·药物与临床·

Smart Dose 对万古霉素血药浓度的预测效能评价

李　燕, 陈礼治, 王学彬, 杨云云, 杨小琳, 王　卓（海军军医大学附属长海医院药学部, 上海 200433）

［摘要］ **目的**　评价个体化给药决策支持系统 Smart Dose 应用于中国人群治疗药物监测的临床效用。**方法**　使用 Smart Dose 系统预测患者万古霉素谷浓度, 分析谷浓度预测值与实测值之间的差异, 以评价该系统对于万古霉素血药浓度的预测效能。**结果**　Smart Dose 调整浓度预测值与实测值之间的差异, 平均百分比误差, 平均绝对百分比误差小于初始浓度预测值与实测值之间的差异。神经外科组患者初始浓度预测值与实测值的差异比非神经外科组患者小, 预测效能优于非神经外科组。高谷浓度组和低年龄组(<59 岁)的初始浓度预测值更接近于实测值。不同的 BMI 对于初始浓度的预测效能相仿。**结论**　Smart Dose 系统更适合于万古霉素调整浓度的预测。用于初始浓度预测时, 神经外科组、高谷浓度及低年龄组的预测值更准确。不同的 BMI 对于初始浓度预测效能相仿。

［关键词］ 万古霉素; 治疗药物监测; 个体化给药系统
［中图分类号］ R969　　［文献标志码］ A　　［文章编号］ 1006-0111(2021)02-0164-05
［DOI］ 10.12206/j.issn.1006-0111.202009010

Evaluation of Smart Dose's predictive effectiveness on vancomycin blood concentration

LI Yan, CHEN Lizhi, WANG Xuebin, YANG Yunyun, YANG Xiaolin, WANG Zhuo(Department of Pharmacy, Changhai Hospital Affiliated to Naval Medical University, Shanghai 200433, China)

［**Abstract**］ **Objective**　To evaluate clinical utility of the personalized drug delivery decision support system, Smart Dose, applied to the monitoring of therapeutic drugs in Chinese population. **Methods**　Use Smart Dose system to predict the trough concentration of vancomycin in patients, analyze the difference between the predicted value and the measured value of the trough concentration, and to evaluate the prediction performance of the system for vancomycin blood concentration. **Results**　Smart Dose adjusts the difference between the predicted value of concentration and the measured value, the average percentage error, and the average absolute percentage error is less than the difference between the predicted value of initial concentration and the measured value. The difference between the initial concentration prediction value and the measured value of the neurosurgery group was smaller than that of the non-neurosurgery group, and the prediction efficiency was better than that of the non-neurosurgery group. The predicted initial concentration of the high trough concentration group and the low-age group (<59 years old) are closer to the measured value. The predictive performance of different BMI for the initial concentration is similar. **Conclusion**　Smart Dose system is more suitable for predicting the adjusted concentration of vancomycin; When used for initial concentration prediction, the prediction values of neurosurgery group, high trough concentration, and low age group are more accurate. Different BMI has similar performance in predicting initial concentration.

［**Key words**］ vancomycin; therapeutic drug monitoring; software

万古霉素是治疗耐甲氧西林金黄色葡萄球菌(MRSA)感染的一线用药, 其治疗窗窄, 血药浓度与疗效、不良反应及耐药菌株的产生密切相关[1-3]。目前, 临床上借助治疗药物监测(TDM)来监测万古霉素稳态谷浓度, 以评估临床疗效及不良反应。然而, TDM 具有滞后性, 不能用于制订给药方案及预测目标浓度; 且在万古霉素给药后, 如未达治疗窗, 则需反复多次监测血药浓度, 方能找到合适的给药方案。因此, 一些医院引入万古霉素个体化给药系统, 用以辅助临床决策万古霉素给药方案, 目的是规避 TDM 的不足。

