

中图分类号: R969.3; G353.1

文献标志码: A

文章编号: 1006-4931(2023)24-0030-07

doi:10.3969/j.issn.1006-4931.2023.24.007



全球抗菌药物治疗药物监测文献可视化分析*

岳小飞, 李聪颖, 杜广清[△]

(首都医科大学附属北京康复医院康复药学中心, 北京 100144)

摘要:目的 探讨全球抗菌药物治疗药物监测(TDM)的研究现状、热点及发展趋势。方法 检索 Web of Science 核心合集数据库自建库起至 2022 年 12 月 31 日收录的相关英文文献, 利用 CiteSpace 软件从年度发文量、作者、机构、国家、共被引频次、关键词等方面对纳入文献进行可视化分析。结果 共纳入相关文献 1 387 篇; 全球发文量自 2011 年起呈快速增长趋势, 其中发文量最多的国家是美国, 澳大利亚次之, 中国排第 7。发文量和被引频次最多的作者均为澳大利亚的 Jason A Roberts(89 篇, 172 次), 其所在机构也在机构发文量排名中居首; 中心度排名最高的作者为 Mckinnon PS(0.13), 最高的机构为 St Vincents Hosp(澳大利亚圣文森特医院, 0.36); 出现频次最高的关键词为 pharmacokinetics(药物代谢动力学, 482 次); 高频关键词可形成 10 个聚类, 归为 5 个方面; 突现关键词不断变化, 其中 2017 年至 2022 年为 piperacillin(哌拉西林)、quantification(定量)、meropenem(美罗培南)、acute kidney injury(急性肾损伤)、validation(验证), 关注点为开发新检测方法(涉及哌拉西林等多种抗菌药物)及用药安全。目前该领域已形成了以氨基糖苷类、糖肽类和 β -内酰胺类抗菌药物为核心的研究热点, 液相色谱串联质谱分析技术备受关注。结论 抗菌药物的 TDM 研究正处于蓬勃发展阶段, 监测药物种类不断增多, 分析技术和监测人群多样化, 未来将会为抗菌药物合理使用发挥更大的作用。

关键词: 抗菌药物; 治疗药物监测; CiteSpace; 可视化; 文献

Visualization Analysis of Therapeutic Drug Monitoring of Global Antimicrobial Agents

YUE Xiaofei, LI Congying, DU Guangqing

(Rehabilitation Pharmacy Center, Beijing Rehabilitation Hospital, Capital Medical University, Beijing, China 100144)

Abstract: Objective To investigate the research status, hotspots and development trends of therapeutic drug monitoring (TDM) of global antimicrobial agents. **Methods** The relevant English literature in the Web of Science Core Collection from its inception to December 31, 2022 were searched. Visualization analysis was performed by the CiteSpace software from annual publication quantity, authors, institutions, countries, co-citation frequency and keywords of the included literature. **Results** A total of 1 387 relevant literature was included. The global publication quantity showed a rapidly increasing trend since 2011; the United States was the top contributor, followed by Australia, and China ranked the seventh. Jason A Roberts from Australia had the highest quantity of publications (89 literature) and literature citation frequency (172 times), and the institution he worked in was the top one in quantity of publications. Mckinnon PS and St Vincent's Hospital had the highest centrality, with 0.13 and 0.36 respectively. The keyword with the highest frequency was pharmacokinetics (482 times), and high-frequency keywords could be divided into ten clusters, classified into five researches. The keywords with the strong citation bursts were changing constantly, with piperacillin, quantification, meropenem, acute kidney injury and validation from 2017 to 2022, and the focus was on developing new detection methods (involving various antimicrobial agents such as piperacillin) and medication safety. At present, aminoglycosides, glycopeptides and β -lactams were the research hotspots in this field, and the liquid chromatography-tandem mass spectrometry had been paid much attention. **Conclusion** The TDM research on antimicrobial agents is advancing rapidly, with an increasing variety of monitoring drugs and diverse analytical techniques and monitoring populations. In the future, TDM will play an important role in the rational use of antimicrobial agents.

