doi:10.3969/j.issn.1006－4931.2021.23.002

# 精准药学服务体系的建设实践与应用成效分析*

卢 进,霍 炎,万丽丽,杨全军,李 婕,张孟琦,辛 博,黄金路,郭 澄△

(上海交通大学附属第六人民医院药剂科,上海 200233)

**摘要:目的** 为临床合理用药和精准用药服务提供参考。**方法** 构建基于治疗药物监测的全科室精准药学服务体系,并持续改进,包括规范临床取样时间点及样本检测时间,多重技术验证检测结果准确度,异常检测数值的药学追踪与个体化用药报告出具,构建精准药学服务体系,开展样本库和数据库建设及个体化用药临床研究。**结果** 已推进 11 个品种(14 个项目)的血药浓度检测,辅助 26 种药物的相关药物代谢动力学/药效动力学基因检测;药师对临床决策的干预率由 2019 年的 60.15% 升至 2020 年的 98.78%,干预成功率由 93.95% 升至 96.49%。**结论** 该精准药学服务体系丰富了临床用药的药品知识库与规则知识库,有助于制订个体化用药方案,可更好地服务于临床治疗。

**关键词:**治疗药物监测;精准药学服务体系;临床决策;合理用药;药房管理

**中图分类号:**R95 **文献标志码:**A **文章编号:**1006－4931(2021)23－0005－03

## Construction of Precision Pharmaceutical Care System and Its Application Effect

*LU Jin, HUO Yan, WAN Lili, YANG Quanjun, LI Jie, ZHANG Mengqi, XIN Bo, HUANG Jinlu, GUO Cheng*

(*Department of Pharmacy, Shanghai Sixth People's Hospital Affiliated to Shanghai Jiao Tong University, Shanghai, China 200233*)

**Abstract: Objective** To provide a reference for clinical rational drug use and precision pharmaceutical care. **Methods** A department－wide precision pharmaceutical care system based on therapeutic drug monitoring(TDM) was constructed and continuously improved, including standardizing the clinical sampling time point and sample detection time, verifying the accuracy of detection results with multiple technologies, pharmaceutical tracking of abnormal detection values and providing individualized medication reports, the construction of precision pharmaceutical care system, the construction of sample banks and related databases, and the clinical research of individualized medication. **Results** The project has promoted the blood drug concentration detection of 11 varieties (14 projects), and assisted the related pharmacokinetic/pharmacodynamic genetic testing of 26 drugs. The intervention rate of pharmacists in clinical decision－making increased from 60.15% in 2019 to 98.78% in 2020, and the success rate of intervention increased from 93.95% to 96.49%. **Conclusion** The precision pharmaceutical care system enriches the drug knowledge base and rule knowledge base of clinical medication, helps to formulate individualized medication plans, and can better serve clinical treatment.

**Key words:** therapeutic drug monitoring; precision pharmaceutical care system; clinical decision－making; rational drug use; pharmacy management

我院于 2016 年建立事前实时干预、事中互动审方、事后点评分析的一体化用药决策库,并获得美国医疗信息与管理系统学会(HIMSS)6 级认证[1]。审方中心的建立与实践,对我院的闭环用药管理提出了更高的要求,同时相依的药物决策知识库也需要做针对个体化用药的相应更新。我院传统开设的血药浓度检测存在不足,如血液样本取样时间点未严格遵守药物代谢动力学(简称药动学)/药理学规律,样本检测时间过长,检验结果准确度无多重方法验证,只有数值结果,即无相应追踪,也无相应药学干预,如个体化用药剂量调整,无系统科学的数据及样本库管理。2017 年至 2020 年,在上海市卫生健康委员会(简称卫健委)临床药学重点专科项目和上海市卫健委重要薄弱学科建设项目的支持下,我院药剂科在 2018 年 12 月正式上线的实验室信息管理系统(LIS)－血药浓度检测的基础上,借鉴国内外经验,于临床药学治疗药物监测研究室建立了个体化用药平台,并进行持续改进。平台包括血药浓度检测平台、基因检测平台及标准数据库管理平台。血药浓度检测仪器为 6410 型高效液相色谱－串联质谱(HPLC－MS/MS)仪(安捷伦科技公司)及 VIVA－E 型治疗药物监测仪(西门子<中国>公司);基因检测仪器为 TL998A 型数字荧光分子杂交测序仪(天隆科技公司)。目前,我院 LIS 中已接收临床开具的检测要求,并完成血药浓度检测 600 余例次,调整异常血药浓度值并出具调整剂量建议

