

·临床研究·

重症监护病房脓毒症患者替考拉宁的群体药代动力学研究

何志捷^{1,2}, 植耀炜², 管宴萍³, 李方义², 邹子俊², 鲍强², 余晓霞³

(1. 广州新华学院, 广东广州 510520; 2. 中山大学孙逸仙纪念医院重症医学科, 广东广州 510120; 3. 中山大学孙逸仙纪念医院药学部, 广东广州 510120)

摘要:【目的】建立替考拉宁在重症监护病房脓毒症患者体内的群体药代动力学模型, 探讨其药代动力学特征及可能的影响因素。【方法】纳入2017年11月至2020年2月入住中山大学孙逸仙纪念医院重症医学科的脓毒症患者66例, 并采用高效液相色谱法测定替考拉宁血药谷浓度水平。应用非线性混合效应模型分析脓毒症静脉滴注替考拉宁后的血药浓度数据, 计算相关药代动力学参数及其变异情况, 构建替考拉宁在脓毒症患者中的群体药代动力学模型, 并对最终模型进行验证。【结果】采用二房室模型拟合所收集的替考拉宁血药浓度数据。替考拉宁中央室清除率的群体典型值为0.45 L/min, 外周室清除率的群体典型值为0.72 L/min, 中央室分布容积的群体典型值为39.74 L, 外周室分布容积的群体典型值为152.41 L。逐步回归法筛选协变量结果显示, 血清肌酐、总蛋白及乳酸对替考拉宁的中央室清除率具有显著性影响($P < 0.05$)。【结论】本研究建立的二房室群体药代动力学模型, 较好预测替考拉宁在重症监护病房脓毒症患者中的药代动力学特征, 可为后续优化重症脓毒症患者的给药方案提供理论依据。

关键词: 替考拉宁; 重症监护病房; 脓毒症; 群体药代动力学; 二房室模型

中图分类号: R451 文献标志码: A 文章编号: 1672-3554(2022)06-1005-07

DOI: 10.13471/j.cnki.j.sun.yat-sen.univ(med.sci).2022.0616

Population Pharmacokinetics of Teicoplanin in Septic Patients from Intensive Care Unit

HE Zhi-jie^{1,2}, ZHI Yao-wei², GUAN Yan-pin³, LI Fang-yi², ZOU Zi-jun², BAO Qiang², YU Xiao-xia³

(1. Guangzhou Xinhua University, Guangzhou 510520, China; 2. Department of Critical Care Medicine, Sun Yat-sen Memorial Hospital, Sun Yat-sen University, Guangzhou 510120, China; 3. Department of Pharmacy, Sun Yat-sen Memorial Hospital, Sun Yat-sen University, Guangzhou 510120, China)

Correspondence to: YU Xiao-xia; E-mail: yuxx@mail.sysu.edu.cn

Abstract: 【Objective】 To establish a population pharmacokinetic (PPK) model of teicoplanin in septic patients from Intensive Care Unit (ICU) and to explore its pharmacokinetic characteristics and related covariates. 【Methods】 The study included 66 septic patients hospitalized in the department of critical care medicine from November 2017 to February 2020. After intravenous dosing of teicoplanin in septic patients, the trough concentration of teicoplanin was determined by high performance liquid chromatography (HPLC) and the concentration-time data was analyzed by non-linear mixed effect model. The pharmacokinetic parameters and residual errors were evaluated. The influence of covariates on model parameters was tested by forward addition and backward elimination. The predictive performance of the final model was assessed by internal validation. 【Results】 A two-compartment model best described the teicoplanin concentration-time data. The PPK parameter estimates were central clearance of 0.45 L/min, peripheral clearance of 0.72 L/min, central volume of distribution of 39.74 L and peripheral volume of distribution of 152.41 L. Creatinine, total protein, and lactate were found to

收稿日期: 2022-10-10

基金项目: 广东省自然科学基金(2022A1515011248)

作者简介: 何志捷, 主任医师, 研究方向: 脓毒症; E-mail: Hezhijie@mail.sysu.edu.cn; 余晓霞, 通信作者, 副主任药师, E-mail: yuxx@mail.sysu.edu.cn

significantly affect central clearance of teicoplanin ($P<0.05$).【Conclusion】The two-compartment PPK model of teicoplanin established in this study could be used for individualized treatment in septic patients from ICU due to its good stability and high predictive accuracy.

