

癫痫或双相情感障碍患者抗癫痫药物血药浓度监测及其影响因素分析^Δ

袁海玲*, 田春艳, 陈曦, 苏怡, 张云松, 张玉, 徐丽婷[#] (西安国际医学中心医院药学部, 西安 710100)

中图分类号 R971+6; R969.3 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2026)18-2418-06

DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2026.18.12



摘要 **目的** 为癫痫或双相情感障碍患者抗癫痫药物(AEDs)的个体化使用提供参考。**方法** 回顾性收集2023年1月—2025年12月于西安国际医学中心医院接受AEDs治疗并进行治疗药物监测(TDM)的癫痫或双相情感障碍患者的临床资料,汇总其基本信息、AEDs使用特征、TDM实施现状和实验室指标,采用Spearman相关性分析、单因素分析和多元线性回归分析筛选AEDs血药浓度的独立影响因素。**结果** 共纳入1 572例患者,男性660例、女性912例;以≥60岁居多(占30.15%);71.76%的患者单用AEDs,且以丙戊酸最多(占51.97%);联合用药以二联方案为主(占26.21%),少见三联方案(占2.04%)。共收集患者血药浓度检测样本2 901个,其中丙戊酸、左乙拉西坦的检测样本(1 987、684个)较多。5种药物的TDM检测均以1次为主,其中丙戊酸、左乙拉西坦使用者的血药浓度达标率均超过50%,拉莫三嗪、奥卡西平、卡马西平使用者的中位血药浓度均低于治疗参考浓度范围下限。综合Spearman相关性分析、单因素分析和多元线性回归分析结果可知,患者性别、血小板计数(PLT)、丙氨酸转氨酶(ALT)、天冬氨酸转氨酶(AST)、总胆红素(TBil)是丙戊酸血药浓度的独立影响因素(非标准化系数分别为-6.770 7、-0.078 6、-0.099 4、0.083 2、-0.578 9, $P<0.05$),年龄、血肌酐(CRE)是左乙拉西坦血药浓度的独立影响因素(非标准化系数分别为0.108 7、0.047 8, $P<0.05$)。**结论** 女性、AST偏高是丙戊酸血药浓度升高的危险因素,PLT、ALT、TBil水平升高则与丙戊酸血药浓度降低有关;老年及肾功能不全患者体内左乙拉西坦蓄积的风险较高。

关键词 抗癫痫药物;治疗药物监测;癫痫;双相情感障碍;影响因素;丙戊酸;左乙拉西坦

Therapeutic drug monitoring of antiepileptic drugs and analysis of its influencing factors in patients with epilepsy or bipolar affective disorder

YUAN Hailing, TIAN Chunyan, CHEN Xi, SU Yi, ZHANG Yunsong, ZHANG Yu, XU Liting (Dept. of Pharmacy, Xi'an International Medical Center Hospital, Xi'an 710100, China)

ABSTRACT **OBJECTIVE** To provide guidance for the individualized use of antiepileptic drugs (AEDs) in patients with epilepsy or bipolar affective disorder. **METHODS** Clinical data of patients with epilepsy or bipolar affective disorder who received AEDs treatment and underwent therapeutic drug monitoring (TDM) at Xi'an International Medical Center Hospital from January 2023 to December 2025 were retrospectively collected. The baseline information, characteristics of AEDs utilization, implementation status of TDM and laboratory parameters were summarized. Spearman correlation analysis, univariate analysis and multivariate linear regression analysis were performed to identify the independent influencing factors for blood concentrations of AEDs. **RESULTS** A total of 1 572 patients were enrolled, including 660 males and 912 females. The majority were aged ≥ 60 years (30.15%); 71.76% of patients were on monotherapy with AEDs, with valproic acid being the most commonly prescribed (51.97%); combination therapy was predominantly a two-drug regimen (26.21%), while three-drug regimens were rare (2.04%). A total of 2 901 blood samples for TDM were collected, with the highest number of samples for valproic acid and levetiracetam (1 987 and 684 samples, respectively). TDM for all five drugs was primarily conducted once; among which, the blood concentrations attainment rates exceeded 50% for patients taking valproic acid and levetiracetam, while the median blood concentrations for patients taking lamotrigine, oxcarbazepine, and carbamazepine were all below the lower limit of the therapeutic reference range. Based on the results of Spearman correlation analysis, univariate analysis, and multivariate linear regression analysis, patient gender, platelet count (PLT), alanine transaminase (ALT), aspartate transaminase (AST), and total bilirubin (TBil) were found

to be independent factors influencing blood concentration of valproic acid (unstandardized coefficients were -6.770 7, -0.078 6, -0.099 4, 0.083 2, -0.578 9, $P<0.05$), while age and creatinine (CRE) were found to be independent factors influencing blood concentration of levetiracetam (unstandardized coefficients were 0.108 7, 0.047 8, $P<0.05$).

