

抑郁症患者的帕罗西汀稳态谷浓度参考范围分析^Δ

林 晗*, 林丽萍, 刘银芳[△](龙岩市第三医院药剂科, 福建 龙岩 364000)

中图分类号 R969 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2025)16-2035-05
DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2025.16.14



摘要 **目的** 探讨服用帕罗西汀的抑郁症患者的稳态谷浓度参考范围。**方法** 回顾性收集2023年1月1日至2024年12月31日于我院接受帕罗西汀治疗的890例抑郁症住院患者的血药浓度监测数据。采用单因素分析及多元线性回归分析帕罗西汀稳态谷浓度的影响因素,及其与疗效、不良反应的相关性,通过受试者操作特征(ROC)曲线法确定谷浓度的参考范围。**结果** 疗效改善程度越高的患者的帕罗西汀稳态谷浓度越高($P<0.0001$)。男性和体重60~80 kg患者的帕罗西汀稳态谷浓度、帕罗西汀稳态谷浓度与剂量的比值(C/D值)分别显著低于女性和体重 <60 kg患者($P<0.05$ 或 $P<0.0001$)。稳态谷浓度、C/D值、剂量、联合用药均与疗效呈正相关($P<0.05$ 或 $P<0.0001$)。稳态谷浓度及C/D值与肝功能损害、C/D值与尿潴留均有相关性($P<0.05$ 或 $P<0.0001$)。总体人群帕罗西汀有效浓度的临界值为56.31 ng/mL,男性为56.42 ng/mL,女性为44.91 ng/mL;发生不良反应患者临界值为198.90 ng/mL。**结论** 总体人群的帕罗西汀稳态谷浓度参考范围为56.31~198.90 ng/mL,男性为56.42~198.90 ng/mL,女性为44.91~198.90 ng/mL;女性、低体重、肝功能损害患者服用帕罗西汀时应酌情降低剂量。**关键词** 帕罗西汀;抑郁症;血药浓度监测;稳态谷浓度;受试者操作特征曲线法

Analysis of reference range for paroxetine steady-state trough concentrations in patients with depression

LIN Han, LIN Liping, LIU Yinfang (Dept. of Pharmacy, Longyan Third Hospital, Fujian Longyan 364000, China)

ABSTRACT **OBJECTIVE** To investigate the reference range of steady-state trough concentrations in depression patients taking paroxetine. **METHODS** Therapeutic drug monitoring data of 890 depression inpatients treated with paroxetine in our hospital from January 1, 2023 to December 31, 2024 were retrospectively collected. Univariate analysis and multiple linear regression analysis were employed to explore the influencing factors of the steady-state trough concentration of paroxetine, as well as the correlation between concentration and efficacy and adverse reactions. The reference range of steady-state trough concentration was obtained by receiver operating characteristic (ROC) curve method. **RESULTS** Patients with a greater degree of improvement in therapeutic efficacy exhibited higher steady-state trough concentrations of paroxetine ($P<0.0001$). The steady-state trough concentrations of paroxetine and the ratio of paroxetine steady-state trough concentration to dose (C/D ratio) were significantly lower in male patients and those weighing 60-80 kg compared to female patients and those weighing <60 kg, respectively ($P<0.05$ or $P<0.0001$). The steady-state trough concentration, C/D ratio, dosage, and concomitant medication all showed a positive correlation with therapeutic efficacy ($P<0.05$ or $P<0.0001$). Both the steady-state trough concentration and C/D ratio were correlated with liver function impairment, and the C/D ratio was also correlated with urinary retention ($P<0.05$ or $P<0.0001$). The critical threshold for the effective concentration of paroxetine was 56.31 ng/mL in the overall population, 56.42 ng/mL in males, 44.91 ng/mL in females, and 198.90 ng/mL in patients experiencing adverse reactions. **CONCLUSIONS** The reference range for the steady-state trough concentration of paroxetine in the overall population is 56.31-198.90 ng/mL; for male patients, it is 56.42-198.90 ng/mL, and for female patients, it is 44.91-198.90 ng/mL. Dosage of paroxetine should be reduced as appropriate for female patients and patients with low body weight or abnormal liver function.

