

米氮平稳态谷浓度及剂量校正血药浓度的特征与影响因素分析^Δ

张泽^{1*}, 赵梦强^{2,3}, 于瑞妍², 王溢媛², 赵媛媛^{2,3}, 于静^{2,3}, 周春华^{2,3#} (1. 河北医科大学第二医院鹿泉院区药学部, 石家庄 050200; 2. 河北医科大学第一医院临床药学部, 石家庄 050031; 3. 河北省人工智能临床药药学技术创新中心, 石家庄 050031)

中图分类号 R969 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2026)06-0776-06
DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2026.06.14



摘要 **目的** 分析米氮平稳态谷浓度及剂量校正血药浓度(*C/D*)的分布特征,并探讨临床及遗传因素对*C/D*的影响。**方法** 回顾性选择河北医科大学第一医院2022年5月至2025年5月接受米氮平治疗并完成治疗药物监测的抑郁症住院患者为研究对象。收集患者的性别、年龄、体重指数、日给药剂量、稳态谷浓度、吸烟状态、肝病史、药品类型、联合用药情况以及*CYP2D6*代谢表型等资料,并计算*C/D*;采用Spearman等级相关分析探究米氮平稳态谷浓度与日给药剂量的关系;采用单因素分析和多元线性回归模型筛选可能影响米氮平*C/D*的因素。**结果** 共纳入226例患者,其米氮平日给药剂量为25.00(24.82, 30.00)mg/d,稳态谷浓度为44.46(20.00, 70.00)ng/mL,*C/D*为1.83(1.00, 2.00)(ng·d)/(mL·mg)。121例患者(53.54%)的稳态谷浓度处于参考范围(30~80 ng/mL)内,80例(35.40%)低于参考范围下限,25例(11.06%)高于参考范围上限。米氮平稳态谷浓度与日给药剂量呈正相关(决定系数=0.320 8, $P<0.001$),性别、吸烟状态及*CYP2D6*代谢表型与米氮平*C/D*显著相关($P<0.05$)。**结论** 米氮平稳态谷浓度个体差异明显;性别、吸烟状态、*CYP2D6*代谢表型为米氮平*C/D*的独立影响因素,其中女性、不吸烟、中间代谢型患者的*C/D*更高。

关键词 米氮平;稳态谷浓度;剂量校正血药浓度;*CYP2D6*代谢表型;治疗药物监测

Analysis of the characteristics and influencing factors of mirtazapine steady-state trough concentration and concentration-to-dose ratio

ZHANG Ze¹, ZHAO Mengqiang^{2,3}, YU Ruiyan², WANG Yiyuan², ZHAO Yuanyuan^{2,3}, YU Jing^{2,3}, ZHOU Chunhua^{2,3} (1. Dept. of Pharmacy, Luquan Branch, the Second Hospital of Hebei Medical University, Shijiazhuang 050200, China; 2. Dept. of Clinical Pharmacy, the First Hospital of Hebei Medical University, Shijiazhuang 050031, China; 3. Hebei Technology Innovation Center of Artificial Intelligence for Clinical Pharmacy, Shijiazhuang 050031, China)

ABSTRACT **OBJECTIVE** To analyze the distribution characteristics of mirtazapine steady-state trough concentration and concentration-to-dose ratio (*C/D*), and to investigate the influence of clinical and genetic factors on *C/D*. **METHODS** A retrospective study was conducted on hospitalized patients with depression who received mirtazapine treatment and underwent therapeutic drug monitoring at the First Hospital of Hebei Medical University from May 2022 to May 2025. The collected data included patients' gender, age, body mass index, daily dose, steady-state trough concentration, smoking status, history of liver disease, drug type, concomitant medications, and *CYP2D6* metabolic phenotype. The *C/D* was calculated. Spearman rank correlation was used to analyze the relationship between mirtazapine steady-state trough concentration and daily dose. Univariate analysis and multiple linear regression model were employed to screen the factors potentially influencing the *C/D* of mirtazapine. **RESULTS** A total of 226 patients were included. The daily dose of mirtazapine was 25.00 (24.82, 30.00) mg/d, the steady-state trough concentration was 44.46 (20.00, 70.00) ng/mL, and the *C/D* was 1.83 (1.00, 2.00) (ng·d)/(mL·mg). Steady-state trough concentrations were within the reference range (30-80 ng/mL) in 121 patients (53.54%), below the lower limit in 80 patients (35.40%), and above the upper limit in 25 patients (11.06%). A positive correlation was observed between mirtazapine steady-state trough concentration and daily dose (coefficient of determination was 0.320 8, $P<0.001$). Gender, smoking status, and *CYP2D6* metabolic phenotype were significantly associated with the mirtazapine *C/D* ($P<0.05$). **CONCLUSIONS** Significant interindividual variability exists in mirtazapine steady-state trough concentrations. Gender, smoking status, and *CYP2D6* metabolic phenotype are

identified as independent influencing factors for the mirtazapine *C/D*, with higher *C/D* ratios observed in females, non-smokers, and intermediate metabolizers.