Key words: teicoplanin; intensive care unit (ICU); sepsis; population pharmacokinetics; two-compartment model

[J SUN Yat-sen Univ (Med Sci), 2022, 43(6): 1005-1011]

在重症监护病房(intensive care unit, ICU)脓毒症患者中,耐甲氧西林金黄色葡萄球菌(methicillin resistant *Staphylococcus aureus*, MRSA)是主要的致病菌之一^[1-2]。替考拉宁和万古霉素被推荐为MRSA所致感染的一线治疗用药,而相对于万古霉素,替考拉宁更少出现血小板减少、肾损伤等不良反应,在ICU脓毒症患者救治过程中的应用逐渐广泛^[3-4]。替考拉宁口服不吸收,在人体血浆中呈双相分布,在人体内的蛋白结合率达90%以上,清除半衰期长(30~180)h^[4]。替考拉宁的杀菌曲线表现为平缓的时间依赖性,且抗生素后效应明显,当其AUC/最低抑菌浓度 ≥ 345 时,可达到最佳治疗效果^[5]。目前研究认为,替考拉宁的稳态血药谷浓度水平与临床疗效密切相关,对严重感染患者,替考拉宁稳态谷浓度应至少不低于10 mg/L,才能减少因血药浓度过低导致细菌耐药、治疗成功率降低的风险^[6]。而虽然替考拉宁比万古霉素更易于渗入组织和细胞,具有更长半衰期,但血药浓度过高仍然有导致血小板减少、肾损伤的可能^[7]。由于ICU脓毒症患者常合并存在休克、低蛋白血症、多器官功能损害等多种影响替考拉宁药物代谢的因素,按照药物说明书进行替考拉宁的给药方案可能出现治疗效果不佳、不良反应增多,进而增加患者死亡率的情况,故该人群中替考拉宁的药代动力学变化特征仍有待研究。本研究旨在构建ICU脓毒症患者替考拉宁的群体药代动力学模型,从定量的角度为临床的替考拉宁个体化用药提供参考信息,最大程度发挥替考拉宁最佳的疗效,减少对患者的损害。

1 材料与方法

1.1 研究对象

本研究共纳入2017年11月至2020年2月入住中山大学孙逸仙纪念医院重症医学科,诊断为脓毒症并使用替考拉宁治疗的患者66例,其中男性44

例,女性22例,年龄(23~85)岁,体质量(39~104)kg。

纳入标准:①依据脓毒症3.0定义的诊断标准诊断为脓毒症^[8];②静脉使用替考拉宁;③年龄为18~85岁。

排除标准:①出现严重不良情况导致替考拉宁治疗不连续;②非静脉给药及血药浓度缺失;③替考拉宁开始使用至血药浓度标本留取期间接受血液净化治疗。

本研究符合中山大学孙逸仙纪念医院伦理要求,已豁免知情同意,并获得医院伦理委员会批准(伦理号SYSKY-2022-356-01)。

1.2 研究方法

用药方案:根据替考拉宁(美国赛诺菲公司生产)药物说明书,前3次为负荷剂量400 mg,每12 h 1次,第4次为维持剂量为400 mg,每天1次。

稳态血药谷浓度测定:于患者第5次用药前30 min,采集静脉全血3 mL立即送至中山大学孙逸仙纪念医院药学部,使用高效液相色谱法检测替考拉宁稳态血药谷浓度^[9]。通过中山大学孙逸仙纪念医院生物医学大数据平台提取替考拉宁血药浓度标本留取日的患者基本信息如性别(sex)、年龄(age)、体质量(body weight);临床数据如血肌酐(creatinine),尿素氮(BUN),总蛋白(total protein),白蛋白(albumin),谷丙转氨酶(ALT),乳酸(lactic acid)、急性肾损伤(acute kidney injury)等。

1.3 统计学分析

替考拉宁群体药代动力学采用Phoenix NLME™ (version 8.0, Certara L.P Pharsight, MO, USA)的非线性混合效应线性模型法^[10]进行拟合,在该模型的构建中包括药代动力学结构模型、固定效应模型以及随机效应模型。