KEYWORDS paroxetine; depression; therapeutic drug monitoring; steady-state trough concentrations; ROC curve method

抑郁症是一种高发且难治的精神心理疾病。帕罗西汀是治疗抑郁症的一线药物之一^[1]。然而,帕罗西汀存在口服个体差异大、起效时间长等问题,有30%~50%

的患者疗效不佳^[2],这可能与患者的帕罗西汀稳态谷浓度存在较大差异有关。此外,也有研究提示,帕罗西汀稳态谷浓度与严重不良反应如5-羟色胺综合征的发生呈正相关^[3]。《中国精神科治疗药物监测临床应用专家共识(2022年版)》推荐对帕罗西汀进行血药浓度监测(therapeutic drug monitoring, TDM)^[4],以获得最佳疗效和最小的不良反应。帕罗西汀主要通过细胞色素P450酶2D6(CYP2D6)代谢,既往研究显示,亚洲人群中,低功能等位基因CYP2D6*10的突变率(C>T)较高加素人

Δ 基金项目 福建省卫生健康科技计划项目青年科研课题(No. 2024QNA097);龙岩市科技创新联合资金、省区域医疗专项卫生项目(No.2023LYF17098)

* 第一作者 药师,硕士。研究方向:治疗药物监测。E-mail: lhlao@126.com

通信作者 副主任药师。研究方向:医院药学、药事管理。E-mail: 15880398926@126.com

群高,约为42%,提示 *CYP2D6*10* 突变型患者的稳态谷浓度较 *CYP2D6*10* 野生型纯合子(C/C)者显著提高^[5]。欧洲神经精神药理学与药物精神病学协会(Arbeitsgemeinschaft für Neuropsychopharmakologie und Pharmakopsychiatrie, AGNP)《神经精神药理学治疗药物监测共识指南(2017版)》推荐的帕罗西汀稳态谷浓度范围主要基于高加索人群建立^[6]。国内多项研究结果显示,服用帕罗西汀患者的稳态谷浓度显著高于AGNP推荐的浓度范围(治疗窗:20~65 ng/mL,警戒值:120 ng/mL)^[7-8]。因此,AGNP指南推荐的范围可能不适用于中国患者,故有必要探究适用于我国抑郁症患者的帕罗西汀治疗窗。

受试者操作特征(receiver operating characteristic, ROC)曲线法能区分有效者与无效者,出现不良反应与否者的临界值,估算稳态谷浓度参考范围的上下限,现已被用于预测氯氮平、奥氮平、氨磺必利等的稳态谷浓度参考范围^[9-10]。对于帕罗西汀这类治疗指数较大的药物,ROC曲线法更易获得准确的上限阈值。为此,本研究采用ROC曲线法探讨了帕罗西汀的稳态谷浓度参考范围,旨在为我国人群帕罗西汀的TDM提供参考,也为临床治疗方案的制订提供依据。

1 资料与方法

1.1 资料来源

回顾性收集2023年1月1日至2024年12月31日于我院接受帕罗西汀治疗的抑郁症住院患者的TDM数据。本研究方案已获得该院医院伦理委员会批准(批准号:伦批[2023]10号)。

1.2 纳入与排除标准

患者的纳入标准为:(1)根据国际疾病分类(International Classification of Diseases, ICD)-10标准确认为抑郁症^[11];(2)年龄 ≥ 18 岁;(3)24项汉密尔顿抑郁量表(Hamilton Depression Scale-24, HAMD-24)评分 ≥ 20 分;(4)杨氏躁狂状态评定量表评分 ≤ 5 分。

