

氨基糖苷类药物药动学和药效学的研究进展

王雨 范亚新 张菁*

(复旦大学附属华山医院抗生素研究所, 国家卫生健康委员会抗生素临床药理重点实验室,
国家老年疾病临床医学研究中心, 上海 200040)

摘要: 氨基糖苷类药物是目前临床上推荐治疗多重耐药革兰阴性菌联合治疗药物之一。基于氨基糖苷类药物的药动学/药效学 (pharmacokinetics and pharmacodynamics, PK/PD) 特性, 对其给药方案进行优化, 以提高其临床疗效, 减少细菌耐药性的发生, 并降低该类药物的耳肾毒性发生, 越来越引起临床的关注。为此本文通过查阅国内外的相关文献, 对氨基糖苷类药物的 PK/PD 特点及其临床应用进行综述。

关键词: 氨基糖苷类药物; PK/PD; 临床应用

中图分类号: R978.1 **文献标志码:** A

Research advances of aminoglycosides pharmacokinetics and pharmacodynamics

Wang Yu, Fan Ya-xin and Zhang Jing

(Institute of Antibiotics, Huashan Hospital, Fudan University, Key Laboratory of Clinical Pharmacology of Antibiotics, National Health Commission; National Clinical Research Center for Aging and Medicine, Huashan Hospital, Fudan University, Shanghai 200040)

Abstract Aminoglycosides are currently recommended as one of the combined therapies for multidrug-resistant bacteria. Based on the pharmacokinetics and pharmacodynamics (PK/PD) characteristics of aminoglycosides, the dosage regimen was optimized to improve the clinical efficacy, reduce the occurrence of bacterial resistance, and reduce the ototoxicity and nephrotoxicity, which attracted more and more clinical attention. In this paper, the characteristics of PK/PD and the clinical application of aminoglycosides were reviewed by consulting the relevant literature at home and abroad.

Key words Aminoglycosides; PK/PD; Clinical application

氨基糖苷类抗生素是发酵衍生的天然产物或半合成衍生物, 临床上主要品种有庆大霉素、妥布霉素等天然氨基糖苷类和阿米卡星、异帕米星等半合成氨基糖苷类。此类药物抗菌谱较广, 主要对需氧革兰阴性菌及结核杆菌有强大抑杀作用, 是治疗此类细菌感染的常用药物。对某些革兰阳性菌也有良好的杀菌作用, 但对厌氧菌几乎没有抗菌作用。氨基糖苷类药物阻碍细菌蛋白质合成的全过程, 为静

止期杀菌药^[1]。由于氨基糖苷类肾毒性、耳毒性明显, 低毒性的 β -内酰胺类抗生素、喹诺酮类抗菌药物等的研发及广泛使用, 使得氨基糖苷类抗生素在临床的应用受到了较大的限制^[2]。近年来, 抗生素的大量使用导致耐药菌的产生和广泛传播。由于耐药率低、敏感性高, 氨基糖苷类药物重新获得临床关注。广泛耐药革兰阴性菌感染诊治的专家共识推荐氨基糖苷类药物用于联合治疗广泛耐药的肠杆菌

收稿日期: 2019-10-08

基金项目: 国家科技部重大新药创制科技重大专项 (No. 2017ZX09304005)

作者简介: 王雨, 女, 生于 1991 年, 硕士, 主要从事抗生素临床药理学研究, E-mail: 13917658241@163.com

* 通讯作者, E-mail: hangj_fudan@aliyun.com

科细菌和铜绿假单胞菌^[3]。但该类药物的肾毒性、耳毒性与疗效如何平衡,仍是一个亟待解决的问题。国外已运用药动学和药效学(pharmacokinetics and pharmacodynamics, PK/PD)理论,预测该类药物在既定给药方案下的临床疗效和毒性反应发生率,使其在机体内既可以达到有效的抗菌活性又能降低毒性风险。本文复习国内外相关文献,介绍氨基糖苷类药物的PK、PD、体内外PK/PD及基于PK/PD的给药方案优化,以期为其在国内的临床合理应用提供参考。