KEYWORDS mirtazapine; steady-state trough concentration; concentration-to-dose ratio; *CYP2D6* metabolic phenotype; therapeutic drug monitoring

^Δ基金项目 河北省重大科技支撑计划项目(No.252W7701D);河北省2025年政府资助临床医学优秀人才项目(No.ZF2025040)

*第一作者 主管药师,硕士研究生。研究方向:个体化治疗、抗抑郁药物研究。E-mail:359502111@qq.com

#通信作者 主任药师,博士生导师,博士。研究方向:个体化治疗、药物基因组学、临床药理学。E-mail:zhouchunhua@hebm.edu.cn

米氮平是一种去甲肾上腺素能和特异性5-羟色胺能抗抑郁药,可通过阻断中枢 α_2 受体来增强去甲肾上腺素能及5-羟色胺能神经递质的释放,在伴随焦虑、失眠或食欲减退的抑郁症患者中具有良好的临床疗效和耐受性^[1-3]。然而,在常规剂量下,不同患者体内的米氮平稳态血药浓度存在明显的个体差异,这种差异不仅会影响疗效,而且可能增加不良反应的发生风险^[4]。欧洲神经精神药理学与药物精神病学协会(Association for Neuropsychopharmacology and Pharmacopsychiatry, AGNP)发布的《神经精神药理学治疗药物监测共识指南:2017年版》已将米氮平列为推荐开展治疗药物监测(therapeutic drug monitoring, TDM)的抗抑郁药之一,其推荐血药浓度治疗参考范围为30~80 ng/mL^[4]。既往研究显示,尽管米氮平血药浓度与给药剂量总体呈正相关,但在相同或相近剂量下,患者体内暴露水平仍可能存在数倍差异^[5-7],提示除剂量因素外,尚存在多种影响米氮平体内过程的个体因素。但在影响因素分析中,若仅采用血药浓度作为评价指标,易受给药剂量差异的干扰,难以准确反映个体代谢能力的真实差异。近年来,剂量校正血药浓度(concentration-to-dose ratio, C/D)被广泛应用于抗抑郁药的TDM研究,以在一定程度上消除剂量差异的影响,从而更直接地反映机体的清除能力和体内药物暴露水平^[4,8]。

米氮平主要经肝脏代谢,代谢过程涉及多种细胞色素P450(cytochrome P450, CYP)酶,其中CYP2D6酶被认为是影响药物代谢的重要亚型之一;此外,吸烟状态、性别、体重指数(body mass index, BMI)及联合用药等因素亦可能通过不同机制来影响米氮平的体内暴露水平^[9-10]。然而,现有研究尚无定论,且针对我国人群、基于真实世界TDM数据并以C/D作为主要评价指标的研究仍相对有限。因此,本研究基于河北医科大学第一医院(以下简称“我院”)米氮平TDM数据,评估药物稳态谷浓度及C/D分布特征,并以C/D作为核心指标分析临床及遗传因素对米氮平稳态谷浓度的影响,以期为临床开展米氮平个体化给药和用药风险评估提供更具针对性的参考依据。

1 资料与方法

1.1 研究对象

本研究为回顾性研究,以我院精神卫生中心2022年5月至2025年5月接受米氮平治疗并完成TDM的抑郁症住院患者为对象。本研究方案经我院伦理委员会批准(批准号为20220479),并豁免知情同意。

本研究的纳入标准为:(1)符合美国精神医学学会《精神疾病诊断与统计手册(第5版)》中抑郁症的诊断标准^[11];(2)接受米氮平治疗并完成稳态谷浓度监测;(3)完成抗抑郁药相关基因位点(CYP2D6 *2/*36或*10/*36)检测。本研究的排除标准为:(1)对米氮平过敏或有禁忌证者;(2)心、肺、肾等功能严重受损或合并严重全身性疾病(如心血管、内分泌疾病等)者;(3)米氮平血药浓度检测结果低于定量限者;(4)携带不确定的功能等位基因CYP2D6 *65,或无法准确解析的双等位基因组合(特别是CYP2D6 *2/*36或*10/*36)者。

