

替考拉宁在肾功能不全及采用连续肾脏替代疗法患者中个体化用药的研究进展

王宇琨^{1,2}, 么乃琦¹, 千清¹, 李雪征¹, 安仁波², 姜哲^{1,2*}

1. 延边大学附属医院 静脉用药调配中心, 吉林 延吉 133000

2. 延边大学 药学院, 吉林 延吉 133002

摘要: 替考拉宁作为糖肽类抗菌药, 在治疗革兰阳性菌感染疾病方面发挥重要作用。但在临床应用中, 其负荷剂量不当会导致治疗无效或产生不良反应, 尤其对于肾功能不全及采用连续肾脏替代疗法(CRRT)的患者, 替考拉宁的药动学/药效学(PK/PD)参数发生显著变化, 且个体差异较大, 干扰了临床给药剂量的精准, 导致无法达到理想的疗效。因此, 通过探讨替考拉宁在老年、儿童、低蛋白血症、体外膜肺氧合(ECMO)及行不同CRRT模式的肾功能不全患者体内PK特征与疗效的相关性, 对替考拉宁的用药方案进行了综述, 为临床个体化用药提供参考。

关键词: 替考拉宁; 肾功能不全; 连续肾脏替代疗法; 血药浓度; 个体化用药

中图分类号: R969.3; R978.1 文献标志码: A 文章编号: 1674-6376(2023)05-1150-07

DOI: 10.7501/j.issn.1674-6376.2023.05.027

Advances in research on individualized administration of teicoplanin in patients with renal insufficiency and CRRT

WANG Yukun^{1,2}, YAO Naiqi¹, QIAN Qing¹, LI Xuezheng¹, AN Renbo², JIANG Zhe^{1,2}

1. Pharmacy Intravenous Admixture Services, Yanbian University Hospital, Yanji 133000, China

2. College of Pharmacy, Yanbian University, Yanji 133002, China

Abstract: Teicoplanin, as a glycopeptide antimicrobial, plays an important role in the treatment of gram-positive bacteria. However, in clinical applications, improper loading dose leads to ineffective treatment or adverse reactions. Especially for patients with renal insufficiency and continuous renal replacement therapy (CRRT), the pharmacokinetics/pharmacodynamics (PK/PD) parameters of teicoplanin change significantly, and the individual differences are large, which interferes with the accuracy of clinical administration and leads to the inability to achieve the desired therapeutic effect. Therefore, by exploring the correlation between the pharmacokinetic characteristics and efficacy of teicoplanin in elderly patients, children, hypoproteinemia, extracorporeal membrane oxygenation (ECMO) and renal insufficiency patients with different CRRT modes, this article reviews the medication regimen of teicoplanin on the basis of a large number of literature and theory, so as to provide a reference for clinical individualized medication.

Key words: teicoplanin; renal insufficiency; continuous renal replacement therapy (CRRT); blood concentration; individualized medication

肾功能不全又称慢性肾脏疾病(CKD), 此类患者感染风险是正常患者的3~4倍, 抗菌药物的合理应用可有效减少肾功能恶化, 延缓CKD进展^[1]。当CKD第5期时, 部分患者需要肾移植或透析等肾脏替代治疗, 其中连续肾脏替代疗法(CRRT)是治疗CKD的重要手段之一^[2]。当肾功能不全时, 肾脏清除能力也随之降低, 药物在体内蓄积, 增加了不良

反应发生的风险。特别是糖肽类药物替考拉宁为经肾脏排泄药物, 半衰期较长(47~100 h), 血药浓度受肾功能影响较大^[3]。

替考拉宁主要用于治疗革兰阳性菌感染, 包括厌氧菌双梭状芽孢杆菌、耐甲氧西林的金黄色葡萄球菌(MRSA)等, 通过抑制细胞壁中肽聚糖的合成而发挥抗菌作用^[4]。替考拉宁口服不吸收, im生物

收稿日期: 2022-12-12

基金项目: 延边大学科技计划项目(ydkj202245)

第一作者: 王宇琨(1989—), 女, 药师, 在读硕士, 研究方向为临床药学。E-mail: 632698716@qq.com

*通信作者: 姜哲, 博士, 研究方向为临床药学。E-mail: jiangz@ybu.edu.cn

利用度高达94%,iv时血浆蛋白结合率为90%~95%,仅有2%~3%代谢,其余90%以上以原型药物经肾脏排出^[5]。Yamamoto等^[6]通过免疫组化定位发现替考拉宁在肾内有一定蓄积,若剂量不当,可能会引起肾毒性。替考拉宁临床疗效与稳态血药谷浓度密切相关,治疗一般感染时谷浓度 $\geq 10 \text{ mg}\cdot\text{L}^{-1}$,重度感染的谷浓度为 $15\sim 30 \text{ mg}\cdot\text{L}^{-1}$,谷浓度越大不良反应发生率越高,当谷浓度 $\geq 60 \text{ mg}\cdot\text{L}^{-1}$ 时会引起肾毒性^[7]。其次,替考拉宁在体内的表观分布容积与清除率受年龄、肾功能水平、肾脏替代疗法、血清白蛋白状况等因素影响^[8]。在肾功能衰退及病情复杂的情况下,影响临床给药剂量的精准,从而造成药物疗效与不良反应存在较大差异。为了达到理想治疗效果,需要综合考虑肾功能不全患者的年龄、体质量、肾功能、血清白蛋白水平、CRRT模式等多种因素,制定个体化用药方案,在解决替考拉宁临床精准用药问题上具有重要意义。本文主要针对老年、儿童、低蛋白血症、体外膜肺氧合(ECMO)及行不同CRRT模式的肾功能不全患者,探讨替考拉宁的药动学(PK)特征,旨在为替考拉宁安全有效的个体化用药提供参考。

