

儿童患者万古霉素稳态血药浓度谷值与AUC₂₄/MIC的相关性及治疗失败的危险因素分析^Δ

林金香*,王幼鸿,肖智锋,王晶,宋颖,蔡凝芳,吴秀萍*(厦门市儿童医院/复旦大学附属儿科医院厦门医院药学部,福建厦门 361006)

中图分类号 R969 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2025)09-1093-06
DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2025.09.13



摘要 目的 评估儿童患者万古霉素稳态血药浓度谷值(c_{\min})与24 h药时曲线下面积(AUC₂₄)/最小抑菌浓度(MIC)比值(AUC₂₄/MIC)的相关性,并分析万古霉素治疗失败的独立危险因素。方法 回顾性收集2021年1月至2024年7月于我院使用万古霉素治疗且进行治疗药物监测的住院患儿资料,按治疗是否成功分为成功组和失败组。采用Spearman相关性分析评估万古霉素 c_{\min} 与AUC₂₄/MIC的相关性,采用单因素及多因素Logistic回归分析筛选万古霉素治疗失败的独立危险因素。结果 共纳入59例患儿,成功组41例、失败组18例。与失败组比较,成功组患儿的万古霉素AUC₂₄/MIC显著升高($P=0.038$);但两组患儿的 c_{\min} 比较,差异无统计学意义($P>0.05$)。万古霉素的 c_{\min} 与AUC₂₄/MIC呈显著正相关($r=0.499, P<0.001$),但其对AUC₂₄/MIC达标(≥ 400)有一定的预测效能(受试者操作特征曲线下面积=0.696),Youden指数确定的最佳截断值为6.05 mg/L。AUC₂₄/MIC预测治疗失败的效能优于 c_{\min} (受试者操作特征曲线下面积为0.671 vs. 0.523, P 为0.038 vs. 0.684),敏感性更高(83.3% vs. 66.7%)。低蛋白血症和AUC₂₄/MIC ≤ 369.1 是导致万古霉素治疗失败的独立危险因素($P<0.05$)。患儿肾毒性发生率为3.4%。结论 儿童患者万古霉素的 c_{\min} 与AUC₂₄/MIC呈显著正相关;低蛋白血症和AUC₂₄/MIC ≤ 369.1 是导致患儿万古霉素治疗失败的独立危险因素。

关键词 万古霉素;稳态血药浓度谷值;24 h药时曲线下面积;最小抑菌浓度;相关性;危险因素

Correlation of the steady-state minimal concentration with AUC₂₄/MIC of vancomycin and analysis of risk factors for treatment failure in pediatric patients

LIN Jinxiang, WANG Youhong, XIAO Zhifeng, WANG Jing, SONG Ying, CAI Ningfang, WU Xiuping (Dept. of Pharmacy, Xiamen Children's Hospital/Children's Hospital of Fudan University at Xiamen, Fujian Xiamen 361006, China)

ABSTRACT **OBJECTIVE** To assess the correlation between the steady-state minimal concentration (c_{\min}) and 24 h area under the drug concentration-time curve (AUC₂₄)/minimal inhibitory concentration (MIC) ratio (AUC₂₄/MIC) of vancomycin in pediatric patients, and analyze independent risk factors for treatment failure. **METHODS** Data of hospitalized children treated with vancomycin and receiving therapeutic drug monitoring in our hospital from January 2021 to July 2024 were retrospectively collected and divided into success group and failure group according to whether the treatment was successful or not. Spearman correlation analysis was used to analyze the correlation between c_{\min} and AUC₂₄/MIC of vancomycin, and one-way and multifactorial Logistic regression analyses were used to screen the independent risk factors for vancomycin treatment failure. **RESULTS** A total of 59 children were included, with 41 in the success group and 18 in the failure group. Compared with the failure group, AUC₂₄/MIC of vancomycin was significantly higher in the success group ($P=0.038$), but there was no statistically significant difference in the c_{\min} of the two groups ($P>0.05$); c_{\min} of vancomycin was significantly positively correlated with AUC₂₄/MIC ($r=0.499, P<0.001$), but it has a certain efficacy in predicting the achievement of the AUC₂₄/MIC standard (≥ 400) (area under the receiver operator characteristic curve=0.696), with an optimal cutoff value of 6.05 mg/L determined by the Youden index. The efficacy of AUC₂₄/MIC in predicting treatment failure was superior to c_{\min} (areas under the receiver operator characteristic curve were 0.671 vs. 0.523, P were 0.038 vs. 0.684), with higher sensitivity (83.3% vs. 66.7%). Hypoproteinemia and AUC₂₄/MIC ≤ 369.1 were independent risk factors for vancomycin treatment failure ($P<0.05$). The incidence of nephrotoxicity was 3.4%. **CONCLUSIONS** There is a significant positive correlation