患者的排除标准为:(1)物质依赖(如酒精依赖等)者;(2)妊娠期/哺乳期妇女;(3)患有严重或不稳定的身体疾病(如脑梗死后遗症等)者;(4)帕罗西汀谷浓度未达稳态(4周)者;(5)与其他抗抑郁药物或抑郁症疗法联合使用者(除伴有失眠症状的患者被允许使用小剂量的镇静催眠剂或情绪稳定剂进行增效治疗外);(6)资料缺失者。

1.3 帕罗西汀稳态谷浓度的测定

所有患者均口服盐酸帕罗西汀片[浙江华海药业股份有限公司,国药准字H20031106,规格20 mg(按C₁₉H₂₀FNO₃计)]10~60 mg,每日1次。帕罗西汀达稳态(4周)后,患者晨起给药前采用乙二胺四乙酸二钾抗凝管采集静脉血。参考文献[12]的方法,采用Qlife Lab 9000型高效液相色谱-串联质谱仪(江苏品生医疗科技有限公司)进行检测。

1.4 资料收集

通过医院电子病历系统收集患者的如下信息:(1)基本资料,包括年龄、性别、体重、治疗前HAMD-24评分;(2)帕罗西汀剂量、联合用药情况;(3)帕罗西汀稳态谷浓度;(4)入院时肝肾功能受损情况,依据《中国药物性肝损伤诊治指南(2023年版)》对肝损伤进行分级分型^[13],通过Cockcroft-Gault公式计算肌酐清除率(creatinine clearance rate, CCR),CCR < 80 mL/min为肾功能不全,结合患者入院时的实验室检查和辅助检查结果,判断是否为药物所致的肝肾损伤。

1.5 临床疗效及不良反应评定

采用HAMD-24评价患者治疗前和治疗4周后的抑郁程度。总分 < 8 分为无症状或症状缓解,8~19分为轻度,20~34分为中度, ≥ 35 分为重度。疗效评价标准为:HAMD-24减分率 $< 25\%$ 为无效,25%~49%为改善,50%~75%为显著进步, $> 75\%$ 为痊愈。HAMD-24减分率=(治疗前HAMD-24评分-治疗后HAMD-24评分)/治疗前HAMD-24评分 $\times 100\%$ ^[14]。

采用UKU(Udvalg for Kliniske Undersøgelser)精神科药物不良反应量表,每周1次评估患者的不良反应发生情况,分析不良反应与药物的相关性。该量表包含48种症状,每种症状有5个程度,分别记为0~4分,0分为无症状,1分为轻度,2分为中度,3分为重度,4分为极重度^[14]。

1.6 统计学方法

采用SPSS 16.0软件对数据进行统计分析。满足正态分布且方差齐时的计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,两组间比较采用独立样本 t 检验;多组间比较采用单因素方差分析,若检验结果有统计学意义,则进一步采用最小显著差异法进行两两比较。不满足正态分布或方差不齐时的计量资料以 $M(P_{25}, P_{75})$ 表示,两组间比较采用Mann-Whitney U 检验;多组间比较采用Kruskal-Wallis H 检验,若检验结果有统计学意义,则进一步结合Wilcoxon秩和检验进行两两比较。计数资料以例数和率表示,采用 χ^2 检验。检验水准 $\alpha = 0.05$ 。

通过计算性别、年龄、体重、联合用药、剂量等不同亚组患者的帕罗西汀稳态谷浓度与剂量的比值(C/D值),采用单因素分析确定帕罗西汀稳态谷浓度的影响因素。以HAMD-24减分率为因变量,性别、年龄、稳态谷浓度、C/D值、剂量、联合用药为自变量,采用多元线性回归分析帕罗西汀稳态谷浓度与患者疗效的相关性;采用最小显著差异法分析帕罗西汀稳态谷浓度与不良反应的相关性。

采用GraphPad Prism 9.0软件,分别以HAMD-24减分率 $\geq 25\%$ 、是否发生不良反应为界^[15],绘制所有患者疗效与不良反应的ROC曲线,以性别为界绘制不同性别患者的ROC曲线,确定帕罗西汀稳态谷浓度参考范围。以曲线下面积(area under the curve, AUC)为模型预测能力评估指标,AUC > 0.5 时表示曲线有预测能力;计算曲

