

成人万古霉素群体药动学的研究进展^Δ

王秋燕*,张 峻,卢珊珊,王晶晶,何 瑾[#](昆明医科大学第一附属医院临床药学科,昆明 650032)

中图分类号 R969.1 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2020)04-0504-05
DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2020.04.22

摘要 目的:为临床合理应用万古霉素提供参考。方法:以“成人”“万古霉素”“群体药动学”“群体药动学模型”“Adults”“Vancomycin”“Population pharmacokinetic”“PPK model”等为中英文关键词,在PubMed、中国知网、万方等数据库中组合检索自建库起至2019年10月31日发表的相关文献,对成人万古霉素群体药动学(PPK)的研究进展进行综述。结果与结论:共检索到相关文献166篇,其中有效文献25篇。目前已有研究在成年感染患者、危重症患者、接受肾脏替代治疗及血液滤过治疗的患者、神经外科患者、接受体外膜氧合治疗的患者、重症脓毒血症患者、血液肿瘤患者以及下呼吸道感染重症患者等群体中建立了万古霉素PPK模型。成人患者中,肌酐清除率与体质量是影响万古霉素药动学参数的主要因素,提示临床用药时应当关注患者肾功能与体质量;另外,是否感染及感染类型也对万古霉素的药动学参数有不同程度的影响。对于接受肾脏替代治疗及血液滤过治疗的患者,万古霉素的清除主要与其疗法的滤过率相关,提示临床应当根据所接受疗法的滤过率调整剂量;对于神经外科患者,脑脊液白蛋白与脑脊液引流量则是万古霉素脑脊液分布与清除的主要协变量,提示临床在脑脊液白蛋白低以及脑脊液引流量大时,应适当增加给药剂量。此外,患者的年龄、性别也是药动学参数的影响因素之一。在不同人群中,万古霉素药动学参数差异较大,应结合不同人群中的各类影响因素来制定合理的给药方案。

关键词 成人;万古霉素;群体药动学模型

万古霉素为三环糖肽类抗菌药物,是目前耐甲氧西林金黄色葡萄球菌(MRSA)感染的一线治疗药物。万古霉素治疗窗较窄且药动学(PK)特征个体差异较大^[1],故如何克服这些问题是临床合理应用万古霉素的关键。目前,万古霉素的群体药动学(PPK)研究大多基于PPK模型预测相应参数,并运用Bayesian反馈、蒙特卡洛模拟等估算不同给药方案下患者的血药浓度或药-时曲线下面积(AUC),同时结合治疗药物监测(TDM),以优化个体给药方案、提高万古霉素的疗效并减少不良反应。PPK模型可将经典的PK模型与群体统计学模型进行结合,用以定量分析患者群体中药物浓度的决定因

素^[2]。为了解成人万古霉素PPK相关研究进展,笔者以“成人”“万古霉素”“群体药动学”“群体药动学模型”“Adults”“Vancomycin”“Population pharmacokinetic”“PPK model”等为中英文关键词,在PubMed、中国知网、万方等数据库中组合检索自建库起至2019年10月31日发表的相关文献。结果,共检索到相关文献166篇,其中有效文献25篇。现对不同人群应用万古霉素PPK的研究进展进行综述,以期为该药的临床合理应用提供参考。

1 不同人群应用万古霉素的PPK模型

本研究共收集到成人(研究对象年龄均在18岁及以上)万古霉素PPK研究22项^[1,3-23],模型22个,研究人群

.....

(18):1852-1854.

[36] 王亚珍,吕品田,王凤红,等.赤芍总苷逆转黑色素瘤细胞株多药耐药的效果及机制研究[J].中国全科医学,2012,15(3):328-330.

[37] 张立广,王军,胡潺潺,等.赤芍总苷对肺癌模型大鼠抑癌相关基因表达的影响[J].中国药房,2016,27(16):2218-2221.

