922.
- [4] 中国药理学学会治疗药物监测研究专业委员会, 中国药学会医院药专业委员会, 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.
- [5] Vosough, M. and Tehrani, S.M. (2018) Development of a Fast HPLC-DAD Method for Simultaneous Quantitation of Three Immunosuppressant Drugs in Whole Blood Samples Using Intelligent Chemometrics Resolving of Coeluting Peaks in the Presence of Blood Interferences. *Journal of Chromatography B*, **1073**, 69-79.
<https://doi.org/10.1016/j.jchromb.2017.12.012>
- [6] Roberts, M.S., Selvo, N.S., Roberts, J.K., Daryani, V.M., Owens, T.S., Harstead, K.E., et al. (2016) Determination of Methotrexate, 7-Hydroxymethotrexate, and 2,4-Diamino-n10-Methylpteroic Acid by LC-MS/MS in Plasma and Cerebrospinal Fluid and Application in a Pharmacokinetic Analysis of High-Dose Methotrexate. *Journal of Liquid Chromatography & Related Technologies*, **39**, 745-751. <https://doi.org/10.1080/10826076.2016.1243558>
- [7] Stockis, A., Sargentini-Maier, M.L. and Brodie, M.J. (2016) Pharmacokinetic Interaction of Brivaracetam on Carbamazepine in Adult Patients with Epilepsy, with and without Valproate Co-Administration. *Epilepsy Research*, **128**, 163-168. <https://doi.org/10.1016/j.eplepsyres.2016.11.001>
- [8] Wang, J.J., Zhou, Q., Yao, Q., et al. (2014) A Simple and Accurate Method for the Determination of Voriconazole Concentration in Human Plasma with UHPLC-MS/MS. *Chinese Journal of Hospital Pharmacy*, **34**, 1748-1751.
- [9] Dong, Z.J., Bai, W.J., Liu, H.T., et al. (2016) Comparison of Liquid Chromatography-Tandem Mass Spectrometry and Enzyme Multiplied Immunoassay Technique for the Determination of Plasma Concentration of Digoxin. *The Chinese Journal of Clinical Pharmacology*, **32**, 640-642.
- [10] Qin, L., Li, J.L., Liu, X.M., et al. (2017) Associations of VDR Polymorphisms with Tacrolimus Concentrations in Chinese Renal Transplant Recipients. *Acta Pharmacologica Sinica*, **52**, 760-765.