

中图分类号: R978.1; R969.1 文献标志码: A 文章编号: 1006-4931(2026)07-0001-08
doi:10.3969/j.issn.1006-4931.2026.07.001



万古霉素在不同人群中的药代动力学特征及个体化治疗研究进展*

陈井霞^{1,2}, 丁楠², 杨云云², 王卓^{1,2△}

(1. 沈阳药科大学临床药学院, 辽宁 沈阳 110016; 2. 中国人民解放军海军军医大学第一附属医院, 上海 200433)

摘要:目的 为临床制订万古霉素个体化给药方案提供循证依据。方法 系统分析近年来发表的万古霉素群体药代动力学研究及相关指南, 总结其在健康成人、一般住院患者、肥胖患者、老年患者、儿童患者、器官移植受者、烧伤患者、血液肿瘤患者、中性粒细胞减少症患者、危重症患者等人群中的药代动力学特征和个体化治疗研究进展。结果 体质量、肾功能、年龄及特定疾病状态是影响万古霉素体内药代动力学的关键协变量。最新的治疗药物监测指南推荐, 以24 h血药浓度-时间曲线下面积/最低抑菌浓度(AUC_{0-24h}/MIC)作为主要疗效预测指标替代传统的谷浓度监测指标。群体药代动力学模型结合贝叶斯反馈法能更精准地预估个体药代动力学参数, 从而优化给药方案。结论 万古霉素在不同人群中的药代动力学特征存在显著差异。基于治疗药物监测, 应用群体药代动力学模型指导的个体化给药策略, 有助于实现精准给药并改善患者的治疗结局。

关键词: 万古霉素; 群体药代动力学; 不同人群; 个体化给药方案; 24 h血药浓度-时间曲线下面积; 最低抑菌浓度; 治疗药物监测

Research Progress of Pharmacokinetic Characteristics and Individualized Therapy of Vancomycin in Different Populations

CHEN Jingxia^{1,2}, DING Nan², YANG Yunyun², WANG Zhuo^{1,2△}

(1. School of Clinical Pharmacy, Shenyang Pharmaceutical University, Shenyang, Liaoning 110016, China; 2. The First Affiliated Hospital of Naval Medical University of the PLA, Shanghai 200433, China)

Abstract: Objective To provide an evidence-based support for the development of individualized dosing regimens of vancomycin in clinical practice. **Methods** The recently published population pharmacokinetic studies and related guidelines on vancomycin were systematically analyzed. The research progress on pharmacokinetic characteristics and individualized therapy of vancomycin in different populations such as healthy adults, general inpatients, obese patients, elderly patients, pediatric patients, organ transplant recipients, burn patients, hematological tumor patients, neutropenia patients, and critically ill patients. **Results** Body mass, renal function, age, and specific disease status are key covariates affecting the pharmacokinetics of vancomycin *in vivo*. The latest therapeutic drug monitoring guideline recommends using the ratio of the 24-hour area under curve to the minimum inhibitory concentration (AUC_{0-24h}/MIC) as the primary efficacy predictor instead of the traditional practice of trough concentration monitoring. Population pharmacokinetic models combined with Bayesian feedback can more accurately estimate individual pharmacokinetic parameters, thereby optimizing dosing regimens. **Conclusion** The pharmacokinetic characteristics of vancomycin vary significantly among different populations. Based on therapeutic drug monitoring, individualized dosing strategies guided by population pharmacokinetic models contribute to precise drug therapy and can improve patients' treatment outcomes.

Key words: vancomycin; population pharmacokinetics; different populations; individualized dosing regimen; AUC_{0-24h} ; MIC; therapeutic drug monitoring

万古霉素作为糖肽类抗生素的代表,自1958年被美国食品和药物管理局(FDA)批准以来,一直是治疗革兰阳性菌尤其是耐甲氧西林金黄色葡萄球菌(MRSA)的关键药物,但该药物具有治疗窗窄、个体间药代动力学(PK)变异大、潜在肾毒性等特点,其临床应用面临较多挑战。万古霉素的治疗药物监测(TDM)已被证实能维持疗效和降低肾毒性方面有效。2020年,美国卫生系

统药师协会(ASHP)联合美国感染病学会(IDSA)等机构首次提出采用24 h血药浓度-时间曲线下面积/最低抑菌浓度(AUC_{0-24h}/MIC)作为疗效预测指标,推荐目标范围为400~600(假设 $MIC=1\text{ mg/L}$)^[1];《中国万古霉素治疗药物监测指南(2020更新版)》在保留谷浓度这一指标的基础上,建议 AUC_{0-24h}/MIC 监测的目标为400~650(以下称为目标 AUC_{0-24h}/MIC)^[2]。临床实践

*基金项目:国家自然科学基金“青年科学基金”项目[82300017];国家卫生健康委员会医院管理研究所医院药学高质量发展研究课题[NIHAYSZX2546];上海申康医院发展中心诊疗技术推广及优化管理项目[SHDC22025227];上海市医院协会抗菌药物科学化标杆管理项目[2023LCYS001_S04]。

第一作者:陈井霞,女,大学本科,主管药师,研究方向为临床药学与药事管理学,(电子信箱)chenjingxia_2012@163.com。

△通信作者:王卓,男,博士,主任药师,研究方向为临床药学与药事管理学,(电子信箱)wangzhuo088@163.com。

中,万古霉素的PK在不同人群中有显著差异。健康成年人的PK参数相对更稳定,但在肥胖、器官功能不全或特殊疾病状态如血液肿瘤、器官移植、烧伤、老年、危重症,以及极低出生体质量(VLBW,出生体质量 $< 1\ 500\text{ g}$)患儿中,分布容积(Vd)和清除率(CI)可能发生显著变化,直接影响药物的暴露水平和治疗结局^[3-5]。群体PK(PPK)方法通过量化固定效应和随机效应来识别关键协变量,为个体化给药提供理论依据和实践工具^[6]。在此,系统分析了近年来发表的万古霉素PPK研究,深入探讨其在不同人群中PK特征的差异,为优化临床个体化给药方案提供循证参考。现报道如下。

