

# 成人恶性血液病患者万古霉素药动学特征、 群体药动学模型及个体化与动态化给药研究进展

## Advances in pharmacokinetic characteristics, population pharmacokinetic modelling and individualized and dynamic dosing of vancomycin in adult patients with hematologic malignancies

宋香清<sup>1a</sup>, 颜仕鹏<sup>1b</sup>, 韩蜜<sup>1a</sup>,  
曾媚姿<sup>1a</sup>, 杨涛<sup>1a</sup>, 张伍林<sup>1a</sup>,  
谭雨<sup>1a</sup>, 龙明辉<sup>1a</sup>

(1. 湖南省肿瘤医院, a. 药学部; b. 肿瘤防治办公室, 湖南长沙 410013)

SONG Xiang - qing<sup>1a</sup>,  
YAN Shi - peng<sup>1b</sup>,  
HAN Mi<sup>1a</sup>, ZENG Mei - zi<sup>1a</sup>,  
YANG Tao<sup>1a</sup>, ZHANG Wu - lin<sup>1a</sup>,  
TAN Yu<sup>1a</sup>, LONG Ming - hui<sup>1a</sup>

(1. a. Department of Pharmacy; b. Office of Cancer Prevention Research, Hunan Cancer Hospital, Changsha 410013, Hunan Province, China)

基金项目: 湖南省自然科学基金资助项目  
(2023JJ60465)

作者简介: 宋香清(1983-), 男, 副主任药师, 主要从事临床药理学、药动学/药效学方面的研究

通信作者: 龙明辉, 主任药师

Tel: (0731) 89762621

E-mail: sxqmaster@163.com

**摘要:**万古霉素是治疗恶性血液病患者耐甲氧西林革兰阳性菌感染的首选药物。然而, 由于恶性血液病患者的生理病理特征与普通人群存在显著差异, 导致万古霉素在体内的药动学行为可能发生显著改变。这种改变可能引发治疗效果不可预测、安全性风险增加以及细菌耐药性演变等问题。个体化给药策略为解决上述问题提供潜在方案。然而, 目前针对这类患者, 尤其是成人患者, 尚缺乏统一的指南性或共识性的个体化给药参考标准, 且相关研究数据仍显不足。本综述系统回顾了成人恶性血液病患者万古霉素药动学研究现状, 重点分析了群体药动学模型及其应用进展。同时, 本文还阐述了当前可用于万古霉素个体化给药的技术手段, 包括基于治疗药物监测的技术、临床决策支持系统、新型技术方法, 以及本课题组最近开发的基于个体化剂量模型的动态化给药技术。通过对现有研究的梳理, 本文揭示了在实现更广泛个体化给药过程中所面临的挑战。希望本研究能够实现恶性血液病患者万古霉素个体化给药提供有益启示, 推动该领域在临床实践与技术发展方面取得进一步突破。

**关键词:**万古霉素; 恶性血液病; 个体化给药; 治疗药物监测; 群体药动学/药效学; 个体化剂量模型

**DOI:**10.13699/j.cnki.1001-6821.2025.16.023

中图分类号: R969 文献标志码: A

文章编号: 1001-6821(2025)16-2379-07

**Abstract:** Vancomycin is the first-line drug for treating infections caused by methicillin-resistant gram positive bacteria in patients with malignant hematological diseases. However, due to significant differences in the physiological and pathological characteristics of these patients compared to the general population, the pharmacokinetic behavior of vancomycin in the body may undergo significant changes. These changes may lead to unpredictable therapeutic effects, increased safety risks, and the evolution of bacterial resistance. Personalized dosing strategies may offer potential solutions to address these issues. Nevertheless, at present, there is a lack of unified, guideline-based, or consensus-driven reference standards for personalized dosing in these patients, particularly adult patients, and relevant research data remain insufficient. This review systematically summarizes the current status of pharmacokinetic studies on vancomycin in adult patients with malignant hematological diseases and focuses on the analysis of population pharmacokinetic models and their application progress. Additionally, this paper provides

a detailed discussion of the current technical approaches available for vancomycin personalized dosing, including techniques based on therapeutic drug monitoring, clinical decision support systems, novel technical methods, and the latest dynamic dosing techniques developed by our research team based on individualized dosing models. Through an organized review of existing research, this paper identifies the challenges faced in achieving broader implementation of personalized dosing. It is hoped that this study will provide valuable insights for achieving personalized vancomycin dosing in patients with malignant hematological diseases, thereby advancing clinical practice and technological development in this field.