万古霉素个体化给药系统旨在利用群体药代动力学模型(PPK)模拟个体化给药, 国内外已开发的系统有 Vancomycin-calculator、TDMS2000、ClinCalc、GlobalRPh.com 及 JPKD[4-8] 等。然而, 因

［作者简介］ 李　燕, 硕士研究生, 主管药师, Email: liyan_2812@163.com
［通信作者］ 王　卓, 博士, 主任药师, 研究方向: 临床药学, Tel: (021)31162299, Email: wangzhuo088@163.com

建模数据集的人口学特征各有不同，PPK 模型对不同人群的模拟性能存在差异[9-10]。由于上述系统主要是以西方国家人群数据计算出的 PPK 参数模型，在应用于中国人群时，常出现明显误差[11]。

2017 年焦正教授团队研发了个体化给药系统 Smart Dose，该系统是基于中国人群的万古霉素 PPK 模型，使用贝叶斯算法，可设计及调整万古霉素的给药方案；适应人群包括使用万古霉素的普通成人以及特殊人群（新生儿、老年人、神经外科患者）等[12]。Smart Dose 功能包括制定万古霉素初始方案、万古霉素调整方案及自定义用药方案。本研究将对 Smart Dose 用于中国人群万古霉素稳态谷浓度的效能预测进行评价，探讨其在万古霉素个体化给药过程中的作用意义。

1　材料和方法

1.1　研究对象

纳入 2018 年 12 月至 2019 年 4 月海军军医大学（第二军医大学）长海医院接受万古霉素治疗的患者，进行常规 TDM 监测。收集资料包括：①患者基本信息及用药指征，如姓名、年龄、性别、身高、体重、入出院时间、血常规、血清肌酐值、病原微生物检查、药敏试验结果等；②万古霉素 TDM 监测方案，如万古霉素血药浓度（谷）、给药方案、给药时间、滴注时长、采血时间等。

纳入标准：①2018 年 12 月至 2019 年 4 月在长海医院住院期间使用万古霉素，且至少测定了 1 次万古霉素谷浓度的患者；②年龄≥18 岁；③万古霉素用药量满 4 个维持剂量；④准确记录给药时间及采血时间；⑤用药前后均进行了肾功能检查。

排除标准：①年龄<18 岁；②基本资料及肾功能检查结果缺失的患者；③万古霉素用药量不足 4 个维持剂量的患者；④给药时间及血药浓度监测采血时间未记录或不准确的患者；⑤行腹膜透析或者血液透析治疗的患者。

1.2　血药浓度监测方法

仪器：ARCHITECTi1000SR 全自动免疫分析仪、Abbott 离心机（美国雅培公司）。

试药：万古霉素（规格：0.5 g, Eli Lilly Japan KK, Seishin Laboratorie）；万古霉素（规格：0.5 g, 浙江医药有限公司新昌制药厂）；万古霉素校准品（0、5、10、25、50 和 100 μg/ml）；LiquichekTM TDM 质控品（批号：27740, 美国伯乐），包含 Level 1[7.34（6.29–8.40）μg/ml]、Level 2 [21.8（18.2–25.3）μg/ml] 和 Level 3 [38.8（32.3–45.2）μg/ml]。最低定量限为 2.5 μg/ml，允许误差为±24%。

血样采集：患者在万古霉素给药 4～5 个半衰期，血药浓度达到稳态后，于下一次给药前 30 min 采集外周静脉血，采用化学发光微粒子免疫分析法（CMIA）测得的万古霉素稳态谷浓度；如调整剂量，则按剂量调整给药 3～4 个半衰期后，下一次给药前 30 min 采血复查。

1.3　Smart Dose 系统预测效能评价

Smart Dose 万古霉素个体化给药系统是应用 R 语言中的 rjags 程序包调用 JAGS 软件，实现最大后验贝叶斯法（MAPB）估算；该系统根据患者基本资料（性别、年龄、体重及身高），肾功能检查（肌酐值）及给药方案（给药剂量、给药时间、滴注时间、采血时间）预测万古霉素谷浓度。

