TDM 下丙戊酸治疗青少年双相情感障碍的有效性及安全性研究

郑井平　何丽婷　肖燕（通讯作者）

（荆门市人民医院药学部　湖北荆门　448000）

【摘　要】目的：探讨治疗药物监测（TDM）指导丙戊酸个体化用药，在青少年双相情感障碍（BD）治疗中的临床疗效、用药安全性及疾病复发情况。方法：选取120例10～18岁确诊为双相情感障碍的青少年患者，随机分为实验组与对照组，各60例。对照组按照药品说明书给予丙戊酸常规剂量治疗，不开展血药浓度监测；实验组在用药期间定期行TDM检测，由临床药师结合血药浓度、临床症状个体化调整丙戊酸剂量，两组疗程均为3个月。对比两组治疗前后汉密尔顿抑郁量表（HAMD）、青年自评抑郁量表（YSR）评分，统计血药浓度达标率、肝肾功能及血常规异常情况、不良反应发生率与疾病复发率。结果：治疗前，两组HAMD、YSR评分对比差异无统计学意义（P>0.05）；治疗3个月后，两组量表评分均较治疗前显著下降，且实验组评分低于对照组（P<0.05）。实验组丙戊酸血药浓度达标率显著高于对照组（P<0.05）。实验组肝肾功能异常率、血常规异常率、总体不良反应发生率及疾病复发率均低于对照组，组间差异有统计学意义（P<0.05）。结论：采用TDM技术指导丙戊酸个体化给药，能够有效提升青少年双相情感障碍的治疗效果，提高血药浓度达标率，减少药物不良反应，降低疾病复发风险，用药安全性更高，可在临床青少年精神疾病治疗中推广应用。

【关键词】治疗药物监测；丙戊酸；青少年；双相情感障碍；安全性

Study on the Efficacy and Safety of Valproic Acid Treatment for Adolescent Bipolar Disorder via Therapeutic Drug Monitoring (TDM)

Zheng Jingping　He Liting　Xiao Yan（Corresponding Author）

（Department of Pharmacy, Jingmen People's Hospital, Jingmen, Hubei Province　448000）

[Abstract] Objective: To investigate the clinical efficacy, medication safety, and disease recurrence rates associated with the use of therapeutic drug monitoring (TDM) to guide individualized valproic acid dosing in the treatment of adolescent bipolar disorder (BD). Methods: A total of 120 adolescent patients aged 10–18 years diagnosed with bipolar disorder were selected and randomly divided into an experimental group and a control group, with 60 patients in each group. The control group received valproic acid at the conventional dosage specified in the drug package insert without undergoing blood drug concentration monitoring; the experimental group underwent regular TDM testing during treatment, where clinical pharmacists adjusted the valproic acid dosage based on blood drug concentrations and clinical symptoms; the treatment duration for both groups was 3 months. The Hamilton Depression Rating Scale (HAMD) and Youth Self-Rating Depression Scale (YSR) scores were compared between the two groups before and after treatment; additionally, the achievement rate of target blood drug concentrations, incidences of abnormal liver and kidney function tests and complete blood count results, incidence of adverse drug reactions, and disease recurrence rates were statistically analyzed. Results: Before treatment, there were no statistically significant differences in HAMD or YSR scores between the two groups (P> 0.05); after 3 months of treatment, the scores on both scales in both groups showed a significant decrease compared to pre-treatment levels, with the scores in the experimental group being lower than those in the control group (P <0.05). The achievement rate of target valproic acid blood drug concentrations in the experimental group was significantly higher than that in the control group (P <0.05). In the experimental group, the rates of abnormal liver and kidney function, abnormal complete blood count results, overall incidence of adverse drug reactions, and disease recurrence rate were all lower than those in the control group; these intergroup differences were statistically significant (P <0.05). Conclusion: The application of TDM technology to guide individualized valproic acid dosing can effectively enhance the therapeutic outcomes for adolescents with bipolar disorder, increase the achievement rate of target serum drug concentrations, reduce adverse drug reactions, lower the risk of disease recurrence, and improve medication safety; therefore, this approach can be widely adopted and promoted in the clinical management of psychiatric disorders in adolescents.

