碳酸锂在双相障碍患者中个体化给药的研究进展Δ

张晓东[1*]，王琛瑀[2]，宋和勇[1]，武　卓[3#]（1.青海省第五人民医院临床药学科，西宁　810007；2.上海市胸科医院/上海交通大学附属胸科医院药剂科，上海　200030；3.复旦大学附属华山医院药剂科，上海　200040）

中图分类号　R971；R964　　**文献标志码**　A　　**文章编号**　1001-0408（2022）20-2551-05
DOI　10.6039/j.issn.1001-0408.2022.20.23

摘　要　碳酸锂作为一种心境稳定剂，是治疗双相障碍（BD）的一线药物。由于其治疗窗窄、个体差异大，疗效易受患者生理病理状态及药物相互作用的影响，且随着治疗药物监测（TDM）、群体药动学（PPK）及药物基因组学在碳酸锂个体化用药中辅助作用的日益凸显，如何更有效地优化碳酸锂的个体化用药备受关注。本文综述了近年来碳酸锂个体化治疗中TDM、PPK和药物基因组学的相关研究进展。由于受到患者病理生理状态的影响，不同人群的目标血锂浓度范围略有差异，为保证其疗效及安全性，需常规进行TDM。在不同人群中开展的PPK研究表明，用于优化锂盐治疗的相关预测因素包括体质量、瘦体质量、年龄、肾功能等。药物基因组学研究表明，*FKBP*5、*ACP*1、*ADCY*2等基因的单核苷酸多态性与患者的治疗反应差异相关。因此，在常规进行碳酸锂TDM的基础上，结合PPK和药物基因组学进行综合评估对碳酸锂的个体化治疗具有重要指导意义。

关键词　碳酸锂；治疗药物监测；群体药动学；药物基因组学；个体化治疗

Research progress in individualized treatment of lithium carbonate in patients with bipolar disorder

ZHANG Xiaodong[1], WANG Chenyu[2], SONG Heyong[1], WU Zhuo[3] (1. Dept. of Clinical Pharmacy, the Fifth People's Hospital of Qinghai Province, Xining 810007, China; 2. Dept. of Pharmacy, Shanghai Chest Hospital/Chest Hospital Affiliated to Shanghai Jiao Tong University, Shanghai 200030, China; 3. Dept. of Pharmacy, Huashan Hospital Affiliated to Fudan University, Shanghai 200040, China)

ABSTRACT　Lithium carbonate as a mood stabilizer, is the first-line treatment for bipolar disorder (BD). Due to the narrow treatment range and large individual response differences, physiological and pathological states and drug interactions can affect its therapeutic effect; as therapeutic drug monitoring (TDM), population pharmacokinetics (PPK) and pharmacogenomics play an increasingly important role in the individualized use of lithium carbonate, how to optimize the individualized use of lithium carbonate more effectively has attracted much attention. This paper reviewed the latest research progress of TDM, PPK and pharmacogenomics in the individualized treatment of lithium carbonate in recent years. Due to the influence of patients' pathophysiological status, the target blood concentration range of lithium among different populations was slightly different. To ensure its efficacy and safety, routine TDM was required. PPK studies conducted in different populations showed that the relevant predictors used to optimize lithium treatment included body mass, lean body mass, age and renal function, etc. Pharmacogenomics research showed that the single nucleotide polymorphisms of *FKBP*5, *ACP*1, *ADCY*2 and other genes were related to the difference of patients' treatment response. Therefore, on the basis of routine TDM for lithium carbonate, the comprehensive evaluation combined with PPK and pharmacogenomics is of great significance for the individual treatment of lithium carbonate.

