

doi: 10.7499/j.issn.1008-8830.2208092

综述

## 托莫西汀在注意力缺陷多动障碍患儿中的精准药学研究： CYP2D6 基因检测和治疗药物监测

符迪<sup>1,2</sup> 郭宏丽<sup>1</sup> 胡雅慧<sup>1</sup> 综述 陈峰<sup>1</sup> 审校

(1. 南京医科大学附属儿童医院药学部药学研究中心, 江苏南京 210008;

2. 中国药科大学基础医学与临床药学院, 江苏南京 211198)

**[摘要]** 托莫西汀是第一种用于治疗儿童和成人注意力缺陷多动障碍 (attention deficit hyperactivity disorder, ADHD) 的非兴奋剂药物, 其安全性和有效性在儿科人群中表现出显著的差异性。该文首先从托莫西汀主要代谢酶 CYP2D6 基因多态性方面综述了影响托莫西汀药代动力学的遗传因素。同时, 从治疗药物监测角度, 总结了已有研究提出的托莫西汀在 ADHD 患儿中的有效浓度参考范围。总体而言, 托莫西汀血药浓度峰值与临床疗效之间存在相关性, 但缺乏中国儿童人群数据。因此, 建立托莫西汀暴露的临床相关指标, 定义中国 ADHD 患儿的有效治疗范围, 结合 CYP2D6 基因分型, 为托莫西汀的精准用药提供支持十分必要。

[中国当代儿科杂志, 2023, 25 (1): 98-103]

**[关键词]** 注意力缺陷多动障碍; 托莫西汀; CYP2D6; 精准用药; 儿童

### A precision medication study of atomoxetine in children with attention deficit hyperactivity disorder: CYP2D6 genetic testing and therapeutic drug monitoring

FU Di, GUO Hong-Li, HU Ya-Hui, CHEN Feng. Pharmaceutical Sciences Research Center, Department of Pharmacy, Children's Hospital of Nanjing Medical University, Nanjing 210008, China (Chen F, Email: cy.chen508@gmail.com)

**Abstract:** Atomoxetine is the first non-stimulant drug for the treatment of children and adults with attention deficit hyperactivity disorder (ADHD), and its safety and efficacy show significant differences in the pediatric population. This article reviews the genetic factors influencing the pharmacokinetic differences of atomoxetine from the aspect of the gene polymorphisms of the major metabolizing enzyme CYP2D6 of atomoxetine, and then from the perspective of therapeutic drug monitoring, this article summarizes the reference ranges of the effective concentration of atomoxetine in children with ADHD proposed by several studies. In general, there is an association between the peak plasma concentration of atomoxetine and clinical efficacy, but with a lack of data from the Chinese pediatric population. Therefore, it is necessary to establish related clinical indicators for atomoxetine exposure, define the therapeutic exposure range of children with ADHD in China, and combine CYP2D6 genotyping to provide support for the precision medication of atomoxetine.

[Chinese Journal of Contemporary Pediatrics, 2023, 25(1): 98-103]

**Key words:** Attention deficit hyperactivity disorder; Atomoxetine; CYP2D6; Precision medication; Child

托莫西汀是一种选择性去甲肾上腺素再摄取抑制剂, 是美国食品和药品监督管理局批准的第一种用于治疗儿童和成人注意力缺陷多动障碍 (attention deficit hyperactivity disorder, ADHD) 的

非兴奋剂药物<sup>[1-2]</sup>。多项多中心、双盲随机临床试验证实托莫西汀的疗效较好, 且具有较好的耐受性和安全性<sup>[3]</sup>。最新的中国注意缺陷多动障碍防治指南<sup>[4]</sup>和专家共识<sup>[5]</sup>建议将托莫西汀作为治疗

[收稿日期] 2022-08-16; [接受日期] 2022-11-01

[基金项目] 江苏卫生健康委员会特聘医学专家项目 (2019); 中国药学会医院药学专业委员会人才专项资助项目 (CPA-Z05-ZC-2022-003)。

[作者简介] 符迪, 女, 硕士研究生。

[通信作者] 陈峰, 男, 研究员。Email: cy.chen508@gmail.com。

ADHD 的一线药物。然而，托莫西汀在所有接受治疗的患者中疗效不一致。一项回顾性研究结果显示，47% 的患者应答较好，13% 的患者疗效不明显，还有 40% 的患者对托莫西汀治疗无响应<sup>[6]</sup>。研究表明，在血浆中，托莫西汀的峰浓度与其疗效（减少 ADHD 症状）的相关性最好<sup>[7]</sup>。虽然浓度的显著差异可能部分解释其临床疗效的差异，但值得指出的是，在患者的诊断、症状、给药方案相同，且托莫西汀的峰浓度相似的情况下，疗效和不良反应仍然会出现完全不同的现象<sup>[8-9]</sup>。这种显著的个体间差异亟需深入研究。