Key words: antimicrobial agent; therapeutic drug monitoring; CiteSpace; visualization; literature

治疗药物监测(TDM)是指导临床合理用药并减少不良反应的重要工具,是抗菌药物合理应用的重要组成部分^[1-2]。抗菌药物剂量不足可导致耐药性、治疗失败或死亡,而剂量过高则会出现蓄积毒性而导致治疗终止。因此,随着个体化医疗理念的深入及多重耐药菌的出现,为了实现疗效获益最大化,近年来除监测

氨基糖苷类、万古霉素等经典药物外, TDM 在临床抗感染治疗中的应用也越来越广泛^[3-5]。在此,利用 CiteSpace 软件^[6]对国际上近 30 年发表的抗菌药物 TDM 相关文献进行可视化分析,总结其研究脉络、热点和发展趋势,以期为该领域的研究提供参考和借鉴。

*基金项目:首都医科大学附属北京康复医院引进人才科研启动基金[2021R-010]。

第一作者:岳小飞,女,博士,主管药师,研究方向为药物分析与医院药学,(电子信箱)yuexiaofei163@163.com。

[△]通信作者:杜广清,女,硕士,主任药师,研究方向为药学监护与药事管理,(电子信箱)dgg-1970@163.com。

1 资料与方法

1.1 数据来源

数据均来源于 Web of Science(WOS)核心合集数据库,根据医学主题词和自由词制定检索词,检索式为:“anti - bacterial agents” OR “anti - bacterial compounds” OR “anti - infective agents” OR “bacteriocidal” OR “antibiotic*” OR “antimicrobial*” OR “antibacterial*” AND “therapeutic drug monitoring” OR “TDM” OR “drug monitoring” OR “therapeutic monitoring” OR “therapeutic drug” OR “therapeutic drug management” OR “monitoring drug” OR “concentration monitoring”。文献类型选择“article” OR “review”,语言选择英文,检索时限为自建库起至 2022 年 12 月 31 日。人工排除非相关性文献后以纯文本格式全文导出。

1.2 研究方法

将文献信息导入 CiteSpace 5.7.R5 软件进行去重和可视化分析。根据文献的最早发表时间,设置时间区间为 1975 年至 2022 年;节点类型包括作者、国家、机构、关键词、被引文献。根据不同节点调整时间切片长度、阈值、修剪方式等参数。对作者、机构、国家进行合作网络分析;对被引文献进行共被引分析;对关键词进行共现、聚类 and 突现分析。

2 结果

2.1 研究现状

2.1.1 年度发文量

初步检索得到文献 1 623 篇,经筛选最终纳入 1 387 篇。其中 2010 年之前发文量较小且增长缓慢,2011 年后发文量快速上升,2022 年年发文量达 206 篇,充分说明该领域的受关注程度越来越高。详见图 1。

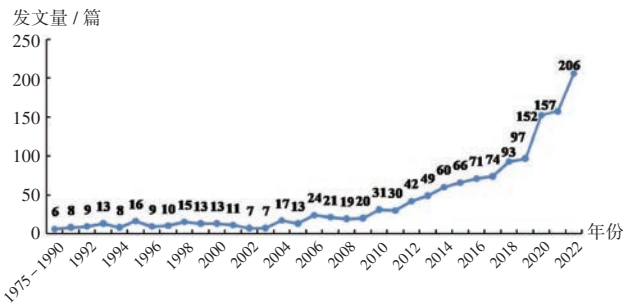


图 1 年度发文量变化趋势

Fig. 1 Change trend of annual quantity of publications

2.1.2 研究作者

该领域发文量排名前 10 的作者见表 1,澳大利亚昆士兰大学 / 皇家布里斯班妇女医院的 Jason A Roberts 和 Jeffrey Lipman 分居前两位。作者合作网络见图 2,可见,排名前 10 的作者之间合作较分散,未形成网状紧密的合作关系。但排名前 2 的作者合作密切,成果较多,他们

表 1 发文量排名前 10 的作者

Tab. 1 Top 10 authors with high quantity of publications

排序	作者	机构(中文名)	发文量(篇)
1	Jason A Roberts	澳大利亚昆士兰大学 / 皇家布里斯班妇女医院	89
2	Jeffrey Lipman	澳大利亚昆士兰大学 / 皇家布里斯班妇女医院	53
3	Federico Pea	意大利乌迪内大学	29
4	Birgit C P Koch	荷兰鹿特丹大学	15
5	Michael Vogeser	德国慕尼黑大学	13
6	Jan J De Waele	比利时根特大学医院	13
7	Otto R Frey	德国海登海姆医院	13
8	Mohd H Abdulaziz	澳大利亚昆士兰大学	13
9	Anka C Roehr	德国海登海姆医院	12
10	Pierluigi Viale	意大利博洛尼亚大学	11