**Key words:** vancomycin; hematologic malignancies; individualized dosing; therapeutic drug monitoring; population pharmacokinetic/pharmacodynamic; individualized dose model

恶性血液病(hematologic malignancies, HM)患者体内万古霉素(vancomycin, VAN)药动学(pharmacokinetics, PK)变化较大,如VAN清除率(clearance rate,  $CL_{van}$ )显著增高,导致常规给药剂量下VAN的谷浓度往往处于亚治疗水平<sup>[1]</sup>,进而引发治疗失败并促进耐药菌的产生。因此, HM患者应根据VAN的PK特性实施个体化给药<sup>[1]</sup>。然而,由于HM患者因疾病类型及治疗方案的差异,其生理生化状态会动态变化<sup>[2-3]</sup>,这进一步导致VAN的PK参数、药物暴露水平及其相关的疗效与药物不良反应波动。因此,这类患者需要根据VAN PK参数的变化进行动态给药调整。然而,目前包括中国、日本、加拿大和美国在内的多个国家或地区的VAN用药指南、共识或观点中,均未对HM患者的VAN个体化与动态化使用提供明确的指导<sup>[4-7]</sup>,尤其是针对成人患者的研究与规范仍显不足。本文聚焦于成人HM患者,系统综述了其VAN PK特性及群体药动学(population pharmacokinetics, popPK)特征,并探讨了目前可用于实现VAN个体化给药的技术手段,以期为该类药物合理使用VAN提供参考依据。

## 1 HM患者VAN PK特性

HM患者的VAN PK特性可能因癌症的影响而发生显著变化。IZUMISAWA等<sup>[8]</sup>通过对261名HM与非HM患者的VAN PK数据进行比较,发现HM患者 $CL_{van}$ 显著升高(均值0.055 vs. 0.051  $L \cdot h^{-1} \cdot kg^{-1}$ ,  $P < 0.05$ ),而稳态表观分布容积(steady-state apparent distribution volume,  $V_{dss}$ )与非HM患者相当(均值1.81 vs. 1.84  $L \cdot kg^{-1}$ ,  $P > 0.05$ )。这一结果得到了后续3项研究的进一步证实<sup>[9-11]</sup>。然而,AL-KOFIDE等<sup>[12]</sup>对18名成人癌症患者(包括14名白血病、2名淋巴瘤、1名乳腺癌与1名结肠癌患者)和13名成人非癌症患者的VAN PK数据研究显示,癌症患者的 $CL_{van}$ (均值110.1 vs. 71.2  $mL \cdot min^{-1}$ ,  $P < 0.05$ )和 $V_{dss}$ (均值70 vs. 31.1  $L$ ,  $P < 0.05$ )均显

著高于非癌症患者,而消除速率常数和半衰期无显著差异。类似地, BUELGA等<sup>[13]</sup>对215名HM患者的1004份VAN治疗药物监测(therapeutic drug monitoring, TDM)数据分析表明, HM患者的 $CL_{van}$ 和 $V_{dss}$ 均高于其他成人患者。LE等<sup>[14]</sup>对10例成人中性粒细胞减少(neutropenia, Neu)患者(包括6例霍奇金或非霍奇金淋巴瘤, 3例急性淋巴瘤和1例多发性骨髓瘤患者)的VAN PK研究也发现, 这些患者的 $CL_{van}$ 和 $V_{dss}$ 均高于普通患者。然而, JARKOWSKI等<sup>[15]</sup>对25名急性髓系白血病(acute myelogenous leukemia, AML)患者的VAN PK研究却显示, AML患者的 $V_{dss}$ 与非白血病患者并无显著差异,且当使用每单位肌酐清除率(creatinine clearance rate,  $CL_{cr}$ )的 $CL_{van}$ 进行分析时,癌症患者的 $CL_{van}$ 较非癌症患者低21%。HE等<sup>[1]</sup>通过纳入23项HM或Neu患者使用VAN的研究进行系统评价,发现5项研究显示这些患者中32%~88%常规使用VAN处于亚治疗水平,11项研究显示他们具有较高的 $CL_{van}$ ,但 $V_{dss}$ 与对照组相当。

此外,癌症还可能通过影响体内生化指标改变VAN的分布。袁舟亮等<sup>[16]</sup>通过对136例血液病患者(其中HM 106例,包括淋巴细胞血液病62例和非淋巴细胞血液病44例)的血清蛋白水平进行分析,发现HM患者的中位白蛋白水平显著低于同期健康体检者对照组(37.8 vs. 42.5  $g \cdot L^{-1}$ ,  $P < 0.05$ ),且淋巴细胞血液病组的白蛋白水平低于非淋巴细胞血液病组(36.8 vs. 38.6  $g \cdot L^{-1}$ ,  $P < 0.05$ )。这提示, HM患者因低白蛋白水平可能导致体内VAN的游离药物水平升高,进而改变其组织分布状态。

## 2 HM患者VAN popPK模型

尽管VAN的popPK模型已有上百个<sup>[17]</sup>,但针对成人HM患者的研究仍然较少。BUELGA等<sup>[13]</sup>通过对215名HM患者的1004份VAN浓度数据进行分析,发现体重(body weight, BW)影响 $V_{dss}$ ,而基于 $CL_{cr}$ (采用Cockcroft-Gault公式计算)评估的肾功能和

AML 诊断对  $CL_{van}$  具有显著影响。基于此,他们为成人 HM 患者建立了一种通用 popPK 模型和 2 种针对 AML 患者的特定模型(分别设为 AML-1 与 AML-2):