药物基因组学和治疗药物监测（therapeutic drug monitoring, TDM）技术是实现个体化给药的有效技术手段。为了更好地实现托莫西汀在儿童 ADHD 群体中的精准用药，本文将从托莫西汀的体内药代动力学过程出发，围绕以上两个方面的最新进展进行综述。

## 1 托莫西汀的药代动力学特征

托莫西汀口服后吸收迅速、完全，给药后 1~

2 h 可达到峰浓度。在体内，其分布良好，表观分布体积约为 0.85 L/kg。在血浆中，98% 的托莫西汀与血浆蛋白结合，其中主要是与血清白蛋白结合<sup>[10-11]</sup>。托莫西汀本身是一种活性母体化合物，可通过 CYP2D6 在肝脏代谢产生活性代谢物 4-羟基托莫西汀，但这种代谢物会迅速被葡糖醛酸转化成不具备活性的 4-羟基托莫西汀-O-葡糖苷酸结合物。研究显示，短暂存在未结合的活性代谢物的循环浓度大约是母体化合物的 1%<sup>[12]</sup>。此外，CYP2C19、CYP1A2、CYP2A6、CYP2E1 和 CYP3A 也有助于 4-羟基托莫西汀的形成，但相比于主要代谢酶 CYP2D6，上述代谢酶的代谢速率要慢得多，对代谢清除的贡献也较小。另外，在很小程度上，CYP2C19 负责非活性 N-去甲基托莫西汀的形成，随后通过 CYP2D6 代谢为 N-去甲基-4-羟基托莫西汀<sup>[13]</sup>。托莫西汀在肝脏中的代谢途径如图 1 所示。最后，80% 以上的代谢终产物通过尿液排出，少量以粪便排出。现有数据表明，托莫西汀在 6 岁以上儿童和青少年中的药代动力学过程与成人相似<sup>[14]</sup>。