1 氨基糖苷类药物的PK特点

氨基糖苷类药物具有相似的药动学特性。该类药物为亲水性化合物,口服吸收少,经静脉注射后在全身分布良好。血浆蛋白结合率低(<10%),主要分布在细胞外液,部分药物可分布到各组织,并可在肾脏皮质细胞和内耳液中积蓄,导致肾毒性和耳毒性的发生。可透过胎盘进入胎儿组织。脑脊液中浓度低。氨基糖苷类药物在体内不代谢。成人血消除半衰期($t_{1/2b}$)为2~3h。原药主要经肾小球滤过排出,给药后24h内排出90%以上。可经血液透析与腹膜透析排泄^[1]。依据氨基糖苷类药物的PK结果显示,达峰浓度(peak concentration, C_{max})和暴露量随剂量呈线性增加^[4]。

患者的生理因素(如体重、年龄和肾功能)影响氨基糖苷类药物的分布和/或清除率,导致个体间和个体内的PK变异较大。该类药物在新生儿和儿童中表现出高变异性。儿童的半衰期和药时曲线下面积(area under drug-time curve, AUC)与成人相似。但分布体积(distributed volume, V_d)明显低于成人。足月儿或早产儿的产后年龄越小,半衰期越长。随着半衰期的延长,AUC增大。由于早产儿的肾功能不成熟,

肾清除率低^[5]。需加强对这类人群的治疗药物监测(therapeutic drug monitoring, TDM)。老年人的半衰期明显延长,肾清除率降低,尿排出率降低,AUC增高,造成阿米卡星易在体内蓄积而致中毒^[6-8]。因此氨基糖苷类药物用于治疗老年感染患者时,需减少药物剂量,并进行TDM来确保安全性。

疾病条件也可能改变氨基糖苷类药物的药动学,特别是在高危条件(如烧伤、发热性中性粒细胞减少症和恶性肿瘤)的人群中。与非重症监护病房(intensive care unit, ICU)感染患者相比,ICU患者的 V_d 增加,导致血药浓度降低和 C_{max} 与最低抑菌浓度(minimum inhibitory concentration, MIC)的比值降低;ICU患者清除率增加,半衰期延长^[9-10]。烧伤患者的病理生理学也可导致氨基糖苷类药物动力学的显著改变,具体包含肾清除率升高、分布体积增加和蛋白结合改变。与健康成人志愿者相比,烧伤患者的阿米卡星清除率升高^[11-13]。此外,透析患者也会改变氨基糖苷类药物的药动学。在持续性肾脏替代治疗的重症患者中,阿米卡星的清除率从0.53L到5.34L/h不等,占全身清除率的40%~89%,具有高变异性^[14]。

所以在设计给药方案时,需要考虑以上因素,合理用药,提高安全性和有效性。

2 氨基糖苷类药物的PD特点

CHINET中国细菌耐药监测网数据显示,大肠埃希菌临床分离株对氟喹诺酮类和第三代头孢菌素的耐药率近50%或以上,不同地区的肺炎克雷伯菌和铜绿假单胞菌对部分抗菌药物(第三代头孢菌素和碳青霉烯类)耐药严重。2013—2018年CHINET中国细菌耐药监测结果(表1)显示^[15-20],大肠埃希菌、肠杆菌属对阿米卡星的耐药率均<5%,克雷伯

表1 革兰阴性杆菌在2013—2018年对氨基糖苷类药物的耐药性
Tab. 1 Resistance of Gram-negative bacillus to aminoglycosides during 2013—2018

细菌类型	耐药率/%											
	2013 ^[15]		2014 ^[16]		2015 ^[17]		2016 ^[18]		2017 ^[19]		2018 ^[20]	
	阿米卡星	庆大霉素										
<i>E. coli</i>	4.0	47.3	4.0	46.6	3.8	43.5	3.0	42.6	2.8	41.5	2.7	40.8
<i>Klebsiella</i> spp.	10.1	28.2	9.0	24.6	12.6	26.8	10.7	26.9	14.1	29.2	17.7	31.6
<i>Proteus</i> spp.	3.2	25.0	4.5	25.4	2.6	23.7	2.6	24.5	3.4	26.0	3.0	21.1
<i>Enterobacter</i>	3.6	13.1	3.3	13.5	3.1	12.5	2.1	11.4	1.5	11.2	2.4	11.2
<i>Serratia</i> spp.	3.9	21.4	3.2	16.9	2.1	14.5	1.7	10.6	1.2	9.5	2.1	18.6
<i>Citrobacter</i>	3.3	23.0	5.2	23.3	4.5	24.9	3.2	18.1	3.6	18.3	3.0	18.8
<i>Morganella</i>	1.7	26.5	1.2	27.9	1.6	25.7	2.1	27.1	2.0	22.7	1.8	23.4
<i>P. aeruginosa</i>	11.0	17.5	9.4	14.9	9.2	14.3	8.1	13.3	6.0	10.7	6.2	11.0
<i>Acinetobacter</i> spp.	46.0	63.3	47.4	62.5	45.8	58.7	50.5	63.3	48.6	63.2	54.5	67.9

