

文章编号: 1001-8689(2021)10-0964-06

重症感染患者替考拉宁血药浓度影响因素探讨

刘莹 简凤璧 梁桐 韦广莹 潘越峻 邓西龙^{*}
(广州市第八人民医院, 广州 510000)

摘要: 目的 监测重症感染患者替考拉宁起始负荷剂量治疗第2天的血药谷浓度(C_{\min})及目标浓度($C_{\min} \geq 10\text{mg/L}$)达标情况, 探讨早期血药谷浓度的影响因素。方法 对2018年3月—2019年3月重症医学科38例使用替考拉宁治疗的重症感染患者进行回顾性分析, 根据起始负荷剂量分为高剂量组($\geq 10\text{mg/kg}$)和低剂量组($< 10\text{mg/kg}$), 均间隔12h静脉注射3剂, 于第3剂前30min采集血样, 应用高效液相色谱法(HPLC)测量 C_{\min} 。分析替考拉宁 C_{\min} 分布情况、目标浓度达标率及影响因素。结果 38例血样 C_{\min} 为 $(11.06 \pm 3.88)\text{mg/L}$, 其中63.2%(24/38)达标, 36.8%(14/38)未达标; 高剂量组较低剂量组可明显提高目标 C_{\min} 达标率(82.4% vs 47.6%, $P < 0.05$), 肾小球滤过率(GFR)≥60mL/min/1.73m²的患者达标率显著低于GFR<60mL/min/1.73m²的患者(51.9% vs 90.9%, $P < 0.05$); C_{\min} 未达标组的GFR明显高于 C_{\min} 达标组 $[(135.03 \pm 62.22)\text{mL/min/1.73m}^2 \text{ vs } (81.8 \pm 54.62)\text{mL/min/1.73m}^2, P < 0.05]$ 。结论 重症感染患者使用 $\geq 10\text{mg/kg}$ 的替考拉宁起始负荷剂量可较快达到有效血药谷浓度, 高GFR是影响 C_{\min} 达标的重要因素, 有必要结合重症患者的药代动力学优化替考拉宁治疗剂量。

关键词: 替考拉宁; 负荷剂量; 谷浓度; 肾小球滤过率; 药物代谢动力学

中图分类号: R978.1 文献标志码: A

Study on the influencing factors of blood drug concentration of teicoplanin in patients with severe infections

Liu Ying, Jian Feng-bi, Liang Tong, Wei Guang-ying, Pan Yue-jun, and Deng Xi-long
(Guangzhou Eighth People's Hospital, Guangzhou 510000)

Abstract Objective To monitor serum trough concentrations (C_{\min}) of teicoplanin and the target concentration achieved on the 2nd day of the initial loading dose of teicoplanin in patients with severe infections, and explore the influencing factors. **Methods** A retrospective analysis was conducted on 38 patients with severe infections treated with teicoplanin from March 2018 to March 2019 in the Department of Intensive Care Medicine. Subjects were divided into the high dose group ($\geq 10\text{mg/kg}$) and the low dose group ($< 10\text{mg/kg}$) according to the initial loading dose. All patients received an intravenous dose for the first three times per 12 hours. Blood samples were collected at 30min before the third dose. The C_{\min} was measured by high performance liquid chromatography (HPLC). The distribution, target concentration compliance rates, and influencing factors of C_{\min} of teicoplanin were analyzed retrospectively. **Results** The C_{\min} value of 38 cases of blood samples was $(11.06 \pm 3.88)\text{mg/L}$, in which 63.2% (24/38) reached the target range and 36.8% (14/38) did not reach the target range. Compared with the low-dose group, the high-dose group significantly improved the target C_{\min} compliance rate (82.4% vs 47.6%, $P < 0.05$). The compliance rate of patients with glomerular

收稿日期: 2020-05-10

基金项目: 广东省医学科研基金(No. A2016381); 广州市科技计划项目(No. 201607010302)

作者简介: 刘莹, 女, 生于1984年, 硕士, 副主任医师, E-mail: 499631880@qq.com

*通讯作者, E-mail: gz8hdxl@126.com

filtration rate (GFR) $\geq 60 \text{mL/min}/1.73\text{m}^2$ was significantly lower than that of patients with GFR $< 60 \text{mL/min}/1.73\text{m}^2$ (51.9% vs 90.9%, $P < 0.05$), and the GFR of the substandard group was significantly higher than that of the standard group [(135.03 \pm 62.22)mL/min/1.73m² vs (81.8 \pm 54.62)mL/min/1.73m², $P < 0.05$]. **Conclusions** Treatment with the initial loading dose $\geq 10 \text{mg/kg}$ of teicoplanin can reach the effective blood concentration early in patients with severe infections, and high GFR is an important factor affecting the target concentration. It is necessary to optimize the dosage of teicoplanin combined with the pharmacokinetics of critically ill patients.

