

基于蒙特卡洛模拟法的万古霉素及氨苄西林钠治疗肠球菌性尿路感染给药方案评价

蔡 明^{1,2}, 熊梦琪^{1,2}, 尹 莉³, 潘 莹^{1,2}, 郑格格^{1,2}, 张 蜜^{1,2}, 杨满琴¹, 李 霞^{3*}

1. 安徽中医药大学第二附属医院 药学部, 安徽 合肥 230061

2. 安徽中医药大学 药学院, 安徽 合肥 230012

3. 安徽中医药大学第二附属医院 检验科, 安徽 合肥 230061

摘要: **目的** 结合万古霉素及氨苄西林的药代动力学/药效动力学(PK/PD)模型, 运用蒙特卡洛模拟 2 种药物不同给药方案对由屎肠球菌及粪肠球菌引起的细菌性尿路感染的治疗效果。**方法** 回顾性收集安徽中医药大学第二附属医院 2024 年 1 月—2025 年 12 月通过 VITEK2 全自动微生物分析系统检测的细菌性尿路感染患者尿液标本中分离出的屎肠球菌及粪肠球菌的最小抑菌浓度(MIC), 运用蒙特卡洛模拟法分别模拟氨苄西林和万古霉素共 4 种给药方案对“10 000 名虚拟肠球菌致细菌性尿路感染患者”的临床疗效, 其中氨苄西林以游离型药物浓度超过靶细菌的 MIC 的时间($\%T > MIC$) $>50\%$ 为靶值, 万古霉素以药时曲线下面积(AUC)与细菌 MIC 的比值($AUC_{0-24\text{ h}}/MIC$, AUIC) ≥ 400 为靶标得到达标概率(PTA), 并计算各方案抗感染成功为目标阈值的累计反应分数(CFR)。**结果** 共分离出屎肠球菌、粪肠球菌分别 114 株与 69 株, 其中氨苄西林钠给药方案 1(每次 3 g, 给药间隔 6 h, 简称为 3g, q6h)对 MIC 为 2、4、8 $\mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$ 的屎肠球菌及粪肠球菌的 PTA $>90\%$, 给药方案 2(每次 3 g, 给药间隔 8 h, 简称为 3g, q8h)对 MIC 为 2 $\mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$ 的屎肠球菌及粪肠球菌的 PTA $>90\%$; 万古霉素给药方案 1(每天 2 g)对 MIC 为 0.5 $\mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$ 的屎肠球菌及粪肠球菌的 PTA $>90\%$, 给药方案 2(每天 3 g)对 MIC 为 0.5、1.0 $\mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$ 的屎肠球菌及粪肠球菌的 PTA $>90\%$; 2 种给药方案的氨苄西林钠对屎肠球菌的 CFR 均小于 90%, 每天 3 g 的万古霉素对屎肠球菌的 CFR 大于 90%; 给药方案 3g, q6h 的氨苄西林钠及 2 种万古霉素给药方案对粪肠球菌的 CFR 值大于 90%。**结论** 对比这 2 种药物的 4 种给药方案, 对于粪肠球菌导致的尿路感染, 可以使用 3g, q6h 的氨苄西林钠及每天 2 g 的万古霉素进行治疗。对于屎肠球菌感染可以使用每天 3 g 的万古霉素进行治疗, 其他治疗方案可能会导致治疗失败, 但同时需要加强患者肾功能的检测, 减少不良反应带来的危害。

关键词: 肠球菌; 尿路感染; 蒙特卡洛模拟; 给药方案; 屎肠球菌; 粪肠球菌

中图分类号: R983

文献标志码: A

文章编号: 1674-6376(2026)08-2807-07

DOI: 10.7501/j.issn.1674-6376.2026.08.017

Evaluation of vancomycin and ampicillin sodium for treating *Enterococcus*-caused urinary tract infections using Monte Carlo simulation

CAI Ming^{1,2}, XIONG Mengqi^{1,2}, YIN Li³, PAN Ying^{1,2}, ZHENG Gege^{1,2}, ZHANG Mi^{1,2}, YANG Manqin¹, LI Xia³

1. Department of Pharmacy, the Second Affiliated Hospital of Anhui University of Chinese Medicine, Hefei 230061, China

2. School of Pharmacy, Anhui University of Chinese Medicine, Hefei 230012, China

3. Clinical Laboratory, the Second Affiliated Hospital of Anhui University of Chinese Medicine, Hefei 230061, China

Abstract: Objective To provide reference for clinical individual medication of vancomycin and ampicillin by combining PK/PD and Monte Carlo simulation. **Methods** The minimum inhibitory concentration (MIC) of *Enterococcus faecium* and *Enterococcus faecalis* isolated from urine samples of patients with bacterial urinary tract infection detected by VITEK2 Compact automatic microbial analysis system in the Second Affiliated Hospital of Anhui University of Chinese Medicine from January 2024 to December 2025 was retrospectively collected, Monte Carlo simulation method was used to simulate the clinical efficacy of ampicillin and vancomycin and

