·综 述·

万古霉素在早产儿抗感染中的应用进展

张 献，冯 欣*
（首都医科大学附属北京妇产医院，北京妇幼保健院药事部，北京 100026）

摘要：早产儿败血症（septicemia）临床死亡率较高，凝固酶阴性葡萄球菌和金黄色葡萄球菌是该疾病的主要病原体，万古霉素（vancomycin）是治疗常用药。早产儿的给药方案既要确保最佳疗效，又要尽量减少肾毒性、耳毒性等。目前，各国指南对万古霉素的早产儿血药浓度监测指标、指标达标范围、初始给药方案仍未达成共识。现通过对万古霉素在早产儿群体中的药代动力学特点、血药浓度监测指标、指标达标范围、初始治疗方案、药物安全性既往文献进行综述，为临床用药提供一定参考。

关键词：万古霉素；早产儿；药动学；药物检测
中图分类号：R985 **文献标志码：**A **文章编号：**1672-9188（2022）12-1534-07
DOI：10.13683/j.wph.2022.12.003

Research progress on vancomycin in anti-infection of preterm infants

ZHANG Xian, FENG Xin*
(*Department of Pharmacy, Beijing Obstetrics and Gynecology Hospital, Capital Medical University, Beijing Maternal and Child Health Care Hospital, Beijing 100026, China*)

Abstract: The clinical mortality rate of septicemia of premature infants is high. Coagulase-negative *Staphylococcus* and *Staphylococcus aureus* are the main pathogens of this disease, and vancomycin is the common treatment. The administration of premature infants should not only ensure the best efficacy, but also minimize nephrotoxicity and ototoxicity. At present, the guidelines of various countries have not reached consensus on the monitoring indicators of blood concentration of vancomycin in premature infants, the target range of indicators, and the initial administration plan. In this paper, the pharmacokinetic characteristics of vancomycin in premature infants, blood concentration monitoring indicators, target range of indicators, initial treatment plan, drug safety literature were reviewed, to provide some reference for clinical drug use.

Key words: vancomycin; premature infant; pharmacokinetics; drug detection

早产（妊娠不足 37 周）是 5 岁以下儿童死亡的第二大直接原因。全球约有 11% 的婴儿早产[1]，其中，早产儿败血症（septicemia）的死亡率可高达 20%[2]，且继发支气管肺发育不良（bronchopulmonary dysplasia）、坏死性小肠结肠炎（necrotizing enterocolitis）及早产儿视网膜病变（retinopathy）等，可导致住院时间延长[3]。血流感染（bloodstream infection）与感觉障碍（sensory disorder）、认知障碍（cognitive disorder）等长期神经发育不良有关[4]。金黄色葡萄球菌和凝固酶阴性葡萄球菌（coagulase-negative *Staphylococcus*，CNS）是新生儿感染最常见的医院细菌病原体，可诱发危及生命的迟发性败血症[5]。

万古霉素（vancomycin）是一种糖肽类抗菌药物，常被用于治疗耐甲氧西林金黄色葡萄球菌（methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*，MRSA）和 CNS 感染，是新生儿重症监护病房（neonatal intensive care unit，NICU）晚发型败血症常用药[6-7]。

收稿日期：2022-09-28
作者简介：张献，主管药师，研究方向：临床药学。
通信作者：冯欣，主任药师，研究方向：临床药学。

然而，对于早产儿群体的最佳给药方案及治疗性药物监测（therapeutic drug monitoring，TDM）实践尚无一致的指导意见[8]。一项针对荷兰和比利时的 18 家 NICU 的问卷调查显示，万古霉素给药方案存在巨大差异，日剂量差异高达 90%[9]。因此，现对万古霉素在早产儿群体中的研究进展作一综述，为临床用药提供一定参考。

