

- a prospective randomized trial of oral versus intraperitoneal treatment with cephadrine[J]. J Antimicrob Chemother, 1985, 16(6):789-797.
- [22] Boyce N W, Wood C, Thomson N M, et al. Intraperitoneal (IP) vancomycin therapy for CAPD peritonitis—a prospective, randomized comparison of intermittent vcontinuous therapy[J]. Am J Kidney Dis, 1988, 12(4):304-306.
- [23] Low C L, Bailie G R, Evans A, et al. Pharmacokinetics of once-daily IP gentamicin in CAPD patients[J]. Perit Dial Int, 1996, 16(4):379-384.
- [24] Low C L, Gopalakrishna K, Lye W C. Pharmacokinetics of once daily intraperitoneal cefazolin in continuous ambulatory peritoneal dialysis patients[J]. J Am Soc Nephrol, 2000, 11(6):1117-1121.
- [25] Manley H J, Bailie G R, Frye R, et al. Pharmacokinetics of intermittent intravenous cefazolin and tobramycin in patients treated with automated peritoneal dialysis[J]. J Am Soc Nephrol, 2000, 11(7):1310-1316.
- [26] Prasad K N, Prasad N, Gupta A, et al. Fungal peritonitis in patients on continuous ambulatory peritoneal dialysis: a single centre Indian experience[J]. J Infect, 2004, 48(1):96-101.
- [27] Wang A Y, Yu A W, Li P K, et al. Factors predicting outcome of fungal peritonitis in peritoneal dialysis: analysis of a 9-year experience of fungal peritonitis in a single center[J]. Am J Kidney Dis, 2000, 36(6): 1183-1192.
- [28] Thodis E, Vas S I, Bargman J M, et al. Nystatin prophylaxis: its inability to prevent fungal peritonitis in patients on continuous ambulatory peritoneal dialysis [J]. Perit Dial Int, 1998, 18(6):583-589.
- [29] Wadhwa N K, Suh H, Cabralda T. Antifungal prophylaxis for secondary fungal peritonitis in peritoneal dialysis patients[J]. Adv Perit Dial, 1996, 12:189-191.
- [30] Williams P F, Moncrieff N, Marriott J. No benefit in using nystatin prophylaxis against fungal peritonitis in peritoneal dialysis patients[J]. Perit Dial Int, 2000, 20(3):352-353.
- [31] Lo W K, Chan C Y, Cheng S W, et al. A prospective randomized control study of oral nystatin prophylaxis for Candida peritonitis complicating continuous ambulatory peritoneal dialysis[J]. Am J Kidney Dis, 1996, 28(4): 549-552.
- [32] Wong P N, Lo K Y, Tong G M, et al. Prevention of fungal peritonitis with nystatin prophylaxis in patients receiving CAPD[J]. Perit Dial Int, 2007, 27(5):531-536.
- [33] Gadallah M F, Tamayo A, Sandborn M, et al. Role of intraperitoneal urokinase in acute peritonitis and prevention of catheter loss in peritoneal dialysis patients[J]. Adv Perit Dial, 2000, 16:233-236.
- [34] Innes A, Burden R P, Finch R G, et al. Treatment of resistant peritonitis in continuous ambulatory peritoneal dialysis with intraperitoneal urokinase: a double-blind clinical trial[J]. Nephrol Dial Transplant, 1994, 9(7):797-799.

## 7 种药物有效血药浓度参考范围的探讨

杨云, 颜耀东, 刘茵, 张学慧

(空军航空医学研究所附属医院, 北京 100089)

**【摘要】**目的: 探讨 7 种药物的有效血药浓度参考范围。方法: 通过咨询已经开展治疗药物监测 (TDM) 医院的工作人员, 查询药品说明书, 出版的书籍及检索相关文献, 分析能够达到药物治疗目的的最低有效浓度和出现中毒反应的最小中毒浓度, 作为临床 TDM 值的参考范围。**结果:** 初步确定了万古霉素、卡马西平、丙戊酸钠、地高辛、环孢素、他克莫司和吗替麦考酚酯 TDM 监测指标及其参考范围。**结论:** 药物 TDM 监测指标参考值可以为临床药师提供参考, 给临床医师个体化用药提供了药物调整剂量的依据, 确保药物疗效。

