基于群体药动学的替考拉宁在低白蛋白血症患者中的个体化用药研究

何健鹏[1,2]，叶晨[1]，王莹[1]，胡展华[1]，何泽源[1]，陈雨晴[1]，李国成[1]，黄民[2]，余晓霞[1*]（1.中山大学孙逸仙纪念医院药学部，广东 广州 510120；2.中山大学药学院，广东 广州 510006）

摘要：目的 明确替考拉宁在低白蛋白血症患者中的药动学特征，探索药动学/药效学参数的目标值，制定个体化给药方案。**方法** 回顾性收集低白蛋白血症患者的临床数据，使用非线性混合效应模型进行群体药动学分析。使用分类与回归树和生存分析，探索并验证药动学/药效学参数的目标值对疗效的影响。使用蒙特卡洛模拟制定个体化给药方案。**结果** 使用195例患者的328个血药浓度值，建立了替考拉宁的一房室群体药动学模型。模型的清除率和表观分布容积的群体典型值分别为0.612 L·h^{-1}和91.2 L，纳入肾小球滤过率作为清除率的协变量，白蛋白和尿素作为表观分布容积的协变量。确定谷浓度≥15 mg·L^{-1}和24 h药时曲线下面积与最小抑菌浓度的比值（AUC_{24}/MIC）≥790为药动学/药效学参数的目标值。基于模型协变量的不同水平，制定了多种个体化给药方案。**结论** 低白蛋白血症患者使用替考拉宁时，需根据患者的白蛋白和肾小球滤过率水平，提高负荷剂量方案的用量和次数，并根据病原菌的最小抑菌浓度，调整维持剂量方案，以提高临床疗效。

关键词：替考拉宁；低白蛋白血症；群体药动学；药动学/药效学参数；个体化给药方案

中图分类号：R969　　**文献标志码：**A　　**文章编号：**1674-229X（2026）04-0308-07

Doi：10.12048/j.issn.1674-229X.2026.04.010

Individualized Dosing Regimens of Teicoplanin for Patients with Hypoalbuminemia Based on Population Pharmacokinetics

HE Jianpeng[1,2], YE Chen[1], WANG Ying[1], HU Zhanhua[1], HE Zeyuan[1], CHEN Yuqing[1], LI Guocheng[1], HUANG Min[2], YU Xiaoxia[1*] (1.*Department of Pharmacy, Sun Yat-sen Memorial Hospital, Sun Yat-sen University, Guangzhou, Guangdong* 510120, *China*; 2.*School of Pharmaceutical Sciences, Sun Yat-sen University, Guangzhou, Guangdong* 510006, *China*)

ABSTRACT: OBJECTIVE To characterize the pharmacokinetic characteristics of teicoplanin in patients with hypoalbuminemia, explore the target values of pharmacokinetic/pharmacodynamic (PK/PD) parameters, and develop individualized dosing regimens. **METHODS** Clinical data of patients with hypoalbuminemia were retrospectively collected, and a population pharmacokinetic analysis was performed using a nonlinear mixed-effects model. Classification and regression tree (CART) analysis and survival analysis were used to explore and verify the impact of the target values of (PK/PD) parameters on therapeutic efficacy. Monte Carlo simulation was applied to develop individualized dosing regimens. **RESULTS** A one-compartment population pharmacokinetic model of teicoplanin was established using 328 blood concentration values from 195 patients. The population typical values of clearance and apparent volume of distribution of the model were 0.612 L·h^{-1} and 91.2 L, respectively. Estimated glomerular filtration rate (eGFR) was included as a covariate for clearance, and albumin and urea were included as covariates for the apparent volume of distribution. The target values of PK/PD parameters were determined as trough concentration ≥15 mg·L^{-1} and the ratio of 24 hour area under the drug-time curve to minimum inhibitory concentration (AUC_{24}/MIC) ≥790. Several individualized dosing regimens were developed based on different levels of the model covariates. **CONCLUSION** For patients with hypoalbuminemia receiving teicoplanin, it is necessary to increase the dosage and frequency of the loading dose regimen according to the patients′ albumin and eGFR levels, and adjust the maintenance dose regimen according to the MIC of pathogenic bacteria, so as to improve clinical efficacy.