1 肾功能不全患者

肾功能不全是由多种原因造成肾小管功能或肾小球滤过受损,使肾脏清除能力降低,从而影响药物的总清除率。其次,可降低药物代谢酶和转运体的活性,并使酶及转运体在多个器官的表达减少,从而影响药物的吸收、转运及代谢^[9]。然而,肾损伤与替考拉宁在中央室的分布容积和稳态分布容积并无关联,但对其PK有较大影响,最终导致其肾清除率降低,半衰期的延长($102\sim 347 \text{ h}$)^[10],全身暴露量增加,使其在常规剂量下可能超过血药浓度临界高值,产生肾毒性,加重CKD进程。目前临床上主要采用肾小球滤过率(GFR)及血清肌酐(Scr)水平来诊断和评估肾脏损伤^[11],诊断标准为 $\text{GFR} < 90 \text{ mL}\cdot\text{min}^{-1}\cdot 1.73 \text{ m}^{-2}$ ^[22]。Nakamura等^[12]研究发现,在肌酐清除率较低($\text{Ccr} \leq 50 \text{ mL}\cdot\text{min}^{-1}$)的患者中,替考拉宁的血药浓度达标率与超过临界高值比率都高于肌酐清除率 $\text{Ccr} > 50 \text{ mL}\cdot\text{min}^{-1}$ 的患者,表明肌酐清除率越低,替考拉宁半衰期越长,血药浓度就越高,因此,对于肾功能不全患者,应根据肾功能水平的监测调整给药剂量,避免不良反应发生。

1.1 老年患者

肾功能不全的老年患者肝肾功能减退,肾功能受损后的修复能力下降^[13],加之老年人病情变化的

复杂性,常伴有代谢性疾病(如高血压、糖尿病)以及衰老相关性疾病(如癌症、心脑血管疾病)等,致使替考拉宁清除率与组织分布情况发生变化,PK参数与年轻人比较有较大差异,最终影响血药浓度与疗效。Uhart等^[14]研究证实,由于老年患者肾功能的差异,替考拉宁PK参数变异系数达125%~649%,使半衰期发生变化,影响最终疗效。Kasai等^[15]研究结果显示,通过肾功能的评估,更准确地预测老年患者群体药动学,实现替考拉宁剂量的个体化调节,使之快速达到疗效,降低风险,强调根据肾功能水平制定用药方案的重要性。此外,国内外研究显示,对于老年患者需要足够的负荷剂量,才可达目标血药浓度^[16-17]。但仍有研究表明老年人易发生药物蓄积,产生不良反应,因此需进行血药浓度监测调节剂量^[18]。目前,替考拉宁研究的多是肾功能不全的成人患者,对老年研究较少,建议在血药浓度监测下,根据肾功能不全患者的推荐剂量确定给药方案。

《替考拉宁临床应用剂量专家共识》^[7]对老年患者的推荐剂量:首次负荷剂量与维持剂量均为 $6\sim 12 \text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}$,负荷剂量每12小时1次、注射3次,维持剂量应依据肌酐清除率水平进行调整。对肾功能不全患者的推荐剂量与老年患者相同;维持剂量和用药间隔,对于轻度肾功能不全患者($\text{Ccr}: 10\sim 50 \text{ mL}\cdot\text{min}^{-1}$)调整为每48小时1次,对于重度肾功能不全患者($\text{Ccr} < 10 \text{ mL}\cdot\text{min}^{-1}$)调整为每72小时1次。上述剂量仅给予范围,缺乏针对性。对此,Hanai等^[19]在共识评论中针对肾小球滤过率估算值(eGFR): $30\sim 60 \text{ mL}\cdot\text{min}^{-1}\cdot 1.73 \text{ m}^{-2}$ 的患者,第1天, $10 \text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}$ 或 $12 \text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}$,每12小时1次;第2天, $10 \text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}$,每天1次;第3天, $10 \text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}$ 或 $6\sim 6.7 \text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}$,每天1次;维持剂量: $3\sim 3.3 \text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}$ 、每天1次。针对 $\text{eGFR} < 30 \text{ mL}\cdot\text{min}^{-1}\cdot 1.73 \text{ m}^{-2}$ 患者,第1天, $10 \text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}$ 或 $12 \text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}$ 、每12 h 1次;第2天, $6\sim 6.7 \text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}$ 或 $5 \text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}$ 、每天1次;第3天, $6\sim 6.7 \text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}$ 或 $5 \text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}$ 、每天1次;维持剂量: $5 \text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}$ 、每48小时1次。由于老年患者病情复杂,需要通过治疗药物监测(TDM)的手段,适当调整剂量,使谷浓度维持在安全有效的范围内,达到理想的疗效。