^Δ 基金项目 西安国际医学中心医院院级课题面上项目 (No. 2025MS03)

* 第一作者 主任药师。研究方向:精准药学服务。E-mail: aliceyuanhailing@163.com

[#] 通信作者 主任药师。研究方向:临床药学。E-mail: 513436408@qq.com

CONCLUSIONS Female gender and elevated AST levels are risk factors for increased blood concentration of valproic acid, while elevated PLT, ALT and TBil levels are associated with decreased blood concentration of valproic acid. Patients of advanced age and those with renal insufficiency bear a relatively high risk of *in vivo* levetiracetam accumulation.

KEYWORDS antiepileptic drugs; therapeutic drug monitoring; epilepsy; bipolar affective disorder; influencing factors; valproic acid; levetiracetam

癫痫或双相情感障碍均为临床常见神经精神疾病,且存在显著的双向共病关系(两种疾病同时出现于同一患者)^[1]。药物治疗是两类疾病的核心手段,抗癫痫药物(antiepileptic drugs, AEDs)既是控制癫痫发作的核心药物,也是双相情感障碍情绪稳定治疗的重要药物^[2]。但AEDs疗效存在明显个体差异,患者的年龄、性别、体重指数(body mass index, BMI)、肝肾功能及联合用药等因素,均可显著影响其血药浓度^[3]。临床实践表明,血药浓度不达标会导致患者病情控制不佳,而血药浓度过高则会引发困倦、记忆减退、步态不稳等不良反应,严重时还可引起血液系统毒性反应^[4-6];同时,疗效欠佳与不良反应频发均可能降低患者的治疗依从性,造成用药中断或停药等问题,导致病情反复发作、治疗失败,严重影响患者预后^[7]。治疗药物监测(therapeutic drug monitoring, TDM)可协助临床准确判断患者体内药物暴露水平,有助于提升疗效、减少不良反应、促进临床合理用药^[2,8]。目前,国内外TDM相关研究多聚焦于单纯癫痫患者,较少将使用AEDs作为心境稳定剂的双相情感障碍患者一并纳入分析。基于此,本研究拟就西安国际医学中心医院(简称“我院”)癫痫或双相情感障碍患者AEDs(丙戊酸、左乙拉西坦、拉莫三嗪、奥卡西平、卡马西平)的使用及TDM实施现状开展深入分析,探究年龄、性别、BMI、血常规及肝肾功能等临床常见指标与AEDs血药浓度的相关性,筛选影响血药浓度的独立危险因素,以期为该类患者的临床个体化用药提供参考。

1 资料与方法

1.1 研究对象

回顾性收集我院2023年1月—2025年12月使用AEDs治疗并接受TDM的癫痫或双相情感障碍门诊及住院患者的临床资料。本研究的纳入标准包括:(1)确诊为癫痫或双相情感障碍;(2)使用AEDs(丙戊酸、左乙拉西坦、拉莫三嗪、奥卡西平、卡马西平)治疗并接受TDM。本研究的排除标准包括:(1)合并重度肝肾功能不全、肝硬化,或贫血、血小板减少、凝血功能异常、白血病、淋巴瘤等血液系统疾病者;(2)基础信息、用药记录及实验室指标信息不全者。本研究方案经我院伦理委员会批准(审查编号GJYX-KY-2025-052)。

1.2 TDM方法及结果判定

所有患者均在连续接受AEDs治疗4~5个半衰期(血药浓度达稳态)后,于下次给药前采集血浆样品进行

TDM。丙戊酸、左乙拉西坦、拉莫三嗪、奥卡西平、卡马西平血药浓度均采用二维液相色谱法测定,方法学的精密度、准确度、稳定性均符合《中国药典》2020年版(四部)相关通则的要求^[9]。

参考《中国精神科治疗药物监测临床应用专家共识(2022年版)》《神经精神药理学治疗药物监测共识指南:2017版》推荐的治疗参考浓度范围及实验室警戒浓度^[2,8],将TDM结果分为4个等级(表1):亚治疗浓度(低于治疗参考浓度范围下限)、治疗浓度(在治疗参考浓度范围内)、潜在中毒浓度(高于治疗参考浓度范围上限,但低于实验室警戒浓度)及中毒浓度(高于实验室警戒浓度),并以治疗浓度范围内的患者占比表示达标率。

表1 各AEDs治疗参考浓度范围、实验室警戒浓度及TDM结果分级(μg/mL)