Key words Teicoplanin; Loading dose; Trough concentration; Glomerular filtration rate; Pharmacokinetics

随着抗生素的广泛使用，多重耐药菌(MDR)感染率、死亡率逐年增加，常导致重症感染患者临床疗效不佳，如何恰当、精准使用抗菌药物是临床面临的难题和挑战。替考拉宁是临床重要的治疗耐药革兰阳性菌感染的糖肽类药物，我国原替考拉宁说明书与欧洲说明书比较推荐剂量明显偏低，临床应用中普遍存在忽视起始负荷剂量或负荷剂量及维持剂量偏低的现象，影响了其临床疗效的正常发挥^[1]。在细菌耐药迅速变迁、新抗菌药物研发严重滞后的情况下，PK/PD理论的临床应用是发挥现有抗菌药物治疗潜力的可靠策略之一^[2]。但目前对替考拉宁治疗最优负荷剂量仍未达成一致共识^[3-5]，药物浓度监测(TDM)及根据PK/PD给药在国内外亦不成熟和完善^[6-7]。本研究以药代动力学(药动学)为导向，拟通过监测重症感染患者替考拉宁起始负荷剂量及目标浓度(C_{\min})达标情况，分析影响 C_{\min} 达标的因素，指导优化临床给药方案。

1 对象与方法

1.1 研究对象及给药方案

回顾性分析2018年3月—2019年3月我院重症医学科收住的重症革兰阳性菌感染的患者，经临床医师确诊需要采用替考拉宁治疗。入选标准：①年龄 > 18 岁；②疑似或证实多重耐药革兰阳性菌感染的重症感染；③应用注射用替考拉宁治疗(商品名他格适，法国赛诺菲-安万特公司，200mg/支，批号：J20090077)，并监测血药谷浓度。排除标准：①血液净化治疗者；②大量胸腔积液或腹腔积液等需体外引流者；③同时使用哌拉西林/他唑巴坦联合抗感染者。给药方案：起始负荷剂量(400mg 4例，600mg 32例，800mg 2例)加入0.9%氯化钠注射液100mL中，1h内静脉滴注完毕，间隔12h静脉使用3剂。按患者实际体重计算治疗剂量，分为起始负荷剂量高剂量组($\geq 10 \text{mg/kg}$)和低剂量组($< 10 \text{mg/kg}$)。

1.2 血样采集与药物浓度测定

于第3剂给药前30min采血，应用高效液相色谱法(HPLC)检测替考拉宁血药谷浓度(C_{\min})。替考拉宁

标准品(中国食品药品检定研究院，批号：130374-201002)；色谱条件：高效液相色谱仪Agilent 1260；色谱柱：Waters Symmetry C₁₈ (250mm \times 4.6mm, 5μm)；流动相：乙腈-0.01mol/L的NaH₂PO₄溶液(26:74, V/V, H₃PO₄调至pH3)；流速：1.0mL/min；检测波长：210nm；柱温：35℃；进样量20μL。样本处理：准确吸取血清样本400μL放入1.5mL离心管中，加入乙腈600μL，剧烈震荡1min，12000r/min离心5min，取上清液900μL于离心管，加入二氯甲烷400μL，剧烈震荡1min，12000r/min离心5min，取上清液于样品瓶中，按上述色谱条件进行测定。根据 C_{\min} 分为目标浓度达标组($C_{\min} \geq 10 \text{mg/L}$)和未达标组($C_{\min} < 10 \text{mg/L}$)。