^Δ基金项目 国家自然科学基金-青年科学基金项目(No.82204535);厦门市科技计划项目(No.3502Z20227145, No.3502Z202372098);厦门市医疗卫生指导性项目(No.3502Z20224ZD1269)

*第一作者 主管药师,硕士。研究方向:医院药学、临床药学。
E-mail:291320157@qq.com

#通信作者 主任药师。研究方向:医院药学、药事管理。E-mail: hlyyyxk@126.com

between c_{\min} and AUC_{24}/MIC of vancomycin in pediatric patients; hypoproteinemia and $AUC_{24}/MIC \leq 369.1$ are independent risk factors for vancomycin treatment failure in children.

KEYWORDS vancomycin; steady-state minimal concentration; 24 h area under the drug concentration-time curve; minimal inhibitory concentration; correlation; risk factors

万古霉素是一种糖肽类抗生素,临床广泛用于治疗耐甲氧西林金黄色葡萄球菌(methicillin resistant *Staphylococcus aureus*, MRSA)、耐甲氧西林凝固酶阴性葡萄球菌等革兰氏阳性耐药菌引起的严重感染^[1],是MRSA所致血流感染、感染性心内膜炎等的一线治疗药物。由于万古霉素的治疗窗窄,剂量不足不仅无法达到临床治疗靶标,还易诱发细菌耐药,而剂量过高则可能引起肾毒性,故需采用基于药代动力学/药效动力学(pharmacokinetics/pharmacodynamics, PK/PD)模型的个体化给药策略。治疗药物监测(therapeutic drug monitoring, TDM)可通过动态检测患者体内药物浓度,结合PK/PD参数指导剂量调整,是实现个体化治疗的关键方法;此外,TDM可提高治疗有效率,降低肾毒性的发生风险^[2]。

2011年美国感染病协会(Infectious Diseases Society of America, IDSA)提出,对于临床中无法实时计算24 h药时曲线下面积(24 h area under the drug concentration time curve, AUC_{24})与最小抑菌浓度(minimal inhibitory concentration, MIC)比值的患者,建议将万古霉素稳态血药浓度谷值(steady state minimal concentration, c_{\min})维持在15~20 mg/L,作为替代 $AUC_{24}/MIC \geq 400$ 的简化监测指标,以指导严重MRSA感染的剂量调整^[1]。但是万古霉素的 c_{\min} 仅代表给药间隔结束时的单个暴露点的药物浓度,其在个体间和个体内的变异性较大,尤其是在儿科人群中其万古霉素清除率比成人高,半衰期比成人短,难以达到预定的目标范围^[3-4]。此外,万古霉素血药浓度需4~5个半衰期(40~50 h)才能达到稳态水平,耗时较长,无法较快地调整剂量,从而影响治疗效果^[5]。因此,监测 c_{\min} 可能不是指导儿童患者万古霉素用药的最优选择。

研究表明,与 c_{\min} 相比,基于AUC指导的用药策略,可使药物在治疗早期快速达到有效治疗浓度,同时还可降低肾毒性的发生风险^[6]。2020年IDSA等联合发布《万古霉素治疗严重MRSA感染的治疗药物监测指南》,建议对使用万古霉素的成人和儿童患者进行 AUC_{24}/MIC 监测,并将 AUC_{24}/MIC 为400~600(假设MIC为1 mg/L)作为严重MRSA感染患者个体化给药的目标靶值^[7]。但在临床实践中,测量 AUC_{24}/MIC 存在诸多困难,而且其是否适合作为非侵袭性MRSA感染给药的目标靶值仍需进一步验证^[8]。《中国万古霉素治疗药物监测指南(2020更新版)》推荐监测万古霉素的 c_{\min} 或 $AUC_{24}/$

MIC,对于新生儿/儿童患者,推荐 AUC_{24}/MIC 的目标范围为400~650(假设MIC为1 mg/L)或 c_{\min} 为5~15 mg/L^[9]。然而,这些建议主要基于成人PK研究的数据,是否适用于儿童患者尚不明确^[10-11]。因此,儿童患者使用万古霉素时应选用 c_{\min} 还是 AUC_{24}/MIC 作为监测靶标或最佳PK/PD靶值仍存在争议。基于此,本研究探讨了儿童患者万古霉素 c_{\min} 与 AUC_{24}/MIC 的相关性,并分析了导致万古霉素治疗失败的独立危险因素,旨在为临床合理用药提供参考。

1 资料与方法

1.1 资料来源

回顾性收集2021年1月1日至2024年7月17日于我院接受万古霉素治疗且进行TDM的住院患儿资料。本研究方案经医院医学伦理委员会批准,编号为厦儿科伦审[2024]92号。