**【关键词】** 治疗药物监测; 血药浓度; 个体化治疗

**【中图分类号】** R969.3

**【文献标志码】** A

**【文章编号】** 1672-3384(2015)02-0014-05

doi:10.3969/j.issn.1672-3384.2015.02.004

### Discussion on the reference range of effective plasma concentration of seven drugs

YANG Yun, YAN Yao-dong, LIU Yin, ZHANG Xue-hui

(Department of Pharmacy, Affiliated Hospital of Aviation Medicine Research Center of Air Force, Beijing 100089, China)

[收稿日期] 2014-11-21

[作者简介] 杨云, 女, 主管药师, 研究方向: 临床药学, Tel: 13699273069, E-mail: 438357320@qq.com

**【Abstract】 Objective:** To investigate the reference range of effective plasma concentration of seven drugs. **Methods:** via counseling hospital personnel that have already carried out therapeutic drug monitoring (TDM) and searching drug labels, published books and related literatures, the reference ranges of drug plasma concentration in clinical TDM practice are determined by analyzing the minimum effective concentration for therapeutic purpose and minimal toxic concentration for drug safety. **Results:** TDM indexes and reference ranges for Vancomycin, Carbamazepine, Sodium Valproate, Digoxin, Ciclosporin, Tacrolimus, Mycophenolate Mofetil were preliminarily determined. **Conclusion:** TDM index reference value provides information for clinical pharmacist and individual dosage design for clinician to ensure drug efficacy.

**【Keywords】** therapeutic drug monitoring; plasma drug concentration; personalized therapy

治疗药物监测 (therapeutic drug monitoring, TDM) 是临床药学工作的一个重要组成部分, 是进行个体化治疗的手段之一。随着现代分析技术水平的提高, 血药浓度测定日渐成熟。近期本院临床药学室拟增加万古霉素、卡马西平、丙戊酸钠、地高辛、环孢素、他克莫司和吗替麦考酚酯这 7 种药物的 TDM, 在筹措过程中, 发现文献报道及部分医院的有效血药浓度范围不十分明确。经咨询几家已经开展 TDM 的医院, 其中有的医院并未给出有效血药浓度范围, 有的医院给出的血药浓度范围过于宽泛, 无参考价值, 有失监测初衷。故笔者通过查找文献, 分析能够达到药物治疗目的的最低有效浓度和出现中毒反应的最小中毒浓度, 以期作为临床 TDM 值的参考范围。

## 1 7种药物有效血药浓度

### 1.1 万古霉素 (VAN)

Eli Lilly Japan K.K., Seishin Laboratories 生产的注射用盐酸 VAN 说明书中注明: 静滴结束 1~2 h 后血中浓度 (即峰浓度) 为  $25\sim40\mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$ , 最低血药浓度不超过  $10\mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$ 。同时指出, 峰浓度  $60\sim80\mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$  以上, 谷浓度超过  $30\mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$ , 可出现肾、听力损害等副作用。国内已发表文献大多以  $5\sim10\mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$  为推荐治疗谷浓度。2009 年美国有关指南<sup>[1]</sup>推荐, VAN 的谷浓度应达到  $10\sim20\mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$ , 而菌血症、心内膜炎、骨关节炎、脑膜炎以及院内感染的肺炎患者应达到  $15\sim20\mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$ ; 国外有报道<sup>[2]</sup>, VAN 对 MRSA HAP 的临床治疗失败率为 40.0%, 其最低抑菌浓度 (MIC) 增高可能是原因之一。国内有研究<sup>[3]</sup>发现 MRSA 菌株的高 MIC 值患者的 VAN 临床治疗无效率、病原菌未清除率及复发率均高于低 MIC 值患者。因此, 本院采用美国指南推荐的标准作为患者 VAN 谷浓度值的有效参考范围, 这也与 VAN 临床

应用剂量专家组推荐一致; 其峰浓度参考说明书的规定为  $25\sim40\mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$ , 最高不得超过  $60\mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$ 。