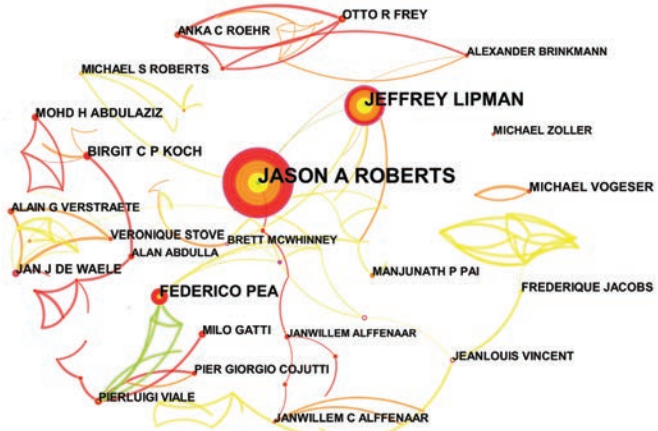


图 2 作者合作网络图

Fig. 2 Network of author cooperation

来自同一机构,主要研究方向均为 β - 内酰胺类抗菌药物在重症患者中的应用。

2.1.3 研究机构

该领域发文量排名前 10 的研究机构见表 2(节点中心度 > 0.1 时,说明该节点处于关键位置,中心度越大与其他节点的关系紧密度越高)。可见,该领域有突出贡献的研究机构主要分布在澳大利亚及欧洲的各大高等学校和医院,澳大利亚昆士兰大学和皇家布里斯班妇女医院累积发文量排名前 2,这也与研究作者发文量结果相符。研究机构合作网络见图 3,排名前 10 的机构中,澳大利亚圣文森特医院的中心度最高,其与多家机构有合作关系;澳大利亚昆士兰大学和皇家布里斯班妇女医院紧随其后,二者既有深度合作又有对外交流,研究方向均主要集中在危重患者的药物代谢动力学(简称药动学)特征变化^[7-8]及 β - 内酰胺类抗菌药物的蛋白结合率^[9]及个体化给药^[10-11]等领域。比利时根特大学和根特大学医院中心度均较低,但两机构之间合作密切,其研究方向主要包括 β - 内酰胺类抗菌药物分析方法的建立^[12-13]等。

表 2 发文量排名前 10 的研究机构

Tab. 2 Top 10 research institutions with high quantity of publications

排序	机构英文名(中文名)	发文量(篇)	中心度
1	Univ Queensland(澳大利亚昆士兰大学)	113	0.30
2	Royal Brisbane & Womens Hosp(澳大利亚皇家布里斯班妇女医院)	92	0.30
3	Univ Montpellier(法国蒙彼利埃大学)	33	0.13
4	St Vincents Hosp(澳大利亚圣文森特医院)	26	0.36
5	Univ Groningen(荷兰格罗宁根大学)	25	0.14
6	Ghent Univ Hosp(比利时根特大学医院)	25	0.01
7	Univ Sydney(澳大利亚悉尼大学)	23	0.14
8	Univ Ghent(比利时根特大学)	23	0.01
9	Univ Udine(意大利乌迪内大学)	20	0.12
10	Monash Univ(澳大利亚蒙纳士大学)	19	0.06

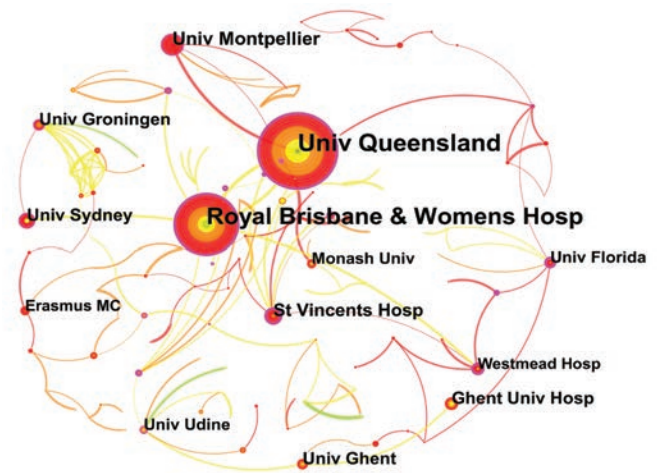


图 3 研究机构合作网络图

Fig. 3 Network of research-institution cooperation

2.1.4 研究国家

该领域发文量排名前 10 的国家见表 3,其中美国发文量占总发文量的 18.82%,在该领域占据领先地位。中国发文量居全球第 7,但中心度 < 0.1,说明与其他国家的学术合作较欠缺,未来需加强国际交流与合作。