1 不同人群万古霉素PK特征与主要影响因素

1.1 健康成人与一般住院患者

健康成人的PK参数是评估特殊人群差异的基础。ALJUTAYLI等^[3]对万古霉素在成人中的PPK研究进行系统综述发现,万古霉素多符合一室或二室模型,CI的估计值变异范围极大(0.33~8.75 L/h),Vd为7.12~501.8 L,表现出建模方法与人群的高度异质性。韩国对健康志愿者的研究进一步证实了体质量和年龄是万古霉素CI的主要影响因素^[7]。

相较于健康成人,PK在一般住院患者(非危重症)中的个体间变异较突出,主要是由于人群的高度异质性,包括年龄分布广泛、多种并发症及显著的肾功能状态差异。肾功能是影响万古霉素住院患者PK的关键因素,其中肌酐清除率(CrCl)与万古霉素CI间呈强正相关,这种强相关性在不同研究中表现一致,使CrCl几乎成为所有万古霉素PPK模型中的核心协变量。但基于肌酐[如血肌酐(SCr)]的肾功能指标预测万古霉素CI时存在显著正偏倚[最大允许误差(MPE) = 27.617 mL/min, 95%CI(8.675 mL/min, 46.560 mL/min)],可能系统性高估万古霉素CI,尤其在老年或低肌肉量患者中更显著。但基于胱抑素C的估算肾小球滤过率(eGFR)偏倚较小[MPE = 4.378 mL/min, 95%CI(-29.425 mL/min, 38.181 mL/min)],预测精度更高^[8],提示胱抑素C在特定人群中可能是更理想的肾功能评估指标。

体质量对PK参数的影响多采用异速生长缩放模型描述,其中CI与多数患者体质量的0.75次方成正比,Vd与体质量呈线性关系,但在极度肥胖[如体质量指数(BMI) $\geq 40\text{ kg/m}^2$]、恶病质(如体质量低于理想体质量80%)等特殊病理生理状态下,CrCl易受体质量相关的肌肉量变化干扰,建议结合基于胱抑素C的eGFR进一步优化PK参数,以更好地预测万古霉素CI^[8]。

1.2 肥胖患者

肥胖显著改变了万古霉素的分布和清除。SMITH等^[9]的前瞻性研究纳入了20名病态肥胖患者和8名健康

正常体质量志愿者,结果显示,肥胖人群的CI增加了39%,Vd增加了56%。临床实践中多用理想体质量或校正体质量计算剂量,以避免“过量”给药。但该研究明确提出在肾功能正常的肥胖患者中,应用总体质量计算剂量,推荐的给药剂量为35 mg/(kg·d),最大日剂量不超过5 500 mg;若分为2次给药,则目标谷浓度范围为5.7~14.6 mg/L,明显低于传统的推荐剂量范围(10~20 mg/L)。

肥胖合并脓毒症患者的PK较复杂。MASICH等^[10]的研究发现,与单纯肥胖患者不同,这类患者可用一室模型拟合,CrCl是万古霉素CI的唯一显著预测因子。POLÁŠKOVÁ等^[11]的最新研究表明,在肥胖人群中,基于SCr的eGFR比基于胱抑素C的eGFR能更好地预测万古霉素CI,尽管后者理论上受肌肉体积的影响较小。表明胱抑素C的产生和代谢可能在肥胖状态下发生改变,其适用性有待进一步验证。

1.3 老年患者

老年患者尤其是超高龄患者(> 80 岁),由于多器官功能下降,PK发生了显著变化。BOURGIGNON等^[12]报道,由于肾功能的生理性衰退,超高龄患者的万古霉素CI平均值为0.034 L/(kg·h),约为青壮年的60%。即使SCr在正常范围内,老年患者肌肉量减少也会导致SCr生成减少,实际CrCl中位值仅46.94 mL/min,无法单纯通过SCr判断肾功能。超高龄患者的万古霉素半衰期($t_{1/2}$)延长至(12.3 \pm 3.6)h,超过年轻成年人的2倍,在临床治疗中需通过延长给药间隔来避免药物蓄积。

MA等^[13]应用机器学习分析发现,43.14%的老年患者合并脓毒症,其高动力循环状态可增加心排血量和肾血流量,促进万古霉素的清除。但对于合并心力衰竭的患者,由于体液潴留导致Vd增加12%~18%,同时肾灌注不足,CrCl下降18%~22%。因此,老年患者需综合评估心、肾功能及感染状况,制订个体化给药方案。

朱敏等^[14]建立了中国老年(≥ 60 岁)感染患者的万古霉素PPK模型,结果Vd和CI的群体典型值分别为33.44 L和2.16 L/h,证实CrCl是万古霉素CI的显著影响因素($P < 0.01$),提示中国老年患者的CI可能低于部分国外文献报道值,强调了基于中国人群模型进行给药的必要性。

1.4 儿童患者

不同年龄段儿童的万古霉素PK具有较大的变异性,从而导致感染部位药物暴露量的差异,目前仍缺乏儿童使用万古霉素的评价指标^[15]。临床实践中,由于计算AUC难度较大,大部分医疗机构仍将谷浓度作为AUC的替代指标,但在确定目标谷浓度方面存在较多争议。