1.2 儿童患者

儿童群体肝、肾功能未发育完全,且随着生长发育阶段不同,药物代谢酶活性存在个体差异^[20],最终体内PK参数差异较大,药物暴露分布广泛^[21],从而改变替考拉宁的清除率与组织分布,最终影响

血药谷浓度与疗效。特别对于肾功能不全的儿童患者,不适当的剂量可能导致耐药性和毒性的增加。Sik等^[22]研究发现,肾功能下降患儿稳态时的中位谷浓度水平明显高于肾功能正常的患儿(中位谷浓度 $49.1 \text{ mg}\cdot\text{L}^{-1}$ vs $15.6 \text{ mg}\cdot\text{L}^{-1}$, $P<0.001$),表明对肾功能不全的儿童患者进行血药浓度监测的重要性。儿童的年龄、体质量和肌酐清除率与替考拉宁清除相关^[23-24],负荷剂量与替考拉宁血药谷浓度相关,均影响最终疗效。Zhao等^[24]研究结果表明,为达到有效血药浓度,根据人群PK模型,按照年龄分为婴儿(1个月~2岁),儿童(2~12岁)和青少年(12~18岁)3组,分别建议每天1次给予18、14、 $12 \text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}$ 负荷剂量,强调年龄对给药方案的重要性。

Xu等^[25]通过儿童生理学的PK模型研究,将肾功能分为正常($\text{eGFR}\geq 90 \text{ mL}\cdot\text{min}^{-1}\cdot 1.73 \text{ m}^{-2}$)、轻度($\text{eGFR}: 60\sim 89 \text{ mL}\cdot\text{min}^{-1}\cdot 1.73 \text{ m}^{-2}$)、中度($\text{eGFR}: 30\sim 59 \text{ mL}\cdot\text{min}^{-1}\cdot 1.73 \text{ m}^{-2}$)、重度($\text{eGFR}: 15\sim 29 \text{ mL}\cdot\text{min}^{-1}\cdot 1.73 \text{ m}^{-2}$)4个等级,分别建议每12小时给予1次12、9.5、6、 $4 \text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}$ 的负荷剂量,说明肾功能不全的儿童患者需要按照肾功能水平调整用药方案。目前,针对肾功能不全儿童患者的研究多是根据群体PK模型提出推荐剂量,需要更多临床数据证实其安全、有效。

中国药品说明书对新生儿童和2月龄以内新生儿推荐:负荷剂量 $16 \text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}$ 、每天给药1次,维持剂量 $8 \text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}$ 、每天1次;儿童(2~12岁):负荷剂量 $10 \text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}$ 、每12小时1次给予3次,维持剂量 $6\sim 10 \text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}$ 、每天1次。对于肾功能不全的儿童患者,考虑到肾功能损伤,需要减少剂量,并需在监测血药浓度与肾功能的情况下进行适当的调整,达到精准的个体化用药。

1.3 低蛋白血症患者

低蛋白血症是血清总蛋白 $< 60 \text{ g}\cdot\text{L}^{-1}$ 或 $< 25 \text{ g}\cdot\text{L}^{-1}$ ^[26],通常为感染患者临床并发症,患病率可达40%~50%,尤其在危重患者中较为常见。由于血清白蛋白水平下降,会使蛋白与药物结合位点减少,结合率降低,游离性药物的浓度增加,进而增加药物表观分布容积和药物的清除率,影响最终疗效^[27]。尤其对于替考拉宁,这种蛋白结合率高的药物影响较大。此外,在危重患者中,肾功能损害常伴有低蛋白血症,由于非结合药物通过肾小球滤过清除,替考拉宁清除率会随着肾功能损害程度的增强而降低,并伴随着蛋白结合的减少而增加,从而干扰

替考拉宁给药剂量的精准性^[28],导致在临床疗效与不良反应方面存在较大差异。Yano等^[29]研究证实,当患者白蛋白 $< 30 \text{ g}\cdot\text{L}^{-1}$ 时,替考拉宁的游离浓度变异水平为0.63~1.38。Shi等^[30]研究结果显示,白蛋白水平 $< 35 \text{ g}\cdot\text{L}^{-1}$ 的患者,替考拉宁在第3剂及第6至8剂前的谷浓度低于白蛋白水平 $\geq 35 \text{ g}\cdot\text{L}^{-1}$ 的患者,证实低蛋白血症会增强患者对替考拉宁的清除,从而使替考拉宁的谷浓度降低。Yoshida等^[31]研究结果显示低蛋白血症(白蛋白 $< 22 \text{ g}\cdot\text{L}^{-1}$)使谷浓度不达标风险增加3倍以上。因此,对于肾功能不全的低蛋白血症患者,需结合肾功能损伤程度与白蛋白水平制定给药方案。Byrne等^[32]研究证实,肌酐清除率与血清白蛋白浓度是适当给药的重要考虑因素。