### 1.2 卡马西平 (CBZ)

通过查阅不同生产厂家的 CBZ 药品说明书, 发现其有效血药浓度表述不一: 北京太洋药业有限公司和河南天方药业股份有限公司的 CBZ 的说明书中没有明确该药的血药浓度范围; 北京紫竹药业有限公司、赛诺菲 (杭州) 制药有限公司和齐鲁制药有限公司的说明书明确血药浓度范围为“维持血药浓度应在  $4\sim12\mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$ ”; 北京诺华制药有限公司的说明书表述为“在‘治疗范围’的稳态血浆浓度具有极大的个体差异: 据大多数患者在  $4\sim12\mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$  (即  $17\sim50\mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$ )”。多数参考文献<sup>[4]</sup>和《临床用药须知》<sup>[5]</sup>中明确 CBZ 成人有效血药浓度为  $4\sim12\mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$ 。郭桂梅<sup>[6]</sup>研究发现, 采用 Dimension 临床生化系统及 CRBM Flex 试剂盒测定 CBZ 谷浓度, 当 CBZ 血药浓度在  $8\sim10\mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$ , 甚至  $>10\mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$  时其疗效仍较差, 故不应盲目增加 CBZ 的剂量, 即使达到中毒剂量, 其疗效也可能没有变化。我院常备的 CBZ 为北京诺华制药有限公司和齐鲁制药有限公司两个厂家生产的药品, 将其有效血药浓度范围界定在  $4\sim12\mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$ 。李苗霞等<sup>[7]</sup>研究发现, 采用荧光偏振免疫法测定 CBZ 谷浓度值, CBZ 在血药浓度  $<4\mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$  时, 控制癫痫发作的有效率为 46.43%, 因此, TDM 不是制定和调整 CBZ 给药方案的唯一依据, 医师首先一定要结合临床症状来实施个体化的药物治疗。

### 1.3 丙戊酸钠 (VPA)

有研究<sup>[8]</sup>报道, VPA 不同血药浓度范围内都出现了不良反应, 随着血药浓度的增加, 不良反应的发生率有增多的趋势。《临床用药须知》<sup>[5]</sup>将 VPA 有效血药浓度范围界定为  $50\sim100\mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$ 。而赛诺菲 (杭州) 制药有限公司说明书按 VPA 的

适应证提供了不同的有效范围参考值：抗癫痫为  $40\sim 100\mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$ ；抗躁狂为  $50\sim 125\mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$ 。刘立丽等<sup>[9]</sup>研究发现，采用荧光偏振免疫法测定 VPA 谷值，其血药浓度与疗效呈低度相关；在血药浓度低于常规的有效范围 ( $< 50\mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$ ) 时，仍有 45.7% 的患者控制良好。从文献中不能确定其  $< 50\mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$  患者组中介于  $40\sim 50\mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$  的患者比例有多少，故也难以判断其  $< 40\mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$  患者的控制情况。大部分文献中 VPA 抗癫痫的有效范围参考值也界定在  $40\sim 100\mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$ 。曾艳等<sup>[10]</sup>研究发现，采用荧光偏振免疫法测定 VPA 谷值，其血药浓度在  $90\sim 160\mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$  的患者均未出现严重不良反应或肝功能、血常规指标的严重异常。因此，VPA 血清浓度  $> 100\mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$  是否定位为危急值还值得商榷，但应严密监测患者肝功能、血常规。本院最终以赛诺菲（杭州）制药有限公司说明书提供值（表 1）为有效范围参考值。

#### 1.4 地高辛（DIG）

有研究<sup>[11]</sup>表明，DIG 中毒的发生与血药浓度有一定的关联性，可通过监测血药浓度来预防 DIG 中毒的发生。DIG 说明书中对其血药浓度相关提示如下：“地高辛血药浓度为  $> 2.0\sim 2.5\text{ng}\cdot\text{mL}^{-1}$ ，应警惕地高辛药物过量或毒性反应”。2010 年版《临床用药须知》<sup>[5]</sup>中 DIG 的治疗血药浓度为  $0.5\sim 2.0\text{ng}\cdot\text{mL}^{-1}$ 。2010 年版发布后，大部分文献<sup>[12]</sup>依然采用  $0.8\sim 2.0\text{ng}\cdot\text{mL}^{-1}$  为 DIG 的血药浓度参考范围。基于保证临床疗效考虑，本院按  $0.8\sim 2.0\text{ng}\cdot\text{mL}^{-1}$  为 DIG 的血药浓度的参考标准。