VLBW患儿是应用万古霉素挑战较大的群体之一。ALSULTAN等^[16]的多中心研究纳入了236例VLBW,为规模较大的VLBW万古霉素PK研究。结果显示,VLBW患儿由于群体异质性[包括胎龄(22~42周)、出生后日龄(1~30d)差异,以及围产期并发症(如先天性心脏病、感染)]的影响,其万古霉素PK参数存在显著个体差异。经后年龄(PMA, PMA = 胎龄 + 出生后年龄)是VLBW万古霉素PK的关键协变量,比单纯胎龄或日龄更能反映肾功能的成熟度。研究发现,典型患儿(体质量0.93 kg, PMA 26周, SCr 0.6 mg/dL)的Cl为0.09 L/h, Vd为0.81 L。万古霉素Cl与PMA呈S形曲线关系,当PMA达26.3周时,Cl可达成熟值的50%,此阶段后Cl快速上升。故VLBW患儿的万古霉素给药方案需根据PMA和SCr水平进行精细化调整。在临床治疗中,VLBW的TDM还面临采血困难和贫血风险。这些患儿的总血容量极少,频繁采血会导致贫血风险升高,即使采用体质量校正剂量,血药浓度差异仍可达数倍。故建议临床在第3~4剂前首次监测谷浓度,避免过早采样而误导解读。蒙特卡洛(Monte Carlo)模拟显示,只有对PMA和SCr进行分层给药,80%~90%的患儿才可达AUC_{0-24h}为400~800 mg·h/mL;如需进一步提升达标率,需与PPK模型和TDM反馈相结合。儿童患者万古霉素的PK表现出明显的年龄依赖性特征,反映了器官功能从新生儿到青少年的逐渐成熟过程。详见表1。

CHEN等^[17]针对中国儿童患者的大规模研究表明,新生儿期的肾功能发育是影响万古霉素PK的关键因素,万古霉素的Cl随年龄增长而逐渐增加,足月新生儿出生时的肾小球滤过率(GFR)仅为成人的20%~30%,在出生后第1年内快速增加,1~2岁达到成人水平。这种发育过程导致万古霉素Cl从新生儿期的0.028 L/(kg·h)逐渐增加至幼儿期的0.068 L/(kg·h)。2~12岁儿童的体质量校正Cl实际上高于成人,达到0.072 L/(kg·h),反映了其高代谢率和肾血流量优势。

肾功能亢进(ARC)是指eGFR > 130 mL/(min·1.73 m²),其在重症患儿中的发生率为30%~65%,特别是在脓毒症、创伤和大手术后的患儿中更常见。HE等^[18]提出,1个月至12岁的ARC患儿需增加剂量至75 mg/(kg·d),12~18岁的青少年需70 mg/(kg·d),才能使90%以上的患者AUC_{0-24h}/MIC的范围达到400~700。JARUGULA等^[19]针对年龄≤180d的婴儿开展了大样本研究,结果显示,SCr与万古霉素Cl的关系在不同年龄段表现出显著差异。新生儿早期(<7d),SCr主要反映母体水平,随着日龄增加,这种相关性逐渐增强。故新生儿和婴儿的万古霉素给药需综合考虑年龄、当前体质量、SCr等多种因素。

1.5 特殊病理状态下患者

1.5.1 器官移植受者

器官移植受者因免疫抑制、器官功能变化及药物相互作用,不同移植类型的万古霉素PK呈高度变异。MA等^[20]的研究结果表明,移植术后早期,由于移植肾功能尚未完全恢复,围术期的液体管理和血流动力学变化,Cl和Vd波动明显,但随着肾功能的恢复而趋于稳定。模型分析证实,体质量和eGFR是主要协变量,免疫抑制剂并不显著影响PK,无须因免疫抑制治疗而调整剂量。

肝移植患儿更具挑战性。MORALES JUNIOR等^[21]的前瞻性队列研究纳入了16例肝移植患儿,结果其万古霉素Cl, t_{1/2}, Vd分别为2.1(1.3~2.8)mL/(kg·min)、3.3(2.7~4.4)h、0.7(0.5~0.9)L/kg,只有37%的患儿可通过标准的初始剂量达到目标AUC。肝移植后腹水、低蛋白血症、肝肾综合征等因素进一步增加了变异性。

体外膜肺氧合(ECMO)在肺移植围术期的应用日益广泛,但其对万古霉素PK的影响尚存在争议。LIU等^[22]探讨了ECMO对肺移植患者的影响,结果表明,ECMO回路理论上可能改变药物分布,但ECMO支持并未显著影响万古霉素的血药浓度。建议针对MIC ≤ 0.5 μg/mL

表1 儿童万古霉素药代动力学参数分布特征与剂量建议

Tab. 1 Vancomycin Pharmacokinetic parameters and dosing recommendations of vancomycin in pediatric populations

年龄段	Cl[L/(kg·h)]	Vd(L/kg)	肾功能特点	标准剂量[mg/(kg·d)]	ARC剂量[mg/(kg·d)]	参考文献
新生儿(<28d)	0.028 ± 0.012	0.55 ± 0.15	GFR为成年人的20%~30%	20~30	-	[17]
婴儿(1~12月)	0.048 ± 0.018	0.48 ± 0.12	快速成熟期	40~45	-	[17]
幼儿(1~2岁)	0.068 ± 0.022	0.42 ± 0.10	接近成年人水平	45~60	70	[17-18]
儿童(2~12岁)	0.072 ± 0.025	0.38 ± 0.09	相对高清除率	60	75	[17-18]
青少年(12~18岁)	0.065 ± 0.020	0.35 ± 0.08	接近成年人	45~60	70	[17-18]

注: - 为无相关推荐。ARC为肾功能亢进,Cl为清除率,Vd为分布容积,GFR为肾小球滤过率。

Note: - refers to no relevant recommendations. ARC refers to the augmented renal clearance, Cl refers to the clearance rate, Vd refers to the volume of distribution, and GFR refers to the glomerular filtration rate.