线的约登指数,其最大值对应的稳态谷浓度即为上下限阈值(疗效曲线确定下限,不良反应曲线确定上限)^[16]。

2 结果

2.1 患者的一般资料

共纳入 890 例患者,其中男性 248 例,女性 642 例;年龄 18~91 岁,平均年龄为(50.89±16.02)岁;平均体重为(53.33±9.37)kg;平均帕罗西汀稳态谷浓度为(105.21±45.02) ng/mL;平均 C/D 值为(2.72±1.29) ng·d/(mg·mL)。结果见表 1。

表 1 患者的一般资料(n=890)

指标	例数(率%)	指标	例数(率%)
性别		联合用药	
男性	248(27.87)	奥卡西平	6(0.67)
女性	642(72.13)	劳拉西洋	158(17.75)
年龄/岁		阿立哌唑	7(0.79)
18~60	634(71.24)	利培酮	24(2.70)
>60	256(28.76)	未联合用药	695(78.09)
体重/kg		治疗前HAMD-24评分/分	
<60	693(77.87)	20~34	822(92.36)
60~80	197(22.13)	≥35	68(7.64)
剂量/(mg/d)		帕罗西汀稳态谷浓度/(ng/mL)	
10	2(0.22)	20~65	84(9.44)
20	82(9.21)	<20	18(2.02)
30	88(9.89)	>65*	788(88.54)
40	494(55.51)	入院时肝肾功能受损	0(0)
50	209(23.48)	中国人群	890(100)
60	15(1.69)		

a:其中有267例患者的稳态谷浓度超警戒值(>120 ng/mL)。

2.2 不同亚组帕罗西汀稳态谷浓度的影响因素分析

男性患者的帕罗西汀稳态谷浓度、C/D 值均显著低于女性患者,体重 60~80 kg 患者的帕罗西汀稳态谷浓度、C/D 值均显著低于体重<60 kg 患者($P<0.05$);随着剂量的升高,帕罗西汀稳态谷浓度呈升高趋势,C/D 值则呈先升高后降低的趋势($P<0.000 1$)。不同年龄、联合用药情况亚组患者的稳态谷浓度、C/D 值比较,差异均无统计学意义($P>0.05$)。结果见表 2。

2.3 帕罗西汀稳态谷浓度与疗效的相关性分析

HAMD-24 减分率越高的患者的帕罗西汀稳态谷浓度越高($P<0.000 1$),且 HAMD-24 减分率和帕罗西汀稳态谷浓度呈正相关($R^2=0.24$)。结果见表 3、图 1。

2.4 帕罗西汀疗效的影响因素分析

以 HAMD-24 减分率为因变量,经多元线性回归分析发现,帕罗西汀稳态谷浓度、C/D 值、剂量、联合用药均与疗效呈正相关($P<0.05$ 或 $P<0.000 1$),性别、年龄与疗效无相关性($P>0.05$)。结果见表 4。

2.5 不良反应分析

2.5.1 不良反应发生情况

本研究中,共有 12 例患者出现不良反应,发生率为 1.35%,其中男性 3 例,女性 9 例;包括 1 例轻度便秘,2 例中度尿潴留,2 例轻度视物模糊,1 例轻度腹部不适,6 例中重度肝功能异常。鉴于患者入院时均无肝功能异常,且入院后仅使用药物治疗,因此,考虑上述 6 例中重度肝

表 2 不同亚组患者帕罗西汀稳态谷浓度的影响因素分析结果($\bar{x}\pm s$)

