

4种个体化给药工具对万古霉素血药浓度的预测准确性与临床适用性比较^Δ

陈沐^{1*}, 卢艳钦¹, 沈赞², 曹畅¹, 潘坤明^{1,2#}, 李晓宇^{1,2}, 吕迁洲^{1,2}(1. 复旦大学附属中山医院厦门医院药剂科, 福建 厦门 361016; 2. 复旦大学附属中山医院药剂科, 上海 200032)

中图分类号 R969.1 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2025)22-2822-06

DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2025.22.12



摘要 **目的** 比较4种个体化给药工具(SmartDose、ClinCalc、Gulou、Pharmado)对万古霉素血药浓度的预测准确性及临床适用性,为临床合理用药提供依据。**方法** 采用回顾性队列研究设计。回顾性收集2022年1月1日至2024年6月30日于复旦大学附属中山医院厦门医院住院接受静脉注射万古霉素治疗并监测稳态谷浓度的479例成年患者资料纳入分析研究。以平均误差、平均绝对误差、平均百分比误差、平均绝对百分比误差、绝对百分比误差<30%的患者比例、95%一致性界限及预测值与实测值的总体相对百分差值为指标,评估各工具的预测准确性。以可获得性、患者管理、多方案推荐等为指标,评价各工具对所有患者的临床适用性;以血药浓度预测值与实测值的准确度差异为指标,评价各工具对不同肾功能亚组(亢进、正常、轻度损伤、中度损伤、重度损伤)患者的临床适用性。**结果** 在预测准确性方面,SmartDose的平均绝对百分比误差为46.40%,绝对百分比误差<30%的患者比例最高(46.56%)。Bland-Altman分析结果显示,SmartDose预测值的总体相对百分差值最小(-7.25%),但各工具的95%一致性界限均较宽(上下限差值均大于200%)。在临床适用性方面,4种工具均为免费开放,可获得性良好;其中,SmartDose和Pharmado提供了最全面的解决方案,包括患者管理、多方案推荐和药物浓度-时间曲线图等功能。肾功能亚组分析结果显示,Pharmado对肾功能亢进患者预测效果最优(平均差值为0.11 mg/L),SmartDose和ClinCalc在肾功能正常及轻度损伤患者中的表现相对更优(平均差值分别为0.37、0.51 mg/L及-1.13、-1.33 mg/L),SmartDose在肾功能中度损伤患者中表现最佳(平均差值为-2.60 mg/L),而Pharmado和Gulou在肾功能重度损伤患者中的预测偏差较小(平均差值分别为1.52、-0.23 mg/L)。**结论** 4种个体化给药工具在万古霉素血药浓度初始预测中的准确性均有限,其中SmartDose的整体预测准确性最高,且具备完善的临床管理功能。建议肾功能亢进患者优先选用Pharmado,肾功能正常或轻度损伤患者选用SmartDose或ClinCalc,肾功能中度损伤患者选用SmartDose,肾功能重度损伤患者选用Pharmado或Gulou。

关键词 万古霉素;个体化给药工具;治疗药物监测;血药浓度;肾功能;方案预测

Comparison of predictive accuracy and clinical applicability among four vancomycin individualized dosing tools

CHEN Shu¹, LU Yanqin¹, SHEN Yun², CAO Chang¹, PAN Kunming^{1,2}, LI Xiaoyu^{1,2}, LYU Qianzhou^{1,2}(1. Dept. of Pharmacy, Zhongshan Hospital, Fudan University (Xiamen Branch), Xiamen 361016, China; 2. Dept. of Pharmacy, Zhongshan Hospital, Fudan University, Shanghai 200032, China)

ABSTRACT **OBJECTIVE** To compare the predictive accuracy and clinical applicability of four vancomycin individualized dosing tools (SmartDose, ClinCalc, Gulou, Pharmado) and provide a basis for rational clinical medication use. **METHODS** A retrospective cohort study was conducted, enrolling 479 adult patients who received vancomycin therapy and underwent steady-state trough concentration monitoring in Zhongshan Hospital, Fudan University (Xiamen Branch) from January 1, 2022, to June 30,

2024. The predictive accuracy of each tool was evaluated using indicators, such as mean error (ME), mean absolute error (MAE), mean percentage error (MPE), mean absolute percentage error (MAPE), the proportion of patients with an absolute percentage error (APE) of less than 30%, the 95% limits of agreement, and the overall relative percentage difference between predicted and measured values. Using indicators such as accessibility, patient management, and recommendation of multiple treatment options, the clinical applicability of the tools for all patients was evaluated; using