的MRSA感染患者,推荐万古霉素剂量为每8 h 400 mg;对于 $MIC \leq 1.0 \mu\text{g}/\text{mL}$ 的MRSA感染患者,推荐剂量为每8 h 600 mg,无须因ECMO支持额外调整剂量。

1.5.2 烧伤患者

烧伤患者万古霉素的PK受创伤后复杂病理生理的影响显著,且成人与儿童群体的PK特征有明显差异。ELDER等^[23]的回顾性研究表明,烧伤后的高代谢状态使基础代谢率升高至正常代谢状态的1.5~2.0倍,心排血量相应增加,肾血流量和GFR也升高,导致万古霉素Cl持续升高。该类人群需远高于常规的给药剂量才能达到有效血药浓度。COTA等^[24]通过Monte Carlo模拟推荐成人严重烧伤患者起始剂量为20 mg/kg,每8 h 1次,每日剂量为60 mg/kg,90%以上的患者可达到目标 $AUC_{0-24\text{h}}/MIC$,且肾毒性风险低于30%。

由于血管通透性增加,液体复苏,儿童烧伤患者Vd增大,且高代谢导致肾清除能力增强。SHERWIN等^[25]建议严重烧伤患儿初始剂量为60~80 mg/(kg·d),每日给药3~4次,80%以上患儿都达到目标 $AUC_{0-24\text{h}}/MIC$ 。同时发现烧伤面积在多变量分析中并不是一个独立的预测因子,其影响可能仍通过肾功能和年龄间接反映。

1.5.3 血液肿瘤患者

血液肿瘤患者普遍表现为万古霉素Cl增强,其机制涉及多方面。血液肿瘤患者常接受大量静脉输液支持治疗,导致血容量和肾血流量增加,引发肾高滤过;肿瘤相关的全身炎性状态可能改变肾灌注和药物排泄;化学治疗(简称化疗)药物可能对肾小管功能产生影响,改变万古霉素的肾脏清除过程。HE等^[26]的系统综述证实,多数患者不能在标准剂量下实现有效暴露。

1.5.4 中性粒细胞减少症患者

中性粒细胞减少本身可能通过尚未完全阐明的机制影响药物清除,可能与免疫系统功能改变导致的代谢状态变化有关。BURY等^[27]首次量化了中性粒细胞减少对万古霉素PK的独立影响,发现Cl提高了27.7%,但Vd无明显变化。故建议维持原负荷剂量,仅增加维持剂量。GÓMEZ^[28]专门评估了化疗相关发热性中性粒细胞减少症患者的PK,通过Monte Carlo模拟发现,对于 $MIC = 1 \mu\text{g}/\text{mL}$ 的病原菌,常规剂量(1 g,每12 h 1次)下仅54.3%的患者达到目标 $AUC_{0-24\text{h}}/MIC$;剂量提升至每日2.5 g,可使GFR达到80~122 mL/min的患者的达标率提升至90%以上。但盲目增加剂量可能会带来肾毒性风险。故仍需结合TDM和eGFR进行个体化调整。

林良沫等^[29]建立了血液病伴中性粒细胞缺乏患者的万古霉素PPK模型,其Cl典型值高达6.84 L/h,显著

高于普通成人及老年人群。但该模型最终仅保留体质量和CrCl作为协变量,推测中性粒细胞缺乏状态通过引发ARC间接导致Cl升高。该研究为该类特殊人群的剂量优化提供了直接证据。

1.5.5 危重症患者

危重症患者由于复杂的病理生理状态(如血流动力学紊乱、多器官功能障碍、液体复苏等),万古霉素PK表现出极高的个体变异,需结合疾病亚型个体化调整方案。LIN等^[30]研究发现,危重症患者的Cl范围为1.2~15 L/h,Vd范围为20~150 L,这种巨大的变异性反映了危重症患者病理、生理状态的复杂性,包括血流动力学不稳定、毛细血管渗漏、多器官功能障碍、大量液体复苏等因素的综合影响。

KOVACEVIC等^[31]指出,脓毒症患者的万古霉素PK随病程变化而变化。早期的炎性介质释放导致血管扩张和毛细血管渗漏,Vd可增加50%~100%,随着病情进展,如发生急性肾功能损伤,Cl会急剧下降。建议采用负荷剂量为25~30 mg/kg,快速达到目标 $AUC_{0-24\text{h}}/MIC$,维持剂量再根据CrCl调整。

同时接受连续肾脏替代治疗(CRRT)的危重症患者更复杂。YU等^[32]强调,约40%的CRRT患者仍保留残余肾功能,其对万古霉素的总清除率可达20%~40%。CRRT患者的清除受透析液流量、超滤速率和滤器类型影响,对于透析液流速为2 L/h的连续性静脉-静脉血液滤过(CVVH)模式,无残余肾功能患者推荐7.5~10.0 mg/(kg·12 h),有肾功能残余者需予10~15 mg/(kg·12 h)。谢桥^[33]的研究发现,即使临床医师有意识地减少CRRT患者的万古霉素剂量,CRRT组患者的血药浓度>40 mg/L的比例(32.35%)仍显著高于非CRRT组(11.76%),表明CRRT患者的万古霉素给药方案优化仍是一大难点。

危重症患者应优先考虑AUC导向的TDM策略,结合PPK模型或贝叶斯反馈法,每3~5 d复查1次,尤其是脓毒症进展或CRRT参数改变时应及时调整方案。在临床实践中,对于需使用万古霉素的重症感染患者,选择连续静脉注射方案更易达到有效浓度,且独立影响因素更少,仅为首日体质量剂量及CrCl。可考虑通过给予肾功能支持和调整首日给药剂量来达到优化万古霉素个体化给药方案的目的^[34]。王宁等^[35]的研究证实,基于精准化个体给药的用药辅助软件,如VC和JPKD SmartDose的优化给药方案能显著提高重症感染患者的谷浓度达标率,且不增加肾毒性风险,为危重症患者的精准用药提供了可行路径。

1.6 小结

综上所述,万古霉素在不同人群中的PK特征、主

要影响因素均显著不同。详见表2和图1。

表2 不同人群万古霉素药代动力学特征与影响因素

Tab. 2 Pharmacokinetic characteristics of vancomycin and their influencing factors in different populations

