

体内药物分析技术在临床药学工作中的应用进展

陈亭如, 毛士龙

Application progress on *in vivo* drug analysis technique in clinical pharmacy

CHEN Tingru, MAO Shilong

在线阅读 View online: <http://yxsj.smmu.edu.cn/cn/article/doi/10.12206/j.issn.2097-2024.202305039>

您可能感兴趣的其他文章

Articles you may be interested in

高原环境影响治疗监测药物代谢的研究进展

Advances in research on the impact of the plateau environmental on the drug metabolism

药学实践与服务. 2020, 38(2): 105-109 DOI: [10.3969/j.issn.1006-0111.201912096](https://doi.org/10.3969/j.issn.1006-0111.201912096)

用UPLC-MS/MS法测定肝功能不全患者血浆中伏立康唑的浓度

The assay of voriconazole in plasma from patients with hepatic insufficiency by UPLC-MS/MS

药学实践与服务. 2021, 39(2): 160-163 DOI: [10.12206/j.issn.1006-0111.202008017](https://doi.org/10.12206/j.issn.1006-0111.202008017)

用LC-MS法测定人血浆中顺式阿曲库铵的浓度

Cisatracurium assay in human plasma by LC-MS

药学实践与服务. 2020, 38(2): 148-151 DOI: [10.3969/j.issn.1006-0111.201909001](https://doi.org/10.3969/j.issn.1006-0111.201909001)

HPLC法测定人血浆中伏立康唑及其代谢物的浓度

Determination of voriconazole and its metabolites in human plasma by HPLC

药学实践与服务. 2019, 37(2): 162-165 DOI: [10.3969/j.issn.1006-0111.2019.02.012](https://doi.org/10.3969/j.issn.1006-0111.2019.02.012)

胱抑素C水平与替考拉宁血谷浓度的关系研究

Study on the relationship between cystatin C level and the plasma trough concentration of teicoplanin

药学实践与服务. 2021, 39(6): 569-572 DOI: [10.12206/j.issn.1006-0111.202103027](https://doi.org/10.12206/j.issn.1006-0111.202103027)

1例化脓性脑膜炎伴肾功能不全小儿患者的治疗分析与药学监护

Treatment analysis and pharmaceutical care for one infant with purulent meningitis and renal insufficiency

药学实践与服务. 2018, 36(3): 285-288 DOI: [10.3969/j.issn.1006-0111.2018.03.021](https://doi.org/10.3969/j.issn.1006-0111.2018.03.021)



关注微信公众号, 获得更多资讯信息

· 综述 ·

体内药物分析技术在临床药学工作中的应用进展

陈亭如¹, 毛士龙² (1. 上海大学医学院, 上海 200444; 2. 上海市徐汇区中心医院药剂科, 上海 200031)

[摘要] 目的 探讨体内药物分析技术在临床药学工作中的应用进展。方法 查阅相关文献, 对临床样本的特点、临床常用的体内药物分析方法、体内药物分析在临床药学中的应用以及现存的问题进行综述。结果和结论 近年来, 随着临床个体化治疗、精准治疗的需求增大, 以及分析技术的不断发展, 体内药物分析技术广泛地应用于临床药学工作中, 成为促进临床合理用药、提高个体化治疗水平、减少药品不良反应发生的重要辅助技术之一。但在实际应用中, 还存在血液采样的侵入性阻碍采样、药物监测结果解释能力弱和临床检测方法等仍有待完善的问题。这些问题应当引起重视, 并在后续的研究和应用中不断改善和解决。

[关键词] 体内药物分析技术; 临床药学; 治疗药物监测; 应用

[文章编号] 2097-2024(2024)02-0060-06 **[DOI]** 10.12206/j.issn.2097-2024.202305039

Application progress on *in vivo* drug analysis technique in clinical pharmacy

CHEN Tingru¹, MAO Shilong² (1. School of Medicine, Shanghai University, Shanghai 200444, China; 2. Department of Pharmacy, Shanghai Xuhui District Central Hospital, Shanghai 200031, China)

[Abstract] **Objective** To explore the progress on the application of *in vivo* drug analysis techniques in clinical pharmacy work. **Methods** Relevant literature was reviewed to provide an overview of the characteristics of clinical samples, common *in vivo* drug analysis methods used in the clinic, the application and existing problems of *in vivo* drug analysis in clinical pharmacy. **Results and Conclusion** In recent years, with the increasing demand for individualized and precise treatment in clinical practice and the continuous development of analytical techniques, *in vivo* drug analysis techniques have been widely used in clinical pharmacy work, which have become one of the important auxiliary techniques to promote rational clinical drug use, improve individualized treatment and reduce the occurrence of adverse reactions. However, in the actual application, there were still problems such as the invasive blood sampling that hinders sampling, the weak ability to interpret drug monitoring results and clinical testing methods that still need to be improved. These problems should be taken seriously and continuously improved and solved in the subsequent research and application.