^Δ **基金项目** 国家自然科学基金项目(No.82204520);上海市卫生健康委员会科研项目(No.202240293, No.20244Y0101);上海市“医苑新星”青年医学人才培养资助计划项目(No.沪卫人事[2024]70号);吴阶平医学基金会科研课题(No. H2024-215);中华医学会临床药学分会临床药学科研基金项目(No.Z-2021-46-2101);中国药学会医院药学会专委会人才专项资助项目

* **第一作者** 主管药师, 硕士。研究方向: 临床药学。E-mail: 18250477915@163.com

通信作者 主管药师, 博士。研究方向: 医院药学。E-mail: panxso@163.com

the discrepancy in accuracy between the predicted and actual measured blood drug concentrations as an indicator, the clinical applicability was assessed for patients in different renal function subgroups (hyperfunction, normal, mild impairment, moderate impairment, and severe impairment). **RESULTS** In terms of accuracy, SmartDose demonstrated the best overall performance with an MAPE of 46.40% and a proportion of APE <30% (46.56%). Bland-Altman analysis indicated that SmartDose had the smallest overall relative percentage difference (-7.25%), although the 95% limits of agreement were broad for all tools, with differences between the upper and lower limits exceeding 200%. In terms of applicability, all four dosing tools were freely accessible and demonstrated good availability; SmartDose and Pharmado provided the most comprehensive solutions, offering features such as patient management, multiple regimen recommendations, and drug concentration-time curve plotting. Stratified analysis based on renal function revealed that Pharmado showed optimal prediction for hyperfiltration patients (mean difference: 0.11 mg/L). SmartDose and ClinCalc showed relatively better performance in normal and mild renal impairment (mean difference: 0.37, 0.51 mg/L and -1.13, -1.33 mg/L, respectively). SmartDose performed best in moderate renal impairment (mean difference: -2.60 mg/L). Pharmado and Gulou had smaller prediction biases in severe renal impairment (mean differences: 1.52 mg/L and -0.23 mg/L, respectively). **CONCLUSIONS** The four individualized dosing tools demonstrated limited accuracy in the initial prediction of vancomycin concentrations. Among them, SmartDose demonstrates the highest overall prediction accuracy and possesses comprehensive clinical management features. It is recommended that Pharmado be preferred for patients with renal hyperfiltration; SmartDose or ClinCalc can be used for patients with normal or mildly impaired renal function; SmartDose is recommended for patients with moderately impaired renal function; Pharmado or Gulou may be considered for patients with severely impaired renal function.

KEYWORDS vancomycin; individualized dosing tools; therapeutic drug monitoring; plasma concentration; renal function; plan prediction

万古霉素是治疗耐甲氧西林金黄色葡萄球菌感染的重要药物,因其治疗窗窄且药代动力学复杂,需个体化用药^[1]。治疗药物监测(therapeutic drug monitoring, TDM)以药代动力学为基础,是个体化给药的关键手段^[2]。通过监测药物的血药浓度来调整给药方案,可以提高疗效,减少毒性^[3]。目前,国内外的万古霉素治疗指南均建议监测万古霉素的谷浓度,以优化万古霉素治疗^[2,4]。

个体化给药工具(如ClinCalc、SmartDose和Pharmado等)可通过群体药动学(population pharmacokinetics, PPK)模型和贝叶斯算法对患者的血药浓度进行预测,从而优化给药方案^[5]。这些工具能够根据患者的具体情况(如体重、肾功能状态等)调整初始剂量,并通过TDM结果不断优化后续剂量。通过个体化给药工具对万古霉素进行个性化给药可显著提高目标谷浓度的实现率,降低肾毒性的发生率^[6]。有研究在评估个体化给药工具的预测准确性时发现,这些工具在预测万古霉素血药浓度时存在一定偏差,但总体仍具有良好的预测能力^[7-8]。有研究认为,不同个体化给药工具所用的PPK模型及贝叶斯算法不同,因此其预测能力与适用性也有所差异^[7,9]。此外,影响血药浓度预测准确性的因素还包括采血时间和用药时间记录的准确性,以及患者肾功能变化等^[10]。这些差异与不确定性若未被充分识别和评估,可能导致临床用药方案偏离理想目标,进而影响疗效或增加毒性发生风险。SmartDose、ClinCalc、Gulou及Pharmado这4种个体化给药工具在临床实践与相关研