不同人群	半衰期(h)	主要影响因素	临床意义
健康成人(基线)	5~6		参考标准
肥胖患者	10~12	总体质量、肾血流增加	按总体质量给药,设上限
老年患者	12~15	肾功能衰退	减量20%~30%
极低出生体质量(VLBW)患儿	3~18	经后年龄(PMA)、体质量、血肌酐(SCr)	个体化程度最高
器官移植受者	肾移植患者 7~9 肝移植患儿 3~4	移植肾功能 年龄、肝肾综合征	动态调整 仅37%达标率
烧伤[>30%总体表面积(TBSA)]患者	3~4	高代谢、蛋白丢失	剂量需求翻倍
血液肿瘤患者	4~5	炎症、输液、化学治疗	需要更高剂量
中性粒细胞减少症患者	4~5	免疫状态改变	剂量增加25%~30%
危重症患者	脓毒症患者 变化大 连续性肾脏替代治疗(CRRT)患者 8~12	病程阶段 CRRT设置、残余肾功能	负荷剂量关键 个体化监测

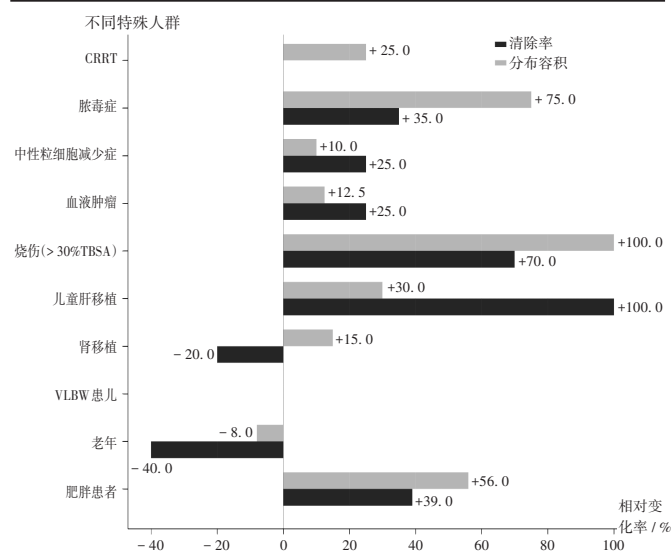


图1 不同特殊人群万古霉素药代动力学特征

Fig. 1 Pharmacokinetic characteristics of vancomycin in different special populations

2 基于 PPK 的个体化给药方案临床决策路径

2.1 PPK 模型的演进与挑战

万古霉素 PPK 模型已从简单的经验模型发展为整合多协变量的机制模型。早期模型通常基于小样本研究,仅包含有限的协变量,随着研究的深入和样本量的扩大,现在的 PPK 模型已能整合多种协变量(如年龄、体质量、肾功能、疾病状态等),以更准确地表征变异性。GANDIA 等^[36]的研究结果显示,即使是临床特征相似的人群,不同的 PPK 模型也可能导致药物效应学预测的显著差异。这些研究都强调了模型只有经过充分验证才能用于临床,凸显了模型外部验证的重要性。

目前,国内临床可及的万古霉素个体化给药决策

支持系统(如 JPKD, PharmVan, SmartDose 等)的内置 PPK 模型多数基于国外人群开发。石晓萍等^[37]验证了 JPKD 软件在肝移植受者中具有良好的预测性能,预测谷浓度和实际谷浓度间的权重偏差(WRES) ≤ 30% 的患者占 81.8%。李学川等^[38]评价了 3 种个体化给药辅助决策系统(PharmVan, SmartDose, G 系统)对中国烧伤患者的预测能力,结果均不理想,其中当患者 CrCl > 106.07 mL/min 时,PharmVan 系统预测不准确的风险显著增加。因此,推动建立和验证基于中国人群的 PPK 模型,并开发本土化的给药决策工具,是解决临床痛点的关键。

2.2 从谷浓度到 AUC 导向的转变

传统的谷浓度监测虽简单,但不能完全反映药物的暴露情况,尤其是 Vd 变化较大的患者误差更显著。2020 年国内外的相关指南均推荐 AUC_{0-24h} / MIC 作为疗效预测指标^[1-2]。采用 AUC_{0-24h} 监测,可降低急性肾功能损伤的发生率。与谷浓度监测相比,使用 AUC_{0-24h} 监测产生的谷浓度较低,且达到 400~600 mg·h/L 目标范围的频率高于谷浓度监测^[39]。LODISE 等^[40]进一步阐明了 AUC 与肾毒性的关系,发现即使 AUC_{0-24h} 在 400~600 mg·h/L 范围内,肾毒性风险仍随着 AUC 的增加而增加,强调精确控制暴露的必要性。LIU 等^[41]基于两室模型开发了 Excel 计算器,通过输入采样时间和浓度后直接输出 AUC 和推荐剂量,大幅提高了临床的可操作性,为缺乏专业贝叶斯软件的单位提供了可行的 AUC 估算方法(方法 1 和方法 2)。详见表 3。

2.3 采样策略与个体化决策支持系统

USTER 等^[42]的模拟研究证实,早期双样本(输注后 2, 5 h)可将 AUC 的估算误差控制在 10% 以内。单样本策略只适用于采血受限的儿童,危重症患者因 PK 参数波动大,建议治疗初期每日双样本监测,病情稳定后可延长至每 2~3 d 监测。

基于 PPK 的决策支持系统正成为精准给药的核心工具,日本指南推荐的模型引导的精准给药(MIPD)框架^[43]通过贝叶斯反馈法整合患者的 AUC 数据,实时优化剂量;香港团队开发的新生儿专用系统^[44]使 AUC 达标率从 50% 提升至 75% 以上。2 种类型的系统都强调早期监测和动态校正,特别适用于 Vd 波动较大的群体。KIM 等^[45]的研究结果表明,深度学习模型预测万古霉素血药浓度的误差比传统 PPK 模型低 23.5%,具有捕捉非线性关系和相互作用的能力。但其“黑盒”特性限制了模型的临床解释与信任度。未来的研究将致力于开发可解释的人工智能(AI)模型,如结合沙普利加法解释(SHAP)等解释性框架,在保持预测准确性的同时,为临床医师提供清晰的决策依据,从而实现精准预

