·综 述·

基于药代动力学/药效动力学参数合理应用儿童抗菌药物的研究进展

伏倩倩，祁媛媛，张晓波*
（复旦大学附属儿科医院呼吸科，上海 201102）

摘要：儿童是临床医疗过程中的一个特殊群体，发育速度快、发育不成熟以及个体差异较大。近年来，儿童抗菌药物的不合理使用问题突出，利用药代动力学（pharmacokinetic，PK）/ 药效学（pharmacodynamic，PD）模型及抗菌药物 PK/PD 参数可为儿童抗菌药物使用提供依据，有助于儿童抗菌药物合理应用并优化临床个体化用药方案。

关键词：药代动力学；药效学；抗菌药物；儿童；合理应用
中图分类号：R978.1 **文献标志码：**A **文章编号：**1672-9188（2022）10-1262-07
DOI：10.13683/j.wph.2022.10.006

Research progress of rational application of pediatric antimicrobial agents based on pharmacokinetic/pharmacokinetic parameters

FU Qianqian, QI Yuanyuan, ZHANG Xiaobo*
（*Department of Respiration, Childrens's Hosptial of Fudan University, Shanghai 201102, China*）

Abstract: Children are the particular group during clinical treatments, with rapid and immature physical development and largely individual differences. In recent years, unreasonable usage of antibacterial drugs for children is a serious problem. The antimicrobials pharmacokinetic/pharmacodynamic（PK/PD） model and its parameters can provide evidence for antimicrobial use in children, which benefits for rational use of antibiotics in children and optimizies the clinical individualized drug delivery schemes.

Key words: pharmacokinetic; pharmacodynamic; antibacterial drug; pediatric; reasonable application

儿童是临床医疗过程中的一个特殊群体，具有发育速度快、发育不成熟以及个体差异大等特点。目前，感染仍是全球儿童死亡的重要病因[1]，且儿童感染性疾病的发病率和死亡率均远超成年人。抗生素是儿童最常用的一类抗菌药物，其使用可大幅度降低感染性疾病对儿童的健康威胁，但随着抗生素的滥用，细菌耐药问题逐渐成为防治感染性疾病的极大挑战。

收稿日期：2022-09-23
作者简介：伏倩倩，硕士研究生，研究方向：儿童呼吸系统疾病临床研究。
通信作者：张晓波，主任医师，教授，研究方向：呼吸与免疫系统疾病。

抗感染治疗中，宿主、致病菌和抗菌药物三者之间相互作用，药代动力学（pharmacokinetic，PK）研究抗菌药物与宿主之间的相互作用，药效学（pharmacodynamic，PD）研究抗菌药物与致病菌之间的相互作用。近年来，抗菌药物的疗效预测不仅从 PK 和体外最低抑菌浓度（minimal inhibitory concentration，MIC）判断，还须结合 PK 和 PD 参数综合评价和判断体内药物疗效，其相关研究对于抗菌药物的合理应用至关重要[2]。儿童抗菌药物的 PK/PD 研究数据有限，治疗药物的有效性和安全性可能无法基于成人的数据线性外推[3]。本文概述了 PK/PD 的基本原理及相关理论研究，通过 PK/PD 模