1.3.1 结构模型的建立 首先将所有数据做散点图,观察数据分布的特点,结合文献中对替考拉宁房室模型的报道初步判断结构模型,根据不同的来源方法建立不同的结构模型,包括一房室/二房室一级消除模型等,多重比较目标函数值(-2LL),

以参数拟合结果精度、图形改善为依据确定最优化的结构模型。

1.3.2 随机效应模型的建立 该模型^[11]指的是估算个体间、个体内、周期间变异性。个体间/内变异模型的方法有:加和型、比例型、对数加和型等。本研究中药动学参数的个体内变异采用加和型估计,个体间变异采用指数型估计,继而通过不同的变异度与不同的基础模型拟合,通过目标函数值(-2LL)及模型拟合优度图选择最优模型。

个体间变异指数模型的表达: $PK_i = tvPK \times \exp(\eta PK_i)$,其中 PK_i 表示第 i 个个体的药动学参数值; $tvPK$ 为药动学参数的群体典型值; ηPK_i 表示个体参数 PK_i 对于群体典型值 $tvPK$ 的个体间随机误差,并遵循以 0 为对称,方差为 ω^2 的正态分布。本研究中 NLME 模块中不引入任一协变量的表达为: $Ka = tvKa \times \exp(\eta Ka)$; $V = tvV \times \exp(\eta V)$; $CL = tvCL \times \exp(\eta V)$; $Tlag = 0$; 其中 Ka 为吸收速率常数, V 为表观分布容积, CL 为清除率, $Tlag$ 为药物吸收滞后时间; $tvKa$, tvV , $tvCL$ 以及 ηKa , ηV , ηV 分别为上述参数的群体典型值和个体间变异。

1.3.3 固定效应模型的建立 Phoenix NLME™ 模型运算选择一级条件评估—最小扩增二乘法(FOCE—ELS)算法,采用逐步回归法建立全量回归模型,分别考察不同影响因素对模型参数的影响,包括年龄,性别,体质量、血清肌酐尿素氮,总蛋白,白蛋白,乳酸等协变量。通过诊断图和目标函数(-2LL)的变化值为标准判断是否具有统计学意义,获得具有统计意义的协变量。

首先逐一加入所有协变量,基于 LRT 检验,正向添加统计学上差异、拟合优度改善最佳的协变量(-2LL 值减少 > 3.84 则保留),建立全量回归模型;然后使用更严格的检验 P 值进行反相剔除,从全量模型中逐一去除各个影响协变量,如果两目标函数之差大于 6.635,则保留该影响因素,否则去除^[12],建立最终模型。

1.3.4 模型验证 为确保最终模型计算的替考拉宁药动学参数可外推至相应的疾病群体,须对最终模型进行验证。本研究中采用可视化预测检验法(visual predictive check, VPC)以及自举法(Bootstrap)进行最终模型稳定性、有效性判定。

2 结果

2.1 一般资料

本研究共收集了 66 例脓毒症患者的替考拉宁血药浓度监测数据,患者的人口学和生化指标见表 1。

表 1 纳入脓毒症患者的一般资料
Table 1 General characteristics of included septic patients (n=66)