Hanai等^[19]在共识评论中对低蛋白血症患者推荐替考拉宁的负荷剂量为 $6 \text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}$ 、每12小时1次、注射3次,维持剂量为 $3\sim 6 \text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}$ 、每12小时1次。对于肾功能不全的低蛋白血症患者,由于肾功能与低蛋白血症均影响替考拉宁的清除,致使血药浓度差异较大,因此需要密切监测血药浓度、血清白蛋白水平与肾功能情况,调整给药剂量,保证抗感染治疗的安全、有效。

2 行CRRT患者

CRRT是连续 $\geq 24 \text{ h}$ 缓慢清除水分和溶质的总称,其原理是通过对流、弥散等多种方式清除水分、溶质及代谢废物,用于替代肾脏功能受损的血液净化疗法^[33]。患者在接受CRRT治疗时,会引起药物的体外清除^[34]。尤其是高蛋白结合率的替考拉宁增加了低蛋白血症患者对其药物的清除,以及过滤膜吸附导致的药物损失^[35],使血药浓度降低,造成治疗失败。Godi等^[36]通过体外模型研究证实,聚砜(PS)、聚甲基丙烯酸甲酯(PMMA)和聚丙烯腈(PAN)过滤膜对替考拉宁均有清除作用,筛分系数(SC)分别为 0.12 ± 0.05 、 0.17 ± 0.05 、 0.19 ± 0.00 。其次,CRRT机械因素、患者病理生理状态、药物的性质及代谢途径因素也均影响替考拉宁的PK。当体外清除率大于或等于机体总清除率的25%~30%时,对药物的清除水平产生较大影响,其给药剂量需进行相应的调整^[37]。Xue等^[38]研究证实CRRT对替考拉宁滤过系数为 0.180 ± 0.049 ,可清除12.28%~26.31%的替考拉宁,致使常规剂量下不能达到有效血药浓度。因此,对于CRRT患者,要在治疗期间监测血液、滤出液与尿液的药物浓度,评估CRRT与患者残余肾功能对替考拉宁的清除,以提

供更优化的个体化给药方案。

2.1 行连续静-静脉血液透析滤过(CVVHDF)、连续静-静脉血液滤过(CVVH)和连续静-静脉血液透析(CVVHD)患者

CRRT模式及参数则是影响药物分布与清除的重要变量之一^[11]。CRRT治疗模式主要有CVVH、CVVHD和CVVHDF,其中CVVH和CVVHDF是临床常用的治疗模式。CVVHD可清除尿素、肌酐等小分子物质,CVVH可清除中、小分子物质^[39]。因此,CRRT不同治疗模式对替考拉宁的清除有差异。

Lim等^[40]研究显示,在接受CVVHDF的患者中,替考拉宁PK参数差异较大,致使经验性给药方法复杂化,建议进行治疗药物监测,以确保足够的谷浓度。Ueda等^[41]研究显示对于流速 $<20\text{ mL}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{h}^{-1}$ 的CVVHDF患者,建议采用高负荷剂量,第1天 $12\text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}$ 、每12小时1次,第2天和第3天 $12\text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}$ 、每天1次,第4天达到目标血药浓度的比例较常规剂量高。维持剂量为 $3.3\text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}$ 、每天1次。

石璐等^[42]发现,给予3次负荷剂量 $8\sim 10\text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}$,每12小时1次,有80%以上可达到目标血药谷浓度。表明为了提高疗效,肾功能不全及行CVVH的患者需要给予负荷剂量。Bellmann等^[43]研究显示,行CVVH的 $20\sim 25\text{ mL}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{h}^{-1}$ 的最佳负荷剂量为 $1\ 200\text{ mg}$;维持剂量 $600\sim 1\ 800\text{ mg}$ 。Li等^[44]研究提出,对行CVVH的患者建议:负荷剂量为 $1\ 200\text{ mg}$;对行CVVHD的患者建议负荷剂量为 800 mg 。

2.2 行CRRT的ECMO患者

ECMO是延长心肺功能持续时间的体外循环装置^[45]。在危重患者中较为常见,多伴有感染性并发症,因此抗菌治疗尤为重要^[46]。在ECMO期间,替考拉宁PK参数易受血液稀释、ECMO装置及其他病理生理变化的影响^[47-48]。尤其是设备对替考拉宁的吸附作用,影响药物的代谢过程,改变药物的清除率,从而增加表观分布容积,使药物浓度发生变化,影响疗效^[49-50]。Chen等^[51]研究证实,ECMO患者需要负荷剂量 $12\text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}$,每12小时1次,可以达到足够的血药浓度水平。

Roberts等^[52]研究表明,ECMO和肾脏替代治疗对抗菌药物PK和抗菌剂量是有影响的。Wi等^[53]研究结果显示,对未接受CRRT治疗的ECMO患者建议负荷剂量 600 mg ,维持剂量 400 mg ;对于行CRRT及接受ECMO治疗的患者,轻度感染与重度感染时,前3剂负荷剂量分别为 800 mg ,每12小时1次, $1\ 200\text{ mg}$,每12小时1次;维持剂量分别为 600 、