KEYWORDS: teicoplanin; hypoalbuminemia; population pharmacokinetics; pharmacokinetic/pharmacodynamic (PK/PD) parameters; individualized dosing regimens

基金项目：广东省药学会科学研究基金（2024A28）

作者简介：何健鹏，硕士研究生，研究方向：临床药学　　*通信作者：余晓霞，主任药师，研究方向：临床药学，E-mail：yuxx@mail.sysu.edu.cn

替考拉宁是一种糖肽类抗生素，通过抑制细菌细胞壁的合成致细菌死亡，临床上广泛用于治疗革兰氏阳性菌引起的感染，其药动学特征为高血浆蛋白结合率和长半衰期，主要经肾脏清除[1]。既往研究表明，白蛋白是影响替考拉宁药动学过程的关键因素。Ulldemolins等[2]提出，白蛋白水平降低，会导致替考拉宁的游离量增加，在分布阶段更容易分布到组织中，表现为表观分布容积（apparent volume of distribution，V）的升高，而在消除阶段，由于只有游离药物会被清除，表现为清除率（clearance，Cl）升高和半衰期缩短，对于属于时间依赖性抗生素的替考拉宁而言，可能影响疗效。低白蛋白血症指血浆白蛋白<35 g·L^{-1}，成因包括感染、肝硬化和肾病综合征等，是临床上常见的病理生理状态，但目前尚无针对这一状态的替考拉宁剂量调整方案[3]。此外，现有测定替考拉宁游离浓度的研究较少，简易、稳定、可标准化的检测方法尚未在医疗机构普及应用，因此，基于替考拉宁的总浓度为低白蛋白血症患者构建群体药动学（population pharmacokinetics，PPK）模型，并据此制定个体化给药方案，对提升抗感染治疗的临床疗效具有重要的实践意义。

对于抗感染治疗而言，达到合适的药效学目标也是提高疗效的关键。谷浓度（trough concentration，C_{min}）和药时曲线下面积（area under drug-time curve，AUC）与最小抑菌浓度（minimum inhibitory concentration，MIC）的比值（AUC/MIC）被认为是糖肽类抗生素的药动学/药效学（pharmacokinetic/pharmacodynamic，PK/PD）参数，与临床疗效相关[4]。对于C_{min}，最新的替考拉宁治疗药物监测指南提出，对于非复杂性感染患者，C_{min}应维持在15~30 mg·L^{-1}，但目前该治疗窗对中国人群的适用性仍缺乏临床数据支持[5]。对于AUC/MIC，其目标值尚未形成共识，不同研究提出的目标值介于462~900之间[6-8]，这一差异可能与各研究纳入的病原菌种类不同相关，由于临床实践中革兰氏阳性菌种类具有多样性，有必要探索适用于不同病原菌的AUC/MIC目标值。

因此，本研究旨在建立低白蛋白血症患者的替考拉宁PPK模型，明确PK/PD参数目标值，基于药动学参数和药效学目标，探索个体化给药方案，以提高抗感染治疗的疗效。

1 资料与方法

1.1 研究对象

本回顾性研究在某院开展，研究方案获得该院伦理委员会批准并豁免知情同意（SYSKY-2022-442-01）。纳入标准如下：（1）年龄≥18岁；（2）接受替考拉宁治疗至少4 d；（3）至少进行1次替考拉宁血浆谷浓度监测；（4）血浆白蛋白<35 g·L^{-1}；（5）微生物检验分离出革兰氏阳性菌。排除标准如下：（1）妊娠或哺乳期妇女；（2）接受血液透析或连续肾脏替代治疗的患者。

于医院信息系统收集2017~2024年间住院患者的临床数据，包括人口学特征、生理生化指标、微生物培养结果和替考拉宁用药信息（如给药时间、剂量、血药浓度与采样时间等）。其中，肾小球滤过率（estimated glomerular filtration rate，eGFR）使用CKD-EPI 2021公式来计算[9]，替考拉宁血药浓度由医院药检室测定，检测方法经过方法学验证[10]。

1.2 PPK模型构建

1.2.1 基础模型构建　使用Phoenix NLME软件（版本8.3.5，Certara，美国）构建PPK模型。初步分析中，分别建立一室模型和二室模型。使用指数模型描述个体间变异，以避免参数估计值出现负值。使用加和型、比例型或混合模型描述残差变异。以-2倍对数似然值作为目标函数值（objective function value，OFV）。根据OFV、参数稳定性和拟合优度图确定房室模型和残差变异模型。

1.2.2 协变量筛选　使用逐步法筛选协变量，向前纳入步骤中，若ΔOFV<-3.84，则纳入该协变量；向后剔除步骤中，将已纳入的协变量从模型中移除，若ΔOFV<10.83，则剔除该协变量。最终模型使用公式1描述：

$$P_i = tvP*(\frac{Cov_i}{Cov_{med}})^{\theta}*e^{\eta_i} \quad (1)$$

其中，P_i、Cov_i和η_i分别对应第i个个体的药动学参数、协变量和个体间变异；Cov_{med}为研究群体中协变量的中位数；tvP为群体典型值；θ为协变量对参数P的影响系数。