收稿日期: 2026-04-29

基金项目: 安徽省高校优秀青年教师项目(YQYB2024030); 安徽省高校自然科学研究重点项目(2023AH050866); 安徽中医药大学第二附属医院“杏林英才”培育计划项目(2023-0500-48-46)

作者简介: 蔡 明, 博士, 副主任药师, 主要从事医院药学研究。E-mail: caiming@ahtcm.edu.cn

*通信作者: 李 霞, 主任技师, 主要从事微生物检验与抗感染诊疗研究。E-mail: dinglimao@sina.com

ampicillin on “10 000 patients with bacterial urinary tract infection caused by *Enterococcus*”. Among them, ampicillin targeted ($P\%T > MIC$) $> 50\%$, and vancomycin targeted $AUIC \geq 400$ to obtain the probability of target attachment (PTA), And calculate the cumulative fraction of response (CFR) for the target threshold of successful anti infection in each protocol. **Results** A total of 69 strains of *E. faecium* and 114 strains of *E. faecalis* were isolated, of which the dosage regimen was 3 g every time, and the MIC of ampicillin sodium and once every 8 h (hereinafter referred to as 3g, q8h, the same below) was 2, 4, 8 $\mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$ for PTA $> 90\%$ of *E. faecium* and *E. faecalis* and the MIC of PTA $> 90\%$ of the dosage regimen (3g, q6h) was 8 8 $\mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$; The MIC of vancomycin (2 g/d) for *E. faecium* and *E. faecalis* (PTA $> 90\%$) was 0.5 $\mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$, and the MIC of 3 $\text{g}\cdot\text{d}^{-1}$ (PTA $> 90\%$) is 0.5, 1.0 $\mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$; The CFR of ampicillin sodium against *Enterococcus* was less than 90%, and the CFR of 3 $\text{g}\cdot\text{d}^{-1}$ vancomycin against *Enterococcus* was more than 90% in the two administration schemes; The CFR value of ampicillin sodium and at 3g, q6h and vancomycin at 2 $\text{g}\cdot\text{d}^{-1}$ for *Enterococcus* was more than 90%. **Conclusion** Compared with the four administration schemes of the two drugs, ampicillin sodium and (3 g q6h) and Vancomycin (2 $\text{g}\cdot\text{d}^{-1}$) can be used for the treatment of urinary tract infection caused by fecal intestinal bulb. *Enterococcus* infection can be treated with 3 $\text{g}\cdot\text{d}^{-1}$ Vancomycin. Other treatment schemes may lead to failure, but at the same time, it is necessary to strengthen the detection of renal function of patients to reduce the harm caused by adverse reactions.

Key words: *Enterococcus*; urinary tract infections; Monte Carlo simulation; dosage regimens; *Enterococcus faecium*; *Enterococcus faecalis*

肠球菌属是人类和动物肠道正常菌群的一部分, 在外界环境中亦存在。肠球菌是医院感染的重要病原菌^[1], 容易在年龄大、体质虚弱或表皮及黏膜存在破损的患者以及长期使用广谱抗菌药物导致正常微生态环境失衡的患者中发生感染。流行病学研究发现^[2], 屎肠球菌 *Enterococcus faecium* 与粪肠球菌 *Enterococcus faecalis* 导致的尿路感染占总病例的 7%~25%, 是尿路感染致病菌中仅次于大肠埃希菌的第 2 大类致病菌。

临床上治疗肠球菌感染通常难度很大, 其中主要原因是肠球菌对目前常用的抗菌药物 (包括甲氧苄啶/磺胺甲恶唑、氨基糖苷和头孢菌素) 具有天然耐药性。同时, 已经产生耐药性的肠球菌又可通过转座子、质粒等途径将耐药基因传播给其他菌株^[3-4], 故治疗此类细菌感染时不仅要选择合适的抗菌药物, 同时给药方案合理性也尤为重要, 不适宜的给药方案不仅不能有效抑制细菌的繁殖, 反而可能会诱导其耐药性的产生^[5]。在肠球菌性尿路感染的治疗中, 氨苄西林钠与万古霉素是最为经典且应用广泛的 iv 给药治疗药物。前者是敏感肠球菌感染的首选, 后者则是氨苄西林耐药或严重青霉素过敏患者的核心选择。然而, 当前 2 种药物的给药方案多源自对链球菌或金黄色葡萄球菌感染的药动学/药效动力学 (PK/PD) 研究, 直接应用于肠球菌时存在不确定性。一方面, 氨苄西林对肠球菌的最小抑菌浓度 (MIC) 分布与常见链球菌不同, 常规剂量下能否有效覆盖较高 MIC 值的菌株尚不明确; 另一方面, 万古霉素治疗窗窄、肾毒性风险高, 临床上存