菌属对阿米卡星的耐药率 $\leq 17.7\%$ ；铜绿假单胞菌对阿米卡星的耐药率 $\leq 11.0\%$ ；肠杆菌属对庆大霉素的耐药率 $\leq 13.5\%$ ，铜绿假单胞菌对庆大霉素的耐药率 $\leq 17.5\%$ 。这表明氨基糖苷类药物可用于治疗对其它抗菌药物耐药的临床菌株引起的感染，但不可用于治疗不动杆菌属细菌引起的感染（对阿米卡星的耐药率高达 54.5%，对庆大霉素的耐药率高达 67.9%）。

3 氨基糖苷类药物 PK/PD

3.1 体外 PK/PD

朱曼等^[21]以大肠埃希菌为受试菌对阿米卡星的体外杀菌曲线特点进行了研究，实验结果显示，大肠埃希菌的 MIC 为 1mg/L，随着阿米卡星浓度增加，杀菌时间相应缩短，杀菌速度加快，4MIC 与 8、16 和 24MIC 24h 内不同时间点的菌落计数有统计学差异 ($P < 0.01$)，表明阿米卡星具有浓度依赖性的杀菌活性。张沂等^[22]研究了研究阿米卡星在呼吸系统感染患者中的临床药动学、体内抗生素后效应 (post-antibiotic effect, PAE) 及两者间的关系，结果显示阿米卡星对 6 株受试菌具有明显的体内 PAE，给药后 12.5h 体内累加 PAE 值最大为 32h，平均为 30h，AUC 与 PAE 呈良好的线性关系。

一项研究庆大霉素对高耐药性 (MIC=16mg/L) 和低耐药性 (MIC=5mg/L) 的粪肠球菌的体外杀菌活性实验结果显示^[23]，庆大霉素在最初孵育的 6h 对两株粪肠球菌均呈现随浓度增加，杀菌量增加的特点。但从 6h~24h 细菌数量重新增长，即该浓度水平下选择了突变体，提示对高 MIC 值的耐药菌株需依据 PK/PD 理论，设计合理的给药方案，抑制耐药菌的出现。

以上体外 PK/PD 研究表明氨基糖苷类药物的 PK/PD 特点属于浓度依赖性，具有较长的抗生素后效应^[24]。

3.2 体内的 PK/PD

根据氨基糖苷类药物的 PK/PD 特点，该类药物对致病菌的杀菌效应和临床疗效取决于 C_{max} ，即血药 C_{max} 越高，清除致病菌的作用越快、越强。评估此类药物的 PK/PD 指数主要有 C_{max}/MIC 或 AUC_{0-24h}/MIC ^[24]。Smith^[25] 研究妥布霉素单药治疗患者的 PK/PD、病原菌敏感性及其临床结果之间的相关性，妥布霉素临床总治愈率为 57%(13/23)，在 $AUC_{0-24h}/MIC > 110$ 靶值上下妥布霉素对患者的临床治愈率分别为 80% 和 47%，两者有显著性差异 ($P < 0.01$)，提示达到适当的 $AUC_{0-24h}/$