①通用模型: $CL_{van} = 1.08 \times CL_{cr}$ ,  $V_{dss} = 0.98 \times BW$ ; ② AML-1 模型: $CL_{van} = 0.49 \times BW \times S_{CR}^{0.87} \times Age^{-0.49}$  ( $S_{CR}$  为血清肌酐, Age 为年龄;若为男性,结果再  $\times 1.08$ ),  $V_{dss} = 1.06 \times BW$ ; AML-2 模型: $CL_{van} = 1.17 \times CL_{cr}$ ,  $V_{dss} = 0.97 \times BW$ 。研究还指出,由于 HM 患者  $CL_{van}$  和  $V_{dss}$  的显著增高,标准 VAN 给药方案可能并非其最佳方案。ALQAHTANI 等<sup>[10]</sup>通过对 147 名患者(包括 73 名癌症,其中 39 名为 HM,以及 74 名非癌症患者)的 448 份 VAN 样本数据进行分析,并结合药动学/药效学(pharmacokinetics/pharmacodynamics, PK/PD)建模与蒙特卡罗模拟评估 VAN 方案,为癌症患者建立了  $CL_{van}$  的 popPK 模型: $CL_{van} = 7.40 \times (CL_{cr}/99.90)^{0.21}$ 。研究指出,由于癌症患者  $CL_{van}$  显著升高,可能需要高于标准剂量的 VAN。TSUDA 等<sup>[18]</sup>分析了 326 例患者(包括 105 例 HM 和 221 例实体瘤患者)的 608 份 VAN 浓度数据,为合并败血症的恶性肿瘤患者建立了  $CL_{van}$  的 popPK 模型: $CL_{van} = 2.80 \times (CL_{cr}/4.20)^{0.80} \times f_{qSOFA}$  ( $qSOFA$  为快速连续器官衰竭评估评分,当  $qSOFA = 0$  时  $f_{qSOFA}$  取值 1,当  $qSOFA \geq 1$  时  $f_{qSOFA}$  取值 0)。研究认为, $qSOFA$  可能有助于提高基于该模型的 VAN 剂量预测性能,但其影响远小于基于  $CL_{cr}$  评估的肾功能对  $CL_{van}$  的贡献。BELABBAS 等<sup>[11]</sup>通过纳入 75 篇文献,分析了 148 例癌症患者(其中 57 例患有 AML,121 例伴 Neu,59 例肾清除率增加 [ $CL_{cr} \geq 130 \text{ mL} \cdot \text{min}^{-1}$ ],11 例中度肾功能损害 [ $30 \leq CL_{cr} \leq 60 \text{ mL} \cdot \text{min}^{-1}$ ],1 例重度肾功能损害 [ $CL_{cr} < 30 \text{ mL} \cdot \text{min}^{-1}$ ])的 681 份 VAN 血液样本,为伴有 Neu 和肾清除率增加的 HM 患者建立了 popPK 模型: $V_{dss} = 122 \times (BW/70)$ ,  $CL_{van} = 3.09 \times (CL_{cr}/90)^{0.973} \times 1.15^{AML} \times 1.07^{Neu}$  (无肾清除率增加时)或  $CL_{van} = 3.09 \times (CL_{cr}/90)^{0.973} \times 1.15^{AML} \times 1.13^{Neu}$  (有肾清除率增加时)。研究指出,无论患者肾功能如何,AML 患者相比非 AML 患者需增加 15% 的 VAN 剂量,而 Neu 患者相比非 Neu 患者仅在肾清除率增加时需额外增加 10% 的 VAN 剂量。林良沫等<sup>[19]</sup>基于 77 例 Neu 患者(其中 72 例为 HM 患者)的 152 份 VAN 血液样本,为 HM 伴 Neu 患者建立了 popPK 模型: $CL_{van} = 6.84 \times (BW/70)^{0.75} \times (CL_{cr}/116)^{0.895}$ , 中央室表观分布容积  $V_1 = 20.5 \times (BW/70)$ , 外周室表观分布容积  $V_2 = 50 \times (BW/70)$ 。

综上所述,尽管针对成人 HM 患者的 VAN popPK

研究仍显不足,但已有研究为实现个体化给药提供了重要的理论依据。未来仍需进一步研究以优化针对该类患者的 VAN 给药方案。

### 3 HM 患者 VAN 个体化与动态化给药

狭义的个体化给药通常指给予正确的剂量。目前中国、日本、加拿大、美国等国家的 VAN 指南、共识或观点<sup>[4-7]</sup>中,对成人 HM 患者如何实施个体化给药缺乏明确的指导和参考依据。对此,共识性做法是采用现行个体化给药技术,主要包括以下几种技术:传统的基于 TDM 的技术、基于 popPK/PD 模型的临床决策支持系统,以及闭环控制与人工智能等新型技术。最近,我们课题组建立了 VAN 个体化剂量模型与动态化给药策略<sup>[20]</sup>,能够直接计算 VAN 的个体化剂量并实现动态化给药,为临床实践提供了一种新的补充技术。