在疗效不足与毒性风险的双重挑战。本研究针对近 2 年安徽中医药大学第二附属医院肠球菌性尿路感染患者中分离出的粪肠球菌及屎肠球菌的药敏结果, 通过将目前临床常用的治疗药物氨苄西林钠及盐酸万古霉素及其给药方案进行蒙特卡洛模拟, 从而模拟出氨苄西林钠及万古霉素在不同给药方案下对肠球菌的治疗达标概率 (PTA), 并计算其累积反应分数 (CFR), 评价上述 2 种抗菌药物各给药方案是否还能够达到理论治疗效果, 旨在为临床提供理论数据, 促进其给药方案的进一步优化。

1 材料与方法

1.1 屎肠球菌及粪肠球菌的菌株来源

参照 2019 版《中国泌尿外科和男科疾病诊断治疗指南》^[6]对患者进行诊断。判断为肠球菌尿路感染的标准为: (1) 患者症状主要表现为尿频、尿急、尿痛、排尿烧灼感、下腹不适等, 并可能伴有发热 (通常 $> 38\text{ }^{\circ}\text{C}$)、寒战、腰痛或肋脊角压痛; (2) 尿培养报告检出肠球菌, 并且中段尿清洁标本菌落计数 $\geq 1.0 \times 10^5 \text{ CFU}\cdot\text{mL}^{-1}$ (女); 菌落计数 $\geq 1.0 \times 10^4 \text{ CFU}\cdot\text{mL}^{-1}$ (男); 导尿采集标本: 菌落计数 $\geq 1.0 \times 10^4 \text{ CFU}\cdot\text{mL}^{-1}$ 。

样本排除标准: (1) 其他病原体混合感染, 尿培养同时检出除肠球菌外的其他致病菌 (如大肠埃希菌、肺炎克雷伯菌、铜绿假单胞菌、金黄色葡萄球菌等); (2) 标本不合格, 尿标本污染 (如上皮细胞或扁平上皮细胞过多, 或培养出多种皮肤/阴道定植菌); 未按标准方法采集 (非中段尿、非清洁尿、导尿操作不规范); (3) 非感染性尿路症状, 由结石、

肿瘤、间质性膀胱炎、放射性膀胱炎、药物等引起的类似尿路刺激症状。

收集安徽中医药大学第二附属医院 2024 年 1 月 1 日—2025 年 12 月 31 日各临床科室送检的尿路感染患者标本中存在的尿肠球菌及粪肠球菌相关药敏结果,剔除其中重复的数据。

1.2 伦理声明

本研究为基于匿名化回顾性药敏数据的 PK/PD 蒙特卡洛模拟研究,未对患者实施任何干预,未收集可识别身份的个人信。此类研究可免除伦理审查,故无需提供伦理批号。

1.3 菌株鉴定与药敏

采用 VITEK2 Compact 全自动微生物分析系统对送检样本进行菌株鉴定及相关药敏实验。

1.4 给药方案

结合相关药品说明书及安徽中医药大学第二附属医院医生常用的给药剂量,2 药分别设置 2 种给药方案。氨苄西林钠给药方案 1:每次 3 g,给药间隔 6 h (3 g, q6h);给药方案 2:每次 3 g,给药间隔 8 h (3 g, q8h)。盐酸万古霉素给药方案 1 为每天 2 g,给药方案 2 为每天 3 g。

1.5 PK/PD 方案

1.5.1 氨苄西林钠 在抗菌药物 PK/PD 理论中,氨苄西林钠为时间相关性抗菌药物,其抗菌活性主要与游离型药物浓度超过靶细菌的 MIC 的时间 ($f\%T > MIC$) 密切相关^[7],即其有关计算公式及药动学数据如下:

$$f\%T > MIC = \ln(Dose \times F) / (V_d \times MIC) \times [t_{1/2} / (0.693 \times \tau)]$$

Dose 为剂量, F 为相对生物利用度, V_d 为表观分布容积, $t_{1/2}$ 为半衰期, τ 为给药频次

氨苄西林钠相关药动学参数^[8]: F 为 0.8, V_d 为 $(31.29 \pm 8.72) \text{ kg} \cdot \text{L}^{-1}$, $t_{1/2}$ 为 $(0.86 \pm 0.15) \text{ h}$ 。相关研究表明^[7],对于青霉素类抗菌药物,评价其临床是否有效的靶值为 $f\%T > MIC \geq 50\%$,即本次模拟以 $f\%T > MIC \geq 50\%$ 判定治疗有效。