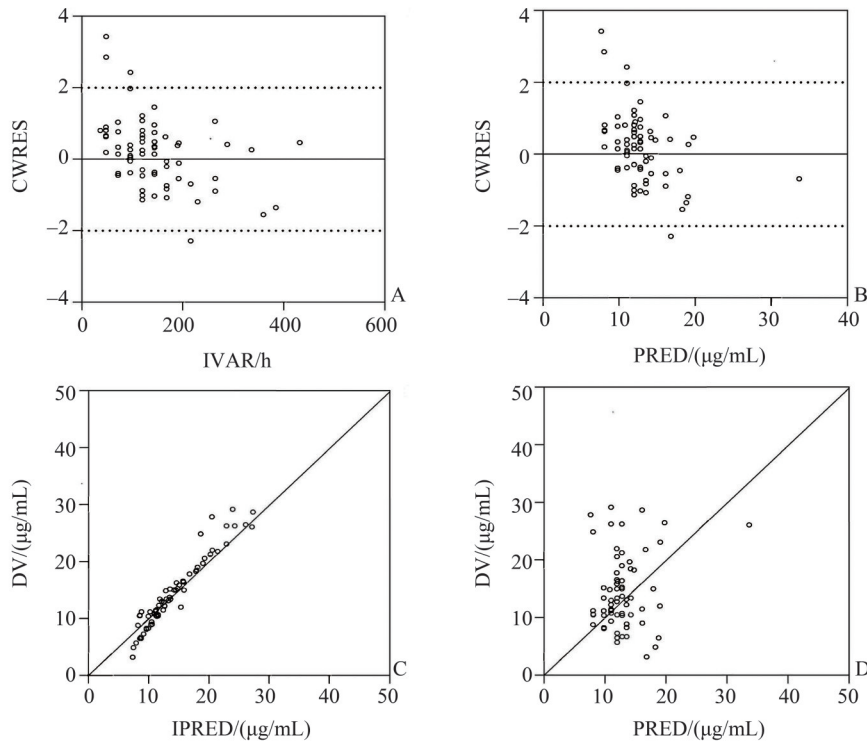
Variables	Mean \pm SD or Median (range) or n
Age/years	61.0 \pm 14.7
Body weight/kg	61.2 \pm 12.8
Total protein/(g/L)	61.7 \pm 7.0
Albumin/(g/L)	31.3 (29.4 ~ 36.9)
ALT/(g/L)	32.0 (20.8 ~ 64.3)
BUN/(mmol/L)	15.4 (9.5 ~ 23.5)
Creatinine/(μ mol/L)	107.5 (74.0 ~ 178.3)
AKI	23 (Stage 1: 17; Stage 2: 6)
Lactic acid/(mmol/L)	2.0 (1.5 ~ 3.0)

ALT: Glutamic pyruvic transaminase. BUN: Blood urea nitrogen.

2.2 群体药代动力学模型的建立

2.2.1 基础模型的建立 本模型从一级消除的一房室和二房室模型中进行优化选择。通过拟合诊断图及优化参数确定,采用二房室模型拟合效果良好。个体内误差模型选择目标函数值最小且参数变异系数(CV%)值较小的加和型模型。将入组患者血药浓度数据代入基本模型后显示:个体预测值与实测值、群体预测值与实测值的相关性、拟合曲线总体精密密度均良好。基础模型的拟合优度见图 1。

2.2.2 药动学影响因素筛选及最终模型的确定 采用 Phoenix NLME™ 8.0 中的逐步回归法模块,选择 FOCE—ELS 法进行变量的筛选。替考拉宁中央室清除率(CL_1)的群体典型值为 0.45 L/min,外周室清除率(CL_2)的群体典型值为 0.72 L/min,中央室分布容积(V_1)的群体典型值为 39.74 L,外周室分布容积(V_2)的群体典型值为 152.41 L;其中在筛选协变量过程中,我们发现肌酐、总蛋白及乳酸对替考拉宁的 CL_1 具有显著性影响(结果如表 2 所示)。中央室清除率最终模型算式表示如下: CL_1 (L/min) =



A: Conditional weighted residual (CWRES) versus time (IVAR); B: Conditional weighted residual (CWRES) versus the population-predicted concentration (PRED); C: The observed concentration versus individual-predicted concentration (IPRED); D: The observed concentration versus population-predicted concentration (PRED).

图 1 替考拉宁基础模型的诊断图

Fig. 1 The diagnostic plots for teicoplanin basic model

$0.45 \times (\text{Total protein}/61.4)^{-0.42} \times (\text{Creatinine}/110)^{-0.22} \times (\text{Lactic acid}/1.9)^{-0.68}$ 。最终模型的拟合优度图显示该模型具有较好的拟合性(图2)。