1.3 临床资料收集

收集患者使用替考拉宁治疗前的临床资料，包括年龄、性别、体重、感染来源、致病菌和肝肾功能[肾小球滤过率(GFR)、血清白蛋白(ALB)、总胆红素(TBIL)、谷丙转氨酶(ALT)、谷草转氨酶(AST)]，以及采集TDM血标本时患者有关容量指标[前24h出入量、是否合并重度水肿、是否合并休克、红细胞压积(Hct)、血乳酸(Lac)]，分析重症感染患者替考拉宁 C_{\min} 影响因素。

1.4 统计分析

采用SPSS 17.0统计软件，计数资料比较采用 χ^2 检验；正态分布计量资料用平均数±标准差($\bar{x} \pm s$)表示，组间比较用独立样本t检验。偏态分布资料用中位数(四分位数间距)[$M(P25 \sim P75)$]表示，采用非参数检验，总体比较检验采用Kruskal-Wallis H检验，组间两两比较采用Mann-Whitney U检验。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 一般情况

入组38例重症感染患者，年龄(57.34 \pm 16.48)岁，男性32例(84.21%)，高剂量组17例(44.74%)，低剂量组21例(55.26%)；完成替考拉宁负荷剂量血药谷

浓度 C_{\min} 检测38例次(11.59 ± 3.88)mg/L, 目标谷浓度达标24例(63.16%), 未达标14例(36.84%)。基础性疾病包括: 艾滋病4例, 恶性肿瘤4例, 多发伤2例, 重症肺炎4例, 风湿性心瓣膜病2例, 肝硬化4例, 干燥综合征1例, 冠心病4例, 脑外伤及脑出血6例, 破伤风4例, 静脉吸毒1例, 消化道穿孔2例。感染来源包括呼吸道23例、腹腔14例、血流12例、皮肤软组织9例、尿路2例、心内膜2例和骨关节1例, 其中有24份体液标本细菌培养出革兰阳性菌, 45.8%为多重耐药(MDR)革兰阳性球菌(表1~2)。

2.2 替考拉宁负荷剂量 C_{\min} 总体分布情况

全体患者 C_{\min} 为(11.06 ± 3.88)mg/L, 其中36.84%未达到目标谷浓度[C_{\min} 为(7.33 ± 1.84)mg/L], 63.2%

表1 重症感染致病菌
Tab. 1 Pathogenic bacteria of severe infection

革兰阳性致病菌	株数	MDR
金黄色葡萄球菌	8	4
屎肠球菌	6	1
溶血性葡萄球菌	4	4
表面葡萄球菌	2	1
头状葡萄球菌	1	1
唾液链球菌	1	0
纹带棒状杆菌	1	0
鸟肠球菌	1	0
总计	24	11

表2 替考拉宁负荷剂量血药谷浓度分布情况**Tab. 2** The blood grain concentration distribution of the loading dose of teicoplanin

分布区间	C_{\min} (mg/L)	n(%)
全体患者	11.06 ± 3.88	38(100%)
<10mg/L	7.33 ± 1.84	14(36.84%)
10~15mg/L	12.09 ± 1.29	20(52.63%)
>15mg/L	18.95 ± 2.26	4(10.53%)

达到目标谷浓度。 C_{\min} 达标患者中52.63%分布在10~15mg/L区间[(12.09 ± 1.29)mg/L], 10.53%的患者 C_{\min} 可达15mg/L以上[(18.95 ± 2.26)mg/L](表2)。

2.3 替考拉宁 C_{\min} 影响因素分析及达标情况(表3)

2.3.1 负荷剂量

高剂量组较低剂量组可明显提高早期 C_{\min} (13.03 ± 4.00 vs 9.46 ± 3.01 , $P < 0.05$)和目标谷浓度达标率(82.4% vs 47.6%, $P < 0.05$)。

2.3.2 肾功能

$\text{GFR} \geq 60 \text{ mL/min}/1.73 \text{ m}^2$ 的患者 C_{\min} 及达标率显著低于 $\text{GFR} < 60 \text{ mL/min}/1.73 \text{ m}^2$ 的患者(10.12 ± 3.73 vs 13.35 ± 3.38 , 51.9% vs 90.9%, $P < 0.05$)。

2.3.3 白蛋白

$\text{ALB} < 25 \text{ g/L}$ 与 $\text{ALB} \geq 25 \text{ g/L}$ 的患者比较, C_{\min} 及目标浓度达标率均无明显统计学差异。