#### 3.1 基于传统稳态谷浓度 (steady-state trough concentration, $C_{T-ss}$ ) 及药时曲线下面积 (area under the curve, AUC) 监测的个体化给药技术

传统的个体化给药技术通常依赖治疗药物监测 (therapeutic drug monitoring, TDM)<sup>[21]</sup>。基于谷浓度监测的个体化给药技术通常根据单点  $C_{T-ss}$  是否达到目标范围(通常  $10 \sim 20 \text{ mg} \cdot \text{L}^{-1}$ ) 来调整后续剂量以实现个体化给药<sup>[22]</sup>。然而,目前单点谷浓度监测已不再被推荐作为 VAN 用药的监测指标,但其仍具有一定的参考价值。这是因为根据日 AUC (设为  $AUC_{24h}$ ) 和日剂量的粗略公式 ( $AUC_{24h} = C_{T-ss} \times 24$ , 日剂量 =  $AUC_{24h} \times CL_{van}$ ), 上述谷浓度范围可粗略预测  $AUC_{24h}$  与最低抑菌浓度 (MIC) 的比值 ( $AUC_{24h}/MIC$ ) 是否能达到  $400 \sim 600 \text{ mg} \cdot \text{h}^{-1} \cdot \text{L}^{-1}$  (目前较为推荐的 VAN 监测指标), 并据此计算所需日剂量。然而,在实践中,基于该方法的个体化给药通常采用以下方式:根据监测的  $C_{T-ss}$  与目标值的偏差,通过上下取整或四舍五入的方式(通常为每剂  $\pm 500 \text{ mg}$  或给药间隔  $\pm 4 \text{ h}$  或  $\pm 2 \text{ h}$ ) 调整后续的剂量以实现个体化给药。这种“一刀切”的剂量调整方法实际上并非真正意义上的个体化给药,原因在于:①  $\pm 500 \text{ mg}$  的剂量调整跨度并非基于个体实际需求的精确调整值,而是一个便于给药操作的近似值;②该方法可能并不适用于所有患者,因为个体间生理和病理差异导致的 VAN PK 变异通常较大;③该方法未充分考虑剂量个体化调整的本质,即应根据个体 PK 变化甚至连续动态变化特性,进行连续动态的剂量调整,而非以一个固定的  $\pm 500 \text{ mg}$  (或类似的易于操作的剂量) 作为截断值来替代应连续调整的需求剂量。实际上,单点

$C_{T-ss}$ 并不总是与推荐的监测指标  $AUC_{24h}$  呈正相关<sup>[23]</sup>。这使得通过  $C_{T-ss}$  预测  $AUC_{24h}$  并确定后续剂量面临一定的挑战。因此,一种更为精准的个体化给药技术逐渐被推荐和应用,即通过峰浓度和谷浓度,利用经典的 PK 公式或贝叶斯预测方法,获得较单点  $C_{T-ss}$  更为准确的  $AUC_{24h}$ ,并据此制定 VAN 剂量。这就是基于 AUC 监测的个体化给药技术<sup>[24-25]</sup>。然而,该方法在实际操作中仍面临一定难度:其一,需在同一 PK 处置相(如消除相)先后监测峰浓度和谷浓度;其二,需借助专业的贝叶斯软件进行  $AUC_{24h}$  的计算和剂量制定。此外,该方法涉及的多点取样监测、专业软件的使用及较高的操作技能要求,使其在临床实践中的广泛应用仍具有一定难度。

### 3.2 基于 popPK/PD 模型的临床决策支持系统

目前,基于最大后验-贝叶斯预测的个体化给药技术是应用最为成熟的技术手段之一,其在 VAN 个体化给药中的应用已有众多研究报道<sup>[26-31]</sup>。基于此技术,已有多在线临床决策支持系统开发并投入使用,为 VAN 个体化给药提供了基于 AUC 的剂量计算服务。这些系统包括但不限于: ClinCalc (<https://clincalc.com/>)、VancoPK (<https://www.vancopk.com/>)、Vancovanco calculator (<https://www.vancovanco.com/>)、GlobalRPh (<https://globalrph.com/medcalcs/vancomycin-dosing-bayesian-analysis/>)、Vancomycin dosing calculator (<https://surgicalcritical-care.net/vancomycin.html>)、JavaPK (<https://www.pkpd168.com/jpkd>)、TDMx (<https://tdmx.shinyapps.io/vancomycin/>)、Detroit Calculator (<https://mad-id.org/vancomycin/implementation-resources/>)、ID-ODS (<https://motyocska.shinyapps.io/idods/>)。尽管这些系统为 VAN 个体化给药提供了便利,但它们均基于特定的 popPK 模型运行。需要注意的是,特定的 popPK 模型往往仅适用于特定的患者群体<sup>[32]</sup>,其建立通常基于有限的目标群体数据,在不同群体中的适用性和预测准确性尚未得到充分验证<sup>[33]</sup>。因此,当应用于非模型适用群体时,其预测准确性可能显著降低。何娜等<sup>[34]</sup>对包括 ClinCalc、Vancovanco calculator、GlobalRPh 和 JavaPK 在内的 10 个用于 VAN 个体化给药的临床决策支持系统进行了评估,结果显示这些系统在初始剂量和调整剂量的预测准确性方面均不理想。此外,由于这些系统通常采用不同的 popPK 模型进行计算,即使针对同一患者,不同系统返回的预测结果也可能存在显著差异。目前,专门为 HM 患者提供临床决策支持的系统包括