表 3 发文量排名前 10 的国家

Tab. 3 Top 10 countries with high quantity of publications

排序	国家	发文量(篇)	中心度	排序	国家	发文量(篇)	中心度
1	美国	261	0.15	6	意大利	95	0.11
2	澳大利亚	164	0.54	7	中国	76	0.07
3	法国	125	0.95	8	日本	71	0.11
4	德国	114	0.80	9	英国	70	0.38
5	荷兰	102	0.54	10	比利时	69	0.32

2.2 开展研究的知识基础

共被引文献通常具有近似的研究主题,分析其有助于探究某一领域的研究方向,高被引文献、高中心度文献构成了研究领域的知识基础。该领域共被引频次及中心度排名前 5 的文献见表 4,其中,被引频次最高的文献报道了 1 项包括 8 种 β -内酰胺类抗菌药物的前瞻

性、多国家的药动学时点患病率研究,发现约 20% 的危重症患者未达到最保守的 PK / 药物效应动力学(简称药效学,PD)目标[游离血药浓度(fT) > 最低抑菌浓度(MIC)的时间点给药间隔的 50%],提出了“可能有必要采用更加个体化的抗菌药物给药方案改善危重症患者预后”的观点^[14]。中心度最高的文献,评价了 2 个 PK / PD 参数[药-时曲线下面积(AUC) / MIC、 $fT > MIC$]与头孢吡肟和头孢他啶治疗重症感染结果的相关性^[15]。由以上分析可知,抗菌药物 TDM 的基础知识主要包括 pharmacokinetics (PK, 药动学), pharmacodynamic (PD, 药效学), chromatography (色谱技术), bayesian method (贝叶斯方法), critical illness (危重症), dose response relationship drug (药物量效关系), vancomycin pharmacokinetics (万古霉素药动学)。

表 4 共被引频次及中心度排名前 5 的文献

Tab. 4 Top five literature with high co-citation frequency and centrality

排序	被引文献(第一作者/发表年份/刊名)	被引频次	被引文献(第一作者/发表年份/刊名)	中心度
1	Roberts JA / 2014 / Clin Infect Dis	172	Mckinnon PS / 2008 / Int J Antimicrob AG	0.13
2	Roberts JA / 2014 / Lancet Infect Dis	136	Blondiaux N / 2010 / Int J Antimicrob Ag	0.12
3	Abdul - Aziz MH / 2020 / Intens Care Med	107	Udy AA / 2012 / Chest	0.11
4	Wong G / 2014 / J Antimicrob Chemoth	77	Lodise TP / 2007 / Clin Infect Dis	0.11
5	Roberts JA / 2009 / Crit Care Med	68	Li CH / 2007 / Antimicrob Agents Ch	0.11

2.3 研究热点与前沿(关键词分析)

2.3.1 关键词共现

关键词是文章内容的高度概括和提炼,代表文章的中心主题,出现频次高和中心度高的关键词在一定程度上代表着该领域的研究热点和方向^[16]。该领域关键词共现网络见图 4。删除检索文献时使用的限定词后出现频次排名前 10 的关键词为 pharmacokinetics (药动学, 482 次), vancomycin (万古霉素, 228 次), critically ill patient (危重患者, 222 次), pharmacodynamics (药效学, 216 次), infection (感染, 164 次), meropenem (美罗培南, 128 次), beta lactam antibiotics (β -内酰胺类抗菌药物, 124 次), therapy (治疗, 114 次), population pharmacokinetics (群体药动学, 107 次), intensive care unit (重症监护室, 106 次)。

2.3.2 关键词聚类

关键词聚类分析是将联系紧密的关键词进行聚类,能反映某一研究领域当前的研究主题。在关键词共现网络基础上,采用对数似然比算法进行聚类分析,最终形成 10 个聚类标签(见图 5),该聚类分析中模块值(Q)为 0.7(> 0.3),说明聚类结果合理,平均轮廓值(S)为 0.9(> 0.5),说明聚类内部同质性好,聚类结果可信。聚类图谱中有多个聚类重叠,提示这些聚类间有相关性,

