

- patients with severe bronchial asthma [J]. Postepy Dermatol Alergol, 2015, 32(4): 274-280.
- [12] 刘舜. 联合应用硫酸镁与复方异丙托溴铵气雾剂治疗小儿哮喘的临床体会[J]. 中外医学研究, 2015, 13(28): 145-146.
- [13] 许东叶, 樊英. 硫酸镁治疗小儿重症哮喘的疗效[J]. 临床医学研究与实践, 2018, 11(31): 103-105.
- [14] 任小玲. 儿童哮喘急性发作期外周血单核细胞 NF- κ B 活性与血清 IL-4、IgE 水平变化及临床意义[J]. 儿科药理学杂志, 2011, 17(4): 13-15.
- [15] WADE A, CHANG C. Evaluation and treatment of critical asthma syndrome in children [J]. Clin Rev Allergy Immunol, 2015, 48(1): 66-83.
- (编辑: 杨丹)
(收稿日期: 2019-05-17 修回日期: 2019-07-31)

doi:10.13407/j.cnki.jpp.1672-108X.2020.07.011

· 论著 ·

临床药师参与耐碳青霉烯大肠埃希菌并耐甲氧西林表皮葡萄球菌感染患儿的药学监护

方圆¹, 刘秀梅¹, 郭倩倩¹, 苑立博² (1. 郑州人民医院, 河南郑州 450003; 2. 河南工业大学化学化工与环境学院, 河南郑州 450001)

[摘要]目的: 探讨临床药师在重症感染患儿抗感染治疗中的作用。方法: 临床药师参与 1 例耐碳青霉烯类大肠埃希菌 (CRE) 并耐甲氧西林表皮葡萄球菌 (MRSE) 感染患儿的药学监护, 协助医师调整、制定药物治疗方案。结果: 临床药师应用专业知识, 结合患儿的生理病理情况, 利用药动学/药效学 (PK/PD) 参数优化抗感染治疗方案, 患儿感染指标明显好转, 病情稳定出院。结论: 临床药师可以 PK/PD 角度作为切入点, 将药学理论与临床实践相结合, 协助医师制定有效的用药方案, 成为治疗团队的重要组成部分。

[关键词] 耐碳青霉烯类大肠埃希菌; 耐甲氧西林表皮葡萄球菌; 感染; 药学监护

[中图分类号] R725.1

[文献标识码] A

[文章编号] 1672-108X(2020)07-0034-04

Pharmaceutical Care for One Child Infected with Carbapene-Resistant *Escherichia Coli* and Meticillin Resistant *Staphylococcus Aureus* by Clinical Pharmacists

Fang Yuan¹, Liu Xiumei¹, Guo Qianqian¹, Yuan Libo² (1. People's Hospital of Zhengzhou, Henan Zhengzhou 450003, China; 2. Henan University of Technology, Henan Zhengzhou 450001, China)

[Abstract] **Objective:** To investigate the role of clinical pharmacists in anti-infection therapy for children with severe infection. **Methods:** The clinical pharmacists participated into the pharmaceutical care for one child infected with carbapene-resistant *Escherichia coli* (CRE) and meticillin resistant *Staphylococcus aureus* (MRSE), and assisted the clinicians to adjust and formulate medication regimens. **Results:** The clinical pharmacists applied professional knowledge, combined with the physiological and pathological conditions of children, and used pharmacokinetics/pharmacodynamics (PK/PD) parameters to optimize the anti-infection treatment regimens. The infection indexes of the child were significantly improved, and the child was discharged steadily. **Conclusion:** The clinical pharmacists can take the PK/PD parameters as an entry point to integrate pharmacy theory with clinical practice, assist the clinicians in developing the effective medication regimen, and become an important part of the therapeutic team.