将预测浓度分为初始预测浓度和调整预测浓度，初始预测浓度是根据患者年龄、性别、体重和肌酐、给药方案等参数估算出的初始稳态谷浓度；调整预测浓度是将大于等于一个万古霉素谷浓度实测值代入系统后，测算出新的药动学参数，进而预测得出的后续稳态谷浓度，即调整预测浓度。依据上述方法得出并比较 Smart Dose 对初始预测浓度和调整预测浓度的预测效能。

Smart Dose 系统设置了不同人群模块，根据模块将患者来源分为神经外科患者和非神经外科患者两组，根据现有数据对预测结果进行对比分析，比较不同来源的患者的初始浓度预测效能。

将年龄中位数分为高年龄组（≥59 岁）和低年龄组（<59 岁）；给药前肌酐清除率以中位数分为高清除率组（≥90.97 ml/min）和低清除率组（<90.97 ml/min）；谷浓度以中位数分为高浓度组（≥8.16 mg/L）和低浓度组（<8.16 mg/L）；根据单日给药剂量不同，分为高剂量组（>1 500 mg/d）和低剂量组（≤1 500 mg/d）；根据中华人民共和国成人体质量判定诊断标准[13]，依据 BMI 指数将患者分为肥胖组（≥28 kg/m^2）和非肥胖组（<28 kg/m^2）；对各组分别进行初始浓度预测值与实测值的比较，探究以上因素对初始预测效能的影响。

1.4　统计学方法

运用 SPSS 21.0 软件进行数据统计，对浓度预测值与实测值采用配对 t 检验及 Bland-Altman 图进行分析评价；实测值与预测值的差异，采用百分误差（PE）、平均百分比误差（MPE）以及平均绝对百分比误差（MAPE）表示。

$$PE = \frac{C_{pred} - C_{cobs}}{C_{cobs}} \times 100\%$$

$$MPE = \frac{1}{N}\sum_{i=1}^{N} PE$$

$$MAPE = \frac{1}{N}\sum_{i=1}^{N} |PE|$$

2　结果

2.1　基本资料

共纳入 71 例患者，其中男性患者 48 例，占总人数的 67.6%；送检患者主要为颅内感染 20 例、肺部感染 18 例、感染性心内膜炎 13 例，骨关节置换术后感染 7 例，腹腔感染 6 例，其他感染 7 例；初始给药方案 1 000 mg，q12 h 50 例；500 mg，q8 h 14 例；500 mg，q12 h 6 例；其他给药方案 1 例；万古霉素均采取静脉滴注方式给药。基本资料见表 1。

2.2　预测结果分析

2.2.1　初始预测浓度与调整预测浓度

初始预测浓度组纳入 71 例初始浓度实测值，调整预测浓度组纳入 22 例调整浓度实测值。结果显示，初始浓度实测值与预测值的百分误差平均值为 35.5%，允许的最大误差范围 F30=34.3%；调整浓度实测值与预测值的百分误差平均值仅为 11.2%，允许的最大误差范围 F30=63.6%。初始浓度预测值与实测值误差（PE=35.47±74.49，MPE=35.5%，MAPE=57.9%）和调整浓度预测值与实测值误差（PE=−11.16±31.71，MPE=−11.2%，MAPE=25.4%）之间有差异有统计学意义（P=0.01），调整浓度预测值误差更低，即调整浓度预测值更接近于实测值。Smart Dose 预测值与实测值的 Bland-Altman 图如图 1 所示；两组预测误差的 PE、MPE 和 MAPE 见表 2。

2.2.2　神经外科患者与非神经外科患者

神经外科组纳入 21 例万古霉素初始浓度实测值；非神经外科组纳入 50 例初始浓度实测值。

Smart Dose 预测结果显示，与非神经外科组患者（PE=39.93±81.75，MPE=39.9%，MAPE=64.8%）相比，神经外科组患者（PE=24.84±53.65，MPE=24.8%，MAPE=41.5%）的 PE，MPE 及 MAPE 均低于非神经外科患者组，差异有统计学意义（P=0.03），即神经外科组患者的初始浓度预测值更接近于真实值。预测结果的 Bland-Altman 图如图 2 所示；两组预测误差的 PE、MPE 及 MAPE 见表 3。