型优化儿童抗菌药物应用，为临床儿童合理应用抗生素药物提供一定参考。

1 抗菌药物的 PK/PD

PK 是研究抗菌药物在机体内吸收、分布、代谢以及排泄 4 个过程的变化规律 [4]，阐明药物在体内的分布、浓度与时间的关系，常见参数有血药浓度 - 时间曲线下面积（area under the concentration-time curve，AUC）、达峰时间（time to peak，t_{max}）、血药峰浓度（peak concentration，c_{max}）、半衰期（half-life，$t_{1/2}$）和生物利用度等。PD 主要探究药效随用药时间和浓度变化的动力学过程，以 MIC、最低杀菌浓度（minimal bactericidal concentration，MBC）和抗生素后效应（post-antibiotic effect，PAE）等作为主要指标。抗菌药物的体内疗效取决于药物是否在感染部位达到最佳浓度，并始终保持抗菌活性。抗菌药物的体外疗效，常用的评判指标为 MIC 和 MBC。在药物实际应用中，机体内的药物浓度是一个动态变化的过程，仅单独使用 PK 或 PD 参数无法反映抗菌药物在机体内的实际抑菌或杀菌过程，而 PK/PD 是将药物浓度、时间和抗菌活性相结合，共同阐明药物在特定给药方案或特定剂量下血液或组织中的浓度出现抑菌或杀菌效果的时间过程。

与临床疗效或防止耐药发生相关的 PK/PD 参数主要有 3 个：AUC/MIC、c_{max}/MIC 和 T ＞ MIC（即血药浓度大于 MIC 的时间），详见图 1。抗菌药物的 PK/PD 参数达到目标靶值才可发挥较佳疗效。

2 抗菌药物的 PK/PD 分类及相关参数

目前，依据抗菌疗效、血药浓度和作用时间的相关性将抗菌药物分为 3 类：时间依赖性药物、时间依赖性且 PAE 较长的药物和浓度依赖性药物 [5]。

时间依赖性药物的抗菌疗效主要与药物 - 细菌相互接触的时间有关，与血药浓度关系不密切，即当血药浓度为 4 ～ 5 倍 MIC 时，杀菌作用将达到饱和，若继续增大剂量则疗效不增加。PAE 或 $t_{1/2}$ 较短的 β- 内酰胺类、林可霉素（lincomycin）以及部分大环内脂类药物等均属此类。评估该类药物的 PK/PD 指数主要有 % T ＞ MIC，$t_{1/2}$ 较短的药物可通过提高 %T ＞ MIC 增加疗效，常推荐日剂量分多次给药或延长滴注时间。

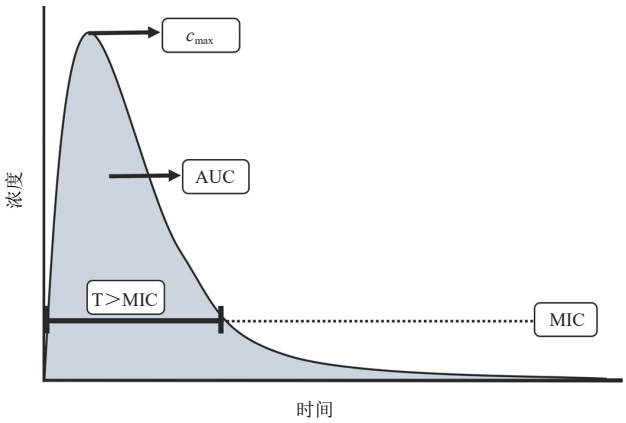


图 1 AUC 及其 PK 参数（c_{max}、AUC 及 T ＞ MIC）
Figure 1 AUC and PK parameters displayed (c_{max}, AUC and T ＞ MIC)

时间依赖性且 PAE 较长的药物，由于 PAE 或 $t_{1/2}$ 较长，其抗菌作用时间较长，这使得药物浓度在给药间隔相当大的一段时间内可低于 MIC。这类药物［糖肽类、利奈唑胺（linezolid）、阿奇霉素（azithromycin）、替加环素（tigecycline）、四环素（tetracycline）等］的 PK/PD 评价指标为 AUC_{24}/MIC，给药间隔可适当延长，也可通过增加剂量来提高 AUC_{24}/MIC。

浓度依赖性药物，主要包括氨基糖苷类、氟喹诺酮类、多黏菌素类和甲硝唑（metronidazole）等。其抗菌疗效与药物浓度相关，浓度越高疗效越好，主要 PK/PD 参数是 AUC_{24}/MIC 和 c_{max}/MIC。该类药物在浓度最高和 PAE 最高时可表现出最大抗菌活性，在浓度降至 MIC 以下后仍可抑制细菌生长。此类药物疗效提高主要通过提高 c_{max}，一般推荐日剂量单次给药。