[Key words] *in vivo* drug analysis technology; clinical pharmacy; therapeutic drug monitoring; application

体内药物分析是从药物分析学中衍生而来的一门分支学科。它通过分析生物体体液及各组织器官中药物及其代谢产物浓度, 获取药物在生物体内数量和质量的变化、药物代谢方式及途径等信息, 为药物研究和临床合理用药提供科学数据^[1]。临床药学服务可以提高用药过程的有效性、安全性、经济性^[2], 在医疗机构的诊断和治疗工作中发挥着重要作用。随着临床上个体化治疗、精准治疗的需求增大, 以及分析技术的不断发展, 体内药物分析技术广泛地应用于临床药学工作中, 成为促进临床合理用药的重要辅助技术之一。本文简要介绍体内药物分析技术在临床药学工作中的应用情

况, 为促进体内药物分析技术应用于临床工作提供参考。

1 临床样本的特点

在临床实际应用中, 体内药物的检测分析主要以生物样品为主, 包括血样、尿液、唾液、头发、其他组织液或匀浆, 血样包括血浆、血清和全血, 其中血浆是最常用的。

1.1 成分复杂且干扰多

生物样本成分复杂, 干扰多, 且分析对象的含量低, 需要进行富集、纯化等预处理, 并且需要使用精密的仪器和检测方法。样本前处理可以去除生物基质中的蛋白磷脂脂肪酸/盐/酯、胆固醇和无机盐类等, 降低基质效应影响。常用的临床生物样本预处理方法有蛋白沉淀法、液液萃取法、固相萃取

[作者简介] 陈亭如, 硕士生, Email: 2695260523@qq.com

[通信作者] 毛士龙, 硕士生导师, 研究方向: 药事管理, 临床药学, Email: shilongmao1965@126.com

法等。部分生物样本如尿液、粪便、组织的成分复杂,常考虑多法联用萃取^[3]。

1.2 采样数量和采样时间有要求

体内药物分析技术常用于临床的治疗药物监测和药代动力学研究,在这些研究中,采样点的确定是很重要的^[4]。采样时间根据研究目的和研究对象不同而不同。在药代动力学研究中,采样时间应设置在3~5个消除半衰期后,或采样持续到血药浓度最大值的1/10~1/20;在临床治疗药物监测中,采样时间通常设置在血药浓度达到谷浓度(c_0)和(或)峰浓度(c_{max})时^[5];在患者疾病诊断或药物中毒诊断时,应当立即采样。此外,不同药物由于半衰期不同,达峰时间与达稳态时间不同,也会导致采样时间不同,如地高辛半衰期为36 h,要获取地高辛稳态血药浓度则应该在5个半衰期即180 h后采样,而丙戊酸半衰期为15 h,要获取丙戊酸稳态血药浓度则应在用药后75 h采样。明确采样时间对后续结果解读,发挥药物测定结果的价值至关重要。

1.3 送检、储存有严格的规定

临床样本的转运和保存是影响检验质量和效率的重要环节,对该环节操作不当的样本进行分析,可能导致较大的误差,从而误导临床决策,对患者安全构成重大风险^[6],因此在采集样本后要严格遵守送检、储存的相关规定,以确保药物能被准确、有效地分析。血液样本应按照国家、地区或机构的监管要求或政策,在采血前或采血后立即贴上标签,标明患者的姓名、身份证号码和/或出生日期,以及采集标本的日期和时间^[7]。为了避免标签遗失以及标签妨碍观察液面高度,标签不可放在容易拆卸的管子的盖子上,也不能完全包裹住管子^[8]。由于检测结果会受药物在血液中的稳定性的影响,因此血液采集后应当即刻送检。在转运过程中,要按照不同生物样本的运输要求,将样品放置于温度稳定、内置有固定装置或缓冲物的转运箱中进行运送^[9]。若样本要求低温运输,还应当用专门的冷链途径运输,避免反复冻融,以保证生物安全和样本的效力。