[38] 郑振茹,王亚珍,吕品田,等.赤芍总苷对人黑色素瘤细胞

Δ 基金项目:云南省卫生计生委医学领军人才培养计划项目(No.L201614);云南省卫生科技计划项目(No.2018NS0151)

* 硕士研究生。研究方向:临床药学。电话:0871-65324888-2948。E-mail:qiuyanwang_150@163.com

通信作者:副教授,硕士。研究方向:临床药学。电话:0871-65324888-2948。E-mail:hejin_512@sina.com

A375血管生成因子VEGF和Ang-2的影响[J].医学动物防制,2011,27(12):1095-1097.

[39] 杨玉,王帅,孟宪生,等.赤芍总苷对人肝癌SMMC-7721细胞迁移的影响及作用机制探讨[J].中国实验方剂学杂志,2015,21(6):108-112.

[40] HAO J, YANG X, DING XL, et al. Paeoniflorin potentiates the inhibitory effects of erlotinib in pancreatic cancer cell lines by reducing ErbB3 phosphorylation[J]. *Sci Rep*, 2016. DOI:10.1038/srep32809.

[41] WU Q, CHEN GL, LI YJ, et al. Paeoniflorin inhibits macrophage-mediated lung cancer metastasis[J]. *Chin J Nat Med*, 2015, 13(12):925-932.

(收稿日期:2019-07-17 修回日期:2020-01-18)

(编辑:孙 冰)

包括成年感染患者、危重症患者、神经外科患者、接受特殊治疗的患者以及一些特殊疾病群体(如重症脓毒症患者、下呼吸道感染重症患者和血液恶性肿瘤患者等)。纳入研究的基本信息见表1。

表1 纳入研究的基本信息

第一作者	发表年份	国家	患者人群	例数	年龄,岁	体质量,kg	房室模型	拟合软件
吴委 ^[2]	2013	中国	成年感染患者	100	51.75±16.54	59.32±9.87	一室	NONMEN
林忠 ^[3]	2017	中国	成年感染患者	128	52.9±17.2	58.7±11.2	一室	Kinetica
陈冰 ^[4]	2013	中国	成年感染患者	169	47.3±19.6	60.8±10.9	二室	NONMEN
Deng CH ^[5]	2013	中国	成年感染患者	72	18~99	37~85	一室	NONMEN
Yasuhar M ^[6]	1998	日本	成年感染患者	190	64.3±13.8	52.3±9.6	二室	NONMEN
Yamamoto M ^[7]	2009	日本	成年感染患者	356	20~99.7	28.7~64.2	二室	NONMEN
Purwonugroho TA ^[8]	2012	泰国	成年感染患者	228	66.62±18.38	57.64±11.62	二室	NONMEN
杨平 ^[9]	2018	中国	重症监护(ICU)患者	54	65.77±17.40	61.43±10.58	一室	NONMEN
Revilla N ^[10]	2010	西班牙	ICU患者	191	18~85	45~150	一室	NONMEN
Turner RB ^[11]	2018	美国	危重症患者	19	19~86	56~149	一室	Phoenix® WinNonlin®Version
Llopis-Salvia P ^[12]	2006	西班牙	危重症患者	30	18~77	50~130	二室	NONMEN
Li X ^[13]	2015	中国	神经外科术后患者	16	46.8±14.0	69.8±9.9	三室	NONMEN
Li X ^[14]	2016	中国	神经外科术后患者	20	45.25±15.96	68.90±12.07	三室	NONMEN
Li X ^[15]	2017	中国	神经外科术后患者	25	21~81	46~93	三室	NONMEN
Lin WW ^[16]	2015	中国	颅脑切除术后脑膜炎患者	100	18~86	38~85	一室	NONMEN
曾英彤 ^[17]	2016	中国	接受肾脏替代疗法(CRRT)的老年重症患者	54	84.47±6.06	52.98±7.14	一室	NONMEN
Economou CJ ^[18]	2018	澳大利亚	长期接受间歇性CRRT的重症急性肾损伤患者	11	57±13	98±43	二室	Pmetrics®
Escobar L ^[19]	2014	智利	持续静脉大容量血液滤过(HVHF)的难治性脓毒性休克重症患者	9	57±14	70±18	二室	NONMEN
Donadello K ^[20]	2014	比利时	体外膜氧合(ECMO)治疗患者	11	19~59	46~85	二室	NONMEN
杨薇 ^[21]	2017	中国	下呼吸道感染重症患者	70	23~91	35~96	二室	NONMEN
Abraham J ^[22]	2018	澳大利亚	重症脓毒症患者	6	44~67	81~102	三室	NONMEN
Buelga DS ^[23]	2006	西班牙	血液恶性肿瘤患者	215	51.5±15.9	64.7±11.3	一室	Pmetrics®