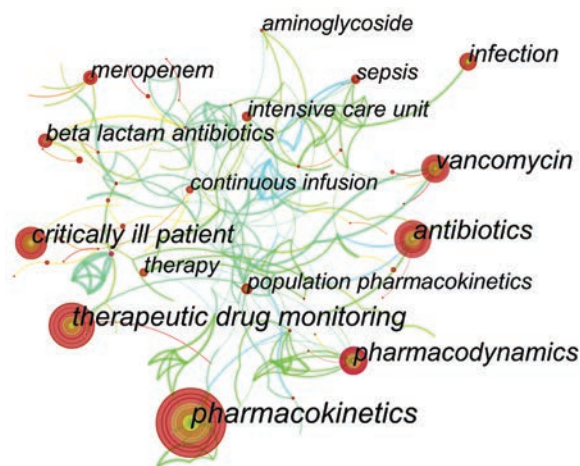


图 4 关键词共现网络图

Fig. 4 Network of keyword co - occurrence

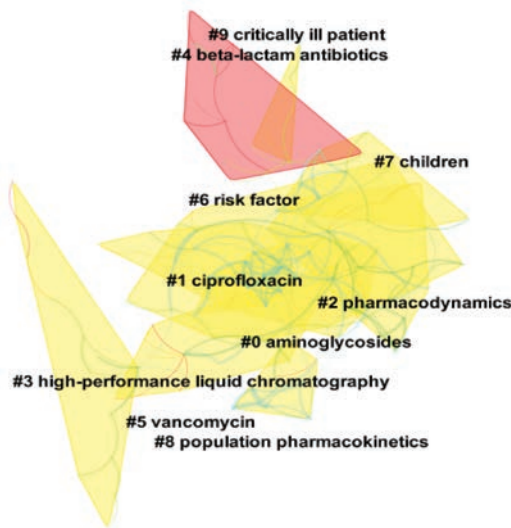


图 5 关键词聚类图

Fig. 5 Network of keyword clustering

即研究主题较集中。各聚类所含主要关键词见表 5, 关键词时间线图见图 6。

表 5 关键词聚类及所包含主要关键词

Tab. 5 Keyword clustering and involved main keywords			
编号	轮廓值	聚类标签	主要关键词
0	0.92	氨基苄类	铜绿假单胞菌;蛋白结合;肾毒性;囊性纤维化
1	0.88	环丙沙星	金黄色葡萄球菌;效力;心内膜炎;持续输注
2	0.88	药效学	药物监测;肾功能亢进;连续肾脏替代疗法
3	0.98	高效液相色谱	验证;串联质谱;毛细管电泳;方法开发
4	0.99	β -内酰胺类	哌拉西林;头孢吡肟;他唑巴坦;头孢他啶
5	1.00	万古霉素	治疗药物监测;替考拉宁;耐甲氧西林金黄色葡萄球菌
6	0.93	危险因素	阿米卡星;感染;听觉毒性;革兰阴性菌
7	0.87	儿童	儿科患者;细菌性脑膜炎;脓毒症;美罗培南
8	0.80	群体药动学 (PPK)	血浆浓度;给药方案;PK / PD 模型
9	0.97	危重患者	重症监护室;呼吸机相关肺炎;多次给药药动学

结合高频关键词及聚类结果进一步归纳分析,大致可将抗菌药物 TDM 研究内容分为以下几个方面:进行 TDM 的重点药物是氨基苄类、环丙沙星、 β -内酰胺类和万古霉素(聚类 0, 1, 4, 5);儿童和危重症患者是监测的重要对象(聚类 7, 9);主要采用高效液相色谱法对目标药物进行检测分析(聚类 3);临床应用是通过研究抗菌药物在特殊人群中的群体药动学和药效学特征(聚类 8, 2),制订给药方案,实现合理用药,降低用药风险(聚类 6)。这 10 种聚类基本可概括抗菌药物 TDM 的研究组成,同时也可看出当前该领域的研究热点。

2. 4 关键词突现

关键词突现是指短时间内大量出现某个关键词的现象,通过关键词突现分析可判断领域的研究前沿和发展趋势。按文献关键词突现度排序,取排名前 18 的关键词,再按突现年份排序,结果见图 7。可知,突现关键词在不断变化,其中 1987 年为 teicoplanin (替考拉宁)、staphylococcus aureus (金黄色葡萄球菌);1993 年为