#### 1.5 环孢素（CsA）

国内关于 CsA TDM 的文献很多，本院肾移植患者采用以 CsA 为主的三联免疫抑制方案时 CsA 的血药浓度参考对存活 3 年<sup>[13]</sup>、7 年<sup>[14]</sup> 和 10 年<sup>[15]</sup> 以上肾移植患者 CsA TDM 的分析结果。心脏移植患者用药主要参考安贞医院的临床疗效研究<sup>[16]</sup> 结果。早在 1998 年就有关于肝移植术后 CsA 谷浓度适宜范围为  $300\sim 500\text{ng}\cdot\text{mL}^{-1}$ ，不宜超过  $500\text{ng}\cdot\text{mL}^{-1}$ ，否则易出现不良反应的报道。2002 年孙燕燕等<sup>[17]</sup> 报道，应用 CsA 时可使谷浓度于术后早期维持在  $250\sim 350\text{ng}\cdot\text{mL}^{-1}$ ，3 个月后维持在  $200\sim 300\text{ng}\cdot\text{mL}^{-1}$ 。杨勤玲等<sup>[18]</sup> 对 CsA 的峰浓度值进行了监测并提出其参考范围。仅查到骨髓移植患者 CsA 谷浓度<sup>[19]</sup> 的参考范围。王羽等<sup>[20]</sup> 研究发现，造血干细胞移植患者

CsA 的谷浓度在  $150\sim 300\text{ng}\cdot\text{mL}^{-1}$  可获得较好的抗排斥效果，且 ADR 发生率低。白薇等<sup>[21]</sup> 报道，CsA 为目前公认的治疗获得性单纯红细胞再生障碍贫血（PRCA）的首选药，并提出治疗 PRCA 的最低有效血药浓度为  $75\text{ng}\cdot\text{mL}^{-1}$ 。血红蛋白恢复正常或提升  $30\text{g}\cdot\text{L}^{-1}$  后，只需较小的维持治疗量与较低的 CsA 浓度，即最低维持浓度为  $54\sim 61.98\text{ng}\cdot\text{mL}^{-1}$ 。

#### 1.6 他克莫司（FK506）

阿斯泰来制药（中国）有限公司生产的他克莫司胶囊（普乐可复）说明书中指出，他克莫司全血谷浓度维持在  $20\text{ng}\cdot\text{mL}^{-1}$  以下，大多数患者临床状况可控。其说明书对服用 FK506 的肾移植患者推荐参考值如下：术后 1 个月内目标全血谷浓度为  $6\sim 15\text{ng}\cdot\text{mL}^{-1}$ ，第 2~3 个月为  $8\sim 15\text{ng}\cdot\text{mL}^{-1}$ ，第 4~6 个月后为  $5\sim 10\text{ng}\cdot\text{mL}^{-1}$ ，并维持；对服用 FK506 的肝移植患者推荐参考值如下：术后 1 个月内目标全血谷浓度为  $10\sim 15\text{ng}\cdot\text{mL}^{-1}$ ，第 2~3 个月为  $7\sim 11\text{ng}\cdot\text{mL}^{-1}$ ，第 4~6 个月后为  $5\sim 8\text{ng}\cdot\text{mL}^{-1}$ ，并维持。2010 年中华医学会器官移植学分会撰写的《他克莫司在临床肝移植中的应用指南》<sup>[22]</sup> 中推荐的 FK506 目标全血浓度值与上述说明书中参考值一致。中华医学会器官移植学分会撰写的《他克莫司在临床肾移植中的应用指南》<sup>[23]</sup> 中推荐的 FK506 目标全血浓度值较上述说明书更加详细，见表 1。其中仅列出文献提及的普通人群参考范围。