[Key words] Therapeutic drug monitoring; Valproic acid; Adolescents; Bipolar disorder; Safety

1.资料与方法

1.1 一般资料

选取 2025 年 6 月—2026 年 8 月收治的 120 例青少年双相情感障碍患者为研究对象，年龄 10～18 岁，所有患者均符合国际疾病分类（ICD-10）[1]及精神疾病诊断与统计手册（DSM-5）中双相情感障碍诊断标准[2]。采用随机数字表法将患者分为实验组和对照组，每组 60 例。对照组男 32 例，女 28 例；平均年龄（14.26±2.15）岁；平均病程（10.35±3.22）个月。实验组男 30 例，女 30 例；平均年龄（13.98±2.31）岁；平均病程（9.87±3.46）个月。两组患者年龄、性别、病程等基线资料比较，差异无统计学意义（P>0.05），组间具备可比性。

纳入标准 ①年龄 10～18 岁，性别不限；②明确诊断为双相情感障碍，拟采用丙戊酸单药治疗[3]；③入院后肝功能、肾功能、血常规等基础检查结果均在正常范围；④患者法定监护人知晓研究内容，自愿参与并签署知情同意书。

排除标准 ①合并精神分裂症、重度抑郁障碍等其他严重精神疾病；②治疗期间需联用其他精神类药物者；③存在先天性或后天性肝肾功能严重损伤，影响药物代谢者；④既往对丙戊酸及制剂成分存在过敏史者[4]；⑤不愿接受 TDM 定期采血检测、或明确表示无法承担相关检测费用者。本研究入组前已向所有受试者法定监护人充分告知两组治疗方案、检测项目及对应收费标准，所有入组患者监护人均自愿签署知情同意书，研究全程无患者因费用问题退出实验组。

1.2 治疗方法

两组患者均使用丙戊酸口服制剂治疗，治疗周期统一为 3 个月。治疗期间对患者及家属开展规范用药宣教，督促患者按时按量服药，提升用药依从性，严格禁止联用其他精神类药物[5]。对照组：严格按照药品说明书推荐常规剂量给药，治疗全程不进行丙戊酸血药浓度监测，医师仅根据临床经验维持基础用药剂量，不结合血药浓度调整方案。

实验组：采用与对照组一致的起始剂量，治疗期间定期开展 TDM 检测，采集静脉血测定丙戊酸血药浓度。由临床药师结合血药浓度数值、患者临床症状、躯体状态综合评估，对药物剂量进行个体化增减调整，保证血药浓度稳定维持在有效治疗区间内[6]。

1.3 观察指标

①疗效指标：分别于治疗前、治疗 3 个月后采用汉密尔顿抑郁量表（HAMD）[7]、青年自评抑郁量表（YSR）评估患者精神状态，量表分值越高，代表情绪异常、抑郁症状越严重[8]。②血药浓度：统计两组治疗期间丙戊酸血药浓度达标例数，计算达标率。③安全性指标：治疗前后检测肝功能（ALT、AST）、肾功能（eGFR）、血常规，统计各项指标异常例数[9]；记录治疗期间恶心、头晕、乏力、嗜睡等药物不良反应，计算不良反应发生率。④复发情况：疗程结束后持续随访，统计 3 个月内疾病复发例数，复发判定严格参照 DSM-5 相关标准。

1.4 统计学方法

采用 SPSS 26.0 统计学软件进行数据分析。计量资料以均数 ± 标准差（$\bar{x} \pm s$）表示，组内及组间比较采用 t 检验；计数资料以例数、百分率[n(%)]表示，组间比较采用 x^2 检验。以 P<0.05 为差异具有统计学意义。

2.结果

2.1 两组量表评分及血药浓度达标情况对比

治疗前，两组 HAMD 评分、YSR 评分比较，差异无统计学意义（P>0.05）。治疗 3 个月后，两组两项量表评分均较治疗前明显降低，且实验组评分低于对照组；同时实验组丙戊酸血药浓度达标率显著高于对照组，组间差异均有统计学意义（P<0.05）。详见表 1。