分组	稳态谷浓度		C/D 值	
	测得数据/(ng/mL)	P	测得数据[ng·d/(mg·mL)]	P
性别		0.01		0.02
男性	99.02±36.38		2.56±0.97	
女性	107.60±47.75		2.78±1.38	
年龄/岁		0.84		0.35
18~60	105.02±46.80		2.69±1.34	
>60	105.65±40.35		2.78±1.14	
体重/kg		<0.000 1		<0.000 1
<60	108.74±43.22		2.83±1.31	
60~80	92.77±48.98		2.31±1.11	
联合用药				
奥卡西平	97.85±27.18	0.69	2.09±0.55	0.24
劳拉西洋	98.15±45.97	0.07	2.52±1.10	0.06
阿立哌唑	97.39±18.23	0.65	2.42±0.52	0.53
利培酮	99.05±28.08	0.92	2.75±0.66	0.79
未联合用药	107.17±46.05		2.78±1.82	
剂量/mg		<0.000 1		<0.000 1
10	10.92±9.98		1.09±1.00	
20	73.44±47.18		3.67±2.36	
30	90.24±37.84		3.01±1.26	
40	107.70±45.60		2.69±1.14	
50	116.70±36.48		2.33±0.73	
60	138.70±44.35		2.31±0.74	

表 3 不同疗效组帕罗西汀稳态谷浓度比较

分组	例数(率%)	稳态谷浓度($\bar{x}\pm s$)/(ng/mL)	F	P
无效组	20(2.25)	33.55±29.37		
改善组	124(13.93)	78.18±44.65	107.70	<0.000 1
显著进步组	481(54.04)	97.83±35.57		
痊愈组	265(29.78)	136.65±41.35		

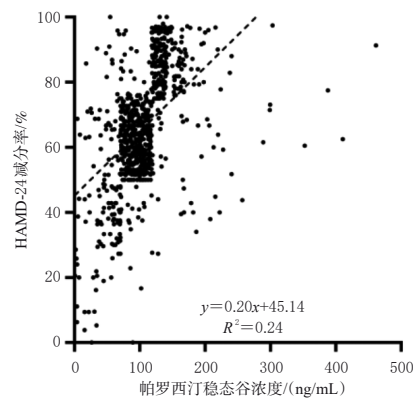


图 1 帕罗西汀稳态谷浓度与 HAMD-24 减分率的线性回归曲线

表 4 帕罗西汀疗效的影响因素分析结果

自变量	回归系数	标准误差	95% 置信区间	t	P
常数	4.99	7.99	-10.70~20.68	0.62	0.53
性别	0.05	0.04	-0.02~0.13	1.35	0.18
年龄	-0.01	0.03	-0.07~0.06	0.19	0.85
帕罗西汀稳态谷浓度	4.83	2.25	0.42~9.24	2.15	0.03
C/D 值	4.53	1.32	1.94~7.11	3.43	0.000 6
剂量	0.69	0.12	0.46~0.93	5.75	<0.000 1
联合用药	6.30	2.44	1.51~11.08	2.58	0.01

功能异常患者的丙氨酸转氨酶、碱性磷酸酶、天冬氨酸转氨酶升高可能为药物导致的肝功能损害。

2.5.2 帕罗西汀稳态谷浓度与不良反应的相关性分析

帕罗西汀稳态谷浓度及C/D值与肝功能损害、C/D值与尿潴留均有相关性($P<0.05$ 或 $P<0.0001$)。结果见表5。

表5 帕罗西汀稳态谷浓度与不良反应的相关性分析结果

不良反应	稳态谷浓度		CD值	
	测得数据(ng/mL)	P	测得数据[ng·d/(mg·mL)]	P
便秘	84.99	0.99	4.25	0.74
尿潴留($\bar{x}\pm s$)	176.39±96.54	0.12	5.18±0.47	0.03
视物模糊($\bar{x}\pm s$)	94.69±1.65	0.99	4.27±0.74	0.37
腹部不适	83.24	0.99	4.16	0.78
肝功能损害($\bar{x}\pm s$)	199.91±57.16	<0.0001	5.47±1.00	<0.0001

2.6 帕罗西汀稳态谷浓度参考范围确定

由表2、表4可知,男性患者的帕罗西汀稳态谷浓度显著低于女性患者($P<0.05$),性别对疗效无影响($P>0.05$),故分别绘制不同性别患者疗效的ROC曲线。