*基金项目:国家自然科学基金[81872494];上海市卫生健康委科研课题[20194Y0052];上海市第六人民医院院级科学研究基金[ynlc201826]。

第一作者:卢进,女,博士,主管药师,研究方向为临床药学,(电话)021－24058789(电子信箱)lujinsysu@hotmail.com。

△通信作者:郭澄,男,博士,主任药师,研究方向为临床药学,(电话)021－24058098(电子信箱)guopharm@126.com。

的个体化给药报告300余例次。血药浓度检测和基因检测是个体化药学服务开展的基石[2-3]，本研究中分析了监测平台的持续改进措施，全科室精准药学服务体系的构建方法与应用成效。现报道如下。

## 1 改进措施

### 1.1 规范取样时间点及样本检测时间

取样时间的规范和准确直接决定了样本检测对临床是否有意义。传统的血药浓度检测项目并未关注特殊使用品种，也未准确交代特殊采血要求，如万古霉素的峰/谷浓度采集时间点；丙戊酸钠需在药物使用至少3 d后达到稳态血药浓度时才可采集。统一并规范检测品种的取样时间点并制作成手册，开展交流会，了解心内科、呼吸科、神经内科、重症监护室、肿瘤科、妇产科等临床科室的需求，并向其规范取样时间。

采用HPLC法检测血药浓度，在取样后8 h内检测完毕，系统上发布结果（当天取样当天出结果），极大地缩短了临床和患者的等待时间，以及复杂疾病的用药决策调整周期。

### 1.2 多重技术验证检测结果的准确度

临床样本检测结果的准确度是质量控制的重要指标。我院运用HPLC法及酶扩大免疫测定技术（EMIT）验证检测结果，以比较2种分析结果的一致性。以甲氨蝶呤为例，复测71例样本，低浓度范围内，上述2种测定方法的测定结果无差异，提示EMIT的交叉验证准确度高。

### 1.3 异常检测数值的药学追踪与个体化用药报告出具

传统的血药浓度检测项目通常聚焦在报告检测值上，并未对患者进行药学干预，治疗药物监测研究室也未根据检测结果进行追踪。2019年1月至2020年11月，我院检测的400余例万古霉素（峰/谷浓度）样本中，对低于/高于正常值的65例患者进行追踪，并根据其生理学参数，结合万古霉素的实测血药浓度进行公式计算，作出用药调整建议。

### 1.4 构建精准药学服务体系

以阿尔茨海默病（AD）为试点病种，参考前期的血药浓度和基因检测的临床研究结果，构建了AD专病种的精准药学服务体系，并以AD专病联合门诊为载体，将个体化用药服务推广至临床[4]。临床研究筛选出来的疗效生物标志物基因载脂蛋白E（Apoe）及CYP2D6（rs1065852）结果显示，未携带Apoe E3基因型，同时具有CYP2D6＊10/＊10型的患者对多奈哌齐（DNP）的疗效响应最高。故临床建议同时具有上述两类基因型的AD患者选择DNP治疗[5-6]。AD专病种精准药学服务体系，以AD专病联合门诊为载体，以尽早诊断、尽早治疗为目的，最终优化DNP的治疗用药规范。复制本体系的成功模式，并推广至其他专病的精准用药门诊，如肿瘤药学门诊、抗凝药学门诊[2]。

### 1.5 开展样本库、数据库建设及个体化用药临床研究

科学、规范管理的样本库和数据库是本平台建设与实践的重要组成。本系统在完成血药浓度检测后，按治疗药物监测研究室的编号记录患者的基本信息，包括姓名、性别、年龄、科别、ID号、诊断、检测药物、与疾病相关的生化指标，以及患者血液样本的基本信息，如全血/血清/血浆及何种抗凝剂、体积，按样本号和检测药物的类别分类纳入样本电子数据库，血液样本按电子数据库的编号纳入样本库，储存于－80 ℃冰箱。

