

· 论著 ·

# 血药浓度数据处理软件辅助判读抗抑郁药治疗药物监测结果的一致性及其临床应用价值研究

王瀚 果伟 范安豫阳 吕楠 朱雪泉 张群磊 何强 符芳刚 冯立 张玲 王刚  
100088 北京,首都医科大学附属北京安定医院 国家精神疾病医学中心 国家精神心理疾病  
临床医学研究中心(王瀚、果伟、范安豫阳、吕楠、朱雪泉、张玲、王刚); 250000 济南,  
山东省精神卫生中心临床心理科(张群磊、何强); 570100 海口,海南省安宁医院精神科  
(符芳刚、冯立)

通信作者:王刚, Email: gangwangdoc@ccmu.edu.cn

DOI: 10.3969/j.issn.1009-6574.2024.08.002

**【摘要】目的** 评价血药浓度数据处理软件智能化判读抗抑郁药治疗药物监测(TDM)结果与参考标准的一致性,并判断其在辅助初级精神科医师识别异常TDM结果方面的临床应用价值。**方法** 选取2024年3月1—31日于首都医科大学附属北京安定医院住院治疗的226例抑郁症患者为研究对象。首先验证“软件”判读TDM结果与参考标准的一致性。随后,从3个临床中心招募10名通过考核且一致性良好的初级医师进行TDM结果判读。所有TDM结果随机平均分配,每名医师对同一病例的TDM结果进行先后2次判读,一次为单独医师判读,另一次为“软件”辅助医师(软件+医师)判读。采用配对 $\chi^2$ 检验分析两种判读方式与参考标准的差异以及两种判读方式的灵敏度、特异度及准确度差异,并采用受试者工作特征(ROC)曲线曲线下面积(AUC)比较两种判读方式的应用效能。**结果** 226例患者的TDM结果中,有109例(48.23%)异常。“软件”识别异常TDM结果与参考标准的一致率为100%。单独医师判读的准确率为65.93%(95%CI=59.35%~72.08%),低于“软件”辅助下的准确率99.12%(95%CI=96.84%~99.89%),差异有统计学意义( $\chi^2=75.00, P<0.001$ )。配对 $\chi^2$ 检验结果显示,软件+医师联合判读异常TDM结果的敏感度( $\chi^2=64.00, P<0.001$ )及特异度( $\chi^2=6.23, P<0.05$ )均优于单独医师判读。两种判读方式的AUC比较结果显示,软件+医师联合判读的准确性优于单独医师判读(0.991比0.647),差异有统计学意义( $Z=12.51, P<0.001$ )。**结论** 血药浓度数据处理软件判读TDM结果与参考标准具有高度一致性,有助于提高初级精神科医生对异常TDM结果的识别与原因解析。

**【关键词】** 抗抑郁药; 药物监测; 血药浓度数据处理软件; 一致性

**基金项目:**北京市科技计划项目(Z231100004623011)

**Consistency and clinical utility of serum concentration data processing software-assisted interpretation of antidepressant therapeutic drug monitoring results** Wang Han, Guo Wei, Fan Anyuyang, Lyu Nan, Zhu Xuequan, Zhang Qunlei, He Qiang, Fu Fanggang, Feng Li, Zhang Ling, Wang Gang  
Beijing An Ding Hospital, Capital Medical University & National Medical Center for Mental Disorders & National Clinical Research Centre for Mental Disorders, Beijing 100088, China (Wang H, Guo W, Fan AYY, Lyu N, Zhu XQ, Zhang L, Wang G); Psychology Department, Shandong Mental Health Center, Jinan 250000, China (Zhang QL, He Q); Psychology Department, Hainan Provincial Anning Hospital, Haikou 570100, China (Fu FG, Feng L)