1.2 治疗方案

本研究纳入患者所用米氮平涉及2种原研药和4种仿制药,用法用量不限,具体信息见表1。

1.3 指标收集

收集纳入患者的性别、年龄、BMI、米氮平日给药剂量、米氮平稳态谷浓度、吸烟状态、肝病史、药品类型、联合用药情况及CYP2D6代谢表型等资料。其中,米氮平血药谷浓度检测、CYP2D6基因型检测及代谢表型判定、C/D计算方法如下所示。

1.3.1 米氮平血药谷浓度

患者在相对固定的时间连续口服固定剂量米氮平,达到5个半衰期后视为稳态。待处于稳态后,于下次给药前采集患者晨起静脉血约5 mL,离心后分离血清。对住院期间接受多次TDM的患者,仅纳入其最后一次血药浓度检测结果用于分析,以反映患者住院期间稳定治疗状态下的药物暴露水平。

采用超高效液相色谱-串联质谱法测定米氮平的稳态谷浓度:以ACQUITY UPLC BEH C₁₈ (2.1 mm×50 mm, 1.7 μm)为色谱柱,以0.1%甲酸溶液为流动相A、以0.1%甲酸甲醇溶液为流动相B进行梯度洗脱(0~0.6 min, 5%B→30%B; 0.6~1.8 min, 30%B→50%B; 1.8~1.9 min, 50%B→100%B; 1.9~2.2 min, 100%B; 2.2~2.6 min, 100%B→5%B; 2.6~3.2 min, 5%B);柱温为40 °C;流速为0.3 mL/min;进样量为5 μL。采用电喷雾离子

表1 米氮平的具体药品信息汇总

序号	药品名称	规格	批号	批准文号/注册证号	生产企业
1	米氮平片(原研)	30 mg	A210301, A221028, A220415, A230612	国药准字HJ20150540	Organon Pharma(UK)Limited
2	米氮平片(原研)	30 mg	B210710, B211215, B220318, B221120	国药准字HJ20181172	Novartis(Bangladesh)Limited
3	米氮平片	15 mg	202101, 202203, 202211, 202305	国药准字H20080101	山西康宝生物制品股份有限公司
4	米氮平片	15 mg	210501, 2110803, 211012, 220206	国药准字H20100103	华裕(无锡)制药有限公司
5	米氮平片	30 mg	210712, 211215, 220418	国药准字H20184125	哈尔滨三联药业股份有限公司
6	米氮平片	30 mg	HY2103, HY2111, HY2205, HY2210	国药准字H20041656	华裕(无锡)制药有限公司

源,以多反应监测模式进行正离子扫描,用于定量分析的离子对分别为 m/z 266.10→195.11(米氮平)、 m/z 270.03→195.67(内标,米氮平-D4)。结果显示,米氮平检测质量浓度的线性范围为5~200 ng/mL($r>0.990$),精密度、准确度、基质效应等均符合2020年版《中国药典》(四部)通则“生物样品定量分析方法验证指导原则”的相关要求^[12]。

1.3.2 CYP2D6基因型及代谢表型

采用乙二醇四乙酸抗凝管采集患者外周静脉血2 mL,提取其基因组DNA并进行质量控制(DNA浓度>10 ng/ μ L,260、280 nm波长下的吸光度比值为1.7~2.0)。随后,采用药物基因检测试剂盒联合飞行时间核酸质谱仪进行基因型分析,通过MassArray核酸质谱平台进行CYP2D6相关位点检测及单核苷酸多态性分型分析,采用Typer 4.0软件判读等位基因;同时,采用双重实时荧光定量聚合酶链式反应技术完成CYP2D6拷贝数变异分析(包括基因缺失与重复);最终,综合单核苷酸多态性及拷贝数变异结果,解析并判定纳入患者的CYP2D6功能等位基因/基因型(如*1、*2、*5、*10、*17、*41及拷贝数缺失/重复单元拷贝数等),据此计算CYP2D6活性评分并转换为代谢表型,分为慢代谢型、中间代谢型、正常代谢型、超快代谢型^[13]。

1.3.3 C/D

结合患者的米氮平稳态谷浓度和日给药剂量,按下式计算米氮平的C/D: $C/D = \text{患者的米氮平稳态谷浓度}(\text{ng/mL}) / \text{日给药剂量}(\text{mg/d})$ 。