1.5.2 万古霉素 万古霉素是一种时间相关性抗菌药物,同时万古霉素的 PK 相关数据呈线性关系,其抗菌效果可基于药时曲线下面积 (AUC) 与细菌 MIC 的比值 (AUIC) 来进行预测。有关研究表明^[7],当万古霉素 $AUC_{0-24 \text{ h}}$ 与细菌 MIC 比值 ($AUC_{0-24 \text{ h}} / MIC$) > 400 时,可认为其对该细菌具有显著的抗菌作用。故本次模拟以 $AUIC \geq 400$ 判定治疗有效。

万古霉素相关计算公式及药动学参数^[9]:

$$AUIC = AUC_{0-24 \text{ h}} / MIC$$

$$AUC_{0-24 \text{ h}} = Dose_{24 \text{ h}} / CL$$

万古霉素的清除率 (CL) 为 $(3.34 \pm 1.39) \text{ L} \cdot \text{h}^{-1}$ 。

1.6 蒙特卡洛模拟

应用美国 ORACLE 公司水晶球软件 (V11.1.2.44) 进行蒙特卡洛模拟,运行计算 5 000 次。

关于模拟退火算法的说明:本研究采用的蒙特卡洛模拟方法旨在评价现有给药方案在肠球菌性尿路感染中的药效学达标概率,通过模拟参数不确定性下的概率分布来量化各方案的预期疗效。模拟退火算法作为一种全局优化技术,主要用于从解空间中搜索函数的最优解,与本研究的评价性目标不同,故未予采用。对于给药方案的进一步优化,可基于本研究建立的 PK/PD 模型,在后续研究中采用模拟退火等优化算法进行探索。

在软件中将药动学参数 CL 的空格定义为正态分布曲线置信区间设置为 95%,尿肠球菌与粪肠球菌的 MIC 定义为自定义分布,选用 $AUC_{0-24 \text{ h}} / MIC > 400$ [即在空格中设定函数 $f = Dose / (CL \cdot MIC)$] 作为万古霉素治疗有效的评价指标,同时计算不同给药方案在针对每个 MIC 值时获得的函数值,即 PTA,同时根据公式可以计算出菌株群体对目标阈值的期望概率,即 CFR。通常认为 $PTA \geq 90\%$ 及 $CFR \geq 90\%$ 的给药方案为有效方案^[10]。

2 结果

2.1 尿肠球菌及粪肠球菌的 MIC 值分布情况

本研究共计分离得到 114 株尿肠球菌以及 69 株粪肠球菌,通过 PHOENIX100 全自动微生物鉴定仪药敏实验测定每株的 MIC 值。具体各 MIC 值对应的肠球菌菌株数及构成比见表 1、2。

表 1 氨苄西林钠对尿肠球菌和粪肠球菌 MIC 值的分布
Table 1 Distribution of MIC of ampicillin sodium to *E. faecium* and *E. faecalis*

MIC/ ($\mu\text{g} \cdot \text{mL}^{-1}$)	尿肠球菌		粪肠球菌	
	株数	构成比/%	株数	构成比/%
2	7	6.1	62	89.9
4	0	0	0	0
8	29	25.4	5	7.2
16	1	0.9	0	0
32	77	67.5	2	2.9

2.2 两种药物的给药方案对屎肠球菌及粪肠球菌尿路感染治疗有效的 PTA

根据蒙特卡洛模拟结果可知, 其中氨苄西林钠给药方案 1 (3 g, q6h) 对 MIC 为 2、4、8 $\mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$ 的屎肠球菌及粪肠球菌的 PTA>90%, 给药方案 2 (3 g, q8h) 对 MIC 为 2 $\mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$ 的屎肠球菌及粪肠球菌的 PTA>90%, 见表 3。

表 2 万古霉素对屎肠球菌和粪肠球菌 MIC 值的分布
Table 2 Distribution of MIC of vancomycin to *E. faecium* and *E. faecalis*

MIC/ ($\mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$)	屎肠球菌		粪肠球菌	
	株数	构成比/%	株数	构成比/%
0.5	74	64.9	6	8.7
1	33	28.9	52	75.4
2	1	0.9	8	11.6
4	0	0	1	1.4
8	0	0	0	0
16	1	0.9	0	0
32	5	4.4	2	2.9
(≥32.0)				

表 3 氨苄西林钠不同给药方案对不同 MIC 值肠球菌治疗的 PTA

Table 3 PTA values of different dosage regimens of ampicillin sodium to *E. faecium* and *E. faecalis* with different MIC

给药方案	MIC/ ($\mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$)	PTA/%	
		屎肠球菌	粪肠球菌
3 g, q6h	2	99.82	99.78
	4	100.00	99.65
	8	96.07	96.87
	16	80.76	79.46
	32	37.87	36.54
3 g, q8h	2	96.58	96.36
	4	86.77	84.79
	8	58.46	60.36
	16	21.34	24.32
	32	0.67	0.59