#### 1.7 吗替麦考酚酯（MMF）

MMF 在体内分解为活性代谢产物麦考酚酸（MPA），临床主要监测 MPA 的血药浓度。唐崑等<sup>[24]</sup> 研究报道，肾移植患者临床依据经验用药时，其体内 MPA 谷浓度差异非常大，提示 MPA TDM 的必要性，同时该研究初步推测 MPA 合并 CsA 时的血药浓度参考范围为  $0.139\sim 3.368\mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$ ，合并 FK506 时为  $0.164\sim 13.702\mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$ 。Shaw 等<sup>[25]</sup> 研究报道给予 MMF 1 日 2 次，1 次 1 g，其服药后 12 h 内的 MPA 曲线下面积（AUC）相差 10 倍。Le Meur 等<sup>[26]</sup> 研究表明，每日服用 MMF 2 g，第 7 天患者的平均 MPA AUC 为  $27.7\text{mg}\cdot\text{h}\cdot\text{L}^{-1}$ ，至 3 个月时其值为  $38.5\text{mg}\cdot\text{h}\cdot\text{L}^{-1}$ ，但在 3 个月中，平均 MPA 的谷浓度维持在相同的水平，提示 MPA 的谷浓度值不能完全估计总的 MPA 暴露量，国外报道中多以 MPA AUC 值来考察其个体化疗效。因



表1 7种药物有效血药浓度参考范围

监测指标	适应证	术后监测时间	有效浓度参考范围
万古霉素(VAN) 谷值/ $\mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$	一般感染	-	10~20
	菌血症、心内膜炎、骨关节炎、脑膜炎以及院内感染的肺炎等重症感染	-	15~20
卡马西平(CBZ) 谷值/ $\mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$	癫痫、三叉神经痛等	-	4~12
丙戊酸钠(VPA) 谷值/ $\mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$	癫痫	-	40~100
	狂躁症	-	50~125
地高辛(DIG) / $\mu\text{g}\cdot\text{L}^{-1}$	心功能不全、心室率及室内性心动过速	-	0.8~2.0
环孢素(CsA)谷值 / $\text{ng}\cdot\text{mL}^{-1}$	肾移植	<1月	250~400
		1~3月	200~350
		4~6月	150~300
		7~12月	100~250
		1年以后	80~150
	肝移植	<3月	250~350
		3月以后	200~300
	心脏移植	<1月	200~400
		1月以后	100~300
	骨髓移植	-	100~400
	造血干细胞移植	-	150~300
环孢素(CsA)峰值 / $\text{ng}\cdot\text{mL}^{-1}$	肾移植	<1月	1 200~1 400
		1~3月	1 000~1 200
		4~6月	900~1 100
		7~12月	800~1 000
		1年以后	600~800
	肝移植	<1月	663~1 183
		1~2月	771~1 278
		2~3月	763~1 299
		3~6月	419~904
		6~12月	486~863
	心脏移植	1年以后	373~432
		<1月	800~1 000
		1月以后	700~900
	肾移植	<1月	6~15
		1~3月	8~15
		4~6月	7~12
		7~12月	5~10
		1年以后	7~9
	肝移植	<1月	10~15
		1~3月	7~11
		3月以后	5~8
麦考酚酸(MPA) 的谷值/ $\mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$	器官移植	合并CsA	应>1.3
		合并FK506	应>1.9
麦考酚酸(MPA) 的AUC <sub>0-12</sub> / $\text{mg}\cdot\text{h}\cdot\text{L}^{-1}$		-	30~60

此,不能单纯的以MPA的谷浓度值来界定MMF的有效范围,建议增加测定其峰浓度。有报道<sup>[27]</sup>提出了MPA AUC的治疗窗为30~60  $\text{mg}\cdot\text{h}\cdot\text{L}^{-1}$ ,基于几个PK研究,能确保80%的患者AUC高于30  $\text{mg}\cdot\text{h}\cdot\text{L}^{-1}$ 时的MPA谷浓度值为至少1.3  $\mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$ (合并CsA)或1.9  $\mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$ (合并FK506)。后来的临床试验研究<sup>[28]</sup>进一步确认了MPA AUC的最低值应为30  $\text{mg}\cdot\text{h}\cdot\text{L}^{-1}$ 。文献[29]报道MPA浓度低于1~2  $\mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$ 时发生急性排异反应可能性大,浓度高于3~4  $\mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$ 时出现不良反应的可能性大。故此,临床应以MPA的AUC值为个体化给药标准,建议参考范围为30~60  $\text{mg}\cdot\text{h}\cdot\text{L}^{-1}$ ;若监测AUC值可行性不大,则建议监测MPA的血药浓度,参考其相关文献,建议与CsA合用时,其值应>1.3  $\mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$ ,与FK506合用时应>1.9  $\mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$ 。