结果(图2)显示,所有患者帕罗西汀有效浓度的临界值为56.31 ng/mL,真阳性率为93.33%,假阳性率为15.00%,约登指数为0.78,AUC为0.93[95%置信区间(0.87,0.99), $P<0.0001$];男性患者有效浓度的临界值为56.42 ng/mL,真阳性率为93.72%,假阳性率为0,约登指数为0.94,AUC为0.98[95%置信区间(0.97,1.00), $P<0.0001$];女性患者有效浓度的临界值为44.91 ng/mL,真阳性率为95.88%,假阳性率为27.27%,约登指数为0.69,AUC为0.89[95%置信区间(0.79,0.98), $P<0.0001$];发生不良反应患者有效浓度的临界值为198.90 ng/mL,真阳性率为91.51%,假阳性率为44.44%,约登指数为0.47,AUC为0.74[95%置信区间(0.59,0.90), $P<0.05$]。综上,得到总体人群帕罗西汀稳态谷浓度参考范围为56.31~198.90 ng/mL,女性为44.91~198.90 ng/mL,男性为56.42~198.90 ng/mL。

3 讨论

帕罗西汀的药代动力学特征较为复杂,其底物与代谢酶的结合不可逆导致其稳态谷浓度变异性大,呈现非线性药代动力学过程^[17]。尤其对于CYP2D6慢代谢率较高的我国人群,这种变异性更为显著^[6]。本研究结果显示,88.54%的患者帕罗西汀稳态谷浓度高于AGNP参考浓度范围(20~65 ng/mL),30.00%(267/890)的患者稳态谷浓度高于警戒值(120 ng/mL),提示该参考浓度范围可能不适用于我国患者。

既往研究报道,女性患者的C/D值高于男性患者^[7]。本研究结果同样发现,女性患者的平均稳态谷浓度及C/D值均显著高于男性患者,可能由于女性患者的CYP2D6酶活性较低^[18],使得药物代谢能力较低。这一结论在对不同体重患者的亚组分析中得到侧面印证,由于男性患者的体重普遍高于女性患者,导致表观分布容

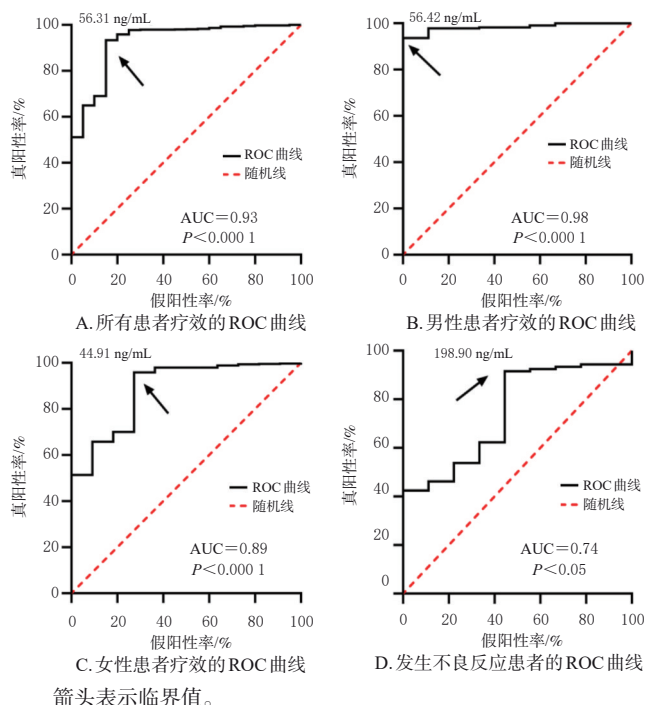


图2 疗效及发生不良反应患者的ROC曲线

积较大,稳态谷浓度随之降低。女性患者有效浓度的临界值(44.91 ng/mL)低于男性患者(56.42 ng/mL),提示女性患者对帕罗西汀较为敏感,在较低稳态谷浓度下即可获得理想的疗效。因此,临床在制订初始给药方案时,应酌情降低女性患者的帕罗西汀剂量,并在TDM下缓慢加量。尽管帕罗西汀疗效的影响因素分析结果未发现性别对疗效有显著影响($P=0.18$),但由于本研究纳入的男性样本量较小(27.87%),可能限制统计效力,后续需扩大男性样本量进一步验证上述结论。