3 儿童抗菌药物的 PK/PD 研究现状

儿童抗菌药物的 PK/PD 研究存在较多限制和困难。由于年龄原因，儿童 PK 研究中的不同时间点血液样本采集相对困难，且采集的血量较少 [6]，儿童临床研究的伦理学审查也更为严格。另一方面，对

健康儿童进行有创血液采样时，获得监护人的理解也较为困难。

群体PK（population pharmacokinetics，PPK）是将经典PK模型与群体统计学模型相结合，使用零散的血药浓度测定结果，估算群体参数值，结合Bayes反馈法，较准确地估算出个体参数。PPK具有稀疏采样数据的特点，对儿童的PK研究具有重要意义，目前已取代经典的针对单一患者的PK/PD参数临床研究。PPK参数包括群体典型值、固定效应参数以及随机效应参数[7]。静脉给药时，一房室模型基本PK参数为清除率（clearance，CL）和表观分布容积；二房室模型基本PK参数为CL、中央室分布体积、外周室分布体积以及房室间的清除。血管外给药时，还包括吸收速率常数和生物利用度。群体典型值描述药物在典型患者身上的处置情况，常以上述参数的均值表示，可代表药物在某一群体的特征。固定效应指对于个体，在一段时间内对药物处置的影响有较为明确和固定的特征，如年龄、性别、体质量、身高、种族、饮食以及合并用药等短期内不会改变的因素。利用上述基本PK参数可推导出药物的$t_{1/2}$和消除速率，根据患者的治疗目标浓度计算所需的给药剂量、给药间隔时间以及静脉滴注时间等。随机效应包括个体间和个体内的随机效应，个体间随机效应指除确定性变异以外的不同患者间的随机误差。个体内随机效应指因不同研究人员、不同实验方法、患者自身随时间的变异及模型设定误差等造成的拟合值和观测值之间的差异。

进行群体PK/PD研究时一般采用多步骤方法[8]，通过人群PK/PD建模，制定具有科学依据的个体化给药方案。具体步骤如下：①基于初步数据的研究设计优化。②PK/PD模型的开发和内部验证。③PK/PD模型的外部验证。④临床研究中的前瞻性验证。⑤建议个体化给药方案。目前，国内外已有多种算法软件可用于PK/PD模型研究，如非线性混合效应模型（nonlinear mixed effect model，NONMEM）、Scientist、Win Nonlin、CAPP以及PK-PD S2等[9]，其中，NONMEM是1977年由Sheiner正式提出，主要用于临床常规监测稀疏数据群体分析的数学方法和模型，现已成为目前PPK研究中最常用的方法[10]。如Shi等人[11]通过采集99例接受头孢哌酮（cefoperazone）治疗的儿童血样，用NONMEM进行分析，结果显示，说明书规定的剂量［20～160 mg/（kg·d）］可基本覆盖头孢哌酮MIC≤16 mg/L的临床常见菌，但对MIC＞16 mg/L的细菌，头孢哌酮并非首选药物。又如一项在新生儿群体中开展的前瞻性开放性PPK研究，收集146例患儿的基本信息、临床用药及生化检查数据信息，采用机会采血法收集新生儿血液样本，测定头孢他啶（ceftazidime）浓度，采用NONMEM进行分析，综合内部验证和外部验证对模型的预测性能和稳定性进行评估，并在最终模型的基础上完成头孢他啶在新生儿中的剂量模拟和优化[12]。

另外，儿童PPK/PD研究在开展过程中需注意，成年患者和患儿在疾病进展、治疗方案和药物暴露-效应关系等方面是否存在差异。生长发育对PK数据外推的影响，若PPK分析数据中包含国外成人和（或）儿童受试者信息，还应考虑种族因素及国外成人、儿童受试者剂量-暴露-效应关系的一致性[13]。