AEDs种类	治疗参考浓度范围	实验室警戒浓度	TDM结果分级			
			亚治疗浓度	治疗浓度	潜在中毒浓度	中毒浓度
丙戊酸	50~100	120	<50	50~100	>100~120	>120
左乙拉西坦	10~40	50	<10	10~40	>40~50	>50
拉莫三嗪	3~14	20	<3	3~14	>14~20	>20
奥卡西平	10~35	40	<10	10~35	>35~40	>40
卡马西平	4~12	20	<4	4~12	>12~20	>20

1.3 观察指标

本研究的观察指标包括——(1)人口学特征:性别、年龄、BMI;(2)AEDs使用特征:用药种类、给药方案(单用/联用);(3)TDM实施现状“样本数、检测频次、各药物血药浓度分布情况;(4)实验室指标:血小板计数(platelet count, PLT)、白细胞计数(white blood cell count, WBC)、天冬氨酸转氨酶(aspartate transaminase, AST)、丙氨酸转氨酶(alanine transaminase, ALT)、总胆红素(total bilirubin, TBil)、白蛋白(albumin, ALB)和血肌酐(creatinine, CRE)。

1.4 统计学方法

本研究数据由专人负责录入并进行双人交叉核对,以确保其准确可靠。采用GraphPad Prism 9.0、Origin 64、MedCalc 23.0软件进行统计分析及绘图。计量资料经Kolmogorov-Smirnov检验,符合或近似正态分布的以 $\bar{x} \pm s$ 表示,非正态分布的以 $M(P_{25}, P_{75})$ 表示;计数资料以频次或占比(%)表示。对患者的基本资料、AEDs使用特征、TDM结果进行描述性分析。采用Spearman相关性分析评估AEDs血药浓度与人口学特征(性别、年龄、BMI)、实验室指标的相关性。根据非正态分布数据特征,多组间比较采用Kruskal-Wallis *H*检验,事后两两比较采用经Bonferroni法校正的Dunn检验;单独两组间比

较采用 Mann-Whitney *U* 检验,以评估性别、年龄、BMI 对 AEDs 血药浓度的影响。结合 AEDs 药动学特征及《治疗药物监测管理指南》^[10],将年龄、性别、BMI、肝肾功能及血常规等具有明确生理基础的指标设定为自变量,构建多元线性回归模型,以筛选 AEDs 血药浓度的独立影响因素。为避免未校正混杂因素所致弱效应的影响,本研究不依据单因素分析的 *P* 值剔除变量;同时,在自变量纳入前,以方差膨胀因子(variance inflation factor, VIF)<5 为判定标准^[11],剔除多重共线性自变量,从而保障回归模型拟合的稳定性。检验水准 $\alpha=0.05$ 。

2 结果

2.1 患者的基本资料

最终纳入 1 572 例接受 AEDs 并行 TDM 的癫痫或双相情感障碍患者,包括男性 660 例、女性 912 例,年龄以 18~39 岁(27.61%)、≥60 岁(30.15%)为主,BMI 以正常(47.14%)居多。单用 AEDs 的患者居多(71.76%),其中单用丙戊酸的最多(51.97%);联合用药以二联方案为主(26.21%),其中丙戊酸+左乙拉西坦为主要联合方案(21.50%);三联方案少见(2.04%)。结果见表 2。

表 2 患者的基本信息

项目	指标	患者数	占比/%	项目	指标	患者数	占比/%
性别	男	660	41.98	AEDs	奥卡西平	55	3.50
	女	912	58.02	使用	卡马西平	11	0.70
年龄	<18 岁(未成年)	264	16.79	情况	丙戊酸+左乙拉西坦	338	21.50
	18~39 岁(中青年)	434	27.61		丙戊酸+拉莫三嗪	26	1.65
	40~59 岁(中年)	400	25.45		丙戊酸+奥卡西平	25	1.59
	≥60 岁(老年)	474	30.15		丙戊酸+卡马西平	20	1.27
BMI	<18.5 kg/m ² (偏瘦)	278	17.68		拉莫三嗪+卡马西平	3	0.19
	18.5~<24.0 kg/m ² (正常)	741	47.14		丙戊酸+拉莫三嗪+奥卡西平	11	0.70
	24.0~<28.0 kg/m ² (超重)	410	26.08		丙戊酸+左乙拉西坦+奥卡西平	6	0.38
	≥28.0 kg/m ² (肥胖)	143	9.10		丙戊酸+拉莫三嗪+卡马西平	6	0.38
AEDs	丙戊酸	817	51.97		丙戊酸+左乙拉西坦+卡马西平	5	0.32
使用	左乙拉西坦	182	11.58		丙戊酸+左乙拉西坦+拉莫三嗪	4	0.25
情况	拉莫三嗪	63	4.01				

2.2 TDM 实施现状

2.2.1 检测样本分布

本研究共收集 AEDs 血药浓度检测样本 2 901 个。5 种 AEDs 中,丙戊酸样本最多,占 68.49%(1 987/2 901);左乙拉西坦样本次之,占 23.58%(684/2 901);拉莫三嗪、奥卡西平、卡马西平样本占比依次为 4.14%(120/2 901)、2.96%(86/2 901)、0.83%(24/2 901),均处于较低水平。

