

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[△]

谯 明^{1,2*},朱 穗^{1,2},靳 路³,杨建华^{1,2#}(1. 新疆医科大学第一附属医院药学部,乌鲁木齐 830011; 2. 新疆药物临床研究重点实验室,乌鲁木齐 830011; 3. 新疆医科大学第一附属医院心理医学中心,乌鲁木齐 830011)

中图分类号 R971+.4 文献标志码 A 文章编号 1672-2124(2024)06-0672-05

DOI 10.14009/j.issn.1672-2124.2024.06.007



摘要 目的:探讨抑郁症患者口服度洛西汀后血药浓度/剂量比(C/D)的影响因素,为临床实施个体化用药提供参考。方法:回顾性收集2020—2022年我院服用度洛西汀的住院患者血药浓度监测数据样本264份,分析性别、年龄、民族、体重指数(BMI)、合并疾病、联合用药、药品厂家和吸烟对度洛西汀C/D值的影响。结果:度洛西汀平均日剂量为(54.55 ± 13.10)mg/d,平均稳态血药浓度为(69.14 ± 22.87)ng/mL,平均C/D值为(1.44 ± 0.62)ng·d/(mL·mg)。女性患者的度洛西汀C/D值明显高于男性($P<0.05$);回族患者的度洛西汀C/D值明显高于哈萨克族($P<0.01$);正常组(BMI为 $18.5\sim24.0$)和超重组(BMI为 $24.0\sim28.0$)患者的度洛西汀C/D值高于肥胖组(BMI ≥28.0)($P<0.05$);联合奥氮平和联合曲唑酮患者的度洛西汀C/D值高于联合喹硫平患者($P<0.05$);合并高血压患者的度洛西汀C/D值高于无合并疾病患者($P<0.05$),上述差异均有统计学意义。药品厂家与度洛西汀C/D值无相关性($P>0.05$);年龄、吸烟与度洛西汀C/D值的相关性仍需进一步扩大样本量验证。结论:度洛西汀具有较大的个体间药动学差异,性别、民族、BMI、合并疾病及联合用药均可引起度洛西汀的血药浓度波动。因此,临床医师或药师应结合患者血药浓度和临床疗效,及时调整、优化个体给药方案。

关键词 度洛西汀; 血药浓度/剂量比; 影响因素; 抑郁症

Influencing Factors of Duloxetine on Blood Concentration/Dose Ratio in Patients with Depression[△]

QIAO Ming^{1,2}, ZHU Yi^{1,2}, JIN Lu³, YANG Jianhua^{1,2}(1. Dept. of Pharmacy, the First Affiliated Hospital of Xinjiang Medical University, Urumqi 830011, China; 2. Xinjiang Key Laboratory of Clinical Drug Research, Urumqi 830011, China; 3. Psychological Medicine Center, the First Affiliated Hospital of Xinjiang Medical University, Urumqi 830011, China)

ABSTRACT OBJECTIVE: To probe into the influencing factors of blood concentration/dose ratio (C/D) after oral administration of duloxetine in patients with depression, so as to provide reference for clinical implementation of individualized medication. METHODS: A total of 264 samples of blood concentration monitoring data of inpatients receiving duloxetine in our hospital from 2020 to 2022 were retrospectively collected, the effects of gender, age, nationality, body mass index (BMI), complicating disease, drug combination, drug manufacturer and smoking on C/D value of duloxetine were analyzed. RESULTS: The mean daily dose of duloxetine was (54.55 ± 13.10) mg/d, the mean steady-state blood concentration was (69.14 ± 22.87) ng/mL, and the mean C/D value was (1.44 ± 0.62) ng·d/(mL·mg). The C/D value of duloxetine in female patients was significantly higher than that in male patients ($P<0.05$); the C/D value of duloxetine in patients of Hui nationality was significantly higher than those of Kazak nationality ($P<0.01$); the C/D value of duloxetine in normal group (BMI from 18.5 to <24.0) and overweight group (BMI from 24.0 to <28.0) were higher than that in obese group (BMI ≥28.0) ($P<0.05$); the C/D value of duloxetine in patients received drug combination of olanzapine and trazodone were higher than that of quetiapine ($P<0.05$); the C/D value of duloxetine in patients complicated with hypertension was higher than that with no complicating disease ($P<0.05$), the differences were statistically significant. There was no correlation between drug manufacturers and the C/D value of duloxetine ($P>0.05$), the correlation between age and smoking and the C/D value of duloxetine still needed to be verified by further expanding sample size. CONCLUSIONS: Duloxetine has large