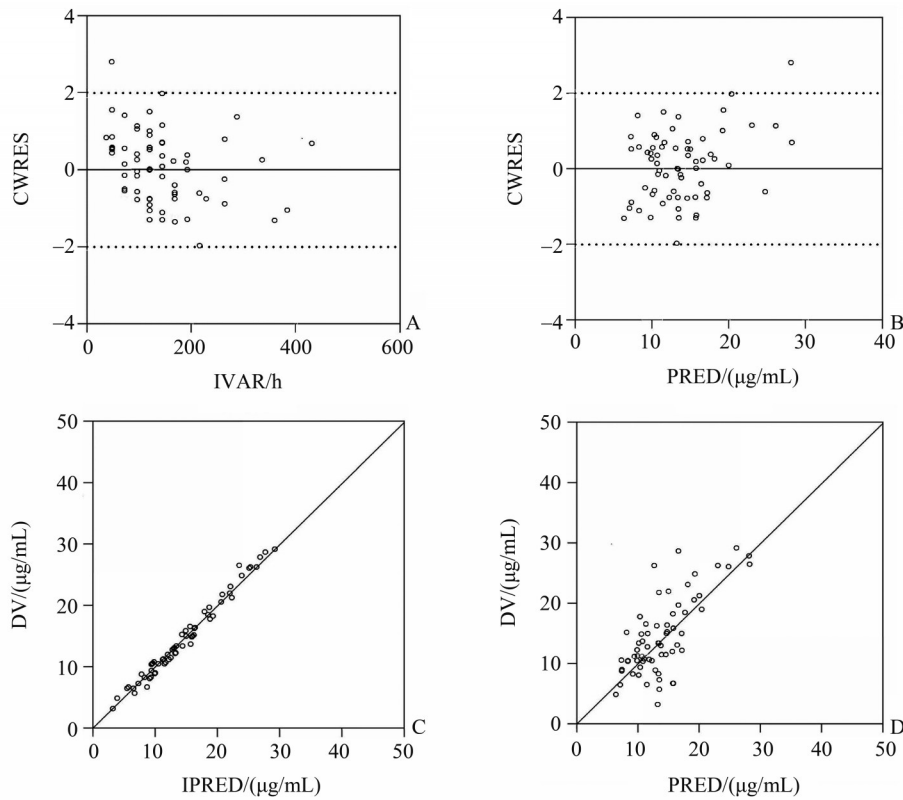
2.2.3 最终模型验证及参数估计 运行 1 000 次 Bootstrap 所得的参数与最终模型估算值比较结果见表 2。最终模型的估算值与 Bootstrap 获取的群体

表 2 替考拉宁群体药动力学最终模型参数估算及自举法验证结果

Table 2 Population pharmacokinetic estimates of teicoplanin from the final model and Bootstrap evaluation

Parameter(unit)	Pharmacokinetic parameter value	Final model			Bootstrap value (n=1 000)		
		RSE%	2.5% CI	97.5% CI	Median	2.50%CI	97.50%CI
θ_{V1}/L	39.74	20.34	23.56	55.92	38.43	36.37	40.49
θ_{V2}/L	152.41	45.18	14.57	290.24	164.06	151.69	169.44
$\theta_{Cl}/(L/min)$	0.45	0	0.45	0.45	0.45	0.45	0.45
$\theta_{Cl2}/(L/min)$	0.72	0	0.72	0.72	0.72	0.72	0.72
$\theta_{\text{Total protein}}$	-0.42	-14.07	-0.54	-0.30	-0.367	-0.48	-0.35
θ_{Crea}	-0.22	-2.13	-0.23	-0.21	-0.231	-0.23	-0.22
$\theta_{\text{Lactic acid}}$	-0.68	-1.94	-0.71	-0.66	-0.70	-0.75	-0.66
Residual variability							
$\sigma(\text{additive model})$	0.078	15.04	0.15	0.28	0.075	0.074	0.076

θ_{V1} 、 θ_{V2} 、 θ_{Cl} 和 θ_{Cl2} is the population pharmacokinetic estimate corresponding to each pharmacokinetic parameter; $\theta_{\text{Total protein}}$ 、 θ_{Crea} and $\theta_{\text{Lactic acid}}$ is the fixed effect value of total protein, creatinine and lactic acid on central clearance, σ is the variance of random error effect within individual patient; CI is confidence interval.