1.1 成年感染患者应用万古霉素的PPK模型

共收集到7项^[2-8]成年感染患者应用万古霉素的PPK研究,纳入患者的感染类型包括血液系统感染、呼吸系统感染、消化系统感染、泌尿系统感染以及神经系统感染等的患者。其中,共有一室模型3项^[2-3,5],二室模型4项^[4,6-8]。一室模型研究的主要参数为万古霉素的血浆清除率(CL)和表观分布容积(V_d);二室模型研究的主要参数则为CL、中心室分布容积(V_c)、外周室分布容积(V_p)以及室间清除率(Q)。各参数模型中的协变量即为该参数的主要影响因素。各模型的药动学参数详见表2、表3。由表2、表3可以看出,CLcr是CL的主要影响因素,而体质量为 V_d 的主要影响因素。此外,Purwonugroho TA等^[8]的研究表明,年龄对 V_c 也有一定影响。林忠等^[3]引入的参数主要为消除速率常数(k_e)而非CL,其最终模型显示, k_e 同样主要受到Scr和性别的影响($k_e=0.18\times\text{Scr}-0.19\times\text{Sex}-0.31$),最终得到CL的群体典型值为5 L/h。Yamamoto M等^[7]针对日本成年感染患者建立的最终感染模型分析结果显示,是否感染以及感染的类型为 V_d 的主要协变量,提示万古霉素应用于该类患者时应将感染情况纳入考量。多项研究均表明, V_d 不受任何因素的影响^[2,5-6]。其中,吴委等^[2]的研究还给出了PPK模型在万古霉素给药剂量调整中的应用方法,即先建立个体化给药的数据文件模板,再运行Bayesian反馈程序,以预测在不同给药频次、剂量下患者体内万古霉素的稳态谷浓度;同时参考患者的临床指标,制订初始给药方案;测定患者稳态谷浓度,验证预测结果,并结合临床指标和

患者病情转归评价疗效;检测过程中还应根据血药浓度及时调整给药方案,实现个体化治疗。而Deng CH等^[5]的研究则基于我国成年感染患者的万古霉素PPK模型,给出了我国成年感染患者不同CLcr水平下的推荐负荷剂量与维持剂量,详见表4、表5。上述研究提示,对于成年感染患者,应用万古霉素时应重点关注患者的肾功能及体质量;此外,年龄、性别及感染情况也应纳入考量。

表2 成年感染患者应用万古霉素PPK一室模型的主要PK参数

第一作者	CL	V_d ,L
吴委 ^[2]	$7.56\times(\text{CLcr}/104.7133)^{0.88}\times e^{0.31}$ 单位:mL/min	101
林忠 ^[3]	5.0 L/h	$20.85\times\text{Scr}^{-0.52}\times\text{Age}^{-0.23}\times m^{0.88}$
Deng CH ^[5]	$0.0654\times\text{CLcr}$ (当 $\text{CLcr}<80\text{ mL/min}$ 时); 4.901 (当 $\text{CLcr}\geq80\text{ mL/min}$ 时) 单位:L/h	45.73