1.4 数据处理

采用SPSS 26.0软件对数据进行统计分析。计量资料呈偏态分布,以 $M(P_{25}, P_{75})$ 表示,组间比较采用Mann-Whitney U 检验或Kruskal-Wallis H 检验;计量资料呈正态分布且方差齐,以 $\bar{x} \pm s$ 表示,组间比较采用 t 检验或方差分析。计数资料以例数或率表示,组间比较采用 χ^2 检验或Fisher确切概率法。采用Spearman等级相关分析探究米氮平日给药剂量与稳态谷浓度的相关性。为控制混杂并探讨米氮平C/D的影响因素,将单因素分析中 $P<0.05$ 的变量纳入多元线性回归模型;同时,因C/D呈偏态分布,故将其进行对数转换 $[\ln(C/D)]$ 后作为自变量,以筛选C/D的独立影响因素。检验水准 $\alpha=0.05$ 。

2 结果

2.1 患者的一般资料

本研究根据纳排标准共纳入226例患者,其中男性81例(35.84%)、女性145例(64.16%);年龄为 (53.43 ± 16.18) 岁;BMI为 $(23.21 \pm 3.76)\text{kg/m}^2$ 。使用原研药的患者有134例(59.29%),使用仿制药的患者有92例(40.71%);不吸烟患者有215例(95.13%),吸烟的患者

有11例(4.87%);无肝病史的患者有172例(76.11%),有肝病史的患者有54例(23.89%);使用单药的患者有130例(57.52%),联合使用1种药物的患者有86例(38.05%),联合使用 ≥ 2 种药物的患者有10例(4.42%)。

2.2 患者的CYP2D6基因型分布情况

226例患者的代谢表型以中间代谢型和正常代谢型为主[分别占42.48%(96/226)、56.19%(127/226)],其具体代谢表型及CYP2D6基因型分布情况见表2。

表2 纳入患者代谢表型及CYP2D6基因型分布情况

代谢表型	CYP2D6基因型	患者例数	占比/%	
慢代谢型	*5/*5	2	0.88	
	中间代谢型	*10/*10	50	22.12
		*10/*41	9	3.98
		*10/*17	19	8.41
		*1/*5	11	4.87
正常代谢型	*2/*5	2	0.88	
	*10/*5	5	2.21	
	*1/*1	28	12.39	
	*1/*2	17	7.52	
	*2/*2	2	0.88	
	*1/*10	47	20.80	
	*1/*41	9	3.98	
	*2/*10	20	8.85	
	*2/*41	4	1.77	
	超快代谢型	*2×2/*2	1	0.44

2.3 患者的血药谷浓度分布情况

226例患者的米氮平日给药剂量为25.00(24.82,30.00)mg/d,稳态谷浓度为44.46(20.00,70.00)ng/mL,C/D为1.83(1.00,2.00)(ng·d)/(mL·mg)。根据AGNP相关指南推荐的米氮平治疗参考范围(30~80 ng/mL)及实验室警戒浓度(>120 ng/mL)^[4],121例患者(53.54%)的稳态谷浓度处于参考范围内,80例(35.40%)低于参考范围下限,25例(11.06%)高于参考范围上限,其中7例(3.10%)超过实验室警戒浓度,提示常规给药剂量下纳入患者的米氮平稳态谷浓度个体差异较大。

2.4 米氮平稳态谷浓度与日给药剂量的相关性

Spearman等级相关分析显示,米氮平稳态谷浓度与日给药剂量呈正相关[决定系数(R^2)=0.3208, $P<0.001$],符合其剂量依赖性药代动力学特征。结果见图1。

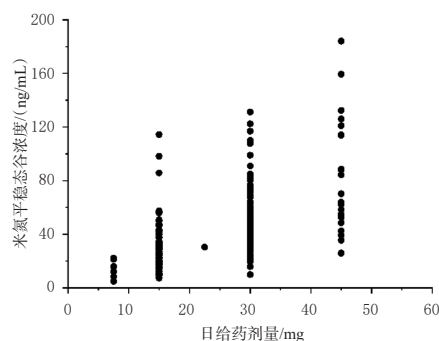


图1 米氮平日给药剂量与稳态谷浓度的相关性散点图

2.5 米氮平血药浓度影响因素分析结果

2.5.1 日给药剂量、稳态谷浓度、C/D计算结果及C/D的单因素分析结果

为全面展示不同基线特征患者的米氮平用药及暴露水平,本研究同时呈现日给药剂量、稳态谷浓度、C/D结果;此外,为消除剂量差异干扰,影响因素分析以C/D作为主要结局指标,单因素分析结果显示,不同性别、吸烟状态及CYP2D6代谢表型患者的米氮平C/D比较,差异均有统计学意义($P < 0.05$),具体分析结果见表3。