2.2.2 检测频次分布

不同 AEDs 使用者的 TDM 检测频次均以 1 次为主,多次检测(≥2 次)者占比因药物种类不同而有所差异(表 3):丙戊酸使用者中,62.92% 的患者仅接受 1 次 TDM,28.26% 的患者接受 2~3 次,8.82% 的患者接受 ≥4 次;左乙拉西坦使用者中,64.26% 的患者仅接受 1 次 TDM,28.99% 的患者接受 2~3 次,6.76% 的患者接受 ≥4 次;拉莫三嗪、奥卡西平、卡马西平使用者中,仅接受 1 次 TDM 的患者占比分别为 66.67%、75.00%、85.71%,且卡马西平使用者无 3 次及以上 TDM 检测记录。

表 3 患者 TDM 检测频次的分布情况

TDM 检测次数	丙戊酸(n=998)		左乙拉西坦(n=414)		拉莫三嗪(n=75)		奥卡西平(n=64)		卡马西平(n=21)	
	患者数	占比/%	患者数	占比/%	患者数	占比/%	患者数	占比/%	患者数	占比/%
1	628	62.92	266	64.26	50	66.67	48	75.00	18	85.71
2	199	19.94	92	22.22	13	17.33	11	17.19	3	14.29
3	83	8.32	28	6.76	9	12.00	4	6.25	0	0
4	36	3.61	14	3.38	1	1.33	1	1.56	0	0
≥5	52	5.21	14	3.38	2	2.67	0	0	0	0

2.2.3 AEDs 血药浓度分布

1 572 例患者体内丙戊酸、左乙拉西坦、拉莫三嗪、奥卡西平、卡马西平的中位血药浓度分别为 56.57、10.77、2.40、9.89、3.96 μg/mL;其分布情况(表 4)差异明显:丙戊酸、左乙拉西坦使用者的血药浓度达标率超过 50%,其余 3 种 AEDs 使用者的达标率均低于 50%;拉莫三嗪、奥卡西平、卡马西平亚治疗浓度患者占比分别为 62.50%、51.16%、54.17%,这 3 种药物使用者的中位血药浓度均低于治疗参考浓度范围下限;有丙戊酸、左乙拉西坦使用者检出潜在中毒浓度和中毒浓度,其余药物使用者未见上述情况。

表 4 患者 AEDs 血药浓度的分布情况

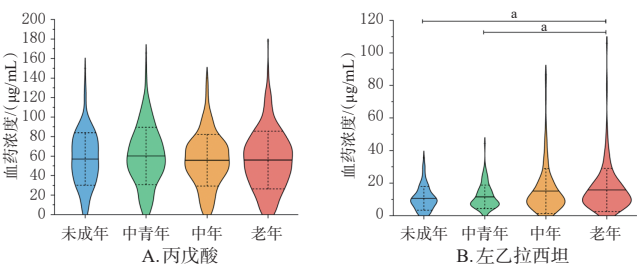
AEDs 种类	血药浓度[M(P ₂₅ ,P ₇₅)]/ (μg/mL)	各浓度范围患者占比/%			
		亚治疗浓度	治疗浓度	潜在中毒浓度	中毒浓度
丙戊酸	56.57(37.74,75.14)	40.91	52.31	4.33	2.45
左乙拉西坦	10.77(7.14,17.97)	45.03	51.90	1.61	1.46
拉莫三嗪	2.40(1.45,3.86)	62.50	37.50	0	0
奥卡西平	9.89(6.42,13.37)	51.16	48.84	0	0
卡马西平	3.96(2.77,4.82)	54.17	45.83	0	0

2.3 AEDs 血药浓度影响因素分析

鉴于拉莫三嗪、奥卡西平、卡马西平样本量有限,本研究后续仅分析丙戊酸、左乙拉西坦血药浓度与年龄、性别、BMI 及实验室指标的相关性。

2.3.1 年龄

Spearman 相关性分析显示,丙戊酸血药浓度与年龄无关($r=-0.051\ 4$, $P>0.05$),左乙拉西坦血药浓度与年龄呈弱正相关($r=0.292\ 3$, $P<0.01$)。组间比较(图 1)显示,各年龄段患者丙戊酸血药浓度比较,差异无统计学意义($P>0.05$);各年龄段患者左乙拉西坦血药浓度比较,差异有统计学意义($P<0.05$),且老年组显著高于未成年组及中青年组($P<0.05$)。



a: 组间比较, $P<0.05$ 。

图 1 不同年龄段患者 AEDs 血药浓度比较[M(P₂₅, P₇₅), μg/mL]