注:CLcr为肌酐清除率,Scr为血肌酐,Sex为性别,Age为年龄,m为体质量;下同

1.2 危重症患者应用万古霉素的PPK模型

针对危重症患者的4项研究^[9-12]中,包括一室模型3项^[9-11],二室模型1项^[12],一室模型的主要PK参数见表6。该类患者中,CLcr和体质量仍是CL及 V_d 的主要影响因素。另外,Revilla N等^[10]的研究表明,年龄也是影响CL的协变量之一。而杨平等^[9]的研究提示,是否使用美罗培南是CL的唯一影响因素,即与不联用美罗培南的患者相比,联用者的CL增加,CL的群体典型值为8.69 L/h,但该研究并未纳入CLcr、体质量等参数。Llopis-Salvia P等^[12]的研究表明,危重症患者的 V_c 与 V_p 明显

表3 成年感染患者应用万古霉素 PPK 二室模型的主要 PK 参数

第一作者	CL	V_c, L	V_d, L	$Q, L/h$
陈冰 ^[4]	$2.99 \times (CL_{cr}/60)^{0.01}$ 单位: L/h	1.25	$55.8 \times (m/60)$	9.78
Yasuhar M ^[6]	$0.797 \times CL_{cr} (CL_{cr} \leq 85 \text{ mL/min})$ $58.5 (CL_{cr} > 85 \text{ mL/min})$ 单位: mL/min	稳态分布容积(V_d)=60.7 L		
Yamamoto M ^[7]	通用模型	$0.032 \times m (健康志愿者)$ $3.83 (CL_{cr} \geq 85 \text{ mL/min})$ 单位: L/h	$39.4 (健康志愿者)$ $60.6 (革兰氏阳性菌感染患者)$	8.81
	感染模型	$0.032 \times m (健康志愿者)$ $3.95 (CL_{cr} \geq 85 \text{ mL/min})$ 单位: L/h	$43.4 (健康志愿者)$ $78.0 (肺炎患者)$ $43.4 (除肺炎以外的感染患者)$	8.36
Purwongroho TA ^[8]	$0.044 \times CL_{cr}$ 单位: L/h	$0.542 \times Age$	44.2	6.95

表4 中国成年感染患者万古霉素的负荷剂量推荐

目标谷浓度, mg/L	$CL_{cr}, mL/min$	剂量, mg	目标谷浓度, g/L	$CL_{cr}, mL/min$	剂量, mg
10~15	<24	1 250	15~20	<24	1 250
	25~39	1 500		25~34	1 000
	40~64	1 250		35~54	1 250
	>65	1 750		55~64	2 000
				>65	2 500

表5 中国成年感染患者万古霉素的维持剂量推荐

目标谷浓度, mg/L	$CL_{cr}, mL/min$	剂量, mg	给药间隔, h	目标谷浓度, mg/L	$CL_{cr}, mL/min$	剂量, mg	给药间隔, h
10~15	<20	750	48	15~20	<20	500	24
	20~24	500	24		20~24	250	12
	25~39	750	24		25~39	250	8
	40~54	500	12		40~54	500	8
	55~69	750	12		55~64	1 000	12
	≥ 70	1 000	12		65~74	1 250	12
					≥ 75	1 500	12

大于一般患者。Turner RB 等^[11]的一室模型研究显示, CL_{cr} 是 CL 的最佳预测因子, 同时体质量也有一定影响 ($CL = 0.034 \times CL_{cr} + 0.015 \times m$), 而 V_c 与 V_p 主要受到体质量的影响 ($V_c = 0.414 \times m, V_p = 1.32 \times m$); 此外, 该研究通过分析 $AUC_{0-24 h}$ 与谷浓度间的线性关系发现, 在该类患者中, 谷浓度可能并不能很好地预测 $AUC_{0-24 h}$ 值, 提示应进一步探索其他 PK 参数, 以更准确地预测 $AUC_{0-24 h}$ 值。

表6 危重症患者应用万古霉素 PPK 一室模型的主要 PK 参数

第一作者	CL	V_d, L
杨平 ^[9]	8.69 L/h	54.76
Revilla N ^[10]	$0.67 \times CL_{cr} [mL/(min \cdot kg)] + Age - 0.24$ 单位: $mL/(min \cdot kg)$	$0.82 (Scr \leq 1 \text{ mg/dL})$ $2.04 (Scr > 1 \text{ mg/dL})$
Turner RB ^[11]	$(4.8 \pm 2.0) L/h$	$(0.61 \pm 0.21) \times m$