1.2.3 模型评估　使用自举法、拟合优度图和视觉预测检查（visual predictive check，VPC）评估模型的稳定性、拟合能力和预测能力。

1.3 PK/PD参数探究

1.3.1 临床疗效判定　参考《抗菌药物临床试验技术指导原则》进行临床疗效判定，将患者分成治疗有效和治疗无效组[11]。在替考拉宁治疗结束后，满足以下任意1项判定为治疗无效：（1）感染指标未恢复正常；（2）感染症状或影像学检查无显著改善；

(3)微生物培养结果出现革兰氏阳性菌;(4)感染相关性死亡。

1.3.2 PK/PD参数目标值　使用构建的PPK模型计算患者首次给药后96 h的替考拉宁C_{min},使用公式2计算患者稳态阶段的24 h药时曲线下面积:

$$AUC_{24} = \frac{D}{Cl} \quad (2)$$

其中,D为稳态阶段的替考拉宁日剂量;Cl为PPK模型基于贝叶斯估计所估算的替考拉宁清除率[12]。

使用分类与回归树(classification and Regression Tree,CART)分析[13]计算PK/PD参数的目标值。根据目标值对患者进行分组,使用生存分析验证目标值与临床疗效的相关性。

1.4 个体化用药方案模拟

将PPK模型纳入的协变量分为不同水平的亚组,设计不同给药方案进行蒙特卡洛模拟(n=10 000),以探索出的PK/PD参数目标值作为方案模拟的目标,根据目标达成概率(probability of target attainment,PTA)选择个体化给药方案。

2　结果

2.1 基本资料

最终纳入195例符合纳排标准的中国成年低白蛋白血症患者,共收集328个替考拉宁血药浓度数据。根据临床疗效判定标准,将患者分为治疗有效组(n=116)和治疗无效组(n=79)。研究群体的基本资料如表1所示。

2.2 PPK模型构建

结合OFV、参数稳定性和拟合优度图,选择一房室模型作为结构模型,使用比例型模型描述残差变异。纳入eGFR为Cl的协变量,白蛋白和尿素为V的协变量。最终模型由公式3和公式4描述,其中urea表示尿素,Alb表示白蛋白:

$$V = 91.2*\left(\frac{urea}{10}\right)^{-0.175}*\left(\frac{Alb}{30}\right)^{-0.547}*e^{\eta V} \quad (3)$$

$$Cl = 0.612*\left(\frac{eGFR}{60}\right)^{0.658}*e^{\eta CL} \quad (4)$$

PPK模型的参数估计值及自举法评估结果如表2所示。在1 000次自举运行中达到100%的成功收敛率。模型参数接近自举法结果的中位数,且均落在对应95%置信区间(95%*CI*)内。

表1　研究群体基本资料

项目	治疗有效组(n=116)	治疗无效组(n=79)	P值
性别(男/女)	84/32	53/26	0.425
年龄/岁	60(50,69)	66(56,72)	0.014
体重/kg	62(53,73)	60(54,73)	0.79
白蛋白/g·L^{-1}	30.0(26.0,32.7)	30.3(25.0,33.4)	0.988
球蛋白/g·L^{-1}	27.5(22.2,31.6)	27.0(24.5,31.6)	0.45
谷丙转氨酶/U·L^{-1}	25(16,52)	27(17,54)	0.537
谷草转氨酶/U·L^{-1}	35(20,63)	41(27,77)	0.021
尿素/mmol·L^{-1}	8.7(6.1,15.6)	14.3(9.6,22.4)	<0.001
肌酐/μmol·L^{-1}	96(73,156)	129(86,207)	0.005
eGFR/mL·min^{-1}·1.73 m^{-2}	76.7(41.1,102.7)	48.0(28.2,85.9)	0.002
感染菌种(n)			0.085
金黄色葡萄球菌	34	17	
溶血葡萄球菌	11	12	
表皮葡萄球菌	13	8	
人葡萄球菌	8	6	
头状葡萄球菌	6	4	
屎肠球菌	20	25	
粪肠球菌	13	10	
其他革兰氏阳性菌	15	2	
MIC/mg·L^{-1}			<0.001
≤0.5	41	7	
1	18	21	
2	26	25	
≥4	31	26	