1.2 纳入与排除标准

本研究的纳入标准为:(1)年龄<14岁;(2)确诊为革兰氏阳性菌感染且接受万古霉素治疗 ≥ 72 h;(3)至少进行1次万古霉素 c_{\min} 检测。

本研究的排除标准为:(1)万古霉素治疗期间行肾脏替代疗法者;(2)临床资料不完整者。

1.3 用药方案及分组

注射用盐酸万古霉素[希腊VIANEX S.A.(PLANT C),规格0.5 g(50万单位)(按 $C_{66}H_{75}Cl_2N_9O_{24}$ 计),国药准字HJ20140174]静脉间歇输注给药,初始剂量10~20 mg/kg,每6~12 h用药1次,后续根据TDM结果及临床疗效动态调整剂量与给药间隔。按患儿治疗是否成功分为成功组和失败组。

1.4 提取信息

收集患儿的基本信息、万古霉素相关治疗方案、实验室数据、感染部位等资料。使用改良的Schwartz公式计算估算的肾小球滤过率(estimated glomerular filtration rate, eGFR): $eGFR = 0.413 \times \text{身高}(\text{cm}) / \text{血清肌酐}(\text{mg/dL})^{1.21}$ 。肾清除率增强(augmented renal clearance, ARC)定义为 $eGFR > 130 \text{ mL}/(\text{min} \cdot 1.73 \text{ m}^2)^{[13]}$ 。低蛋白血症定义为血清白蛋白(serum albumin, ALB) $< 35 \text{ g/L}$ 。

1.5 万古霉素 c_{\min} 的测定和 AUC_{24} 的计算

在万古霉素第4剂或第5剂给药前30 min,采集患儿外周静脉血,使用酶放大免疫测定法以西门子Viva-E型全自动生化分析仪测定万古霉素的 c_{\min} 。使用基于万古霉素群体PK模型和最大后验贝叶斯估计的Smart-

Dose 软件估算患儿的肾清除率(renal clearance rate, CL)^[14]。根据PK公式计算AUC₂₄:AUC₂₄=万古霉素日剂量/CL^[15]。

1.6 主要临床结局指标

1.6.1 治疗成功率

参考《抗菌药物临床试验技术指导原则》^[16],将临床有效定义为临床症状、体征、实验室检查指标恢复到正常范围内或明显改善;微生物学治愈定义为万古霉素治疗期间感染部位感染菌清除或推定清除。治疗失败则定义为包括以下任何1项:(1)微生物未清除或推定未清除;(2)临床症状、体征和实验室检查指标未改善,需要更换其他抗菌药物进行治疗,如利奈唑胺等;(3)出院后14 d内因感染复发再次入院。治疗成功率=同时不符合任何1项治疗失败标准的例数/总例数×100%。

1.6.2 不良反应发生情况

不良反应包括肾毒性、肝毒性、耳毒性等。肾毒性定义为血清肌酐水平至少增加0.5 mg/dL或较基线水平增加50%^[17]。

1.7 统计学方法

采用SPSS 27.0软件对数据进行统计分析。符合或近似正态分布的计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,组间比较采用独立样本 t 检验;不符合正态分布的计量资料以 $M(P_{25}, P_{75})$ 表示,组间比较采用Mann-Whitney U 检验;计数资料以例数或构成比表示,采用 χ^2 检验或Fisher精确检验。采用Spearman相关性分析方法分析所有患儿万古霉素 c_{\min} 与AUC₂₄/MIC的相关性。通过受试者操作特征曲线(receiver operator characteristic curve,简称“ROC曲线”)评估万古霉素 c_{\min} 对AUC₂₄/MIC(≥ 400)达标的预测效能,以及 c_{\min} 与AUC₂₄/MIC对治疗失败的预测效能;计算ROC曲线下面积(area under the ROC curve, ROC-AUC)并通过Youden指数最大化确定最佳截断值及敏感性和特异性。参考相关文献^[18-19],将连续变量转换为二分类变量,然后以性别、年龄(≤ 1 个月/ > 1 个月)、体重指数(正常/超重)、感染部位(单系统/多系统)、病原体(MRSA/非MRSA)、低蛋白血症、ARC、用药持续时间(≤ 7 d/ > 7 d)、 c_{\min} (截断值5 mg/L^[9])、AUC₂₄/MIC(截断值369.1,根据ROC曲线确定)为自变量,以治疗失败为因变量,先进行单因素Logistic回归初筛,再采用多因素Logistic回归模型校正潜在混杂因素后,筛选导致万古霉素治疗失败的独立危险因素。检验水准 $\alpha = 0.05$ 。