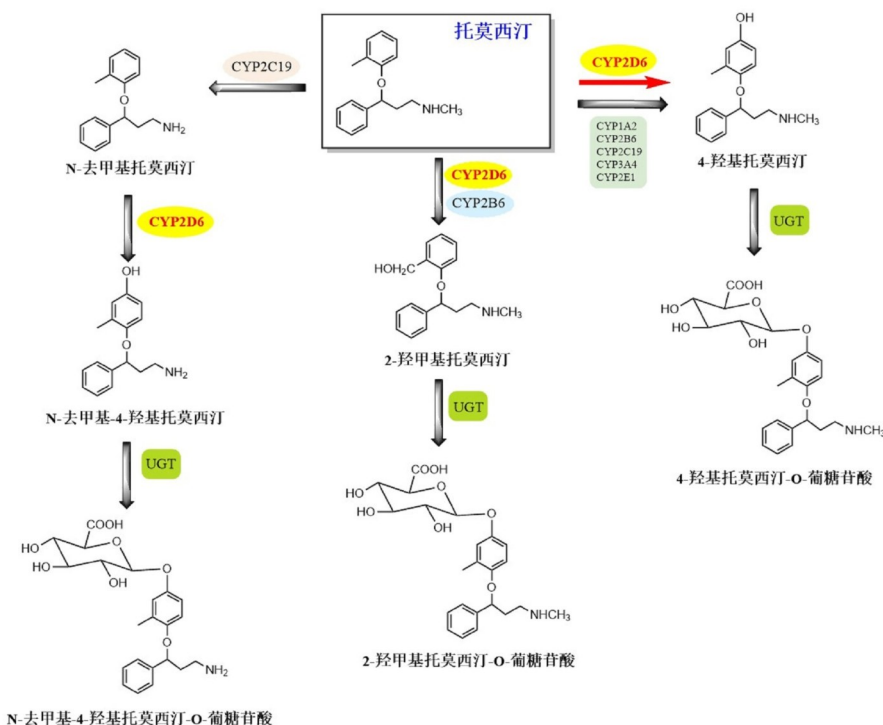


图 1 托莫西汀在肝脏中的代谢途径<sup>[11]</sup> 托莫西汀在肝脏主要由 CYP2D6 代谢形成 4-羟基托莫西汀。少部分的托莫西汀通过 CYP2C19 代谢为 N-去甲基托莫西汀后，再通过 CYP2D6 代谢为 N-去甲基-4-羟基托莫西汀。以上代谢物最终被葡糖醛酸转化成 4-羟基托莫西汀-O-葡糖苷酸结合物。[UGT] 尿苷二磷酸葡萄糖基转移酶。

## 2 托莫西汀的药物基因组学研究

CYP2D6 是托莫西汀的最主要代谢酶，其基因多态性影响酶活性<sup>[10]</sup>，亦与托莫西汀的体内暴露、疗效及安全性密切相关<sup>[7]</sup>。此外，每种药物代谢酶的活性在发育过程中都有自己的成熟时间和变化趋势。研究报道，CYP2D6 的发育在 5~6 岁时便已经达到成人成熟水平<sup>[15]</sup>。而托莫西汀主要用于 6 岁以上群体，因此推测 CYP2D6 基因多态性对儿童及青少年的影响与成人相似。本部分内容围绕 CYP2D6 基因多态性进行重点阐述。

### 2.1 CYP2D6 的基因型和表型

迄今为止，已有超过 100 个 CYP2D6 等位基因被发现报道。一般而言，CYP2D6 变异等位基因可分为功能正常的等位基因（编码功能蛋白，如 CYP2D6\*1、\*2、\*27、\*35）、功能下降的等位基因（酶活性明显下降，如 CYP2D6\*10、\*17、\*29、\*36、\*41、\*47）和非功能等位基因（无活性等位基因，不编码功能蛋白，如 CYP2D6\*3、\*4、\*5、\*6、\*14）<sup>[16-17]</sup>。各等位基因的突变频率在地理、种族和民族群体中均存在显著差异<sup>[18-20]</sup>。CYP2D6\*4、CYP2D6\*17 和 CYP2D6\*10 分别是高加索人、非洲裔人和亚洲人最常见的基因多态性<sup>[18]</sup>。不同等位基因突变导致的功能变化不尽相同，因此，确定 CYP2D6 等位基因所代表的表型对改善基因型指导的药物治疗响应预测具有重要意义<sup>[16]</sup>。

等位基因的组合用于确定患者的二倍型。每个功能组被分配一个从 0 到 1 的活动值（如 0 表示

无活性，0.5 表示功能下降，1.0 表示正常功能）<sup>[21]</sup>。因此，CYP2D6 活性评分（activity score, AS）是分配给每个等位基因的值的总和，通常范围为 0~3，但在罕见情况下也可能超过 3<sup>[21]</sup>。临床药物遗传学实施联盟（Clinical Pharmacogenetic Implementation Consortium, CPIC）<sup>[7]</sup> 和荷兰药物遗传学工作组（Dutch Pharmacogenetics Working Group, DPWG）<sup>[17]</sup> 分别采用并规范了 CYP2D6 基因型-表型翻译系统和 AS 系统。但两个组织对 CYP2D6 的四种不同表型的 AS 划分并不相同。最近，另一个项目协调了 CPIC 和 DPWG 使用的翻译系统，并就如何将 CYP2D6 基因型匹配为相应的代谢表型达成了共识<sup>[17]</sup>。其标准的做法如下：AS=0 为弱代谢者（poor metabolizers, PMs），AS=0.25、0.5、0.75 或 1 为中间代谢者（intermediate metabolizers, IMs），AS=1.25、1.5、2.0 或 2.25 被定义为正常代谢者（extensive metabolizers, EMs），以及 AS>2.25 为超快代谢者（ultrarapid metabolizers, UMs）。该标准化的操作方法将用于之后所有更新的 CPIC 和 DPWG 指南<sup>[17]</sup>。当然，值得指出的是，由于 CYP2D6 等位基因频率在不同种族间分布不同，导致 CYP2D6 代谢表型分布也存在明显的种族差异<sup>[22]</sup>。例如，PMs 在高加索人中占 7%~10%，而在亚洲人群中，PMs 只占 0%~1%，因为亚洲 CYP2D6\*3 和 CYP2D6\*4 的分布频率较低<sup>[22]</sup>。CYP2D6 主要突变位点及表型在各人群中的分布频率如表 1 所示。