[Keywords] carbapene-resistant *Escherichia coli*; meticillin resistant *Staphylococcus aureus*; infection; pharmaceutical care

耐碳青霉烯类肠杆菌科细菌 (CRE) 是指对亚胺培南、美罗培南等任一碳青霉烯类耐药的细菌, 可引起各种类型的严重感染。近年来 CRE 检出率尤其在儿童中逐年增高, 且儿童几乎无理想治疗药物, 为治疗带来挑战。耐甲氧西林的表皮葡萄球菌 (MRSE) 是仅次于耐甲氧西林金黄色葡萄球菌 (MRSA) 引起院内感染的耐药 G⁺ 菌, 儿童可选治疗药物有限。笔者通过对 1 例 CRE 并 MRSE 感染患

儿进行用药监护, 参与个体化给药方案的制定, 探讨临床药师在儿童重症感染治疗中的作用。

1 病例资料

患儿, 女, 9 个月 23 天, 体质量 7.1 kg, 因“腹壁补片处皮肤缺损渗液 3 d”入院。患儿曾于我院行“腹壁缺损补片修补术”, 因腹壁皮肤坏死再次行“腹壁巨大缺损修

基金项目: 国家自然科学基金青年科学基金项目, 编号 21708005。

作者简介: 方圆 (1987.01-), 女, 硕士, 主管药师, 主要从事临床药学工作, E-mail: fangyuan-25@163.com。

通讯作者: 苑立博 (1987.07-), 男, 博士, 副教授, 主要从事靶向核酸抗菌药物研究工作, E-mail: lbyuan@haut.edu.cn。

补+腹腔探查术”后治愈出院。3 d 前患儿腹壁补片处皮肤组织缺损渗液,呈黄色,量少,外科处理效果不佳,缺损组织范围扩大,以“腹壁缺损”收入我院 PICU。患儿入院体温 36.8℃,心率 136 次/分,呼吸 33 次/分,生长发育稍落后,精神反应可。腹部补片处可见 2 cm×2 cm 缺损面,左上腹皮肤可见一瘻口伴有黄色渗出物。入院血常规、C 反应蛋白(CRP)、降钙素原(PCT)均正常。瘻口分泌物培养:大肠埃希菌(碳青霉烯类耐药,阿米卡星敏感)、金黄色葡萄球菌(MRSA 株)。入院诊断:腹壁缺损;“腹壁缺损补片修补术”术后。

2 治疗经过

患儿入院第 4 天行“剖腹探查+肠粘连松解+腹壁补片修补术”,手术顺利。第 5 天起患儿间断发热,最高体温 39.0℃。第 6 天复查血常规:白细胞计数 $21.83 \times 10^9/L$,中性粒细胞百分比 88.0%;CRP 90.0 mg/L,换为头孢哌酮/舒巴坦(具体用药情况见表 1)。第 8~10 天患儿无发热,第 11 天起再次发热,最高体温 38.2℃,手术切口处有少量血性渗出,抗感染方案更换为替考拉宁联合阿米卡星。第 13、14 天患儿仍间断发热,腹部稍胀伴恶心呕吐,手术切口有少量渗出物。连续 2 d 送检外周血培养,第 15 天血培养回示 MRSE(对替考拉宁、万古霉素、利奈唑胺敏感);复查血常规:白细胞计数 $12.56 \times 10^9/L$,中性粒细胞百分比 72.5%;CRP 56 mg/L;PCT 1.45 ng/mL。第 16 天体温无明显改善,替考拉宁更换为利奈唑胺,换药后体温降至正常。第 19 天患儿再次发热,最高体温至 38.4℃,至第 21 天热峰无下降,伤口分泌物培养结果回示仍为大肠埃希菌(碳青霉烯类耐药,亚胺培南/西司他丁 MIC=4 mg/L),加用亚胺培南/西司他丁。第 22 天体温下降,至第 24 天降至正常。第 26 天复查血常规白细胞计数 $11.36 \times 10^9/L$,中性粒细胞百分比 39.0%;CRP 29.0 mg/L;PCT 0.051 ng/mL。第 27 天停用利奈唑胺,第 29 天停用阿米卡星、亚胺培南/西司他丁,第 33 天复查血常规、CRP 等感染指标均正常,手术切口未见分泌物,患儿病情稳定出院。

表 1 患儿抗感染治疗过程中用药情况

用药时间	药物名称	用法用量
第 1~5 天	注射用头孢呋辛	0.35 g, q8h, 静脉滴注
第 6~10 天	注射用头孢哌酮/舒巴坦	0.35 g, q6h, 静脉滴注
第 11~15 天	注射用替考拉宁	70 mg, qd, 静脉滴注
第 16~27 天	注射用利奈唑胺	70 mg, q8h, 静脉滴注
第 11~29 天	阿米卡星注射液	0.10 g, qd, 静脉滴注
第 19~29 天	注射用亚胺培南/西司他丁	0.35 g, q6h, 静脉滴注 2 h