2.3.4 容量状态

TDM前24h出入量是否正平衡、是否合并水肿、

表3 不同病理生理状态下替考拉宁血药谷浓度**Tab. 3** Blood grain concentration of teicoplanin under different pathophysiological conditions

临床指标	例次	达标(n, %)	C_{\min} (mg/L)	t	P
起始负荷剂量:	低剂量	21	10/21(47.62%) [*]	$9.46 \pm 3.01^*$	2.921
	高剂量	17	14/17(82.35%)	13.03 ± 4.00	
GFR: < $60 \text{ mL/min}/1.73 \text{ m}^2$	11	10/11(90.91%) [#]	$13.35 \pm 3.38^{\#}$		
	≥ $60 \text{ mL/min}/1.73 \text{ m}^2$	27	14/27(51.85%)	10.12 ± 3.73	2.313
前24h出入量:	正平衡	19	13/19(68.42%)	10.76 ± 3.09	0.983
	负平衡	19	11/19(57.89%)	11.35 ± 4.61	0.332
合并水肿:	是	15	10/15(66.67%)	11.41 ± 4.33	0.277
	否	23	14/23(60.87%)	10.83 ± 3.64	0.784
合并休克:	是	17	11/17(64.70%)	11.20 ± 4.46	0.279
	否	21	13/21(61.90%)	10.95 ± 3.45	0.782
ALB: < 25 g/L	7	4/7(57.14%)	9.78 ± 4.40	-0.707	0.484
	≥ 25 g/L	31	20/31(64.52%)	11.35 ± 3.77	
Lac: < 2 mmol/L	17	10/17(58.82%)	10.71 ± 3.32		0.992
	≥ 2 mmol/L	21	14/21(66.67%)	11.34 ± 4.34	0.328
全体	38	24/38(63.16%)	11.59 ± 3.88	-	-

与低剂量组比较 $*P < 0.05$; 与 $\text{GFR} \geq 60 \text{ mL/min}/1.73 \text{ m}^2$ 比较 $#P < 0.05$

是否合并休克、是否有高乳酸血症患者之间 C_{min} 及目标浓度达标率均无明显统计学差异($P>0.05$)。

2.4 负荷高剂量组与低剂量组临床指标对比(表4)

高剂量组的替考拉宁负荷剂量明显高于低剂量组[(11.13±1.20)mg/kg vs (8.61±1.01)mg/kg, $P<0.05$]。与高剂量组比较,低剂量组的体重较重[(57.00±6.69)kg vs (65.57±6.71)kg, $P<0.05$],白蛋白水平较高[27.70(23.00,30.35) vs 30.80(29.15,32.10), $P<0.05$]。而两组患者的年龄、性别、容量状态指标、TBIL、ALT、AST比较无统计学差异($P>0.05$)。

2.5 目标谷浓度达标组与未达标组临床指标分析(表5)

表4 高剂量组与低剂量组临床指标对比
Tab. 4 Comparison of clinical indexes between high dose group and low dose group

临床指标	全体(n=38)	高剂量组(n=17)	低剂量组(n=21)	t/χ ² /Z	P
年龄(岁)	57.34±16.48	55.11±15.91	59.14±17.09	-7.44	0.462
体重(岁)	61.74±7.89	57.00±6.69	65.57±6.71	-3.922	0.000
男性(%)	32/38(84.21%)	15/17(88.24%)	15/21(71.43%)	1.597	0.206
24h出入量正平衡(%)	19/38(50.00%)	10/17(58.82%)	9/21(42.86%)	0.958	0.328
合并水肿(%)	15/38(39.47%)	6/17(35.29%)	9/21(42.85%)	0.225	0.635
合并休克(%)	16/38(42.11%)	10/17(58.82%)	7/21(33.33%)	2.469	0.116
负荷剂量(岁)	9.73±1.67	11.13±1.20	8.61±1.01	7.009	0.000
Hct(%)	26.88±7.16	25.39±7.24	28.08±7.04	-1.158	0.254
GFR(岁)	101.41±62.38	98.19±72.72	104.02±54.34	-0.283	0.779
Lac [M(P25, P75), mmol/L]	2.09(1.39, 2.41)	2.20(1.45, 2.49)	1.92(1.38, 2.42)	-0.352	0.724
ALB [M(P25, P75), g/L]	29.70(26.55, 31.42)	27.70(23.00, 30.35)	30.80(29.15, 32.10)	-2.555	0.011
TBIL [M(P25, P75), μmol/L]	12.80(6.22, 63.76)	13.51(6.79, 84.95)	12.36(5.99, 64.72)	-0.426	0.670
ALT [M(P25, P75), U/L]	29.40(20.98, 81.53)	49.10(19.25, 91.95)	25.60(20.15, 61.30)	-0.778	0.437
AST [M(P25, P75), U/L]	48.10(26.60, 131.30)	84.20(28.80, 227.90)	32.80(25.70, 95.80)	-1.718	0.086