1.3 神经外科患者应用万古霉素的 PPK 模型

1.3.1 神经外科术后患者 有 3 项^[13-15]关于脑脊液中万古霉素分布与消除的研究, 研究对象为神经外科术后患者, 均为三室模型 (中央室、外周室、脑脊液室)。Li X 等^[13-14]在其 2015 年及 2016 年的研究中发现, 脑脊液白蛋白 (CSFalbumin) 是中央室万古霉素自外周室与脑脊液室分布速率 (Q_{CSF}) 的主要影响因素, 体质量则是 V_c 的主要影响因素。而在该研究团队 2017 年的研究^[15]中, 患者

万古霉素给药方式包括了静脉给药和脑室内给药, 结果表明 CL 的主要影响因素为 CL_{cr} , 脑脊液清除率 (CL_{CSF}) 的主要影响因素则是脑室引流管的引流量与运行时间, 且 CL_{CSF} 与引流量成正相关、与运行时间成负相关。神经外科患者的脑脊液药物浓度与治疗效果密切相关。对于神经外科术后患者, 万古霉素在脑脊液中的清除取决于 CSFalbumin 含量, 当患者使用脑室引流管时, 引流管的引流量与运行时间为主要影响因素, 因此当 CSFalbumin 含量低以及脑脊液引流量大时, 给药剂量应当有所增加。该研究团队还给出了神经外科术后患者应用万古霉素的剂量推荐, 其中基于患者体质量与 CSFalbumin 含量的静脉给药推荐的负荷剂量与维持剂量^[14]见表 7, 基于不同 CL_{cr} 与脑脊液引流量的静脉给药与脑室内给药的推荐剂量^[15]见表 8。

表7 神经外科术后患者应用万古霉素的剂量推荐 (基于体质量与 CSFalbumin 含量)

CSFalbumin 含量, mg/dL	万古霉素维持剂量/负荷剂量, mg		
	体质量 $\leq 60 \text{ kg}$	$60 \text{ kg} < \text{体质量} < 80 \text{ kg}$	体质量 $\geq 80 \text{ kg}$
100~200	1 000/12 000	1 000/12 000	1 000/12 000
200~300	500/7 000	750/7 000	1 000/7 000
300~400	500/5 000	750/5 000	1 000/5 000
400~500	500/4 000	500/4 000	500/4 000

表8 神经外科术后患者应用万古霉素的剂量推荐 (基于 CL_{cr} 与脑脊液引流量)

$CL_{cr}, mL/min$	静脉给药剂量/脑室内给药剂量, mg			
	引流量 $< 100 \text{ mL/d}$	引流量为 $100 \sim 200 \text{ mL/d}$	引流量为 $200 \sim 300 \text{ mL/d}$	引流量为 $300 \sim 400 \text{ mL/d}$
< 100	499/1	495/5	990/10	950/50
100~150	498/2	997/3	985/15	940/60
150~200	497/3	995/5	970/30	1 430/70

1.3.2 颅脑切除术后脑膜炎患者 Lin WW 等^[16]使用一室模型对颅脑切除术后脑膜炎患者的万古霉素 PPK 特征进行了研究。结果显示, CL_{cr} 是影响 CL 的主要因素, 表明颅脑切除术后脑膜炎患者的 CL 有所增加, 应当适当提高给药剂量以确保疗效。

1.4 接受特定治疗的患者应用万古霉素的 PPK 模型 由于万古霉素在体内基本不代谢, 大部分以原型通

过肾脏排泄,因此肾功是影影响万古霉素清除最主要的因素。在大多数成人万古霉素 PPK 模型的研究中,CLcr 是 CL 最主要的影响因素;但当患者接受一些特定治疗时,例如接受血液滤过或 CRRT 时,CLcr 则不一定是 CL 的主要影响因素,此时万古霉素的清除则主要取决于该疗法的滤过率,故应当根据滤过率调整给药方案。