样品送达检测点后还应考虑储存的问题,应事先征询送检实验室,在进行稳定性检查后,选择最适宜的条件冷藏样品。

2 临床常用的体内药物分析方法

在临床工作中,体内药物的分析检测技术发挥着重要的作用。它帮助医学工作者及时掌握患者

情况,进行下一步治疗计划的调整。目前临床上常用的体内分析技术主要有高效液相色谱法(HPLC)、液相色谱-质谱联用技术(LC-MS/MS)、免疫学检测技术(IA)、生物传感技术和毛细管电泳法(CE)等。

2.1 HPLC

HPLC是一种以经典液相色谱为基础,以高压下液体为流动相的色谱分析过程^[10]。HPLC法具有快速、高效和特异性好等优点,且操作简便,能准确地测定样品中的目标物质^[11]。Yanagimachi等^[12]开发了一种用HPLC法测定ITP患者血清中艾曲波帕浓度的方法,该法可用于艾曲波帕的治疗药物监测,可提高用药的有效性和安全性。但由于使用该方法时需要寻找合适的内标物质及样品处理复杂,限制了其应用。

2.2 LC-MS/MS

串联质谱法,特别是与液相色谱(LC-MS/MS)结合使用,广泛应用于检验医学的众多重要诊断领域,尤其是治疗药物监测(TDM)^[13]。与HPLC法相比,LC-MS系统体现了色谱和质谱的互补优势,它结合了高效液相色谱的高分离性能与质谱的高分辨性能,特异性和灵敏度更高,可同时对多种药物进行检测^[14],并且对于某些特殊药品,如精神类药品的检测,具有独特的优势^[15]。Du等^[16]开发了一种HPLC-MS/MS方法,用于测定大鼠血浆样品中的瑞德西韦的活性代谢物——GS-441 524(Nuc)的浓度。该方法已成功应用于瑞德西韦的大鼠药代动力学研究,该方法还可作为COVID-19患者进一步药代动力学和临床疗效研究的基础。但液质联用技术也存在仪器设备昂贵,对操作人员要求较高等缺点。

2.3 IA

IA是基于抗原抗体特异性结合反应,利用被测药物同标记药物之间竞争抗体结合原理,再以放射计数、比色等方法进行定量分析的检测方法,具有灵敏度高、特异性强、样品用量少等特点^[17]。常用的IA有放射免疫分析法、酶联免疫分析法、偏振荧光免疫分析法等。其中偏振荧光免疫分析是临床治疗药物浓度监测常用的方法之一。Yang等^[18]建立了用偏振荧光免疫分析检测人尿液样本中脱氢表雄酮的新方法,可快速有效地诊断肾上腺皮质癌,具有较高的准确性和灵敏度。IA也存在不足:该法在药物种类上存在局限性,如放射免疫分析法只能检测具有免疫活性的物质,且存在放射性污染;此外,该法容易受到内源性化合物或结构

相似的药物引起的免疫交叉反应的干扰,出现检测药物浓度读数假性升高或降低的情况,这会严重影响临床决策^[19-20];同时,试剂盒中使用的酶、抗体等价格较贵,且对储存条件要求较高,有效期较短。

2.4 生物传感技术

生物传感器是一种独立的、集成的分析设备,其中生物识别元件(生化受体,包括酶、抗体、抗原、肽、DNA、适配体或活细胞)与转导元件(如电化学、光学和机械换能器)保持直接空间接触,可用于监测药物和生物标志物(代谢物或蛋白质)的浓度^[21-22],已广泛应用于临床、工业、环境和农业分析^[23]。它的原理是识别元件对特定的分析物有很高的亲和力,两者相互作用会产生局部物理化学性质的变化,这种变化可以被传感器捕捉,转换成可解读的信号,以此来测定分析物的浓度。