## 1.8 7种药物血药浓度范围总结

笔者通过查找文献及咨询,将几种药物的有效血药浓度范围进行总结,见表1,以供临床药师及医师参考。

## 2 讨论

影响药物TDM的因素很多,如个体差异、药物剂型、给药途径、生物利用度、采血时间、检测方法、疾病状态、食物与药物相互作用、患者的依从性等。有报道<sup>[30]</sup>不同的EDTA-K<sub>2</sub>抗凝真空采血管可能会对CsA的检测结果产生重要影响。因此,在临床中应制定规范的操作流程,采用一致的检测方法和条件,行业协会或卫计委应定期组织各医院TDM实验室进行室间质量评定,从各个环节保证TDM的准确性和可比性,以利于通过今后工作中积累的病例数据来推测适于我国患者的药物有效浓度范围。今后应对表1中数据进行适当调整,并不断规范合理用药,提高患者的依从性。比如,对于VAN给药方法,建议医师对重症感染患者采用首剂负荷剂量,美国指南推荐的首剂负荷剂量为25~30  $\text{mg}\cdot\text{kg}^{-1}$ ,以迅速达到理想谷浓度,提高治疗效果。此外,虽然调整药物血药浓度在治疗窗内是重要的,但是临床的情况很复杂,医师应将患者实际情况、药物使用情况与血药浓度监测结果结合起来分析调整给药方案。

### 3 小结

TDM是体内药物代谢水平最直观的监测指标,是医院药学发展的必然趋势,也是开展以患者为中心的临床药学服务手段之一。随着经济水平的提高,TDM费用纳入国家医保报销范围,相信会有更多的患者愿意配合医师监测服用药物的血药浓度,进一步提高其临床治疗效果并减少不良反应。