Corresponding author: Wang Gang, Email: gangwangdoc@ccmu.edu.cn

**【Abstract】Objective** To evaluate the consistency between the intelligent interpretation of antidepressant therapeutic drug monitoring (TDM) results using blood drug concentration data processing software and reference standards, and assess its clinical utility in assisting junior psychiatrists in identifying

abnormal TDM results. **Methods** From March 1 to 31, 2024, 226 patients with depressive disorder hospitalized at Beijing An Ding Hospital affiliated with Capital Medical University were selected as research subjects. Firstly, the consistency between the TDM results interpreted by the software and the reference standards was verified. Subsequently, 10 junior physicians who passed the assessment and had good consistency were recruited from three clinical centers for TDM result interpretation. All TDM results were randomly and evenly distributed, and each physician interpreted the TDM results of the same case twice in sequence, once by an independent physician and once by software assisted physician (software + physician). Paired  $\chi^2$  test was used to analyze the differences between two interpretation methods and reference standards, as well as the differences in sensitivity, specificity, and accuracy. The area under the receiver operating characteristic (ROC) curve (AUC) was used to compare the efficiency of two interpretation methods. **Results** Among the TDM results of which of 226 patients, 109 (48.23%) were abnormal. The consistency rate between the abnormal TDM results identified by the software and the reference standard was 100%. The accuracy of individual physician interpretation was 65.93% (95%CI=59.35%-72.08%), lower than the assistance of "software", of which the accuracy was 99.12% (95%CI=96.84%-99.89%), and the difference was statistically significant ( $\chi^2=75.00$ ,  $P < 0.001$ ). Paired  $\chi^2$  test showed that the sensitivity ( $\chi^2=64.00$ ,  $P < 0.001$ ) and specificity ( $\chi^2=6.23$ ,  $P < 0.05$ ) of the software + physician combined interpretation of abnormal TDM results were superior to those of independent physician interpretation, and the differences were statistically significant. The comparison of AUC between the two interpretation methods showed that the accuracy of software + physician combined interpretation was better than that of independent physician interpretation (0.991 vs 0.647), and the difference was statistically significant ( $Z=12.51$ ,  $P < 0.001$ ). **Conclusions** The serum concentration data processing software shows high consistency between the TDM results and the reference standards, which helps to improve the identification and cause analysis of abnormal TDM results by junior psychiatrists.

**【Key words】** Antidepressive agents; Drug monitoring; Serum concentration data processing software; Consistency

**Fund program:** Beijing Science and Technology Planning Project (Z231100004623011)

药物是精神疾病治疗的首要手段,但个体间药物治疗反应存在显著差异<sup>[1]</sup>。治疗药物监测(therapeutic drug monitoring, TDM)是解决上述问题,实现个体化精准治疗的一种有效方法<sup>[2]</sup>,有助于提高治疗效果,减少不良反应,增强患者依从性,提高治疗成本-效益<sup>[3-4]</sup>。

尽管在国内外指南共识指导下,精神科TDM工作日趋完善,但临床上对于TDM结果解读仍面临诸多挑战<sup>[5]</sup>。一方面,临床医生更多关注药物浓度是否在治疗参考浓度范围内,容易忽视与药代动力学相关的指标—剂量相关浓度(dose-related concentration, DRC)和代谢物与母药比值(metabolite-to-parent ratio, MPR)是否合理<sup>[6]</sup>。另一方面,遗传、合并用药、饮食、躯体疾病等多维因素均可影响TDM结果。有研究试图从药物代谢酶基因的角度去解释TDM结果,但由于维度单一,结果并不理想<sup>[7]</sup>,提示TDM结果解读需要综合考虑多方面因素。然而,在临床实践中,初级医生受限于经验和知识结构的差异,不同医生对相同的TDM结果可能会有不同的解读,导致TDM结果解读存在“不准确”“不全面”“一致性差”的问题,并最终影响治疗决策<sup>[8-9]</sup>。

目前,随着人工智能在医疗领域的应用和发展,借助人工智能技术辅助TDM结果解读,不仅可以提

高临床医生判读的一致性和准确性,而且可以实现对TDM结果的快速和高效解读,提高临床工作效率和患者的治疗响应速度<sup>[10]</sup>。本研究以临床常用抗抑郁药为例,利用基于深度学习开发的药物治疗浓度数据处理软件辅助临床医生自动判读TDM结果,从而验证软件对TDM结果判读与参考标准的一致性;在一致性良好的基础上,对比观察在有软件辅助下住院医师对TDM结果判读的准确性,以期减少初级医生判读的工作量,提高识别异常TDM结果的敏感性,验证软件的临床应用价值。