2 结果

2.1 患儿的基本资料

共纳入59例患儿,其中男性36例,女性23例;万古霉素给药剂量为每次10~20 mg/kg,给药频次为2~4次/日,平均日剂量为39.3 mg/kg。78.0%的患儿为单系统感染,如呼吸系统、血流系统、中枢神经系统等。万古

霉素MIC ≤ 1 mg/L的患儿有51例(86.4%)。结果见表1。

表1 患儿的基本资料

| 项目 | 总体情况(n=59) | 两组比较 | | U/ χ^2 | P |
|---|--------------------|--------------------|--------------------|-------------|-------|
| | | 成功组(n=41) | 失败组(n=18) | | |
| 基本信息 | | | | | |
| 男性例(%) | 36(61.0) | 25(61.0) | 11(61.1) | - | 0.992 |
| 年龄[M(P ₂₅ ,P ₇₅)]/岁 | 1.3(0.2,6.0) | 1.1(0.2,5.9) | 3.4(0.6,7.4) | 302.5 | 0.276 |
| 体重[M(P ₂₅ ,P ₇₅)]/kg | 10.0(4.2,18.1) | 9.0(4.1,16.0) | 13.0(5.1,21.6) | 309.5 | 0.333 |
| 身高[M(P ₂₅ ,P ₇₅)]/cm | 80(56,113) | 75(57,112) | 98(58,112) | 311.0 | 0.345 |
| 体重指数[M(P ₂₅ ,P ₇₅)]/(kg/m ²) | 15.3(12.0,16.8) | 15.6(12.1,17.0) | 15.1(12.3,15.9) | 330.5 | 0.532 |
| 实验室数据 | | | | | |
| 低蛋白血症例(%) | 26(44.1) | 14(34.1) | 12(66.7) | - | 0.026 |
| 基础血清肌酐[M(P ₂₅ ,P ₇₅)]/(μ mol/L) | 25.5(20.9,38.0) | 26.4(21.3,38.2) | 23.5(20.8,37.4) | 350.5 | 0.776 |
| ARC例(%) | 21(35.6) | 13(31.7) | 8(44.4) | - | 0.387 |
| 万古霉素相关治疗方案 | | | | | |
| 日剂量[M(P ₂₅ ,P ₇₅)]/(mg/kg) | 39.3(30.0,57.1) | 37.5(30.0,40.5) | 48.6(37.6,58.3) | 265.0 | 0.126 |
| 用药持续时间[M(P ₂₅ ,P ₇₅)]/d | 11.0(7.5,18.5) | 10.0(7.0,15.0) | 14.0(9.3,24.3) | 277.0 | 0.275 |
| c_{\min} [M(P ₂₅ ,P ₇₅)]/(mg/L) | 6.1(4.0,10.7) | 5.8(3.9,10.7) | 7.4(5.0,11.5) | 352.5 | 0.981 |
| AUC ₂₄ [M(P ₂₅ ,P ₇₅)]/(mg·h/L) | 285.3(223.3,362.5) | 279.7(219.0,360.0) | 297.9(250.1,363.2) | 361.0 | 0.969 |
| 感染部位例(%) | | | | | |
| 单系统感染 | 46(78.0) | 32(78.0) | 14(77.8) | - | 1.000 |
| 多系统感染 | 13(22.0) | 9(22.0) | 4(22.2) | - | 1.000 |
| 感染的病原体类型例(%) | | | | | |
| MRSA | 13(22.0) | 9(22.0) | 4(22.2) | - | 1.000 |
| 非MRSA | 46(78.0) | 32(78.0) | 14(77.8) | - | 1.000 |
| 万古霉素MIC例(%) | | | | | |
| ≤ 0.5 mg/L | 17(28.8) | 13(31.7) | 4(22.2) | - | 0.545 |
| 1 mg/L | 34(57.6) | 26(63.4) | 8(44.4) | - | 0.250 |
| > 1 mg/L | 8(13.6) | 2(4.9) | 6(33.3) | - | 0.008 |

-:采用Fisher精确检验,无统计值。

2.2 患儿的治疗成功情况及两组患儿的基本资料比较

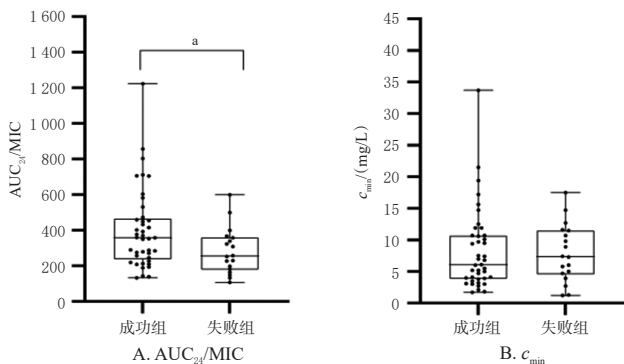
有41例患儿治疗成功,治疗成功率为69.5%。两组患儿除低蛋白血症和MIC > 1 mg/L比例($P < 0.05$)外,其余基本资料比较差异均无统计学意义($P > 0.05$)。结果见表1。