JPKD、ClinCalc (<https://clincalc.com>)、DoseMeRx (<https://doseme.com.au>)、RxStudio (<https://rx.studio>) 和 VancoCalc (<https://vancocalc.com>),但它们均采用 Buelga 建立的 popPK 模型(见前文所述)进行预测。至于其他系统及其采用的 popPK 模型是否适用于 HM 患者,目前尚缺乏相关研究报道。尽管基于贝叶斯预测的临床决策支持系统在技术上已较为成熟,但其在临床实践中的广泛应用仍面临诸多挑战。主要问题包括<sup>[35]</sup>: ①缺乏严格的临床验证:用于临床决策的 VAN popPK 模型通常缺乏前瞻性、多中心、大样本的随机对照试验验证,其临床性能尚待进一步确认;②临床工作整合障碍:将该系统纳入临床工作流程涉及诸多环节,包括随访评估、样本采集与检测、给药方案制订、信息交互、患者的隐私保护与知情同意,以及超说明书用药等,这些均增加了实际应用的复杂性。此外,目前尚无充分证据表明某一系统较其他系统在预测性能和不同群体适应性方面具有显著优势,且缺乏严格的临床验证支持其预测的准确性。这使得临床使用者对系统预测结果的可靠性产生担忧,进一步限制了其在临床实践中的广泛应用。

### 3.3 新型个体化给药技术

近年来,闭环控制系统与人工智能等新型技术被用于探索个体化给药。HERRERO 等<sup>[36]</sup>开发了 1 种基于闭环控制系统的个体化给药技术,该技术集生物传感与实时 TDM 于一体,通过生物传感器的实时 TDM,实时应对抗菌药物 PK 变异,优化给药方案,从而突破了传统 TDM 离体监测的限制。这一技术在个体化用药领域展现出巨大潜力。然而,该技术仍面临诸多挑战,例如生物传感器易受人体生物污染和外界电子与机械干扰的影响,可能影响监测结果的准确性。此外,闭环控制系统在抗菌药物领域的应用仍处于概念验证阶段,距离临床实际应用可能仍需较长时间。在人工智能引导的个体化给药技术中,机器学习的应用最为广泛。已有学者采用决策树分析、随机森林算法和衍生标签法等机器学习算法,构建了 VAN 的剂量模型<sup>[37-40]</sup>,为人工智能在 VAN 个体化给药中的应用奠定了基础。然而,不同机器学习算法的优缺点尚未完全明确,目前尚无定论哪种算法的预测性能最佳<sup>[40]</sup>。此外,现有算法仍缺乏严格的临床验证,其在个体化用药领域的实际应用仍需进一步探索和验证<sup>[40]</sup>。

### 3.4 基于 VAN 个体化剂量模型的个体化与动态化给药技术

本研究课题组基于 PK/PD 理论和 TDM,建立了

VAN 个体化剂量模型,并提出了基于该模型的个体化与动态化给药预测策略<sup>[20]</sup>。该个体化剂量模型包括一个通用模型(定义为 CDM-1)和 3 个衍生模型(定义为 CDM-2、CDM-3 和 CDM-4),其中 CDM-1 和 CDM-2 与浓度无关,而 CDM-3 和 CDM-4 与浓度相关。各模型的具体表达可参考本课题组的前期研究<sup>[20]</sup>。CDM-1 可根据是否获得 PK 参数,精确或粗略预测个体剂量。CDM-2 揭示了在  $CL_{van}$  和  $K$  的 popPK 模型下,如何根据个体 PK 参数和 PK/PD 目标确定给药剂量。CDM-3 和 CDM-4 则表明了如何根据初始剂量及其  $C_{T-ss}$  和 PK/PD 目标计算后续剂量。然而,这 3 个衍生模型均具有如下特点:①依赖于  $CL_{van}$  和/或  $K$  的 popPK 模型以及/或 TDM;②表明剂量随  $CL_{cr}$  和  $C_{T-ss}$  的变化而调整。这提示,在肝肾功能稳定的情况下,可采用固定剂量,因为此时理论上  $CL_{cr}$  和  $C_{T-ss}$  是恒定的;而在肝肾功能不稳定的情况下,则应动态调整剂量。这一理念正是个体化与动态化给药的核心思想。同时,目前这些模型仍处于构建阶段,其在临床实践中的应用效果及其可行性尚需进一步研究验证。

#### 4 讨论

HM 患者常表现出 VAN 体内 PK 特征的显著改变,导致 VAN 剂量依赖的安全性、有效性和细菌耐药性呈现不可预测的变化。个体化给药技术在理论上可解决这些问题,但目前的主流和新型个体化给药技术,如基于 TDM、模型引导以及闭环控制系统与人工智能的技术方案,由于其固有缺陷尚未实现个体化给药的临床转化或在临床实践中得到广泛应用。因此,未来的 VAN 个体化给药技术的发展应聚焦于克服现有技术的局限性。临床决策支持系统作为目前发展和应用较为成熟的个体化给药策略之一,但其在医疗数据保护与共享方面存在潜在问题,这不仅成为其发展与应用的障碍,也是医疗健康行业长期以来面临的重要挑战。区块链技术与医疗健康的集成为知识库的标准化建设和长期更新提供了可行的解决方案。凭借其交易可追溯性、去中心化、不可篡改性和开放使用等特点,区块链技术成功解决了医疗数据加密、数据共享以及记录可追溯性等关键问题<sup>[41]</sup>。基于区块链技术,并借助智能医疗技术,将数据互认的标准化临床决策支持系统集成至医院信息系统中,可实现对患者特征、医嘱信息、化验结果等数据的直接读取与实时导入。这一技术不仅促进了医疗机构间的信息交流与传输,还为给药方案的设计与修改提供了支持,从而提高了模型预测的精确度。这一创新模式有