生物传感技术具有成本低、功耗低、测量速度快、方便携带等特点。以此原理研发的可穿戴生物传感器更是可以进行微创/微创化分析,如微针已经与生物传感器结合用于检测抗生素^[24-25]和葡萄糖^[26]。这对新生儿、幼儿的临床监测具有很高的价值。此外,光学传感技术和电化学传感技术常用于治疗药物监测,它们将生物信号转化成光学信号或者电流、电位等电化学信号,目前已经应用于抗癌药物^[27-28]、抗生素^[29-30]、治疗性药物抗体^[31]和促性腺激素类^[32]药物浓度的监测。但由于难以将生物传感器集成到便携式设备中并使其小型化,生物传感器的临床转化仍然有限^[33],并且由于易受生物样本基质影响、背景信号易产生干扰、对前处理的依赖性较强、检测标准的建立有待完善等原因,光学传感技术和电化学传感技术还有待优化。

2.5 CE

CE是一种以毛细管为分离通道,以高压电场为驱动力,利用样品不同组分之间电流淌度或分配行为的差异而实现分离的分析技术。这种新型的液相分离技术,具有分离效率高、分析速度快、样品消耗少、重现性好、分析模式多样等优点,在分离分析领域得到了国内外研究者的青睐。文献研究表明毛细管电泳法可用于分析生物样本中的药物,例如用毛细管电泳法可以检测尿液^[34]、头发样品^[35]中的厄洛替尼及其代谢产物和尿液中的可卡因及其主要代谢产物^[36]。但由于毛细管直径小,使得光路太短,在使用某些检测方法(如紫外吸收光谱法)时灵敏度较低;其次,电渗随样品成分的不同而变化,这也会影响分离的重现性^[19]。

3 体内药物分析在临床药学中的应用

3.1 临床疾病和中毒诊断

临床上,存在一些特殊情况,医师不能及时得到疾病完整而确切的信息。这时可以通过体内药物分析检测患者体内的药物种类和浓度,确诊疾病,从而及时做出正确的医学决策。比如李巧艳等^[37]提到的一例不良反应报道中,患者服用了不明成分的抗癫痫药物,通过血液药物成分进行分析,发现其不良反应症状是由于药物中含有过量苯妥英钠成分导致的,后及时停药并针对苯妥英钠中毒进行治疗,患者情况好转。同时,在用药过程中,某些药物中毒的症状不明确,例如地高辛中毒可能与心脏病的某些症状相似^[38],氨基糖苷类抗生素的肾毒性在临床上难以与严重全身性感染引起的肾毒性区分开来,在怀疑中毒的情况下测量药物血浆浓度可能有助于区分与确诊,以便于预防药物毒性或尽早对药物中毒做出处理,提高用药安全性。

3.2 临床试验中创新药物的药代动力学研究

药物临床试验作为新药上市前的临床研究工作,为新药的注册和上市提供安全性及有效性等重要临床数据,其中,药代动力学研究是一个重要组成部分^[39]。药代动力学研究通过体内分析技术来检测试验者用药后的血药浓度,或对尿液进行药物及代谢物分析,以此推算出其血药浓度-时间曲线,然后计算药代动力学参数,了解药物在体内的吸收、分布、代谢和排泄的过程以及规律^[40],为研究新药和后期新药上市提供可靠的临床证据。

3.3 研究药物的相互作用

临床上联合用药时药物间的相互作用可能会影响药物的浓度,使药物的血药浓度波动,甚至超出治疗窗范围造成不良后果。用体内药物分析技术监测药物的浓度,可以探究药物之间的相互作用,为用药提供参考。史群志等^[41]对两例患者联用丙戊酸钠和利福平后的血药浓度进行分析,发现增加丙戊酸钠日服药后其血药浓度反而下降,停用利福平改用利福喷丁后丙戊酸钠血药浓度上升。从而推测利福平能加速丙戊酸的代谢的结论。探明了丙戊酸钠和利福平之间的药物相互作用,便于医师及时调整给药方案,以确保治疗效果,规避不良反应。

3.4 治疗药物监测(TDM)

由于存在个体和药代动力学差异,服用相同剂量的患者药物血清水平可能存在很大差异,当血药浓度不在治疗窗范围时,可能导致疗效不足或者毒

性反应^[42-43],并且临床上某些药物治疗窗较窄,当使用这些药物时,更容易发生中毒风险。因此临床上常常采用TDM来优化药物剂量,其中运用体内药物分析技术进行药物浓度测量是很重要的一步。TDM通过对测得的药物血药浓度进行分析、评估、进而调整药物剂量,确保患者的药物浓度在相应适应证的既定治疗范围内,从而保证药物的疗效^[4]。研究表明,通过优化和个性化药物的使用,TDM可以有效提高疗效、减少毒性和不良反应发生率以及降低发生耐药性的风险^[44],近年来已经成为药物精准医疗的重要工具^[45]。《医疗机构分级管理办法》中也明确要求三级医院广泛开展TDM工作。