KEYWORDS　lithium carbonate; therapeutic drug monitoring; population pharmacokinetics; pharmacogenomics; individualized treatment

碳酸锂作为一种心境稳定剂，对躁狂和抑郁交替发作的双相障碍（bipolar disorder，BD）有很好的治疗和预防复发作用，还有一定的预防自杀作用，是治疗BD的一线药物，也是维持治疗的标准药物[1]。由于锂盐的治疗指数低，治疗剂量与中毒剂量接近，治疗效果和安全性存在明显的个体差异，且疗效受患者生理病理状态及药物相互作用的影响，使得其临床应用受到了限制。调查显示，自2002年以来，锂盐在我国BD患者中的使用率呈下降趋势[2]；美国的一项关于BD患者药物使用情况的调查也显示，1997－2016年，二代抗精神病药物的使用大幅增加，而锂盐和其他心境稳定剂的使用量均有所减少[3]。

不同患者使用相同剂量碳酸锂的血药浓度差异较

Δ **基金项目**　上海市"医苑新星"青年医学人才培养资助计划项目（No.沪卫人事〔2021〕99号）

＊ **第一作者**　主管药师，硕士。研究方向：临床药学。E-mail：1947403135@qq.com

通信作者　副主任药师，博士。研究方向：临床药学。电话：021-52888380。E-mail：zwu14@fudan.edu.cn

大，因此常规进行治疗药物监测（therapeutic drug monitoring，TDM）是很有必要的，此举可有助于将血药浓度控制在靶浓度范围内；运用群体药动学（population pharmacokinetic，PPK）模型考察目标群体的药动学特征，可有助于指导碳酸锂的临床个体化应用；另外，药物基因组学技术可从遗传变异角度预测患者应用碳酸锂的治疗结局及不良反应，也是临床决策的辅助手段之一。本文将从TDM、PPK和药物基因组学3个方面对碳酸锂治疗BD的个体化应用研究进展进行综述，以期为提高该药的合理使用水平提供参考。

1 碳酸锂的药动学

1.1 碳酸锂的药动学特点

碳酸锂口服吸收快且完全，生物利用度为100%，单次服药后0.5 h血药浓度即可达到峰值。锂离子作为一种水溶性的一价阳离子，不会与血浆和组织蛋白结合，可随体液分布于全身，表观分布容积为0.7～1.0 L/kg；其在各组织中的分布情况不一，血浆中的锂浓度是红细胞和脑脊液中的2倍[4]。锂离子在体内不会被代谢，超过95%的锂离子以原型经肾脏排出，80%可由肾小管重吸收，血浆清除率为0.35 mL/（min·kg）[5]。锂离子在年轻健康志愿者中的半衰期约为24 h，在老年患者或肾损伤患者中可能延长至48 h或更长[6]。

1.2 碳酸锂的药动学影响因素

已有研究表明，年龄虽不会影响锂离子的吸收，但随着年龄的增长，患者体内脂肪含量增加、总水分减少，最终可通过影响锂离子在体内的分布而影响血锂浓度[7]。另有研究表明，与没有肾损伤的患者相比，肾病和不同程度肾功能损伤患者的锂离子清除率明显降低，且该指标的降低与肾小球滤过率（glomerular filtration rate，GFR）和有效肾血浆流量降低密切相关[8]。此外，肥胖也是一个重要的影响因素，肥胖患者的脂肪组织比例、瘦体质量、内脏器官质量、GFR均较高[9]，相较于体质量正常的患者，肥胖患者对锂离子的清除率显著升高，而稳态分布容积则显著降低[10]。因此，老年患者和肾功能损伤患者使用碳酸锂需适当减少剂量以维持有效的血锂浓度，而肥胖患者则需要更大的维持剂量。

1.3 药物相互作用

由于锂离子在体内不经过肝药酶系统转化，直接以原型经肾脏排泄，故在大多数情况下，锂离子的药物相互作用与联用药物对患者肾功能和GFR的直接作用有关。目前已明确的与锂离子具有药动学相互作用的药物包括利尿剂、血管紧张素转化酶抑制剂（angiotensin converting enzyme inhibitors，ACEIs）、血管紧张素Ⅱ受体阻滞剂（angiotensin Ⅱ receptor antagonists，ARBs）及非甾体抗炎药（non-steroidal anti-inflflammatory drugs，NSAIDs）。

