

DOI:10.3969/j.issn.1672-9463.2025.08.003

碳酸锂血药浓度监测结果及血药浓度/剂量比影响因素分析

梅丽平 王亚军 张春杰 于杰 白福臣

【摘要】 目的 探讨分析碳酸锂治疗药物监测 (TDM) 结果, 为碳酸锂药物的合理使用提供参考。方法 收集 2023 年 1~12 月在我院门诊进行碳酸锂血药浓度监测患者的年龄、性别和监测频次等, 运用 SPSS 26.0 统计学软件对数据进行分析。结果 男性患者监测 137 次 (35.68%), 女性监测 247 次 (64.32%), 监测频次为 1 次的占比高达 63.4%, 血药浓度达标率为 45.05%; 在多重线性回归方程中, 性别、年龄、给药剂量仅能对 8.2% 的血药浓度变化作出解释。女性患者的血药浓度/剂量比 (C/D) 略低于男性, 但差异无统计学意义 ($P>0.05$)。>59 岁患者的 C/D 值高于 18~59 岁、<18 岁患者, 差异有统计学意义 ($P<0.05$)。结论 在临床用药过程中, 应为患者建立个体化给药方案, 以提高碳酸锂血药浓度的达标率, 同时应提高门诊患者碳酸锂 TDM 的重视程度, 建议定期监测碳酸锂药物的血药浓度, 进而提升临床用药的安全性与疗效。

【关键词】 碳酸锂 治疗药物监测 血药浓度 浓度剂量比值 影响因素

Results of therapeutic drug monitoring of lithium carbonate blood concentration and analysis of factors influencing concentration/dose ratio

Mei Liping, Wang Yajun, Zhang Chunjie, Yu Jie, Bai Fuchen

Department of Laboratory, Chifeng City Anding Hospital, Chifeng 024000

Corresponding author: Bai Fuchen, E-mail: 648542435@qq.com

【Abstract】 Objective To explore and analyze the results of therapeutic drug monitoring (TDM) of lithium carbonate blood concentration, and to provide a reference for the rational use of lithium carbonate. **Methods** Data on age, gender, and TDM frequency were collected from outpatients who underwent lithium carbonate blood concentration monitoring in our hospital from Jan to Dec 2023. Statistical analysis was performed using SPSS 26.0 software. **Results** Male patients were monitored 137 times (35.68%) and female patients 247 times (64.32%). The proportion of patients with only one monitoring session was as high as 63.4%, and the attainment rate of blood drug concentration was 45.05%. Multiple linear regression analysis showed that gender, age, and administered dose explained only 8.2% of the variation in blood concentration. The concentration/dose ratio (C/D) of female patients was slightly lower than that of male patients, with no statistically significant difference ($P>0.05$). The C/D of patients over 59 years old was higher than that of patients aged 18~59 and under 18, with a statistically significant difference ($P<0.05$). **Conclusion** In clinical practice, individualized dosing regimens should be established for patients to improve the compliance rate of lithium carbonate blood concentration. Meanwhile, attention to TDM of lithium carbonate in outpatients should be strengthened, and regular monitoring of lithium carbonate blood concentration is recommended to enhance the safety and efficacy of clinical medication.

【Key words】 Lithium carbonate Therapeutic drug monitoring (TDM) Blood drug concentration Concentration/dose ratio (C/D) Influencing factors

碳酸锂是治疗双相情感障碍、抑郁症、躁狂症的常用药物, 可有效抑制 5-羟色胺的系统功能, 能够有效地减轻患者的躁狂症状^[1-3]。碳酸锂在临床上常作为一种心静稳定剂使用, 但其在临床应

▲基金项目:赤峰市自然科学科研课题项目(编号:SZR2023129)