万古霉素给药方案 1 (每天 2 g) 对 MIC 为 0.5 $\mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$ 的屎肠球菌及粪肠球菌的 PTA>90%, 给药方案 2 (每天 3 g) 对 MIC 为 0.5、1.0 $\mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$ 的屎肠球菌及粪肠球菌的 PTA>90%, 见表 4。

表 4 万古霉素不同给药方案对 MIC 值肠球菌治疗的 PTA

Table 4 PTA values of different dosage regimens of vancomycin to *E. faecium* and *E. faecalis* with different MIC

给药方案	MIC/ ($\mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$)	PTA/%	
		屎肠球菌	粪肠球菌
每天 2 g	0.5	99.63	99.12
	1.0	87.84	85.23
	2.0	26.21	29.42
	4.0	5.79	3.79
	8.0	1.49	0.97
	16.0	0.61	0.73
	32.0	0	0
每天 3 g	0.5	100.00	100.00
	1.0	98.93	96.48
	2.0	61.29	58.79
	4.0	13.95	15.42
	8.0	3.72	2.25
	16.0	1.09	1.13
	32.0	0.52	0.56

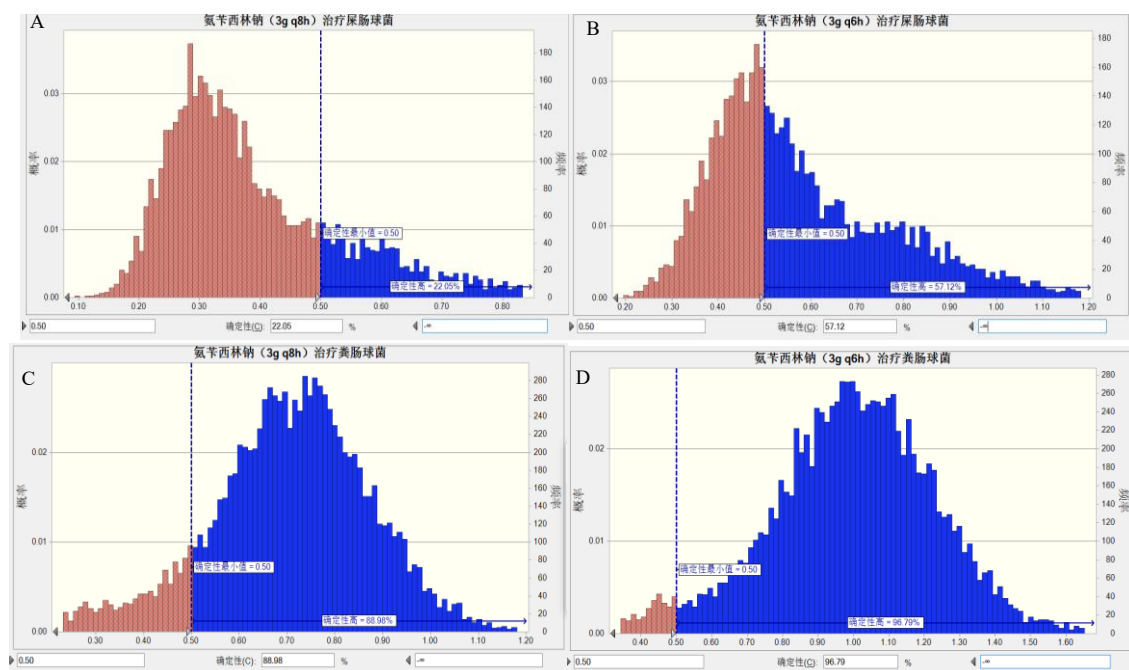
2.3 两种药物的给药方案对屎肠球菌及粪肠球菌尿路感染治疗有效的 CFR

由水晶球模拟 10 000 次后结果可知, 针对屎肠球菌, 氨苄西林钠 2 种给药方案的 CFR 值分别为 22.05%和 57.12%, 可以认为在实际临床治疗中, 无论面对何种情况, 这 2 种给药方案达到满意抗感染效果的概率始终低于 90%, 故提示临床中, 建议医生避免使用氨苄西林钠治疗屎肠球菌感染, 而根据模拟结果可知, 日剂量 2 g 及 3 g 的万古霉素对于屎肠球菌的 CFR 均大于 90%, 故可以采用万古霉素进行治疗。

针对粪肠球菌, 氨苄西林钠 3g, q6h 给药方案的 CFR 超过 90% (96.79%), 这提示在临床治疗中针对粪肠球菌, 氨苄西林钠 3g, q6h 的治疗方案治疗成功率高。且针对耐氨苄西林钠的粪肠球菌, 可以使用每天 3 g 的万古霉素治疗。结果见图 1 和 2。