4 儿童常用抗菌药物给药方案优化

4.1 β-内酰胺类药物

β-内酰胺类药物是儿科中常用的广谱抗菌药物，安全性相对较高，用于常见或严重感染。体内和体外感染模型均表明与β-内酰胺类抗生素活性相关的PK/PD参数是T＞MIC。不同药物类别的T＞MIC靶值不同，碳青霉烯类为40%，青霉素（penicillin）为50%～60%，头孢菌素类为60%[14]。因此，提高该类药物T＞MIC是通过增加给药剂量、缩短给药间隔和延长输注时间实现。Ohata等人[15]研究发现对于MIC＜2 μg/ml的敏感菌，60 mg/（kg·d）的剂量（日本批准的儿科标准剂量）经0.5 h输注，可达到50%T＞MIC的目标值，而120 mg/（kg·d）经较长的输液时间（如4 h）对MIC＞2 μg/ml的细菌更

有效。对于肝肾功能正常的重症感染患儿，应选择说明书中推荐的高限剂量，如美罗培南（meropenem）应使用 120 mg/kg 的最大日剂量以提高 T ＞ MIC，3 ～ 4 h 延长输液和 24 h 持续输注方案是必要的 [16]。

成人应用 β- 内酰胺类药物时，延长药物输注时间已被证明可提高临床疗效，降低死亡率、减少住院再入院以及缩短住院时间等，特别是危重症病人 [17-21]。据研究报道，延长和持续输注 β- 内酰胺抗生素在儿童中具有良好耐受性，且改善 PK/PD 靶点的实现。Nichols 等人 [22] 纳入 150 例年龄从 1 月至 17 岁患儿的描述性研究，报道头孢吡肟（cefepime）延长输注给药时间作为标准给药策略的可行性及安全性。Zembles 等人 [23] 回顾性分析 0 ～ 18 岁住院患儿头孢吡肟、哌拉西林 - 他唑巴坦（piperacillin-tazobactam）和美罗培南延长输液时间与标准输液时间的结局，结果显示，在危重症患儿中延长输液时间的患儿死亡率下降，骨髓移植的患儿再住院率降低。然而，儿童的延长输液时间还需对具体用药种类、特定人群进一步深入研究。

4.2 大环内酯类药物

大环内酯类药物属于时间依赖性药物，药物不同，PAE 不同。红霉素类药物 PAE 短，$t_{1/2}$ 也较短，其 PK/PD 参数是 %T ＞ MIC，该类药物通常需一日多次给药。阿奇霉素和克拉霉素（clarithromycin）的 PAE 长，$t_{1/2}$ 也较长。根据该类抗菌药物的 PK/PD 特点，推荐单日一次性给药。在一项比较单剂量阿奇霉素（30 mg/kg）与 3 d 阿奇霉素（每次 10 mg/kg，一日 1 次）治疗无并发症急性中耳炎患儿的初步研究结果显示，两种给药方案的临床治愈率或好转率及不良事件发生率均无明显差异 [24]。但动物试验研究表明，阿奇霉素间歇给药对大鼠肺炎支原体肺炎的治疗效果优于连续给药，且耐药性较小 [25]。综上，推荐阿奇霉素给药时无需持续性静脉滴注，在保证治疗效果的基础上，减少给药时间，可改善患儿依从性。