不同种类的利尿剂对血锂浓度的影响是不同的。研究证实，噻嗪类利尿剂可使稳态血锂浓度增加20%～25%，而髓袢利尿剂和保钾利尿剂对血锂浓度的影响较小，渗透性利尿剂（如甘露醇）可导致血锂浓度大幅下降，茶碱、氨茶碱和咖啡因等甲基黄嘌呤类利尿剂可增加锂离子的清除，从而显著降低血锂浓度[6]。ACEIs和ARBs可降低醛固酮分泌，减少水钠潴留，导致外周血管扩张，这些生理效应将导致近端小管对锂离子重吸收的代偿性增加和血锂浓度的增加[6]。一项针对20例持续使用锂盐治疗的患者的回顾性研究报告称，在开始使用各种ACEIs后，患者的稳态血锂浓度增加了36.1%，预估锂离子清除率降低了25.5%（$P<0.000\ 1$），其中4例患者出现了锂中毒症状[11]。此外，几乎所有的NSAIDs都会增加血锂浓度，同时使用NSAIDs可使锂离子的清除率下降10%～25%[6]。但上述研究大多基于健康志愿者，可以推测，在肾功能、血容量状态改变等情况下，合用NSAIDs时，锂离子清除率所受影响可能会更大。

2 碳酸锂的TDM

在肾功能正常的成人患者中，一般推荐锂盐的起始剂量为300～400 mg/d，可根据患者的反应及耐受情况逐步增加剂量[12]。老年患者及肾功能降低的患者需从较低剂量（如每晚150 mg）开始，并根据耐受性和疗效进行及时调整[1]。对于TDM频次，相关指南普遍推荐初始给药或剂量变化时每周监测1次，维持治疗时每3～6个月测量1次[12]。

2.1 成人患者

锂盐是双相躁狂发作急性期、BD Ⅰ型抑郁发作急性期、BD巩固/维持期患者的一线选择，是BD Ⅱ型抑郁发作急性期患者的二线选择[13]。加拿大心境障碍与焦虑障碍治疗协作组（Canadian Network for Mood and Anxiety Treatments，CANMAT）和国际双相情感障碍协会（International Society for Bipolar Disorders，ISBD）于2018年联合发布的BD治疗指南（以下简称“2018年版CANMAT/ISBD指南”）推荐，急性治疗期患者的血锂浓度为0.8～1.2 mmol/L，维持治疗期患者的血锂浓度为0.6～1.0 mmol/L[1]。ISBD工作组的一项系统性回顾研究建议，在成人BD患者的维持治疗中，为实现最佳疗效，血锂浓度应控制在0.6～0.8 mmol/L；依据患者的反应性及耐受性，该浓度可降低至0.4～0.6 mmol/L，或上调至0.8～1.0 mmol/L[14]。

2.2 老年患者

在所有的BD患者中，60岁及以上人群比例高达25%[15]。2018年版CANMAT/ISBD指南推荐，老年急性期患者血锂浓度应为0.4～0.8 mmol/L[1]。Shulman等[16]采用德尔菲法，征求了来自9个国家的25名专家的意见，最终形成专家共识，认为锂盐仍是老年BD患者维持期单药治疗的首选，推荐60～79岁患者的血锂浓度维持在0.4～0.8 mmol/L，80岁及以上患者的血锂浓度应降低至0.4～0.7 mmol/L。Young等[17]开展了一项随机双盲对照研究，在224例60岁及以上老年BDⅠ型患者中比较了碳酸锂和双丙戊酸钠的有效性及耐受性，治疗3周后反应不充分的患者接受利培酮辅助治疗，所有患者均给药9周，碳酸锂和双丙戊酸钠的目标血清浓度分别为0.80～0.99 mmol/L和80～99 μg/mL。该研究结果表明，两药的有效性和安全性均良好，2组使用利培酮的患者比例均较低（分别为17%和14%）。此外，2组患者治疗3周时的疗效相当，累积缓解[定义为杨氏躁狂量表（Young mania rating scale，YMRS）评分≤9分]率分别为45.5%和43.8%；治疗9周时，碳酸锂组患者的缓解率较双丙戊酸钠组更高，累积缓解率分别为69.6%和63.4%，但组间比较差异无统计学意义（$P>0.05$）。