1 万古霉素在早产儿群体中药代动力学（pharmacokinetics，PK）特点

1.1 PK 参数

新生儿尤其是早产儿的 PK 与成人不同，其体液及细胞外液容量大，肾脏清除能力尚未成熟，万古霉素分布容积（volume，*V*）大而清除率（clearance，CL）低[10-11]，在早产儿中 CL 及 *V* 个体间 PK 差异亦较大[10-12]。

万古霉素给药剂量的 90% 以原型经肾脏清除，儿童万古霉素 $t_{1/2\beta}$ 为 5 ～ 11 h，但早产儿为 4.3 ～ 21.6 h[13]。孙立平等[14]发现，胎龄显著影响万古霉素的体内清除速度，胎龄≤ 29 周的半衰期为（9.7±2.1）h，而胎龄≥ 37 周的半衰期为（4.3±1.3）h。

1.2 万古霉素 PK 的影响因素

目前，已知影响万古霉素 PK 的因素包括新生儿胎龄[14]、万古霉素血浆蛋白结合率[15-16]、围生期窒息和宫内生长受限等合并症、联用环加氧酶抑制剂[17]或氨基糖苷类药物[18]、通气[19]、体外膜氧合[20]和全身冷却[21]，以及与种族、环境和营养差异相关的中心或国家依赖效应[22]。

1.3 肾功能评估指标

万古霉素的剂量优化，依赖于合适的肾功能评价指标[23]。未发育成熟的肾小球滤过、肾小管分泌和重吸收过程可能影响新生儿的药物清除和剂量调整[23]。

常用的肾功能评估指标包括血清肌酐（serum creatinine，Scr）及依据 Scr 推断出的肾小球滤过率（glomerular filtration rate，GFR）[24]。足月儿的 Scr 会在出生后 1 ～ 2 周迅速下降至最低值，约为 0.2 ～ 0.4 mg/dL；而早产儿 Scr 的下降速度较慢，在出生后 1 ～ 2 个月才会降至最低值[24]；极早产儿（胎龄＜ 32 周）和超早产儿（胎龄＜ 28 周）的胎龄越小，出生后首月内 Scr 就越高，且高于足月儿[24]。Scr 测定方法可影响多个 PK 模型间预测的变异度[22]，继而影响新生儿万古霉素血浆浓度测定的准确度。Rybak 等[25]发现，碱性苦味酸法较酶解法高估了 Scr 的浓度。

总之，目前一般采用内源性生物标志物——Scr 来评估或诊断新生儿肾功能障碍[1,24]，但亦有学者认为无法穿过胎盘的内源性生物标志物——半胱氨酸蛋白酶抑制剂 C 可能是评估早产儿肾功能更准确的指标[26]。

2 血药浓度监测

2020 年，美国发布的指南建议新生儿万古霉素的治疗剂量应达到曲线下面积（area under the curve，AUC）/ 最低抑菌浓度（minimum inhibitory concentration，MIC）值≥ 400 的目标范围，不再推荐万古霉素谷浓度范围[25]，但我国 2020 年发布的指南认为谷浓度仍可作为 AUC/MIC 的替代 PK 和（或）药效学的指标[27]。NeoFax 药物治疗指南[28]认为，万古霉素治疗多数感染性疾病的谷浓度目标范围为 5 ～ 10 mg/L，MRSA 导致的肺炎（pneumonia）、心内膜炎（endocarditis）或骨感染的目标范围为 15 ～ 20 mg/L[28]；对于非 MRSA 导致的感染，最佳治疗浓度目标尚不完全明确，Frymoyer 等[29]建议万古霉素目标谷浓度为 5 ～ 15 mg/L。

目前，万古霉素的给药分为间歇给药和连续给药[30]。在万古霉素间歇给药的研究中，目标谷浓度范围设定包括 5 ～ 10 mg/L、10 ～ 15 mg/L、10 ～ 20 mg/L、10 ～ 25 mg/L[31]；而在连续给药的研究中，设定的浓度范围包括 15 ～ 25 mg/L、15 ～ 20 mg/L、10 ～ 30 mg/L、20 ～ 30 mg/L[31]。由此可见，在不同的临床研究中预定义的目标血药浓度差异较大。2012 年，我国共识和美国指南推荐万古霉素谷浓度参考值为 15 ～ 20 mg/L[13,32]，英国儿童处方集[33]建议降低万古霉素的推荐参考范围，为 10 ～ 15 mg/L，