3 用药分析与监护

3.1 患儿 3 次病原学结果分析

患儿先后 3 次行细菌培养,临床药师根据病原学结果提出相应的措施建议。入院伤口分泌物培养示 CRE 和 MRSA。临床药师查阅患儿既往病历发现该病原学结果与患儿上次住院时病原学结果一致,但患儿当前无感

染表现,感染指标等均正常,考虑患儿此次检出菌为定植菌,建议暂不针对性抗感染治疗。第 15 天,患儿间断高热,连续 2 次血培养结果均回示 MRSE,结合患儿的临床表现,考虑患儿存在 MRSE 血流感染,临床药师建议患儿换为利奈唑胺治疗,医师采纳。第 19 天患儿再次发热,伤口分泌物培养结果仍为 CRE,但患儿此时感染反复,对患儿进行易感危险因素分层^[1],住院 7 d 以上为高危人群,考虑原定植菌已成为致病因素,患儿存在皮肤软组织感染且具有细菌入血可能,临床药师建议进行目标抗感染治疗。

3.2 针对患儿病理生理状态调整 MRSE 治疗方案

患儿应用替考拉宁治疗 5 d 后,体温无明显下降,CRP、PCT、WBC 等感染性指标明显升高,临床药师分析患儿应用替考拉宁的疗效受病理生理变化及给药剂量的影响。替考拉宁为水溶性药物,患儿处于重症感染状态,细菌释放的内毒素会刺激机体,导致毛细血管通透性增加,此时会增加 Vd 降低血药浓度。此外,替考拉宁为高蛋白结合率药物,患儿合并低蛋白血症,会进一步增加替考拉宁的 Vd。成人按照说明书剂量治疗重症感染,3 d 后达到有效谷浓度的人群比例仅为 25.6%^[2],治愈有效率仅为 66.7%。欧洲替考拉宁说明书对于成人推荐的负荷剂量及维持剂量均高于中国。儿童 ICU 患者应用替考拉宁时选择合适的剂量同样重要。有研究^[3]表明,儿童以常规剂量给药后,仍有 35% 的儿童血清浓度低于 MIC。因此替考拉宁的药动学/药效学(PK/PD)参数达标率降低可能是影响患儿疗效的主要原因,但查阅资料发现目前缺乏儿童增加替考拉宁给药剂量的经验,考虑更换药物治疗。

患儿药敏结果回示替考拉宁的 MIC 为 8 mg/L,接近折点。研究显示近年来儿童血培养分离的 MRSE 菌株中,替考拉宁的 MIC 随万古霉素的 MIC 呈线性升高,敏感率降低^[4],这可能是影响其疗效的另一原因。另有文献^[5]显示,MIC 是显著影响万古霉素治疗 MRSE 效果的因素,儿童感染 MRSE 的 MIC ≥ 2 mg/L 时,没有剂量能达到 $AUC_{0-24h}/MIC > 400$ 的靶值,此时应换为其他药物治疗。而患儿药敏中万古霉素的 MIC ≤ 2 mg/L,常规剂量难以达到治疗靶值,对利奈唑胺则保持较高的敏感率。此外,对万古霉素、利奈唑胺和替考拉宁的药代动力学特征进行比较^[6],替考拉宁在 MIC=8 mg/L 时的治疗目标获得概率(PTA)和累计反应分数(CFR)均低于利奈唑胺。而相关文献中^[7-8]利奈唑胺在感染控制效果、临床治愈率、住院时间等方面优于替考拉宁也证实了该结论。

因此,临床药师建议患儿更换为利奈唑胺进行治疗,用药期间注意监测血常规,尤其是血细胞和血小板计数,密切监测腹泻呕吐等消化系统反应、周围神经病变和视神经病变,医师采纳。

3.3 利用 PK/PD 参数制定患儿 CRE 治疗方案

指南指出,当碳青霉烯类 MIC ≤ 8 mg/L 时,可采用延长输注碳青霉烯类时间的给药方案^[9]。患儿药敏结

果显示亚胺培南的 MIC=4, 因此临床药师建议患儿应用亚胺培南为基础的联合治疗方案。有研究^[10]显示, 碳青霉烯类联合氨基糖苷类治疗 CRE 尤其是氨基糖苷类 MIC 在敏感范围内的菌株时具有良好效果。氨基糖苷类能抑制 β 内酰胺酶的合成及破坏细菌外膜的完整性, 促进抗菌药物向靶点的渗透, 发挥协同作用。本例患儿药敏结果示阿米卡星敏感, 因此拟采用亚胺培南联合阿米卡星。儿童应用阿米卡星每天 1 次给药, 达峰浓度更高、杀菌作用更快且不会增加耳肾毒性^[11], 因此临床药师建议患儿采用阿米卡星, 每天 1 次给药, 应用过程中注意监测患儿肾功能、耳毒性和神经肌肉阻滞的不良反应, 并避免同时应用有上述不良反应的药物。