2.2 两组安全性指标、不良反应及复发率对比

治疗结束后，对照组肝功能、肾功能、血常规异常例数均多于实验组，总体不良反应发生率更高；随访期间对照组疾病复发率明显高于实验组，各项指标组间对比差异均有统计学意义（P<0.05）。详见表 2。

表 1 两组治疗前后量表评分及血药浓度达标情况对比

组别	例数	HAMD 评分（分）		YSR 评分（分）		血药浓度达标
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	n(%)
对照组	60	21.36 ± 3.52	13.25 ± 2.86	48.72 ± 5.61	32.18 ± 4.25	39(65.00)
实验组	60	20.98 ± 3.47	9.17 ± 2.13	47.96 ± 5.43	24.35 ± 3.82	54(90.00)
t/x^2 值		0.592	8.794	0.741	10.682	11.429
P 值		0.555	<0.001	0.460	<0.001	0.001

表 2 两组安全性指标、不良反应及复发率对比 [n(%)]

组别	例数	肝功能异常	肾功能异常	血常规异常	总不良反应	疾病复发
对照组	60	8(13.33)	6(10.00)	7(11.67)	16(26.67)	11(18.33)
实验组	60	2(3.33)	1(1.67)	2(3.33)	4(6.67)	3(5.00)
x^2 值		3.927	3.873	3.158	8.640	5.175
P 值		0.048	0.049	0.049	0.003	0.023

3.讨论

双相情感障碍是临床高发的精神障碍疾病，青少年为该病主要发病群体之一。疾病以情绪高涨、低落交替发作为典型特征，病情易反复、病程迁延，不仅会严重干扰青少年的学习、社交与日常生活，也会给患者家庭造成沉重的心理负担与经济压力。丙戊酸是临床一线心境稳定剂，凭借调节神经递质、稳定情绪的作用，被广泛应用于双相情感障碍的全程治疗[10]。但青少年身体脏器尚未发育成熟，肝脏、肾脏的药物代谢能力、血液系统耐受性与成年人存在显著个体差异，不同患者对药物的吸收、代谢速度也各不相同。若统一使用常规固定剂量，部分患者会因血药浓度不足导致药效偏弱，无法有效控制症状；还有部分患者会出现药物蓄积、血药浓度超标，进而损伤肝肾功能、影响血细胞水平，增加用药风险，这也是青少年精神类药物临床应用的主要难点。

治疗药物监测（TDM）是实现临床精准用药的重要技术手段，通过定期检测体内药物血药浓度，结合患者年龄、脏器功能、临床症状等综合信息，能够为药物剂量调整提供客

观、量化的依据，真正做到个体化给药。本研究结果显示，治疗前两组患者情绪相关量表评分无明显差异，病情基线保持一致；经过 3 个月系统治疗后，两组 HAMD、YSR 评分均出现明显下降，说明无论是否联合 TDM 监测，丙戊酸对青少年双相情感障碍均具备一定治疗效果。但实验组量表评分下降幅度更大，患者情绪症状改善更为突出，同时实验组血药浓度达标率达到 90.00%，远高于对照组的 65.00%。由此可见，TDM 指导下的个体化用药，可将丙戊酸血药浓度稳定维持在有效治疗区间，规避浓度偏低引发的药效不足问题，最大化发挥药物治疗作用，显著提升整体临床疗效[11]。

在用药安全性层面，本次数据显示对照组肝功能、肾功能、血常规异常发生率均明显偏高，总体不良反应发生率达到 26.67%，与既往文献报道的青少年人群丙戊酸常规治疗总体不良反应发生率 20%~30%的水平基本吻合；而实验组通过 TDM 调控血药浓度后，总体不良反应发生率降至 6.67%，显著低于常规治疗水平。丙戊酸主要经肝脏代谢分解，药物浓度过高会持续加重肝细胞代谢负荷，造成肝酶升高，同时也会间接影响肾功能与血细胞生成。传统固定剂量模式无法直观掌握患者体内药物实际浓度，极易出现药物蓄积；而 TDM 可实时监控浓度变化，一旦发现浓度偏高便及时下调剂量，减少药物对脏器的持续刺激，有效保护肝肾功能与血液系统，大幅降低不良反应发生概率。