## 2 应用成效

### 2.1 药师对临床决策的干预率

推进了11个品种（14个项目）的血药浓度检测，辅助26种药物的相关药动学/药效动力学（简称药效学）（PD/PD）基因检测。本项目基于治疗药物监测和个体化用药平台，对辅助临床的用药决策及个体化用药已取得明显成效。药师基于个体化用药平台对每个异常值患者进行了药学追踪，追踪指标包括用药时间、频次、剂量、合并用药、抽血时间点。具体如下：1）对抽血不规范或不合理用药造成的异常值进行药学干预，告知临床，规范后再次检测；2）记录患者生理、遗传、病理或不明原因造成的血药浓度异常值，并辅助相关PK/PD基因检测，部分通过公式计算万古霉素、华法林血药浓度，给予临床个体化用药报告，辅助医师调整用药方案。基于本系统给予临床的个体化用药建议，药师对临床决策的干预率由2019年的60.15%升至98.78%，干预成功率由93.95%升至96.49%。详见表1。

**表1 2019年至2020年个体化用药平台运行情况**

**Tab. 1 Operation of individualized medication platform from 2019 to 2020**

| 项目 | 第1季度 | | 第2季度 | | 第3季度 | | 第4季度 | | 合计 | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | 2019年 | 2020年 | 2019年 | 2020年 | 2019年 | 2020年 | 2019年 | 2020年 | 2019年 | 2020年 |
| 医嘱次数 | 100 | 50 | 132 | 97 | 140 | 223 | 150 | 206 | 522 | 576 |
| 干预次数 | 50 | 48 | 80 | 96 | 84 | 219 | 100 | 206 | 314 | 569 |
| 干预成功次数 | 47 | 48 | 75 | 90 | 80 | 211 | 93 | 200 | 295 | 549 |
| 干预率（%） | 50.00 | 96.00 | 60.61 | 98.97 | 60.00 | 98.21 | 66.67 | 100.00 | 60.15 | 98.78 |
| 干预成功率（%） | 94.00 | 100.00 | 93.75 | 93.75 | 95.24 | 96.35 | 93.00 | 97.09 | 93.95 | 96.49 |

### 2.2 新技术项目成果辐射六院医联体集团

我院药剂科依托本项目的建设形成了6个具有医院特色的临床药学服务重点发展方向，包括心内科、肿瘤内科、神经内科、重症监护室、骨科、呼吸内科，创立了新的精准药学服务模式，构建了基于精准药学的个体化药学服务平台。此外，本团队相关个体化给药科研转化成果丰硕，获得了3项国家自然科学基金，7项临床类研究课题；科室或与临床合作发表临床类SCI论文7篇，中文核心期刊论文4篇。

血药浓度监测项目涵盖我院及医疗联合体（简称医联

体)医院,医联体集团相关部门多次组织药学团队来我院调研、参观、交流,并选送进修。为医联体区域内合理用药、精准药学服务转型建设提供了坚实的技术基础。

血药浓度监测及个体化药学服务的品种包括华法林、丙戊酸钠、卡马西平、环孢素(峰/谷浓度)、他克莫司(峰/谷浓度)、甲氨蝶呤(0,12,24,48,60,72 h)及特殊使用级抗菌药物,如万古霉素峰/谷浓度、美罗培南、替考拉宁、伏立康唑、利奈唑胺等。2019 年,我院医联体集团送检样本 32 例,占总检测数的 6.0%;2020 年,送检样本 15 例,占总检测数的 2.6%。

### 2.3 衍生精准药学体系——精准药学门诊

AD 专病联合门诊、肿瘤药学门诊、抗凝药学联合门诊吸引了上海市其他医院的药师的多次来院参观、学习。其中,肿瘤药学门诊为上海市第 1 个药学专病门诊。

### 2.4 开展多次临床合作专科共识会和行业交流

我院治疗药物监测研究室开展院内专科合理用药共识会 6 次;并在 2018 年至 2020 年上海市医学会临床药学年会作关于个体化用药为主题的经验分享和交流,获得同行的一致好评。

## 3 讨论

随着医药卫生体制改革进程的深入,人们对医疗服务质量的诉求日益提高,尤其对医院药学服务水平提出了更高层次的要求,广大医院药学工作者也一直致力于医院药学服务新模式的探索和实践[7]。2016 年,中共中央、国务院联合发布了《“健康中国 2030”规划纲要》[8],精准医学已成为新的医学模式。随着精准医学模式的大力推广与应用,直接加速医院药学服务向“以个体为中心”的精准药学服务方向转型[9]。近年来,国内开展了多模式的“精准药学”的探索,如结合基因组学践行精准药学的服务模式[10-11],专科临床药学的精准药学探索,以及基于大数据开展了精准药学的数据整理[12]。以基因检测、血药浓度监测为主要技术手段的全科室精准药学服务已在医院药学中展现出了巨大的发展潜力[13],但目前国内大多数医院药剂科仍在摸索阶段或开展初期,并未大规模应用并实践[14]。