2.3.2 性别

Spearman相关性分析显示,丙戊酸血药浓度与性别呈弱负相关($r=-0.130\ 6, P<0.05$),左乙拉西坦血药浓度与性别无关($r=-0.003\ 2, P>0.05$)。组间比较(图2)显示,男性患者丙戊酸血药浓度显著低于女性($P<0.05$),而左乙拉西坦血药浓度未见性别差异($P>0.05$)。

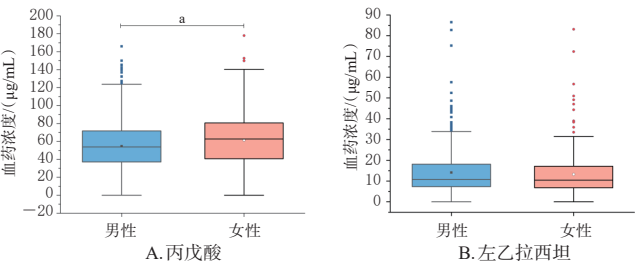


图2 不同性别患者AEDs血药浓度比较[$M(P_{25}, P_{75})$, $\mu\text{g/mL}$]

2.3.3 BMI

Spearman相关性分析显示,丙戊酸血药浓度与BMI呈弱负相关($r=-0.067\ 0, P<0.05$),左乙拉西坦血药浓度与BMI无关($r=-0.043\ 8, P>0.05$)。组间比较(图3)显示,不同BMI组患者丙戊酸血药浓度比较,差异有统计学意义($P<0.05$),且肥胖组显著低于正常组、超重组($P<0.05$);而不同BMI组患者左乙拉西坦血药浓度比较,差异无统计学意义($P>0.05$)。

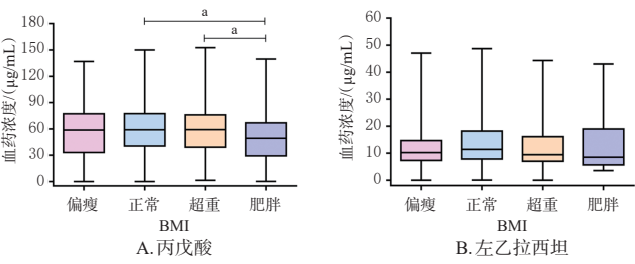


图3 不同BMI组患者AEDs血药浓度比较[$M(P_{25}, P_{75})$, $\mu\text{g/mL}$]

2.3.4 实验室指标

Spearman相关性分析(表5)显示,丙戊酸血药浓度与WBC、PLT、ALT、TBil、ALB、CRE显著相关($P<0.05$),但与AST无关($P>0.05$);左乙拉西坦血药浓度与PLT、CRE显著相关($P<0.05$),而与WBC、ALT、AST、TBil、ALB无关($P>0.05$)。

2.4 AEDs血药浓度独立影响因素的多元线性回归分析

分别以丙戊酸和左乙拉西坦血药浓度为因变量,年龄、性别、BMI及实验室常规指标(WBC、PLT、ALT、AST、TBil、ALB、CRE)为自变量构建多元线性回归模型。鉴于左乙拉西坦模型中的AST、ALT存在多重共线

表5 AEDs血药浓度与患者实验室指标的相关性分析结果

因变量	自变量	检测结果					Spearman相关性分析	
		平均值	中位数	标准差	最小值	最大值	r	P
丙戊酸血药浓度	WBC/($\times 10^9\text{ L}^{-1}$)	6.94	6.11	3.37	0.11	45.30	-0.105 1	<0.01
	PLT/($\times 10^9\text{ L}^{-1}$)	192.39	185.00	77.91	0.16	574.00	-0.197 1	<0.01
	ALT/(U/L)	24.94	16.99	34.06	0.40	459.80	-0.122 9	<0.01
	AST/(U/L)	26.02	19.00	38.89	3.70	871.10	-0.045 0	>0.05
	TBil/($\mu\text{mol/L}$)	9.01	7.49	6.54	1.75	79.20	-0.114 4	<0.01
	ALB/(g/L)	37.23	37.19	5.53	19.62	68.90	0.033 4	<0.05
左乙拉西坦血药浓度	CRE/($\mu\text{mol/L}$)	67.65	57.20	63.07	11.00	823.80	0.048 8	<0.05
	WBC/($\times 10^9\text{ L}^{-1}$)	7.24	6.20	4.616	0.79	44.16	-0.017 8	>0.05
	PLT/($\times 10^9\text{ L}^{-1}$)	205.16	197.00	99.108	0.16	708.00	-0.197 0	<0.01
	ALT/(U/L)	26.74	17.18	35.84	0.60	459.80	-0.044 7	>0.05
	AST/(U/L)	25.26	19.00	25.57	1.10	329.70	-0.006 5	>0.05
	TBil/($\mu\text{mol/L}$)	10.11	8.350	8.34	2.62	91.76	-0.104 2	>0.05
	ALB/(g/L)	37.59	37.10	6.72	6.57	75.18	-0.102 6	>0.05
	CRE/($\mu\text{mol/L}$)	61.38	53.50	43.21	11.20	410.70	0.241 8	<0.01