注:计量资料以四分位数表示,使用Mann-Whitney U检验;计数资料(性别、感染菌种和MIC)使用χ^2检验。

拟合优度图如图1所示。个体预测值与实际观测值呈线性,条件加权残差均匀分布于y=0两侧,且大部分点分布在y=±2范围内。

VPC图如图2所示,实际观测值的5%、50%和95%百分位数线分别落于模型预测值对应的90%*CI*内(n=1 000)。

2.3 PK/PD参数探究

CART分析计算C_{min}和AUC_{24}/MIC的目标值分别为15 mg·L^{-1}和790,依照目标值进行分组,高于目标值组别的治疗成功率分别为74.7%和74.6%。使用Kaplan-Meier曲线验证目标值与临床疗效的相关性,如图3所示。C_{min}≥15 mg·L^{-1}组的中位治疗有效时间为18 d,而C_{min}<15 mg·L^{-1}组在56 d随访期内治疗有效率未达到50%,存在显著差异(P=0.004)。AUC_{24}/MIC ≥790组的中位治疗有效时间为18 d,与AUC_{24}/MIC <790组的32 d相比,显著缩短治疗起效时间并提高治疗有效率(P=0.014)。

表2　PPK参数估计值及自举法评估结果

项目	PPK模型			自举法		
	估计值	RSE/%	95%*CI*	中位数	RSE/%	95%*CI*
模型参数						
tvCL/L·h^{-1}	0.612	3.86	(0.566,0.659)	0.614	4.96	(0.553,0.675)
tvV/L	91.2	3.09	(85.6,96.7)	90.7	5.96	(80.4,101)
θeGFR-CL	0.658	10.1	(0.527,0.789)	0.661	11.1	(0.509,0.787)
θ白蛋白-V	−0.547	24.8	(−0.814,−0.280)	−0.547	25.6	(−0.848,−0.282)
θ尿素-V	−0.175	21.9	(−0.251,−0.100)	−0.175	24.3	(−0.264,−0.099)
个体间变异						
ωCL/%	19.7	9.15	(16.2,23.3)	19.5	15.0	(13.8,25.2)
ωV/%	25.0	10.6	(19.8,30.2)	24.2	16.3	(16.4,31.9)
残差变异						
比例型σ/%	20.4	8.39	(17.1,23.8)	20.2	9.01	(16.6,23.8)