表 1 CYP2D6 主要位点在东亚、欧洲和美国人群中的突变频率及表型频率\* (%)

CYP2D6 基因型	东亚	欧洲	美国	CYP2D6 代谢表型	东亚	欧洲	美国
*1	24.53	28.28	51.11	UMs	0.69	3.08	5.51
*2	12.05	18.56	22.08	EMs	52.55	51.38	63.60
*4	0.54	18.54	10.24	IMs	39.21	39.06	23.60
*5	4.86	2.95	1.59	PMs	0.86	6.47	2.17
*10	43.56	1.57	1.44				
*17	0.009 8	0.39	0.48				
*29	0.011	0.11	0.19				

注：[UMs] 超快代谢者；[EMs] 正常代谢者；[IMs] 中间代谢者；[PMs] 弱代谢者。\*表中数据来源于 PharmGKB 网站(<https://www.pharmgkb.org/>)。

### 2.2 CYP2D6 基因多态性与托莫西汀体内暴露的相关性研究

成人药代动力学研究表明，在 EMs 和 PMs 中，托莫西汀的平均半衰期（half-life,  $t_{1/2}$ ）分别为

5.2 h 和 21.6 h<sup>[10]</sup>。PMs 的曲线下的面积（area under the curve, AUC）比 EMs 约高 10 倍，稳态下的口服清除率是 EMs 的 10%，从而会导致更高暴露<sup>[12]</sup>。事实上，儿童 PMs 和 EMs 之间的托莫西汀

暴露差异与成人中观察到的差异是一致的<sup>[14]</sup>。在单剂量托莫西汀的CYP2D6基因型分层药代动力学研究中,观察到携带不同基因分型的ADHD患儿的AUC范围有30倍差异之多<sup>[12]</sup>。Brown等<sup>[12]</sup>研究结果显示PMs组的峰浓度、达峰时间较IMs、EMs1(一个功能等位基因)、EMs2(两个功能等位基因)组明显增高。托莫西汀的口服清除率亦与基因型显著相关,PMs组口服清除率为EMs2组的6.0%。此外,PMs组 $t_{1/2}$ 比IMs组长2.9倍,比EMs1和EMs2组长5.4~5.9倍。该研究的另一个重要发现是,IMs组托莫西汀的暴露处于PMs和EMs1组之间,这也表明单纯将儿童受试者分为PMs和非PMs(EMs)组不足以制定基于基因型的给药策略。

另一方面,CYP2D6\*10等位基因作为亚洲人群中常见的等位基因,对于中国人群托莫西汀的临床个体化给药具有指导意义。研究显示,在中国和日本人群中,携带CYP2D6\*10/\*10基因型的成人受试者比EMs受试者具有更高的托莫西汀暴露,但由于研究对象数量有限,这种差异在临床中并不显著<sup>[23]</sup>。一项基于CYP2D6\*10等位基因对CYP2D6\*wt/\*wt(\*wt=\*1或\*2)、\*wt/\*10、\*10/\*10基因型健康成人受试者药代动力学参数的影响进行的研究显示,与CYP2D6\*wt/\*wt组相比,CYP2D6\*10/\*10组峰浓度增加了1.74倍,AUC<sub>0-∞</sub>增加了3.40倍,表观口服清除率降低了69.7%( $P<0.001$ )<sup>[24]</sup>。在对19名健康韩国成人的药代动力学研究中,携带CYP2D6\*10/\*10基因型受试者的峰浓度、AUC<sub>0-24</sub>、AUC<sub>0-∞</sub>和 $t_{1/2}$ 参数分别比CYP2D6\*wt/\*wt组高1.5倍、3.1倍和2.0倍<sup>[25]</sup>。值得指出的是,托莫西汀在CYP2D6不同基因多态性儿童患者中的药代动力学仍需进一步研究。