2.3 两组患儿的AUC₂₄/MIC和 c_{\min} 比较

与失败组[255.0(186.4,353.3)]比较,成功组患儿的万古霉素AUC₂₄/MIC[358.6(246.4,459.6)]显著升高($P = 0.038$),但两组患儿的 c_{\min} [成功组、失败组分别为5.8(3.9,10.7)、7.4(5.0,11.5) mg/L]比较,差异无统计学意义($P > 0.05$)。结果见图1。

2.4 万古霉素 c_{\min} 与AUC₂₄/MIC的相关性分析

在所有患儿中,33例(55.9%)患儿的万古霉素 c_{\min} 为5~15 mg/L,20例(33.9%)患儿的 $c_{\min} < 5$ mg/L,6例(10.2%)患儿的 $c_{\min} > 15$ mg/L;41例(69.5%)患儿的AUC₂₄/MIC < 400 ,11例(18.6%)患儿的AUC₂₄/MIC为400~600,7例(11.9%)患儿的AUC₂₄/MIC > 600 。Spearman相关性分析结果显示(图2),万古霉素的 c_{\min} 与AUC₂₄/MIC呈显著正相关[$r = 0.499$,95%置信区间(confidence interval,CI)(0.272,0.674), $P < 0.001$]。



a: 成功组与失败组比较, $P < 0.05$ 。

图1 两组患儿的万古霉素 AUC_{24}/MIC 、 c_{min} 比较

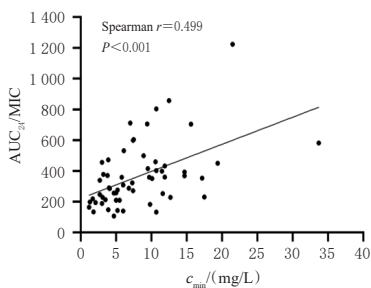


图2 万古霉素 c_{min} 与 AUC_{24}/MIC 的 Spearman 相关性分析散点图

2.5 万古霉素 c_{min} 对 AUC_{24}/MIC 达标的预测效能评估

ROC 曲线分析结果显示 (图3), c_{min} 对 AUC_{24}/MIC (≥ 400) 有一定的预测效能 [ROC-AUC = 0.696, 95%CI (0.560, 0.832), $P = 0.015$], Youden 指数确定的最佳截断值为 6.05 mg/L、敏感性为 88.89%、特异性为 56.25%。

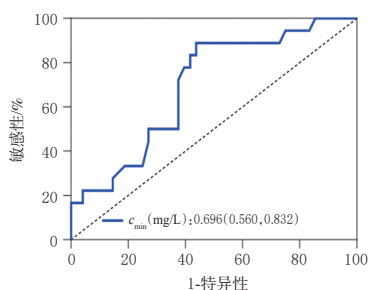


图3 万古霉素 c_{min} 对 AUC_{24}/MIC 达标预测效能的 ROC 曲线

2.6 万古霉素 c_{min} 与 AUC_{24}/MIC 对治疗失败的预测效能评估

ROC 曲线分析结果 (图4) 显示, 所有患儿的 AUC_{24}/MIC 对治疗失败具有一定的预测效能, 其 ROC-AUC 为 0.671 [95%CI (0.525, 0.816), $P = 0.038$], Youden 指数确定的最佳截断值为 369.1, 敏感性为 83.3%, 特异性为 43.9%; 而 c_{min} 的 ROC-AUC 为 0.523 [95%CI (0.361, 0.684), $P = 0.684$], Youden 指数确定的最佳截断值为 5.65 mg/L、敏感性为 66.7%、特异性为 46.3%, 表明 c_{min} 预测治疗失败的价值有限。