2.2.3　不同给药前肌酐清除率、谷浓度、单日给药剂量、BMI 及年龄的初始浓度预测值与实测值的比较

根据年龄中位数分为高年龄组（≥59 岁）和低年龄组（<59 岁），高年龄组和低年龄组分别纳入

表 1　万古霉素抗感染患者人口学统计资料

基本信息参数	例数/占比[n(%)]	中位数（最小值；最大值）	均数（$\bar{x}\pm s$）
年龄（*a*/y）	71（100）	59（18；97）	57.35±19.87
<59	35（49.3）	45（18；58）	40.66±12.63
≥59	36（50.7）	74（59；97）	73.58±9.24
体重（*m*/kg）	71（100）	67（38；96）	67.53±13.76
给药前肌酐清除率（ml/min）	71（100）	90.97（27.78；232.07）	100.25±46.51
<90.97	35（49.3）	66.57（27.78；90.18）	64.39±18.11
≥90.97	36（50.7）	120.52（90.97；232.07）	135.11±38.36
谷浓度（*c*/mg/L）	71（100）	8.16（1.12；52.54）	10.91±8.71
<8.16	35（49.3）	5.61（1.12；7.86）	5.17±2.00
≥8.16	36（50.7）	13.80（8.16；52.54）	16.84±9.10
万古霉素日剂量（*m*/mg）	71（100）	2000（1 000；2000）	1 767.61±394.89
≤1 500	20（28.2）	1 000（1 000；1 500）	1 175.00±244.68
>1 500	51（71.8）	2000（2000；2000）	2 000.00±0.00
BMI（kg/m^2）	71（100）	23.88（14.84；32.87）	24.07±4.09
<28	57（80.3）	22.89（14.84；27.77）	22.58±3.01
≥28	14（19.7）	29.41（28.96；32.87）	30.11±1.30

注：使用MDRD公式计算CLCR肌酐清除率

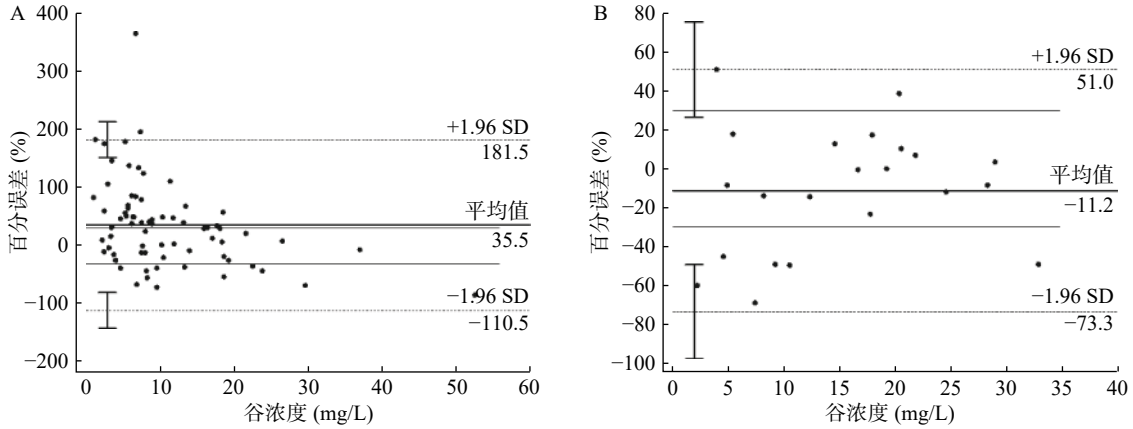

图 1　万古霉素实测值与 Smart Dose 预测误差散点图

A.73 例初始预测浓度组的 Bland-Altman 图; B.22 例调整预测浓度组的 Bland-Altman

图注: 粗实线为百分误差(PE) 的平均值; 细实线为允许的最大误差(F30); 虚线为 95%LoA 上下限。

表 2　Smart Dose 预测万古霉素稳态谷浓度的效能

预测浓度分组	PE(%)	MPE(%)	MAPE(%)
初始预测浓度	35.47±74.49	0.355	0.579
调整预测浓度	−11.16±31.71	−0.112	0.254