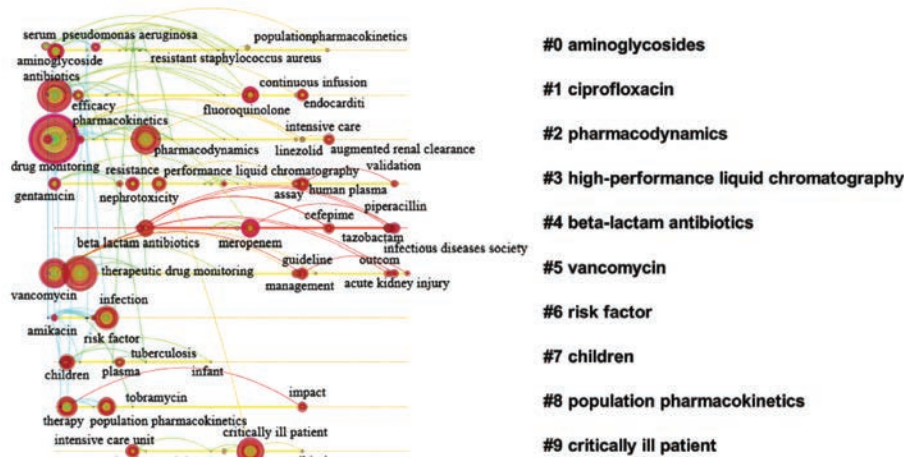


图 6 关键词时间线图

Fig. 6 Timeline of keywords

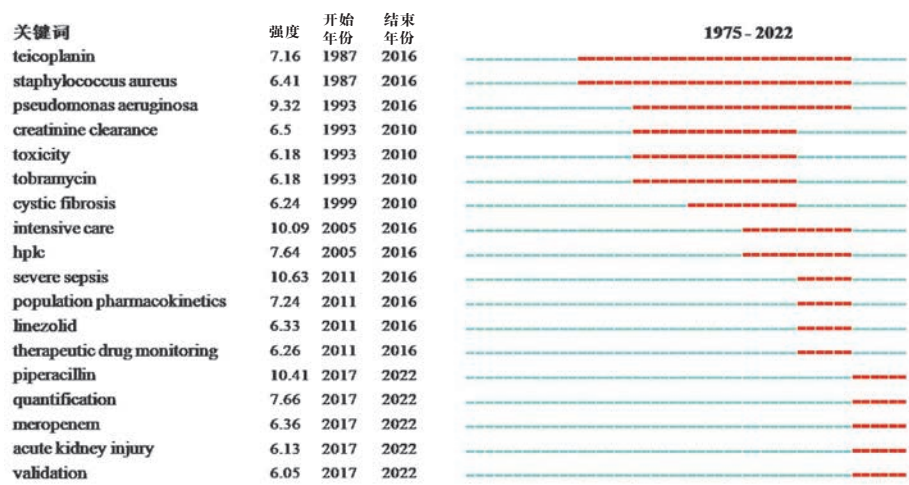


图7 排名前18的突现关键词
Fig. 7 Top 18 keywords with strong citation bursts

pseudomonas aeruginosa (绿脓假单胞菌)、creatinine clearance (肌酐清除率)、toxicity (毒性)、tobramycin (妥布霉素), 关注点集中在对肾功能不全等特殊群体患者调整给药方案以降低毒性; 1999 年为 cystic fibrosis (囊性纤维化); 2005 年为 intensive care (重症监护)、hplc (高效液相色谱), 高效液相色谱成为 TDM 的热点分析技术; 2011 年为 severe sepsis (脓毒症)、population pharmacokinetics (群体药动学)、linezolid (利奈唑胺)、therapeutic drug monitoring (治疗药物监测), 研究的关注点是重症患者的群体药动学研究; 2017 年至 2022 年为 piperacillin (哌拉西林)、quantification (定量)、meropenem (美罗培南)、acute kidney injury (急性肾损伤)、validation (验证), 关注点为开发测定包括哌拉西林在内的多种抗菌药物的检测方法及应用安全。这些关键词从出现持续至今, 代表当前抗菌药物 TDM 研究的热点及前沿。

3 讨论

本研究中借助文献可视化分析软件 CiteSpace, 以 WOS 核心合集数据库中有关抗菌药物 TDM 的文献为研究对象, 通过制作科学知识图谱, 可有效、直观地反映该领域的作者、机构、国家、研究热点及研究趋势, 从而便于进行相关分析。

从文献数量上看, 该领域的发文量自 2011 年起呈逐年增长趋势, 研究热度不断上升, 处于蓬勃发展阶段。发文量排前 2 的作者均来自澳大利亚, 在该领域贡献突出, 且其所属机构在研究机构排名中也居前 2 位。然而国家累积发文量排名美国居首。这可能与此 2 人合作发文较多有关。我国发文量居全球前 10 (全球第 7), 反映我国对开展抗菌药物 TDM 十分重视。