望在未来的临床决策支持系统的发展中发挥关键作用<sup>[41-42]</sup>。

此外,多种技术的互补性组合也是实现个体化给药的重要策略。例如,机器学习与 popPK 结合,以及通过机器学习筛选变量,可显著增强模型的预测性能<sup>[43]</sup>,从而为精准用药提供可能性。再如,在目标人群的 PK/PD 数据有限的情况下,生理药动学模型和定量系统药理学等建模技术可用于初步预测和制定给药方案,而随着相关数据的不断积累,基于 popPK/PD、人工智能的建模和模拟技术可用于进一步优化和改进给药方案,以此逐步实现精准给药<sup>[44-45]</sup>。此外,个体化剂量模型联合蒙特卡洛模拟方法理论上也可实现个体化的 VAN 剂量估计,这一策略也值得进一步探索。总之,个体化给药技术不应仅被视为独立的工具,而是应通过综合应用来实现其最大价值。随着生物传感技术与人工智能的快速发展、医疗大数据时代的到来,以及大型 popPK 模型的开发与验证,我们相信目前最先进的技术,即结合实时 TDM 与生物传感技术的闭环控制技术,以及人工智能驱动的临床决策支持系统,将克服种种障碍,提供更加精确的给药建议,从而真正实现 VAN 的个体化给药。

#### 参考文献:

- [1] HE N, DONG F, LIU W, *et al.* A systematic review of vancomycin dosing in patients with hematologic malignancies or neutropenia [J/OL]. *Infect Drug Resist*, 2020, 13: e1807—e1821. 2020-06-16 [2024-08-07]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32606830/>.
- [2] VAN DE LOUW A, TWOMEY K, HABECKER N, *et al.* Prevalence of acute liver dysfunction and impact on outcome in critically ill patients with hematological malignancies: A single-center retrospective cohort study [J]. *Ann Hematol*, 2021, 100(1): 229—237.
- [3] MAY H P, BARRETO E F, MARA K C, *et al.* Risk for significant kidney function decline after acute kidney injury in adults with hematologic malignancy [J]. *Kidney Int Rep*, 2021, 6(4): 1050—1057.
- [4] 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.
- [5] MATSUMOTO K, ODA K, SHOJI K, *et al.* Clinical practice guidelines for therapeutic drug monitoring of vancomycin in the framework of model-informed precision dosing: A consensus review by the Japanese society of chemotherapy and the Japanese society of therapeutic drug monitoring [J/OL]. *Pharmaceutics*, 2022, 14(3): e489. 2022-02-23 [2024-08-07]. <https://>

- pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35335866/.
- [ 6 ] STEWART J J, JORGENSEN S C, DRESSER L, *et al.* A canadian perspective on the revised 2020 ASHP – IDSA – PIDS – SIDP guidelines for vancomycin AUC – based therapeutic drug monitoring for serious MRSA infections [J]. *J Assoc Med Microbiol Infect Dis Can*, 2021, 6(1): 3–9.
- [ 7 ] RYBAK M J, LE J, LODISE T P, *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.
- [ 8 ] IZUMISAWA T, KANEKO T, SOMA M, *et al.* Augmented renal clearance of vancomycin in hematologic malignancy patients [J]. *Biol Pharm Bull*, 2019, 42(12): 2089–2094.
- [ 9 ] WONG S, SELBY P R, REUTER S E. Determination of a vancomycin nephrotoxicity threshold and assessment of target attainment in hematology patients [J/OL]. *Pharmacol Res Perspect*, 2024, 12(4): e1231. 2024 – 06 – 28 [2024 – 08 – 07]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/38940223/>.
- [ 10 ] ALQAHTANI S, ALMATRAFI A, BIN AYDAN N, *et al.* Optimization of vancomycin dosing regimen in cancer patients using pharmacokinetic/pharmacodynamic modeling [J]. *Pharmacotherapy*, 2020, 40(12): 1192–1200.
- [ 11 ] BELABBAS T, YAMADA T, EGASHIRA N, *et al.* Population pharmacokinetic model and dosing optimization of vancomycin in hematologic malignancies with neutropenia and augmented renal clearance [J]. *J Infect Chemother*, 2023, 29(4): 391–400.
- [ 12 ] AL – KOFIDE H, ZAGHLOUL I, AL – NAIM L. Pharmacokinetics of vancomycin in adult cancer patients [J]. *J Oncol Pharm Pract*, 2010, 16(4): 245–250.
- [ 13 ] BUELGA D S, DEL MAR FERNANDEZ DE GATTA M, HERRERA E V, *et al.* Population pharmacokinetic analysis of vancomycin in patients with hematological malignancies [J]. *Antimicrob Agents Chemother*, 2005, 49(12): 4934–4941.
- [ 14 ] LE NORMAND Y, MILPIED N, KERGUERIS M F, *et al.* Pharmacokinetic parameters of vancomycin for therapeutic regimens in neutropenic adult patients [J]. *Int J Biomed Comput*, 1994, 36(1–2): 121–125.
- [ 15 ] JARKOWSKI A, FORREST A, SWEENEY R P, *et al.* Characterization of vancomycin pharmacokinetics in the adult acute myeloid leukemia population [J]. *J Oncol Pharm Pract*, 2012, 18(1): 91–96.
- [ 16 ] 袁舟亮, 胡安群, 刘海燕, 等. 血清中部分生化指标检测对恶性血液病诊断的意义 [J]. *安徽医药*, 2019, 23(2): 304–307.
- [ 17 ] 王楚慧, 刘洋, 赵思璇, 等. 万古霉素群体药代动力学模型系统研究 [J]. *中国临床药理学杂志*, 2020, 36(3): 354–356.
- [ 18 ] TSUDA Y, TAKAHASHI M, WATANABE F, *et al.* Population pharmacokinetic analysis of vancomycin in patients with solid or hematological malignancy in relation to the quick sequential organ failure assessment scores [J]. *Eur J Drug Metab Pharmacokinet*, 2023, 48(6): 647–655.
- [ 19 ] 林良沫, 符祥俊, 钟莉莉, 等. 中性粒细胞缺乏患者万古霉素群体药代动力学模型的建立 [J]. *中国临床药理学与治疗学*, 2021, 26(9): 1014–1022.
- [ 20 ] SONG X, ZENG M, YANG T, *et al.* Individualized, dynamic, and full – course vancomycin dosing prediction: A study on the customized dose model [J/OL]. *Front Pharmacol*, 2024, 15: e1414347. 2024 – 07 – 03 [2024 – 08 – 07]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/39021838/>.
- [ 21 ] 何娜, 闫盈盈, 苏珊, 等. 基于药代动力学方法支持的万古霉素个体化给药现状 [J]. *中国临床药理学杂志*, 2018, 34(1): 63–65, 69.
- [ 22 ] RYBAK M J. The pharmacokinetic and pharmacodynamic properties of vancomycin [J]. *Clin Infect Dis*, 2006, 42 ( Suppl 1 ): S35–39.
- [ 23 ] NEELY M N, YOUNG G, JONES B, *et al.* Are vancomycin trough concentrations adequate for optimal dosing? [J]. *Antimicrob Agents Chemother*, 2014, 58(1): 309–316.
- [ 24 ] PAI M P, NEELY M, RODVOLD K A, *et al.* Innovative approaches to optimizing the delivery of vancomycin in individual patients [J/OL]. *Adv Drug Deliv Rev*, 2014, 77: e50–e57. 2014 – 11 – 20 [2024 – 08 – 07]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24910345/>.
- [ 25 ] HEIL E L, CLAEYS K C, MYNATT R P, *et al.* Making the change to area under the curve – based vancomycin dosing [J]. *Am J Health Syst Pharm*, 2018, 75(24): 1986–1995.
- [ 26 ] HALL N M, BROWN M L, EDWARDS W S, *et al.* Model – informed precision dosing improves outcomes in patients receiving vancomycin for gram – positive infections [J/OL]. *Open Forum Infect Dis*, 2024, 11(1): ofae002. 2024 – 01 – 05 [2024 – 08 – 07]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/38250202/>.
- [ 27 ] LE BLANC J, PROJEAN D, SAVIGNAC S, *et al.* Toward model – based informed precision dosing of vancomycin in hematologic cancer patients: A first step [J]. *Clin Pharmacokinet*, 2024, 63(2): 183–196.
- [ 28 ] ODA K, YAMADA T, MATSUMOTO K, *et al.* Model – informed precision dosing of vancomycin for rapid achievement of target area under the concentration – time curve: A simulation study [J]. *Clin Transl Sci*, 2023, 16(11): 2265–2275.
- [ 29 ] VELARDE – SALCEDO R, PÉREZ – GONZÁLEZ L F, RODRÍGUEZ – BÁEZ A S, *et al.* Model – informed precision dosing of antimicrobial drugs in pediatrics: Experiences from a pilot scale program [J]. *Eur J Pediatr*, 2023, 182(9): 4143–4152.
- [ 30 ] HEUS A, USTER D W, GROOTAERT V, *et al.* Model – informed precision dosing of vancomycin via continuous infusion: A clinical fit – for – purpose evaluation of published pk models [J/OL]. *Int J Antimicrob Agents*, 2022, 59(5): e106579. 2022 – 03 – 24 [2024 – 08 – 07]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35341931/>.
- [ 31 ] CUNIO C B, USTER D W, CARLAND J E, *et al.* Towards precision dosing of vancomycin in critically ill patients: An evaluation of the predictive performance of pharmacometric models in icu patients [J/OL]. *Clin Microbiol Infect*, 2020: S1198 – 743X (20)30388 – 8. 2020 – 07 – 13 [2024 – 08 – 07]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35341931/>.