### 2.3 CYP2D6基因多态性与托莫西汀临床疗效、安全性的关系

已有学者针对接受托莫西汀治疗的ADHD患者进行了CYP2D6基因多态性和临床疗效的相关性研究,未发现单个多态性与托莫西汀疗效的关联性<sup>[26]</sup>。但在研究中通过单倍体分析发现GAC单倍体与缓解状态之间具有统计学意义的关联,也发现与治疗有效性存在相关趋势,表明在接受托莫西汀治疗的ADHD受试者中,CYP2D6基因多态性可能与ADHD症状的改善存在某种程度的关联<sup>[26]</sup>。这仍需更大量的样本来进行验证。Michelson等<sup>[14]</sup>在托莫西汀治疗ADHD的儿童和青少年群体中观察了CYP2D6代谢表型对其疗效、安全性和耐受性

的影响。研究发现,与EMs患儿相比,PMs患儿心率和舒张压增加更大,体重增长更小,也更易出现如食欲下降和震颤等不良反应。该研究认为PMs患儿服用1.8 mg/(kg·d)的托莫西汀可能疗效更好,但与同等剂量的EMs患儿相比,心血管张力增加更大。

一般而言,托莫西汀治疗的疗效和不良反应在很大程度上取决于暴露量<sup>[25]</sup>。CYP2D6活性的降低导致相同剂量下托莫西汀暴露的显著增加,不良反应增加,随后不得不比代谢能力较强的患者更频繁地停药<sup>[25]</sup>。在接受托莫西汀治疗的PMs中,最常见的非特异性不良反应包括口干、抑郁和失眠<sup>[14]</sup>。因此,对于这些患者,建议使用比EMs较低的托莫西汀剂量。相反,UMs或部分EMs则因缺乏疗效而停用托莫西汀<sup>[25]</sup>。然而,在其他一些研究中并没有证据支持峰浓度与不良反应之间存在相关性<sup>[8]</sup>。

2019年发布的最新CPIC指南建议,根据CYP2D6的基因型和托莫西汀稳态血药浓度峰值共同指导临床托莫西汀的剂量选择<sup>[7]</sup>。与CYP2D6的EMs或UMs相比,PMs更可能对托莫西汀治疗产生响应。DPWG的剂量建议与目前产品说明书相同,并没有对不同CYP2D6表型的患者给出明确和具体的治疗剂量建议。临床医生应该警惕PMs型患者群体不良反应的发生。同时UMs型患者的临床疗效需要密切监测,因为可能会发生疗效降低的情况,此时使用替代药物进行治疗可能更合适<sup>[27]</sup>。总结来说,EMs或UMs应密切监测临床疗效降低状况,PMs应密切监测不良反应<sup>[27]</sup>。

## 3 托莫西汀的TDM

TDM是实现精准用药的有效技术手段。笔者团队已经建立了托莫西汀峰浓度的检测方法,并成功应用于临床实践<sup>[28]</sup>。总体而言,关于托莫西汀TDM的研究尚处于起步阶段。在本部分,笔者将对托莫西汀的相关TDM研究进行阐述。

### 3.1 托莫西汀浓度测定方法

目前报道的分析方法有高效液相色谱法、液相色谱-质谱联用技术和液相色谱带紫外检测器技术等。然而,大部分方法采用了耗时的液-液萃取或固相萃取,效率降低。此外,有些方法需要消耗大量的血浆样本,大部分为500 μL。笔者团队建立了一种快速、灵敏、简便的测定人血浆中托

莫西汀（血浆样本 50  $\mu\text{L}$ ）的液相色谱-串联质谱检测方法。该方法成功地在极宽的浓度范围内（0.5~2 000  $\text{ng/mL}$ ）测定了托莫西汀的峰浓度<sup>[28]</sup>。近年来，以上浓度检测方法已被用于为 ADHD 儿童和青少年的临床实践，为托莫西汀的体内暴露提供了有用的信息，有助于剂量选择和优化。