4 讨论

4.1 血液采样的侵入性阻碍采样

在药效诊断与TDM时,由于血液采样具有侵入性^[22]以及临床可能涉及反复取样,部分患者特别是儿童与老年人可能不愿配合,阻碍了体内药物分析技术在临床领域的应用。近年来,针对这个问题,研究者们以减少采样次数、寻找无创/微创的采样方法和替代体内样本种类为思路,做了很多研究。

为减少采样次数,研究者们优化了有限采样策略。有限采样策略是一种通过采集少量的样品测定药物浓度,利用药代动力学模型和蒙特卡洛模拟,算得最优的取样时间,进而评估药物暴露以及结合群体药代动力学来估计0~24h的血药浓度时间曲线下的面积(AUC₀₋₂₄)的方法^[46-47],该法可以减少采样次数,并为TDM提供参考。此外,基于模型引导的精准用药(MIPD)^[48]概念的软件工具——临床决策支持系统(CDSS)也被开发出来^[49-50]。不同于传统TDM的反复采样反复测量,仅测定一次血药浓度,CDSS便可根据该浓度,定量分析个体差异对药物PK/PD的影响,并结合患者的个体特征和治疗目标,设计出能使药物保持在治疗窗的最佳剂量方案,大大减少了采样的次数,可有效提高治疗效果。对于寻找替代体内样本种类和无创、微创采样方法,近年来也有一些新的突破,目前唾液已被证实可以替代血液测特立氟胺的浓度^[51]。

但是上述进展也存在一些不足:有限采样策略需要更多的临床证据以推广使用;由于缺乏在临床环境中的精确性和准确性的验证,MIPD仍未广泛融入临床实践,CDSS也还没有广泛集成到常规临床实践中^[49],仍需要更多的临床验证研究;此外,由

于替代基质中药物的预期浓度低,替代基质需要与更灵敏的分析方法相结合,仍需进一步研究。未来研究可集中于上述方法的优化与临床证据的补充,也应当开发更多的减少采样次数以及寻找替代基质/采样方法,为体内药物分析技术应用于临床提供更多的可能。

4.2 药物监测结果解释能力弱

TDM作为个体精准治疗的重要部分,虽然已经成为临床治疗的常用辅助手段,但是部分研究表明TDM目前没有科学地应用到临床实践中。一项有关三环类抗抑郁药在大学附属医院精神科应用情况的研究表明,大约有25%~40%的TDM申请填写不完整,还有20%错误的剂量调整是由不当的结果解释造成的^[52]。研究表明,半数的医院虽然应用体内药物分析技术测量药物血药浓度,但未解读TDM的报告,临床工作者可能不清楚如何使用测量的浓度来改善剂量^[53],这表明目前仍然存在着报告解读和监测结果应用被忽视而重点放在血液监测上的情况。另外,临床相关人员的报告解读解释能力还处于较低的水平^[54]。对于血药浓度测量结果不当或缺失的解读可能会导致错误的医学判断,延误最佳的治疗时间,对患者造成不可挽回的伤害。建议对从业人员进行相关知识和技能的培训,确保药物监测结果的正确解读,使体内药物分析技术和治疗药物监测切实造福于患者。

4.3 临床检测方法仍有待完善^[19]

上文中提到,生物样本具有微量、样品不易重复获取,干扰组分多的特点,并且生物样本的测定目标与数据处理复杂,因此体内药物分析对检测技术的要求越来越高。现有的分析方法仍然有缺陷,如对药物种类有局限、样品中复杂成分干扰大,对样品前处理依赖性强,大分子药物缺乏适合的分析方法等。后期研究的方向建议集中在更灵敏更精准的分析方法开发上。

5 结论

体内药物分析技术作为一种辅助性手段,目前已在临床药学工作中得到了广泛的应用,为促进临床合理用药、提高个体化治疗水平、减少不良反应的发生提供了很多帮助。但目前仍存在一些有待改进的地方。建议未来的研究可以集中于无创/微创、减少采样次数的采样策略的开发;提升解读药物监测结果能力以及更精确灵敏的体内药物分析新技术的开发上,助力体内药物分析技术应用于临床药学工作中,促进临床合理、精准用药。