注：RSE，relative standard error，相对标准误差

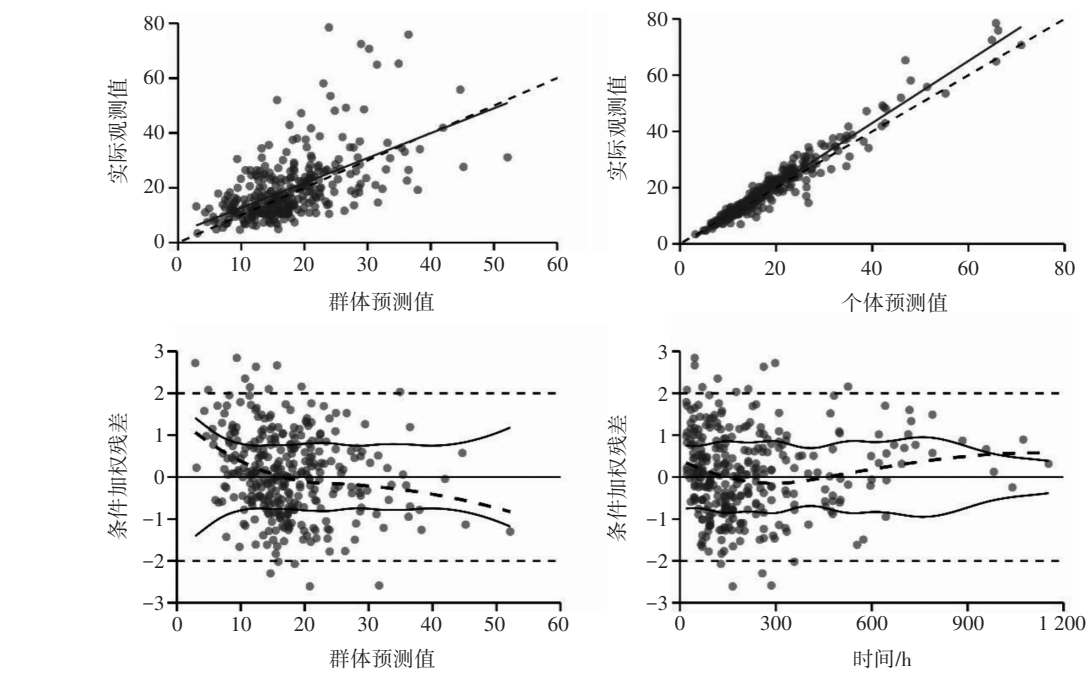


图1　替考拉宁PPK模型拟合优度图

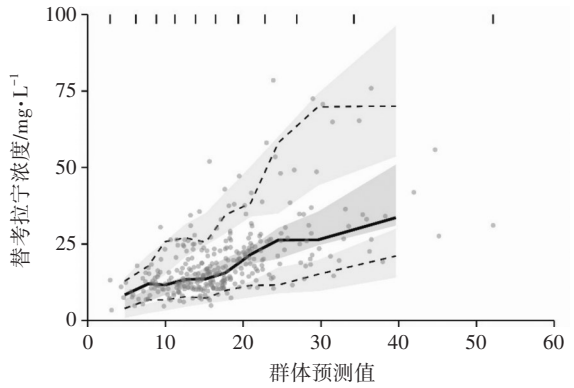


图2　替考拉宁PPK模型VPC图

2.4　给药方案模拟

基于白蛋白和肾小球滤过率，定义多个亚组，为不同协变量水平的患者模拟个体化给药方案。白蛋白分为重度低白蛋白血症(<25 g·L^{-1})和轻度低白蛋白血症(25~35 g·L^{-1})。肾小球滤过率按<30、30~60、60~90和>90 mL·min^{-1}·1.73 m^{-2}，分别代表重度、中度、轻度肾功能不全和肾功能正常的患者[14]。

以C_{min}≥15 mg·L^{-1}为目标的替考拉宁模拟给药方案，由负荷剂量和维持剂量组成，以PTA大于80%的给药方案作为建议给药方案，蒙特卡洛模拟结果见表3。

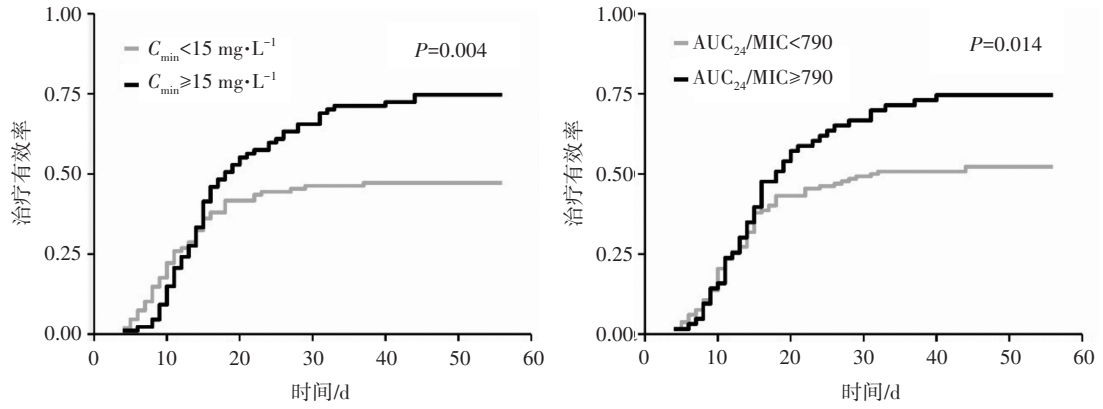


图3　基于替考拉宁PK/PD参数目标值的临床疗效Kaplan-Meier曲线

表3　基于C_{min} ≥15 mg·L^{-1}目标的替考拉宁模拟给药方案结果

eGFR水平/mL·min^{-1}·1.73 m^{-2}	白蛋白水平/g·L^{-1}	模拟给药方案		PTA/%
		负荷剂量	维持剂量	
<30	<25	600 mg q12 h×3	600 mg qd	87.66
	25~35	600 mg q12 h×3	400 mg qd	90.61
30~60	<25	600 mg q12 h×5	200 mg qd	82.44
	25~35	600 mg q12 h×5	200 mg qd	90.08
60~90	<25	600 mg q12 h×5	600 mg qd	84.57
	25~35	600 mg q12 h×5	400 mg qd	85.50
>90	<25	800 mg q12 h×5	200 mg qd	81.09
	25~35	600 mg q12 h×5	600 mg qd	82.14

由于AUC$_{24}$主要反映稳态时的药物暴露量，因此以AUC$_{24}$/MIC ≥790为目标的替考拉宁模拟给药方案仅考虑稳态维持剂量，蒙特卡洛模拟结果见表4。

表4　基于AUC$_{24}$/MIC ≥790目标的替考拉宁模拟给药方案结果

eGFR水平/mL·min^{-1}·1.73 m^{-2}	MIC值/mg·L^{-1}	模拟维持剂量	PTA/%
<30	≤0.5	400 mg qd	99.88
	1	400 mg qd	94.35
	2	600 mg qd	82.80
30~60	≤0.5	400 mg qd	94.10
	1	600 mg qd	82.03
	2	600 mg q12 h	89.16
60~90	≤0.5	400 mg qd	80.34
	1	800 mg qd	80.71
	2	800 mg q12 h	86.67
>90	≤0.5	600 mg qd	88.52
	1	600 mg q12 h	80.73
	2	800 mg q12 h	81.55