A: Conditional weighted residual (CWRES) versus time (IVAR); B: Conditional weighted residual (CWRES) versus the population-predicted concentration (PRED); C: The observed concentration versus individual-predicted concentration (IPRED); D: The observed concentration versus population-predicted concentration (PRED).

图2 替考拉宁最终模型的诊断图

Fig. 2 The diagnostic plots for teicoplanin final model

典型值的中位值接近,且落在 Bootstrap 参数值的 2.5%~97.5%CI 范围内,表明最终模型稳定性和内部可靠性高。

模型的预测效能验证采用 VPC 法:观测数据和模拟数据均处于相应的预测区间内,且两者的第 10、50 和 90 百分位数曲线基本重合,最终模型拟合良好(图 3)。

3 讨论

脓毒症是机体在感染病原微生物后,出现严重的全身炎症、免疫反应失调,导致组织器官损伤及功能异常的一种严重疾病,其病死率为 10%~30%,出现脓毒性休克的患者病死率甚至高达 30%~50%^[13],是严重威胁人类健康的致死性疾病之一。研究显示早期恰当地使用抗生素是有效治疗脓毒症的重要策略之一,ICU 脓毒症患者的早期经验性抗生素治疗中往往需覆盖 MRSA^[14]。

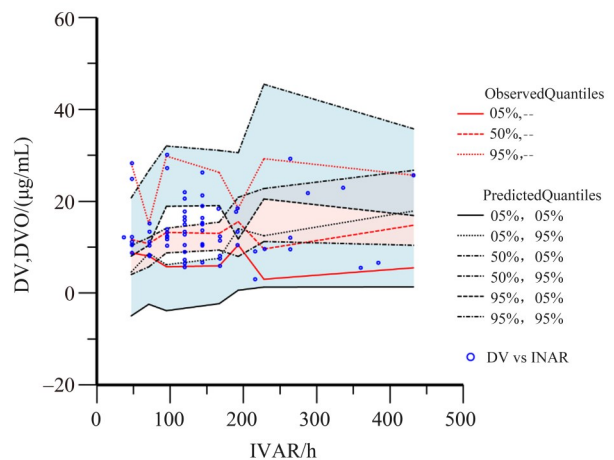


图3 替考拉宁最终模型的可视化验证结果(1 000次)

Fig. 3 Visual predictive check of teicoplanin final model obtained from 1 000 simulation of the database

替考拉宁对革兰染色阳性球菌包括 MRSA 的抗菌作用明显,尤其适用于普遍存在 MRSA 感染高风险因素的 ICU 脓症患者^[15]。虽然目前建议重

症患者替考拉宁稳态血药浓度维持在 10 mg/L 以上,但有研究发现,临床使用替考拉宁进行抗感染治疗时,部分重症患者由于肾功能较差、全身炎症反应、低蛋白血症等合并症,替考拉宁血药浓度偏低或偏高,故而影响临床疗效、增加不良反应^[16-18]。已有一些群体药代动力学研究表明^[16-18],肌酐清除率、年龄、体质量、血清白蛋白水平等对成人、儿童、恶性血液病等人群的替考拉宁药代动力学参数存在影响,然而 ICU 脓毒症患者体内的替考拉宁群体药代动力学特征尚不明确。

药物浓度监测是特殊人群如儿童、重症患者、老年患者等,救治过程中实现个体化治疗、提高疗效、降低不良反应的重要手段。传统的药代动力学研究对个体数据偏倚难以处理,得到的参数运用于其他个体可能会出现较大偏差,在这种情况下,特殊人群的药物调整依然依赖于临床医生的个人临床经验^[19]。群体药代动力学结合了统计学原理,使用专业的软件,同时整合个体间变异、个体内变异、固定效应,得到群体药代动力学参数及模型算式^[20]。这不仅克服了传统药代动力学的缺陷,临床工作者还能通过在获得的模型算式中代入不同患者的相关数据,计算出个体化药物治疗剂量,对个体化给药具有重要指导作用。因此探索 ICU 脓毒症患者体内替考拉宁群体药代动力学特点,对监测并调整该人群替考拉宁药物使用剂量,提高临床疗效至关重要。