究中具有较高的可及性与使用频率,均为免费使用;其中,SmartDose和Pharmado作为国内经典工具,已有较多研究支持其应用^[4,11];ClinCalc作为国外软件,目前有关其国内系统性对比研究尚不充分;而Gulou作为新近推出的微信应用小程序,其模型引入了白蛋白作为协变量。基于此,本研究比较了上述4种个体化给药工具对万古霉素血药浓度的预测准确性及临床适用性,旨在为临床合理用药提供依据。

1 资料与方法

1.1 研究对象

本研究为单中心、回顾性队列研究。回顾性收集2022年1月1日至2024年6月30日于复旦大学附属中山医院厦门医院住院接受静脉注射万古霉素治疗且进行了符合标准的稳态谷浓度监测的成年患者资料纳入分析研究。本研究方案经该院医学伦理委员会审核批准(批准号为B2025-051)。

1.2 纳入与排除标准

本研究的纳入标准为:住院期间接受静脉注射万古霉素治疗的成年患者,要求至少完成1次符合标准的稳态谷浓度监测。

本研究的排除标准为:(1)关键临床数据如身高、体重、血清肌酐、白蛋白缺失或记录不完整者;(2)治疗期间接受肾脏替代治疗(包括血液透析、连续性肾脏替代治疗等)者;(3)血药浓度未达稳态或采血时机不符合规范者;(4)妊娠期妇女;(5)大面积烧伤或多器官衰竭者;(6)治疗过程中原研药与仿制药交替使用者。

1.3 数据收集与分组

通过医院电子病历系统收集患者的信息,具体包括患者的性别、年龄、身高、体重、体重指数(body mass index, BMI)、入住科室、主要诊断、血清肌酐、血清白蛋白、万古霉素稳态谷浓度实测值等。上述信息中稳态谷浓度实测值及血清肌酐值为关键变量。关键变量的定义与标准——(1)血药浓度监测:稳态谷浓度定义为维持同种给药剂量及间隔时间、连续给药 ≥ 4 次后、下次给药前30 min内采集的血药浓度^[2,12];(2)肾功能评估:采用慢性肾脏病流行病学合作研究公式计算估算肾小球滤过率(estimated glomerular filtration rate, eGFR)^[13],血清肌酐值为血样采集前48 h内最近一次检测结果。

纳入的患者根据eGFR进行肾功能分组,分为亢进组[eGFR ≥ 120 mL/(min $\cdot 1.73$ m²), $n=47$]、正常组[eGFR为90~ <120 mL/(min $\cdot 1.73$ m²), $n=218$]、轻度损伤组[eGFR为60~ <90 mL/(min $\cdot 1.73$ m²), $n=119$]、中度损伤组[eGFR为30~ <60 mL/(min $\cdot 1.73$ m²), $n=71$]、重度损伤组[eGFR <30 mL/(min $\cdot 1.73$ m²), $n=24$]。

1.4 个体化给药工具使用方法

1.4.1 Gulou的使用方法

通过微信应用程序进入Gulou,点击“万古霉素剂量推荐和血药浓度预测”,录入患者的性别、年龄、身高、体重、血清肌酐值、白蛋白含量、给药剂量、给药间隔时间、静脉输注时长等参数,再点击“计算”得到内生肌酐清除率、预测达稳态时间及预测谷浓度。

1.4.2 Pharmado的使用方法

访问Pharmado网站(<http://www.pharmado.net/methods>),登录后选择“初始血药浓度预测”,录入患者的性别、年龄、身高、体重、血清肌酐值、给药剂量、给药间隔时间、静脉输注时长等参数,点击“计算”后得到预测谷浓度及药物浓度-时间曲线图。

1.4.3 SmartDose的使用方法

访问SmartDose网站(<http://smartdose.cn/smartdose/#/dashboard>),登录后选择“万古霉素”,点击“新增患者”按钮,录入患者的性别、年龄、身高、体重;然后,在“人群分类”中选择“普通成人和老年患者”,录入血清肌酐值、给药间隔时间;保存以上参数,设定需要的目标谷浓度范围,点击“计算”得到推荐给药方案列表;选择适宜给药方案,得到该方案对应的预测谷浓度及药物浓度-时间曲线图。