* 基金项目:新疆维吾尔自治区自然科学基金资助项目(No. 2022D01C749)

* 副主任药师,博士。研究方向:临床药学。E-mail:1532527694@qq.com

通信作者:教授,博士。研究方向:临床药学。E-mail:yjh_yfy@163.com

inter-individual pharmacokinetic differences, the gender, nationality, BMI, complicating disease and drug combination can cause fluctuations in blood concentration of duloxetine, therefore, clinicians or pharmacists should adjust and optimize the individual dosing regimen in combination with patient's blood concentration and clinical efficacy in time.

KEYWORDS Duloxetine; Blood concentration/dose ratio; Influencing factors; Depression

抑郁症是临幊上常见的精神类慢性病,临幊表现为睡眠问题、疲倦、厌食、疼痛和不适等身体症状,以及焦虑、内疚和情绪低落等心理症状,严重者可悲观厌世,产生自杀行为^[1]。目前,全球范围内抑郁症的患病率约为5%,我国抑郁症患病率约为3.4%,并呈逐年升高趋势^[2]。2021年全球疾病负担研究结果显示,抑郁症已成为全球每个国家伤残调整生命年十大病因中最主要的病因^[3]。抑郁症患病率高、疾病负担重,但其治疗率低,在许多国家中仅<10%的患者接受了有效治疗^[4]。由于抑郁症的病因和病理机制尚未完全阐明,且抑郁症发病的危险因素涉及生物、心理和社会多方面,目前临床抗抑郁的方法包括药物治疗、心理治疗(如认知行为干预、森田疗法)和物理治疗(如电休克、经颅磁治疗)等^[5]。近年来,抗抑郁药的对症治疗已被充分证实可明显改善抑郁症状,成为抑郁症患者治疗的首选手段。度洛西汀为临幊常用的选择性5-羟色胺和去甲肾上腺素再摄取抑制剂(SNRI)类抗抑郁药,其适应证包括各种类型的抑郁症、强迫性神经症、伴有或不伴有广场恐怖的惊恐障碍、社交恐怖症和社交焦虑症^[6]。度洛西汀在抑郁障碍的治疗中为A级推荐药物,在临幊上的应用也较为广泛。由于度洛西汀在体内主要经CYP1A2和CYP2D6代谢,其血药浓度在患者人群中存在一定的个体差异,在临床实践中有必要进行个体化用药^[7-8]。本研究回顾性收集2020—2022年我院进行度洛西汀血药浓度监测的住院患者资料,探讨度洛西汀血药浓度/剂量比(C/D)的影响因素,为度洛西汀的个体化用药提供参考。

1 资料与方法

1.1 资料来源

通过我院电子病历系统,收集2020—2022年使用度洛西汀的住院患者病历资料,整理患者的血药浓度、日剂量、性别、年龄、民族、体重指数(BMI)、合并疾病、联合用药、药品厂家和吸烟等基本信息。(1)纳入标准:①须为住院患者,以确保用药依从性和正确的服药时间;②口服固定剂量度洛西汀,以确保血药浓度达到稳态[度洛西汀半衰期为12 h(8~17 h),血药浓度经5个半衰期(约3 d)可达稳态]。(2)排除标准:①所监测的度洛西汀血药浓度非稳态谷浓度者;②测定值为零或血药浓度结果超出定量范围者;③患者基本信息不全。对于同一患者住院期间进行多次治疗药物监测的情况,考虑选用血药浓度趋于稳定的结果,故用其最后1次血药浓度结果。

1.2 方法

1.2.1 药品与仪器:盐酸度洛西汀肠溶胶囊(美国Eli Lilly公司,国药准字H20150287,规格:60 mg);盐酸度洛西汀肠溶胶囊(广东东阳光药业有限公司,国药准字H20203727,规格:20 mg)。检测仪器为LC-20 AD液相色谱仪(日本岛津公司)。

1.2.2 血药浓度监测方法:患者需连续服用度洛西汀至少达到5个半衰期,于清晨服药前采集静脉血3~5 mL,离心取血清400 μL,经蛋白沉淀法处理后,采用本实验室建立的高效液相色谱法检测度洛西汀血药浓度。我院采用神经精神药理学与药物精神病学协会的治疗药物监测共识指南(2017版)推荐浓度范围30~120 ng/mL作为度洛西汀的血药浓度参考范围^[9]。