$1\ 000\text{ mg}$;对于肾功能不全的患者,CRRT与ECMO都进一步增加替考拉宁PK学的改变,使给药复杂化,不仅需要考虑患者的生理状态等因素,还要考虑CRRT及ECMO对替考拉宁清除的影响,需要根据血药浓度检测结果调整剂量与给药时间,从而增加达标率,降低不良反应发生率,达到个体化精准治疗。

2.3 行CRRT特殊患者

CRRT在重症患者中较为常见,由于病情比较复杂,其中30%~40%为肾损伤,因此需进行CRRT^[38]。重症患者常伴有器官功能受损、血管衰竭、血浆蛋白水平改变、血流动力学及机体代谢环境异常等因素,具有显著PK变异性,导致无法实现PK/PD靶目标^[54]。其中,由于老年重症患者常有基础疾病,多种药物以及与年龄相关的肾脏结构和功能改变,发生血流动力学不稳定的风险更大,需要更精准的用药,预防死亡的发生^[55]。但目前,缺少对行CRRT老年患者使用替考拉宁的研究,多为CRRT成人患者推荐剂量。

国内外研究结果显示,行CRRT患者,给予负荷剂量后,可快速达到有效血药浓度^[12, 42]。Chen等^[56]研究显示,当CRRT剂量 $\leq 25\text{ mL}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{h}^{-1}$,替考拉宁最佳负荷剂量为 $10\text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}$ 、每12小时1次、注射4次,维持剂量需要根据CRRT模式进行调整,CVVH: $10\text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}$ 、每48小时1次;CVVHD: $8\text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}$ 、每天1次;CVVHDF: $6\text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}$ 、每天1次。当CRRT剂量增加至 $30\sim 35\text{ mL}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{h}^{-1}$ 时,替考拉宁剂量应增加30%。对于CRRT特殊人群患者,不仅要根据CRRT的方式调整剂量,还要在治疗期间密切监测血药浓度,提供更优化的个体化给药方案。

3 结语

目前临床上革兰阳性菌耐药比较严重,替考拉宁作为治疗其感染的重要药品,剂量不足将导致临床疗效不佳,诱导产生多种耐药菌,特别对于肾功能不全及行CRRT患者,生理特点存在多变性,其稳态血药浓度易受患者体质量、年龄、肌酐清除率、血浆蛋白水平等多因素影响,个体间差异较大。然而,专家共识^[7]对于肾功能不全患者推荐剂量为 $6\sim 12\text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}$,尚未指出明确的使用剂量,临床应用中多为经验用药。在实际中会遇到以下问题:替考拉宁半衰期长、负荷剂量不足,导致无法达到有效血药浓度,最终治疗失败;另外替考拉宁PK参数差异较大,临床中缺少血药浓度监测,未能及时调整给药剂量,最终影响疗效;因此,临床实际用药中需对