1.4.4 ClinCalc的使用方法

访问ClinCalc网站(<https://clincalc.com/Vancomycin/?from=groupmessage>),登录后录入患者的性别、年龄、身高、体重等参数,然后在“肾功能”选项中选择“未进行肾脏替代疗法”并录入血清肌酐值,点击“计算”,得到初始推荐方案;随后,在“给药方案”栏中手动输入患者的实际给药信息,再次点击“计算”,得到该方案的预

测谷浓度及药物浓度-时间曲线图。

1.5 评价指标

1.5.1 预测准确性指标

预测准确性指标包括:平均误差(mean error, ME)、平均绝对误差(mean absolute error, MAE)、平均百分比误差(mean percentage error, MPE)、平均绝对百分比误差(mean absolute percentage error, MAPE),以及绝对百分比误差(absolute percentage error, APE) $<30\%$ 的患者比例^[9,14]。以MAPE $\leq 30\%$ 且APE $<30\%$ 患者比例 $\geq 50\%$ 视为预测准确性良好^[15-16]。利用Bland-Altman图评估个体化给药工具预测值与临床实测值的一致性,一致性评价指标包括95%一致性界限(limits of agreement, LoA)及预测值与实测值的总体相对百分差值^[17]。

1.5.2 临床适用性指标

临床适用性指标包括——(1)针对所有患者:4种个体化给药工具的获取和使用是否收费和便捷,是否能预测初始给药方案和剂量调整方案,是否能给出预测的药物浓度-时间曲线图,能否管理和记录患者的用药情况与预测方案;(2)针对不同肾功能亚组患者:不同肾功能亚组患者血药浓度预测值与实测值的准确度差异。

1.6 统计学方法

应用SPSS 26.0和GraphPad Prism 9.0软件对数据进行统计分析。计数资料以频数或占比表示,采用 χ^2 检验或Fisher精确检验。符合正态分布的计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,采用独立样本 t 检验、配对样本 t 检验或单因素方差分析进行比较;非正态分布的计量资料以 $M(P_{25}, P_{75})$ 表示,采用Mann-Whitney U 检验进行比较。采用Bland-Altman plot软件绘制Bland-Altman图。检验水准 $\alpha=0.05$ 。

2 结果

2.1 纳入患者的基本资料

共纳入479例患者,其中男性324例、女性155例;平均年龄为(61.80 \pm 14.36)岁;万古霉素的平均谷浓度为(14.03 \pm 8.66)mg/L,以10~20 mg/L为主(233例);万古霉素单次剂量以500 mg最多(265例);入住科室主要为心脏内科(102例);主要诊断为血液系统疾病(165例)。患者基本资料见表1。

2.2 万古霉素的谷浓度实测值与预测值

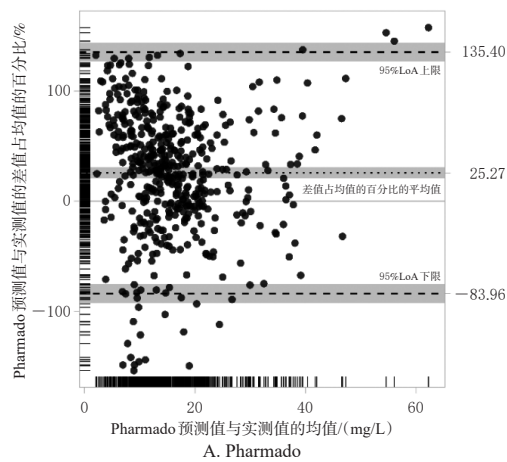
万古霉素谷浓度的实测值为(14.03 \pm 8.66)mg/L。ClinCalc的预测值为(11.81 \pm 9.41)mg/L,Pharmado的预测值为(18.05 \pm 12.00)mg/L,Gulou的预测值为(16.57 \pm 12.01)mg/L,SmartDose的预测值为(12.86 \pm 7.93)mg/L。ClinCalc、SmartDose的万古霉素谷浓度预测值显著低于实测值(分别为 $P<0.000 1$ 、 $P=0.003 7$),Pharmado、Gulou的预测值显著高于实测值(均为 $P<0.000 1$)。相比于万古霉素谷浓度实测值,SmartDose的预测值与实测值的显著性差异相对较小(P 值最接近0.05)。