1.3 统计学方法

查阅入组患者的病历、医嘱,计算C/D值。运用SPSS 21.0软件分析数据,用t检验和单因素方差分析考察是否存在组间差异,若不符合正态分布则采用非参数检验。分别考察性别、年龄、民族、BMI、合并疾病、联合用药、药品厂家和是否吸烟对度洛西汀C/D值的影响。数据结果以 $\bar{x}\pm s$ 表示, $P<0.05$ 为差异有统计学意义, $P<0.01$ 为差异有显著性统计学意义。

2 结果

2.1 一般资料

共收集到586例使用度洛西汀的住院患者病历资料,按血药浓度范围分为三组,其中221例患者度洛西汀血药浓度低于参考范围(<30 ng/mL),264例在参考范围(30~120 ng/mL)内,101例高于参考范围(>120 ng/mL),见表1。其中符合纳入标准的患者264例,包括男性63例,女性201例;年龄14~80岁,平均(49.24 ± 11.49)岁;度洛西汀平均日剂量为(54.55 ± 13.10)mg/d,平均稳态血药浓度为(69.14 ± 22.87)ng/mL,平均C/D值为(1.44 ± 0.62)ng·d/(mL·mg)。

表1 患者度洛西汀血药浓度分布情况

血药浓度/(ng/mL)	病例数	构成比/%	日剂量/($\bar{x}\pm s$, mg/d)	血药浓度/($\bar{x}\pm s$, ng/mL)	C/D值/[$\bar{x}\pm s$, ng·d/(mL·mg)]
<30	221	37.71	29.05±9.91	16.15±7.38	0.59±0.27
30~120	264	45.05	49.08±10.68	66.62±21.23	1.47±0.60
>120	101	17.24	59.41±6.91	188.85±51.27	3.42±0.55
合计	586	100.00	47.12±19.31	46.01±0.34	1.60±1.18

2.2 性别对度洛西汀C/D值的影响

本研究纳入的264例患者中,女性患者的度洛西汀C/D值高于男性,差异有统计学意义($P<0.05$),见表2。

2.3 年龄对度洛西汀C/D值的影响

按照年龄,将患者分为未成年组(<18岁)9例、成年组(18~65岁)216例和老年组(>65岁)39例。未成年组、成年组与老年组患者的度洛西汀平均日剂量、稳态血药浓度和C/D值比较,差异均无统计学意义($P>0.05$),见表2。