3　讨论

本研究为低白蛋白血症患者建立了替考拉宁的PPK模型，自举法、拟合优度图、VPC图验证了模型具备稳定性、拟合能力和预测能力。替考拉宁主要经肾脏清除，与既往多数PPK研究相同，本研究同样纳入eGFR作为模型的协变量[15]。而白蛋白水平对替考拉宁药动学过程可能存在两方面的影响。Ulldemolins等[2]提出，低白蛋白血症会增加药物的游离分数，从而增加组织分布，表现为V升高；而在消除阶段，游离药物的增多导致肾脏清除增多，表现为Cl升高和药物血浆浓度降低。Yamada等[16]和Zhang等[17]的研究将白蛋白作为Cl的协变量，而Ogawa等[18]和Fu等[19]则将其作为V的协变量。本研究中，白蛋白作为Cl的协变量时，在向后剔除步中未被保留，而作为V的协变量时，OFV下降幅度更大，且更有助于提高模型稳定性和拟合效果，故将其纳入为V的协变量。本研究还将尿素纳入为V的协变量，提示肾功能在对药物分布有一定的影响作用，一方面，肾功能不全可能导致内源性物质蓄积，竞争替考拉宁与白蛋白的结合位点[20]；另一方面，肾功能不全可通过影响患者的液体平衡来影响药物分布，最终导致表观分布容积升高[21]。尽管尿素影响表观分布容积的具体机制仍有待探索，但考虑其在临床疗效分组间存在显著差异，且符合逐步法筛选标准，并在降低目标函数值的同时增强了模型稳定性，故将其纳入本研究模型中。

通过CART分析和生存分析，本研究确定了替考拉宁2个PK/PD参数的目标值，并验证高于目标值的队列具有更短的中位有效时间和更高的治疗有效率。对于C_{min}，目标值与最新临床实践指南一致[5]，证实了其在中国人群中的适用性。对于AUC/MIC，其目标值尚未形成共识，Ramos-Martín[6]、Matsumoto[7]和Yamaguchi等[8]的研究提出的目标值分别为610.4、900和462。本研究纳入的病原菌种类

较既往研究更多，目标值有望更好地适配临床病原菌种类多样的实际情况。

蒙特卡罗模拟结果提示，对于低白蛋白血症患者，要达到C_{min}≥15 mg·L^{-1}的目标，适当增加负荷阶段的剂量和次数是必要的。相比说明书推荐的负荷剂量400 mg q12 h×3而言，当患者的eGFR<30 mL·min^{-1}·1.73 m^{-2}时，应考虑增加剂量至600 mg q12 h×3，eGFR在30~60 mL·min^{-1}·1.73 m^{-2}时，考虑增加次数至600 mg q12 h×5，若eGFR>90 mL·min^{-1}·1.73 m^{-2}，且白蛋白<25 g·L^{-1}时，需考虑增加至800 mg q12 h×5（表3）。Ueda等[22]的研究证实，5次800 mg q12 h负荷剂量方案有助于患者更快达到目标浓度且不增加安全性风险。本研究还制定了以AUC_{24}/MIC≥790为目标的个体化给药方案，优势在于可根据病原菌的MIC值大小调整维持阶段的剂量，维持剂量范围从400 mg qd至800 mg q12 h不等（表4）。

供临床医生确定个体化给药方案的步骤如下：先根据患者的白蛋白、eGFR水平，以C_{min}≥15 mg·L^{-1}为目标，在表3中确定负荷剂量；在等待微生物培养及药敏结果期间，可以继续以C_{min}≥15 mg·L^{-1}为目标，使用表3中的维持剂量；在获得病原菌的MIC值后，以AUC_{24}/MIC≥790为目标，按表4中的维持剂量适当调整。无论给予何种维持剂量，均建议在整个治疗过程中持续监测替考拉宁的血药浓度及相关不良反应，及时根据患者的临床体征、感染指标和微生物培养结果调整抗感染治疗方案。

本研究存在一些局限性。首先，作为单中心回顾性研究，血药浓度稀疏采样对模型的准确性和稳定性存在一定的影响，模型参数还需要通过多中心研究或前瞻性研究进行外部验证。其次，个体化给药方案的安全性仍需在临床中验证。最后，由于回顾性样本所限，缺乏替考拉宁游离浓度数据，白蛋白降低对替考拉宁结合率的影响机制尚未清楚，未来需要构建标准化游离浓度检测方法，进一步开展机制研究以明确低白蛋白血症对替考拉宁药代动力学的影响。