表1 纳入患者的基本资料(n=479)

| 指标 | 数值 | 指标 | 数值 |
|--|---------------------|-----------|------------|
| 男性/例(%) | 324(67.64) | 入住科室/例(%) | |
| 年龄($\bar{x}\pm s$)/岁 | 61.80 \pm 14.36 | 心脏内科 | 102(21.29) |
| 体重($\bar{x}\pm s$)/kg | 63.97 \pm 14.5 | 神经外科 | 72(15.03) |
| BMI[M(P ₂₅ ,P ₇₅)]/(kg/m ²) | 23.07(20.51,25.74) | 骨科 | 63(13.15) |
| 血清肌酐[M(P ₂₅ ,P ₇₅)]/(μ mol/L) | 67.00(52.00,103.95) | 心脏外科 | 58(12.11) |
| 肌酐清除率[M(P ₂₅ ,P ₇₅)]/(mL/min) | 92.00(66.10,99.00) | 呼吸科 | 49(10.23) |
| 白蛋白[M(P ₂₅ ,P ₇₅)]/(g/L) | 35(32,37) | 普通外科 | 38(7.93) |
| 身高[M(P ₂₅ ,P ₇₅)]/cm | 165.0(160.0,172.0) | 消化科 | 19(3.97) |
| 万古霉素谷浓度($\bar{x}\pm s$)/(mg/L) | 14.03 \pm 8.66 | 血管外科 | 16(3.34) |
| 万古霉素谷浓度<10 mg/L/例(%) | 161(33.61) | 其他 | 62(12.94) |
| 万古霉素谷浓度10~20 mg/L/例(%) | 233(48.64) | 主要诊断 | |
| 万古霉素谷浓度>20 mg/L/例(%) | 85(17.75) | 循环系统疾病 | 165(34.45) |
| 万古霉素单次剂量/例(%) | | 神经系统疾病 | 78(16.28) |
| 250 mg | 4(0.84) | 骨骼系统疾病 | 75(15.66) |
| 500 mg | 265(55.32) | 消化系统疾病 | 49(10.23) |
| 750 mg | 15(3.13) | 呼吸系统疾病 | 38(7.93) |
| 1 000 mg | 193(40.29) | 肿瘤 | 36(7.52) |
| 1 250 mg | 2(0.42) | 其他 | 33(6.89) |
| TDM/例(%) | | 泌尿系统疾病 | 5(1.04) |
| 测定1次血药浓度 | 142(29.65) | | |
| 测定>1次血药浓度 | 337(70.35) | | |

2.3 4种个体化给药工具对万古霉素谷浓度的预测准确性

4种个体化给药工具对万古霉素谷浓度预测结果的MAPE>30%且APE<30%的患者比例为30%~50%，



表明4种工具的总体预测准确性均较低。其中,SmartDose的MAPE最低(46.40%),APE<30%的患者比例最高(46.56%),表明SmartDose对万古霉素谷浓度的预测准确性相对较高。结果见表2。

表2 4种个体化给药工具对万古霉素谷浓度的预测准确性比较(n=479)

| 个体化给药工具 | ME[M(P ₂₅ ,P ₇₅)]/(mg/L) | MAE[M(P ₂₅ ,P ₇₅)]/(mg/L) | MPE[M(P ₂₅ ,P ₇₅)]/% | MAPE[M(P ₂₅ ,P ₇₅)]/% | APE<30%的患者/例(%) |
|-----------|---|--|---|--|-----------------|
| ClinCalc | -2.22(-3.09,-1.35) | 6.40(5.72,7.08) | -1.29(-7.50,4.91) | 47.74(43.27,52.22) | 195(40.71) |
| Pharmado | 4.02(2.98,5.06) | 7.71(6.85,8.56) | 57.69(48.57,66.81) | 75.44(67.43,83.44) | 165(34.45) |
| Gulou | 2.54(1.54,3.53) | 7.24(6.45,8.03) | 37.20(29.35,45.05) | 62.39(55.96,66.81) | 177(36.95) |
| SmartDose | -1.16(-1.93,-0.38) | 5.81(5.22,6.39) | 9.79(3.70,15.87) | 46.40(41.88,50.92) | 223(46.56) |

Bland-Altman分析结果显示,万古霉素谷浓度实测值与4种个体化给药工具预测值的总体相对百分差值分别为25.72%(Pharmado)、-19.43%(ClinCalc)、-7.25%(SmartDose)、12.74%(Gulou)。4种个体化给药工具的95%LoA均较宽,上下限差值均大于200%。结果见图1。

2.4 4种个体化给药工具的临床适用性

2.4.1 针对所有患者

4种个体化给药工具均为免费开放,可获得性良好;SmartDose、Pharmado与Gulou均为中文界面且操作直观,ClinCalc为英文界面,部分参数单位与国内常规不符,需调整;SmartDose与Pharmado具有患者管理、多方