替考拉宁在不同群体PK特征进行充分了解,可以采用群体PK模型,确定具体患者的最佳用药方案,再依据血药浓度监测结果来调整剂量,以达到较为理想的疗效。

目前,群体PK模型大多采用回顾性数据分析,病例较少,需要大规模、前瞻性的PK研究,才能实现精准用药。在未使用群体PK模型的情况下,应根据患者年龄、体质量、肾功能、血浆蛋白水平、CRRT参数等信息在6~12 mg·kg⁻¹范围内慎重确定初始负荷剂量,以缩短起效时间、提高达标率,同时密切监测血药浓度,调整维持剂量,降低不良反应的发生率,实现精准的个体化用药。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] Botelho B F, Barreira A L, Leite M, J R, et al. Chronic kidney disease: Challenges in translational medicine [J]. *Methods Mol Biol*, 2022, 2575: 61-75.
- [2] 上海市肾内科临床质量控制中心专家组. 慢性肾脏病早期筛查、诊断及防治指南(2022年版) [J]. *中华肾脏病杂志*, 2022, 38(5): 453-464.
Expert group of Shanghai Nephrology Clinical Quality Control Center. Guidelines for early screening, diagnosis and prevention of chronic kidney disease (2022 edition) [J]. *Chin J Kidney Dis*, 2022, 38(5): 453-464.
- [3] Marcone G L, Binda E, Berini F, et al. Old and new glycopeptide antibiotics: From product to gene and back in the post-genomic era [J]. *Biotechnol Adv*, 2018, 36(2): 534-554.
- [4] Lee J H, Choi M G, Park H J, et al. Comparison of mortality and clinical failure rates between vancomycin and teicoplanin in patients with methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* pneumonia [J]. *BMC Infect Dis*, 2022, 22(1): 600.
- [5] 江学维, 梁蓓蓓, 王凯, 等. 替考拉宁药代动力学/药效学研究及给药方案优化 [J]. *中国临床药理学杂志*, 2015, 31(16): 1662-1664.
Jiang X W, Liang B B, Wang K, et al. Pharmacokinetic / pharmacodynamic study of teicoplanin and optimization of dosing regimen [J]. *Chin J Clin Pharmacol*, 2015, 31(16): 1662-1664.
- [6] Yamamoto Y, Saita T, Shin M, et al. Immunohistochemical localization and pharmacokinetics of the anti-MRSA drug teicoplanin in rat kidney using a newly developed specific antibody [J]. *Med Mol Morphol*, 2021, 54(3): 227-236.
- [7] 李光辉, 王睿. 替考拉宁临床应用剂量专家共识 [J]. *中华结核和呼吸杂志*, 2016, 39(7): 500-508.
- [8] Li G H, Wang R. Expert consensus on the clinical applied dose of teicoplanin [J]. *Chin J Tuber Breath*, 2016, 39(7): 500-508.
- [9] Ma P, Liu R, Gu W, et al. Construction and interpretation of prediction model of teicoplanin trough concentration via machine learning [J]. *Front Med*, 2022, doi: 10.3389/fmed.2022.808969.
- [10] 黄原原, 张浩, 易斌, 等. 慢性肾功能不全对药动学影响研究进展 [J]. *中国临床药理学与治疗学*, 2012, 17(6): 715-720.
Huang Y Y, Zhang H, Yi B, et al. Progress on the effects of chronic renal dysfunction on pharmacokinetics [J]. *Chin Clin Pharmacol Ther*, 2012, 17(6): 715-720.
- [11] 李昊, 田刚, 王雪. 肾功能不全患者替考拉宁药物浓度监测的研究进展 [J]. *中国抗生素杂志*, 2010, 35(11): 815-819, 839.
Li H, Tian G, Wang X. Progress in monitoring of teicoplanin in patients with renal insufficiency [J]. *Chin J Antibiot*, 2010, 35(11): 815-819, 839.
- [12] 敖强国. 肾脏损伤内源性生物学标志物研究进展 [J]. *中国临床保健杂志*, 2020, 23(1): 36-42.
Ao Q G. Progress in the study of endogenous biological markers of kidney injury [J]. *Chin J Clin Health Care*, 2020, 23(1): 36-42.
- [13] Nakamura A, Takasu O, Sakai Y, et al. Development of a teicoplanin loading regimen that rapidly achieves target serum concentrations in critically ill patients with severe infections [J]. *J Infect Chemother*, 2015, 21(6): 449-455.
- [14] Hommos M S, Glasscock R J, Rule A D. Structural and functional changes in human kidneys with healthy aging [J]. *J Am Soc Nephrol*, 2017, 28(10): 2838-2844.
- [15] Uhart M, Leroy B, Michaud A, et al. Inter-individual and intra-individual pharmacokinetic variability during teicoplanin therapy in geriatric patients [J]. *Med Mal Infect*, 2013, 43(7): 295-298.
- [16] Kasai H, Tsuji Y, Hiraki Y, et al. Population pharmacokinetics of teicoplanin in hospitalized elderly patients using cystatin C as an indicator of renal function [J]. *J Infect Chemother*, 2018, 24(4): 284-291.
- [17] 田婷婷, 付文倩, 周宇, 等. 老年患者替考拉宁群体药动学模型的建立及临床应用 [J]. *中国药理学杂志*, 2022, 57(2): 132-138.
Tian T T, Fu W Q, Zhou Y, et al. Establishment and clinical application of teicoplanin population in elderly patients [J]. *Chin J Pharm*, 2022, 57(2): 132-138.
- [18] Ling W, Mingguang C, Hong Y, et al. Higher teicoplanin blood level needed in elderly critically ill patients [J]. *Curr Drug Metab*, 2021, 22(14): 1124-1131.