根据高频关键词并结合相应文献进行分析发现, 目前抗菌药物 TDM 的研究热点和发展趋势主要包括以下几点。1) 监测药物不断增加, 监测内容不断扩展。早

期 TDM 的重点是治疗指数低、安全范围窄的药物, 侧重于防止药物蓄积产生毒副作用, 如氨基苷类、万古霉素等经典药物。随着抗菌药物上市新品种的减少及耐药现象的增多^[17], 一些传统观念认为相对安全的药物也开始进行 TDM, 如 β -内酰胺类抗菌药物、利奈唑胺等。 β -内酰胺类药物临床应用广泛, 但重症患者常会伴器官衰竭、肾损伤等, 且常需接受连续肾脏替代治疗或体外膜肺氧合等体外治疗, 其 PK 参数变化很大^[18]。儿童及婴幼儿则处于快速生长期, 且其 PK 特征与成人有显著不同^[19], 仅依靠药品说明书中的 PK / PD 参数难以预测对重症患者或儿童及婴幼儿的治疗效果, 因此对 β -内酰胺类抗菌药物进行 TDM 极有必要。同时, 对经典药物的监测内容也进一步延伸到确保足够的治疗, 以达到更佳疗效和更低的不不良反应发生率。2020 年, 美国卫生系统药师协会等联合发布了万古霉素 TDM 共识指南, 推荐使用 AUC / MIC 作为药效评价指标^[20]。2) 检测技术不断推陈出新。常用的免疫分析法操作简单, 自动化程度高。但选择性及通量低, 每次仅能分析 1 种药物。高效液相色谱法虽然前处理费时, 但选择性、准确度有所提高。近年来, 液相色谱质谱串联技术以液相色谱为分离手段、质谱为检测系统, 凭借其高特异性、高灵敏度、高通量、样本用量少的优势, 已成为未来监测技术发展的重要方向^[21]。此外, 还有可实现即时检测的生物传感器分析法正在加紧研究中。3) 分析样本多样化。TDM 分析样本多, 但其采集需要专业医护人员进行静脉穿刺, 且采集好的血液需低温保存, 要求较高。可选样本现已从常规的血液检材扩展到唾液、尿液、汗液、干血斑、间隙液等替代基质。其中, 唾液、尿液、汗液属无创采集, 避免了侵入性的静脉取血; 干血斑是简化的血液样本, 使用少量指尖血滴于滤纸上晾干后制成干血斑样本即可用于检测, 具有微创、取血量小, 操作简

单等特点,利于特殊人群(如新生儿、老年人和重症患者)及居家患者的样本采集^[19]。4)数据分析智能化。通过TDM制订给药剂量和间隔时间时,需检测谷浓度或峰浓度来估算PK参数,再由此确定药物目标浓度,调整给药方案,如未达到治疗窗或监测目标AUC,则需多次或不定期采血^[22],操作相对烦琐。因此,TDM越来越多地应用PPK模型来达到最优的治疗。其利用临床TDM零散数据,同时结合患者基本信息、实验室检查结果、病理等参数,并应用专用软件构建模型,在此模型基础上仅需患者的1个或2个血药浓度检测值,即可采用最大后验贝叶斯(MAPB)估算法反馈获得较完整的个体PK参数,从而简化取样点,使个体化给药方案更加简便、合理、有效^[23]。且虽然建立模型及MAPB估算需要较多的数学建模、统计学等方面的知识,使用门槛较高,但目前已有多项TDM相关软件和网络平台可用于辅助临床个体化给药,如MwPharm, JPKD等,便于临床使用。

综上所述,开展TDM工作是促进抗菌药物合理使用,提高治疗效果,降低药品不良反应发生率,减少耐药性出现的重要途径。本研究中通过CiteSpace软件对抗菌药物TDM研究文献进行分析,结合文献,得出国际上关于抗菌药物TDM的研究热点和重点,希望能为该领域的进一步研究提供参考。但本研究仍有不足之处,如仅检索了WOS核心合集数据库的英文文献,可能忽略了使用其他语言的高质量文献,研究结果不够全面;同时,CiteSpace软件运行中阈值、时间分区等参数的设置具有主观性,可能会造成一定的偏倚。上述不足有待后续研究进一步改进。