## 对象与方法

### 一、研究对象

选取2024年3月1—31日于首都医科大学附属北京安定医院住院治疗的471例抑郁症患者为研究对象。入组标准:(1)符合ICD-10中抑郁症诊断标准,首发或复发均可(ICD-10编码:F32.x、F33.x)<sup>[11]</sup>;(2)在住院治疗期间至少有1次与当前使用抗抑郁药(仅限艾司西酞普兰、舍曲林、度洛西汀及文拉法辛4种抗抑郁药中的一种)相对应的TDM结果,且血药浓度已达稳态(服药时间 $\geq 5$ 个半衰期)。排除标准:住院信息记录当前或既往诊断为双相情感障碍(ICD-10:F31.x、F30.x)、精神分裂症(ICD-10-CM:F20.x)、中枢神经系统器质性疾病(ICD-10-CM:EHR中的

F00.x- F09.x)、精神发育迟缓(F70-F79)、心理发育障碍(F80-F89)或通常发生于儿童及青少年期的行为和精神障碍(F90-F98)的受试者。其中当前服用艾司西酞普兰、舍曲林、度洛西汀或文拉法辛4种抗抑郁药中之一的患者278例。排除当前尚无相应TDM检测结果或血药浓度未达稳态者52例,最终纳入患者226例。本研究通过首都医科大学附属北京安定医院伦理委员会审核批准(伦理批号:2024科研第177号),所有被试均免除签署知情同意书。

## 二、方法

1. 软件辅助判读工作流程: 本研究使用的TDM辅助判读软件为北京亨悦慧柏科技有限公司开发的Cedar Matrix(京械注准:20232210795)。该软件是在《中国精神科治疗药物监测临床应用专家共识(2022年版)》<sup>[10]</sup>与《神经精神药理学治疗药物监测共识指南:2017版》<sup>[12]</sup>的指导下,将患者血药浓度数据进行智能化计算并获得不同维度(包括治疗药物监测结果、DRC及MPR)的结果,从而自动判读结果是否异常。同时,软件还基于知识图谱构建的决策引擎,通过患者个体化情况分析可能导致该结果的原因,辅助临床医生结合临床实际情况给出下一步用药方案的实施建议。软件在信息系统完善的情况下,可自动执行以下智能流程:软件与医院信息系统(hospital information system, HIS)集成平台建立数据交换接口,自动获取患者在医院内的所有临床数据。当HIS登记为“血药浓度测定”检查的患者完成检查后,患者检验数据会自动通过集成平台发送到软件;软件通过与集成平台建立的数据交换接口自动获取患者所有的临床数据;软件利用基于精神药理学理论建立的决策引擎,结合患者的药物遗传学因素、剂量过高或过低、肝肾功能、药物-药物相互作用、炎症与感染等多维度影响因素,自动生成解读报告;软件生成的解读结果通过集成平台自动发送到HIS;软件系统页面与HIS页面进行了集成,医师可直接在HIS界面查看报告。

2. 参考标准的设定: 由2名长期从事精神疾病临床诊疗工作(工作时间 $\geq 15$ 年)的高级职称临床医生和1名具备主任药师资质的临床药师组成专家委员会。专家委员会结合患者的临床资料独立对所有TDM结果进行判读,并对异常结果进行原因分析,将 $\geq 2$ 名专家判断一致的结果作为参考标准。

3. 样本量评估: (1) 软件判读TDM结果与参考标准的一致性。本研究由软件和专家委员会在一定数量的抑郁症患者中进行TDM结果判读,为检验两者判读结果的一致性,可通过Kappa系数的大小