1.4.1 CRRT 曾英彤等^[17]对接受 CRRT 的老年重症患者采用一室模型进行研究,认为超滤率(UFR)是 CL 的主要影响因素。该研究基于最终模型给出了此类患者不同 UFR 值下的给药方案推荐,详见表 9。Economou CJP 等^[18]对长期接受间歇性 CRRT 的重症急性肾损伤患者采用二室模型进行研究,发现是否接受长期 CRRT 是 CL 的主要影响因素。该研究指出,对于接受 12 h CRRT 治疗的患者,推荐静脉给予 25 mg/(kg·d)的万古霉素并进行 TDM,以在保证治疗效果的同时最小化毒性风险。

表 9 接受 CRRT 的老年重症患者万古霉素的给药方案推荐

UFR,mL/(h·kg)	给药方案
30	1 g,qd,静脉滴注 1 h
45	1 g,静脉注射+0.4 g,q12 h,静脉滴注 1 h
60	0.8 g,静脉注射+0.3 g,q12 h,静脉滴注 1 h

1.4.2 HVHF Escobar L 等^[19]采用二室模型对持续静脉 HVHF 的难治性脓毒性休克重症患者进行研究,发现此类患者的 CL 主要取决于 HVHF 率。该研究指出,当 HVHF 率接近 100 mL/(kg·h)时,标准剂量下的万古霉素血药浓度不足,应当给予≥20 mg/kg 的负荷剂量,随后每 12 h 间歇输注或连续输注维持剂量,以确保治疗有效。该研究基于最终模型,模拟出不同 HVHF 率下的推荐给药剂量的,详见表 10。

表 10 持续静脉 HVHF 患者万古霉素的给药方案推荐

HVHF率,mL/(kg·h)	负荷剂量,mg	维持剂量,mg
69	1 000	750 mg,q12 h
100	1 500	1 000 mg,q12 h
123	2 000	1 500 mg,q12 h

1.4.3 ECMO ECMO 是一种用于严重呼吸或心肺衰竭患者的生命维持系统,接受 ECMO 治疗的患者由于中心导管的插入,使得相关菌血症和严重感染的风险增加。一项研究^[20]对比了接受 ECMO 治疗的患者与未接受 ECMO 治疗的患者万古霉素的 PK 参数。结果显示,两组患者具有相似的 CL 与 V_d ,是否接受 CRRT 是 CL 的主要影响因素。然而另一项全年龄段患者的研究^[24]结果显示,患者接受 ECMO 治疗时万古霉素清除率降低, V_d 增大,提示治疗期间药物的 PK 参数发生改变,ECMO 可能影响了药物在体内的代谢分布过程。由于上述研究的结论不一致,因此在接受 ECMO 治疗的患者群体中,万古霉素的 PPK 特征需要进一步的研究和验证。

1.5 其他

1.5.1 下呼吸道感染重症患者 杨薇等^[21]对下呼吸道感染重症患者的研究采用了二室模型。研究表明,Scr

与是否输入白蛋白是影响患者万古霉素 PK 参数的主要因素; V_e 随着 Scr 水平的上升而增加,中央室与周边室的转换速率随着白蛋白输入的增多而加快,提示输注白蛋白不影响万古霉素的清除,但会影响后者在体内的分布,并可能会缩短药物到达靶器官的时间。

1.5.2 重症脓毒血症患者 Abraham J 等^[22]采用三室模型对重症脓毒症患者进行了研究,结果显示,CLcr 是 CL 的主要影响因素,体质量则是 V_e 的主要影响因素。在此群体中,万古霉素从血浆到皮下组织间液的分布不完全且并不稳定,因此对于无法用临床或 PK 理论来解释的组织间液分布减少的患者,建议应当谨慎地根据血浆浓度来调整剂量。该研究还建议,临床用药时应以 TDM 作为指导,将血药浓度控制在治疗范围的高值,以最大化提高组织间液中的药物浓度,确保治疗效果。