2.5.2 多元线性回归分析结果

为进一步明确米氮平C/D的独立影响因素,本研究将上述单因素分析中 $P < 0.05$ 的变量(性别、吸烟状态及CYP2D6代谢表型,其中慢代谢型、超快代谢型样本量较小,故只考虑了中间代谢型和正常代谢型)作为自变量,以C/D的自然对数[$\ln(C/D)$]作为因变量,进行多元线性回归。结果显示,性别、吸烟状态、CYP2D6代谢表型均为米氮平C/D的独立影响因素($P < 0.05$);具体来说,女性患者的C/D显著高于男性,不吸烟者的C/D显著高于吸烟者,CYP2D6中间代谢型患者的C/D显著高于正常代谢型患者。结果见表4。

3 讨论

本研究基于我院226例抑郁症住院患者的真实世界TDM数据,系统评估了米氮平稳态谷浓度的分布特征和稳态谷浓度与日给药剂量的相关性,并探讨了临床及遗传因素对米氮平C/D的影响。

3.1 米氮平稳态谷浓度的分布特征及其与日给药剂量的关系分析

本研究分布特征及相关性分析结果显示,米氮平稳态谷浓度与日给药剂量呈正相关($R^2 = 0.3208$, $P < 0.001$),符合其剂量依赖性药代动力学特征;但仍有46.46%(105/226)的患者的稳态谷浓度未在AGNP相关指南推荐的治疗参考范围(30~80 ng/mL)内,其中35.40%的低于参考范围下限,11.06%的高于参考范围上限,提示在常规剂量下患者仍存在明显的米氮平暴露差异,进一步证实了在临床实践中开展TDM以识别“低暴露无效”或“高暴露不良反应风险”患者的必要性^[4]。值得注意的是,在超出参考范围上限的26例患者中,有7例患者超过实验室警戒浓度(>120 ng/mL),提示这部分患者可能存在代谢能力低下、药物相互作用明显、采

表3 患者日给药剂量、稳态谷浓度、C/D结果及C/D的单因素分析结果($n = 226$)

项目	例数(占比%)	日给药剂量[M(P_{25} , P_{75})](mg/d)	稳态谷浓度[M(P_{25} , P_{75})](ng/mL)	C/D[M(P_{25} , P_{75})]及单因素分析结果		
				C/D[(ng·d)/(mL·mg)]	U/H	P
性别					4.744	<0.001
男	81(35.84)	26.62(20.00, 30.00)	39.61(20.00, 60.00)	1.48(1.00, 2.00)		
女	145(64.16)	23.80(15.00, 35.00)	47.22(20.00, 70.00)	2.03(1.00, 3.00)		
年龄					0.974	0.379
<18岁	8(3.54)	26.52(20.00, 30.00)	60.15(35.00, 80.00)	2.25(1.50, 3.00)		
18~65岁	163(72.12)	24.02(15.00, 35.00)	41.77(20.00, 60.00)	1.79(1.00, 2.50)		
>65岁	55(24.34)	27.00(20.00, 40.00)	50.12(30.00, 70.00)	1.88(1.00, 2.50)		
BMI					1.480	0.221
<18.5 kg/m ²	22(9.73)	22.84(20.00, 30.00)	50.45(30.00, 70.00)	2.29(1.50, 3.00)		
18.5~23.9 kg/m ²	114(50.44)	25.26(20.00, 35.00)	45.52(20.00, 70.00)	1.88(1.00, 2.50)		
24~28 kg/m ²	64(28.32)	23.09(15.00, 35.00)	39.48(20.00, 60.00)	1.68(1.00, 2.50)		
>28 kg/m ²	26(11.50)	28.85(20.00, 40.00)	46.96(20.00, 70.00)	1.58(1.00, 2.00)		
吸烟状态					2.155	0.032
否	215(95.13)	24.91(15.00, 35.00)	45.26(20.00, 70.00)	1.86(1.00, 3.00)		
是	11(4.87)	23.19(15.00, 30.00)	28.65(20.00, 40.00)	1.22(1.00, 2.00)		
肝病史					0.910	0.364
无	172(76.11)	24.33(15.00, 35.00)	42.62(20.00, 60.00)	1.80(1.00, 2.50)		
有	54(23.89)	26.39(20.00, 40.00)	50.29(20.00, 70.00)	1.93(1.00, 2.50)		
药品类型					0.633	0.528
原研	134(59.29)	26.14(20.00, 35.00)	47.51(20.00, 60.00)	1.86(1.00, 2.50)		
仿制	92(40.71)	22.91(15.00, 35.00)	40.00(20.00, 60.00)	1.79(1.00, 2.50)		
联合用药					1.117	0.329
无	130(57.52)	25.04(15.00, 35.00)	43.35(20.00, 60.00)	1.77(1.00, 2.50)		
1种	86(38.05)	23.90(15.00, 35.00)	44.98(20.00, 60.00)	1.95(1.00, 3.00)		
≥2种	10(4.42)	30.00(20.00, 40.00)	54.37(30.00, 70.00)	1.63(1.00, 2.50)		
CYP2D6代谢表型					2.893	0.036
慢代谢型	2(0.88)	30.00(30.00, 30.00)	35.16(30.00, 40.00)	1.18(1.00, 2.00)		
中间代谢型	96(42.48)	24.77(20.00, 35.00)	48.17(20.00, 70.00)	1.97(1.00, 3.00)		
正常代谢型	127(56.19)	24.74(20.00, 35.00)	41.83(20.00, 60.00)	1.73(1.00, 2.50)		
超快代谢型	1(0.44)	30.00(30.00, 30.00)	40.90(40.00, 40.00)	1.36(1.00, 1.50)		