- [18] 何丹, 朱怀军, 金路, 等. 替考拉宁在老年和非老年人群中血药浓度的影响因素研究 [J]. 现代药物与临床, 2019, 34(8): 2554-2559.
- He D, Zhu H J, Jin L, et al. Impact factors of teicoplanin in elderly and non-elderly populations [J]. Drug Clin, 2019, 34(8): 2554-2559.
- [19] Hanai Y, Takahashi Y, Niwa T, et al. Clinical practice guidelines for therapeutic drug monitoring of teicoplanin: A consensus review by the Japanese Society of Chemotherapy and the Japanese Society of Therapeutic Drug Monitoring [J]. J Antimicrob Chemother, 2022, 77(4): 869-879.
- [20] Saskia N, Tibboel D, Leeder S. Drug metabolism for the paediatrician [J]. Arch Dis Child, 2014, 99(12): 1137-1142.
- [21] Ramos-Martin V, Paulus S, Siner S, et al. Population pharmacokinetics of teicoplanin in children [J]. Antimicrob Agent Chemother, 2014, 58(11): 6920-6927.
- [22] Sik C J, Min K J, Dongsub K, et al. Therapeutic drug level monitoring of teicoplanin in Korean pediatric patients with normal versus impaired renal function [J]. J Korean Med Sci, 2020, 35(46): e376.
- [23] Takaaki Y, Toshio K, Mahoro Y, et al. Evaluation of teicoplanin trough values after the recommended loading dose in children with associated safety analysis [J]. Pediatr Infect Dis J, 2017, 36(4): 398-400.
- [24] Zhao W, Zhang D L, Thomas S, et al. Population pharmacokinetics and dosing optimization of teicoplanin in children with malignant haematological disease [J]. Br J Clin Pharmacol, 2015, 80(5): 1197-1207.
- [25] Xu J W, Rongfang L, Yong C, et al. Physiologically based pharmacokinetic modeling and dose adjustment of teicoplanin in pediatric patients with renal impairment [J]. J Clin Pharmacol, 2021, 62(5): 620-630.
- [26] 陈文彬, 潘祥林. 诊断学 [M]. 第8版. 北京: 人民卫生出版社, 2013: 353.
- Chen W B, Pan X L. *Diagnostics* [M]. 8th Ed. Beijing: People's Medical Publishing House, 2013: 353.
- [27] Uldemolins M, Roberts J A, Rello J, et al. The effects of hypoalbuminaemia on optimizing antibacterial dosing in critically ill patients [J]. Clin Pharmacokinet, 2011, 50(2): 99-110.
- [28] Roberts J A, Stove V, De Waele J J, et al. Variability in protein binding of teicoplanin and achievement of therapeutic drug monitoring targets in critically ill patients: lessons from the DALI study [J]. Int J Antimicrob Agents, 2014, 43(5): 423-430.
- [29] Yano R, Toshiaki N, Hitoshi T, et al. Variability in teicoplanin protein binding and its prediction using serum albumin concentrations [J]. Ther Drug Monit, 2007, 29(4): 399-403.
- [30] Shi L, Zhiwei Z, Lufen D, et al. Dose optimization of teicoplanin for critically ill patients with renal dysfunction and continuous renal replacement therapy: Experience from a prospective interventional study [J]. Front Pharmacol, 2022, doi: 10.3389/fphar.2022.817401.
- [31] Yoshida T, Suzuki Y, Ohmori H, et al. Risk factors for decreased teicoplanin trough concentrations during initial dosing in critically ill patients [J]. Die Pharmazie, 2019, 74(2): 120-124.
- [32] Byrne C J, Parton T, Mcwhinney B, et al. Population pharmacokinetics of total and unbound teicoplanin concentrations and dosing simulations in patients with haematological malignancy [J]. J Antimicrob Chemother, 2018, 73(4): 995-1003.
- [33] 血液净化急诊临床应用专家共识. 血液净化急诊临床应用专家共识 [J]. 中华急诊医学杂志, 2017, 26(1): 24-36.
- Expert Consensus Group on Emergency Clinical Application of Blood Purification. Expert consensus on clinical application of blood purification in emergency department [J]. Chin J Emerg Med, 2017, 26(1): 24-36.
- [34] 黄桂霞, 陈文瑛, 肖翔林, 等. 连续性肾脏替代疗法对抗菌药物药动学的影响及其剂量调整 [J]. 中国药房, 2010, 21(14): 1332-1335.
- Huang G X, Chen W Y, Xiao X G, et al. The impact of continuous renal replacement therapy on antimicrobial pharmacokinetics and its dose adjustment [J]. Pharm China, 2010, 21(14): 1332-1335.
- [35] Shiraishi Y, Okajima M, Sai Y, et al. Elimination of teicoplanin by adsorption to the filter membrane during haemodiafiltration [J]. Anaesth Intens Care, 2012, 40(3): 442-449.
- [36] Godi L, Lorenzin A, De Cal M, et al. P0540 Effect of membrane materials on vancomycin, teicoplanin and linezolid removal during continuous renal replacement therapies: An *in vitro* study [J]. Nephrol Dial Transplant, 2020, doi: 10.1093/ndt/gfaa142.P0540.
- [37] 张娟红, 徐丽婷, 王荣, 等. 连续性肾脏替代治疗对抗菌药物药物代谢动力学影响的研究进展 [J]. 兰州大学学报: 医学版, 2015, 41(2): 7-14.
- Zhang J H, Xu L T, Wang R, Research progress in the impact of isocontinuous renal replacement therapy on the pharmacokinetics of antimicrobial drugs [J]. J Lanzhou Univ Med Ed, 2015, 41(2): 7-14.
- [38] 薛宏志, 石璐, 唐莲, 等. 临床药师参与肾脏替代治疗患者替考拉宁个体化药物治疗分析 [J]. 药物流行病学杂志, 2021, 30(2): 116-120.
- Xue H Z, Shi L, Tang L, et al. Clinical pharmacists were