36 例和 35 例万古霉素血药浓度初始实测值。将给药前肌酐清除率以中位数分为高清除率组(≥90.97 ml/min)和低清除率组(<90.97 ml/min), 分别纳入 36 例和 35 例万古霉素血药浓度初始实测值; 将谷浓度以中位数分为高浓度组(≥8.16 mg/L)和低浓度组(<8.16 mg/L), 分别纳入 36 例和 35 例万古霉素血药浓度初始实测值。根据单日给药剂量不同, 分为高剂量组(>1 500 mg/d)和低剂量组(≤1 500 mg/d), 分别纳入 51 例和 20 例万古霉素血药浓度初始实测值。根据 BMI 指数将患者分为肥胖组(≥28 kg/m^2)和非肥胖组(<28 kg/m^2), 肥胖组和非肥胖组分别纳入 14 例和 57 例万古霉素血药浓度初始实测值。分别比较各组间的 PE、MPE、MAPE(见表 4)。结果表明, Smart Dose 对于高浓度组的初始浓度预测值更准确(P=0.001), 对于不同的年龄(P=0.589)、肌酐清除率(P=0.537)、日剂量(P=0.386)、BMI(P=0.760)初始浓度的预测效能相仿。

3　讨论

本研究在评价新型万古霉素个体化给药系统 Smart Dose 临床效用的方向上, 针对其预测效能(PE、MPE 及 MAPE)进行数据分析。根据系统本身模块设置, 将所收集数据分为初始预测浓度组与调整预测浓度组, 分析结果显示 Smart Dose 调整预测浓度在 PE、MPE 及 MAPE 方面均优于初始浓度预测值, 即调整浓度预测值与实测值的接近程度优于初始浓度预测值与实测值[12], 提示 Smart Dose 系统更适合用于调整给药方案; 建议患者先进行万古