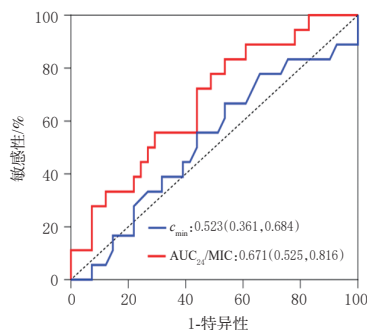


图4 所有患儿治疗失败时的 ROC 曲线

2.7 万古霉素治疗失败的独立危险因素分析

单因素 Logistic 回归分析结果显示, 低蛋白血症 [OR = 3.587, 95%CI (1.231, 13.220), $P = 0.024$] 与 $AUC_{24}/MIC \leq 369.1$ [OR = 4.318, 95%CI (1.083, 17.220), $P = 0.038$] 可显著增加万古霉素治疗失败的风险, 而 c_{min} 与治疗失败无显著相关性 [OR = 1.210, 95%CI (0.350, 3.920), $P = 0.805$]。多因素 Logistic 回归分析结果显示, 低蛋白血症 [校正后 OR = 8.382, 95%CI (1.816, 38.702), $P = 0.006$]、 $AUC_{24}/MIC \leq 369.1$ [校正后 OR = 8.490, 95%CI (1.162, 62.013), $P = 0.035$] 是导致万古霉素治疗失败的独立危险因素。结果见表2。

表2 万古霉素治疗失败的 Logistic 分析结果

| 变量 | 单因素分析 | | 多因素分析 | |
|---------------------------|---------------------|-------|---------------------|-------|
| | OR(95%CI) | P | 校正后OR(95%CI) | P |
| 低蛋白血症 | 3.587(1.231,13.220) | 0.024 | 8.382(1.816,38.702) | 0.006 |
| $AUC_{24}/MIC \leq 369.1$ | 4.318(1.083,17.220) | 0.038 | 8.490(1.162,62.013) | 0.035 |
| c_{min} | 1.210(0.350,3.920) | 0.805 | 0.651(0.121,3.512) | 0.618 |

2.8 安全性分析

治疗期间有 2 例患儿发生肾毒性, 发生率为 3.4%; 没有患儿出现万古霉素相关的肝毒性、耳毒性和死亡。发生肾毒性的 2 例患儿的万古霉素 c_{min} 均高于 20 mg/L, 分别为 33.7、21.5 mg/L, AUC_{24}/MIC 分别为 581.9、1 222.8。

3 讨论

临床工作中, 考虑到监测成本与实际操作问题, 目前主要基于 c_{min} 指导万古霉素临床用药。研究发现, 虽然部分患儿万古霉素的 c_{min} 低于治疗窗, 但 AUC_{24}/MIC 达标, 因此根据 c_{min} 指导临床用药, 可能会出现药物暴露量过大而致肾毒性发生的风险增加^[20-21]。此外, 对于危重症患者, 早期治疗十分关键, 万古霉素的 PK 应在治疗初期的 24~48 h 内达到治疗药物监测目标。2022 年日本发布的《在模型知情精确给药框架内万古霉素治疗药物监测的临床实践指南: 日本化疗学会和日本治疗药物监测学会的共识审查》建议基于丰富采样的群体 PK 模型的贝叶斯软件及 c_{min} 数据估计 AUC ^[22], 以提高抗感染治疗的成功率, 改善患者临床结局^[6]。因此, 基于贝叶斯方法估算 AUC 可能是万古霉素个体化监测的指标之一。

在儿科人群中的早期研究发现,AUC是指导万古霉素剂量调整的潜在参数^[23-24]。然而,由于研究中观察指标、纳排标准等的差异,研究结果可能存在异质性。在大多数普通住院儿科人群中,6~10 mg/L万古霉素 c_{\min} 对应的AUC₂₄/MIC为 ≥ 400 ^[25]。有研究发现,在危重症患儿中,7 mg/L万古霉素 c_{\min} 对应的AUC₂₄/MIC为400^[26]。本研究结果与上述结论一致:万古霉素 c_{\min} 与AUC₂₄/MIC呈正相关,且当 $c_{\min} \geq 6.05$ mg/L时,AUC₂₄/MIC ≥ 400 。ROC曲线分析结果显示,AUC₂₄/MIC对治疗失败有一定的预测效能,而 c_{\min} 预测治疗失败的价值有限,且AUC₂₄/MIC ≤ 369.1 可显著增加万古霉素治疗失败的风险($P=0.035$),而 c_{\min} 与治疗失败无显著相关性($P=0.805$)。因此,尽管 c_{\min} 与AUC₂₄/MIC存在相关性,但AUC₂₄/MIC的预测优势提示其可作为儿童万古霉素疗效评估的更优指标。