2.3 儿童和青少年患者

与2018年版CANMAT/ISBD指南推荐内容一致，印度的一部相关临床实践指南亦将锂盐作为儿童及青少年BD患者躁狂发作急性期和维持期的一线用药，以及抑郁发作急性期的二线用药，且推荐将维持期血锂浓度控制在0.6～1.0 mmol/L[18]。ISBD工作组在2019年发布的一项关于BD患者维持期最佳血锂浓度的系统回顾性研究虽未就儿童和青少年患者的最佳血锂浓度达成共识，但专家组的大部分成员均赞同参考成年患者的血锂浓度，即在维持治疗中，将血锂浓度控制在0.6～0.8 mmol/L，并可依据患者的反应性及耐受性，将该浓度下调至0.4～0.6 mmol/L，或上调至0.8～1.0 mmol/L[14]。在一项针对7～17岁BDⅠ型患者的双盲安慰剂对照试验中，初期治疗有反应者被随机分为继续使用锂盐组（给予碳酸锂胶囊）或安慰剂组，用药28周，血锂浓度维持在0.8～1.2 mmol/L，主要结局指标为患者中止治疗（无论何种原因）的相对风险。该研究结果显示，在28周的维持治疗中，患者的耐受性均良好；与安慰剂组患者（14例）相比，继续使用锂盐组患者（17例）中止治疗的相对风险更低[风险比＝0.28，95%置信区间（0.10，0.78），$P=0.015$][19]。

3 碳酸锂的PPK

在目标群体中考察药动学参数的群体特征，并探索影响药动学的因素（如年龄、身高、体质量、性别、生理病理因素、药物相互作用等），可为临床个体化给药方案的制定提供参考。国内外学者对碳酸锂的PPK进行了广泛的研究。

3.1 成人患者

碳酸锂主要经肾脏排泄，多项在BD患者中开展的PPK研究已确定肌酐清除率为影响锂清除的重要协变量[20－21]。此外，患者体型、年龄也与锂离子清除相关。Methaneethorn等[22]在222例泰国BD急性躁狂患者中建立了碳酸锂的非线性混合效应PPK模型，考察了体质量、年龄、肾功能和性别对碳酸锂药动学参数的影响，确定了包含体质量和年龄的最终模型为：$CL/F=1.43\times(体质量/65)^{0.425}\times(年龄/38)^{-0.242}$。该研究结果提示，患者体质量和年龄是影响锂清除的2个重要协变量，在相同体质量下，锂清除率随年龄的增长而降低，这主要与年龄增加导致GFR降低有关；相反，在相同年龄下，锂清除率随体质量的增加而增加，这可能与体质量增加导致血容量和肾血流量增加从而增加锂离子的清除有关。碳酸锂主要经肾脏排出，80%可由肾小管重吸收，而尿液pH可通过影响锂离子的重吸收，进而影响血锂浓度。Yamaguchi等[23]在214例精神疾病患者（含104例BD患者）中基于碳酸锂的肾小管重吸收机制开展了PPK研究，该研究假设锂的药动学符合一室模型，其吸收和消除符合一级动力学特点，结果表明，肾功能和尿液pH可用于预测患者碳酸锂的血药浓度。