作者单位:赤峰市安定医院检验科,内蒙古赤峰 024000

通信作者:白福臣, E-mail:648542435@qq.com

用上有一定的局限性,例如:单独用药起效慢、患者服药依从性不佳、剂量不易控制,剂量过高易引起不良反应的发生甚至中毒^[4, 5]。因此,对服用碳酸锂的患者应实施治疗药物监测(therapeutic drug monitoring, TDM),以便优化剂量滴定过程、提高临床疗效、控制不良反应的发生率。TDM已被广泛用于抗精神病、抗抑郁、抗癫痫和心境稳定剂等药物,其基于“治疗参考浓度范围”和患者临床疗效调整药物及其剂量,从而为患者制订个性化的用药方案^[6, 7]。《AGNP-神经精神TDM共识指南》也强烈推荐(推荐级别:I级)在临床治疗过程中对碳酸锂实施TDM^[7]。但是既往文献对于碳酸锂血药浓度监测鲜有报道,探讨影响碳酸锂血药浓度因素的研究也鲜有报道^[8]。因此,本课题组为了解碳酸锂治疗药物浓度监测的应用现状,对医院门诊接受碳酸锂治疗的患者相关信息加以统计分析,回顾性剖析门诊患者碳酸锂TDM的整体状况以及血药浓度/剂量(C/D)的影响要素,从而为制定科学合理的用药方案提供依据。

1 资料与方法

1.1 资料来源 回顾性收集我院2023年进行碳酸锂治疗的门诊患者信息,包括患者的年龄、性别、血药浓度等。排除标准:基本信息不全;非稳态谷浓度采血。本研究获得赤峰市安定医院伦理委员会批准(批件号:2023伦审第1号),所有患者均知情同意。

1.2 血样采集和血药浓度测定 药物固定剂量经过5~7个半衰期后,体内血药浓度基本达到稳态。此时采取患者清晨服药前血浆3~5 mL作为血药浓度监测样本(门诊患者建议上午完成采血)^[9, 10]。使用梅州康立电解质分析仪(离子选择电极法)进行测定,试剂、校准品、质控品均来自梅州康立。

根据AGNP共识推荐,碳酸锂血药浓度治疗参考范围为0.5~1.2 mmol/L(4~8 μg/mL),实验室警戒值为1.2 mmol/L(8 μg/mL)^[7]。

1.3 统计学方法 应用SPSS 26.0软件对数据进行分析。对数据进行正态性检验,符合正态分布的计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示。利用多重线性回归分析方法,评价性别、年龄、给药剂量3个协变量对患者稳态血药浓度的影响程度,再通过单因素方差分

析(One-way-ANOVA),探讨校正血药浓度的性别、年龄差异。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 一般监测情况 2023年1~12月门诊患者中使用碳酸锂治疗的共计2 286例,其中接受碳酸锂TDM的患者262例,监测比例仅为11.5%。262例患者共计监测384次,其中男性监测137次(35.68%),女性监测247次(64.32%)。患者年龄15~76岁。监测频次为1次的高达63.4%、监测2次的仅为22.1%、监测3次的为7.6%、监测3次以上的为6.9%。

在384次TDM监测中,血药浓度达标率为45.05%,低于治疗参考范围的占比为54.43%,高于治疗参考范围的占比仅为0.52%,平均血药浓度为0.6 mmol/L。根据相关指南,临床上血药浓度若低于治疗参考范围,可能会导致治疗无效;若高于治疗参考范围,则会有耐受性降低或者疗效难以进一步提升的可能。碳酸锂血药浓度的达标率欠佳,这可能反映出门诊患者服药依从性欠佳,进而影响临床疗效,建议提高药物浓度监测的达标率。

2.2 血药浓度的多元线性回归分析 探讨了碳酸锂药物血药浓度的影响因素,并将剂量、性别、年龄纳入回归方程中。得到的回归方程为:碳酸锂=2.94-0.091(性别)+0.013(年龄)+0.001(剂量),其中 $R^2=0.082$ 。结果显示,这些影响因素仅能解释8.2%的血药浓度变化,其中给药剂量($Beta=0.239$)对血药浓度的影响最大,其次是年龄($Beta=0.135$)。见表1。