目前尚缺乏碳青霉烯类治疗儿童 CRE 给药剂量的研究, 临床药师采用 PK/PD 参数确定亚胺培南给药方案。亚胺培南为时间依赖性抗菌药, $T > MIC$ 作为评估亚胺培南 PK/PD 的参数, 一般认为当亚胺培南的 $T > MIC$ 达 40% 时可获得良好的抗菌活性。对于时间依赖性抗菌药, 满足以下公式: $lg C_t = lg C_0 - (k/2.303) \times t$ 。其中 C_t 为某时刻血药浓度, 当 $t = t_{mic}$ 时, $C_t = MIC$; $C_0 = C_{max}$ 为药物峰浓度; $k = 0.693/t_{1/2}$; $t = T_i \times S$, T_i 为给药间隔, S 为达标标准。以上参数, MIC 值来自药敏结果, C_{max} 、 $t_{1/2}$ 来自药品说明书, 对于亚胺培南, S 为 40%。参照儿童应用亚胺培南的给药剂量为 15~25 mg/kg^[12], 通过上述公式计算患儿分别应用 15 mg/kg 及 25 mg/kg 的给药剂量时所需要的给药间隔。经计算, 当给药剂量为 15 mg/kg 时, 给药间隔不超过 5.15 h; 给药剂量为 25 mg/kg 时, 给药间隔不超过 7.06 h。考虑临床给药实际, 建议患儿应用亚胺培南采用 25 mg/kg, 每 6 h 给药一次的给药方案。联合给药后取得良好疗效, 患儿体温及感染指标均明显控制。

4 讨论

目前治疗儿童耐药 G^+ 菌感染的药物主要为万古霉素、替考拉宁和利奈唑胺。美国感染性疾病协会对于 MRSA 血流感染的儿童患者, 推荐静脉滴注万古霉素且应进行血药浓度监测^[13]。根据美国 CLSI 规定的 MIC 折点, 如果临床分离菌株 MIC ≤ 2 mg/L, 应根据患者对万古霉素的治疗反应决定是否继续使用。为了增加达到最佳血药浓度的可能性, 万古霉素 MIC 宜 < 1 mg/L, 谷浓度在 15~20 mg/L, 才能达到 AUC/MIC > 400 的最佳杀菌效果。与细菌室沟通, 患儿万古霉素的 MIC 在 1~2 mg/L。受医院无法开展万古霉素血药浓度监测的限制, 临床药师建议换用利奈唑胺治疗。利奈唑胺不推荐用于血管内感染灶的患者, 但在血流感染快速清除时可考虑使用^[13]。患儿应用利奈唑胺后体温明显下降。

近年来儿童感染 CRE 已引起重视。患儿入院即存在 CRE 的定植, 住院期间定植菌再成为感染因素。反复感染的原因可能涉及病原体、宿主定植、患者行为及环境因素等的影响。患儿既往应用碳青霉烯类药物、长期有腹壁组织缺失, 本次住院再行手术均是其 CRE 定植后

再发感染的危险因素^[14]。

对于儿童 CRE 的治疗目前尚缺乏权威的指南共识, 多为个案报道^[15]。多粘菌素、替加环素、头孢他啶/阿维巴坦和某些氨基糖苷类是治疗 CRE 的主要药物。在儿科领域由于某些药物的限制, 治疗更为困难。多粘菌素及头孢他啶/阿维巴坦不易获得, 替加环素应用于 8 岁以下儿童时会引起牙齿变色和牙釉质发育不良。儿童治疗 CRE 选择受局限, 在权衡利弊规避法律风险的基础上, 氨基糖苷类仍是可选药物之一。治疗过程中为了减少氨基糖苷类肾毒性, 临床药师建议选择毒性较小的氨基糖苷类药物, 如阿米卡星、奈替米星; 在使用氨基糖苷类抗生素前纠正低钾血症和低镁血症; 用药过程中监测肾功能, 根据肾功能调整用药剂量^[16]。