本研究建立了 ICU 脓毒症患者人群中替考拉宁的群体药代动力学模型,采用二房室模型对替考拉宁血药浓度进行拟合计算,替考拉宁中央室清除率的群体典型值为 0.45 L/min,外周室清除率的群体典型值为 0.72 L/min,中央室分布容积的群体典型值为 39.74 L,外周室分布容积的群体典型值为 152.41 L。本模型拟合效果较优。一项纳入了 30

例成人血液系统恶性肿瘤患者的研究,采用三房室线性药代动力学模型分析显示,替考拉宁药物清除率群体典型值为 0.52 L/min,且受患者肌酐清除率、体质量等影响^[16]。另一项纳入了 79 例住院患者的研究,采用二房室药代动力学模型分析显示,替考拉宁中央室清除率的群体典型值为 0.57 L/min,同时受患者肌酐清除率、体质量的影响,并提出基于该模型,要使肾功能、体质量正常的患者达到替考拉宁的血药浓度达到 25 mg/L,需要 24 h 内给药总量达 600 mg^[21]。我们的研究协变量筛选结果显示,肌酐、总蛋白对替考拉宁的中央室清除率具有显著性影响,肌酐、总蛋白水平越高,中央室清除率越低,与上述研究结论一致。另外,乳酸水平不仅是反应脓毒症、脓毒症休克患者预后的重要指标,也是脓毒症器官损伤评分的重要补充^[22],作为一项探索性指标,本研究结果显示血乳酸水平也是替考拉宁中央室清除率的重要影响因素,乳酸水平越高,替考拉宁中央室清除率越低,提示在 ICU 脓毒症患者中,高乳酸血症可能会导致替考拉宁血药浓度升高,增加不良反应发生风险。但是本研究中仅对纳入患者的一次稳态替考拉宁血药浓度的检测,没有进行连续多次的药物浓度分析可能在一定程度上影响了研究结果,仍需未来进一步的研究加以验证。

综上,本研究建立的 ICU 脓毒症患者替考拉宁二房室群体药代动力学模型能较好预测替考拉宁在该人群的药代动力学特征,且发现中央室清除率受总蛋白、肌酐及乳酸影响。我们建议 ICU 脓毒症患者应用替考拉宁时,对于患者存在低蛋白血症、肌酐升高、血乳酸升高的患者,应进行多次血药浓度监测,可在用药第 3 次前 30 min 及用药第 5 次前 30 min 进行血药浓度监测并根据结果进行个体化用药。

参考文献

- [1] Ju M, Huang Y, Xu X, et al. Predictors of mortality in adult patients with methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* bloodstream infection: a meta-analysis and systematic review [J]. *Ann Palliat Med*, 2021, 10(8): 8617-8627.
- [2] 吴健锋. 脓毒症免疫抑制的监测和治疗进展[J]. *中山大学学报(医学科学版)*, 2020, 41(1): 30-36. Wu JF. Advance in the monitoring and treatment of sepsis-induced immunosuppression [J]. *J Sun Yat-sen Univ (Med Sci)*, 2020, 41(1): 30-36.
- [3] Hanai Y, Takahashi Y, Niwa T, et al. Optimal trough concentration of teicoplanin for the treatment of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* infection: a systematic review and meta-analysis [J]. *J Clin Pharm Ther*, 2021, 46(3): 622-632.
- [4] Hanai Y, Takahashi Y, Niwa T, et al. Clinical prac-