表4 米氮平C/D影响因素的多元线性回归分析结果

变量	赋值	B	SE	95%CI	t	P
性别	女=1,男=0	0.542	0.137	0.272~0.812	3.956	<0.001
CYP2D6代谢表型	中间代谢型=1,正常代谢型=0	0.266	0.128	0.015~0.516	2.080	0.038
吸烟状态	是=1,否=0	0.653	0.300	0.061~1.244	2.175	0.031

B:非标准化回归系数;SE:标准误;CI:置信区间。

血时间点偏倚及依从性不佳等情况,临床应结合其症状、疗效、不良反应、采血时间点、联合用药等综合判断,合理进行剂量调整。

3.2 米氮平C/D的影响因素分析

3.2.1 性别对米氮平暴露水平的影响

本研究多元线性回归分析结果显示,性别为米氮平C/D的独立影响因素,且女性患者的C/D显著高于男性患者。既往药代动力学研究提示,女性的米氮平系统暴露量可能较男性升高30%~40%^[14-15]。除体重及体脂率差异外,性激素对药物代谢酶活性的调节亦被认为是关键机制之一:一方面,雌激素可抑制CYP同工酶活性,从而降低相关底物药物的清除率;另一方面,不同性别患者血浆蛋白结合及分布容积间的差异亦可能影响药物的稳态谷浓度。具体而言,女性患者在相同剂量下更易测出较高的血药浓度,从而增加不良反应的发生风险^[16-17]。因此,对于女性患者,临床应优先考虑在剂量调整早期开展TDM,以避免过量暴露。

3.2.2 吸烟状态对米氮平清除的影响

本研究结果显示,吸烟者的米氮平C/D显著低于不吸烟者,吸烟是影响米氮平暴露的重要独立因素。吸烟可能通过酶、旁路代谢、肝血流改变来间接影响CYP1A2酶的活性,从而加速经CYP1A2酶代谢的精神类药物的清除^[18]。虽然米氮平主要经CYP2D6、CYP3A4等酶代谢^[18],但吸烟诱导效应可能通过CYP1A2介导的旁路代谢、肝血流动力学改变或酶系联动调控来间接影响其稳态谷浓度^[19]。因此,对于有吸烟史的患者,临床可在起始剂量阶段关注其疗效达标情况,并结合TDM适当加快用药方案优化;同时,当患者戒烟或吸烟量发生显著变化时,临床应警惕药物暴露水平随之改变而导致的不良反应风险,必要时重新进行TDM。

3.2.3 CYP2D6代谢表型对米氮平个体差异的影响

本研究结果显示,各CYP2D6代谢型患者米氮平C/D比较的差异有统计学意义,且CYP2D6中间代谢型患者的C/D显著高于正常代谢型患者,提示遗传代谢能力减弱可导致米氮平体内暴露水平显著升高。CYP2D6酶参与米氮平多条代谢路径,尤其与去甲基化代谢有关;当CYP2D6酶活性下降时,米氮平的体内清除减少,从而导致稳态谷浓度及C/D升高^[20-21]。临床实践显示,若患者为CYP2D6中间代谢型或携带功能降低等位基因(如*10等),其在常规剂量下更易出现药物高暴露^[22-23]。