4 结论

低白蛋白血症患者使用替考拉宁时，需根据患者的白蛋白和肾小球滤过率水平，选择提高用量或次数的负荷剂量方案，并根据病原菌的最小抑菌浓度，调整维持剂量方案，以提高临床疗效。C_{min}≥15 mg·L^{-1}与AUC_{24}/MIC≥790对临床疗效有显著影响，可作为替考拉宁的PK/PD参数目标值，供临床制定个体化给药方案参考。

参考文献

[1] Wilson A P. Clinical pharmacokinetics of teicoplanin [J]. Clin Pharmacokinet, 2000, 39(3): 167-183.

[2] Ulldemolins 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.

[3] Idasiak-Piechocka I, Lewandowski D, Świgut W, *et al*. Effect of hypoalbuminemia on drug pharmacokinetics [J]. Front Pharmacol, 2025, 16: 1546465.

[4] Craig W A. Basic pharmacodynamics of antibacterials with clinical applications to the use of beta-lactams, glycopeptides, and linezolid [J]. Infect Dis Clin North Am, 2003, 17(3): 479-501.

[5] 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.

[6] Ramos-Martín V, Johnson A, McEntee L, *et al*. Pharmacodynamics of teicoplanin against MRSA [J]. J Antimicrob Chemother, 2017, 72(12): 3382-3389.

[7] Takeda Y, Matsumoto K, Watanabe E, *et al*. Pharmacokinetic/pharmacodynamic analysis of teicoplanin in patients with MRSA infections [J]. Clin Pharmacol Adv Appl, 2016: 15.

[8] Yamaguchi R, Yamamoto T, Harada S, *et al*. Pharmacokinetic/pharmacodynamic parameters of teicoplanin for predicting clinical outcome of glycopeptide-susceptible *Enterococcus faecium* bacteraemia [J]. JAC Antimicrob Resist, 2025, 7(4): dlaf151.

[9] Inker L A, Eneanya N D, Coresh J, *et al*. New creatinine- and cystatin C-based equations to estimate GFR without race [J]. N Engl J Med, 2021, 385(19): 1737-1749.

[10] Chen C Y, Xie M, Gong J, *et al*. Population pharmacokinetic analysis and dosing regimen optimization of teicoplanin in critically ill patients with sepsis [J]. Front Pharmacol, 2023, 14: 1132367.

[11] 《抗菌药物临床试验技术指导原则》写作组. 抗菌药物临床试验技术指导原则 [J]. 中国临床药理学杂志, 2014, 30(9): 844-856.

[12] Rousseau A, Marquet P. Application of pharmacokinetic modelling to the routine therapeutic drug monitoring of anticancer drugs [J]. Fundam Clin Pharmacol, 2002, 16(4): 253-262.

[13] Lemon S C, Roy J, Clark M A, *et al*. Classification and regression tree analysis in public health: methodological review and comparison with logistic regression [J]. Ann Behav Med, 2003, 26(3): 172-181.

[14] KDIGO 2024 clinical practice guideline for the evaluation and management of chronic kidney disease [J]. Kidney Int, 2024, 105(4S): S117-S314.

[15] Mouton J W A, De Clercq A, De Paepe P, *et al*. Pharmacokinetics and target attainment of teicoplanin: a systematic review[J]. Clin Pharmacokinet, 2025, 64(4): 467-509.
[16] Yamada T, Emoto C, Fukuda T, *et al*. Optimal teicoplanin dosing regimen in neonates and children developed by leveraging real-world clinical information[J]. Ther Drug Monit, 2022, 44(3): 404-413.
[17] Zhang X S, Chen Y L, Wang Y Z, *et al*. Model-based dosing optimization and therapeutic drug monitoring practices of teicoplanin in patients with complicated or non-complicated methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* infection[J]. Br J Clin Pharmacol, 2024, 90(2): 452-462.
[18] Ogawa R, Kobayashi S, Sasaki Y, *et al*. Population pharmacokinetic and pharmacodynamic analyses of teicoplanin in Japanese patients with systemic MRSA infection[J]. Int J Clin Pharmacol Ther, 2013, 51(5): 357-366.
[19] Fu W Q, Tian T T, Zhang M X, *et al*. Population pharmacokinetics and dosing optimization of unbound teicoplanin in Chinese adult patients[J]. Front Pharmacol, 2022, 13: 1045895.
[20] Verbeeck R K, Musuamba F T. Pharmacokinetics and dosage adjustment in patients with renal dysfunction[J]. Eur J Clin Pharmacol, 2009, 65(8): 757-773.
[21] Olyaei A J, Steffl J L. A quantitative approach to drug dosing in chronic kidney disease[J]. Blood Purif, 2011, 31(1-3): 138-145.
[22] Ueda T, Takesue Y, Nakajima K, *et al*. Clinical efficacy and safety in patients treated with teicoplanin with a target trough concentration of 20 μg/mL using a regimen of 12 mg/kg for five doses within the initial 3 days[J]. BMC Pharmacol Toxicol, 2020, 21(1): 50.