表3 万古霉素不同AUC估算方法的准确性与临床应用比较

Tab. 3 Comparison of accuracy and clinical application of different estimation methods for the AUC of vancomycin

估算方法	所需采样点	模型类型	预测误差(%)	临床可行性	软件需求	推荐应用场景	参考文献
贝叶斯反馈法	峰(1~2 h)+谷	两室	8~10	高	专业软件	所有需精准监测的患者	[1]
两室模型创新法(方法1)*	4点采样	两室	-0.10~-2.09	中	Excel计算器	科研场景、需极高精度	[41]
两室模型创新法(方法2)*	3点采样	两室	-1.30~-3.59	高	Excel计算器	临床常规监测	[41]
传统一阶方程法	峰+谷	一室	-30.75~-55.53	高	简单计算器	资源有限机构	[1]
梯形法则	≥5点	非房室	<5	低	无	药代动力学研究	[1]
仅谷浓度估算	给药前	一室	25~30	很高	无	肾功能稳定、非严重感染	[1]

注:预测误差以“偏差”表示,负值为低估,正值为高估。*表示采样时间基于12 h给药间隔,采用原始采样时间点;若基于24 h给药间隔,需调整为给药后1.5,2.5,12.0,23.0 h(方法1)和1.0,12.0,23.0 h(方法2)。

Note: The prediction error is expressed as "Bias", with negative values indicating underestimation and positive values indicating overestimation. * indicates that if the sampling time is based on a 12 - hour dosing interval, the original sampling time points are used, if it based on a 24 - hour dosing interval, it needs to be adjusted to 1.5, 2.5, 12.0, and 23.0 h after dosing (Method 1) and 1.0, 12.0, and 23.0 h after dosing (Method 2).

测与透明决策的兼顾。未来,基于贝叶斯反馈法的TDM将广泛应用于临床实践,以实现患者的PK/药效动力学(PD)目标,提高精准医疗水平。

3 建议

万古霉素在不同人群中的显著PK差异性表明个体化、精准治疗的必要性和复杂性。近年来,国内外学者在万古霉素PPK领域开展了多项研究,覆盖重症感染、老年、肝移植、烧伤、中性粒细胞缺乏等特殊人群。本研究结果显示,虽然体质量、肾功能、年龄、疾病状态是影响万古霉素PK的关键因素,但其作用机制和相对重要性在不同组别有显著差异;肥胖患者的Cl和Vd分别增加39%和56%;中性粒细胞的减少可使Cl增加25%;VLBW患儿的变异系数(CV)高达47%,需经过PMA和SCr进行精细调整;超高龄老年(>80岁)患者的Cl仅为青壮年的60%;危重症患者参数变化最高可达30倍,需灵活监测。同时发现中国老年患者及肝移植受者的万古霉素Cl可能普遍低于西方人群,而中性粒细胞缺乏和烧伤患者则同样面临因ARC或高代谢状态导致的Cl增加。因此,临床治疗过程中需结合多种因素选择合适的给药剂量,特殊机体状态下的患者在达到治疗目的的同时需避免药品不良反应(ADR)的发生。

目前,万古霉素TDM正经历从谷浓度向AUC导向的根本性转变,PPK模型结合贝叶斯反馈法为其实施提供了核心技术。但AUC监测在模型选择、采样时机和软件依赖方面仍存在挑战,需要专业的软件支持和临床药师的深入参与。建议临床使用万古霉素抗感染治疗时,应充分了解患者的PK特点、具体发病部位及疾病状态,熟练掌握PPK模型的应用方法,建立基于AUC的TDM策略,协助临床医师根据患者的实际情况及万古霉素的PK/PD制订个体化的精准治疗方案,科学、合理地使用抗菌药物,以达到最佳治疗效果,减少细菌耐

药性及ADR的发生情况,为万古霉素的临床应用提供可靠的循证依据。详见图2。另外,中国人群在肾功能、体质量分布、合并用药等方面存在特殊性,直接套用国外模型或剂量可能导致暴露不足或过量,建议在临床实践中优先参考中国人群的研究数据。未来需开展更多针对中国人群的多中心、前瞻性研究,以建立和验证本土化的PPK模型;同时,推动TDM与医院信息系统的深度融合,开发实用性强的个体化给药决策支持系统,以实现万古霉素的精准治疗。

参考文献

- [1] RYBAK MJ, LE J, LODISE TP, 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.
- [2] 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.
- [3] ALJUTAYLI A, MARSOT A, NEKKA F. An update on population pharmacokinetic analyses of vancomycin, part I: in adults[J]. Clin Pharmacokinetics, 2020, 59(6): 671 - 698.
- [4] ALJUTAYLI A, EL - HAFFAF I, MARSOT A, et al. An update on population pharmacokinetic analyses of vancomycin, part II: in pediatric patients [J]. Clin Pharmacokinetics, 2022, 61(1): 47 - 70.
- [5] CHUPHAN C, SUKARNJANASET W, PUTHANAKIT T, et al. Population pharmacokinetics and pharmacodynamics of vancomycin in pediatric patients with various degrees of renal function[J]. J Pediatr Pharmacol Ther, 2022, 27(5): 419 - 427.
- [6] DUONG A, SIMARD C, WANG T, et al. Vancomycin: An analy-