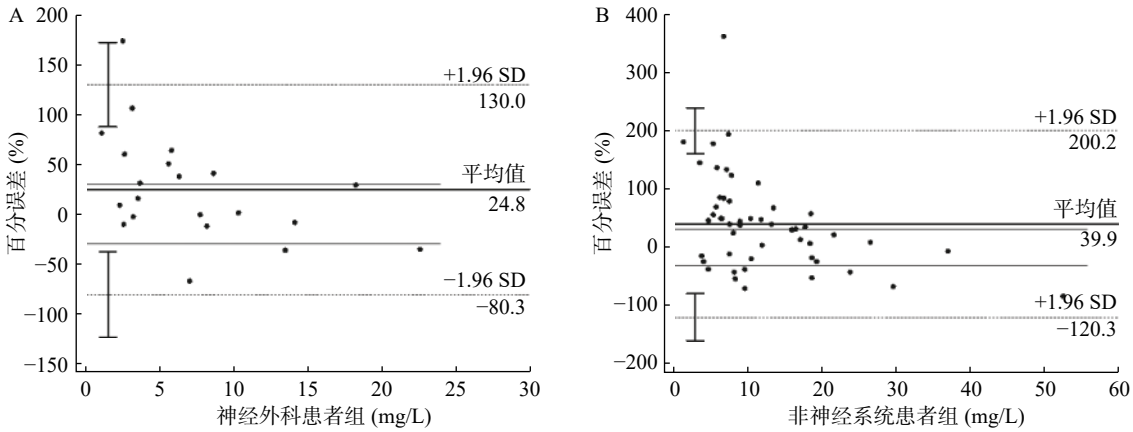

图 2　基于万古霉素个体化给药系统 Smart Dose 的预测误差与实测值散点图

A.神经外科患者组初始浓度预测值的 Bland-Altmand 图; B.非神经外科患者组初始浓度预测值 Bland-Altman

图注: 粗实线为百分误差(PE) 的平均值; 细实线为允许的最大误差(F30); 虚线为 95%LoA 上下限。

表 3　Smart Dose 针对非神经外科患者组和神经外科患者组初始稳态谷浓度的预测效能

预测浓度分组	PE(%)	MPE(%)	MAPE(%)
神经外科患者组	24.84±53.65	0.248	0.415
非神经外科患者组	39.93±81.75	0.399	0.648

表 4　Smart Dose 对不同情况患者初始稳态谷浓度的预测效能

分组	PE(%)	MPE(%)	MAPE(%)
高年龄组	58.52±75.42	0.585	0.651
低年龄组	11.76±66.54	0.118	0.491
高清除率组	36.96±69.89	0.370	0.622
低清除率组	33.94±79.95	0.339	0.535
高浓度组	1.66±44.01	0.017	0.363
低浓度组	70.24±83.52	0.702	0.801
高剂量组	33.12±63.19	0.331	0.541
低剂量组	41.45±99.41	0.415	0.676
肥胖组	42.97±49.87	0.430	0.536
非肥胖组	33.63±79.63	0.336	0.590

霉素血药浓度的 TDM 监测，获得一个实测浓度值后，再利用 Smart Dose 进行浓度调整，其结果会更加接近真实值。这可能因为调整预测浓度带入了前一次实测浓度、准确的滴注时间及采血时间，经过贝叶斯法得到新的药动学参数（表观分布容积、表观清除率）后，再根据给药方案进行预测。国内外多篇文献报道表明，药代动力学结合贝叶斯法能够更为准确地预测万古霉素血药浓度，且准确的给药时间、采血时间、滴注时间能够辅助预测[14-16]。

有研究表明，神经外科术后患者万古霉素的清除率高于非神经外科患者，而万古霉素在患者发生脑膜炎时可以透过血脑屏障进入脑脊液[17-18]，可见，神经外科患者在使用万古霉素时自身药动学参数有别于非神经外科患者，Smart Dose 系统在研制时亦将二者区分[12]。故本研究将所收集数据分为神经外科患者组和非神经外科患者组，结果发现，Smart Dose 对神经外科患者组预测效能（PE、MPE 及 MAPE）优于非神经外科患者组。这可能与系统本身将神经外科患者药动学参数模板单独建立，区别于普通患者有关。

本研究浓度数据离散程度较大，这可能与样本中存在高龄、自身的肾功能不全的患者有关，部分高龄或 ICU 患者实验室检查肌酐值普遍偏低[19-20]，此时不能单纯以肌酐值来衡量患者的肾功能；危重患者炎症反应、应激反应剧烈，可导致有效血容量不足，临床中可能会采用液体复苏保证有效的循环血量，因此，可能会影响万古霉素的药物分布和消除[20]。此外，老年重症患者肌酐清除率往往成为影响谷浓度的主要因素，降低了年龄及体重的影响，结果出现了一定的偏差[21]。同时，本研究发现高浓度组患者预测准确性较低浓度组高，这可能因为部分谷浓度在限定量以下的患者初始浓度实测值的准确性本身存在偏差，而低浓度患者在应用 Smart Dose 等个体化给药系统进行稳态谷浓度预测时，极有可能出现绝对误差过大的情形。再者，在 TDM 监测中，Smart Dose 采用的荧光偏振免疫法与本实验的化学微粒发光法测量结果可能存在差异，需要矫正，否则直接使用结果可能出现误差增大的现象[22-23]。因此，临床药师需结合患者本身情况和疾病特点，优化个体药动学参数，以 Smart Dose 做为辅助手段来为临床合理用药提供依据。