（收稿日期：2026-02-06；在线出版日期：2026-03-10）

（上接第275页）

[3] 叶晓萌，王保国，张春燕，等. 凌霄花总三萜的超声辅助提取工艺优化[J]. 济宁医学院学报，2024，47(5)：373-376.
[4] 徐正龙. HPLC法同时测定凌霄花中常春藤皂苷元、齐墩果酸和熊果酸的含量[J]. 中国处方药，2020，18(11)：23-24.
[5] 郑茜，杨俊，张富贵，等. 凌霄花多酚微波提取工艺优化及其抗氧化研究[J]. 化学试剂，2021，43(9)：1275-1280.
[6] 袁向科，江瑞. 加味凌霄花散对血栓闭塞性脉管炎术后患者的疗效及凝血功能的影响[J]. 中药药理与临床，2020，36(4)：196-200.
[7] Yu H C, Wu J, Zhang H X, *et al*. Antidepressant-like and anti-oxidative efficacy of *Campsis grandiflora* flower[J]. J Pharm Pharmacol, 2015, 67(12): 1705-1715.
[8] 方晓艳，栗俞程，刘丹丹，等. 凌霄花总黄酮对脑缺血大鼠脑组织中炎性因子及趋化因子的影响[J]. 中华中医药杂志，2016，31(9)：3481-3483.
[9] 国家药典委员会. 中华人民共和国药典-一部：2020年版[M]. 北京：中国医药科技出版社，2020：299.
[10] 金晓琴，沈建飞，盛一梁，等. 凌霄花化学及临床应用研究进展[J]. 中国处方药，2021，19(2)：18-20.
[11] 江灵礼，苗明三. 凌霄花化学、药理及临床应用特点探讨[J]. 中医学报，2014，29(7)：1016-1018.
[12] 王燕. HPLC法测定不同产地不同部位凌霄花中麦角甾苷的含量[J]. 福建分析测试，2018，27(6)：52-55.
[13] 张桥，沈娟，柳于介，等. 高效液相色谱法测定中药凌霄花中麦角甾苷、齐墩果酸和熊果酸含量[J]. 中国中药杂志，2011，36(8)：1043-1045.
[14] 晏明英，魏谭军，赵丹，等. 基于化学计量学及熵权TOPSIS分析联合多组分定量的麸炒苍术综合质量评价[J]. 中医药导报，2023，29(9)：55-62.
[15] Brereton R G. Pattern recognition in chemometrics[J]. Chemom Intell Lab Syst, 2015, 149: 90-96.
[16] 王少卿，孙慧珠，苏建，等. 基于指纹图谱结合化学计量学分析枣仁安神液质量及主要成分含量测定研究[J]. 中国新药杂志，2025，34(13)：1438-1447.
[17] 林钦贤，梁伟龙，王斌，等. 基于灰色关联分析法评价广藿香药材质量[J]. 安徽农业科学，2020，48(2)：213-218.
[18] 王京城，孙洪兵，刘腾，等. 基于特征图谱结合化学计量学与熵权-灰色关联度分析的栽培羌活最佳采收期研究[J]. 中国中药杂志，2025，50(14)：3878-3886.
[19] 国家药典委员会. 中华人民共和国药典-四部：2020年版[M]. 北京：中国医药科技出版社，2020：232，234.
[20] 费丹，周瑶敏，谢敏，等. 基于主成分和灰色关联度分析对弋阳大禾谷营养品质的综合评价[J]. 农产品质量与安全，2025(1)：35-40.
[21] 张娇，田恒，林涛，等. 基于UPLC的云南贵州灯盏细辛产地识别研究[J]. 国际中医中药杂志，2025，47(3)：364-371.
[22] 吴笛，蔺晓源，刘凯，等. 基于灰色关联度分析和偏最小二乘回归辨识款冬花止咳活性成分[J]. 中南大学学报（医学版），2024，49(3)：435-446.
[23] 邹萌，陈小红，陆英，等. 基于灰色关联分析的芍药产地初加工条件优化[J]. 湖南农业大学学报（自然科学版），2022，48(6)：749-754.

（收稿日期：2025-07-23；在线出版日期：2026-02-05）