2.4 民族对度洛西汀C/D值的影响

本研究入组的患者共来自7个民族,分别为汉族、维吾尔族、哈萨克族、回族、柯尔克孜族、锡伯族和蒙古族。回族患者的度洛西汀C/D值明显高于哈萨克族,差异有显著性统计学

表 2 性别、年龄、民族、BMI、联合用药、药物厂家、合并疾病及吸烟对度洛西汀 C/D 值的影响

影响因素	组别	病例数	日剂量/($\bar{x}\pm s$, mg/d)	血药浓度/($\bar{x}\pm s$, ng/mL)	C/D 值/[$\bar{x}\pm s$, ng·d/(mL·mg)]
性别	男性	63	57.64±11.33	63.39±18.83	1.24±0.48
年龄/岁	女性	201	53.63±13.38	70.94±24.21	1.50±0.66 ^a
	<18	9	55.56±6.91	70.72±22.81	1.31±0.45
	18~65	216	55.37±13.52	67.22±21.45	1.39±0.60
民族	>65	39	49.74±11.57	79.41±32.21	1.69±0.81
	汉族	134	54.18±11.94	70.81±24.35	1.44±0.61
	维吾尔族	77	54.81±14.88	69.63±23.21	1.43±0.59
	哈萨克族	33	55.15±13.74	60.53±15.61	1.35±0.67 ^b
	回族	9	35.56±10.37	76.68±17.68	2.59±1.28 ^b
	柯尔克孜族	3	53.33±8.89	71.65±29.34	1.33±0.40
	锡伯族	3	53.33±8.89	80.59±13.72	1.51±0.07
BMI/(kg/m ²)	蒙古族	5	64.00±22.40	51.71±17.84	1.00±0.47
	<18.5(低体重)	12	50.00±10.00	58.70±20.98	1.22±0.44
	18.5~<24.0(正常)	101	56.04±13.26	71.53±24.65	1.43±0.60 ^c
	24.0~<28.0(超重)	98	54.29±12.48	67.54±22.04	1.42±0.63 ^d
	≥28.0(肥胖)	53	62.26±6.54	69.90±20.87	1.15±0.35 ^{cd}
联合用药	无	5	64.00±22.40	58.55±21.00	0.97±0.30
	联合喹硫平	91	57.05±9.75	64.08±21.09	1.22±0.46 ^{ef}
	联合奥氮平	105	51.81±12.32	72.00±24.30	1.51±0.62 ^e
	联合米氮平	7	57.14±4.90	76.80±16.06	1.38±0.35
	联合艾司西酞普兰	7	56.67±5.56	79.50±5.59	1.45±0.28
	联合氟伏沙明	8	54.40±20.22	79.52±21.32	1.96±1.09 ^f
	联合曲唑酮	30	45.00±11.25	71.17±31.37	1.63±0.62
合并疾病	联合阿普唑仑	5	64.00±22.40	61.31±24.78	1.08±0.36
	联合恩诺思	6	60.00±26.67	67.99±19.72	1.96±1.53
	无	154	57.14±12.39	64.55±20.56	1.28±0.54 ^g
	高血压	72	52.39±13.64	70.62±21.43	1.52±0.62 ^g
	糖尿病	9	53.33±20.74	69.68±18.01	1.89±1.19
药品厂家	甲状腺功能减退症	7	54.29±8.16	82.59±20.69	1.59±0.51
	冠心病	16	50.00±11.25	51.61±92.27	1.90±1.11
	支气管哮喘	3	46.67±17.78	64.42±15.04	1.99±1.42
吸烟	腔隙性脑梗死	3	53.33±8.89	75.89±28.44	1.43±0.40
	美国 Eli Lilly 公司	148	65.68±10.28	70.62±22.94	1.13±0.41
	广东东阳光药业有限公司	116	62.58±17.71	67.25±22.74	1.22±0.54
吸烟	是	23	61.74±15.20	68.99±15.27	1.31±0.47
	否	241	53.86±12.92	69.15±23.60	1.45±0.64

注:女性组与男性组比较,^aP=0.037<0.05;回族组与哈萨克族组比较,^bP=0.009<0.01;肥胖组与正常组比较,^cP=0.018<0.05;肥胖组与超重组比较,^dP=0.016<0.05;度洛西汀+奥氮平组与度洛西汀+喹硫平组比较,^eP=0.018<0.05;度洛西汀+氟伏沙明组与度洛西汀+喹硫平组比较,^fP=0.021<0.05;合并高血压组与无合并疾病组比较,^gP=0.049<0.05。

意义($P < 0.01$);其他民族间的差异均无统计学意义($P > 0.05$),见表 2。

2.5 BMI 对度洛西汀 C/D 值的影响

根据《中国居民肥胖防治专家共识》的 BMI 标准^[10],将入组患者分为低体重组(BMI<18.5 kg/m²)、正常组(BMI 为 18.5~<24.0 kg/m²)、超重组(BMI 为 24.0~<28.0 kg/m²)及肥胖组(BMI≥28.0 kg/m²)。正常组和超重组患者的度洛西汀 C/D 值高于肥胖组,差异均有统计学意义($P < 0.05$),见表 2。

2.6 联合用药对度洛西汀 C/D 值的影响

联合用药组(度洛西汀联合其他药物)与无联合用药组(单独使用度洛西汀)患者的度洛西汀 C/D 值比较,差异无统计学意义($P > 0.05$)。度洛西汀+奥氮平组、度洛西汀+曲唑酮组患者的度洛西汀 C/D 值高于度洛西汀+喹硫平组,差异有统计学意义($P < 0.05$),见表 2。

2.7 合并疾病对度洛西汀 C/D 值的影响

本研究中,患者主要合并疾病为高血压、糖尿病、甲状腺功能减退症、冠心病、支气管哮喘、腔隙性脑梗死,另外无合并疾病者 154 例。合并高血压组患者的度洛西汀 C/D 值高于无合并疾病组,差异有统计学意义($P < 0.05$);合并其他疾病组与无合并疾病组患者组间的差异无统计学意义($P > 0.05$),见表 2。