我院个体化用药平台与精准药学服务平台相比更具特色。1)个体化用药平台及精准药学服务体系与科室的实时审方平台互为补充[1,15];2)基于治疗药物监测的个体化用药平台丰富了审方平台的药品知识库、规则知识库,并给予个体化用药的决策帮助,降低了药物相关医疗事故发生率,为药物治疗提供更精确的指导,缩短了复杂疾病患者的平均住院时间;3)在传统临床样本治疗药物检测的基础上,与临床科室一起进行相关临床研究,发现新的治疗药物监测指标及确定新的治疗药物监测标准,有助于确定更灵敏、可靠的药物疗效和安全性评价的生物标志物,对临床个体化用药意义重大;4)推广应用至整个医联体,带动医联体精准药学服务体系建设发展。

精准药学服务体系的构建,提升了合理用药水平,奠定了医院精准药学的基石。但本平台仍存在不足,在现有检测品种的基础上,将继续扩大临床必要、必需检测的品种,丰富医院药学的精准服务。

## 参考文献

[1] 杨全军,郭 澄,徐 嵘,等. 我院事前实时干预、事中互动审方和事后点评分析一体化用药决策系统的建设[J]. 中国药房,2017,28(35):5016-5019.
[2] OELLERICH M, KANZOW P, WALSON PD. Therapeutic drug monitoring-Key to personalized pharmacotherapy[J]. Clin Biochem,2017,50(7/8):375-379.
[3] CREMERS S, GUHA N, SHINE B. Therapeutic drug monitoring in the era of precision medicine: opportunities! [J]. Br J Clin Pharmacol,2016,82(4):900-902.
[4] 卢 进,霍 炎,张东梅,等. 新医改形势下我院药学门诊服务新模式的持续改进[J]. 药学实践杂志,2020,38(5):469-475.
[5] LU J, FU JL, ZHONG Y, et al. The roles of apolipoprotein E3 and *CYP2D6* (rs1065852) gene polymorphisms in the predictability of responses to individualized therapy with donepezil in Han Chinese patients with Alzheimer's disease[J]. Neurocsi Lett, 2016, 614:43-48.
[6] LU J, WAN LL, ZHONG Y, et al. Stereoselective metabolism of donepezil and steady-state plasma concentrations of *S*-donepezil based on *CYP2D6* polymorphisms in the therapeutic responses of Han Chinese patients with Alzheimer's disease[J]. J Pharmacol Sci,2015,129(3):188-195.
[7] 贾露露,蒋 妮,侍晓萍,等. 精准医学背景下临床药师能力培养的探讨与实践[J]. 继续医学教育,2017,31(5):4-6.
[8] 迟春花. “健康中国 2030”与全科医生队伍建设[J]. 领导科学论坛,2018(24):76-96.
[9] 刘秀慧. 精准药学:从转化医学到精准医学探讨新药发展[J]. 人人健康,2018(12):230.
[10] 李丹滢,朱怀军,葛卫红. 我院药物基因组学践行患者精准用药的策略及若干思考[J]. 中国临床药学杂志,2020,29(6):463-466.
[11] 郭子寒,杜 琼,戴贤春,等. 基因检测在肿瘤精准药学中的意义[J]. 上海医药,2018,39(5):14-22.
[12] 黄 珊,宋洪涛,林玮玮. 精准医疗体系下神经内科药学服务模式的探讨与实践[J]. 中国药房,2016,27(2):154-157.
[13] 李 婷,赵玉兰,左 文. 论精准医学时代背景下临床中药师工作的切入点[J]. 中医药导报,2018,24(11):73-74.
[14] 张 凤,陶 霞,位 华,等. 精准化药物治疗实现路径思考与探索[J]. 中国医院药学杂志,2018,38(9):907-911.
[15] 杨全军,张剑萍,郁 静,等. 医院结构化药学决策知识库建设实践与应用成效分析[J]. 中国现代应用药学,2020,37(4):490-495.

(收稿日期:2021-04-16;修回日期:2021-07-01)