3 讨论

肠球菌不仅常见于外伤伤口^[11], 同时肠球菌也是有潜在危险因素的患者并发尿路感染的最常见致病菌之一。女性 (可能是由于生理构造因素, 女性肛门与阴道距离近所致)、尿道插管、既往接受过广谱抗生素 (尤其是头孢菌素类) 治疗、癌症或使用免疫抑制剂是肠球菌尿路感染的主要易感因素。

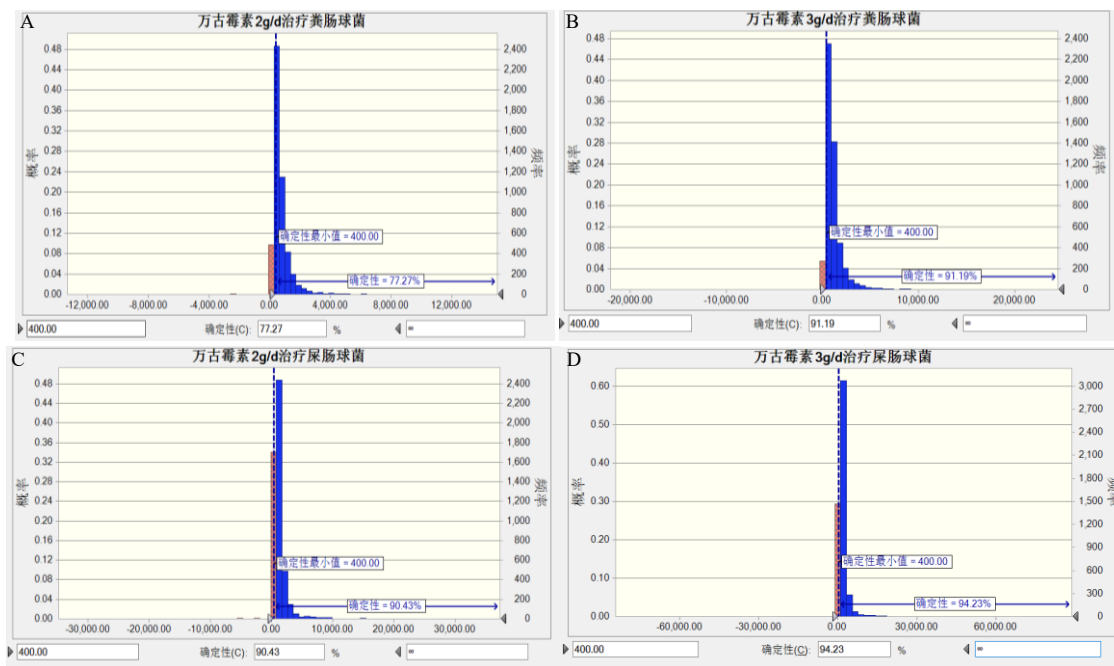


A-氨苄西林钠 3 g, q8h 治疗屎肠球菌; B-氨苄西林钠 3 g, q6h 治疗屎肠球菌; C-氨苄西林钠 3 g, q8h 治疗粪肠球菌; D-氨苄西林钠 3 g, q6h 治疗粪肠球菌。

A-ampicillin sodium 3 g, q8h for *E. faecium*; B-ampicillin sodium 3 g, q6h for *E. faecium*; C-ampicillin sodium 3 g, q8h for *E. faecalis*; D-ampicillin sodium 3 g, q6h for *E. faecalis*.

图 1 2 种给药方案的氨苄西林钠对肠球菌的 CFR 值

Fig. 1 CFR values of two dosage regimens for ampicillin sodium to *E. faecium* and *E. faecalis*



A-万古霉素每天 2 g 治疗粪肠球菌; B-万古霉素每天 3 g 治疗粪肠球菌; C-万古霉素每天 3 g 治疗屎肠球菌; D-万古霉素每天 3 g 治疗屎肠球菌。
A-Vancomycin 2 g daily for *E. faecalis*; B-Vancomycin 3 g daily for *E. faecalis*; C-Vancomycin 3 g daily for *E. faecium*; D-Vancomycin 3 g daily for *E. faecium*.