4.3 糖肽类药物

糖肽类抗菌药物包括万古霉素（vancomycin）、去甲万古霉素（norvancomycin）和替考拉宁（teicoplanin）等，通过抑制细菌细胞壁的合成发挥抗菌作用，主要用于革兰阳性菌，尤其是耐甲氧西林金黄色葡萄球菌（methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*，MRSA）引起的感染。为时间依赖性且 PAE 较长的抗菌药物，评价指标是 AUC_{24}/MIC。2009 年美国传染病学会关于治疗 MRSA 感染的现行临床实践指南，推荐在成人中使用 AUC_{24}/MIC ＞ 400 为目标的给药方案 [26]。目前已有多项临床研究评估在患儿中达到 AUC_{24}/MIC ＞ 400 所需的给药剂量。Frymoyer 等人 [27] 研究 2 ～ 12 岁的儿童，并预测每日剂量为 40 mg/kg 和 60 mg/kg 万古霉素的 AUC_{24}/MIC，结果显示，60 mg/（kg·d）的给药剂量比 40 mg/（kg·d）更容易达到 AUC_{24}/MIC ＞ 400。一项针对小儿心脏外科手术后使用万古霉素的研究，同样也证实每 8 h 一次，每次 20 mg/kg 的给药方案最有可能获得 AUC_{24}/MIC ＞ 400 [28]。2020 年美国卫生系统药剂师协会、美国传染病学会、儿科传染病学会和传染病药剂师协会更新万古霉素共识指南，建议 AUC_{24}/MIC 为 400 ～ 600（假设使用肉汤微量稀释法万古霉素 MIC 值为 1 mg/L），以达到临床疗效并确保患儿的用药安全性 [29]。

4.4 其他药物

氨基糖苷类药物为浓度依赖性抗菌药物，对需氧革兰阴性菌特别有效。因其耳毒性和肾毒性，在儿童中应用较少，对重症感染、耐药菌感染情况下应谨慎使用。目前，成年患者中该药的 PK/PD 靶值 c_{max}/MIC 为 8 ～ 10，常被用于推导儿童个体化 PK 给药方案 [30]。氨基糖苷类药物传统的给药方案是每日多次给药，但近年多项临床研究证实，一日 1 次的给药方案更容易达到 PK/PD 靶值。Rao 等人 [31] 纳入 11 项随机对照研究进行 meta 分析，比较庆大霉素（gentamicin）一日 1 次与一日多次治疗疑似或确诊败血症患儿的疗效和安全性，结果表明，一日 1 次和一日多次给药的患儿均显示出足够的细菌清除能力，虽无足够证据证明一日 1 次给药的治疗效果

优于一日多次给药，但一日 1 次给药方案的 PK 特性优于一日多次给药方案，因其可达到更高的 c_{max} 水平。

5 治疗药物监测（therapeutic drug monitoring，TDM）

TDM 是指在给药间隔期，评估血药浓度相对于目标浓度或浓度窗口的充分性，并根据药物的 PK/PD 特性，指导临床用药方案，以实现个体化治疗 [32]。

目前国内外指南中推荐进行 TDM 的抗菌药物主要为治疗窗窄的药物，包括糖肽类、氨基糖苷类和多黏菌素类 [33]。TDM 应用最广泛的抗菌药物为万古霉素。有文献 [34] 表明，TDM 可显著提高万古霉素治疗成人患者的临床有效率，并降低了肾毒性率。对患儿也有证据显示，万古霉素的 TDM 在儿科治疗中有益于获得更好的临床结果 [35]。2020 年中国药理学会 TDM 研究专业委员会，更新中国万古霉素 TDM 指南，对于新生儿及儿童患者，推荐万古霉素谷浓度维持在 5 ～ 15 mg/L [36]。目前危重症患儿、新生儿、肥胖和超体质量患儿达到目标谷浓度的万古霉素暴露剂量仍存在争议。一项在墨尔本皇家儿童医院的回顾性研究，显示危重症患儿达到目标谷浓度所需的万古霉素剂量存在显著的个体差异，万古霉素通常在重症患儿和新生儿中存在剂量不足的情况 [37]。在 Westmead 医院新生儿重症监护病房（intensive care unit，ICU）的研究结果，也证实有必要增加给药剂量以提高患儿目标浓度的实现 [38]。对于肥胖和超体质量患儿，有研究通过比较超体质量或肥胖患儿与正常体质量儿童的万古霉素谷浓度，前者在体质量基础上经验性给药可能会导致初始万古霉素谷浓度升高 [39]。以上研究表明，儿童在应用万古霉素时应注意 TDM，从而及时调整给药剂量。