性(VIF分别为5.232、5.114),遂根据敏感性分析结果和临床混杂维度剔除AST。模型拟合结果(表6)显示,丙戊酸、左乙拉西坦模型决定系数(R^2)分别为0.089 4、0.116 6,调整后的 R^2 分别为0.075 8、0.067 7,2个模型的整体检验均有统计学意义(F 分别为6.58、2.59, $P<0.05$);丙戊酸模型各自变量的VIF为1.040~2.859,左乙拉西坦模型各自变量的VIF为1.072~1.344,均无多重共线性,表明模型可靠^[11];性别、PLT、ALT、AST、TBil是丙戊酸血药浓度的独立影响因素($P<0.05$),年龄、CRE是左乙拉西坦血药浓度的独立影响因素($P<0.05$)。

表6 AEDs血药浓度独立影响因素的多元线性回归分析结果

因变量	自变量	非标准化系数(B)	标准误	t	P	VIF
丙戊酸血药浓度	年龄	-0.063 9	0.060 2	-1.061	0.289 0	1.478
	性别	-6.770 7	2.215 9	-3.056	0.002 3	1.040
	BMI	-0.121 5	0.259 2	-0.469	0.639 5	1.061
	WBC	0.194 9	0.371 4	0.525	0.600 0	1.257
	PLT	-0.078 6	0.015 0	-5.237	<0.000 1	1.314
	ALT	-0.099 4	0.042 0	-2.363	0.018 4	2.681
	AST	0.083 2	0.036 6	2.276	0.023 1	2.859
	TBil	-0.578 9	0.165 7	-3.493	0.000 5	1.374
	ALB	0.397 3	0.232 7	1.708	0.088 2	1.456
	CRE	-0.025 8	0.017 5	-1.478	0.139 9	1.057
左乙拉西坦血药浓度	年龄	0.108 7	0.038 8	2.800	0.005 7	1.280
	性别	-1.882 6	1.499 2	-1.256	0.210 8	1.108
	BMI	-0.102 8	0.185 7	-0.554	0.580 5	1.074
	WBC	0.058 9	0.181 9	0.324	0.746 3	1.294
	PLT	-0.002 8	0.008 9	-0.319	0.750 3	1.344
	ALT	-0.022 6	0.019 7	-1.146	0.253 5	1.152
	TBil	0.140 1	0.090 6	1.547	0.123 5	1.072
	ALB	-0.044 0	0.121 1	-0.364	0.716 6	1.279
	CRE	0.047 8	0.020 0	2.388	0.018 0	1.307

3 讨论

3.1 AEDs使用特征与TDM实施现状分析

我院癫痫或双相情感障碍患者多以丙戊酸为首选AEDs,其单用、二联、三联使用的患者比例分别为

51.97%、26.21%、2.04%；其次为左乙拉西坦，单用、二联、三联使用的患者比例分别为11.58%、21.50%、0.95%；上述AEDs使用分布情况与国内外神经精神科AEDs的使用趋势一致^[12-14]。丙戊酸抗癫痫谱广，对患者精神行为症状影响相对温和，适用于多种癫痫发作或双相情感障碍的治疗；左乙拉西坦具有药代动力学呈线性、药物相互作用少、患者耐受性良好等优势，已成为临床重要的替代治疗与联合用药选择^[15]。本研究纳入的1 572例患者中，用药方案以单用AEDs治疗为主(71.76%)，提示临床基本遵循“单药优先、合理联合”的原则，以降低医源性不良反应的发生风险。TDM检测频次以1次为主，但丙戊酸、左乙拉西坦检测样本较多(分别为1 987、684个)，且多次检测(≥ 2 次)的患者比例(分别为37.07%、35.74%)相对较高，提示临床目前重视对治疗窗窄、个体差异大、易发生不良反应的AEDs开展血药浓度的动态监测^[15]。拉莫三嗪、奥卡西平、卡马西平检测样本、检测频次均少，可能与上述药物适用人群相对局限、药物相互作用复杂、临床使用谨慎等因素有关^[12]。