本研究收集样本例数有限，仅 Smart Dose 关于万古霉素初始给药方案及调整给药方案两个模块进行效能评估，未对自定义给药方案（可用于模拟停药）进行评估。后续将扩大临床研究，完善对万古霉素个体化给药系统 Smart Dose 的效能评估，为合理应用 Smart Dose 用于临床万古霉素初始给药方案制定及调整提供科学依据。

【参考文献】

[1] 张致平. 抗耐药菌药物研究进展[J]. 中国临床药理学杂志, 2003, 19(1): 50-56.
[2] 李光辉. 万古霉素临床应用剂量中国专家共识[J]. 中华传染病杂志, 2012, 30(11): 641-646.
[3] RYBAK M J, LE J, LODISE T P, et al. Executive summary: therapeutic monitoring of vancomycin for serious methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* infections: a revised consensus guideline and review of 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]. Pharmacotherapy, 2020, 40(4): 363-367.
[4] FEWEL N P. Vancomycin-calculator[CP/OL]. (2020-06-26)[2016-07-22]. http://Vancomycin-Calculator.com.
[5] ANDERSON P. Vancomycin dosing calculator. TDMS2000[CP/OL]. (2020-06-26). http://tdms2000.com.
[6] KANE S P. Vancomycin calculator. ClinCalc[CP/OL]. (2020-06-29)[2016-05-21]. http://clincalc.com/Vancomycin/default.aspx.
[7] MCAULEY D. Aminoglycoside-vancomycin dosing. GlobalRPh[CP/OL](2020-06-29)[2016-05-21]. http://globalrph.com/aminoglycosides.htm.

(下转第 177 页)

mycin cerebrospinal fluid pharmacokinetics in children with cerebral ventricular shunt infections[J]. Pediatr Infect Dis J, 2014, 33(10): e270-e272.
[5] TUNKEL A R, HASBUN R, BHIMRAJ A, et al. 2017 infectious diseases society of America's clinical practice guidelines for healthcare-associated ventriculitis and meningitis[J]. Clin Infect Dis, 2017, 64(6): e34-e65.
[6] 戴维·吉尔伯特. 桑福德抗微生物治疗指南[M]. 北京: 中国协和医科大学出版社, 2019.
[7] 黄亮, 罗蓉. 儿童细菌性脑膜炎抗生素的规范治疗[J]. 中华实用儿科临床杂志, 2019, 34(12): 898-902.
[8] 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.
[9] LE SAUX N, CANADIAN PAEDIATRIC SOCIETY, INFECTIOUS DISEASES AND IMMUNIZATION COMMITTEE. Guidelines for the management of suspected and confirmed bacterial meningitis in Canadian children older than one month of age[J]. Paediatr Child Health, 2014, 19(3): 141-152.
[10] CHU Y, LUO Y F, QUAN X W, et al. Intermittent vs. continuous vancomycin infusion for gram-positive infections: a systematic review and meta-analysis[J]. J Infect Public Health, 2020, 13(4): 591-597.
[11] 刘露, 吴知桂, 范清泽, 等. 万古霉素持续输注与间歇输注有效性与安全性比较的Meta分析[J]. 中国药房, 2020, 31(22): 2774-2780.
[12] LEE C Y, HUANG C H, LU P L, et al. Role of rifampin for the treatment of bacterial infections other than mycobacteriosis[J]. J Infect, 2017, 75(5): 395-408.
[13] 万古霉素临床应用剂量专家组. 万古霉素临床应用剂量中国专家共识[J]. 中华传染病杂志, 2012, 30(11): 641-646.
[14] NAU R, SÖRGEL F, EIFFERT H. Penetration of drugs through the blood-cerebrospinal fluid/blood-brain barrier for treatment of central nervous system infections[J]. Clin Microbiol Rev, 2010, 23(4): 858-883.
[15] VAN DE BEEK D, CABELLOS C, DZUPOVA O, et al. ESCMID guideline: diagnosis and treatment of acute bacterial meningitis[J]. Clin Microbiol Infect, 2016, 22(Suppl 3): S37-S62.
[16] CATALDO M A, TACCONELLI E, GRILLI E, et al. Continuous versus intermittent infusion of vancomycin for the treatment of Gram-positive infections: systematic review and meta-analysis[J]. J Antimicrob Chemother, 2012, 67(1): 17-24.
[17] 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.