- tice 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.
- [5] 江学维,梁蓓蓓,王凯,等.替考拉宁药代动力学/药效学研究及给药方案优化[J].*中国临床药理学杂志*,2015,(16): 1662–1664.
Jiang XW, Liang BB, Wang K, et al. Pharmacokinetics / pharmacodynamics and administration regimen optimization of teicoplanin [J]. *Chin J Clin Pharmacol*, 2015, (16): 1662–1664.
- [6] Ueda T, Takesue Y, Nakajima K, et al. Enhanced loading regimen of teicoplanin is necessary to achieve therapeutic pharmacokinetics levels for the improvement of clinical outcomes in patients with renal dysfunction [J]. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*, 2016, 35(9): 1501–1509.
- [7] Kato-Hayashi H, Niwa T, Ohata K, et al. Comparative efficacy and safety of vancomycin versus teicoplanin in febrile neutropenic patients receiving hematopoietic stem cell transplantation [J]. *J Clin Pharm Ther*, 2019, 44(6): 888–894.
- [8] Seymour CW, Liu VX, Iwashyna TJ, et al. Assessment of clinical criteria for sepsis: for the third international consensus definitions for sepsis and septic shock (sepsis-3) [J]. *JAMA*, 2016, 315(8): 762–774.
- [9] 胡萨萨,庞成森,董海燕,等.危重症感染患者血清中替考拉宁浓度测定 [J]. *中国医院药学杂志*, 2011, 31(9): 753–755.
Hu SS, Pang CS, Dong HY, et al. Determination of teicoplanin serum concentration in critically ill patients [J]. *Chin J Hosp Pharm*, 2011, 31(9): 753–755.
- [10] Jönsson S, Henningsson A, Edholm M, et al. Role of modelling and simulation: a European regulatory perspective [J]. *Clin Pharmacokinet*, 2012, 51(2): 69–76.
- [11] Munekage M, Ichikawa K, Kitagawa H, et al. Population pharmacokinetic analysis of daikenchuto, a traditional Japanese medicine (Kampo) in Japanese and US health volunteers [J]. *Drug Metab Dispos*, 2013, 41(6): 1256–1263.
- [12] Patel JP, Green B, Patel RK, et al. Population pharmacokinetics of enoxaparin during the antenatal period [J]. *Circulation*, 2013, 128(13): 1462–1469.
- [13] Font MD, Thyagarajan B, Khanna AK. Sepsis and septic shock—basics of diagnosis, pathophysiology and clinical decision making [J]. *Med Clin North Am*, 2020, 104(4): 573–585.
- [14] Ali MA, Rajab AM, Al-Khani AM, et al. Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* development in intensive care patients. a case-control study [J]. *Saudi Med J*, 2020, 41(11): 1181–1186.
- [15] Abdul-Aziz MH, Alffenaar JC, Bassetti M, et al. Antimicrobial therapeutic drug monitoring in critically ill adult patients: a Position Paper [J]. *Intensive Care Med*, 2020, 46(6): 1127–1153.
- [16] Byrne CJ, Roberts JA, McWhinney B, et al. Population pharmacokinetics of teicoplanin and attainment of pharmacokinetic/pharmacodynamic targets in adult patients with haematological malignancy [J]. *Clin Microbiol Infect*, 2017, 23(9): 674.e7–674.e13.
- [17] Byrne CJ, Parton T, McWhinney B, et al. Population pharmacokinetics of total and unbound teicoplanin concentrations and dosing simulations in patients with haematological malignancy [J]. *J Antimicrob Chemother*, 2018, 73(4): 995–1003.
- [18] Kontou A, Sarafidis K, Begou O, et al. Population pharmacokinetics of teicoplanin in preterm and term neonates: Is it time for a new dosing regimen [J]. *Antimicrob Agents Chemother*, 2020, 64(4): e01971–19.
- [19] Ramos-Martín V, Neely MN, Padmore K, et al. Tools for the individualized therapy of teicoplanin for neonates and children [J]. *Antimicrob Agents Chemother*, 2017, 61(10): e00707–17.
- [20] 朱敏,张翠锋,过怿赞,等.万古霉素在老年感染患者体内的群体药代动力学研究 [J]. *中国临床药理学与治疗学*, 2019, 24(2): 158–163.
Zhu M, Zhang CF, GUO YY, et al. Study on population pharmacokinetics of vancomycin in elderly patients with infection [J]. *Chin J Clin Pharm Therap*, 2019, 24(2): 158–163.
- [21] Soy D, López E, Ribas J. Teicoplanin population pharmacokinetic analysis in hospitalized patients [J]. *Ther Drug Monit*, 2006, 28(6): 737–743.
- [22] Wright SW, Hantrakun V, Rudd KE, et al. Enhanced bedside mortality prediction combining point-of-care lactate and the quick Sequential Organ Failure Assessment (qSOFA) score in patients hospitalised with suspected infection in southeast Asia: a cohort study [J]. *The Lancet Global Health*, 2022, 10(9): e1281–e1288.