进行评估。为检验系数是否大于0.75,已知真实世界中TDM结果正常和异常的构成比分别约为0.5和0.5,预期Kappa一致性系数 $\kappa$ 为0.9,若取检验水准0.05、检验功效0.80,则软件和专家委员会至少需要对123份TDM结果各判读一次。若考虑10%的脱失率,则软件和专家委员会至少需要对137份TDM结果各判读一次。(2) 软件辅助的临床应用效能。本阶段拟评价软件辅助医师对于提高判读TDM结果正常/异常之间的准确率,使用配对 $\chi^2$ 检验,假设医生独立评估的准确率为0.70,经软件辅助后准确率为0.90<sup>[13]</sup>,使用配对 $\chi^2$ 检验计算率的差异,显著性水平 $\alpha=0.05$ ,把握度80%,配对比例的率差0.06,不一致对的比例=0.10,则至少需要纳入216份TDM结果。

4. 判读过程: 来自首都医科大学附属北京安定医院、山东省精神卫生中心及海南省安宁医院3家精神专科医院的15名住院医师参与研究。所有住院医师要求从业时间2~4年,并熟悉TDM相关知识。研究开始前,对参与研究的临床医生进行统一培训,统一操作流程、记录方式与判读标准。随后,由专家委员会选定10份代表性病例,并给出标准答案。15名住院医师独立对10份病例(4份TDM结果正常,6份异常)进行判读,医生独立判读的准确率 $\geq 70%$ ,且内部一致性良好(Kappa $> 0.75$ )进入最终研究。本研究共有13名住院医师准确率 $\geq 70%$ ,选取10名判读一致性良好(Kappa=0.83)的住院医师进入最终研究。将收集到的226份病例随机平均分配给10名临床医师,每名医师对同一病例的TDM结果进行先后2次判读,一次为单独医师判读,另一次为软件辅助医师(软件+医师)判读。

判读内容包括两方面:(1) TDM结果正常还是异常。正常定义为血药浓度达到稳态浓度后,其治疗药物监测结果、DRC和MPR三者均在正常范围内;三者中其中一项及以上不在正常范围内定义为异常。(2) 导致TDM结果异常的原因。根据《中国精神科治疗药物监测临床应用专家共识(2022年版)》<sup>[10]</sup>给出影响TDM的相关原因供选择,如:药物-药物相互作用、药物基因组学(pharmacogenomics, PGx)异常、肝肾功能异常、藏药/漏药/未服药、剂量过低或过高、炎性反应、吸烟、药物-食物相互作用和无法判断等。

5. 统计学方法: 采用SPSS 26.0统计软件进行数据处理。计数资料用频数、百分数(%)表示,组内比较采用配对 $\chi^2$ 检验。采用MedCalc 22.021软件,以参考标准为“金标准”,建立受试者工作特征

(receiver operating characteristic, ROC) 曲线, 计算曲线下面积(area under curve, AUC)、敏感度、特异度、准确度等。双侧检验, 以  $P < 0.05$  为差异有统计学意义。

## 结 果

1. 不同抗抑郁药异常TDM结果原因分布: 226份TDM结果中包含艾司西酞普兰61例, 舍曲林94例, 文拉法辛32例, 度洛西汀39例。专家委员会确定TDM结果正常117例(51.77%), 异常109例(48.23%)。其中, 艾司西酞普兰TDM结果异常的比例最高(68.85%), 舍曲林最低(27.66%); 导致TDM结果异常的原因中, PGx异常以及剂量过低或过高为最常见因素。见表1。

2. 软件判读TDM结果与参考标准的一致性评价: 在异常TDM结果的识别层面, 软件与参考标准的判读结果一致(100%)。在对异常TDM结果的原因分析层面, 软件与参考标准的一致率为71.56%(78/109), 其中, 由肝肾功能异常、药物-药物相互作用、炎性反应及藏药/漏药/未服药所致的TDM异常结果中, 软件与参考标准的一致率为100%。在PGx异常和剂量过低或过高两个维度, 软件与参考标准的一致率较差, 分别33.33%(11/33)和64.00%(16/25), 软件析因结果均为无法判断。