2.8 药品厂家对度洛西汀 C/D 值的影响

本研究入组的患者分别服用度洛西汀原研药(美国 Eli Lilly 公司)和国产仿制药(广东东阳光药业有限公司)。不同药品厂家组患者的度洛西汀 C/D 值比较,差异无统计学意义($P > 0.05$),见表 2。

2.9 吸烟对度洛西汀 C/D 值的影响

吸烟组与不吸烟组患者的度洛西汀 C/D 值比较,差异无统计学意义($P > 0.05$),见表 2。

3 讨论

度洛西汀作为第 2 代 SNRI,可抑制去甲肾上腺素(NE)和 5-羟色胺(5-HT)的再摄取,且在 5-HT 和 NE 的平衡上,度洛西汀对 5-HT 有强于 NE 10 倍的选择性,这一比例使度洛西汀较其他 SNRI(如文拉法辛、米氮平)在治疗抑郁症核心和躯体问题上的优势明显且耐受性更高,被相关指南和专家共识一致推荐为治疗抑郁症的一线用药^[1,5]。但是,由于度洛西汀的治疗窗较窄,易引起恶心、腹泻、疲乏嗜睡和多汗,严重时甚至出现肝脏中毒、5-羟色胺综合征、出血风险增加和停药综合征等不良反应^[11-12]。因此,本研究通过对患者性别、年龄、民族、BMI、合并疾病、联合用药、药品厂家、吸烟以及度洛西汀血药浓度进行统计学分析,旨在进一步促进度洛西汀在临床上的

合理使用。

给药剂量对血药浓度的影响显著,本研究采用了剂量校正后浓度,可消除剂量的影响。统计分析结果显示,性别、民族、BMI、合并疾病及联合用药均可影响度洛西汀的血药浓度,其中女性患者的度洛西汀 C/D 值高于男性,差异有统计学意义 ($P<0.05$),与多项研究结果一致。梁海等^[13]报道,女性患者的文拉法辛-去甲文拉法辛 C/D 值较男性患者高 30%。钟璐莲等^[14]也指出,大多数抗抑郁药的吸收、分布、代谢和排泄存在一定程度的性别差异,女性患者相较于男性代谢酶 CYP2C19 活性较低,因此服用抗抑郁药后的血药浓度明显高于男性患者。性别引起的度洛西汀血药浓度波动的差异,可能与女性患者体表面积小、肝脏血流量少以及 CYP1A2、CYP2D 酶在女性患者中清除率较低等因素有关。

一般认为,随着老年人生理状态的变化,药物在体内的消除过程可能减慢,导致血药浓度升高。本研究中,各年龄组患者度洛西汀 C/D 值的差异无统计学意义 ($P>0.05$),可能是由于未成年组和老年组病例数较少,该结果仍需增加病例数进一步探讨。未成年人和老年人特殊的生理机能可较大程度地影响药动学,容易造成药物蓄积,因此,临床在选用药物时,宜从小剂量开始,定期监测血药浓度,根据治疗药物监测结果及时调整用药。

本研究分析了不同民族患者的度洛西汀 C/D 值,发现回族患者的度洛西汀 C/D 值明显高于哈萨克族,差异有统计学意义 ($P<0.01$);其他民族组间的差异无统计学意义 ($P>0.05$)。可能由于回族与哈萨克族患者的 CYP1A2 基因型不同,回族携带 CYP1A2 慢代谢型基因,而哈萨克族携带 CYP1A2 快代谢型基因,从而导致回族患者体内度洛西汀血药浓度高于哈萨克族患者。

联合用药方面,联合抗精神病药、抗抑郁药及镇静催眠药患者的度洛西汀 C/D 值与无联合用药患者间的差异无统计学意义 ($P>0.05$),但个别联合用药组间的差异有统计学意义 ($P<0.05$)。度洛西汀主要通过 CYP1A2 代谢,与经 CYP1A2 代谢的药物如奥氮平联合应用,可能会产生相互竞争抑制而引起血药浓度升高;氟伏沙明为 CYP1A2 酶抑制剂,联合应用时也会增加度洛西汀的血药浓度。临幊上抑郁障碍常伴精神及其他躯体症状,为提高疗效、降低药品不良反应发生率常联合用药,如度洛西汀联合小剂量喹硫平治疗伴躯体症状抑郁症的临床效果较显著,能显著改善患者的抑郁症状且降低不良反应发生率。