从临床实践角度看,CYP2D6基因型检测与TDM在米氮平个体化治疗中具有明显互补性:基因检测能提供相对稳定的“先验风险分层”,提示患者的代谢酶可能存在不同的活性;而TDM反映的则是综合了依从性、采血时间点、吸烟状态、联合用药等现实因素后的“真实体内暴露”,可用于动态校准用药剂量并评估治疗达标情况。本研究结果显示,CYP2D6代谢表型为米氮平C/D的独立影响因素;与正常代谢型相比,中间代谢型患者的C/D显著升高,稳态谷浓度亦呈升高趋势,提示代谢酶活性降低的人群更可能出现药物暴露偏高,从而增加相关不良反应的发生风险。基于此,临床可采用“基因分层+TDM校准”的路径:在治疗早期,对具备检测条件或风险较高的人群进行CYP2D6基因型检测以挖掘潜在暴露风险;在治疗过程中,通过TDM识别血药浓度或C/D偏离参考范围的患者,并在排除采血时间点偏倚、依从性欠佳、药物相互作用等因素后,结合CYP2D6基因型进行剂量个体化调整及随访监测,从而提高血药浓度达标率与用药安全性。

研究显示,从人群遗传背景看,我国及东亚人群CYP2D6代谢表型以正常代谢型和中间代谢型为主,慢代谢型和超快代谢型总体占比较低^[24]。本研究纳入患者亦呈现相同特点:正常代谢型和中间代谢型分别占56.19%和42.48%,而慢代谢型和超快代谢型分别仅占0.88%和0.44%。因此,本研究围绕中间代谢型与正常代谢型开展多元线性回归分析,更贴近我国常见人群构成,所得结论对临床剂量个体化调整与TDM实施具有更直接的参考意义;而超快代谢型和慢代谢型对米氮平C/D的具体影响仍需后续扩大样本量或开展多中心研究进一步验证。

3.3 本研究的局限性

本研究为单中心回顾性研究,可能存在选择偏倚;部分临床信息(如吸烟量、饮酒情况、肝肾功能指标、用药依从性等)未能完全获取,可能影响暴露差异因素的解释力度;此外,罕见代谢表型(慢代谢型、超快代谢型)样本量过小,尚无法推断其对患者体内米氮平暴露的具体影响。

综上所述,本研究基于真实世界TDM数据发现,米氮平稳态谷浓度个体差异明显,近半数患者的稳态谷浓度超出参考范围;性别、吸烟状态、CYP2D6代谢表型是米氮平C/D的独立影响因素,其中女性、不吸烟、中间代谢型患者的C/D更高。建议临床在米氮平治疗过程中结合TDM与药物基因组学信息,开展个体化剂量调整,以提高疗效并降低不良反应风险。