3. 软件辅助判读的有效性评价: 在异常TDM结果的识别层面, 医师独立判读的阳性(异常)TDM结果为45例, 假阳性TDM结果为13例, 假阴性(正常)TDM结果为64例, 与参考标准比较差异有统计学意义( $\chi^2=21.73, P < 0.001$ )。软件辅助下, 判读阳性TDM结果109例, 假阳性TDM结果2例, 假阴性TDM结果0例, 与参考标准比较差异无统计学意义( $\chi^2=0.50, P=0.480$ )。见表2。

临床应用效能方面, 医师独立判读的准确率为65.93%(95%CI=59.35%~72.08%), 软件辅助下, 医师判读的准确率为99.12%(95%CI=96.84%~99.89%), 差异有统计学意义( $\chi^2=75.00, P < 0.001$ )。软件+医师联合判读异常结果的敏感度( $\chi^2=64.00, P < 0.001$ )及特异度( $\chi^2=6.23, P=0.013$ )均优于单独医师判读。软件+医师联合判读的AUC为0.991(95%CI=0.980~1.003), 单独医师判读的AUC为0.647(95%CI=0.592~0.702)。软件+医师联合判读的AUC高于单独医师判读, 差异有统计学意义( $Z=12.51, P < 0.001$ )。见表3。

在阳性TDM结果的原因分析层面, 单独医师判读的原因与参考标准的一致率为31.11%(14/45); 软件辅助下, 与参考标准的一致率为51.11%(23/45)。对于假阴性结果, 医师在软件辅助下判读原因与参考标准的一致率为67.19%(43/64)。

## 讨 论

TDM辅助精神疾病治疗具有潜在的实用性和成本效益, 尤其是对于常规剂量下治疗无效、用药依从性难以判断、药物耐受性不佳以及可能存在药代动力学方面的药物-药物相互作用等情况的患者<sup>[2]</sup>。然而, 临床上对TDM结果解读处于缺乏系统性研究的初期阶段, 临床医生更多关注血药浓度是否在治疗参考浓度范围内, 而忽略与药物代谢相关的指标, 这可能会影响精神疾病的治疗效果和患者的安全, 导致治疗决策出现偏差。目前, 精神科TDM结果解释的专业力量尚未形成, 也缺少自动化程度高的结果解释系统辅助临床医生进行判读<sup>[10]</sup>。

表1 抑郁症患者服用不同抗抑郁药出现异常TDM结果的原因

项目	艾司西酞普兰(例)	舍曲林(例)	文拉法辛(例)	度洛西汀(例)	合计[例(%)]
PGx异常	10	10	9	4	33(30.28)
剂量过低或过高	11	3	3	8	25(22.94)
肝肾功能异常	9	1	1	2	13(11.93)
药物-药物相互作用	2	3	2	1	8(7.34)
炎性反应	4	2	0	2	8(7.34)
藏药/漏药/未服药	0	2	1	1	4(3.67)
无法判断	2	5	3	2	12(11.01)
PGx+肝肾功能异常	2	0	0	1	3(2.75)
药物-药物相互作用+炎性反应	2	0	0	0	2(1.83)
药物-药物相互作用+肝肾功能异常	0	0	1	0	1(0.92)
合计[例(%)]	42(68.85)	26(27.66)	20(62.50)	21(53.85)	109(100.00)

注: TDM 治疗药物监测; PGx 药物基因组学

表2 不同判读方式对TDM结果的识别(例)

判读方式	判读结果	参考标准		合计
		阳性(异常)	阴性(正常)	
医师	阳性(异常)	45	13	58
	阴性(正常)	64	104	168
软件+医师	阳性(异常)	109	2	111
	阴性(正常)	0	115	115

目前,随着计算机科学和信息学方法在临床研究和精准医学方面的进步,TDM也正经历人工智能与传统精准用药方法的融合<sup>[14-15]</sup>。本研究以抗抑郁药为例,利用基于深度学习开发的TDM解读软件辅助临床医生判读TDM结果,验证软件与参考标准的一致性和临床使用价值。研究结果显示,在对正常/异常TDM结果识别方面,软件和参考标准完全一致;而住院医师独自判读的准确率仅为65.93%,在软件辅助下,准确率可提升至99.12%,提示软件可通过标准化和自动化的方式,减少人为错误,提高住院医师判读TDM结果的准确性。此外,软件辅助住院医师判读的敏感度和特异度均高于单独医师判读,提示在软件辅助下,医师对异常TDM结果漏判和误判会下降,这对后期治疗决策至关重要。