- pubmed. ncbi. nlm. nih. gov/32673799/.
- [32] 经力, 刘滔滔, 郭晴, 等. 万古霉素群体药代动力学模型在不同人群中预测性能 [J]. 中国临床药理学杂志, 2019, 35(6): 577—580.
- [33] RAWSON T M, WILSON R C, O' HARE D, *et al.* Optimizing antimicrobial use: Challenges, advances and opportunities [J]. *Nat Rev Microbiol*, 2021, 19(12): 747—758.
- [34] 何娜, 闫盈盈, 刘斌, 等. 万古霉素个体化给药工具的适用性及预测准确性的比较研究 [J]. 中国临床药理学杂志, 2022, 38(23): 2884—2888.
- [35] 焦正, 李新刚, 尚德为, 等. 模型引导的精准用药: 中国专家共识(2021 版) [J]. 中国临床药理学与治疗学, 2021, 26(11): 1215—1228.
- [36] HERRERO P, RAWSON T M, PHILIP A, *et al.* Closed-loop control for precision antimicrobial delivery: An in silico proof-of-concept [J]. *IEEE Trans Biomed Eng*, 2018, 65(10): 2231—2236.
- [37] HUANG X, YU Z, WEI X, *et al.* Prediction of vancomycin dose on high-dimensional data using machine learning techniques [J]. *Expert Rev Clin Pharmacol*, 2021, 14(6): 761—771.
- [38] MATSUZAKI T, KATO Y, MIZOGUCHI H, *et al.* A machine learning model that emulates experts' decision making in vancomycin initial dose planning [J]. *J Pharmacol Sci*, 2022, 148(4): 358—363.
- [39] WANG Z, ONG C L J, FU Z. AI models to assist vancomycin dosage titration [J/OL]. *Front Pharmacol*, 2022, 13: e801928. 2022-02-08 [2024-08-07]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35211014/>.
- [40] ANGEHRN Z, HALDINA L, ZANDVLIET A S, *et al.* Artificial intelligence and machine learning applied at the point of care [J/OL]. *Front Pharmacol*, 2020, 11: e759. 2020-07-18 [2024-08-07]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32625083/>.
- [41] 查佳凌, 张渊. 区块链技术在医院患者诊疗信息系统设计的应用研究 [J]. 现代信息科技, 2020, 4(08): 178—180, 183.
- [42] KEIZER RJ, TER HEINE R, FRYMOYER A, *et al.* Model-informed precision dosing at the bedside: Scientific challenges and opportunities [J]. *CPT Pharmacometrics Syst Pharmacol*, 2018, 7(12): 785—787.
- [43] TANG BH, GUAN Z, ALLEGAERT K, *et al.* Drug clearance in neonates: A combination of population pharmacokinetic modelling and machine learning approaches to improve individual prediction [J]. *Clin Pharmacokinet*, 2021, 60(11): 1435—1448.
- [44] SONG L, CUI C, ZHOU Y, *et al.* Toward greater insights on applications of modeling and simulation in pregnancy [J]. *Curr Drug Metab*, 2020, 21(9): 722—741.
- [45] SCHMIDT S, KIM S, VOZMEDIANO V, *et al.* Pharmacometrics, physiologically based pharmacokinetics, quantitative systems pharmacology - what's next - joining mechanistic and epidemiological approaches [J]. *CPT Pharmacometrics Syst Pharmacol*, 2019, 8(6): 352—355.

(收稿日期 2024-08-25)

· 科学文摘 ·

## 分娩期使用阿奇霉素对幼儿肠道真菌群发育的影响： 一项双盲随机试验的事后分析

引自: SANYANG B, *et al.* Effect of intrapartum azithromycin on early childhood gut mycobiota development: Post hoc analysis of a double-blind randomized trial [J]. *Nat Commun*, 2025, 16(1): 7356.

分娩期阿奇霉素预防可降低孕产妇感染率,但对新生儿败血症和死亡率未见显著影响。尽管抗生素暴露可能间接改变真菌群(特定环境中生存的真菌群落),目前尚无关于分娩期阿奇霉素如何影响肠道真菌群发育的数据。本研究通过内转录间隔区2基因(internal transcribed spacers 2, *ITS2*)基因测序技术,对一项双盲随机安慰剂对照临床试验(PregnAnZI-2——ClinicalTrials.org NCT03199547)中102名冈比亚健康婴儿的直肠样本进行分析,评估分娩期使用阿奇霉素对从出生至三龄儿童肠道真菌群发育的影响。该试验中产妇分娩时口服2g阿奇霉素或安慰剂(1:1),主要终点为新生儿败血症或死亡率,次要目标包括对细菌携带与耐药性、产褥期感染及婴儿生长发育的影响。我们的分析表明:季节和产次是影响肠道真菌群发育的关键因素。分娩期阿奇霉素仅在雨季增加拟平滑念珠菌(*Candida orthopsilosis*)的丰度,且未显示性别差异效应。这些数据表明季节和产次可能是影响肠道真菌群发育的关键因素,可为分娩期阿奇霉素干预的更广泛实施策略提供参考。