认为此时 AUC/MIC 值常可达到 400，药物组织穿透力和临床预后得到改善。但以上参考值是通过由成人展开的临床研究而得到的结论，新生儿尤其是早产儿的万古霉素 PK 及药效动力学特点与成人有异。一些临床证据及专家经验发现，部分新生儿患者稳态谷浓度未达到 10 mg/L 时仍有疗效，而血药浓度越大，发生肾毒性的风险亦越大，因此我国目前仍推荐新生儿目标谷浓度为 5 ～ 15 mg/L[34]。

2009 年，美国指南指出万古霉素血药浓度过低（＜ 10 mg/L）可能诱导耐药 [32]，但随着进一步研究，结果显示谷浓度与药物暴露量的相关性并不高 [35-36]。体外研究显示，万古霉素在 AUC/MIC 值＜ 400 时增强了 MRSA 耐药风险，增加了对万古霉素中介敏感的金黄色葡萄球菌菌株的出现 [37]。Padari 等 [38] 通过回顾性研究，发现万古霉素治疗新生儿 CNS 菌血症（bacteriemia）时，在较低目标范围（AUC/MIC 值＞ 300）也可能起效，这可能是由于新生儿较成人血浆蛋白结合率较低，故未结合万古霉素浓度较高。2020 年，美国指南推荐万古霉素监测指标为 AUC/MIC 值，新生儿目标值推荐达到 AUC 400 mg·h·L^{-1}（假定 MIC 为 1 mg/L），且不再推荐监测万古霉素谷浓度 [25]。目前，这一药效学目标范围被广泛应用于儿童模拟给药模型和 TDM 中。由于仍缺乏足够的 PK 研究和结果数据支持 AUC/MIC 值目标范围的高限值，故为了避免增加剂量相关急性肾损伤的风险，需谨慎设置目标值为 400 mg·h·L^{-1}。

3 初始给药方案

3.1 剂量影响因素

既往许多研究围绕万古霉素剂量 - 暴露量关系展开 [31,35]，致力于优化早产儿群体给药方案，其中包括负荷剂量、维持剂量、日剂量、给药间隔、治疗疗程、连续给药和间歇给药的选择，尤其是初始维持剂量的给药方案需考虑的因素包括胎龄、纠正胎龄、产后日龄、体质量及 Scr 等 [39-40]。

3.2 基于群体 PK 模型评估给药方案

基于模型的给药方法是指基于群体 PK（population pharmacokinetics，PPK）模型和患者特异性特征，制订个体化给药方案。PPK 模型的优势在于，可将 PK 的所有已知预测因素同时纳入治疗决策，而基于模型的给药方案早已被应用于抗感染治疗中 [41]。由于早产儿群体 PK 的变异程度大，各器官功能未发育完全，优化早产儿万古霉素给药方案可防止细菌耐药性的发展和过度暴露导致的肾毒性，因此，初始抗菌药物剂量更需个体化指导。万古霉素的成人临床研究显示，在治疗的 D1 达到适当暴露水平的患者临床效果更佳 [42]。虽然新生儿尚无类似的数据，但在早期充分使用万古霉素，最大限度地提高抗菌反应能力，这与临床效果仍是相关的。