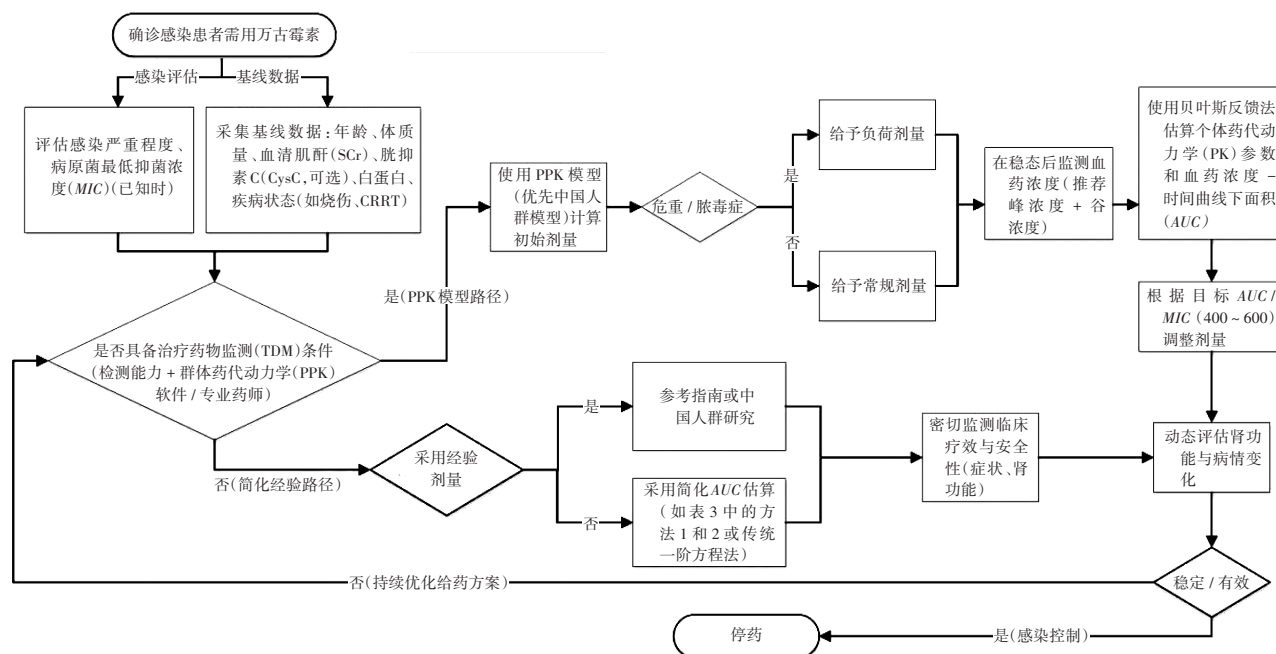


图2 万古霉素个体化给药方案临床决策路径

Fig. 2 Clinical decision - making pathway for individualized dosing regimen of vancomycin

sis and evaluation of eight population pharmacokinetic models for clinical application in general adult population [J]. *Pharmacotherapy*, 2024, 44(7): 571 - 584.

[7] KIM YK, KIM D, KANG G, et al. Pharmacokinetics of vancomycin in healthy Korean volunteers and Monte Carlo simulations to explore optimal dosage regimens in patients with normal renal function [J]. *Antibiotics (Basel)*, 2024, 13(10): 993.

[8] MOHD TAHIR NA, MOHD SAFFIAN S, ISLAHUDIN FH, et al. A meta - analysis on the performance of cystatin C - versus creatinine - based eGFR equations in predicting vancomycin clearance [J]. *J Korean Med Sci*, 2020, 35(37): e306.

[9] SMITH C, WASMANN RE, GOULOOZE SC, et al. Population pharmacokinetics of vancomycin in obesity: Finding the optimal dose for (morbidly) obese individuals [J]. *Br J Clin Pharmacol*, 2020, 86(2): 303 - 317.

[10] MASICH AM, KALARIA SN, GONZALES JP, et al. Vancomycin pharmacokinetics in obese patients with sepsis or septic shock [J]. *Pharmacotherapy*, 2020, 40(3): 211 - 220.

[11] POLÁŠKOVÁ L, MURÍŇOVÁ I, GREGOROVÁ J, et al. Vancomycin population pharmacokinetics and dosing proposal for the initial treatment in obese adult patients [J]. *Front Pharmacol*, 2024, 15: 1364681.

[12] BOURGUIGNON L, CAZAUBON Y, DEBEURME G, et al. Pharmacokinetics of vancomycin in elderly patients aged over 80 years [J]. *Antimicrob Agents Chemother*, 2016, 60(8): 4563 - 4568.

[13] MA P, MA H, LIU R, et al. Prediction of vancomycin plasma concentration in elderly patients based on multi - algorithm mining combined with population pharmacokinetics [J]. *Sci Rep*,

2024, 14(1): 27165.

[14] 朱敏, 张翠锋, 过泽爱, 等. 万古霉素在老年感染患者体内的群体药代动力学研究 [J]. *中国临床药理学与治疗学*, 2019, 24(2): 158 - 163.

[15] 果茵茵, 党翔吉, 何囡囡, 等. 万古霉素持续给药在儿童感染中的研究进展 [J]. *中国医院用药评价与分析*, 2025, 25(1): 125 - 128.

[16] ALSULTAN A, AL MUNJEM MF, ATIQ KM, et al. Population pharmacokinetics of vancomycin in very low birth weight neonates [J]. *Front Pediatr*, 2023, 11: 1093171.

[17] CHEN J, HUANG X, YU L, et al. Vancomycin population pharmacokinetics analysis in Chinese paediatric patients with varying degrees of renal function and ages: development of new practical dosing recommendations [J]. *J Antimicrob Chemother*, 2023, 78(8): 2037 - 2051.

[18] HE CY, YE PP, LIU B, et al. Population pharmacokinetics and dosing optimization of vancomycin in infants, children, and adolescents with augmented renal clearance [J]. *Antimicrob Agents Chemother*, 2021, 65(10): e0089721.

[19] JARUGULA P, AKCAN - ARIKAN A, MUNOZ - RIVAS F, et al. Optimizing vancomycin dosing and monitoring in neonates and infants using population pharmacokinetic modeling [J]. *Antimicrob Agents Chemother*, 2022, 66(4): e0189921.

[20] MA L, ZHANG Z, WANG X, et al. Population pharmacokinetics of vancomycin in kidney transplant recipients: model building and parameter optimization [J]. *Front Pharmacol*, 2020, 11: 563967.