### 3.2 托莫西汀的 TDM 研究

迄今为止，仅有 4 项指南或研究对托莫西汀的治疗参考范围给出了建议。根据最新的神经精神药理学 TDM 共识指南，摄入 1.2  $\text{mg}/(\text{kg}\cdot\text{d})$  托莫西汀后 60~90 min 检测到 200~1 000  $\text{ng/mL}$  的峰浓度通常被认为是“治疗参考范围”，但仅适用于成年人<sup>[9]</sup>。CPIC 指南中指出 ADHD 儿童和青少年的治疗参考范围也在 200~1 000  $\text{ng/mL}$  之间。当稳态血药浓度峰值 >400  $\text{ng/mL}$  时，可观察到响应的适度改善。根据 *CYP2D6* 基因型信息，分别建议 *UMs*、*EMs* 和未携带 *CYP2D6\*10* 等位基因的 *IMs* 在给药后 1~2 h、携带 *CYP2D6\*10* 等位基因的 *IMs* 在给药后 2~4 h，而 *PMs* 给药后 4 h 监测其稳态血药浓度峰值<sup>[7]</sup>。

此外，Sugimoto 等<sup>[29]</sup>进行的一项非随机前瞻性研究结果显示，当最后一次给药后约 12 h 采血的血药浓度超过 64.60  $\text{ng/mL}$  时，ADHD 患儿对托莫西汀治疗更有可能产生响应。最近，一项研究首次在小样本情况下描述了体重标准化剂量和托莫西汀血药浓度之间呈显著正相关，表明儿童和青少年患者的治疗参考范围比成人患者更窄。托莫西汀对儿童和青少年患者的初步治疗参考范围为 100~400  $\text{ng/mL}$ <sup>[8]</sup>。总之，在这些研究结果不一致的情况下，我们亟需未来在更大样本量的人群中收集更多的数据。

笔者团队建立的测定方法已面向临床提供检测服务。结合目前研究数据和经验初步分析，本院患儿托莫西汀峰浓度在 300  $\text{ng/mL}$  以上，临床疗效较佳。低剂量托莫西汀伴随低暴露和耐受性较好的情况下，建议适当增加剂量达到有效治疗范围。高剂量 [ $>1.2 \text{mg}/(\text{kg}\cdot\text{d})$ ] 伴随低暴露和不耐受的情况下，增加剂量已毫无意义，建议更换治疗药物。

## 4 结论与展望

综上所述，基于 TDM 和药物基因组学的精准药理学策略可能为实现托莫西汀个体化用药提供新

的技术支撑。另外，群体药代动力学模型可以根据有限的药物浓度指导剂量调整，是促进个体化用药的有效手段<sup>[30-31]</sup>。因此，用数据和证据来清楚地描述剂量-暴露-效应关系，确定中国 ADHD 患儿的治疗参考范围，在此基础上，使用非线性混合效应建模方法来分析接受托莫西汀治疗的患儿剂量、浓度与时间之间的关系，构建与之相匹配的群体药代动力学模型，是值得关注和期待的。

### [参 考 文 献]

- [1] Fu D, Wu DD, Guo HL, et al. The mechanism, clinical efficacy, safety, and dosage regimen of atomoxetine for ADHD therapy in children: a narrative review[J]. *Front Psychiatry*, 2022, 12: 780921. PMID: 35222104. PMCID: PMC8863678. DOI: 10.3389/fpsy.2021.780921.
- [2] Cutler AJ, Mattingly GW, Jain R, et al. Current and future nonstimulants in the treatment of pediatric ADHD: monoamine reuptake inhibitors, receptor modulators, and multimodal agents[J]. *CNS Spectr*, 2022, 27(2): 199-207. PMID: 33121553. DOI: 10.1017/S1092852920001984.
- [3] Cortese S, Adamo N, Del Giovane C, et al. Comparative efficacy and tolerability of medications for attention-deficit hyperactivity disorder in children, adolescents, and adults: a systematic review and network meta-analysis[J]. *Lancet Psychiatry*, 2018, 5(9): 727-738. PMID: 30097390. PMCID: PMC6109107. DOI: 10.1016/S2215-0366(18)30269-4.
- [4] 刘靖, 郑毅. 《中国注意缺陷多动障碍防治指南》第二版解读[J]. *中华精神科杂志*, 2016, 49(3): 132-135. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1006-7884.2016.03.002.
- [5] 中华医学会儿科学分会发育行为学组. 注意缺陷多动障碍早期识别、规范诊断和治疗的儿科专家共识[J]. *中华儿科杂志*, 2020, 58(3): 188-193. PMID: 32135589. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0578-1310.2020.03.006.
- [6] Newcorn JH, Sutton VK, Weiss MD, et al. Clinical responses to atomoxetine in attention-deficit/hyperactivity disorder: the integrated data exploratory analysis (IDEA) study[J]. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*, 2009, 48(5): 511-518. PMID: 19318988. DOI: 10.1097/CHI.0b013e31819c55b2.
- [7] Brown JT, Bishop JR, Sangkuhl K, et al. Clinical pharmacogenetics implementation consortium guideline for cytochrome P450 (*CYP*) 2D6 genotype and atomoxetine therapy[J]. *Clin Pharmacol Ther*, 2019, 106(1): 94-102. PMID: 30801677. PMCID: PMC6612570. DOI: 10.1002/cpt.1409.
- [8] Ruppert K, Geffert C, Clement HW, et al. Therapeutic drug monitoring of atomoxetine in children and adolescents with attention-deficit/hyperactivity disorder: a naturalistic study[J]. *J Neural Transm (Vienna)*, 2022, 129(7): 945-959. PMID: 35391568. PMCID: PMC9217867. DOI: 10.1007/s00702-022-02483-8.
- [9] Hiemke C, Bergemann N, Clement HW, et al. Consensus