Mehrotra 等 [43] 依据自主开发的新生儿 PPK 模型，对比了 4 种万古霉素给药方案的血药浓度达标情况，这 4 种方案分别基于体质量、纠正胎龄、生后日龄及 Scr。基于 Scr 的万古霉素给药方案在 5 ～ 15 mg/L 的谷浓度范围中达标率最高，且是所有方案中谷浓度变化率最小的。Dao 等 [44] 通过大型新生儿队列建立 PPK 模型，将年龄、肾功能和体质量等协变量纳入线性消除的一室模型，基于该模型模拟结果，评估了当前全球文献报道的给药方法，以给药 D1 和 D7 的 AUC/MIC 值在 400 ～ 700 和谷浓度在 10 ～ 20 mg/L 为目标范围，尽管大部分方案无法达标，但 NNF7 方案和 NeoFax 高剂量方案在结合负荷剂量 25 mg/kg 后结果仍较佳，后续仍需 TDM 来解释万古霉素在消除过程中的变异性。国内学者基于万古霉素新生儿 PPK 模型，评估全球相关指南中不同推荐剂量的达标情况，发现给药后 D1 和稳态时的目标 24 h 药时 AUC 的达标率分别为 7.2% ～ 45.5%、44.8% ～ 81.5%[45-50]。

3.3 全球万古霉素剂量方案异质性

我国、印度治疗指南及美国食品药品监督管理局说明书等均未给出早产儿可用的万古霉素剂量证据 [8,27,51-52]，英国儿童处方集 [46] 和儿童感染性疾病蓝皮书 [47] 通过纠正胎龄和体质量，制订了万古霉素给药方案，而美国儿科学会发布的红皮书 [48] 在此基

础上增加了 Scr。以上可见表 1。这种异质性可能由于流行病学、风险因素、致病微生物或抗菌药物耐药性的不同所导致。其他国家的指南制订的给药方案是否适用于我国早产儿群体，还需更大规模的研究以确定。

3.4 万古霉素不同给药方式与疗效

对于感染高 MIC 值病原体的早产儿，万古霉素连续给药的疗效可能优于间歇给药[53]。Germovsek 等[53]研究发现，对于孕周≤ 25 周且出生后日龄≤ 2 周的早产儿，连续给药方案（负荷剂量 15 mg/kg，MIC 为 1 mg/L）在治疗开始的 24 h 内 AUC/MIC 值≥ 400，是大多数间歇给药方案无法实现的。其他研究结论也支持这一观点[54-55]。

3.5 早产儿万古霉素疗效前瞻性研究

尽管学者相继报道了早产儿万古霉素 PK 模型，但呈现高度可变性，原因包括以下几方面。①早产儿群体 PK 变异程度大[53]。② Scr 测定方法不同导致模型间预测谷浓度变异性较大。③万古霉素 PK 模型通常不进行外部验证[44,56-57]，限制了给药建议仅适用于研究人群[44,55-56]。因此，早产儿的最佳给药

表 1 各国指南中早产儿万古霉素给药方案

Table 1 National guidelines for vancomycin administration of preterm infants

指南	纠正胎龄/周	出生后日龄/d	孕周/周	Scr/mg·dL^{-1}	负荷剂量/mg·kg^{-1}	单次剂量/mg·kg^{-1}	给药间隔/h
BNF[46]	＜29	-	-	-	-	15	24
	29～35	-	-	-	-	15	12
	＞35	-	-	-	-	15	8
Blue book[47]	＜29	-	-	-	-	15	24
	29～35	-	-	-	-	15	12
	＞35	-	-	-	-	15	8
Red book[48]	-	-	≤28	＜0.5	20	15	12
	-	-	≤28	0.5～0.7	20	20	24
	-	-	≤28	0.8～1.0	20	15	24
	-	-	≤28	1.1～1.4	20	10	24
	-	-	≤28	＞1.4	20	15	48
	-	-	＞28	＜0.7	20	15	12
	-	-	＞28	0.7～0.9	20	20	24
	-	-	＞28	1.0～1.2	20	15	24
	-	-	＞28	1.3～1.6	20	10	24
	-	-	＞28	＞1.6	20	15	48
HLH[49]	≤29	0～14	-	-	-	10（菌血症），15（脑膜炎）	18
	≤29	＞14	-	-	-	10（菌血症），15（脑膜炎）	12
	30～36	0～14	-	-	-	10（菌血症），15（脑膜炎）	12
	30～36	＞14	-	-	-	10（菌血症），15（脑膜炎）	8
	37～44	0～7	-	-	-	10（菌血症），15（脑膜炎）	12
	37～44	＞7	-	-	-	10（菌血症），15（脑膜炎）	8
	≥45	全部	-	-	-	10（菌血症），15（脑膜炎）	6
LHSC[50]	＜30	0～28	-	-	-	10	12
	≥30	0～28	-	-	-	10	8
	＜30	＞28	-	-	-	10	8
	30～39	＞28	-	-	-	15	8
	≥40	＞28	-	-	-	15	6