在分析异常结果的原因方面,软件在可自动抓取的维度(如化验指标、合并用药)与参考标准的一致率高,但在需要进一步排除判断时,软件与参考标准的一致率较差。本研究结果显示,33例患者存在PGx异常,其中有11例患者已经进行了PGx检测,此时软件能识别到相应结果并能给出准确的原因解释;但其他22例患者,专家委员会排除其他相关原因,考虑患者代谢酶拟表型异常,且这些患者存在年龄不同(儿童、青少年、老年人)、处于妊娠期等明确影响代谢酶活性的因素<sup>[2, 16]</sup>。在本研究中,尽管软件给出的原因是“无法判断”,但同时给出了“建议完善PGx检测”的提示。在“剂量过低或过高”维度同样存在相应的问题。事实上,在导致TDM异常的因素中剂量过低或过高受关注较少,它指的是患者血药浓度不在治疗参考浓度范围内,但DRC或MPR正常的一类情况,提示药物代谢过程未受影响,目前神经精神药理学与药物精神病学协会(Arbeitsgemeinschaft für Neuropsychopharmakologie

und Pharmakopsychiatrie, AGNP)给出的治疗参考浓度范围可能不适用于研究人群。此外,既往研究中还有一些因素未出现在本研究所涉及的样本中,如吸烟<sup>[17-18]</sup>、食用葡萄柚汁<sup>[19]</sup>等,原因可能是本研究涉及与吸烟因素相关的药物仅有度洛西汀<sup>[20]</sup>,再加之住院管理严格,未涉及吸烟患者。葡萄柚在住院患者食物中极其少见,既需同时服用受影响的药物,又同时进行了TDM,很难捕捉到这种罕见情况。在本研究中,无法判断导致TDM结果异常的原因是指不能用已知的一种或多种因素来解释异常结果的一类情况,也可能是目前尚未发现的影响因素导致的异常。

理想的TDM是一个交叉学科,需要药学与临床医生密切合作才能发挥其最大临床价值。DRC和MPR是与药代动力学相关的两个核心指标,其计算过程是相对复杂的。在临床实践中,当患者的血药浓度测得值高于或低于其参考范围时,提示可能存在潜在的异常情况,如依从性差、药物-药物相互作用、药物代谢酶的基因多态性或者与药物代谢或排泄相关器官存在病变等<sup>[12]</sup>。临床医生可依据上述检验结果排查相关因素,进而根据临床实际情况调整治疗方案。本研究所使用软件具备执行智能化计算及排查相关异常因素的功能,从药理学角度给出导致TDM结果异常的原因。但需要指出的是,软件的功能是辅助临床医生根据患者的TDM结果进行个体化用药建议,并不能决定临床决策。

本研究有一定的局限性:(1)由于软件目前仅在首都医科大学附属北京安定医院部署,本研究所有患者的TDM结果和临床数据均来自单中心,尽管研究纳入了不同单位的精神科医生并对其进行了统一性考核,但依然无法回避单中心研究存在的样本代表性问题,这一定程度上限制了研究结论的外部效度,未来待软件推广使用后,需开展多中心研究对研究结果进行验证;(2)人工智能辅助系统的性能可能在不同医院和患者群体中有所差异。单中心研究可能无法全面评估人工智能系统在不同临床环境中的泛化能力和适应性;(3)考虑到研究结果在很大程度上取决于参与研究医师的经验及知识结构,参与研究的精神科医师的数量有限,未来的研究可能需要纳入更多具有不同水平经验的医生。