3.2 儿童和青少年患者

目前，在儿童和青少年BD患者中开展的PPK研究有限。Findling等[24]以二室模型描述了39例7～17岁BDⅠ型患者（受试者给予碳酸锂胶囊600 mg或900 mg）的药动学参数，预测该人群的锂离子清除率为1.79 L/h，总分布容积为56.4 L；该研究还认为，瘦体质量为锂离子清除的重要协变量，纳入瘦体质量作为协变量后受试者之间的个体变异性从52%降低到42%，而锂离子清除率不随年龄、剂量、性别、肌酐清除率的变化而变化。Landersdorfer等[25]基于61例儿童BDⅠ型患者建立了包含总体质量或瘦体质量的PPK模型，结果表明，相比总体质量，基于瘦体质量的剂量调整能更好地实现药动学目标，当基于瘦体质量调整给药剂量时，预期谷浓度超过1.4 mmol /L的患者比例将大幅下降。此外，研究者采用YMRS和临床总体印象-改善量表[clinical global impressions-improvement scores（CGI-I）]评价了患者用药24周的疗效，建立了药效学模型。该研究结果显示，使YMRS和CGI-I降低50%的平均血药浓度分别为0.711 mmol/L和1.24 mmol/L；同时该研究预测，在该类人群中若给予碳酸锂25 mg/kg（每天2次），75%的患者

的YMRS评分可下降≥50%，而8%的患者的血药浓度可能高于1.4 mmol/L。以上2项研究均未观察到患者肾功能对血药浓度的显著影响，但考虑到锂离子主要由肾脏清除，肾功能的改变会影响锂离子的清除，而上述研究中肾功能影响不显著的部分原因可能是由于参与研究的受试者肾功能均正常，故药动学参数受肌酐清除率的影响未能在模型中体现。

4 碳酸锂的药物基因组学

有报道指出，临床中约30%的患者对锂盐治疗无反应，25%的患者仅呈部分反应，遗传差异是造成这种反应性差异的因素之一[26]。对碳酸锂开展药物基因组学研究可从遗传角度预测患者的治疗结局及不良反应等，可为个体化用药提供依据。

近年来有研究显示，在BD患者中，相比于有BD家族史的患者，有精神分裂症（schizophrenia，SCZ）家族史的患者对锂盐的反应性更差，且患者对SCZ的基因易感性与其对锂盐的反应性呈负相关。人类白细胞抗原、抗原呈递途径、炎症细胞因子（如肿瘤坏死因子、白细胞介素4和γ干扰素等）编码基因的变异均可能与碳酸锂治疗反应的个体差异有关[27]。目前，已有研究确认了与锂盐治疗个体差异相关的遗传位点，由慢性刺激导致的下丘脑-垂体-肾上腺素轴异常与情绪障碍的发生有关。Szczepankiewicz等[28]在93例至少使用了5年碳酸锂的BD患者中，对28个参与下丘脑-垂体-肾上腺素轴调节的基因的单核苷酸多态性进行了分型研究，探索了这些单核苷酸多态性与碳酸锂治疗反应之间的相关性。结果发现，*FKBP*5基因rs1360780、rs7748266、rs9296158位点和*ACP*1基因rs300774位点的多态性与患者对碳酸锂的反应程度相关。Umehara等[29]基于日本BD家族患者的一项研究结果表明，*DOCK*5基因突变与BD的发生密切相关，该基因突变可作为基因标志物用于预测情绪障碍、精神疾病以及自杀倾向等，且携带*DOCK*5突变基因的患者对碳酸锂治疗有反应。一项来自伊朗的研究表明，*ADCY*2基因rs2290910位点的多态性与BD疾病风险、药物治疗效果相关。其中，CT基因型患者罹患BDⅠ型及产生自杀企图的风险最高；CC基因型患者亦有产生自杀想法的风险，且对碳酸锂的反应较差，应选择其他药物治疗；而TT基因型患者对碳酸锂的反应较好，可作为碳酸锂治疗的目标人群[30]。