据文献报道,年龄、肥胖、合并用药、肾功能、疾病状态、临床干预手段等是影响万古霉素PK参数的因素^[18-19]。本研究发现,低蛋白血症、AUC₂₄/MIC ≤ 369.1 是患儿万古霉素抗感染治疗失败的独立危险因素。万古霉素具有中度血浆蛋白结合率,在低蛋白血症的重症感染患儿中,游离型药物增加,使得万古霉素的清除率升高,患儿药物血清浓度降低。此外,低蛋白血症还可增加万古霉素的分布容积,进一步降低血清药物浓度^[27]。因此,对于低蛋白血症的患儿,出现临床治疗失败的风险更高。AUC₂₄/MIC ≤ 369.1 会增加临床治疗失败的风险,该值低于了IDSA推荐的AUC₂₄/MIC的目标靶值(400~600)^[7]。这提示,对于非MRSA感染的患儿,AUC₂₄/MIC的目标靶值不需要达到400。此外,随着万古霉素的广泛使用,万古霉素的MIC出现了漂移现象,使得万古霉素AUC₂₄/MIC降低,这也会导致临床治疗失败^[28]。因此,在应用万古霉素后临床疗效欠佳时,除了考虑患儿PK/PD是否达到目标靶值外,还需通过药敏试验确认细菌MIC值是否升高(如金黄色葡萄球菌MIC ≥ 2 mg/L)。

万古霉素主要经肾脏排泄,治疗窗窄,易引起肾毒性。为减少肾毒性的发生,多个指南均建议万古霉素的 $c_{\min} < 20$ mg/L或AUC₂₄/MIC < 650 ^[7,10]。本研究发现,2例发生肾毒性的患儿的 c_{\min} 均高于20 mg/L,且其中1例患儿的AUC₂₄/MIC为1 222.8,显著高于指南推荐的肾毒性AUC₂₄/MIC监测阈值(650)^[10]。万古霉素引起的肾毒性通常是由多个因素(如低蛋白血症、合并使用肾毒性药物等)共同作用所致^[29]。本研究中,2例发生肾损伤的患儿均不足1岁,病情较复杂,且合用了多种肾毒性药物。尽管本研究观察到万古霉素相关肾毒性发生率较低,但使用万古霉素时,尤其是儿科人群使用万古

素时,应持续监测药物的 c_{\min} 和血清肌酐水平,根据肾功能及时调整药物,避免严重不良反应的发生。

综上所述,万古霉素的 c_{\min} 与AUC₂₄/MIC呈正相关;低蛋白血症和AUC₂₄/MIC ≤ 369.1 是导致万古霉素治疗失败的独立危险因素。但考虑到本研究为单中心回顾性分析,纳入的样本量较小,也未针对万古霉素在MRSA感染患儿中的应用进行分析,故所得结论尚需大样本、多中心研究进一步证实。

参考文献

- [1] 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[J]. Clin Infect Dis, 2011, 52(3): e18-e55.
- [2] CUSUMANO J A, KLINKER K P, HUTTNER A, et al. Towards precision medicine: therapeutic drug monitoring-guided dosing of vancomycin and β -lactam antibiotics to maximize effectiveness and minimize toxicity[J]. Am J Health Syst Pharm, 2020, 77(14): 1104-1112.
- [3] ELYASI S, KHALILI H. Vancomycin dosing nomograms targeting high serum trough levels in different populations: pros and cons[J]. Eur J Clin Pharmacol, 2016, 72(7): 777-788.
- [4] LIANG X Y, FAN Y X, YANG M J, et al. A prospective multicenter clinical observational study on vancomycin efficiency and safety with therapeutic drug monitoring[J]. Clin Infect Dis, 2018, 67(Suppl.2): S249-S255.
- [5] LEE B V, FONG G, BOLARIS M, et al. Cost-benefit analysis comparing trough, two-level AUC, and Bayesian AUC dosing for vancomycin': authors' reply[J]. Clin Microbiol Infect, 2021, 27(6): 929-930.
- [6] ALNEZARY F S, ALMUTAIRI M S, GONZALES-LUNA A J, et al. The significance of Bayesian pharmacokinetics in dosing for critically ill patients: a primer for clinicians using vancomycin as an example[J]. Antibiotics (Basel), 2023, 12(9): 1441.
- [7] RYBAK M J, LE J, LODISE T P, et al. Therapeutic monitoring of vancomycin for serious methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* infections: a revised consensus guideline and review by the American Society of Health-system Pharmacists, the Infectious Diseases Society of America, the Pediatric Infectious Diseases Society, and the Society of Infectious Diseases Pharmacists[J]. Am J Health Syst Pharm, 2020, 77(11): 835-864.
- [8] STEWART J J, JORGENSEN S C, DRESSER L, et al. A Canadian perspective on the revised 2020 ASHP-IDSA-PIDS-SIDP guidelines for vancomycin AUC-based thera-