表1 不同协变量对碳酸锂血药浓度的影响的多重线性回归分析

变量	回归系数(B)	标准偏回归系数(Beta)	P
常量	2.94	-	<0.001
性别	-0.091	-0.031	0.531
年龄	0.013	0.135	0.007
给药剂量	0.001	0.239	<0.001
R^2		0.082	

2.3 性别、年龄对碳酸锂稳态血药浓度的影响 384次血药浓度监测中,男性患者137次,平均给药剂量为(0.64±0.27) g/d,血药浓度为(0.52±0.17) mmol/L, C/D值为(0.92±0.46);女性患者247次,

平均给药剂量为 (0.63 ± 0.22) g/d, 血药浓度为 (0.50 ± 0.18) mmol/L, C/D 值为 (0.88 ± 0.43) 。经比较, 女性患者的 C/D 值略低于男性, 但差异无统计学意义 ($P > 0.05$), 说明患者 C/D 值可能与性别没有明显的关联性。见表 2。

通过对年龄进行分析发现, 18 岁以下患者与 18~59 岁患者、59 岁以上患者比较, 差异具有统计学意义 ($P < 0.05$); 18~59 岁患者与各年龄段患者比较, 差异具有统计学意义 ($P < 0.05$)。随着年龄的增加, 碳酸锂的 C/D 值增加, 即相同的给药剂量, 年龄越大, 稳态谷浓度越大。见表 2。

表 2 性别和年龄对稳态血药浓度的影响

因素	病例数	给药剂量(g/d)	血药浓度(mmol/L)	C/D 值
性别				
男性	137	0.64±0.27	0.52±0.17	0.92±0.46
女性	247	0.63±0.22	0.50±0.18	0.88±0.43
年龄				
<18 岁	77	0.60±0.18	0.48±0.17	0.87±0.37
18~59 岁	285	0.65±0.25	0.51±0.18	0.88±0.46
>59 岁	22	0.55±0.16	0.57±0.18	1.11±0.42*

注: 与 <18 岁比较, * $P < 0.05$; 与 18~59 岁比较, * $P < 0.05$

3 讨论

碳酸锂在双相障碍的治疗方面, 至今仍然是基础药物, 在一线治疗以及维持治疗时, 都被作为首选药物^[11]。在临床治疗中, 应将碳酸锂血药浓度控制在治疗参考范围内 ($0.5 \sim 1.2$ mmol/L), 当血药浓度 > 1.2 mmol/L 时, 可能产生不良反应甚至引发中毒; 当血药浓度 < 0.5 mmol/L 时, 可能影响临床治疗效果。经过对我院门诊患者的监测情况进行分析发现, 进行用药监测的患者仅占 11.5%, 说明临床医生以及患者对于该监测技术的应用依旧不足, 经验用药在医院用药中依旧广泛存在, 建议定期监测患者的血药浓度, 以便有效提高临床用药的安全性、有效性并减少不良反应的发生。

目前, 对于 TDM 的分析并不完善, 绝大多数研究聚焦于分析碳酸锂的临床疗效^[12, 13], 关于碳酸锂血药浓度监测结果及影响因素的研究较少。本研究初步了解了碳酸锂 TDM 的总体分布情况, 结果显示, 监测频次为 1 次的占比约为 63.4%, 门诊患者的复诊率可能较低, 由此可能造成血药浓度的不稳定, 在治疗过程中迫切需要提高临床医生及患者对药物监测的认识及重视程度。本研究

还发现, 门诊患者血药浓度的达标率较低, 可能存在不规则用药、漏服等现象。这将会导致门诊患者的病情不稳定, 建议门诊患者每 1~3 个月来院复诊并监测血药浓度以了解患者用药依从情况、减少疾病的复发。

多重线性回归分析研究显示, 碳酸锂血药浓度的影响因素颇为复杂, 且存在明显的个体差异, 所以建议定期开展 TDM 工作。倘若 TDM 结果出现异常, 需依据药物的主要代谢酶、酶抑制剂、诱导剂以及剂量相关浓度范围等数据, 剖析异常结果产生的根源, 针对碳酸锂个体差异展开个体化剖析。