5 结语

碳酸锂是BD的经典治疗药物，由于受到患者病理生理状态的影响，不同人群的目标血锂浓度范围略有差异，为保证其疗效及安全性，需常规进行TDM。在不同人群中开展PPK研究，可通过建立相关模型来确定用于优化锂盐治疗的相关预测因素，包括体质量、瘦体质量、年龄、肾功能等。此外，药物基因组学研究可从遗传角度提供碳酸锂个体治疗反应差异的依据，如*DOCK5*、*FKBP5*、*ACP*1、*ADCY2*等基因的单核苷酸多态性均与患者的治疗反应差异相关。因此，在常规进行碳酸锂TDM的基础上，结合PPK和药物基因组学进行综合评估对碳酸锂的个体化治疗具有重要指导意义。

参考文献

[1] YATHAM L N，KENNEDY S H，PARIKH S V，et al. Canadian Network for Mood and Anxiety Treatments（CANMAT）and International Society for Bipolar Disorders（ISBD）2018 guidelines for the management of patients with bipolar disorder[J]. Bipolar Disord，2018，20（2）：97-170.

[2] 苏允爱，王宇希，舒良，等.锂盐在中国双相障碍患者中的使用情况：来自2002—2012年的三次药物使用横断面调查[C]//.中华医学会第十三次全国精神医学学术会议论文汇编.[出版者不详]，2015：307.

[3] RHEE T G，OLFSON M，NIERENBERG A A，et al. 20-year trends in the pharmacologic treatment of bipolar disorder by psychiatrists in outpatient care settings[J]. Am J Psychiatry，2020，177（8）：706-715.

[4] WARD M E，MUSA M N，BAILEY L.Clinical pharmacokinetics of lithium[J]. J Clin Pharmacol，1994，34（4）：280-285.

[5] WEN J，SAWMILLER D，WHEELDON B，et al. A review for lithium：pharmacokinetics，drug design，and toxicity[J]. CNS Neurol Disord Drug Targets，2019，18（10）：769-778.

[6] FINLEY P R. Drug interactions with lithium：an update[J]. Clin Pharmacokinet，2016，55（8）：925-941.

[7] SPROULE B A，HARDY B G，SHULMAN K I. Differential pharmacokinetics of lithium in elderly patients[J]. Drugs Aging，2000，16（3）：165-177.

[8] CLERICETTI N，BERETTA-PICCOLI C. Lithium clearance in patients with chronic renaldiseases[J]. Clin Nephrol，1991，36（6）：281-289.

[9] 刘晓璐，陆军，李雪娇，等.肥胖患者体内药代动力学变化及给药方案制定[J].实用药物与临床，2015，18（12）：1508-1512.

[10] REISS R A，HAAS C E，KARKI S D，et al. Lithium pharmacokinetics in the obese[J].Clin Pharmacol Ther，1994，55（4）：392-398.

[11] FINLEY P R，O'BRIEN J G，COLEMAN R W. Lithium and angiotensin-converting enzyme inhibitors：evaluation

of a potential interaction[J]. J Clin Psychopharmacol, 1996,16(1):68-71.

[12] MALHI G S, GESSLER D, OUTHRED T. The use of lithium for the treatment of bipolar disorder: recommendations from clinical practice guidelines[J]. J Affect Disord, 2017,217:266-280.

[13] 汪作为,马燕桃,陈俊,等.中国双相障碍防治指南:基于循证的选择[J].中华精神科杂志,2017,50(2):96-100.

[14] NOLEN W A, LICHT R W, YOUNG A H, et al. What is the optimal serum level for lithium in the maintenance treatment of bipolar disorder? A systematic review and recommendations from the ISBD/IGSLI Task Force on treatment with lithium[J]. Bipolar Disord, 2019, 21(5): 394-409.

[15] SAJATOVIC M, STREJILEVICH S A, GILDENGERS A G, et al. A report on older-age bipolar disorder from the International Society for Bipolar Disorders Task Force[J].Bipolar Disord,2015,17(7):689-704.

[16] SHULMAN K I, ALMEIDA O P, HERRMANN N, et al. Delphi survey of maintenance lithium treatment in older adults with bipolar disorder: an ISBD task force report[J]. Bipolar Disord,2019,21(2):117-123.