表3 不同判读方式的临床应用效能

判读方式	AUC	敏感度(95%CI)(%)	特异度(95%CI)(%)	准确度(95%CI)(%)	阳性预测值(95%CI)(%)	阴性预测值(95%CI)(%)
医师	0.647	41.28(31.94 ~ 51.12)	88.89(81.75 ~ 93.95)	65.93(59.35 ~ 72.08)	77.59(66.43 ~ 85.83)	61.91(27.82 ~ 65.82)
软件+医师	0.991	100.00(96.67 ~ 100.00)	98.29(93.96 ~ 99.79)	99.12(96.84 ~ 99.89)	98.20(93.24 ~ 99.54)	100.00(96.84 ~ 100.00)

注:AUC曲线下面积

综上所述,本研究发现软件与参考标准具有高度一致性,有助于提高初级精神科医生对异常TDM结果的识别与原因解析,未来软件的持续优化将使得TDM结果解读更加科学、规范。

**利益冲突** 文章所有作者共同认可文章无相关利益冲突

**作者贡献声明** 论文撰写为王瀚,论文选题及数据质控为果伟,项目执行为范安豫阳、张群磊、何强、符芳刚、冯立,数据分析为朱雪泉,论文修订为吕楠,研究设计及论文审校为张玲、王刚

### 参 考 文 献

- [ 1 ] Biso L, Aringhieri S, Carli M, et al. Therapeutic drug monitoring in psychiatry: enhancing treatment precision and patient outcomes[ J ]. *Pharmaceuticals (Basel)*, 2024, 17(5): 642. DOI: 10.3390/ph17050642.
- [ 2 ] Hiemke C, Bergemann N, Clement HW, et al. Consensus guidelines for therapeutic drug monitoring in neuropsychopharmacology: update 2017 [ J ]. *Pharmacopsychiatry*, 2018, 51(1/2): e1. DOI: 10.1055/s-0037-1600991.
- [ 3 ] Ostad Haji E, Mann K, Dragicevic A, et al. Potential cost-effectiveness of therapeutic drug monitoring for depressed patients treated with citalopram[ J ]. *Ther Drug Monit*, 2013, 35(3): 396-401. DOI: 10.1097/FTD.0b013e3182885d9d.
- [ 4 ] Grundmann M, Kacirova I, Urinovska R. Therapeutic monitoring of psychoactive drugs - antidepressants: a review[ J ]. *Biomed Pap Med Fac Univ Palacky Olomouc Czech Repub*, 2015, 159(1): 35-43. DOI: 10.5507/bp.2013.020.
- [ 5 ] Guo W, Guo GX, Sun C, et al. Therapeutic drug monitoring of psychotropic drugs in China: a nationwide survey[ J ]. *Ther Drug Monit*, 2013, 35(6): 816-822. DOI: 10.1097/FTD.0b013e318296a2ff.
- [ 6 ] 卢浩扬,温预关,谢焕山,等.华南及其周边地区精神科治疗药物监测实施情况调查[ J ]. *中国临床药理学杂志*, 2020, 36(6): 712-713. DOI: 10.13699/j.cnki.1001-6821.2020.06.032.  
Lu HY, Wen YG, Xie HS, et al. Investigation of psychiatric therapeutic drug monitoring in South China and its surrounding region[ J ]. *Chin J Clin Pharmacol*, 2020, 36(6): 712-713.
- [ 7 ] Mulder H, Herder A, Wilminck FW, et al. The impact of cytochrome P450-2D6 genotype on the use and interpretation of therapeutic drug monitoring in long-stay patients treated with antidepressant and antipsychotic drugs in daily psychiatric practice[ J ]. *Pharmacoepidemiol Drug Saf*, 2006, 15(2): 107-114. DOI: 10.1002/pds.1173.
- [ 8 ] Zernig G, Lechner T, Kramer-Reinstadler K, et al. What the clinician still has to be reminded of[ J ]. *Ther Drug Monit*, 2004, 26(5): 582. DOI: 10.1097/00007691-200410000-00019.
- [ 9 ] Mann K, Hiemke C, Lotz J, et al. Appropriateness of plasma level determinations for lithium and valproate in routine care of psychiatric inpatients with affective disorders[ J ]. *J Clin Psychopharmacol*, 2006, 26(6): 671-673. DOI: 10.1097/01.jcp.0000246208.11153.b6.
- [ 10 ] 中国药理学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. DOI: 10.3969/j.issn.1009-6574.2022.08.013.  