- guidelines for therapeutic drug monitoring in neuropsychopharmacology: update 2017[J]. *Pharmacopsychiatry*, 2018, 51(1-02): 9-62. PMID: 28910830. DOI: 10.1055/s-0043-116492.
- [10] Sauer JM, Ring BJ, Witcher JW. Clinical pharmacokinetics of atomoxetine[J]. *Clin Pharmacokinet*, 2005, 44(6): 571-590. PMID: 15910008. DOI: 10.2165/00003088-200544060-00002.
- [11] Yu G, Li GF, Markowitz JS. Atomoxetine: a review of its pharmacokinetics and pharmacogenomics relative to drug disposition[J]. *J Child Adolesc Psychopharmacol*, 2016, 26(4): 314-326. PMID: 26859445. PMCID: PMC4876529. DOI: 10.1089/cap.2015.0137.
- [12] Brown JT, Abdel-Rahman SM, van Haandel L, et al. Single dose, *CYP2D6* genotype-stratified pharmacokinetic study of atomoxetine in children with ADHD[J]. *Clin Pharmacol Ther*, 2016, 99(6): 642-650. PMID: 26660002. PMCID: PMC4862932. DOI: 10.1002/cpt.319.
- [13] Protti M, Mandrioli R, Marasca C, et al. New-generation, non-SSRI antidepressants: drug-drug interactions and therapeutic drug monitoring. Part 2: NaSSAs, NRIs, SNDRIs, MASSAs, NDRIs, and others[J]. *Med Res Rev*, 2020, 40(5): 1794-1832. PMID: 32285503. DOI: 10.1002/med.21671.
- [14] Michelson D, Read HA, Ruff DD, et al. *CYP2D6* and clinical response to atomoxetine in children and adolescents with ADHD[J]. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*, 2007, 46(2): 242-251. PMID: 17242628. DOI: 10.1097/01.chi.0000246056.83791.b6.
- [15] Li Q, Wu YE, Wang K, et al. Developmental pharmacogenetics of *CYP2D6* in Chinese children: loratadine as a substrate drug[J]. *Front Pharmacol*, 2021, 12: 657287. PMID: 34295246. PMCID: PMC8292113. DOI: 10.3389/fphar.2021.657287.
- [16] Alali M, Ismail Al-Khalil W, Rijjal S, et al. Frequencies of *CYP2D6* genetic polymorphisms in Arab populations[J]. *Hum Genomics*, 2022, 16(1): 6. PMID: 35123571. PMCID: PMC8817534. DOI: 10.1186/s40246-022-00378-z.
- [17] Caudle KE, Sangkuhl K, Whirl-Carrillo M, et al. Standardizing *CYP2D6* genotype to phenotype translation: consensus recommendations from the clinical pharmacogenetics implementation consortium and Dutch pharmacogenetics working group[J]. *Clin Transl Sci*, 2020, 13(1): 116-124. PMID: 31647186. PMCID: PMC6951851. DOI: 10.1111/cts.12692.
- [18] Zhou W, Jiang Y, Xu Y, et al. Comparison of adverse drug reactions between tamoxifen and toremifene in breast cancer patients with different *CYP2D6* genotypes: a propensity-score matched cohort study[J]. *Int J Cancer*, 2022, 150(10): 1664-1676. PMID: 34957551. DOI: 10.1002/ijc.33919.
- [19] 王玉文, 周国岭, 刘艳, 等. *CYP2D6* 基因多态性与托莫西汀治疗 ADHD 疗效的关联性研究进展[J]. *中国现代医生*, 2018, 56(20): 165-168.
- [20] Byeon JY, Kim YH, Lee CM, et al. *CYP2D6* allele frequencies in Korean population, comparison with East Asian, Caucasian and African populations, and the comparison of metabolic activity of *CYP2D6* genotypes[J]. *Arch Pharm Res*, 2018, 41(9): 921-930. PMID: 30191460. DOI: 10.1007/s12272-018-1075-6.