β- 内酰胺类抗菌药物治疗窗较宽，然而近年来，多项研究显示，ICU 患者在使用该类抗菌药物时由于药物浓度不同，临床结局也不同。因中毒或剂量不足引起治疗失败、细菌耐药性增强，建议在 ICU 患者中进行 TDM [40]。推荐患者存在以下情况时行 TDM [40-41]：①已有肾脏损害或亢进。② MIC 较高的病原菌感染。③感染部位药物难以穿透。④严重、危及生命的感染。⑤应用药物治疗后疑似有不良反应。Morales 等人 [42] 通过检索数据库并筛选败血症患儿 β- 内酰胺类 TDM 数据的研究，得出临床实践中监测 β- 内酰胺的血药浓度可能会使治疗目标实现最大化。

TDM 是指导抗菌药物个体化治疗的关键，儿童 PK/PD 模型可预测和监测血药浓度，对设计合适的儿童个体化用药方案至关重要。

6 结语

抗菌药物 PK/PD 参数的使用对指导临床患儿合理用药具有重要意义，目前关于儿童抗感染药物的 PK/PD 研究相对较少，有必要进行更多儿科 PK/PD 研究以优化儿童的抗感染治疗方案，推动抗菌药物合理使用。此外，抗菌药物的联合使用对恶性肿瘤、危重症以及免疫缺陷等特殊患儿的 PK/PD 参数改变及相互影响等仍需进一步深入研究。

参考文献：

[1] Strong KL, Pedersen J, White Johansson E, *et al*. Patterns and trends in causes of child and adolescent mortality 2000–2016: setting the scene for child health redesign[J]. Br Med J Glob Health, 2021, 6(3): e004760.

[2] 匡欢, 钟册俊, 吕晓菊. 氨基糖苷类等抗菌药物的个体化治疗应用[J]. 中国抗生素杂志, 2019, 44(11): 1232-1237.

[3] Downes KJ, Hahn A, Wiles J, *et al*. Dose optimisation of antibiotics in children: application of pharmacokinetics/pharmacodynamics in paediatrics[J]. Int J Antimicrob Agents, 2014, 43(3): 223-230.

[4] 肖永红. 利用抗菌药物PK/PD优化感染治疗[J]. 中国抗生素杂志, 2017, 42(12): 1033-1039.

[5] 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.

[6] Shoji K, Saito J, Nakamura H, *et al*. Current aspects of pediatric pharmacokinetics and pharmacodynamics of antimicrobials in Japan: importance of the promotion of population PK/PD analysis[J]. Pediatr Infect Dis J, 2022, 41(10): e418-e423.

[7] 柯涛, 朱健平. 儿童群体药代动力学研究进展[J]. 国际药学研究杂志, 2016, 43(3): 445-449.

[8] Admiraal R, van Kesteren C, Boelens JJ, *et al* .Towards evidence-based dosing regimens in children on the basis of population pharmacokinetic pharmacodynamic modelling[J]. Arch Dis Child, 2014, 99(3): 267-72.

[9] 庄露凝, 谷元, 刘昌孝. 药动学-药效学模型在新药评价中的应用[J]. 药物评价研究, 2011, 34(3): 161-166.

[10] Brocks DR, Hamdy DA. Bayesian estimation of pharmacokinetic parameters: an important component to include in the teaching of clinical pharmacokinetics and therapeutic drugmonitoring[J]. Res Pharm Sci, 2020, 15(6): 503-514.

[11] Shi HY, Wang K, Wang RH, *et al*. Developmental population pharmacokinetics-pharmacodynamics and dosing optimization of cefoperazone in children[J]. J Antimicrob Chemother, 2020, 75(7): 1917-1924.