应用氨基糖苷类药物治疗耐药 G^- 菌时, 国外均建议常规进行治疗药物监测, 并推荐高剂量延长间隔给药方案^[17], 以提高治疗有效性和减轻肾毒性。应用阿米卡星延长给药间隔的治疗方案时, 需要根据随后的血药浓度测定结果确定给药间隔, 受医院不能进行血药浓度测定的限制, 患儿未采用阿米卡星延长给药间隔的方案, 是本监护案例的不足之处。因此, 完善血药浓度监测手段, 准确监测患儿用药后的血药浓度, 根据药物代谢动力学、药物效应动力学的特点设计个体化给药方案是儿科重症临床药师的工作重点。

参考文献:

- [1] STEVENS D L, BISNO A L, CHAMBERS H F, et al. Practice guidelines for the diagnosis and management of skin and soft tissue infections: 2014 Update by the Infectious Diseases Society of America [J]. Clin Infect Dis, 2014, 59(2): e10-e52.
- [2] UEDA T, TAKESUE Y, NAKAJIMA K, et al. High-dose regimen to achieve novel target trough concentration in teicoplanin [J]. J Infect Chemother, 2014, 20(1): 43-47.
- [3] LUKAS J C, KARIKAS G, GAZOULI M, et al. Pharmacokinetics of teicoplanin in an ICU population of children and infants [J]. Pharm Res, 2004, 21(11): 2064.
- [4] FAJARDO OLIVARES M, HIDALGO OROZCO R, RODRÍGUEZ GARRIDO S, et al. Activity of vancomycin, teicoplanin and linezolid in methicillin resistant coagulase-negative *Staphylococci* isolates from paediatric blood cultures [J]. Rev Esp Quimioter, 2012, 25(1): 25-30.
- [5] 张宏亮, 黄振光, 丘岳, 等. 药代动力学/药效动力学模型结合蒙特卡罗模拟优化儿童耐甲氧西林金黄色葡萄球菌感染的万古霉素给药方案[J]. 中国药理学杂志, 2017, 52(3): 217-220.
- [6] KIFFER C, KUTI J, MENDES C, et al. Pharmacodynamic comparison of linezolid, teicoplanin, and vancomycin against clinical isolates of *Staphylococcus aureus* and coagulase negative *staphylococci* collected from hospitals in Brazil [J]. Int J Antimicrob Agents, 2007, 29(Suppl 2): S381.
- [7] TASCINI C, GEMIGNANI G, DORIA R, et al. Linezolid treatment for gram-positive infections: a retrospective comparison with teicoplanin [J]. J Chemother, 2009, 21(3): 311-314.
- [8] WILCOX M, NATHWANI D, DRYDEN M. Linezolid compared with teicoplanin for the treatment of suspected or proven Gram-

- positive infections [J]. J Antimicrob Chemother, 2004, 53(2): 335-338.
- [9] 国家卫生计生委合理用药专家委员会. 耐药革兰阴性菌感染诊疗手册[M]. 北京: 人民卫生出版社, 2015: 84
- [10] ZAVASCKI A P, KLEE B O, BULITTA J B. Aminoglycosides against carbapenem-resistant *Enterobacteriaceae* in the critically ill: the pitfalls of aminoglycoside susceptibility [J]. Expert Rev Anti Infect Ther, 2017, 15(6): 519-526.
- [11] GERMОВSEK E, BARKER C I, SHARLAND M. What do I need to know about aminoglycoside antibiotics? [J]. Arch Dis Child Educ Pract Ed, 2017, 102(2): 89-93.
- [12] 范洪伟, 译. 桑德福抗微生物治疗指南[M]. 第 43 版. 北京: 中国协和医科大学出版社, 2014: 209.
- [13] LIU C, BAYER A, COSGROVE S E, et al. Clinical practice guidelines by the infectious diseases society of America for the treatment of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* infections in adults and children; executive summary [J]. Clin Infect Dis, 2011, 52(3): 285-292.
- [14] AKTURKA H, SUTCUA M, SOMER A, et al. Carbapenem-resistant *Klebsiella pneumoniae* colonization in pediatric and neonatal intensive care units: risk factors for progression to infection [J]. Braz J Infect Dis, 2016, 20(2): 134.
- [15] 朱扣柱, 季兴, 仇锦春. 耐碳青霉烯类大肠埃希菌致儿童血流感染伴多发皮肤脓肿治疗的药学监护[J]. 儿科药理学杂志, 2017, 23(6): 36-39.
- [16] GUO X, NZERUE C. How to prevent, recognize, and treat drug-induced nephrotoxicity [J]. Cleve Clin J Med, 2002, 69(4): 289-290.
- [17] KOTHARI U, KRILOV L R. Aminoglycosides [J]. Pediatr Rev, 2012, 33(11): 531-532.