3.2 AEDs血药浓度分布特征分析

5种AEDs中，仅丙戊酸、左乙拉西坦的血药浓度达标率超50%(52.31%、51.90%)，但仍有近半数患者的血药浓度处于亚治疗浓度范围内，提示给药剂量不足仍是目前临床的常见问题之一。丙戊酸、左乙拉西坦使用者中，分别有4.33%、1.61%的患者检出潜在中毒浓度，2.45%、1.46%的患者检出中毒浓度，提示即便使用常规剂量，仍有部分患者可能因代谢差异而出现血药浓度异常升高，临床须高度警惕其中毒风险。拉莫三嗪、奥卡西平、卡马西平使用者中，超50%的患者检出亚治疗浓度，且中位血药浓度均低于治疗参考浓度范围下限，这可能与上述药物起始剂量偏低、滴定速度慢、联合用药诱导代谢发生改变等因素相关^[12,15]，临床需结合TDM结果及时调整剂量，保证治疗安全、有效。

3.3 丙戊酸血药浓度影响因素分析

单因素分析显示，丙戊酸血药浓度与年龄无关，与BMI有关；但多元线性回归分析显示，两者均不是该药血药浓度的独立影响因素。这可能由于丙戊酸代谢清除高度依赖肝脏尿苷二磷酸葡萄糖醛酸基转移酶，并可与白蛋白发生高比例结合，而年龄因素缺乏直接调控上述环节的分子基础，故对血药浓度的影响有限；高BMI可继发肝功能异常、减少白蛋白合成，从而间接影响血药浓度，但该效应需经ALT、AST介导，属于间接作用^[16-17]。本研究在多元线性回归模型中同时纳入BMI和肝功能等实验室指标后，BMI对血药浓度的影响已被ALT、ALB所中介或稀释，其独立效应不再具有统计学意义。尽管年龄和BMI并非丙戊酸血药浓度的独立预

测因素，但二者仍是临床个体化给药初始评估中必不可少的基线参数。

单因素与多元线性回归分析表明，性别、PLT、ALT、AST、TBil是丙戊酸血药浓度的独立影响因素。女性丙戊酸血药浓度显著高于男性，可能与肝脏代谢酶活性及表观分布容积的男女差异有关^[18]，临床需适当降低女性患者的初始剂量并加强相关指标监测。丙戊酸血药浓度与PLT呈负相关，提示该药血药浓度升高可能增加患者血小板减少的风险，其机制可能与丙戊酸抑制骨髓巨核细胞成熟、干扰血小板生成有关^[19]，提示临床在开展TDM的同时需常规监测患者血常规，避免引起严重血液系统毒性反应。丙戊酸血药浓度与AST呈正相关，与ALT、TBil呈负相关，与浓度依赖性肝损伤理论不符^[20]，究其原因可能为：(1)当患者肝功能异常时，临床会及时减少用药剂量，从而直接降低血药浓度；(2)本研究排除了重度肝损伤患者，缺失可体现正向因果关系的极端样本；(3)肝功能异常可降低药物的蛋白结合率，从而降低实测血药浓度；(4)本研究纳入的中老年患者占比较高，临床给药更为保守。

3.4 左乙拉西坦血药浓度影响因素分析

单因素与多元线性回归分析显示，年龄、CRE是左乙拉西坦血药浓度的独立影响因素。老年患者血药浓度显著高于未成年、中青年患者，主要与老年患者肾功能减退、肾脏清除率下降相关。左乙拉西坦主要经肾脏排泄，年龄相关肾功能衰退是药物浓度升高的核心因素，提示临床应根据患者肾功能指标及时调整剂量，避免药物在体内蓄积而引发不良反应^[21]。左乙拉西坦血药浓度与CRE呈正相关。CRE是肾小球滤过功能评价指标，其水平升高提示肾脏排泄功能受损，体内药物蓄积，从而导致血药浓度升高；CRE下降可加快体内药物清除，使得常规剂量下易检出亚治疗浓度^[22]。本研究结果还显示，左乙拉西坦血药浓度不受患者性别、BMI、肝功能指标影响，与该药不经肝脏代谢、无蛋白结合置换、药代动力学高度可预测的特点一致，提示左乙拉西坦的安全性及剂量可控性优^[18]。

4 结语

癫痫或双相情感障碍患者丙戊酸和左乙拉西坦血药浓度的影响因素存在显著差异：女性、AST升高是丙戊酸血药浓度升高的独立危险因素，PLT、ALT、TBil升高则与其血药浓度降低有关；年龄、CRE为左乙拉西坦血药浓度的独立影响因素，高龄、肾功能异常患者更易出现药物蓄积。临床可依据上述指标开展个体化用药：对于女性或AST水平偏高的患者，临床应酌情减少丙戊酸用量；对于肝功能、血常规指标异常者，临床应动态监测血药浓度并及时调整用药剂量；对于高龄及肾功能减

退患者,临床需结合肾功能情况及时减少左乙拉西坦剂量,以降低蓄积风险。

本研究为癫痫或双相情感障碍患者AEDs个体化使用提供了真实世界数据支撑,有助于优化临床治疗决策、提升药物治疗有效性与安全性。但受回顾性数据所限,所得结论尚需大样本、长周期、多中心研究进一步验证,同时可结合基因多态性、药物相互作用等因素开展深入研究,为构建更完善的AEDs精准治疗体系奠定基础。

利益冲突 本文所有作者声明不存在利益冲突

参考文献

[1] 吕文博,徐祖才. 癫痫共病精神心理障碍性疾病研究进展[J]. 中国神经精神疾病杂志,2021,47(9):570-573.