Division of Therapeutic Drug Monitoring, Chinese Pharmacological Society Association, Chinese Psychiatrist Division of Drug-induced Diseases, Chinese Pharmacological Society Committee, Chinese Nursing Association Mental. Expert consensus on clinical application of psychiatric therapeutic drug monitoring in China (2022 edition) [ J ]. *Journal of Neuroscience and Mental Health*, 2022, 22(8): 601-608.
- [ 11 ] World Health Organization. The ICD-10 classification of mental and behavioural disorders: diagnostic criteria for research [ EB/OL ]. (1993-01-01) [ 2023-06-01 ]. <https://www.who.int/publications/i/item/9241544554>.
- [ 12 ] 果伟,贺静,鲍爽,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. DOI: 10.14053/j.cnki.ppcr.202202001.  
Cuo W, He J, Bao S, et al. Consensus Guidelines for Therapeutic Drug Monitoring in Neuropsychopharmacology: Update 2017[ J ]. *Practical Pharmacy and Clinical Remedies*, 2022, 25(2): 97-118.
- [ 13 ] 刘想,谢辉辉,许玉峰,等.人工智能对提高放射科住院医师诊断胸部肋骨骨折一致性的价值[ J ]. *北京大学学报(医学版)*, 2023, 55(4): 670-675. DOI: 10.19723/j.issn.1671-167X.2023.04.017.  
Liu X, Xie HH, Xu YF, et al. Value of artificial intelligence in the improvement of diagnostic consistency of radiology residents[ J ]. *Journal of Peking University(Health Sciences)*, 2023, 55(4): 670-675.
- [ 14 ] Poweleit EA, Vinks AA, Mizuno T. Artificial intelligence and machine learning approaches to facilitate therapeutic drug management and model-informed precision dosing[ J ]. *Ther Drug Monit*, 2023, 45(2): 143-150. DOI: 10.1097/FTD.0000000000001078.
- [ 15 ] van Gelder T, Vinks AA. Machine learning as a novel method to support therapeutic drug management and precision dosing[ J ]. *Clin Pharmacol Ther*, 2021, 110(2): 273-276. DOI: 10.1002/cpt.2326.
- [ 16 ] 中华医学会儿科学分会临床药理学组.儿童治疗性药物监测专家共识[ J ]. *中华儿科杂志*, 2015, 53(9): 650-659. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0578-1310.2015.09.005.  
Subspecialty Group of Clinical Pharmacology, Society of Pediatrics, Chinese Medical Association. Expert consensus on therapeutic drug monitoring in children[ J ]. *Chin J Pediatr*, 2015, 53(9): 650-659.
- [ 17 ] Moschny N, Hefner G, Grohmann R, et al. Therapeutic drug monitoring of second- and third-generation antipsychotic drugs-influence of smoking behavior and inflammation on pharmacokinetics[ J ]. *Pharmaceuticals (Basel)*, 2021, 14(6): 514. DOI: 10.3390/ph14060514.
- [ 18 ] Zeng L, Lv H, Li J, et al. Cigarette smoking, coffee consumption, alcohol intake, and clozapine metabolism: a mendelian randomization study[ J ]. *Front Psychiatry*, 2022, 13: 1002235. DOI: 10.3389/fpsy.2022.1002235.
- [ 19 ] Shang DW, Wang ZZ, Hu HT, et al. Effects of food and grapefruit juice on single-dose pharmacokinetics of blonanserin in healthy Chinese subjects[ J ]. *Eur J Clin Pharmacol*, 2018, 74(1): 61-67. DOI: 10.1007/s00228-017-2340-1.
- [ 20 ] Augustin M, Schoretsanitis G, Hiemke C, et al. Differences in duloxetine dosing strategies in smoking and nonsmoking patients: therapeutic drug monitoring uncovers the impact on drug metabolism[ J ]. *J Clin Psychiatry*, 2018, 79(5): 17m12086. DOI: 10.4088/JCP.17m12086.

(收稿日期:2024-06-24)

(本文编辑:赵金鑫)