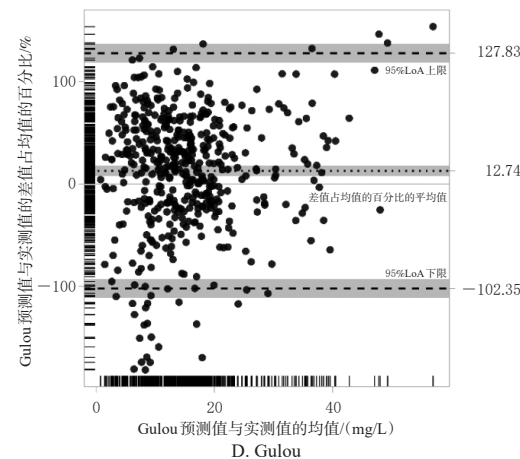
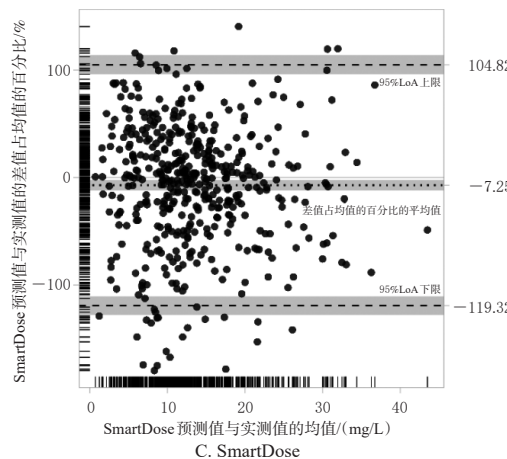
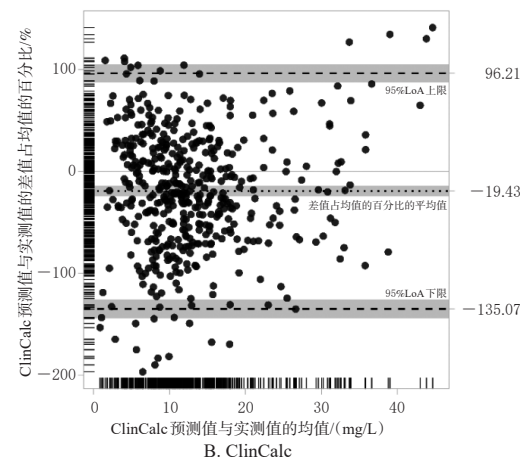


图1 4种个体化给药工具对万古霉素谷浓度的预测值与实测值的误差散点图

案推荐及药物浓度-时间曲线图等功能,适用于复杂的临床管理;Gulou虽界面简洁、操作便捷,但缺乏药物浓度-时间曲线图,更适用于快速、单次预测。此外,SmartDose在特殊人群支持方面最为完善,细分了不同年龄段及神经外科等科室模型,临床适配性更高。

2.4.2 针对不同肾功能亚组患者

亢进组中4种个体化给药工具的预测值与实测值的差值均值分别为-2.37 mg/L (SmartDose)、0.11 mg/L (Pharmado)、-2.27 mg/L (Gulou)、-2.03 mg/L (ClinCalc);正常组分别为0.37、4.50、3.05、0.51 mg/L,轻度损伤组分别为-1.13、4.34、2.94、-1.33 mg/L,中度损伤组分别为-2.60、9.26、9.20、7.22 mg/L,重度损伤组分别为-8.42、1.52、-0.23、-8.95 mg/L。在亢进组中Pharmado的预测值与实测值差值最小,在正常及轻、中度损伤组中SmartDose的预测值与实测值差值最小,在重度损伤组中Gulou的预测值与实测值差值最小。结果见图2。