[2] 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.

[3] 李新辰,赵志刚,杨莉,等. 基于文献报道的草药、膳食补充剂、保健品、食物与抗癫痫药物相互作用研究[J]. 中国医院药学杂志,2024,44(20):2363-2369.

[4] Biso L, Carli M, Kolachalam S, et al. A 5-year study of antiseizure medications (ASMs) monitoring in patients with neuropsychiatric disorders in an Italian clinical center[J]. *Pharmaceuticals (Basel)*, 2023, 16(7):945.

[5] 徐婉,伍锦,毛娇娇,等. 丙戊酸钠致神经重症患者高氨血症的危险因素分析及风险预测模型构建[J]. 中国药房,2026,37(8):1039-1044.

[6] Nasreddine W, Atweh S F, Beydoun A A, et al. Predicting the occurrence of thrombocytopenia from free valproate levels: a prospective study[J]. *Seizure*, 2022, 94:33-38.

[7] 中国抗癫痫协会青年委员会,中国抗癫痫协会精准医学与药物不良反应监测专业委员会. 抗癫痫发作药物不良反应管理指南:2023[J]. 中国当代儿科杂志,2023,25(9):889-900.

[8] Hiemke C, Bergemann N, Clement H W, et al. Consensus guidelines for therapeutic drug monitoring in neuropsychopharmacology: update 2017[J]. *Pharmacopsychiatry*, 2018, 51(1/2):e1.

[9] 国家药典委员会. 中华人民共和国药典:四部[M]. 2020年版. 北京:中国医药科技出版社,2020:466-472.

[10] 李正翔,缪丽燕,段蓉,等. 治疗药物监测管理指南[J]. 中国药房,2026,37(11):1381-1392.

[11] 姜思羽,刘超,姚仁斌. 基于回归模型的医药大学学报评价指标分析[J]. 蚌埠医学院学报,2024,49(6):804-809.

[12] 张奇,陆雯琪,冯文坤,等. 5种常用抗癫痫药物的临床使用情况及其血清浓度水平的分析及意义[J]. 实用药物与临床,2023,26(7):626-630.

[13] 中华医学会神经病学分会,中华医学会神经病学分会脑电图与癫痫学组. 抗癫痫发作药物联合使用中国专家共识[J]. 中华神经科杂志,2024,57(2):108-117.

[14] Ayaz M, Ali A, Bibi R, et al. Retrospective evaluation of prescribing pattern and utilization of antiepileptic drugs in pediatric, neurosurgery, and psychiatry wards: a comparative study to the standard treatment guidelines[J]. *Medicine*, 2024, 103(40):e39818.

[15] 郭美华,闫振宇,郭畅,等. 重症患者抗癫痫药物治疗药物监测分析[J]. 中国医院药学杂志,2026,46(1):52-57.

[16] Guo J L, Huo Y Y, Li F, et al. Impact of gender, albumin, and CYP2C19 polymorphisms on valproic acid in Chinese patients: a population pharmacokinetic model[J]. *J Int Med Res*, 2020, 48(8):0300060520952281.

[17] 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.

[18] Lee S M, Jang J H, Jeong S H. Exploring gender differences in pharmacokinetics of central nervous system related medicines based on a systematic review approach [J]. *Naunyn Schmiedeberg's Arch Pharmacol*, 2024, 397(11):8311-8347.

[19] Tseng Y T, Ho P S, Wang C F, et al. Valproic acid-induced thrombocytopenia may cause wound nonhealing in individuals with schizophrenia[J]. *Psychosomatics*, 2015, 56(4):410-413.

[20] National Institutes of Health US. LiverTox: clinical and research information on drug-induced liver injury: valproate [M/OL]. Bethesda: National Institutes of Health (US), 2020. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK548284/>.

[21] 刘晨茜,吴茵,贾彩云,等. 左乙拉西坦在脑卒中后癫痫患者中的群体药动学研究[J]. 中国药房,2025,36(5):594-599.

[22] 王蓉蓉,李树,邓秀丽,等. 肾功能亢进对左乙拉西坦稳态谷浓度及疗效的影响[J]. 临床药物治疗杂志,2024,22(6):51-55.

(收稿日期:2026-05-07 修回日期:2026-09-04)

(本文责编:张元媛)