1.5.3 血液恶性肿瘤患者 Buelga DS 等^[23]采用一室模型对血液恶性肿瘤患者进行了研究,结果表明,影响 CL 与 V_d 的主要影响因素分别为 CLcr 与体质量。另外,该研究给出了两个针对急性髓细胞白血病(ABM)患者的 PPK 模型,一个模型 CL 的协变量为 CLcr($CL=1.17\times CLcr$),另一个模型 CL 的协变量则为 Scr、性别、年龄和体质量($CL=0.49\times m\times Scr^{0.87}\times Age^{-0.49}$,男性需再乘以系数 1.08)。该研究同时表明,由于血液恶性肿瘤患者的 CL 和 V_d 增大,万古霉素标准给药方案可能并不是最佳方案。

2 讨论

万古霉素 PPK 模型是通过非线性效应模型对收集到的零散数据进行分析而建立的,其常用的工具是NON-MEN 软件,另外也有个别研究采用了 Kinetica,Phoenix 等软件。软件的不同可能会使结果存在差异。有研究指出,比起分析数据的方法,正确、准确地收集数据更加重要^[25],提示在进行万古霉素 PPK 模型的研究时,应注意数据的收集和整理,尽量避免误差。在进行房室模型的选择时,一室模型适用于样本以谷浓度为主或样本量有限的 PPK 研究,而当样本采集较为密集且样本量较大时则选择二室模型更佳。同时也有研究通过对比一室和二室模型的拟合度后,选择了拟合度更佳的二室模型^[4],提示不同模型的拟合筛选也是 PPK 研究的策略之一。

目前,成人万古霉素 PPK 模型已涵盖多种疾病患者人群,大部分研究结合 Bayesian 反馈,部分研究则采用蒙特卡洛模拟,以实现万古霉素给药方案的优化。本研究收集到的 22 项成人患者 PPK 研究中,主要的 PK 参数为 CL 与 V_d 。其中,CLcr 为清除率的主要影响因素,各项研究中均采用国际公认的 Cockcroft-Gault 公式计算 CLcr;而 V_d 的主要影响因素为体质量;此外,也有个别研究表明年龄、性别、感染类型以及是否联用美罗培南也有影响。针对不同人群的研究提示,万古霉素在各个人

群中的PK参数不尽相同,尽管部分研究已经给出了具体的给药方案推荐,但考虑到研究人群的样本量小、种族差异等因素,需要开展更多、更广泛的大样本研究来予以验证,以期万古霉素的临床应用提供科学参考。