[17] YOUNG R C, MULSANT B H, SAJATOVIC M, et al. GERI-BD: a randomized double-blind controlled trial of lithium and divalproex in the treatment of mania in older patients with bipolar disorder[J]. Focus (Am Psychiatr Publ),2019,17(3):314-321.

[18] GAUTAM S, JAIN A, GAUTAM M, et al. Clinical practice guidelines for bipolar affective disorder (BPAD) in children and adolescents[J]. Indian J Psychiatry, 2019, 61 (Suppl 2):294-305.

[19] FINDLING R L, MCNAMARA N K, PAVULURI M, et al. Lithium for the maintenance treatment of bipolar Ⅰ disorder: adouble-blind, placebo-controlled discontinuation study[J]. J Am Acad Child Adolesc Psychiatry, 2019, 58 (2):287-296.e4.

[20] ALQAHTANI S, ALJUMA'AH N, AYDAN N B, et al. Estimation of lithium clearance in patients with bipolar disorder[J]. Int Clin Psychopharmacol, 2020, 35 (3): 157-162.

[21] PÉREZ-CASTELLÓ I, MANGAS-SANJUAN V, GONZÁLEZ-GARCÍA I, et al. Population pharmacokinetic model of lithium and drug compliance assessment[J].Eur Neuropsychopharmacol,2016,26(12):1868-1876.

[22] METHANEETHORN J, SRINGAM S. Factors influencing lithium pharmacokinetics in patients with acute mania: a population pharmacokinetic analysis[J]. Hum Psychopharmacol,2019,34(3):e2697.

[23] YAMAGUCHI D, TSUJI Y, SONODA M, et al. Population pharmacokinetics and exposure-response of lithium carbonate in patients based on tubular reabsorption mechanisms[J]. Eur J Drug Metab Pharmacokinet,2019,44(3): 329-338.

[24] FINDLING R L, LANDERSDORFER C B, KAFANTARIS V, et al. First-dose pharmacokinetics of lithium carbonate in children and adolescents[J]. J Clin Psychopharmacol, 2010,30(4):404-410.

[25] LANDERSDORFER C B, FINDLING R L, FRAZIER J A, et al. Lithium in paediatric patients with bipolar disorder: implications for selection of dosage regimens via-population pharmacokinetics/pharmacodynamics[J]. Clin Pharmacokinet,2017,56(1):77-90.

[26] HOU L, HEILBRONNER U, DEGENHARDT F, et al. Genetic variants associated with response to lithium treatment in bipolar disorder: a genome-wide association study [J]. The Lancet,2016,387(10023):1085-1093.

[27] AMARE T A, SCHUBERT K O, HOU L, et al. Association of polygenic score for schizophrenia and HLA antigen and inflammation genes with response to lithium in bipolar affective disorder: a genome-wide association study [J]. JAMA Psychiatry,2018,75(1):65-74.

[28] SZCZEPANKIEWICZ A, NAROZNA B, RYBAKOWSKI J K, et al. Genes involved in stress response influence lithium efficacy in bipolar patients[J]. Bipolar Disord, 2018,20(8):753-760.

[29] UMEHARA H, NAKAMURA M, NAGAI M, et al. Positional cloning and comprehensive mutation analysis of a Japanese family with lithium-responsive bipolar disorder identifies a novel DOCK5 mutation[J]. J Hum Genet, 2021,66(3):243-249.

[30] AGHABOZORG AFJEH S S, SHAMS J, HAMEDNIA S, et al. Investigation of the impact of an ADCY2 polymorphism as a predictive biomarker in bipolar disorder, suicide tendency and response to lithium carbonate therapy: the first report from Iran[J]. Pharmacogenomics, 2020, 21 (14):1011-1020.

(收稿日期:2022-04-16 修回日期:2022-09-24)

(编辑:孙 冰)