【参考文献】

- [1] 王秀季, 梅俊, 张立坚, 等. 临床药学专业体内药物分析教学模式探索 [J]. 基础医学教育, 2019, 21(6): 432-434.
- [2] AL RAIISI F, STEWART D, FERNANDEZ-LLIMOS F, et al. Clinical pharmacy practice in the care of Chronic Kidney Disease patients: a systematic review[J]. *Int J Clin Pharm*, 2019, 41(3): 630-666.
- [3] 龚易昕悦, 唐铭擎, 谢静. 阿比朵尔体内药物分析方法研究进展 [J]. 计量与测试技术, 2020, 47(9): 43-48.
- [4] SEYFINEJAD B, JOUYBAN A. Overview of therapeutic drug monitoring of immunosuppressive drugs: analytical and clinical practices[J]. *J Pharm Biomed Anal*, 2021, 205: 114315.
- [5] 陆宇, 朱慧. 抗结核药治疗药物监测临床应用专家共识 [J]. 中国防痨杂志, 2021, 43(9): 867-873.
- [6] SEGER C, SHIPKOVA M, CHRISTIANS U, et al. Assuring the proper analytical performance of measurement procedures for immunosuppressive drug concentrations in clinical practice: recommendations of the international association of therapeutic drug monitoring and clinical toxicology immunosuppressive drug scientific committee[J]. *Ther Drug Monit*, 2016, 38(2): 170-189.
- [7] KITCHEN S, ADCOCK D M, DAUER R, et al. International Council for Standardisation in Haematology (ICSH) recommendations for collection of blood samples for coagulation testing[J]. *Int J Lab Hematol*, 2021, 43(4): 571-580.
- [8] VAN DONGEN-LASES E C, CORNES M P, GRANKVIST K, et al. Patient identification and tube labelling - a call for harmonisation[J]. *Clin Chem Lab Med*, 2016, 54(7): 1141-1145.
- [9] 中国中西医结合学会检验医学专业委员会. 临床检验样本转运及保存规范化专家共识 [J]. 中华检验医学杂志, 2023, 46(3): 259-264.
- [10] 余史丹, 邬声远, 蓝丽爱, 等. 抗艾滋病药物体内分析方法及药代动力学研究进展 [J]. 中南药学, 2018, 16(5): 652-660.
- [11] TUZIMSKI T, PETRUCZYNIK A. Review of chromatographic methods coupled with modern detection techniques applied in the therapeutic drugs monitoring (TDM)[J]. *Molecules*, 2020, 25(17): 4026.
- [12] YANAGIMACHI N, OBARA N, SAKATA-YANAGIMOTO M, et al. A simple HPLC assay for determining eltrombopag concentration in human serum[J]. *Biomed Chromatogr*, 2021, 35(5): e5049.
- [13] SEGER C, SALZMANN L. After another decade: LC-MS/MS became routine in clinical diagnostics[J]. *Clin Biochem*, 2020, 82: 2-11.
- [14] CHOI R, JEONG B H, KOH W J, et al. Recommendations for optimizing tuberculosis treatment: therapeutic drug monitoring, pharmacogenetics, and nutritional status considerations[J]. *Ann Lab Med*, 2017, 37(2): 97-107.
- [15] CHRISTIANS U, VINKS A A, LANGMAN L J, et al. Impact of laboratory practices on interlaboratory variability in therapeutic drug monitoring of immunosuppressive drugs[J]. *Ther Drug Monit*, 2015, 37(6): 718-724.
- [16] DU P, WANG G Y, YANG S, et al. Quantitative HPLC-MS/MS determination of Nuc, the active metabolite of remdesivir, and its pharmacokinetics in rat[J]. *Anal Bioanal Chem*, 2021, 413(23): 5811-5820.