表5 达标组与未达标组临床指标对比
Tab. 5 Comparison of clinical indicators between the qualified group and the non-qualified group

临床指标	达标组(n=24)	未达标组(n=14)	t/χ ² /Z	P
年龄(岁)	57.54±15.71	57.00±18.34	0.096	0.924
体重(岁)	60.79±8.77	63.36±6.07	-0.966	0.341
男性(%)	20/24(83.33%)	12/14(85.71%)	0.380	0.846
24h出入量正平衡(%)	13/24(54.16%)	6/14(42.86%)	0.452	0.501
合并水肿(%)	10/24(41.67%)	5/14(35.71%)	0.131	0.717
合并休克(%)	11/24(45.83%)	6/14(42.85%)	0.032	0.859
负荷剂量(岁)	9.98±1.73	9.33±1.53	1.169	0.250
Hct(%)	26.62±8.12	27.31±5.39	-0.312	0.757
GFR(岁)	81.80±54.62	135.03±62.22	-2.754	0.009
Lac [M(P25, P75), mmol/L]	2.16(1.43, 2.43)	1.98(1.35, 2.48)	-0.727	0.467
ALB [M(P25, P75), g/L]	29.70(26.95, 31.68)	29.65(25.50, 31.95)	-0.242	0.809
TBIL [M(P25, P75), μmol/L]	13.02(6.10, 61.58)	11.70(7.07, 63.76)	-0.484	0.628
ALT [M(P25, P75), U/L]	45.85(21.85, 94.88)	25.45(18.28, 41.05)	-0.908	0.364
AST [M(P25, P75), U/L]	75.00(29.15, 255.85)	34.15(22.70, 96.63)	-1.135	0.256

与达标组比较,仅未达标组的GFR显著高于达标组[(135.03±62.22)mL/min/1.73m² vs (81.8±54.62)mL/min/1.73m², $P<0.05$];两组之间年龄、体重、男性比例、负荷剂量、容量状态指标(液体平衡、水肿、休克、Hct、lac)及肝功能(ALb、TBIL、ALT、AST)均无统计学差异(均 $P>0.05$)。

3 讨论

重症感染是以全身性感染导致器官功能损害为特征的复杂临床综合征,是导致危重患者死亡的主要原因,病死率高达30%~70%^[8-9]。重症感染抗生素治疗误区主要有忽视了药物PK/PD特性,使用高蛋白结合率抗菌药时未考虑白蛋白水平,分布容积改

变未调整剂量，低估了患者的肾功能，重症患者使用标准剂量治疗方案可能存在剂量不足等问题^[10]。重症患者常因器官功能障碍、血流动力学及机体代谢环境异常，改变了抗菌药在体内的药动学而影响临床疗效^[11]。因此，依据PK/PD理论来优化重症患者的抗感染治疗十分重要^[12-13]。

替考拉宁是ICU常用的治疗多重耐药革兰阳性菌感染的糖肽类药物，口服不吸收，一般通过肠外途径给药，与人血清蛋白结合率为87.6%~90.8%，稳态时分布容积为0.7~1.4L/kg，绝大部分以原型经肾脏排出，半衰期长达100~170h，消除率随肾损伤程度增加而降低，在2~25mg/kg剂量范围内呈线性药动学[注射用替考拉宁(他格适)，批准文号：20160586. Sanofi S.P.A]。替考拉宁是时间依赖性抗菌药物，其临床疗效与谷浓度密切相关^[14-15]，治疗初期是治疗重症感染的重要阶段，发挥替考拉宁最佳药效的前提是必须在治疗早期达到目标 C_{min} ，较高的起始负荷剂量有助于快速达到有效谷浓度^[16-18]。现普遍认为替考拉宁最低有效浓度为10mg/L^[19]，血药浓度未达标可能与危重患者病理生理条件下存在影响药动学的多种因素(如肝肾功能障碍、水肿、液体治疗、低蛋白血症、浆膜腔积液、术后引流等)有关，随着病情的变化体内血药浓度也会随之波动，所以有必要对重症患者开展TDM优化替考拉宁个体化治疗方案。