[12] 李雪. 头孢他啶在新生儿感染患者中的群体药代动力学及败血症剂量优化研究[D]. 济南: 山东大学, 2021.

[13] 国家药品监督管理局药品审评中心. 群体药代动力学研究技术指导原则[EB/OL]. (2020-12-31)[2022-09-04]. https://www.cde.org.cn/zdyz/domesticinfopage?zdyzIdCODE=a8ad0773aa5f4055fa9a51dfcdb86a4d.

[14] Imburgia TA, Kussin ML. A review of extended and continuous infusion beta-lactams in pediatric patients[J]. J Pediatr Pharmacol Ther, 2022, 27(3): 214-227.

[15] Ohata Y, Tomita Y, Nakayama M, *et al*. Optimal dosage regimen of meropenem for pediatric patients based on pharmacokinetic/pharmacodynamic considerations[J]. Drug Metab Pharmacokinet, 2011, 26(5): 523-531.

[16] Cies JJ, Moore WS 2nd, Enache A, *et al*. Population pharmacokinetics and pharmacodynamic target attainment of meropenem in critically ill young children[J]. J Pediatr Pharmacol Ther, 2017, 22(4): 276-285.

[17] Vardakas KZ, Voulgaris GL, Maliaros A, *et al*. Prolonged versus short-term intravenous infusion of antipseudomonal β-lactams for patients with sepsis: a systematic review andmeta-analysis of randomised trials[J]. Lancet Infect Dis, 2018, 18(1): 108-120.

[18] Yost RJ, Cappelletty DM, RECEIPT Study group. The retrospective cohort of extended-infusion piperacillin-tazobactam (RECEIPT) study: a multicenter study[J]. Pharmacotherapy, 2011, 31(8): 767-775.

[19] Veiga RP, Paiva JA. Pharmacokinetics-pharmacodynamics issues relevant for the clinical use of beta-lactam antibiotics in critically ill patients[J]. Crit Care, 2018, 22(1): 233.

[20] Abdul-Aziz MH, Portunato F, Roberts JA. Prolonged infusion of beta-lactam antibiotics for Gram-negative infections: rationale and evidence base[J]. Curr OpinInfect Dis, 2020, 33(6): 501-510.

[21] Winstead EM, Ratliff PD, Hickson RP, *et al*. Evaluation of an alternative extended-infusion piperacillin/tazobactam dosing strategy for the treatment of gram negative infections[J]. Int J Clin Pharm, 2016, 38(5): 1087-1093.

[22] Nichols KR, Karmire LC, Cox EG, *et al*. Implementing extended-infusion cefepime asstandard of care in a children's hospital: a prospective descriptive study[J]. Ann Pharmacother, 2015, 49(4): 419-426.

[23] Zembles TN, Schortemeyer R, Kuhn EM, *et al*. Extended infusion of beta-lactams is associated with improved outcomes in pediatric patients[J]. J Pediatr Pharmacol Ther, 2021, 26(2): 187-193.

[24] Arguedas A, Loaiza C, Perez A, *et al*. A pilot study of single-dose azithromycin versus three-day azithromycin or single-dose ceftriaxone for uncomplicated acute otitis media in children[J]. Curr Ther Res Clin Exp, 2003, 64: 16-29.

[25] 魏玮. 阿奇霉素连续和间歇给药治疗支原体肺炎的疗效及耐药性分析[J]. 南方医科大学学报, 2010, 30(8): 1918-1919.

[26] Martin JH, Norris R, Barras M, *et al*. Therapeutic monitoring of vancomycin in adult patients: a consensus review of the American Society of Health-System Pharmacists, the Infectious Diseases Society of America, and the Society of Infectious Diseases Pharmacists[J]. Clin Biochem Rev, 2010, 31(1): 21-24.