- [17] 牟玲丽, 李三望, 周瑞, 等. 免疫分析方法在体内药物分析中的应用 [J]. 中国药学(英文版), 2015, 24(4): 205-216.
- [18] YANG H Y, HE Q Y, EREMIN S A, et al. Fluorescence polarization immunoassay for rapid determination of dehydroepiandrosterone in human urine[J]. *Anal Bioanal Chem*, 2021, 413(17): 4459-4469.
- [19] FANG Z J, ZHANG H, GUO J C, et al. Overview of therapeutic drug monitoring and clinical practice[J]. *Talanta*, 2024, 266(Pt 1): 124996.
- [20] YANG Z M, QIN Y B, ZHAO D Y, et al. A simple and sensitive LC-MS/MS method for therapeutic drug monitoring of digoxin in children[J]. *J Chromatogr B*, 2023, 1221: 123681.
- [21] CAMPUZANO S, YÁÑEZ-SEDEÑO P, PINGARRÓN J M. Revisiting electrochemical biosensing in the 21st century society for inflammatory cytokines involved in autoimmune, neurodegenerative, cardiac, viral and cancer diseases[J]. *Sensors*, 2020, 21(1): 189.
- [22] ATES H C, ROBERTS J A, LIPMAN J, et al. On-site therapeutic drug monitoring[J]. *Trends Biotechnol*, 2020, 38(11): 1262-1277.
- [23] VERMA N, BHARDWAJ A. Biosensor technology for pesticides: a review[J]. *Appl Biochem Biotechnol*, 2015, 175(6): 3093-3119.
- [24] RAWSON T M, SHARMA S, GEORGIU P, et al. Towards a minimally invasive device for beta-lactam monitoring in humans[J]. *Electrochem commun*, 2017, 82: 1-5.
- [25] RANAMUKHAARACHCHI S A, PADESTE C, DÜBNER M, et al. Integrated hollow microneedle-optofluidic biosensor for therapeutic drug monitoring in sub-nanoliter volumes[J]. *Sci Rep*, 2016, 6: 29075.
- [26] STRAMBINI L M, LONGO A, SCARANO S, et al. Self-powered microneedle-based biosensors for pain-free high-accuracy measurement of glycaemia in interstitial fluid[J]. *Biosens Bioelectron*, 2015, 66: 162-168.
- [27] ZHAO S S, BUKAR N, TOULOUSE J L, et al. Miniature multi-channel SPR instrument for methotrexate monitoring in clinical samples[J]. *Biosens Bioelectron*, 2015, 64: 664-670.
- [28] BRUCH R, CHATELLE C, KLING A, et al. Clinical on-site monitoring of β -lactam antibiotics for a personalized antibiotic therapy[J]. *Sci Rep*, 2017, 7(1): 3127.
- [29] TENAGLIA E, FERRETTI A, DECOSTERD L A, et al. Comparison against current standards of a DNA aptamer for the label-free quantification of tobramycin in human sera employed for therapeutic drug monitoring[J]. *J Pharm Biomed Anal*, 2018, 159: 341-347.
- [30] DAUPHIN-DUCHARME P, YANG K, ARROYO-CURRÁS N, et al. Electrochemical aptamer-based sensors for improved therapeutic drug monitoring and high-precision, feedback-controlled drug delivery[J]. *ACS Sens*, 2019, 4(10): 2832-2837.