MIC 比值的患者临床治愈的可能性显著较高。

Duszynska 等^[26]在败血症患者中阿米卡星 TDM 结果显示，临床治愈率随 C_{max}/MIC 的增加而提高，在 $C_{max}/MIC=7\sim 8$ 时，临床治愈率为 86%(最高)，微生物清除率 $> 75\%$ ；在 $C_{max}/MIC=9\sim 12$ 时，临床治愈率 $> 85\%$ ，微生物清除率为 83%(最高)；提示 C_{max}/MIC 值显著影响患者的临床治愈率和微生物清除率。当患者的 C_{max}/MIC 值达到最优时，将获得较好的临床疗效。抗菌药物药动学/药效学理论临床应用专家共识推荐氨基糖苷类抗生素最佳 PK/PD 指数是 C_{max}/MIC (最优) 和 AUC_{0-24h}/MIC 。杀菌靶值 $AUC_{0-24h}/MIC=80\sim 160$ ，临床疗效 $C_{max}/MIC \geq 8$ ， $AUC_{0-24h}/MIC=50\sim 100$ ^[24]。

Vinks 等^[27]已经表明，当 MIC 增加时，PK/PD 指数的大小并不随耐药菌 MIC 增加而改变。对于高 MIC 值的耐药菌，需要更高的剂量来产生更高的暴露量并达到有效的 PK/PD 指数，作为对 MIC 增加的补偿。因此，提高此类抗菌药物疗效的策略主要是提高血药 C_{max} ，一般推荐日剂量单次给药方案，但对于治疗窗较窄的药物需注意不能使药物浓度超过最低毒性剂量。依据 PK/PD 靶值指导抗菌药物的临床应用，可优化药物应用方案，促进抗菌药物的合理应用。

4 氨基糖苷类药物 PK/PD 的临床应用

PK/PD 在确定不同感染人群中氨基糖苷类药物最佳给药方案的研究中发挥着十分重要的作用，评价指数为 C_{max}/MIC 或 AUC_{0-24h}/MIC 。建立药物在患者体内的 PK 模型或群体药动学 (population pharmacokinetics, PPK) 模型，结合药效学分析，最终确定临床疗效。已有多篇文献报道了氨基糖苷类药物基于其 PK/PD 指数对不同人群给药方案的评价和优化，主要有延长给药间隔和提高剂量^[27-35]。具体见表 2。

延长给药间隔：氨基糖苷类药物的说明书上推荐该类物质可以每日多次给药 (multiple daily aminoglycoside, MAD)，也可每日一次给药 (once-daily aminoglycoside, ODA)。但越来越多的报道推荐使 ODA^[36]。ODA 利用了氨基糖苷类药物的 3 个药效学特点：1) 浓度依赖性杀菌活性；2) PAE 长；3) 适应性耐药。ODA 的给药剂量高于 MAD，表明 ODA 的给药方案更容易达到 PK/PD 靶值 ($C_{max}/MIC \geq 8$)。其次，ODA 会使在给药间隔期间氨基糖苷类血药浓度低于细菌的 MIC 的时间段变长。然而，这种抗生

表 2 氨基糖苷类药物在不同人群中的给药方案优化
Tab. 2 Optimizing the dosage regimen of aminoglycosides in different populations