- involved in the individualized drug therapy analysis of teicoplanin in patients with renal replacement therapy [J]. *J Pharmacoepidemiol*, 2021, 30(2): 116-120.
- [39] 程慧, 黄德红, 王兵娥, 等. 基于文献分析与血药浓度监测优化抗感染治疗方案的药学实践 [J]. *临床合理用药杂志*, 2020, 13(23): 175-176.
- Cheng H, Huang D H, Wang B E, et al. Pharmacy practice for optimizing anti-infection treatment regimen based on literature analysis and plasma concentration monitoring [J]. *J Clin Rat Drug Use*, 2020, 13(23): 175-176.
- [40] Lim S K, Lee S A, Kim C W, et al. High variability of teicoplanin concentration in patients with continuous venovenous hemodiafiltration [J]. *Hemodial Int*, 2019, 23 (1): 69-76.
- [41] Ueda T, Takesue Y, Nakajima K, et al. Enhanced loading dose of teicoplanin for three days is required to achieve a target trough concentration of 20 µg/mL in patients receiving continuous venovenous haemodiafiltration with a low flow rate [J]. *J Infect Chemother*, 2022, 28(2): 232-237.
- [42] 石璐, 薛宏志, 汪小, 等. 肾功能不全及行连续性肾脏替代治疗患者的替考拉宁血药浓度监测及优化给药方案研究 [J]. *中国医院药学杂志*, 2022, 42(13): 1345-1351.
- Shi L, Xue H Z, Wang X, et al. Study on blood concentration monitoring of teicoplanin and optimal dosing regimen in patients with renal insufficiency and continuous renal replacement therapy [J]. *Chin J Hosp Pharm*, 2022, 42(13): 1345-1351.
- [43] Bellmann R, Falkensammer G, Seger C, et al. Teicoplanin pharmacokinetics in critically ill patients on continuous veno-venous hemofiltration [J]. *Int J Clin Pharmacol Ther*, 2010, 48(4): 243-249.
- [44] Li L, Li X, Xia Y, et al. Recommendation of antimicrobial dosing optimization during continuous renal replacement therapy [J]. *Front Pharmacol*, 2020, 11: 786.
- [45] 柳熠鑫, 李珊, 任菲菲, 等. 体外膜肺氧合对抗真菌药物药动学的影响 [J]. *医药导报*, 2022, 41(10): 1480-1485.
- Liu Y X, Li S, Ren F F, et al. Effects of antifungal drugs [J]. *Med Herald*, 2022, 41(10): 1480-1485.
- [46] Thiagarajan R R, Barbaro R P, Rycus P T, et al. Extracorporeal life support organization registry international report 2016 [J]. *Asaio J*, 2017, 63(1): 60-67.
- [47] Ha M A, Sieg A C. Evaluation of altered drug pharmacokinetics in critically ill adults receiving extracorporeal membrane oxygenation [J]. *Pharmacotherapy*, 2017, 37(2): 221-235.
- [48] Shekar K, Fraser J F, Smith M T, et al. Pharmacokinetic changes in patients receiving extracorporeal membrane oxygenation [J]. *J Crit Care*, 2012, 27(6): e718-e749.
- [49] Zhang Y, Hu H B, Zhang Q, et al. Effects of ex vivo extracorporeal membrane oxygenation circuits on sequestration of antimicrobial agents [J]. *Front Med*, 2021, doi: 10.3389/fmed.2021.748769.
- [50] 章媛, 曾振华, 张庆, 等. 体外膜肺氧合对抗菌药物药代动力学影响的研究进展 [J]. *南方医科大学学报*, 2021, 41(5): 793-800.
- Zhang Y, Zeng Z H, Zhang Q, et al. Effect of extracorporeal membrane oxygenation on pharmacokinetics of antimicrobial drugs: Recent progress and recommendations [J]. *J South Med Univ*, 2021, 41 (5): 793-800.
- [51] Chen G J, Lin S W, Tsai I L, et al. Therapeutic drug monitoring of the teicoplanin trough level after the loading doses in patients receiving venoarterial extracorporeal membrane oxygenation [J]. *J Formos Med Assoc*, 2020, 119(6): 1086-1092.
- [52] Roberts J A, Bellomo R, Cotta M O, et al. Machines that help machines to help patients: Optimising antimicrobial dosing in patients receiving extracorporeal membrane oxygenation and renal replacement therapy using dosing software [J]. *Intensive Care Med*, 2022, 48(10): 1338-1351.
- [53] Wi J, Noh H, Min K L, et al. Population pharmacokinetics and dose optimization of teicoplanin during venoarterial extracorporeal membrane oxygenation [J]. *Antimicrob Agent Chemother*, 2017, 61 (9): e01015-e01017.
- [54] Roberts J A, Abdul-aziz M H, Lipman J, et al. Individualised antibiotic dosing for patients who are critically ill: Challenges and potential solutions [J]. *Lancet Infect Dis*, 2014, 14(6): 498-509.
- [55] Lee H J, Son Y J. Factors associated with in-hospital mortality after continuous renal replacement therapy for critically ill patients: A systematic review and Meta-analysis [J]. *Int J Environ Res Public Health*, 2020, 17 (23): 8781.
- [56] Chen J, Li S, Wang Q, et al. Optimizing antimicrobial dosing for critically ill patients with MRSA infections: A new paradigm for improving efficacy during continuous renal replacement therapy [J]. *Pharmaceutics*, 2022, 14 (4): 842.

[责任编辑 李红珠]