［收稿日期］ 2020-12-22　［修回日期］ 2021-03-07
［本文编辑］ 陈盛新

(上接第 168 页)

[8] 何娟, 杨婉花. 基于群体药动学的万古霉素个体化给药模式的建立和临床应用[J]. 中国临床药学杂志, 2015, 24(1): 27-31.
[9] 凌静, 蒋艳, 胡楠, 等. 免费万古霉素个体化给药软件预测谷浓度的效能评估[J]. 中国医院药学杂志, 2018, 38(22): 2328-2331.
[10] FEWEL N P. Comparison of open-access vancomycin dosing websites[J]. J Clin Pharm Ther, 2017, 42(2): 128-131.
[11] 何娜, 闫盈盈, 苏珊, 等. 基于药代动力学方法支持的万古霉素个体化给药现状[J]. 中国临床药理学杂志, 2018, 34(1): 63-65, 69.
[12] 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]. 药学学报, 2018, 53(1): 104-110.
[13] 中华人民共和国国家卫生和计划生育委员会. 成人体重判定: WS/T 428—2013[S]. 北京: 中国标准出版社, 2013.
[14] TASA T, METSVAHT T, KALAMEES R, et al. DosOpt: a tool for personalized Bayesian dose adjustment of vancomycin in neonates[J]. Ther Drug Monit, 2017, 39(6): 604-613.
[15] PAI M P, NEELY M, RODVOLD K A, et al. Innovative approaches to optimizing the delivery of vancomycin in individual patients[J]. Adv Drug Deliv Rev, 2014, 77: 50-57.
[16] 陈冰, 杨婉花. 群体药代动力学在万古霉素治疗药物监测的应用[J]. 中国临床药理学杂志, 2011, 27(9): 713-717.
[17] LIN WU F L, LIU S S, YANG T Y, et al. A larger dose of vancomycin is required in adult neurosurgical intensive care unit patients due to augmented clearance[J]. Ther Drug Monit, 2015, 37(5): 609-618.
[18] KIM A J, LEE J Y, CHOI S A, et al. Comparison of the pharmacokinetics of vancomycin in neurosurgical and non-neurosurgical patients[J]. Int J Antimicrob Agents, 2016, 48(4): 381-387.
[19] 李青栋, 万献尧, 李缺缺, 等. 重症监护病房内急性肾损伤患者胱抑素C与肌酐估算肾小球滤过率的动态对比研究[J]. 中华全科医师杂志, 2014, 13(3): 228-230.
[20] 尹燕燕, 朱婧, 姜利. ICU患者万古霉素血药浓度不达标的相关因素分析[J]. 中国医药导报, 2018, 15(21): 110-113.
[21] 周庆涛, 贺蓓, 沈宁, 等. 肾清除率对老年重症肺炎患者体内万古霉素谷浓度的影响[J]. 中华结核和呼吸杂志, 2016, 39(2): 105-109.
[22] 程丽静, 赵冠人, 冯端浩. CMIA法与FPIA法检测环孢素A血药浓度的比较研究[J]. 中国药房, 2013, 24(42): 3971-3973.
[23] CHEN C Y, LI M Y, MA L Y, et al. Precision and accuracy of commercial assays for vancomycin therapeutic drug monitoring: evaluation based on external quality assessment scheme[J]. J Antimicrob Chemother, 2020, 75(8): 2110-2119.

［收稿日期］ 2020-09-05　［修回日期］ 2021-03-17
［本文编辑］ 陈盛新