研究者	人群	受试者例数	给药剂量	目标值或 PK/PD 指数	研究结果	给药方案优化
Rodriguez 等 ^[28]	HIV 感染儿童	45	庆大霉素 / 妥布霉素: 6~7.5mg/(kg·d), q8h 庆大霉素 / 妥布霉素: 7.5mg/(kg·d), qd 阿米卡星: 20~30mg/(kg·d), q8h 阿米卡星: 22.5mg/(kg·d), qd	$C_{max}/MIC \geq 8$	MIC=1mg/L, 庆大霉素和妥布霉素达标率分别为 47% 和 40% MIC=1mg/L, 庆大霉素和妥布霉素达标率为 100%; MIC 为 2μg/mL, 庆大霉素和妥布霉素达标率为 80%; MIC=4 mg/L, 阿米卡星达标率为 33% MIC=4mg/L, 阿米卡星达标率为 93%	建议庆大霉素、妥布霉素和阿米卡星按常规剂量每天给药一次
Sherwin 等 ^[29]	囊性纤维化患儿	257	妥布霉素: 8、10 和 12mg/(kg·d), 分为 qd、bid 和 tid 给药	$C_{max}/MIC > 10$	MIC=1mg/L, 所有剂量在 qd、bid 和 tid 给药达标率均 100%; MIC=1.5mg/L, 10mg/kg qd 和 12mg/kg qd、bid 和 tid 达标率均为 100%; MIC=2mg/L, 仅 12mg/kg 达标率为 12%	建议采用每日一次给药方案
Alqahtani 等 ^[30]	儿科患者	67	阿米卡星: 10、15、20、25、和 30mg/(kg·d), qd	$C_{peak}/MIC \geq 8$, $C_{min} < 4 \text{ mg/L}$	MIC $\leq 2 \text{ mg/L}$, 所有剂量组的达标率 $\geq 90\%$; MIC=4mg/L, 20、25 和 30mg/(kg·d) 的达标率 $\geq 90\%$; MIC $\geq 8\text{mg/L}$, 所有剂量未达标。	建议 20mg/kg qd 给药。MIC $\geq 8\text{mg/L}$ 的病原体, 建议采用联合治疗
Brian 等 ^[31]	无尿成人	6	庆大霉素, 2mg/(kg·d), 透析前和透析后以及每天和每隔一天给药	$C_{max} \geq 8\text{mg/L}$ $AUC_{48\text{hrs}} \geq 140 \text{ mg}\cdot\text{hr/L}$	透析后给药: 第一次剂量后达标率为 90%, 第二、三次剂量后无 - 达标; 透析前给药, 隔天的所有剂量和每天的第一次剂量后达标率为 70%~80% 透析后给药: 第一剂量后达标率 100%, 第二、三剂量后分别为 33%~44% 和 12% 每隔一天的透析前方案, 达标率为 37%~59%, 在透析前每日疗程 (除第一次剂量外) 后, 达标率 $< 50\%$	隔日透析前给药在达到疗效指标方面优于日给药
Zazo 等 ^[32]	感染患者 ICU 患者 (脓毒症或和烧伤)		阿米卡星常规剂量: 500~900mg; 高剂量: 1000~1800mg	$C_{max}/MIC \geq 8$, $\%T > MIC > 60$	常规剂量, $C_{max}/MIC=7\sim 8$, $\%T > MIC = 70\sim 100$; 高剂量组: $C_{max}/MIC=13\sim 14$, $\%T > MIC = 40\sim 70$	高剂量给药方案治疗失败的概率高于常规方案。对 ICU 患者推荐常规方案
Butterfield 等 ^[33]	囊性纤维化急性肺加重成人	9	妥布霉素: 7、10、15 和 20mg/kg, qd	$C_{max} = 20\sim 40\text{mg/L}$ (10~20 mg/kg);	MIC $\leq 1\text{mg/L}$, 每日给药剂量 $\geq 10\text{mg/kg}$, 临床有效率 $> 80\%$; MIC $\leq 2\text{mg/L}$, 每日给药剂量 $\geq 15\text{mg/kg}$, 临床有效率 $> 80\%$; MIC $\leq 4 \text{ mg/L}$, 每日给药剂量为 20mg/kg, 临床有效率 =71%	7~10mg/kg 给药方案对病原菌 MIC 为 1mg/L 疗效最佳; 对 MIC=2~4 mg/L, 15 至 20mg/(kg·d) 的给药剂量较好
Winter 等 ^[34]	严重脓毒症 / 休克急症患者	50	阿米卡星单剂 15mg/kg 和 25mg/kg	$C_{max}/MIC > 8$	MIC=2mg/L, 25mg/kg 和 15mg/kg 的达标率均为 95%; MIC=8mg/L(EUCAST 折点), 25mg/kg 的达标率为 76%	建议 MIC 值小于 EUCAST 折点时, 采用 15mg/kg 的剂量
Kato 等 ^[35]	感染患者 (19~95 岁)	35	阿米卡星: 10、15、20、25 和 30mg/kg	$C_{max}/MIC \geq 8$ $C_{min} < 4 \text{ mg/L}$	MIC $\leq 2 \text{ mg/L}$, 10 mg/kg 的达标率 $\geq 90\%$; MIC $\leq 4 \text{ mg/L}$, 15 mg/kg 的达标率 $\geq 90\%$; MIC = 8mg/L, 20mg/kg 的达标率 =2.4%; MIC = 16mg/L, 15mg/kg 的达标率 =0; 反应累积率: 10mg/(kg·d)(86.6%)、15mg/(kg·d)(77.1%)、20mg/(kg·d)(67.9%)、25mg/(kg·d)(61.5%)、25mg/(kg·d)(54.5%)	建议每日一次 15mg/kg 作为初始剂量; MIC $\leq 4\text{mg/L}$, 15 至 20mg/kg 的剂量, 维持剂量选 15mg/kg; MIC $\geq 8\text{mg/L}$, 避免单药治疗