方案一直未能达成共识[25,34]。

过去20年里，仅注册了3项新生儿万古霉素的随机对照研究，其中2项都在招募目标样本量前停止[58-59]，表明招募新生儿参与抗菌药物研究的难度很大，而备受瞩目的NeoVanc研究[60]显示，万古霉素剂量优化组较标准组有较高的异常听力筛查率。基于初步结果，考虑耳毒性风险，NeoVanc课题组不建议对婴儿给予25 mg/kg的负荷剂量，亦不建议对纠正胎龄＜29周的早产儿频繁给药（负荷剂量25 mg/kg，维持剂量每12 h 15 mg/kg）。这个结果与既往回顾性研究结论矛盾，即有学者提出负荷剂量可更迅速地使血药浓度达标[44,61]，达到早期杀菌效果。

4 药物安全性

新生儿肾脏发育不全，肾细胞更易受损[62]。万古霉素相关肾毒性在成人中发生率为5% ～ 43%[63]，在新生儿中为1% ～ 9%[64]。欧洲NeoVanc前瞻性研究[60]发现的万古霉素优化剂量方案可能带来耳毒性，目前仍需可靠的、前瞻性、长期听力数据。

5 结语

早产儿万古霉素给药方案既要确保最佳疗效，又要尽量减少潜在毒性，及时获得最佳血药浓度，对治疗早产儿败血症至关重要。万古霉素在早产儿群体中的PK、血药浓度监测指标及指标达标范围、初始治疗方案、药物安全性，对临床用药均有一定参考价值。

参考文献：

[1] Blencowe H, Cousens S, Oestergaard MZ, *et al*. National, regional, and worldwide estimates of preterm birth rates in the year 2010 with time trends since 1990 for selected countries: a systematic analysis and implications[J]. Lancet, 2012, 379(9832): 2162-2172.

[2] Camacho-Gonzalez A, Spearman PW, Stoll BJ. Neonatal infectious diseases: evaluation of neonatal sepsis[J]. Pediatr Clin North Am, 2013, 60(2): 367-389.

[3] Stoll BJ, Gordon T, Korones SB, *et al*. Late-onset sepsis in very low birth weight neonates: a report from the national institute of child health and human development neonatal research network[J]. J Pediatr, 1996, 129(1): 63-71.

[4] Stoll BJ, Hansen NI, Adams-Chapman I, *et al*. Neurodevelopmental and growth impairment among extremely low-birth-weight infants with neonatal infection[J]. JAMA, 2004, 292(19): 2357-2365.

[5] Giannoni E, Agyeman P, Stocker M, *et al*. Neonatal sepsis of early onset, and hospital-acquired and community-acquired late onset: a prospective population-based cohort study[J]. J Pediatr, 2018, 201: 106-114.

[6] Tunkel AR, Hartman BJ, Kaplan SL, *et al*. Practice guidelines for the management of bacterial meningitis[J]. Clin Infect Dis, 2004, 39(9): 1267-1284.

[7] Berlak N, Shany E, Ben-Shimol S, *et al*. Late onset sepsis: comparison between coagulase-negative *Staphylococci* and other bacteria in the neonatal intensive care unit[J]. Infect Dis(Lond), 2018, 50(10): 764-770.

[8] Mathur S, Jackson C, Urus H, *et al*. A comparison of five paediatric dosing guidelines for antibiotics[J]. Bull World Health Organ, 2020, 98(6): 406-412.