本研究中重症感染来源最常见呼吸道、腹腔和血流感染，致病菌前3位为金黄色葡萄球菌、屎肠球菌和溶血性葡萄球菌，45.8%为多重耐药革兰阳性菌。通过监测患者替考拉宁起始负荷剂量 C_{min} ，发现 C_{min} 主要分布在10~15mg/L区间，少部分可达15mg/L以上，仍有36.8%的患者未达有效浓度，其中使用起始负荷剂量 $\geq 10\text{mg/kg}$ 较 $< 10\text{mg/kg}$ 可明显提高目标 C_{min} 达标率，与高剂量组比较，低剂量组的体重较重主要是因临床使用替考拉宁时主要选择600mg负荷剂量，而未结合患者实际体重来使用，按实际体重计算治疗剂量高体重者则入组低剂量组，此外，低剂量组的白蛋白水平较高剂量组高，因替考拉宁具有高白蛋白结合率，因此低剂量组所监测的血药谷浓度理论上可能较高剂量组更低。GFR $\geq 60\text{mL/min}/1.73\text{m}^2$ 的患者达标率显著低于GFR $< 60\text{mL/min}/1.73\text{m}^2$ 的患者，目标浓度未达标的患者主要原因也在于具有更高的GFR。王妍等^[20]研究报道提高替考拉宁的负荷剂量有助于提高早期目标 C_{min} 达标率，对于肌酐清除

率正常的患者需要更高负荷剂量来达到所需要的目标浓度相一致。调查研究发现^[21]，ICU有20%~30%的重症患者存在肾功能亢进，GFR显著增加，药物清除率加快，需要增加给药剂量才能达到目标血药浓度。本研究中不同容量状态患者之间 C_{min} 及目标浓度达标率无明显差异，可能与替考拉宁具有较大的分布容积，受液体再分布和液体复苏的影响较小有关。白蛋白水平是替考拉宁药动学的重要影响因素，低白蛋白血症时血清中游离部分替考拉宁浓度增加，脓毒症早期肾功能亢进又可增加游离替考拉宁的排泄，二者通过改变替考拉宁的分布容积和清除率，导致其血药浓度的改变，在重症患者尤为明显。很多学者开始质疑替考拉宁总血药浓度监测的有效性，认为监测游离替考拉宁浓度更适当^[22-23]，但这些蛋白结合率高的药物游离药物浓度很低，需要更精密的仪器去降低检测限，而且提取方法更为复杂，限制了临床广泛应用。因此，探讨最适负荷剂量替考拉宁个体化治疗还有待进一步深入研究。

重症感染患者个体差异大，影响抗生素药动学因素众多，本研究通过研究重症感染患者不同病理生理条件下的替考拉宁负荷剂量的血药浓度监测，为优化临床给药方案提供了重要临床参考依据。但也存在一定的局限性：①小样本研究，未能监测游离血药浓度；②部分患者为混合感染，为经验性联合抗感染治疗；③未连续监测多个时间点的血药浓度。拟在下一步研究中扩大样本量，监测替考拉宁多个治疗时间点的血药浓度，结合药代/药效学理论评价患者的临床效应及不良反应，旨在为重症感染患者实现个体化、精准化治疗。

参 考 文 献

- [1] 替考拉宁临床应用剂量专家共识组.《替考拉宁临床应用剂量专家共识》发布[J].中华结核和呼吸杂志, 2016, 39(7): 500-508.
- [2] 中国医药教育协会感染疾病专业委员会. 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.
- [3] Wang T, Li N, Hu S, et al. Factors on trough teicoplanin levels, associations between levels, efficacy and safety in patients with Gram-positive infections[J]. Int J Clin Pharmacol Ther, 2015, 53(5): 356-362.
- [4] Ueda T, Takesue Y, Nakajima K, et al. Evaluation of teicoplanin dosing designs to achieve a new target trough concentration[J]. J Infect Chemother, 2012, 18(3): 296-302.