#### 【参考文献】

- [1] Rybak M, Lomaestro B, Rotschafer J C, et al. Therapeutic monitoring of vancomycin in adult patients: a consensus review of the American Society of Health-System Pharmacists, the Infectious Diseases Society of America, and the Society of Infectious Diseases Pharmacists[J]. Am J Health Syst Pharm, 2009, 66(1):82-98.
- [2] Haque N Z, Zuniga L C, Peyrani P, et al. Relationship of vancomycin minimum inhibitory concentration to mortality in patients with methicillin-resistant Staphylococcus aureus hospital-acquired, ventilator-associated, or health-care-associated pneumonia[J]. Chest, 2010, 138(6):1356-1362.
- [3] 王晓丽, 刘嘉琳, 孙景勇, 等. 万古霉素对医院获得性肺炎中甲氧西林耐药金葡菌的最低抑菌浓度及其与预后的关系[J]. 中国感染与化疗杂志, 2013, 13(5): 388-392.
- [4] 江颖, 梁健健. 216例抗癫痫药物血药浓度监测结果分析[J]. 广东药学院学报, 2013, 29(3): 302-304.
- [5] 国家药典委员会. 中华人民共和国药典临床用药须知·化学药和生物制品卷[M]. 中国医药科技出版社, 2010:32, 39, 205.
- [6] 郭桂梅, 任金岩, 郭颖杰. 抗癫痫药卡马西平疗效与血药浓度的相关性研究[J]. 中风与神经疾病杂志, 2011, 28(4):336-337.
- [7] 李苗霞, 汪铁山, 陈莉婧, 等. 2种抗癫痫药血药浓度监测 1490例次结果分析[J]. 中南药学, 2011, 9(5):386-389.
- [8] 班立丽, 唐晓霞. 丙戊酸钠血药浓度与抗癫痫疗效及不良反应关系研究[J]. 中国医院用药评价与分析, 2013, 13(12):1086-1089.
- [9] 刘立丽, 曾艳. 丙戊酸钠血药浓度临床分析[J]. 实用药物与临床, 2013, 16(5):429-432.
- [10] 曾艳, 刘立丽, 闫素英. 丙戊酸钠血清浓度接近或超过治疗浓度范围上限患者的肝功能、血常规结果分析[J]. 中国药物应用与监测, 2013, 10(2):66-70.
- [11] 毛小琴, 贾雄飞, 张渊. 地高辛血药浓度监测与疗效及中毒情况分析[J]. 现代预防医学, 2013, 40(20):3813-3814.
- [12] 肖碧蓉. 50例地高辛血药浓度监测及影响因素分析[J]. 中国药业, 2013, 22(7):14-15.
- [13] 冷萍, 曹玉, 赵振寰, 等. 存活3年以上肾移植患者环孢素血药浓度监测结果的临床分析[J]. 中国药理学杂志, 2013, 48(2):148-151.
- [14] 邹素兰, 蒋艳, 钱春艳, 等. 存活7年以上肾移植患者环孢素A血药浓度监测资料分析[J]. 中国药房, 2010, 21(18):1661-1663.
- [15] 邹素兰, 蒋艳, 陈荣, 等. 存活10年以上肾移植患者环孢素血药浓度监测的临床分析[J]. 中国医院药学杂志, 2013, 33(11):907-909.
- [16] 魏国义, 石秀锦, 白玉国, 等. 心脏移植术后环孢素A血药浓度监测与临床疗效关系的研究[J]. 中国药理学杂志, 2012, 47(18):1503-1508.
- [17] 孙燕燕, 张磊, 徐林珍. 肝移植术后使用环孢素A的临床护理[J]. 浙江临床医学, 2002, 4(9):707-708.
- [18] 杨勤玲, 程亚丽, 马锋, 等. 肝移植患者环孢素A血药浓度峰值监测[J]. 中国组织工程研究与临床康复, 2009, 13(18):3459-3462.
- [19] 贾暖, 孙成春, 董玉波. 骨髓移植患者术后环孢素血药浓度监测[J]. 中国医院用药评价与分析, 2012, 12(5):436-437.
- [20] 王羽, 裴云萍, 方芸. 造血干细胞移植中环孢素血药浓度与其不良反应的相关性研究[J]. 药学服务与研究, 2008, 8(1):21-23.
- [21] 白薇, 刘锋, 李柳, 等. 环孢素A治疗单纯红细胞再生障碍性贫血血药浓度与疗效关系探讨[J]. 临床血液学杂志, 2011, 24(9):553-554.
- [22] 中华医学会器官移植学分会. 他克莫司在临床肝移植中的应用指南[J]. 中华器官移植杂志, 2010, 31(11):696-698.
- [23] 中华医学会器官移植学分会肾移植学组. 他克莫司在临床肾移植中的应用指南[J]. 中华器官移植杂志, 2010, 31(9):565-566.
- [24] 唐崑, 张相林, 李朋梅, 等. 肾移植抗排斥治疗中吗替麦考酚酸的治疗药物监测[J]. 中国药理学杂志, 2010, 45(9):690-694.
- [25] Shaw L M, Korecka M, Venkataramanan R, et al. Mycophenolic acid pharmacodynamics and pharmacokinetics provide a basis for rational monitoring strategies[J]. Am J Transplant, 2003, 3(5):534-542.
- [26] Le Meur Y, Büchler M, Thierry A, et al. Individualized mycophenolate mofetil dosing based on drug exposure significantly improves patient outcomes after renal transplantation[J]. Am J Transplant, 2007, 7(11):2496-2503.
- [27] van Gelder T, Le Meur Y, Shaw L M, et al. Therapeutic drug monitoring of mycophenolate mofetil in transplantation[J]. Ther Drug Monit, 2006, 28(2):145-154.
- [28] Le Meur Y, Borrows R, Pescovitz M D, et al. Therapeutic drug monitoring of mycophenolates in kidney transplantation: report of The Transplantation Society consensus meeting[J]. Transplant Rev (Orlando), 2011, 25(2):58-64.
- [29] Cantarovich M, Brown N W, Ensom M H, et al. Mycophenolate monitoring in liver, thoracic, pancreas, and small bowel transplantation: a consensus report[J]. Transplant Rev (Orlando), 2011, 25(2):65-77.
- [30] 熊继红, 张秀明, 卢建强. 不同采血管对环孢霉素A和普乐可复血药浓度测定的影响[J]. 国际检验医学杂志, 2012, 33(17):2127-2129.