[9] van der Veen A, Somers A, Vanhaesebrouck S, *et al*. Variation in vancomycin dosing and therapeutic drug monitoring practices in neonatal intensive care units[J]. Int J Clin Pharm, 2022, 44(2): 564-569.

[10] Kearns GL, Abdel-Rahman SM, Alander SW, *et al*. Developmental pharmacology-drug disposition, action, and therapy in infants and children[J]. N Engl J Med, 2003, 349(12): 1157-1167.

[11] 殷荣, 陈超. 新生儿万古霉素的药动学研究进展[J]. 世界临床药物, 2009, 30(9): 513-517.

[12] Pham JT. Challenges of vancomycin dosing and therapeutic monitoring in neonates[J]. J Pediatr Pharmacol Ther, 2020, 25(6): 476-484.

[13] 李光辉. 万古霉素临床应用剂量中国专家共识[J]. 中华传染病杂志, 2012, 30(11): 641-646.

[14] 孙立平, 王助衡, 底建辉, 等. 新生儿万古霉素经验剂量的药代动力学评价[J]. 实用药物与临床, 2019, 22(7): 726-730.

[15] Smits A, De Cock P. Antibiotic PK/PD research in critically ill neonates and children: how do we proceed?[J]. Int J Pharmaceut, 2018, 3(1): 1-3.

[16] Smits A, Pauwels S, Oyaert M, *et al*. Factors impacting unbound vancomycin concentrations in neonates and young infants[J]. Eur J Clin Microbiol Infect Dis, 2018, 37(8): 1503-1510.

[17] Pauwels S, Allegaert K. Therapeutic drug monitoring in neonates[J]. Arch Dis Child, 2016, 101(4): 377-381.

[18] Constance JE, Balch AH, Stockmann C, *et al*. A propensity-

matched cohort study of vancomycin-associated nephrotoxicity in neonates[J]. Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed, 2016, 101(3): F236-F243.

[19] Medellín-Garibay SE, Romano-Moreno S, Tejedor-Prado P, *et al*. Influence of mechanical ventilation on the pharmacokinetics of vancomycin administered by continuous infusion in critically ill patients[J]. Antimicrob Agents Chemother, 2017, 61(12): e1217-e1249.

[20] Donadello K, Roberts JA, Cristallini S, *et al*. Vancomycin population pharmacokinetics during extracorporeal membrane oxygenation therapy: a matched cohort study[J]. Crit Care, 2014, 18(6): 632.

[21] de Haan TR, Bijleveld YA, van der Lee JH, *et al*. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of medication in asphyxiated newborns during controlled hypothermia. The PharmaCool multicenter study[J]. BMC Pediatr, 2012, 12: 45.

[22] Jacqz-Aigrain E, Leroux S, Thomson AH, *et al*. Population pharmacokinetic meta-analysis of individual data to design the first randomized efficacy trial of vancomycin in neonates and young infants[J]. J Antimicrob Chemother, 2019, 74(8): 2128-2138.

[23] Bhongsatiern J, Stockmann C, Yu T, *et al*. Renal function descriptors in neonates: which creatinine-based formula best describes vancomycin clearance?[J]. J Clin Pharmacol, 2016, 56(5): 528-540.

[24] Bateman DA, Thomas W, Parravicini E, *et al*. Serum creatinine concentration in very-low-birth-weight infants from birth to 34-36 wk postmenstrual age[J]. Pediatr Res, 2015, 77(5): 696-702.

[25] 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]. Am J Health Syst Pharm, 2020, 77(11): 835-864.

[26] Filler G, Bhayana V, Schott C, *et al*. How should we assess renal function in neonates and infants?[J]. Acta Paediatr, 2021, 110(3): 773-780.

[27] 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(Suppl 4): S363-S371.

[28] Young TE, Mangum B. NeoFax[EB/OL]. (2020-05-07)[2022-08-17]. https://booktree.ng/neofax-2020-pdf.