3 讨论

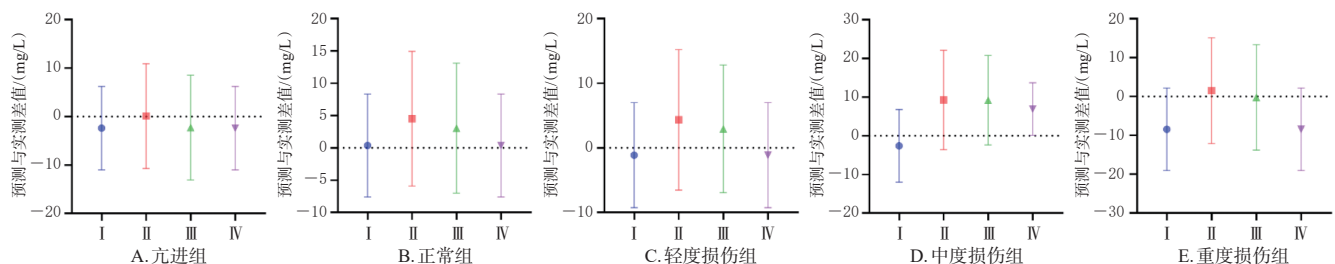
本研究综合评估了4种万古霉素个体化给药工具的预测准确性和临床适用性,结果显示,SmartDose的表现最优,尤其是在肾功能正常及轻、中度损伤患者中;Pharmado在肾功能亢进患者中的预测效果最佳,而Pharmado和Gulou在肾功能重度损伤患者中的预测偏差相对较小。

在预测准确性方面,4种个体化给药工具的总体预测准确性均较低,其中SmartDose的整体性能最佳(MAPE为46.40%, APE<30%的患者比例为46.56%),且其预测值与实测值的系统偏差(ME为-1.16 mg/L)相对较小;ClinCalc和Gulou的预测准确性次之,而Pharmado则表现出显著的高估趋势(ME为4.02 mg/L, MPE为57.69%, MAPE为75.44%),导致其达到APE<30%的患者比例最低(34.45%)。Bland-Altman分析进一步证实了上述结果,提示4种个体化给药工具的预测值与实测值均存在一定偏差,且95%LoA范围均较宽(>200%),表明万古霉素谷浓度预测值与实测值存在较大的个体间变异。其原因可能为:(1)4种个体化给药工具内嵌入的PPK模型在结构、协变量选择及参数估计方面存在差异;(2)各个工具计算肌酐清除率所采用的公式

不同^[13]; (3)万古霉素本身的药代动力学个体差异显著^[18]。

在临床适用性方面,虽然4种个体化给药工具均为免费开放,临床使用门槛较低;但其在功能完备性方面存在显著差异:SmartDose和Pharmado提供了相对完整的解决方案,包括患者管理、多方案推荐、药物浓度-时间曲线图等功能,更契合临床医生进行持续患者管理和方案优化的需求。其中,SmartDose的操作界面更为简洁,并支持按患者类型(如幼儿/老年、神经外科)选择模型,提升了用户体验感和结果的可解释性。Gulou缺乏药物浓度-时间曲线图,ClinCalc欠缺患者管理模块,这两种工具更适用于单次、快速的初始方案预测,但在需要多次迭代调整或管理大量患者场景中的适用性受限。值得注意的是,本研究中不同肾功能亚组分析结果显示,Pharmado在肾功能亢进患者中的预测偏差最小(平均差值为0.11 mg/L);SmartDose和ClinCalc在肾功能正常及轻度损伤患者中的表现相对更优(肾功能正常患者的平均差值分别为0.37、0.51 mg/L,轻度损伤患者分别为-1.13、-1.33 mg/L);SmartDose在肾功能中度损伤患者中的预测效果最佳(平均差值为-2.60 mg/L);Pharmado和Gulou在肾功能重度损伤患者中的平均差值较小(分别为1.52、-0.23 mg/L)。这表明,依据患者肾功能状态选择个体化给药工具,可能会显著提升万古霉素血药浓度的预测准确性。

本研究存在以下局限性——(1)研究设计:作为单中心回顾性研究,样本量相对有限且来自单一地区,可能引入选择偏倚并限制结果的普遍适用性;纳入人群基础疾病谱较广(涉及心内、神外、骨科等多个科室),潜在的病理生理状态差异及合并症可能构成混杂因素。(2)数据层面:依赖于电子病历记录,存在信息记录不一致或缺失的风险;血清肌酐检测时间点与万古霉素血药浓度检测采血时间的关联性并非完全同步,可能影响eGFR计算的时效性和模型输入的准确性;Gulou需要输入白蛋白含量值,而其他工具未使用此参数,这种参数输入的不对称性可能在各个个体化给药工具间引入偏差。(3)人群限制:本研究在纳入研究对象时对接受肾脏替代治疗的患者进行了排除,但这类人群恰恰是万古霉素TDM和精准给药需求最高、挑战最大的群体,因此本研究结果无法直接外推至这类人群。



I : SmartDose; II : Pharmado; III : Gulou; IV : ClinCalc.