- [5] Hiraki Y, Yasumori N, Nagano M, et al. Optimal loading regimen and achievement of trough concentrations for teicoplanin using Japanese population parameters[J]. *Int J Antimicrob Agents*, 2015, 45(1): 87-88.
- [6] Sato Y, Tokimatsu I, Suzuki Y, et al. Significance of high trough concentration of teicoplanin in the treatment of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* infection.[J]. *Cancer Chemotherapy*, 2014, 60(4): 274-278.
- [7] Brink A J, Richards G A, Lautenbach E E, et al. Albumin concentration significantly impacts on free teicoplanin plasma concentrations in non-critically ill patients with chronic bone sepsis[J]. *Int J Antimicrob Agents*, 2015, 45(6): 647-651.
- [8] Lagu T, Rothberg M B, Shieh M S, et al. Hospitalizations, costs, and outcomes of severe sepsis in the United States 2003 to 2007[J]. *Crit Care Med*, 2012, 40(3): 754-761.
- [9] Kaukonen K M, Bailey M, Suzuki S, et al. Mortality related to severe sepsis and septic shock among critically ill patients in Australia and New Zealand, 2000-2012[J]. *JAMA*, 2014, 311(13): 1308-1316.
- [10] Lisboa T, Nagel F. Infection with multi-resistant agents in the ICU: How to escape[J]. *Rev Bras Ter Intensiva*, 2011, 23(2): 120-124.
- [11] Osthoff M , Siegemund M, Balestra G, et al. Prolonged administration of β -lactam antibiotics - a comprehensive review and critical appraisal[J]. *Swiss Medical Weekly*, 2016, 146: w14368.
- [12] 陈正刚, 马晓春. ICU患者优化抗感染治疗应关注药代动力学/药效动力学[J]. 中华内科杂志, 2015, 54(8): 674-677.
- [13] 黄英姿, 邱海波. 药代动力学导向的重症感染患者抗生素个体化与精准化治疗[J]. 中华内科杂志, 2016, 55(6): 425-427.
- [14] Asín-Prieto E, Rodríguez-Gascón A, Isla A. Applications of the pharmacokinetic/pharmacodynamic (PK/PD) analysis of antimicrobial agents[J]. *J Infect Chemother*, 2015, 21(5): 319-329.
- [15] Brink A J , Richards G A , Cummins R R, et al. Recommendations to achieve rapid therapeutic teicoplanin plasma concentrations in adult hospitalised patients treated for sepsis[J]. *Int J Antimicrob Agents*, 2008, 32(5): 455-458.
- [16] Wang J T, Liao H I, Wu L F, et al. Loading dose required to achieve rapid therapeutic teicoplanin trough plasma concentration in patients with multidrug-resistant gram-positive infections[J]. *Basic Clin Pharmacol Toxicol*, 2012, 110(5): 416-420.
- [17] Seki M, Yabuno K, Miyawaki K, et al. Loading regimen required to rapidly achieve therapeutic trough plasma concentration of teicoplanin and evaluation of clinical features[J]. *Clin Pharmacol*, 2012, 4: 71-75.
- [18] 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.
- [19] Tobin C M , Lovering A M , Sweeney E, et al. Analyses of teicoplanin concentrations from 1994 to 2006 from a UK assay service[J]. *J Antimicrob Chemother*, 2010, 65(10): 2155-2157.
- [20] 王妍, 朱章华, 顾勤, 等. 重症患者不同负荷剂量替考拉宁早期谷浓度的监测[J]. 中国感染控制杂志, 2018, 17(2): 112-115.
- [21] Carlier M, Waele J J D. Identifying patients at risk for augmented renal clearance in the ICU-limitations and challenges[J]. *Crit Care*, 2013, 17(2): 130.
- [22] Brink A J, Richards G A, Lautenbach E E, et al. Albumin concentration significantly impacts on free teicoplanin plasma concentrations in non-critically ill patients with chronic bone sepsis[J]. *Int J Antimicrob Agents*, 2015, 45(6): 647-651.
- [23] 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.