鉴于给药剂量会对血药浓度产生一定影响, 所以研究采用 C/D 值当作衡量标准来进一步探究性别、年龄对碳酸锂的作用。本研究发现, 男性患者在接受相同剂量药物时, 其稳态谷浓度高于女性患者, 女性患者的 C/D 值略低于男性患者, 但这一差异无统计学意义, 所以还不能表明女性患者与男性患者在碳酸锂代谢能力上存在差别, 而年龄可能对碳酸锂的 C/D 值产生影响, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。老年患者的服药剂量相对较低, 而血药浓度却较其他两组高, C/D 值也偏高, 这说明老年患者的代谢受阻, 提示老年患者的代谢酶活性存在降低的可能。而对于老年患者因机体及心理等方面的原因, 发生不良反应的危险本就是一般成年人的 2.5 倍。老年患者通常身患多种疾病, 单一用药效果不好时往往需联合用药, 这时更要全面考量药物间是否存在配伍禁忌, 重视对患者血药浓度的监测, 防止血药浓度超出治疗参考范围, 从而避免不良反应甚至中毒反应的出现。有文献报道, 碳酸锂在患者体内不降解, 锂离子浓度随年龄的增加而逐渐增加^[14], 这与本研究结果是一致的。Shulman 等^[15]的专家共识指出, 对于 60~79 岁的患者, 碳酸锂浓度应维持在 $0.4 \sim 0.8$ mmol/L, 而 80 岁及以上的患者, 其碳酸锂浓度需维持在 $0.4 \sim 0.7$ mmol/L。老年群体由于特殊的生理机能, 其药代动力学在很大程度上受到影响, 这使得他们更易遭受不良反应的侵袭。而且老年患者的机体存在神经功能减退、免疫功能降低等情况, 这些因素共同促使药品不良反应发生率上升。所以, 建议老年患者临床用药时, 初始剂量宜小一些, 定期对血药浓度进行监测, 并依据 TDM 结果来调整用药^[16], 特别是存在联合用药、患者肝

肾功能异常或其他老年病时，临床用药更需充分利用 TDM 技术辅助临床用药分析，在保证临床疗效的同时提高用药安全性。

综上所述，由于碳酸锂的治疗窗口较窄、临床疗效和安全性存在较明显的个体差异，年龄、性别可能都会影响碳酸锂的吸收、代谢，长期使用碳酸锂，可能会引起心血管、泌尿系统等不良反应甚至毒性反应^[17-19]，故建议在临床服药期间定期监测碳酸锂浓度，完善监测结果解读、药物基因组学分析、检验检查指标分析及药物不良反应分析，并逐渐加强临床医师与临床药师等之间的沟通，提高临床医生及患者对血药监测的认识，切实将精准用药应用于临床。

关于肝肾功能、体质量对碳酸锂血药浓度的影响已有报道^[20, 21]，并证实患者体质量、肾功能等也会影响锂离子的清除。蔡璐遥等^[22]研究发现，体质量高的患者碳酸锂浓度明显少于体质量低的患者。本研究存在一些不足之处，例如未对联合用药等相关因素加以分析，肝肾功能、体质量、联合用药等相关因素的研究也较为缺乏，门诊患者中使用碳酸锂的老年患者较少，收集的例数不足可能导致分析结果有所偏倚，未来需要持续关注相关数据，进一步探讨相关影响因素。