[29] Frymoyer A, Stockmann C, Hersh AL, *et al*. Individualized empiric vancomycin dosing in neonates using a model-based approach[J]. J Pediatric Infect Dis Soc, 2019, 8(2): 97-104.

[30] Leroux S, Zhao W, Bétrémieux P, *et al*. Therapeutic guidelines for prescribing antibiotics in neonates should be evidence-based: a French national survey[J]. Arch Dis Child, 2015, 100(4): 394-398.

[31] Mejías-Trueba M, Alonso-Moreno M, Herrera-Hidalgo L, *et al*. Target attainment and clinical efficacy for vancomycin in neonates: systematic review[J]. Antibiotics(Basel), 2021, 10(4): 347.

[32] Rybak MJ, Lomaestro BM, Rotschafer JC, *et al*. Vancomycin therapeutic guidelines: a summary of consensus recommendations from the infectious diseases society of America, the American society of health-system pharmacists, and the society of infectious diseases pharmacists[J]. Clin Infect Dis, 2009, 49(3): 325-327.

[33] Petrie K, O'Brien C, Bhushan S, *et al*. Neonatal vancomycin trough level audit using British national formulary for children dosing[J]. Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed, 2015, 100(3): F278-F279.

[34] 何娜, 苏珊, 翟所迪, 等. 《中国万古霉素治疗药物监测指南(2020更新版)》解读[J]. 临床药物治疗杂志, 2021, 19(1): 12-16.

[35] Chung E, Sen J, Patel P, *et al*. Population pharmacokinetic models of vancomycin in paediatric patients: a systematic review[J]. Clin Pharmacokinet, 2021, 60(8): 985-1001.

[36] Murphy ME, Tang GS, Goldman JL, *et al*. Precision dosing of vancomycin: in defence of AUC-guided therapy in children[J]. J Antimicrob Chemother, 2021, 76(10): 2494-2497.

[37] Vidaillac C, Gardete S, Tewhey R, *et al*. Alternative mutational pathways to intermediate resistance to vancomycin in methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*[J]. J Infect Dis, 2013, 208(1): 67-74.

[38] Padari H, Oselin K, Tasa T, *et al*. Coagulase negative *Staphylococcal sepsis* in neonates: do we need to adapt vancomycin dose or target?[J]. BMC Pediatr, 2016, 16(1): 206.

[39] 唐喆, 曹静, 帅维维, 等. 新生儿万古霉素血药谷浓度影响因素分析[J]. 中国抗生素杂志, 2019, 44(4): 493-502.

[40] 陶兴茹, 陈海燕. 新生儿万古霉素血药浓度的影响因素分析[J]. 中国药房, 2016, 27(29): 4067-4069.

[41] Roberts JA, Abdul-Aziz MH, Lipman J, *et al*. Individualised

antibiotic dosing for patients who are critically ill: challenges and potential solutions[J]. Lancet Infect Dis, 2014, 14(6): 498-509.

[42] Lodise TP, Drusano GL, Zasowski E, *et al*. Vancomycin exposure in patients with methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* bloodstream infections: how much is enough?[J]. Clin Infect Dis, 2014, 59(5): 666-675.

[43] Mehrotra N, Tang L, Phelps SJ, *et al*. Evaluation of vancomycin dosing regimens in preterm and term neonates using Monte Carlo simulations[J]. Pharmacotherapy, 2012, 32(5): 408-419.

[44] Dao K, Guidi M, André P, *et al*. Optimisation of vancomycin exposure in neonates based on the best level of evidence[J]. Pharmacol Res, 2020, 154: 104278.

[45] 姚卜凡. 基于药代动力学——药效学模型的头孢吡肟和万古霉素在新生儿感染患者中的剂量优化研究[D]. 山东大学, 2021: 1-85.

[46] Paediatric Formulary Committee. BNF for Children 2016-2017[M]. London: BMJ Group, Pharmaceutical Press, and RCPCH Publications, 2016: 305-306.