- peutic drug monitoring for serious MRSA infections[J]. J Assoc Med Microbiol Infect Dis Can, 2021, 6(1): 3-9.
- [9] HE N, SU S, YE Z K, et al. Evidence-based guideline for therapeutic drug monitoring of vancomycin: 2020 update by the Division of Therapeutic Drug Monitoring, Chinese Pharmacological Society[J]. Clin Infect Dis, 2020, 71 (Suppl. 4): S363-S371.
- [10] 何娜, 苏珊, 翟所迪, 等. 《中国万古霉素治疗药物监测指南(2020更新版)》解读[J]. 临床药物治疗杂志, 2021, 19 (1): 12-16.
- [11] JORGENSEN S C J, DERSCH-MILLS D, TIMBERLAKE K, et al. AUCs and 123s: a critical appraisal of vancomycin therapeutic drug monitoring in paediatrics[J]. J Antimicrob Chemother, 2021, 76(9): 2237-2251.
- [12] SCHWARTZ G J, MUÑOZ A, SCHNEIDER M F, et al. New equations to estimate GFR in children with CKD[J]. J Am Soc Nephrol, 2009, 20(3): 629-637.
- [13] AVEDISSIAN S N, BRADLEY E, ZHANG D A, et al. Augmented renal clearance using population-based pharmacokinetic modeling in critically ill pediatric patients[J]. Pediatr Crit Care Med, 2017, 18(9): e388-e394.
- [14] 高玉成, 焦正, 黄虹, 等. 万古霉素个体化给药决策支持系统的研制[J]. 药学报, 2018, 53(1): 104-110.
- [15] FRYMOYER A, HERSH A L, CORALIC Z, et al. Prediction of vancomycin pharmacodynamics in children with invasive methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* infections: a Monte Carlo simulation[J]. Clin Ther, 2010, 32 (3): 534-542.
- [16] 《抗菌药物临床试验技术指导原则》写作组. 抗菌药物临床试验技术指导原则[J]. 中国临床药理学杂志, 2014, 30 (9): 844-856.
- [17] KHWAJA A. KDIGO clinical practice guidelines for acute kidney injury[J]. Nephron Clin Pract, 2012, 120(4): c179-c184.
- [18] ALJUTAYLI A, EL-HAFFAF I, MARSOT A, et al. An update on population pharmacokinetic analyses of vancomycin, part II: in pediatric patients[J]. Clin Pharmacokinet, 2022, 61(1): 47-70.
- [19] 郑香宜, 吴建华, 吴东方. 万古霉素血药浓度低于目标治疗浓度因素分析及给药方案优化[J]. 中国药师, 2022, 25 (8): 1442-1447.
- [20] CERENZIO J, TRUONG J. Efficacy and safety of vancomycin Bayesian-estimated area under the curve versus trough-based dosing[J]. Ann Pharmacother, 2023, 57(8): 931-939.
- [21] NEELY M N, YOUNG G, JONES B, et al. Are vancomycin trough concentrations adequate for optimal dosing [J]. Antimicrob Agents Chemother, 2014, 58(1): 309-316.
- [22] MATSUMOTO K, ODA K, SHOJI K, et al. Clinical practice guidelines for therapeutic drug monitoring of vancomycin in the framework of model-informed precision dosing: a consensus review by the Japanese Society of Chemotherapy and the Japanese Society of Therapeutic Drug Monitoring[J]. Pharmaceutics, 2022, 14(3): 489.
- [23] CHEN Y W, WU D, DONG M, et al. Population pharmacokinetics of vancomycin and AUC-guided dosing in Chinese neonates and young infants[J]. Eur J Clin Pharmacol, 2018, 74(7): 921-930.
- [24] KISHK O A, LARDIERI A B, HEIL E L, et al. Vancomycin AUC/MIC and corresponding troughs in a pediatric population[J]. J Pediatr Pharmacol Ther, 2017, 22 (1): 41-47.
- [25] TKACHUK S, COLLINS K, ENSOM M H H. The relationship between vancomycin trough concentrations and AUC/MIC ratios in pediatric patients: a qualitative systematic review[J]. Paediatr Drugs, 2018, 20(2): 153-164.
- [26] DE COCK P A J G, DESMET S, DE JAEGER A, et al. Impact of vancomycin protein binding on target attainment in critically ill children: back to the drawing board [J]. J Antimicrob Chemother, 2017, 72(3): 801-804.
- [27] 葛洁, 丁一, 关月, 等. 低蛋白血症对儿童万古霉素血药浓度监测的影响分析[J]. 中国医院药学杂志, 2020, 40 (12): 1360-1363.
- [28] 张烁, 熊辉. 最低抑菌浓度漂移现象研究现状[J]. 中华急诊医学杂志, 2019, 28(11): 1458-1462.
- [29] CONSTANCE J E, BALCH A H, STOCKMANN C, et al. A propensity-matched cohort study of vancomycin-associated nephrotoxicity in neonates[J]. Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed, 2016, 101(3): F236-F243.

(收稿日期: 2024-11-06 修回日期: 2025-03-31)

(编辑: 陈宏)