素表现出一种有效的 PAE, 即尽管抗生素浓度低于微生物 MIC, 但仍能持续抑制细菌生长。PAE 随着血药浓度的增加而延长。最后, ODA 治疗也可以防止适应性耐药的发生。适应性耐药性是指接触药物后细菌杀灭率的降低, 可能是由于氨基糖苷类药物暴露的细菌对药物的摄取下调。ODA 疗法可以通过

使机体恢复到敏感状态来规避适应性耐药。此外, 一些已发表的评价成人和儿童 ODA 的文献表明^[37-39], 延长间隔给药时, 杀菌活性增加, 氨基糖苷毒性降低。因此, 氨基糖苷类药物建议使用每日一次给药^[28]。

提高给药剂量: 许多学者认为危重患者, 特别是 ICU 的患者, 需要提高给药剂量。因为这类患者大多为

多重耐药菌感染, 细菌 MIC 值高, 且患者病情严重, V_d 增加, 需要更高的剂量才能达到氨基糖苷类药物的 PK/PD 靶值, 提高临床疗效。Butterfield 等^[33] 研究发现, 妥布霉素经验性治疗的给药策略为 7~10mg/kg, 对于治疗 MIC 为 1mg/L 病原体感染的患者治疗效果可能最佳的。然而, 对于 MIC 为 2~4mg/L 的细菌性病原体 (囊性纤维化患者经常出现这种情况), 15~20mg/(kg·d) 的妥布霉素剂量可增加临床反应率。当肺部细菌负荷预计达到最高水平时, 这种更高的给药策略还能降低治疗开始时出现耐药性的可能性。有数据表明^[40-41], 15~20mg/(kg·d) 剂量的给药是安全且耐受性良好的。Zazo^[32] 认为提高剂量并不适用 ICU 患者。研究表明, 与常规剂量方案相比, 使用高剂量延长间隔剂量 (high-dose extended-interval dosage, HDDED) 方案可持续增加 C_{max}/MIC 比值, 并降低 % $T>MIC$ 。两种方案的 C_{max}/MIC 比值均达到 PK/PD 靶值。但 HDDED 方案下超过细菌生长值的概率大于常规方案, 表明 HDDED 方案治疗失败的可能性更高。所有接受 HDDED 方案治疗亚群的稳态 $C_{min} > MIC$ 的概率低于常规方案, 表明 HDDED 方案可能有很高的发病率。在接受 HDDED 方案的 ICU 患者的不同亚组中, % $T>MIC$ 小于 60% 的患者比例较高, 且获得 24h 菌落数和 % $T>MIC$ 之间有良好的相关性。这些结果表明, 如果达不到足够的 % $T>MIC$ 值, C_{max}/MIC 比值本身不能保证氨基糖苷类抗菌治疗的疗效。因此, 对于严重感染的患者, 至关重要的是尽快建立一种有效的给药方案, 以使治疗开始时达到最佳的血药浓度, 以使微生物和临床应答率最大化。相反, 药物暴露不足可能导致治疗失败。

5 总结和展望

氨基糖苷类药物由于肾毒性和耳毒性, 治疗窗窄, 所以导致该类药物治疗在临床上使用受限。该类药物在使用需进行 TDM, 依据血药峰谷浓度, 指导临床用药。近年来, 抗菌药物的 PK/PD 研究的快速发展, 本研究可根据氨基糖苷类药物的 PK/PD 理论, 运用 PK/PD 模型和蒙特卡洛模拟等方法, 建立中国人的氨基糖苷类药物个体化精准治疗系统, 进而真正的指导临床合理用药, 提高药物的安全性和有效性。