参考文献

- [1] 陈梦婷,范亚新,王雨,等. 抗菌药物治疗药物监测流程的关注点及质量保证研究进展[J]. 中国感染与化疗杂志, 2022,22(5):619-624.
- [2] 杨婷,楚尧娟,王晓娟,等. 中国血药浓度监测研究的文献计量分析[J]. 中国现代应用药学,2021,38(2):212-217.
- [3] MRTSON AG, STURKENBOOM M, STOJANOVA J, et al. How to design a study to evaluate therapeutic drug monitoring in infectious diseases? [J]. Clinical Microbiology and Infection, 2020,26(8):1008-1016.
- [4] ABDUL - AZIZ MH, ALFFENAAR JWC, BASSETTI M, et al. Antimicrobial therapeutic drug monitoring in critically ill adult patients: a Position Paper[J]. Intensive Care Medicine, 2020, 46(6):1127-1153.
- [5] CARO YS, CAMARA MS, DE ZAN MM. A review of bioanalytical methods for the therapeutic drug monitoring of β -lactam antibiotics in critically ill patients: Evaluation of the approaches used to develop and validate quality attributes[J]. Talanta, 2020, 210:120619.
- [6] 陈悦,陈超美,刘则渊,等. CiteSpace 知识图谱的方法论功能[J]. 科学学研究,2015,33(2):242-253.
- [7] KUMTA N, HEFFERNAN AJ, ROBERTS JA. Plasma and cerebrospinal fluid population pharmacokinetics of meropenem in neurocritical care patients:a prospective two - center study[J]. Antimicrobial Agents and Chemotherapy, 2022, 66(8): e0014222.
- [8] CHENG VS, ABDUL - AZIZ MH, ROBERTS JA. Applying antimicrobial pharmacokinetic principles for complex patients: critically ill adult patients receiving extracorporeal membrane oxygenation and renal replacement therapy[J]. Current Infectious Disease Reports, 2021,23(9):13.
- [9] WALLENBURG E, BRUGGENMANN RJM, ROBERTS JA, et al. A meta - analysis of protein binding of flucloxacillin in healthy volunteers and hospitalized patients [J]. Clinical Microbiology and Infection, 2022,28(3):446.
- [10] TU Q, COTTA M, RAMAN S, et al. Individualized precision dosing approaches to optimize antimicrobial therapy in pediatric populations[J]. Expert Review of Clinical Pharmacology, 2021, 14(11):1383-1399.
- [11] NAVARRETE - ROUCO ME, LUQUE S, SORLI L, et al. Therapeutic drug monitoring and prolonged infusions ceftolozane / tazobactam for MDR / XDR pseudomonas aeruginosa infections:an observational study[J]. European Journal of Drug Metabolism and Pharmacokinetics, 2022,47(4):561-566.
- [12] VAN VOOREN S, DE WAELE JJ, BOELENS J, et al. Development and validation of a liquid chromatography high - resolution mass spectrometry Orbitrap method for the sensitive quantification of amoxicillin, piperacillin, tazobactam and meropenem in human faeces [J]. Analytica Chimica Acta, 2021,1177:338760.
- [13] VAN VOOREN S, VERSTRAETE AG. A sensitive and high - throughput quantitative liquid chromatography high - resolution mass spectrometry method for therapeutic drug monitoring of 10 β -lactam antibiotics, linezolid and two β -lactamase inhibitors in human plasma[J]. Biomedical Chromatography, 2021,35(7):e5092.
- [14] ROBERTS JA, PAUL SK, AKOVA M, et al. DALI: defining antibiotic levels in intensive care unit patients: are current beta - lactam antibiotic doses sufficient for critically ill patients?[J]. Clinical Infectious Diseases, 2014,58(8):1072-1083.
- [15] MCKINNON PS, PALADINO JA, SCHENTAG JJ. Evaluation of area under the inhibitory curve (AUC) and time above the minimum inhibitory concentration (T > MIC) as predictors of outcome for cefepime and ceftazidime in serious bacterial infections[J]. Int J Antimicrob Agents, 2008,31(4):345-351.
- [16] 瞿水清,蔡玉瑾,崔慧林,等. 靶向药物研究文献数据的信息可视化分析[J]. 中国医院药学杂志,2019,39(9):883-887.
- [17] REEVES D, LOVERING A, THOMSON A. Therapeutic drug monitoring in the past 40 years of the Journal of Antimicrobial