图 2 2 种给药方案的万古霉素对肠球菌的 CFR 值

Fig. 2 CFR values of two dosage regimens for vancomycin to *E. faecium* and *E. faecalis*

肠球菌不仅能引起尿路感染,甚至可能导致上行感染或菌血症的发生。其危害性不容小觑。

由于屎肠球菌对大部分抗菌药物具有天然耐药性^[12],故目前临床上针对肠球菌属的抗菌药物比较局限,主要有青霉素类,喹诺酮类等,如若遇到耐药菌,则还可以使用糖肽类的万古霉素、利奈唑胺等^[13],但是万古霉素在使用中存在如肾毒性、静脉炎等不良反应,这也提示合理选择抗菌药物及给药方案的重要性,合理使用氨苄西林及万古霉素是提高治疗成功率以及减缓细菌耐药的有效手段。

根据蒙特卡洛模拟结果显示,针对屎肠球菌所致尿路感染,氨苄西林钠的 2 种临床常用给药方案(3 g, q8h 及 3 g, q6h)的 CFR 值分别为 22.05% 和 57.12% (均小于 90%),而且其 PTA 达标的屎肠球菌 MIC 分别为 2、4、8 $\mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$ 。根据本院屎肠球菌的药敏分布,有 68.4% 的菌株 MIC 大于 8 $\mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$,这提示此给药方案难以满足治疗有效的要求,如果医生笼统地使用说明书上推荐的这 2 种治疗剂量,会极大概率造成治疗的失败。故针对屎肠球菌致尿路感染,不推荐使用氨苄西林钠。

万古霉素作为目前临床上用于治疗耐氨苄西林屎肠球菌感染的药物,根据模拟结果,2 种给药方案每天 2 g 及每天 3 g 针对屎肠球菌的 CFR 值分别为 90.43% 和 94.23%,表明万古霉素的 2 种治疗方案均能够达到有效标准,同时每天 3 g 的万古霉素对于 MIC 为 1 $\mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$ 的屎肠球菌依旧有效(PTA>90%),故临床中应该根据不同耐药情况合理选择给药方案,因为每天 3 g 的万古霉素可能会加重其不良反应的发生^[14],这也需要临床使用时加强对患者的监护。

相较于耐药性强的屎肠球菌来说,粪肠球菌的模拟结果较为乐观,根据模拟结果显示,给药方案为 3 g, q6h 的氨苄西林钠对于粪肠球菌的 CFR 值为 96.79%,远高于 90%,表明使用这一给药方案的治疗成功率非常高,其 PTA 大于 90% 的 MIC 值也为 8 $\mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$,提示临床上对氨苄西林钠敏感的粪肠球菌皆可使用此治疗方案来达到理想的治疗效果。同时,对于耐氨苄西林钠的粪肠球菌,也可以使用万古霉素每天 2 g 的给药方案来治疗(其针对粪肠球菌的 CFR 值为 90.12%)。

需要明确的是,本研究模拟出的 CFR 主要适用于经验性治疗场景,以给药方案为 3 g, q6h 的氨苄西林钠对于粪肠球菌的 CFR 值为 96.79% 为例,其

含义为,若一个地区粪肠球菌对氨苄西林钠的 MIC 占比与本研究给出的粪肠球菌对氨苄西林钠的 MIC 占比相同,则无论氨苄西林钠在患者体内的药动学数据以及粪肠球菌的 MIC 如何(前提是处于本研究中给出的相关参数范围内),其治疗成功的概率为 96.79%,这是模拟细菌 MIC 未知的经验治疗时产生的结果,而在已明确药敏培养结果的情况下,应结合 MIC 及 PTA,综合选择适宜的给药剂量。

综上所述,本研究采用蒙特卡洛模拟对氨苄西林钠及万古霉素不同给药方案的抗肠球菌活性进行评价,明确了这 2 种药物在不同情况下治疗肠球菌性尿路感染的有效给药方案,需要说明的是,此次模拟的对象也默认为肝肾功能健康的患者,对于药物代谢与常规人群不同的人群并未充分考虑在内^[15],而且本研究为单中心病原学研究,仅基于该中心数据模拟氨苄西林、万古霉素 2 种药物的药敏分布情况,其结果无法充分代表 2 种药物在更广范围的药敏分布特征,普适性存在不足,本课题组下一步将继续收集相关数据,进一步完善对特殊人群的用药情况进行系统评估。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] Bhat N R, Shivashankar S B K, Dhanashree B. Antibigram of urinary *Enterococcus* Isolates from a tertiary care hospital [J]. Infect Disord Drug Targets, 2021, 21(1): 146-150.
- [2] Álvarez-Artero E, Campo-Núñez A, García-García I, et al. Urinary tract infection caused by *Enterococcus* spp. Risk factors and mortality. An observational study [J]. Rev Clínica Española Engl Ed, 2021, 221(7): 375-383.
- [3] 叶梦敏, 刘平娟, 易思婷. 尿液分离耐万古霉素屎肠球菌患者的临床特征及尿路感染的危险因素分析 [J]. 重庆医学, 2025, 54(3): 683-688.
Ye M M, Liu P J, Yi S T. Analysis of clinical characteristics and risk factors of vancomycin-resistant *Enterococcus faecium* isolated from urine [J]. Chongqing Med, 2025, 54(3): 683-688.
- [4] 程希凤. 尿路感染患者中段尿液标本病原菌分布特征及耐药性分析 [J]. 航空航天医学杂志, 2022, 33(12): 1445-1448.
Cheng X F. Distribution characteristics and drug resistance of pathogens in middle urine samples of patients with urinary tract infection [J]. J Aerosp Med, 2022, 33(12): 1445-1448.