- [21] Gaedigk A, Simon SD, Pearce RE, et al. The *CYP2D6* activity score: translating genotype information into a qualitative measure of phenotype[J]. *Clin Pharmacol Ther*, 2008, 83(2): 234-242. PMID: 17971818. DOI: 10.1038/sj.clpt.6100406.
- [22] Teh LK, Bertilsson L. Pharmacogenomics of *CYP2D6*: molecular genetics, interethnic differences and clinical importance[J]. *Drug Metab Pharmacokinet*, 2012, 27(1): 55-67. PMID: 22185816. DOI: 10.2133/dmpk.DMPK-11-RV-121.
- [23] Cui YM, Teng CH, Pan AX, et al. Atomoxetine pharmacokinetics in healthy Chinese subjects and effect of the *CYP2D6*\*10 allele[J]. *Br J Clin Pharmacol*, 2007, 64(4): 445-449. PMID: 17610534. PMCID: PMC2048549. DOI: 10.1111/j.1365-2125.2007.02912.x.
- [24] Byeon JY, Kim YH, Na HS, et al. Effects of the *CYP2D6*\*10 allele on the pharmacokinetics of atomoxetine and its metabolites[J]. *Arch Pharm Res*, 2015, 38(11): 2083-2091. PMID: 26254792. DOI: 10.1007/s12272-015-0646-z.
- [25] Kim SH, Byeon JY, Kim YH, et al. Physiologically based pharmacokinetic modelling of atomoxetine with regard to *CYP2D6* genotypes[J]. *Sci Rep*, 2018, 8(1): 12405. PMID: 30120390. PMCID: PMC6098032. DOI: 10.1038/s41598-018-30841-8.
- [26] 方妍彤, 陈敏, 吉宁, 等. *CYP2D6* 基因多态性与托莫西汀治疗儿童注意缺陷多动障碍反应的关联研究[J]. *中国心理卫生杂志*, 2015, 29(6): 401-405. DOI: 10.3969/j.issn.1000-6729.2015.06.001.
- [27] Ramsey LB, Brown JT, Vear SI, et al. Gene-based dose optimization in children[J]. *Annu Rev Pharmacol Toxicol*, 2020, 60: 311-331. PMID: 31283429. DOI: 10.1146/annurev-pharmtox-010919-023459.
- [28] Xia Y, Guo HL, Hu YH, et al. Determination of atomoxetine levels in human plasma using LC-MS/MS and clinical application to Chinese children with ADHD based on CPIC guidelines[J]. *Anal Methods*, 2021, 13(21): 2434-2441. PMID: 33998618. DOI: 10.1039/d1ay00521a.
- [29] Sugimoto A, Suzuki Y, Orime N, et al. The lowest effective plasma concentration of atomoxetine in pediatric patients with attention deficit/hyperactivity disorder: a non-randomized prospective interventional study[J]. *Medicine (Baltimore)*, 2021, 100(27): e26552. PMID: 34232195. PMCID: PMC8270591. DOI: 10.1097/MD.00000000000026552.
- [30] Shi C, Xiao Y, Mao Y, et al. Voriconazole: a review of population pharmacokinetic analyses[J]. *Clin Pharmacokinet*, 2019, 58(6): 687-703. PMID: 30687893. DOI: 10.1007/s40262-019-00735-7.
- [31] Jing Y, Kong Y, Hou X, et al. Population pharmacokinetic analysis and dosing guidelines for tacrolimus co-administration with Wuzhi capsule in Chinese renal transplant recipients[J]. *J Clin Pharm Ther*, 2021, 46(4): 1117-1128. PMID: 33768546. DOI: 10.1111/jcpt.13407.

(本文编辑: 王颖)