(编辑: 杨丹)

(收稿日期: 2019-04-02 修回日期: 2019-07-09)

doi:10.13407/j.cnki.jpp.1672-108X.2020.07.012

• 论著 •

基于多元线性回归的癫痫患儿丙戊酸血药浓度影响因素分析

赖远花¹, 黄巧玉¹, 梁燕锦¹, 黄新伟², 李楚云¹, 唐尚鸿¹ (1. 惠州市中心人民医院, 广东惠州 516001; 2. 惠州市第一人民医院, 广东惠州 516003)

[摘要] 目的: 探讨影响癫痫患儿丙戊酸(VPA)血药浓度的因素。方法: 回顾性分析我院 218 例 VPA 血药浓度监测报告, 包括患儿性别、年龄、丙戊酸钠日总剂量、联合用药情况、丙氨酸氨基转移酶、天冬氨酸氨基转移酶、血浆白蛋白、血肌酐和稳态血药浓度, 利用多元线性回归分析影响 VPA 血药浓度变化的因素。结果: 多元线性回归分析显示, 日总剂量与血药浓度呈正相关 ($P < 0.05$), 白蛋白含量与血药浓度呈负相关 ($P < 0.05$), 不同剂型对血药浓度有影响, 丙戊酸钠缓释片与糖浆的血药浓度比较差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。结论: 丙戊酸钠的不同剂型、给药剂量和白蛋白含量会影响 VPA 血药浓度, 患儿性别、年龄、是否联用左乙拉西坦或拉莫三嗪、丙氨酸氨基转移酶、天冬氨酸氨基转移酶、血肌酐水平与血药浓度无相关性。

[关键词] 多元线性回归; 血药浓度; 丙戊酸

[中图分类号] R742.1

[文献标识码] A

[文章编号] 1672-108X(2020)07-0037-03

Influencing Factors of Serum Valproic Acid Concentration in Children with Epilepsy Based on Multivariate Linear Regression

Lai Yuanhua¹, Huang Qiaoyu¹, Liang Yanjin¹, Huang Xinwei², Li Chuyun¹, Tang Shanghong¹ (1. Huizhou Municipal Central Hospital, Guangdong Huizhou 516001, China; 2. Huizhou First Hospital, Guangdong Huizhou 516003, China)

[Abstract] **Objective:** To probe into the influencing factors of serum valproic acid (VPA) concentration in children with epilepsy. **Methods:** Retrospective analysis was performed on reports of 218 cases of VPA concentration monitoring in our hospital, including gender, age, total daily dose of valproate, drug combination, alanine aminotransferase, aspartate aminotransferase, plasma albumin, serum creatinine and steady-state serum concentration. Multivariate linear regression analysis was used to analyze the factors affecting the changes of VPA. **Results:** Multivariate linear regression analysis showed that the daily total dose was positively correlated with the serum drug concentration ($P < 0.05$), the total protein content was negatively correlated with the serum drug concentration ($P < 0.05$). Different dosage forms had various influences on serum concentration, and the difference in serum concentration between valproate delayed-release tablets and syrup was statistically significant ($P < 0.05$). **Conclusion:** VPA concentration is influenced by different dosage forms, dosage and total protein content of sodium valproate. There is no correlation between serum concentration and gender, age, drug combination with levetiracetam or lamotrigine, alanine aminotransferase, aspartate aminotransferase and serum creatinine.

[Keywords] multivariate linear regression; drug concentration; valproic acid

基金项目: 2017 年度惠州市医疗卫生类科技计划项目, 编号 2017Y034。

作者简介: 赖远花 (1983.07-), 女, 大学本科, 副主任药师, 主要从事医院临床药学工作, E-mail: 1208344672@qq.com。