图2 不同肾功能亚组中4种个体化给药工具的预测值与实测值的差值分布

综上所述, SmartDose用于万古霉素谷浓度的综合预测准确性最优。肾功能分组分析为临床按需选择个体化给药工具提供了具体路径:建议肾功能亢进患者优先选用 Pharmado;肾功能正常或轻度损伤患者选用 SmartDose 或 ClinCalc;肾功能中度损伤患者选用 SmartDose;肾功能重度损伤患者选用 Pharmado 或 Gulou。临床医生和药师在制定和优化万古霉素给药方案时,可参考患者肾功能状态,结合各个体化给药工具的功能特点,选择合适的预测工具,以提高目标谷浓度的达标率,降低治疗风险。未来还需开展更大规模、多中心的前瞻性研究,纳入更广泛的人群,考察结合 TDM 贝叶斯反馈后的整体方案优化效果,以进一步验证和优化个体化给药工具的临床应用价值。

参考文献

- [1] 刘云宁,李小凤,汤建华,等. 万古霉素治疗耐甲氧西林金黄色葡萄球菌感染的血药谷浓度监测及疗效探讨[J]. 中国医院用药评价与分析, 2022, 22(9): 1093-1097, 1101.
- [2] 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.
- [3] 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.
- [4] 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.
- [5] 韩璐,徐方敏,张晓珊,等. 个体化给药辅助决策系统 SmartDose, PharmVan 与 JPKD 对万古霉素血药浓度预测能力的评价[J]. 中华危重病急救医学, 2021, 33(3): 263-268.
- [6] HE N, SU S, YAN Y Y, et al. The benefit of individualized vancomycin dosing via pharmacokinetic tools: a systematic review and meta-analysis[J]. Ann Pharmacother, 2020, 54(4): 331-343.
- [7] LIN Z, CHEN D Y, ZHU Y W, et al. Population pharmacokinetic modeling and clinical application of vancomycin in Chinese patients hospitalized in intensive care units[J]. Sci Rep, 2021, 11(1): 2670.
- [8] 刘雪皎,岳慧杰,李玉娇,等. 个体化给药辅助决策系统 PharmVAN、SmartDose 对肾功能亢进患者万古霉素血药浓度预测能力的回顾性评估[J]. 药学与临床研究, 2023, 31(1): 17-20.
- [9] 何娜,闫盈盈,刘斌,等. 万古霉素个体化给药工具的适用性及预测准确性的比较研究[J]. 中国临床药理学杂志, 2022, 38(23): 2884-2888.
- [10] KIM S W, KIM D J, ZANG D Y, et al. Effect of pharmacokinetic model misspecification on antibiotic probability of target attainment predicted by Monte Carlo simulation [J]. Int J Clin Pharmacol Ther, 2019, 57(7): 362-374.
- [11] 林良沫,符祥俊,陈君,等. 个体化给药辅助决策系统 JPKD 和 SmartDose 在万古霉素个体化给药中的应用[J]. 中国药房, 2019, 30(19): 2690-2695.
- [12] 何志超,伍俊妍,邱凯锋. 万古霉素个体化给药临床药师指引[J]. 今日药学, 2015, 25(2): 78-82.
- [13] 吕赛平,徐炎良,邹学森. 肾小球滤过率测定方法的研究进展[J]. 实用检验医师杂志, 2014, 6(2): 121-123.
- [14] 庞惠媚,刘滔滔,韦文兴,等. 万古霉素群体药代动力学模型在临床应用中的预测性能的评估[J]. 中国临床药理学杂志, 2018, 34(6): 710-712, 724.
- [15] LV C L, LU J J, JING L, et al. Systematic external evaluation of reported population pharmacokinetic models of vancomycin in Chinese children and adolescents[J]. J Clin Pharm Ther, 2021, 46(3): 820-831.
- [16] HUANG X H, YU Z, BU S H, et al. An ensemble model for prediction of vancomycin trough concentrations in pediatric patients[J]. Drug Des Devel Ther, 2021, 15: 1549-1559.
- [17] 付美子,林炳清. 临床测量中定量数据 Bland-Altman 一致性评价[J]. 广西师范大学学报(自然科学版), 2022, 40(1): 125-138.
- [18] CHUNG E, SEN J, PATEL P, et al. Population pharmacokinetic models of vancomycin in paediatric patients: a systematic review[J]. Clin Pharmacokinet, 2021, 60(8): 985-1001.

(收稿日期:2025-07-18 修回日期:2025-11-11)

(编辑:陈宏)