老年患者的基础代谢率较低,加之其激素水平、肝肾功能等的生理变化,导致药物在体内的清除率降低,稳态谷浓度升高^[19]。但本研究不同年龄亚组的分析结果显示,60~80岁与<60岁患者的帕罗西汀稳态谷浓度及C/D值比较无显著性差异,且疗效的影响因素分析结果也未发现年龄对疗效有显著影响($P=0.85$)。因此,临床在制订老年患者用药方案时,考虑患者的代谢能力(如是否存在肝功能不全)比单纯考虑年龄更具临床价值。由于奥卡西平对肝药酶具有诱导作用,利培酮和阿立哌唑与帕罗西汀同属CYP2D6酶的底物、可能具有竞争性抑制作用^[20],劳拉西洋常作为短期对症治疗的增效剂与帕罗西汀联用,故本研究还考察了上述药物联用对帕罗西汀稳态谷浓度及C/D值的影响。结果显示,联用上述药物虽然对帕罗西汀稳态谷浓度及C/D值无明显影响,但对疗效有显著影响($P=0.01$),推荐符合条件的患者可适量联合给药,以使患者获益更多。

本研究结果显示,帕罗西汀稳态谷浓度、C/D值、剂量均与疗效呈正相关,提示可在一定程度上根据剂量推测疗效,但若超过一定阈值,疗效将达平台期,还会使得

不良反应的风险增加,因此不可盲目增加剂量。值得注意的是,帕罗西汀稳态谷浓度的回归系数最高(4.83),提示稳态谷浓度能更好地预测疗效,故推荐进行帕罗西汀TDM以辅助制订治疗方案。

本研究结果显示,帕罗西汀稳态谷浓度及C/D值与肝功能损害、C/D值与尿潴留均有相关性。帕罗西汀稳态谷浓度较高时,可能会超过肝脏对帕罗西汀的代谢能力,引起线粒体损伤或氧化应激,导致稳态谷浓度进一步升高。因此,需进行TDM以及时调整帕罗西汀剂量,降低药物性肝损害的发生风险;对于CYP2D6慢代谢者,需降低首次给药剂量,定期监测肝功能。尽管帕罗西汀的抗胆碱作用较弱,且便秘、尿潴留、视物模糊等抗胆碱能不良反应程度较轻,一般可耐受,但仍建议结合临床症状和C/D值评估患者的不良反应发生风险。

与AGNP指南推荐的参考范围[(20~65)ng/mL]相比,本研究确定的浓度参考范围[(56.31~198.90)ng/mL]有所提高。这可能与评估方法及研究人群特征的差异有关:(1)本研究采用的ROC曲线法综合考虑了临床疗效和不良反应发生率;(2)本研究主要基于我国人群数据,而我国人群的CYP2D6代谢表型分布与西方人群存在显著差异。

综上所述,性别和体重是帕罗西汀稳态谷浓度的影响因素,帕罗西汀稳态谷浓度、C/D值、剂量、联合用药是帕罗西汀疗效的影响因素;总体人群的帕罗西汀稳态谷浓度参考范围为56.31~198.90 ng/mL,男性患者为56.42~198.90 ng/mL,女性患者为44.91~198.90 ng/mL。女性、低体重、肝功能损害患者服用帕罗西汀时应酌情降低剂量。本研究的局限性为:本研究未考察CYP2D6基因多态性对浓度参考范围的影响,可能影响结果对不同代谢表型患者的适用性。未来可进一步探索不同代谢表型患者的帕罗西汀稳态谷浓度参考范围差异。

参考文献

[1] 李凌江,马辛. 中国抑郁障碍防治指南[M]. 2版. 北京:中华医学电子音像出版社,2015:49-50.