[47] Sharland M, Butler K, Cant A, *et al*. Manual of childhood infections: the blue book[M]. 4th ed. Oxford: Oxford University Press, 2016: 965.

[48] Kimberlin DW. Red book: 2021−2024 report of the committee on infectious diseases[M]. 32nd ed. Itasca: American Academy of Pediatrics, 2021: 880.

[49] Kleinman K, Mcdaniel L, Molloy M. The Harriet Lane Handbook[M]. 22nd ed. Philadelphia: Elsevier, 2021: 469.

[50] VANCOMYCIN[EB/OL]. (2021-03-01)[2022-08-09]. https://www.lhsc.on.ca/nicu/vancomycin.

[51] FDA. Vancomycin hydrochloride for injection label from FDA[EB/OL]. (2021-01-29)[2022-08-09]. https://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/daf/index.cfm?event=overview.process&ApplNo=060180.

[52] 注射用盐酸万古霉素[EB/OL]. (2021-02-08)[2022-08-09]. https://drugs.medlive.cn/drugref/html/681.shtml.

[53] Germovsek E, Osborne L, Gunaratnam F, *et al*. Development and external evaluation of a population pharmacokinetic model for continuous and intermittent administration of vancomycin in neonates and infants using prospectively collected data[J]. J Antimicrob Chemother, 2019, 74(4): 1003-1011.

[54] Patel AD, Anand D, Lucas C, *et al*. Continuous infusion of vancomycin in neonates[J]. Arch Dis Child, 2013, 98(6): 478-479.

[55] Sinha AK, Murthy V, Nath P, *et al*. Prevention of late onset sepsis and central-line associated blood stream infection in preterm infants[J]. Pediatr Infect Dis J, 2016, 35(4): 401-406.

[56] Oudin C, Vialet R, Boulamery A, *et al*. Vancomycin prescription in neonates and young infants: toward a simplified dosage[J]. Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed, 2011, 96(5): F365-F370.

[57] Zhao W, Kaguelidou F, Biran V, *et al*. External evaluation of population pharmacokinetic models of vancomycin in neonates: the transferability of published models to different clinical settings[J]. Br J Clin Pharmacol, 2013, 75(4): 1068-1080.

[58] Ceriani Cernadas JM, Fernández Jonusas S, Márquez M, *et al*. Evolución clínica en recién nacidos con presunción de sepsis nosocomial tratados con cefazolina o vancomicina. Estudio de no inferioridad, aleatorizado, controlado[J]. Revista Chilena de Pediatría, 2016, 87(1): 76-77.

[59] Gwee A, Cranswick N, Mcmullan B, *et al*. Continuous *versus* intermittent vancomycin infusions in infants: a randomized controlled trial[J]. Pediatrics, 2019, 143(2): e20182179.

[60] Hill LF, Clements MN, Turner MA, *et al*. Optimised *versus* standard dosing of vancomycin in infants with gram-positive sepsis(NeoVanc): a multicentre, randomised, open-label, phase 2b, non-inferiority trial[J]. Lancet Child Adolesc Health, 2022, 6(1): 49-59.

[61] Zhao W, Lopez E, Biran V, *et al*. Vancomycin continuous infusion in neonates: dosing optimisation and therapeutic drug monitoring[J]. Arch Dis Child, 2013, 98(6): 449-453.

[62] Sulemanji M, Vakili K. Neonatal renal physiology[J]. Semin Pediatr Surg, 2013, 22(4): 195-198.

[63] van Hal SJ, Paterson DL, Lodise TP. Systematic review and meta-analysis of vancomycin-induced nephrotoxicity associated with dosing schedules that maintain troughs between 15 and 20 milligrams per liter[J]. Antimicrob Agents Chemother, 2013, 57(2): 734-744.

[64] Lestner JM, Hill LF, Heath PT, *et al*. Vancomycin toxicity in neonates: a review of the evidence[J]. Curr Opin Infect Dis, 2016, 29(3): 237-247.

(编辑：虞 瑛)