- [5] 陈红红, 蔡红, 谭华. 阿莫西林克拉维酸钾亚最低杀菌浓度体外诱导细菌耐药试验研究 [J]. 当代医学, 2017, 23(36): 24-27.
- Chen H H, Cai H, Tan H. Experimental study on bacterial resistance of amoxicillin and clavulanate potassium *in vitro* [J]. Contemp Med, 2017, 23(36): 24-27.
- [6] 黄健, 王建业, 孔垂泽, 等. 中国泌尿外科和男科疾病诊断治疗指南 (2019 版) [M]. 北京: 科学出版社, 2019: 399-400.
- Huang J, Wang J Y, Kong C Z, et al. *Chinese Guidelines for the Diagnosis and Treatment of Urological and Andrological Diseases (2019 Edition)* [M]. Beijing: Science Press, 2019: 399-400.
- [7] 张菁, 吕媛, 于凯江, 等. 抗菌药物药代动力学/药效学理论临床应用专家共识 [J]. 中华结核和呼吸杂志, 2018, 41(6): 409-446.
- Zhang J, Lv Y, Yu K J, et al. Expert consensus on clinical application of pharmacokinetic/pharmacodynamic theory of antibacterial agents [J]. Chin J Tuberc Resp Diseases, 2018, 41(6): 409-446.
- [8] Meyers B R, Wilkinson P, Mendelson M H, et al. Pharmacokinetics of ampicillin-sulbactam in healthy elderly and young volunteers [J]. Antimicrob Agents Chemother, 1991, 35(10): 2098-2101.
- [9] 刘畅. 万古霉素群体药动学研究及其与利奈唑胺治疗 G⁺球菌感染给药方案的比较 [D]. 天津: 天津医科大学, 2016.
- Liu C. Population pharmacokinetics of vancomycin and comparison of dosing regimens with linezolid for Gram-positive *Cocci* infections [D]. Tianjin: Tianjin Medical University, 2016.
- [10] 陈泳伍, 唐丽琴, 魏伟. 基于蒙特卡洛模拟评价铜绿假单胞菌致血流及下呼吸道感染时阿米卡星的给药方案 [J]. 中国医院药学杂志, 2020, 40(22): 2357-2361.
- Chen Y W, Tang L Q, Wei W. Evaluation of amikacin dosing regimens for *Pseudomonas aeruginosa*-induced bloodstream and lower respiratory tract infections based on Monte Carlo simulation [J]. Chin J Hosp Pharm, 2020, 40(22): 2357-2361.
- [11] 尹莉, 李霞, 刘翔, 等. 中医院外科住院患者伤口分泌物病原菌及药敏试验分析 [J]. 西北药学杂志, 2023, 38(3): 196-199.
- Yin L, Li X, Liu X, et al. Analysis of pathogens in wound secretion and drug sensitivity test for surgical Inpatients in a traditional Chinese medicine hospital [J]. Northwest Pharm J, 2023, 38(3): 196-199.
- [12] Bunnell K, Duong A, Ringsred T, et al. Aminopenicillins for treatment of ampicillin-resistant enterococcal urinary tract infections [J]. Am J Health Syst Pharm, 2022, 79(13): 1056-1065.
- [13] 陈文彬, 敬怡雯, 彭子欣. 肠球菌耐药性流行特征及其检测技术研究进展 [J]. 中国抗生素杂志, 2025, 50(11): 1269-1280.
- Chen W B, Jing Y W, Peng Z X. Advances in epidemiological characteristics of antimicrobial resistance and detection techniques of *Enterococcus spp* [J]. Chin J Antibiot, 2025, 50(11): 1269-1280.
- [14] 周吉钦, 朱从磊, 官宁宁, 等. 万古霉素给药方案优化的研究进展 [J]. 河南大学学报(医学版), 2022, 41(3): 162-167.
- Zhou J Q, Zhu C L, Guan N N, et al. Progress in optimization of vancomycin dosage regimen [J]. J Henan Univ Med Sci, 2022, 41(3): 162-167.
- [15] 章登政, 王亚, 郭洁茹, 等. 利用蒙特卡洛模拟程序优化抗菌药物治疗 [J]. 中国药师, 2021, 24(3): 557-561.
- Zhang D Z, Wang Y, Guo J R, et al. Optimization of antibacterial therapy using Monte Carlo Simulation program [J]. China Pharmacist, 2021, 24(3): 557-561.

[责任编辑 刘东博]