- [31] BEEG M, NOBILI A, ORSINI B, et al. A Surface Plasmon Resonance-based assay to measure serum concentrations of therapeutic antibodies and anti-drug antibodies[J]. *Sci Rep*, 2019, 9(1): 2064.
- [32] YUKSEL M, LUO W, MCCLOY B, et al. A precise and rapid early pregnancy test: development of a novel and fully automated electrochemical point-of-care biosensor for human urine samples[J]. *Talanta*, 2023, 254: 124156.
- [33] WU J, LIU H, CHEN W W, et al. Device integration of electrochemical biosensors[J]. *Nat Rev Bioeng*, 2023, 1(5): 346-360.
- [34] RODRÍGUEZ J, CASTAÑEDA G, MUÑOZ L, et al. Simultaneous determination of erlotinib and metabolites in human urine using capillary electrophoresis[J]. *Electrophoresis*, 2014, 35(10): 1489-1495.
- [35] BACIU T, BORRULL F, AGUILAR C, et al. Findings in the hair of drug abusers using pressurized liquid extraction and solid-phase extraction coupled in-line with capillary electrophoresis[J]. *J Pharm Biomed Anal*, 2016, 131: 420-428.
- [36] BACIU T, BORRULL F, NEUSÜB C, et al. Capillary electrophoresis combined in-line with solid-phase extraction using magnetic particles as new adsorbents for the determination of drugs of abuse in human urine[J]. *Electrophoresis*, 2016, 37(9): 1232-1244.
- [37] 李巧艳, 刘明周, 孙俊, 等. 基于治疗药物监测的癫痫患者不规范用药现象分析和病例报道 [J]. 中国合理用药探索, 2021, 18(9): 39-43.
- [38] ROBERTS D M, GALLAPATTHY G, DUNUWILLE A, et al. Pharmacological treatment of cardiac glycoside poisoning[J]. *Br J Clin Pharmacol*, 2016, 81(3): 488-495.
- [39] 陈文君, 周田彦, 卢炜. 群体药物动力学及其在新药研究中的应用 [J]. 药学报, 2017, 52(3): 371-377.
- [40] 张相林, 缪丽燕, 陈文倩. 治疗药物监测工作规范专家共识 (2019版)[J]. 中国医院用药评价与分析, 2019, 19(8): 897-898,902.
- [41] 史群志, 吴戈, 刘芳群, 等. 基于治疗药物监测干预丙戊酸和利福平药物相互作用的案例分析 [J]. 中南药学, 2021, 19(12): 2685-2687.
- [42] 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.
- [43] GIBSON D J, WARD M G, RENTSCH C, et al. Review article: determination of the therapeutic range for therapeutic drug monitoring of adalimumab and infliximab in patients with inflammatory bowel disease[J]. *Aliment Pharmacol Ther*, 2020, 51(6): 612-628.
- [44] ASHBEE H R, BARNES R A, JOHNSON E M, et al. Therapeutic drug monitoring (TDM) of antifungal agents: guidelines from the British Society for Medical Mycology[J]. *J Antimicrob Chemother*, 2014, 69(5): 1162-1176.
- [45] GASPAR V P, IBRAHIM S, ZAHEDI R P, et al. Utility, promise, and limitations of liquid chromatography-mass spectrometry-based therapeutic drug monitoring in precision medicine[J]. *J Mass Spectrom*, 2021, 56(11): e4788.
- [46] MEDELLÍN-GARIBAY S E, CORREA-LÓPEZ T, ROMERO-MÉNDEZ C, et al. Limited sampling strategies to predict the area under the concentration-time curve for rifampicin[J]. *Ther Drug Monit*, 2014, 36(6): 746-751.
- [47] MAGIS-ESCURRA C, LATER-NIJLAND H M J, ALFFENAAR J W C, et al. Population pharmacokinetics and limited sampling strategy for first-line tuberculosis drugs and moxifloxacin[J]. *Int J Antimicrob Agents*, 2014, 44(3): 229-234.
- [48] DARWICH A S, POLASEK T M, ARONSON J K, et al. Model-informed precision dosing: background, requirements, validation, implementation, and forward trajectory of individualizing drug therapy[J]. *Annu Rev Pharmacol Toxicol*, 2021, 61: 225-245.
- [49] KANTASIRIPITAK W, VAN DAELE R, GIJSEN M, et al. Software tools for model-informed precision dosing: how well do they satisfy the needs?[J]. *Front Pharmacol*, 2020, 11: 620.
- [50] 刘晓芹, 焦正, 高玉成, 等. 个体化给药辅助决策系统研究与应用进展 [J]. 中国药理学杂志, 2019, 54(1): 1-8.
- [51] SANKOWSKI B, MICHOROWSKA S, RAČKOWSKA E, et al. Saliva as blood alternative in therapeutic monitoring of teriflunomide-development and validation of the novel analytical method[J]. *Int J Mol Sci*, 2022, 23(17): 9544.
- [52] HIEMKE C, BERGEMANN N, CLEMENT H W, 等. 神经精神药理学治疗药物监测共识指南: 2017版 [J]. 实用药物与临床, 2022, 25(2): 97-118.
- [53] HOLFORD N, MA G D, METZ D. TDM is dead. Long live TCI![J]. *Br J Clin Pharmacol*, 2022, 88(4): 1406-1413.
- [54] 李沐, 张倩, 张爽, 等. 2018年中国医院治疗药物监测开展状况调查 [J]. 中国药理学杂志, 2019, 54(24): 2087-2092.
- [收稿日期] 2023-05-22 [修回日期] 2023-12-06
[本文编辑] 崔俐俊