[27] Frymoyer A, Hersh AL, Benet LZ, *et al*. Current recommended dosing of vancomycin for children with invasive methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* infections is inadequate[J]. Pediatr Infect Dis J, 2009, 28(5): 398-402.

[28] Moffett BS, Resendiz K, Morris J, *et al*. Population pharmacokinetics of vancomycin in the pediatric cardiac surgical population[J]. J Pediatr Pharmacol Ther, 2019, 24(2): 107-116.

[29] Rybak MJ, Le J, Lodise TP, *et al*. Therapeutic monitoring of vancomycin for serious methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* infections: a revised consensus guideline and review by the American Society of Health-system Pharmacists, the

Infectious Diseases Society of America, the Pediatric Infectious Diseases Society, and the Society of Infectious Diseases Pharmacists[J]. Clin Infect Dis, 2020, 71(6): 1361-1364.

[30] Moore RD, Lietman PS, Smith CR. Clinical response to aminoglycoside therapy: importance of the ratio of peak concentration to minimal inhibitory concentration[J]. J Infect Dis, 1987, 155(1): 93-99.

[31] Rao SC, Srinivasjois R, Moon K. One dose per day compared to multiple doses per day of gentamicin for treatment of suspected or proven sepsis in neonates[J]. Cochrane Database Syst Rev, 2016, 12(12): CD005091.

[32] Simeoli R, Dorlo TPC, Hanff LM, *et al*. Editorial: therapeutic drug monitoring (TDM): a useful tool for pediatric pharmacology applied to routine clinical practice[J]. Front Pharmacol, 2022, 13: 931843.

[33] 陈梦婷, 范亚新, 王雨, 等. 抗菌药物治疗药物监测流程的关注点及质量保证研究进展[J]. 中国感染与化疗杂志, 2022, 22(5): 619-624.

[34] Ye ZK, Tang HL, Zhai SD. Benefits of therapeutic drug monitoring of vancomycin: asystematic review and meta-analysis[J]. PLoS One, 2013, 8(10): e77169.

[35] Kreitmeyr K, Pecar A, Mikolajczyk R, *et al*. Pediatric antibiotic stewardship: optimization of vancomycin therapy based on individual pharmacokinetics[J]. Pediatr Infect Dis J, 2021, 40(6): 556-562.

[36] He N, Su S, Ye Z, *et al*. Evidence-based guideline for therapeutic drug monitoring of vancomycin: 2020 update by the Division of Therapeutic Drug Monitoring, Chinese Pharmacological Society[J]. Clin Infect Dis, 2020, 71(S4): S363-S371.

[37] Sosnin N, Curtis N, Cranswick N, *et al*. Vancomycin is commonly under-dosed in critically ill children and neonates[J]. Br J Clin Pharmacol, 2019, 85(11): 2591-2598.

[38] Alrahahleh D, Xu S, Zhu Z, *et al*. An audit to evaluate vancomycin therapeutic drug monitoring in a neonatal intensive care unit[J]. Ther Drug Monit, 2022, 44(5): 651-658.

[39] Heble DE Jr, McPherson C, Nelson MP, *et al*. Vancomycin trough concentrations in overweight or obese pediatric patients[J]. Pharmacotherapy, 2013, 33(12): 1273-1277.

[40] Dhaese S, Van Vooren S, Boelens J, *et al*. Therapeutic drug monitoring of β-lactam antibiotics in the ICU[J]. Expert Rev Anti Infect Ther, 2020, 18(11): 1155-1164.

[41] Muller AE, Huttner B, Huttner A. Therapeutic drug monitoring of beta-lactams and other antibiotics in the intensive care unit: which agents, which patients and which infections?[J]. Drugs, 2018, 78(4): 439-451.

[42] Morales Junior R, Pereira GO, Tiguman GMB, *et al*. Beta-lactams therapeutic monitoring in septic children-what target are we aiming for? A scoping review[J]. Front Pediatr, 2022, 10: 777854.

(编辑：史琦琪)