参考文献

- [1] Janknegt R. Aminoglycoside therapy[J]. *Pharm Weekbl*, 1990, 12(3): 81-90.
- [2] 彭小林, 范亚新, 张亮, 等. 氨基糖苷类抗生素治疗药物浓度监测的研究进展 [J]. 中国感染与化疗杂志, 2017, 17(1): 104-109.
- [3] 王明贵. 广泛耐药革兰阴性菌感染的实验诊断、抗菌治疗及医院感染控制: 中国专家共识 [J]. 中国感染与化疗杂志, 2017, 17(1): 82-92.
- [4] Lombo L, Hua H E. Pharmacokinetics of aminoglycosides[J]. *J Biomed Res*, 2004, 18(2): 105-108.
- [5] Siddiqi A, Khan D A, Khan F A, et al. Therapeutic drug monitoring of amikacin in preterm and term infants[J]. *Singapore Med J*, 2009, 50(5): 486-489.
- [6] 张菁, 郁继诚. 庆大霉素和阿米卡星在老年人中的药理学研究 [J]. 中国临床药理学杂志, 1998, (2): 82-85.
- [7] 陈海燕, 何威. 阿米卡星在老年呼吸系统感染患者体内的药理学研究 [J]. 中国药房, 2004, 15(1): 39-40.
- [8] 王文韬, 张菁, 屠春林. 老年感染患者使用阿米卡星的安全性和治疗药物监测必要性分析 [J]. 中国感染与化疗杂志, 2018, 18(2): 221-224.
- [9] Petrosillo N, Drapeau C M, Agrafiotis M, et al. Some current issues in the pharmacokinetics/pharmacodynamics of antimicrobials in intensive care[J]. *Minerva Anesthesiol*, 2010, 76(7): 509-524.
- [10] Roberts J A, Lipman J. Pharmacokinetic issues for antibiotics in the critically ill patient[J]. *Crit Care Med*, 2009, 37(3): 840-851.
- [11] Weinbren M J. Pharmacokinetics of antibiotics in burn patients[J]. *J Antimicrob Chemother*, 1999, 44(3): 319-327.
- [12] Boucher B A, Kuhl D A, Hickerson W L. Pharmacokinetics of systemically administered antibiotics in patients with thermal injury[J]. *Clin Infect Dis*, 1992, 14(2): 458-463.
- [13] Jaehde U, Sorgel F. Clinical pharmacokinetics in patients with burns[J]. *Clin Pharmacokinet*, 1995, 29(1): 15-28.
- [14] Sherwin C M T, Wead S, Stockmann C, et al. Amikacin population pharmacokinetics among paediatric burn patients[J]. *Burns*, 2014, 40(2): 311-318.
- [15] 胡付品, 朱德妹, 汪复, 等. 2013 年中国 CHINET 细菌耐药性监测 [J]. 中国感染与化疗杂志, 2014, 14(5): 369-378.
- [16] 胡付品, 朱德妹, 汪复, 等. 2014 年中国 CHINET 细菌耐药性监测 [J]. 中国感染与化疗杂志, 2015, 15(5): 401-410.
- [17] 胡付品, 朱德妹, 汪复, 等. 2015 年中国 CHINET 细菌耐药性监测 [J]. 中国感染与化疗杂志, 2016, 16(6): 685-694.
- [18] 胡付品, 郭燕, 朱德妹, 等. 2016 年中国 CHINET 细菌耐药性监测 [J]. 中国感染与化疗杂志, 2017, 17(5): 481-491.
- [19] 胡付品, 朱德妹, 汪复, 等. 2017 年中国 CHINET 细菌耐药性监测 [J]. 中国感染与化疗杂志, 2018, 18(3): 241-251.
- [20] CHINET 中国细菌耐药监测网. 2018 年 CHINET 中国细菌耐药性监测结果 [DB/OL]. (2019-04-01)[2019-08-25] <http://www.chinets.com/Document>.
- [21] 朱曼, 张永青, 王睿, 等. 甲磺酸加替沙星等 3 种抗菌药物的体外杀菌作用研究 [J]. 中国感染与化疗杂志, 2004, 4(4): 237-239.