[2] MILANESCHI Y, LAMERS F, BERK M, et al. Depression heterogeneity and its biological underpinnings: toward immunometabolic depression[J]. *Biol Psychiatry*, 2020, 88(5):369-380.

[3] HEGERL U, BOTTLENDER R, GALLINAT J, et al. The serotonin syndrome scale: first results on validity[J]. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci*, 1998, 248(2):96-103.

[4] 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.

[5] 武峰,赵秀丽,郭韶洁,等. 帕罗西汀片健康人体生物等效性研究及CYP2D6基因多态性对其药代动力学的影响[J]. *中国临床药理学杂志*, 2022, 38(10):1106-1110.

[6] HIEMKE C, BERGEMANN N, CLEMENT H W, et al. Consensus guidelines for therapeutic drug monitoring in neuropsychopharmacology: update 2017[J]. *Pharmacopsychiatry*, 2018, 51(1/2):9-62.

[7] 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.

[8] 黄善情,肖桃,谢焕山,等. 基于治疗药物监测选择性5-羟色胺再摄取抑制剂超警戒浓度原因分析[J]. *广东药科大学学报*, 2020, 36(6):854-857.

[9] 张燕,崔小花,苏艳丽,等. 奥氮平治疗精神分裂症患者的血药浓度参考范围研究[J]. *中国医院用药评价与分析*, 2023, 23(6):661-664.

[10] 张燕,孙丽莎,李婵,等. 氨磺必利治疗精神分裂症的浓度参考范围和警戒值[J]. *四川精神卫生*, 2022, 35(1):31-36.

[11] 世界卫生组织. 疾病和有关健康问题的国际统计分类: ICD-10[M]. 10版. 北京:人民卫生出版社,2001:F32-F33.

[12] KIM J R, WOO H I, CHUN M R, et al. Exposure-outcome analysis in depressed patients treated with paroxetine using population pharmacokinetics[J]. *Drug Des Devel Ther*, 2015, 9:5247-5254.

[13] 中国医药生物技术协会药物性肝损伤防治技术专业委员会,中华医学会肝病学会分会药物性肝病学组. 中国药物性肝损伤诊治指南:2023年版[J]. *中华肝脏病杂志*, 2023, 31(4):355-384.

[14] 张明园. 精神科评定量表手册[M]. 长沙:湖南科学技术出版社,2003:112-115.

[15] 廖小叶,田梦影,蔡嘉洛,等. 鲜肉苻蓉联合艾斯西酞普兰治疗阳虚体质抑郁障碍临床观察[J]. *山西中医*, 2023, 39(7):29-31.

[16] 任菲菲. 基于治疗药物监测的万古霉素有效性和安全性临床研究[D]. 石家庄:河北医科大学,2023.

[17] BERTELSEN K M, VENKATAKRISHNAN K, VON MOLTKE L L, et al. Apparent mechanism-based inhibition of human CYP2D6 *in vitro* by paroxetine: comparison with fluoxetine and quinidine[J]. *Drug Metab Dispos*, 2003, 31(3):289-293.

[18] 伦杨,段立广,安绯悦,等. 基于治疗药物监测的度洛西汀血药浓度影响因素研究[J]. *中国药房*, 2025, 36(6):727-731.

[19] MANGONI A A, JACKSON S H D. Age-related changes in pharmacokinetics and pharmacodynamics: basic principles and practical applications[J]. *Br J Clin Pharmacol*, 2004, 57(1):6-14.

[20] SPINA E, PERUCCA E. Clinical significance of pharmacokinetic interactions between antiepileptic and psychotropic drugs[J]. *Epilepsia*, 2002, 43(Suppl.2):37-44.

(收稿日期:2025-03-20 修回日期:2025-07-13)

(编辑:陈宏)