[21] MORALES JUNIOR R, SANTOS RP, MCCracken CE, et al. Pharmacokinetics and therapeutic target attainment of

- vancomycin in pediatric post - liver transplant patients [J]. *Transpl Infect Dis*, 2023, 25(6): e14124.
- [22] LIU JH, CHO SH, PARK CM, et al. Influence of venovenous extracorporeal membrane oxygenation on pharmacokinetics of vancomycin in lung transplant recipients [J]. *J Clin Pharm Ther*, 2020, 45(5): 1115 - 1122.
- [23] ELDER K, HILL DM, HICKERSON WL. Characterization of variables for potential impact on vancomycin pharmacokinetics in thermal or inhalation injury [J]. *Burns*, 2019, 45(1): 100 - 107.
- [24] COTA JM, FAKHRIRAVARI A, ROWAN MP, et al. Intravenous antibiotic and antifungal agent pharmacokinetic - pharmacodynamic dosing in adults with severe burn injury [J]. *Clin Ther*, 2016, 38(9): 2016 - 2031.
- [25] SHERWIN CM, TRAN NK, SULLIVAN K, et al. Exploring the past to inform the future to optimize the pharmacokinetics of vancomycin in children with severe burn injuries [J]. *Ther Drug Monit*, 2023, 45(1): 56 - 62.
- [26] HE N, DONG F, LIU W, et al. A systematic review of vancomycin dosing in patients with hematologic malignancies or neutropenia [J]. *Infect Drug Resist*, 2020, 13: 1807 - 1821.
- [27] BURY D, TER HEINE R, VAN DE GARDE EMW, et al. The effect of neutropenia on the clinical pharmacokinetics of vancomycin in adults [J]. *Eur J Clin Pharmacol*, 2019, 75: 921 - 928.
- [28] PARRA GONZÁLEZ D, PÉREZ MESA JA, CUERVO MALDO NADD SI, et al. Pharmacokinetics of vancomycin among patients with chemotherapy - associated febrile neutropenia: which would be the best dosing to obtain appropriate exposure? [J]. *Antibiotics*, 2022, 11(11): 1523.
- [29] 林良沫, 符祥俊, 钟莉莉, 等. 中性粒细胞缺乏患者万古霉素群体药代动力学模型的建立 [J]. *中国临床药理学与治疗学*, 2021, 26(9): 1014 - 1022.
- [30] LIN Z, CHEN DY, ZHU YW, 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.
- [31] KOVACEVIC T, MILJKOVIC B, KOVACEVIC P, et al. Population pharmacokinetic model of vancomycin based on therapeutic drug monitoring data in critically ill septic patients [J]. *J Crit Care*, 2020, 55: 116 - 121.
- [32] YU ZW, LIU JQ, YU HT, et al. Population pharmacokinetics and individualized dosing of vancomycin for critically ill patients receiving continuous renal replacement therapy: the role of residual diuresis [J]. *Front Pharmacol*, 2023, 14: 1298397.
- [33] 谢 桥. 连续性肾脏替代疗法对重症患者万古霉素药代动力学影响的观察 [J]. *贵州医药*, 2025, 49(2): 210 - 212.
- [34] 刘云宁, 李小凤, 汤建华, 等. 重症感染患者万古霉素不同给药方式血药浓度影响因素分析 [J]. *中国药业*, 2023, 32(16): 100 - 103.
- [35] 王 宁, 陈晓琴, 黄 洁, 等. 基于群体药代动力学软件优化重症感染患者万古霉素给药方案分析 [J]. *中国药业*, 2020, 29(16): 47 - 50.
- [36] GANDIA P, CHAIBEN S, FABRE N, et al. Vancomycin population pharmacokinetic models: uncovering pharmacodynamic divergence amid clinicobiological resemblance [J]. *CPT Pharmacometrics Syst Pharmacol*, 2024, 14(1): 142 - 151.
- [37] 石晓萍, 方 洁, 王 婷, 等. 肝移植受者万古霉素治疗药物监测现状分析及群体药代动力学软件的临床验证 [J]. *中华移植杂志: 电子版*, 2021, 15(1): 15 - 19.
- [38] 李学川, 杨惠忠, 冯晓敏, 等. 万古霉素个体化给药辅助决策系统在烧伤患者中的应用 [J]. *中国药师*, 2022, 25(10): 1758 - 1762.
- [39] 范淑盼, 丁 楠, 陈美琪, 等. 万古霉素治疗药物监测的热点与进展 [J]. *海军军医大学学报*, 2024, 45(2): 135 - 144.
- [40] LODISE TP, SCHEETZ M, CARRENO JJ, et al. Associations between vancomycin exposure and acute kidney injury within the recommended area under the curve therapeutic exposure range among patients with methicillin - resistant *Staphylococcus aureus* infections [J]. *Open Forum Infect Dis*, 2022, 9(2): ofab651.
- [41] LIU QX, HUANG HP, XU BH, et al. Two innovative approaches to optimize vancomycin dosing using estimated AUC after first dose: validation using data generated from population PK model coupled with Monte - Carlo simulation and comparison with the first - order PK equation approach [J]. *Pharmaceutics*, 2022, 14(5): 1004.
- [42] USTER DW, WICHA SG. Optimized sampling to estimate vancomycin drug exposure: comparison of pharmacometric and equation - based approaches in a simulation - estimation study [J]. *Br J Clin Pharmacol*, 2021, 87(4): 1772 - 1783.
- [43] 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.
- [44] HUI KHM, LAM HS, CHOW CHT, et al. Using electronic health records for personalized dosing of intravenous vancomycin in critically ill neonates: model and web - based interface development study [J]. *JMIR Med Inform*, 2022, 10(1): e29458.
- [45] KIM D, CHOI HS, LEE D, et al. A deep learning - based approach for prediction of vancomycin treatment monitoring: retrospective study among patients with critical illness [J]. *JMIR Form Res*, 2024, 8: e45202.

(收稿日期: 2025 - 10 - 23; 修回日期: 2025 - 11 - 20)