- [22] 张沂, 王洪武. 阿米卡星在不同年龄呼吸系统感染患者中的药物动力学[J]. 中国抗生素杂志, 1999, 24(4): 297-299.
- [23] Lefort A, Arthur M, Garry L, *et al.* Bactericidal activity of gentamicin against *Enterococcus faecalis* *in vitro* and *in vivo*[J]. *Antimicrob Agents Chemother*, 2000, 44(8): 2077-2080.
- [24] 中国医药教育协会感染疾病专业委员会. 抗菌药物药动学 / 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.
- [25] Smith P F, Ballow C H, Booker B M, *et al.* Pharmacokinetics and pharmacodynamics of aztreonam and tobramycin in hospitalized patients[J]. *Clin Ther*, 2001, 23(8): 1231-1244.
- [26] Duszynska W, Taccone F S, Hurkacz M, *et al.* Therapeutic drug monitoring of amikacin in septic patients[J]. *Critical Care*, 2013, 17(4): R165.
- [27] Vinks A A, Mouton J W, Derendorf H. Fundamentals of antimicrobial pharmacokinetics and pharmacodynamics[M]. New York: Springer, 2014: 201-222.
- [28] Rodriguez J C, Schoenike S, Scott G B, *et al.* An evaluation of gentamicin, tobramycin, and amikacin pharmacokinetic/ pharmacodynamic parameters in HIV-infected children[J]. *J Pediatr Pharmacol Ther*, 2003, 8(4): 274-283.
- [29] Sherwin C M T, Zobell J T, Stockmann C, *et al.* Pharmacokinetic and pharmacodynamic optimisation of intravenous tobramycin dosing among children with cystic fibrosis[J]. *J Pharmacokinet Pharmacodyn*, 2014, 41(1): 71-79.
- [30] Alqahtani S, Abouelkheir M, Alsultan A, *et al.* Optimizing amikacin dosage in pediatrics based on population pharmacokinetic/pharmacodynamic modeling[J]. *Pediatric Drugs*, 2018, 20(3): 265-272.
- [31] Brian S, Decker M D, Pharm D, *et al.* Gentamicin pharmacokinetics and pharmacodynamics during short-daily hemodialysis[J]. *Am J Nephrol*, 2012, 36(2): 144-150.
- [32] Zazo H, Martín-Suárez A, Lanao J M. Evaluating amikacin dosage regimens in intensive care unit patients: A pharmacokinetic/pharmacodynamic analysis using Monte Carlo simulation[J]. *Int J Antimicrob Agents*, 2013, 42(2): 155-160.
- [33] Butterfield J M, Lodise T P, Beegle S, *et al.* Pharmacokinetics and pharmacodynamics of once-daily administration of intravenous tobramycin in adult patients with cystic fibrosis hospitalized for an acute pulmonary exacerbation[J]. *Antimicrob Agents Chemother*, 2013, 57(10): 5175-5177.
- [34] Winter S D, Wauters J, Wijngaerden E V, *et al.* PK/PD of single-dose amikacin in emergency department patients with severe sepsis/shock: should we apply the ICU-based higher loading dose[J]. *Crit Care*, 2015, 19(S1): P118.
- [35] Kato H, Hagihara M, Hirai J, *et al.* Evaluation of amikacin pharmacokinetics and pharmacodynamics for optimal initial dosing regimen[J]. *Drugs R D*, 2017, 17(1): 177-187.
- [36] Ali M Z, Goetz M B. A meta-analysis of the relative efficacy and toxicity of single daily dosing versus multiple daily dosing of aminoglycosides[J]. *Clin Infect Dis*, 1997, 24(5): 796-809.
- [37] Galloe A M, Graudal N, Christensen H R, *et al.* Aminoglycosides: Single or multiple daily dosing? A meta-analysis on efficacy and safety[J]. *Eur J Clin Pharmacol*, 1995, 48(1): 39-43.
- [38] Barza M, Ioannidis J P A, Cappelleri J C, *et al.* Single or multiple daily doses of aminoglycosides: A meta-analysis. *BMJ*, 1996, 312: 338-345.
- [39] Ali M Z, Goetz M B. A meta-analysis of the relative efficacy and toxicity of single daily dosing versus multiple daily dosing of aminoglycosides[J]. *Clin Infect Dis*, 1997, 24(5): 796-809.
- [40] Florescu M C, Lyden E, Murphy P J, *et al.* Long-term effect of chronic intravenous and inhaled nephrotoxic antibiotic treatment on the renal function of patients with cystic fibrosis[J]. *Hemodial Int*, 2012, 16(3): 414-419.
- [41] Pedersen S S, Jensen T, Osterhammel D, *et al.* Cumulative and acute toxicity of repeated high-dose tobramycin treatment in cystic fibrosis[J]. *Antimicrob Agents Chemother*, 1987, 31(4): 594-599.