参考文献

[1] MCGOWAN K E, MARCH K L, FINCH C K. The hun-

- ger for mirtazapine: a discontinuation syndrome[J]. *J Pain Palliat Care Pharmacother*, 2021, 35(2):113-116.
- [2] TAKAKI M, ISHIKAWA R, SAKAMOTO S, et al. Mirtazapine was effective for a patient with benzodiazepine dependence[J]. *Clin Neuropharmacol*, 2022, 45(1):11-12.
- [3] HIERONYMUS F, LISINSKI A, ERIKSSON E. Impact of sedative and appetite-increasing properties on the apparent antidepressant efficacy of mirtazapine, selective serotonin reuptake inhibitors and amitriptyline: an item-based, patient-level meta-analysis[J]. *EClinicalMedicine*, 2024, 77:102904.
- [4] 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.
- [5] MEHRA A, SACHDEVA V, KHANNA J, et al. Mirtazapine revisited: new therapeutic perspectives and formulation advances[J]. *Naunyn Schmiedebergs Arch Pharmacol*, 2026, 399(2):1689-1710.
- [6] TVEIT K, HERMANN M, NILSEN R M, et al. Age of onset for increased dose-adjusted serum concentrations of antidepressants and association with sex and genotype: an observational study of 34 777 individuals[J]. *Eur J Clin Pharmacol*, 2024, 80(3):435-444.
- [7] OGAWA R, ECHIZEN H. Drug-drug interaction profiles of proton pump inhibitors[J]. *Clin Pharmacokinet*, 2010, 49(8):509-533.
- [8] 张毅, 苗瑜, 张玉平, 等. 米氮平治疗抑郁症患者的疗效、安全性分析及与血药浓度的相关性研究[J]. *精神医学杂志*, 2025, 38(3):275-280.
- [9] KLEINE SCHAARS K, NIJENHUIS M, SOREE B, et al. Dutch Pharmacogenetics Working Group (DPWG) guideline for the gene: drug interaction between CYP2D6 and CYP2C19 and tricyclic antidepressants[J]. *Eur J Hum Genet*, 2026, 34(3):379-386.
- [10] ZANGER U M, SCHWAB M. Cytochrome P450 enzymes in drug metabolism: regulation of gene expression, enzyme activities, and impact of genetic variation[J]. *Pharmacol Ther*, 2013, 138(1):103-141.
- [11] American Psychiatric Association. Diagnostic and statistical manual of mental disorders[M]. 5th edition. Arlington, VA: American Psychiatric Publishing, 2013:5-18.
- [12] 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.
- [13] KIM H, JEON S, KANG M G. P03-05 a comprehensive dataset and machine learning benchmarks for CYP2D6 variant-drug metabolic activity prediction[J]. *Toxicol Lett*, 2025, 411:S72-S73.
- [14] LI Z P, DANIEL S, FUJIOKA K, et al. Obesity among Asian American people in the United States: a review[J]. *Obesity*, 2023, 31(2):316-328.
- [15] LAWRENCE E G, ZAHID U, THOMSON A C, et al. Psychosocial and demographic factors associated with physical multimorbidity in severe mental illness: a systematic review[J]. *Schizophr Bull*, 2025:sbaf128.
- [16] HOLE K, GANGSØ S, JENSSTUEN Å T, et al. Effect of CYP2D6 genotype on duloxetine serum concentration[J]. *Basic Clin Pharmacol Toxicol*, 2024, 134(1):186-192.
- [17] 譙明, 朱毅, 靳路, 等. 度洛西汀在抑郁症患者中血药浓度/剂量比的影响因素研究[J]. *中国医院用药评价与分析*, 2024, 24(6):672-675.
- [18] DUBRALL D, CHRIST P, BÖHME M, et al. Analysis of drug-drug interactions between psychiatric drugs in spontaneous adverse drug reaction reports from EudraVigilance [J]. *Naunyn Schmiedebergs Arch Pharmacol*, 2026:1-18 (2026-01-22) [2026-02-13]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/41569311>. DOI:10.1007/s00210-025-04956-5.
- [19] HOLE K, MOLDEN E. Association between CYP2D6 genotypes and serum concentrations of mirtazapine and mianserin[J]. *Basic Clin Pharmacol Toxicol*, 2025, 136(4):e70013.
- [20] RELLING M V, KLEIN T E. CPIC: clinical pharmacogenetics implementation consortium of the pharmacogenomics research network[J]. *Clin Pharmacol Ther*, 2011, 89(3):464-467.
- [21] NIERYCHLEWSKI K, PAAL M, MEINZER S, et al. Optimizing therapeutic drug monitoring of mirtazapine: applying therapeutic reference range, concentration: dose ratio/dose-related concentration, and metabolic ratio in a naturalistic setting[J]. *Eur J Clin Pharmacol*, 2025, 81(11):1677-1687.
- [22] ZASTROZHIN M, SKRYABIN V, SYCHEV D, et al. The influence of concentration of micro-RNA hsa-miR-370-3p and CYP2D6*4 on equilibrium concentration of mirtazapine in patients with major depressive disorder[J]. *Eur Psychiatr*, 2021, 64(Suppl. 1):S454-S455.
- [23] MILOSAVLJEVIC F, BUKVIC N, PAVLOVIC Z, et al. Association of CYP2C19 and CYP2D6 poor and intermediate metabolizer status with antidepressant exposure: a systematic review and meta-analysis[J]. *JAMA Psychiatry*, 2021, 78(3):270-280.
- [24] MAULANA Y, TORO JIMENEZ R, TWESIGOMWE D, et al. The variation landscape of CYP2D6 in a multi-ethnic Asian population[J]. *Sci Rep*, 2024, 14(1):16725.

(收稿日期:2025-11-06 修回日期:2026-02-13)

(编辑:舒安琴)