合并疾病方面,合并高血压患者的度洛西汀 C/D 值高于无合并疾病患者,差异有统计学意义 ($P<0.05$);合并其他疾病患者与无合并疾病的差异无统计学意义 ($P>0.05$)。普萘洛尔等抗高血压药是经 CYP1A2 代谢的药物,与同样经 CYP1A2 代谢的度洛西汀联合应用,会产生相互竞争抑制,从而引起度洛西汀的血药浓度升高。

本研究还发现,肥胖患者($BMI\geqslant 28.0\text{ kg/m}^2$)的度洛西汀 C/D 值高于正常(BMI 为 $18.5\sim<24.0\text{ kg/m}^2$)和超重(BMI 为 $24.0\sim<28.0\text{ kg/m}^2$)患者,差异均有统计学意义 ($P<0.05$)。可能由于肥胖患者体表面积大、肝脏血流量多、清除速率快,从而导致血药浓度降低。

Oliveira 等^[15]通过系统性评价发现,吸烟对抗抑郁药在人体内的药动学有较大影响并且具有临床意义,与本研究中吸烟与不吸烟患者度洛西汀 C/D 值的差异无统计学意义 ($P>0.05$) 的结论不一致。可能是由于本研究中纳入病例数相对较少,并不能完全反映临床真实情况,因此,后续有待扩大样本量进一步深入研究。

综上所述,度洛西汀 C/D 值与性别、民族、BMI、合并疾病及联合用药有关,药品厂家与度洛西汀 C/D 值无相关性,年龄与吸烟对度洛西汀 C/D 值的影响仍需进一步扩大样本量验证。本研究明确了患者体内度洛西汀血药浓度的影响因素,从而可优化度洛西汀治疗方案以提高疗效、降低不良反应发生率,也可以为临床合理用药提供依据,确定个体化服药剂量,有助于缩短住院时间、节省治疗费用。

参考文献

- [1] 中华医学会行为医学分会,中华医学会行为医学分会认知应对治疗学组. 抑郁症治疗与管理的专家推荐意见(2022年)[J]. 中华行为医学与脑科学杂志, 2023, 32(3): 193-202.
- [2] HUANG Y Q, WANG Y, WANG H, et al. Prevalence of mental disorders in China: a cross-sectional epidemiological study [J]. Lancet Psychiatry, 2019, 6(3): 211-224.
- [3] HERRMAN H, PATEL V, KIELING C, et al. Time for united action on depression: a lancet-world psychiatric association commission[J]. Lancet, 2022, 399(10328): 957-1022.
- [4] Global Burden of Disease Study 2013 Collaborators. Global, regional, and national incidence, prevalence, and years lived with disability for 301 acute and chronic diseases and injuries in 188 countries, 1990-2013: a systematic analysis for the global burden of disease study 2013[J]. Lancet, 2015, 386(9995): 743-800.
- [5] 中华医学会,中华医学会杂志社,中华医学会全科医学分会,等. 抑郁症基层诊疗指南(2021年)[J]. 中华全科医师杂志, 2021, 20(12): 1249-1260.
- [6] MOELLER S B, GBYL K, HJORTHØJ C, et al. Treatment of difficult-to-treat depression-clinical guideline for selected interventions [J]. Nord J Psychiatry, 2022, 76(3): 177-188.
- [7] SCHORETSANITIS G, PALLIS E G, PAULZEN M, et al. Greek translation of a summary of the 2017 update of the consensus guidelines for therapeutic drug monitoring in neuropsychopharmacology[J]. Arch Hell Med, 2021, 38(6): 817-832.
- [8] 中国药理学会治疗药物监测研究专业委员会,中国医师协会精神科医师分会,中国药理学会药源性疾病学委员会,等. 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.
- [9] HIEMKE C, BERGEMANN N, CLEMENT H W, et al. Consensus guidelines for therapeutic drug monitoring in neuropsychopharmacology: update 2017 [J]. Pharmacopsychiatry, 2018, 51(1-02): 9-62.
- [10] 中国营养学会肥胖防控分会,中国营养学会临床营养分会,中华预防医学会行为健康分会,等. 中国居民肥胖防治专家共识[J]. 中华流行病学杂志, 2022, 43(5): 609-626.

(下转第 680 页)