参考文献

- [1] 吴委.万古霉素群体药动学及个体化给药研究[D].福州:福建医科大学,2013.
- [2] 芮建中,张震,李金恒.群体药代动力学/群体药效动力学原理及研究方法[J].医学研究生学报,2005,18(3):246-249.
- [3] 林忠,陈敏方,崔可,等.中国成年感染患者万古霉素群体药动学研究[J].中国现代应用药学,2017,34(1):105-110.
- [4] 陈冰,杨婉花,张伟霞,等.中国成年患者万古霉素群体药动学研究[J].药学与临床研究,2013,21(6):605-609.
- [5] DENG CH, LIU TT, ZHOU TY, et al. Initial dosage regimens of vancomycin for Chinese adult patients based on population pharmacokinetic analysis[J]. *Int J Clin Pharm Ther*, 2013, 51(5):407-415.
- [6] YASUHAR M, IGA T, ZENDA H, et al. Population pharmacokinetics of vancomycin in Japanese adult patients[J]. *Ther Drug Monit*, 1998, 20(2):139-148.
- [7] YAMAMOTO M, KUZUYA T, BABA H, et al. Population pharmacokinetic analysis of vancomycin in patients with grampositive infections and the influence of infectious disease type[J]. *J Clin Pharm Ther*, 2009, 34(4):473-483.
- [8] PURWONUGROHO TA, CHULA/ATNATO LS, PREECHAGOON Y, et al. Population pharmacokinetics of vancomycin in Thai patients[J]. *Scientific World J*, 2012. DOI: 10.1100/2012/762649.
- [9] 杨平,刘亚欧,时正媛,等.万古霉素在重症监护患者的群体药代动力学模型建立与验证[J].中国临床药理学杂志,2018,34(6):656-659.
- [10] REVILLA N, MARTÍN-SUÁREZ A, PÉREZ MP, et al. Vancomycin dosing assessment in intensive care unit patients based on a population pharmacokinetic/pharmacodynamicsimulation[J]. *Br J Clin Pharmacol*, 2010, 70(2):201-212.
- [11] TURNER RB, KOJIRO K, WON R, et al. Prospective evaluation of vancomycin pharmacokinetics in a heterogeneous critically-ill population[J]. *Diagn Microbiol Infect Dis*, 2018, 92(4):346-351.
- [12] LIOPIS-SALVIA P, JIMÉNEZ-TORRES NV. Population pharmacokinetic parameters of vancomycin in critically ill patients[J]. *J Clin Pharm Ther*, 2006, 31(5):447-454.
- [13] LI X, WU Y, SUN S, et al. Population pharmacokinetics of vancomycin in postoperative neurosurgical patients[J]. *J Pharm Sci*, 2015, 104(11):3960-3967.
- [14] LI X, WU Y, SUN S, et al. Population pharmacokinetics of vancomycin in postoperative neurosurgical patients and the application in dosing recommendation[J]. *J Pharm Sci*, 2016, 105(11):3425-3431.
- [15] LI X, SUN S, LING X, et al. Plasma and cerebrospinal fluid population pharmacokinetics of vancomycin in postoperative neurosurgical patients after combined intravenous and intraventricular administration[J]. *Eur J Clin Pharmacol*, 2017, 73(12):1599-1607.
- [16] LIN WW, WU W, JIAO Z, et al. Population pharmacokinetics of vancomycin in adult Chinese patients with post-craniotomy meningitis and its application in individualised dosage regimens[J]. *Eur J Clin Pharmacol*, 2016, 72(1):29-37.
- [17] 曾英彤,黄碧瑜,邱榆淇,等.老年透析ICU患者万古霉素群体药动学研究[C]//2017年广东省药师周大会论文集, 2017:949-964.
- [18] ECONOMOU CJP, KIELSTEIN JT, CZOCK D, et al. Population pharmacokinetics of vancomycin in critically ill patients receiving prolonged intermittent renal replacement therapy[J]. *Int J Antimicrob Agents*, 2018, 52(2):151-157.
- [19] ESCOBAR L, ANDRESEN M, DOWNEY P, et al. Population pharmacokinetics and dose simulation of vancomycin in critically ill patients during high-volume haemofiltration[J]. *Int J Antimicrob Agents*, 2014, 44(2):163-167.
- [20] DONADELLO K, ROBERTS JA, CRISTALLINIS, et al. Vancomycin population pharmacokinetics during extracorporeal membrane oxygenation therapy: a matched cohort study[J]. *Crit Care*, 2014, 18(6):1-10.
- [21] 杨薇,贺蓓,邓晨辉.下呼吸道感染重症患者万古霉素群体药代动力学研究[J].中华结核和呼吸杂志,2017,40(3):205-209.
- [22] ABRAHAM J, SINOLLAREDDY MG, ROBERTS MS, et al. Plasma and interstitial fluid population pharmacokinetics of vancomycin in critically patients with sepsis[J]. *Int J Antimicrob Agents*, 2018, 53(2):137-142.
- [23] BUELGA DS, DEL MAR FERNANDEZ DE GM, HERERA EV, et al. Population pharmacokinetic analysis of vancomycin in patients with hematological malignancies[J]. *Antimicrob Agents Chemother*, 2006, 49(12):4934-4941.
- [24] MULLA H, POOBONI S. Population pharmacokinetics of vancomycin in patients receiving extracorporeal membrane oxygenation[J]. *Br J Clin Pharmacol*, 2005, 60(3):265-275.
- [25] AARONS L. Population pharmacokinetics: theory and practice[J]. *Br J Clin Pharmacol*, 2012, 32(6):669-670.

(收稿日期:2019-04-11 修回日期:2020-01-09)

(编辑:孙冰)