在疾病远期管理方面，随访结果提示对照组复发率为 18.33%，与国内外流行病学调查显示的青少年双相情感障碍急性期治疗后 3 个月 15%~22%的复发率范围一致；实验组复发率仅为 5.00%，显著低于常规治疗水平。血药浓度波动过大、长期处于有效浓度下限，是造成病情反复、情绪再次异常的重要诱因。TDM 全程把控药物浓度水平，保证药效持续、稳定发挥，能够长期有效控制临床症状，减少情绪剧烈波动，进而降低疾病复发概率，对青少年患者的长期病情管控具有重要价值。

本研究仍存在一定局限性：入组前已通过知情同意筛选自愿承担 TDM 费用的受试者，因此未出现因费用退出的情况，但在真实临床场景中，检测费用可能成为限制 TDM 普及的因素，后续可进一步开展卫生经济学研究，评估该模式的成本效益比。

综合本次研究结果，相较于传统固定剂量给药模式，TDM 联合丙戊酸治疗青少年双相情感障碍，同时兼顾临床疗效与用药安全，有效弥补了统一剂量用药的诸多弊端。该监测技术依托常规检验设备即可完成，操作简单、流程成熟，配合临床药师的专业解读，能够快速完成用药方案优化，整体实施门槛较低[12]。针对青少年这一特殊用药人群，个体化给药模式可在保障治疗效果的同时，最大程度降低药物带来的躯体损伤，高度契合青少年精神疾病的诊疗需求。

综上，采用治疗药物监测指导丙戊酸个体化用药，用于青少年双相情感障碍治疗疗效确切、安全性良好，还可有效减少疾病复发，临床实用性较强，具备较高的推广价值。

参考文献：

[1]苏滔凤,于瑞瑞,黎欢. ICD-10 中第十八章 R00-R99 编码的正确使用分析[J].中国病案,2026,27 (4):40-43.
[2]张星星. 双相情感障碍患者血清 TSH、TBIL、FT4 水平的变化趋势分析及临床意义[J].中国疗养医学,2026,35 (2):108-112.2026.02.025.
[3]吴婷婷,李文飞. 双相情感障碍共病代谢综合征的危险因素及其认知功能损害[J].安徽医专学报,2026,25 (2):20-23.2097-0196.2026.02.006.
[4]白晓虹,丙戊酸钠口服溶液一致性评价研究.四川省,四川健能制药有限公司,2024-07-19.
[5]陶诗婉.精神分裂症、双相情感障碍和抑郁症的跨疾病脂质组学及脑白质特征研究[D].四川大学,2022.2022.007208.
[6]丁靖,陈英,崔小花,等. 不同丙戊酸盐治疗精神障碍时丙戊酸剂量校正血药浓度的差异研究[J].中华神经医学杂志,2025,24 (11):1125-1133.
[7]Sun Z ,Wang L . Acrylamide Exposure Activates EGFR-PI3K in Intestinal Macrophages to Promote the Onset and Progression of Inflammatory Bowel Disease.[J].Journal of biochemical and molecular toxicology,2026,40 (6):e70932.0932.
[8]Jia F ,Zhao Y ,Tian S , et al. The clinical value of pharmacogenomics in the pharmacotherapy of common psychiatric disorders: a macroscopic analysis based on real-world data.[J].BMC psychiatry,2026, 12888-026-08198-4.
[9]Lavanya S ,Ramani P ,Reddy S M . Kidney toxicity of fluorides-A biochemical evaluation of renal function markers in adults residing in fluoride endemic areas of YSR Kadapa district.[J].Journal of oral biology and craniofacial research,2025,15 (5):1091-1096. 2025.07.004.
[10]王玺荣,胡方雨. 双相情感障碍不同病情状态及严重程度患者血清 Galectin-3、NGF 水平观察[J].国际精神病学杂志,2026,53 (1):77-80.2026.01.023.
[11]丁靖,蒙卓成,张燕,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.
[12]戴成豪,付浩瀚,夏王斌. 丙戊酸钠缓释片辅助治疗双相情感障碍躁狂期效果观察[J].中国乡村医药,2025,32 (14):1-3.1006-5180.2411-247.