参 考 文 献

- 1 唐郭, 张天山, 姚蓉, 等. 20 例碳酸锂中毒患者的临床特征分析及文献复习 [J]. 中国急救医学, 2024, 44 (4): 350-356.
- 2 兰智勇, 徐家庭, 勾东方. 低剂量药物浓度正常时锂盐中毒 1 例 [J]. 国际精神病学杂志, 2023, 50 (2): 381-382.
- 3 许夕慧, 顾振纶, 秦正红. 锂盐神经保护作用机制的研究进展 [J]. 中国新药杂志, 2006, 15 (2): 87-92.
- 4 邵国艳, 潘会敏, 齐战影. 齐拉西酮合并碳酸锂治疗双相情感障碍躁狂发作的疗效及安全性 [J]. 国际精神病学杂志, 2021, 48 (1): 42-44, 54.
- 5 陆艺, 米国琳, 王玮, 等. 五行音乐疗法联合碳酸锂治疗双相情感障碍的临床疗效及其对抑郁躁狂情绪的影响 [J]. 中国老年学杂志, 2023, 43 (9): 2111-2114.
- 6 丁靖, 蒙卓成, 崔小花, 等. 2019-2021 年 2992 例次丙戊酸治疗

- 药物监测结果的回顾性分析 [J]. 中国全科医学, 2023, 26 (23): 2923-2929.
- 7 Hiemke C, Bergemann N, Clement HW, et al. Consensus guidelines for therapeutic drug monitoring in neuropsychopharmacology: Update 2017 [J]. Pharmacopsychiatry, 2018, 51 (92): 9-62.
- 8 张少川, 陈志祥, 黄秋燕, 等. 血清锂浓度水平及危急值在精神科的应用 [J]. 医药导报, 2021, 40 (6): 806-810.
- 9 梅丽平, 白福臣, 于杰, 等. 抗精神病药物血药浓度及其剂量比的影响因素 [J]. 中国药物警戒, 2025, 22 (4): 424-428.
- 10 果伟, 张玲, 王刚. 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.
- 11 付华斌, 高明秀, 路巍. 锂盐的临床应用进展 [J]. 临床误诊误治, 2023, 36 (8): 148-152.
- 12 左燕, 李方捷. 碳酸锂联合丙戊酸镁治疗双相情感障碍躁狂发作的疗效及对血清 BDNF、认知功能的影响 [J]. 检验医学与临床, 2024, 21 (1): 99-102.
- 13 吕钦谕, 鲍晨曦, 陆燕华, 等. 无抽搐电休克治疗与碳酸锂对双相障碍抑郁发作患者氧化应激水平的影响 [J]. 中国神经精神疾病杂志, 2016, 42 (12): 731-736.
- 14 张晓东, 王琛瑀, 宋和勇, 等. 碳酸锂在双相障碍患者中个体化给药的研究进展 [J]. 中国药房, 2022, 33 (20): 2551-2555.
- 15 Shulman KI, Almeida OP, 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.
- 16 闫玉茹, 赵俐, 王芳, 等. 锂盐治疗导致不良反应的国内外文献分析 [J]. 临床合理用药, 2024, 17 (21): 168-172.
- 17 戴慧, 李鸣, 端木彦涛, 等. 碳酸锂抗躁狂症的临床应用进展及不良反应分析 [J]. 中国药物警戒, 2021, 18 (3): 294-299.
- 18 Khalid M, Sheikh W, Sherazi M, et al. Lithium-induced bradycardia and cardiomyopathy in a patient with bipolar disorder and paranoid schizophrenia [J]. Cureus, 2023, 15 (6): e40949.
- 19 Almeida PA, Caldas F, De Melo IH, et al. Premature ejaculation after lithium treatment in a patient with bipolar disorder [J]. Case Rep Psychiatry, 2023, 2023: 6156023.
- 20 Alqahtani S, Aljuma'ah N, Aydan NB, et al. Estimation of lithium clearance in patients with bipolar disorder [J]. Int Clin Psychopharmacol, 2020, 35 (3): 157-162.
- 21 朱航毅, 赵一璟, 史雨清, 等. 碳酸锂致肾性尿崩症的研究进展 [J]. 国际内分泌代谢杂志, 2022, 42 (6): 485-488.
- 22 蔡璐遥, 孙燕茹, 杨海晨, 等. 住院心境障碍患者的碳酸锂缓释片服用剂量与血锂浓度的研究 [J]. 临床精神医学杂志, 2020, 30 (4): 230-233.

(收稿: 2024-12-13)