

替考拉宁治疗药物监测中国专家共识[△]

中国药师协会治疗药物监测药师分会

中图分类号 R978.1 文献标志码 A 文章编号 1672-2124(2026)02-0133-12

DOI 10.14009/j.issn.1672-2124.2026.02.002



摘要 替考拉宁是治疗耐甲氧西林金黄色葡萄球菌(MRSA)的主要药物之一,在临床上应用广泛。替考拉宁由于特殊的药动学特点,在不同人群的血药浓度变化差异大,可能导致治疗失败或不耐受。进行替考拉宁治疗药物监测(TDM)可以指导临床个体化治疗,确保药物治疗安全、有效。为推进国内替考拉宁TDM实施的规范化,该共识专家组围绕替考拉宁TDM目标、实施方法和个体化给药方案等相关问题进行讨论,最终基于循证证据和专家经验达成共识,以期为医疗机构医师、护士、临床药师以及检测技术人员开展相关工作提供参考。

关键词 替考拉宁;治疗药物监测;专家共识

Chinese Expert Consensus on Therapeutic Drug Monitoring for Teicoplanin[△]

Chinese Pharmacists Association Therapeutic Drug Monitoring Pharmacists Branch

ABSTRACT Teicoplanin, a primary drug for the treatment of methicillin resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA), is widely used in clinical practice. Due to its special pharmacokinetic characteristics, teicoplanin exhibits significant variability in blood concentration levels across different populations, which may lead to treatment failure or intolerance. Therapeutic drug monitoring (TDM) for teicoplanin can guide individualized clinical treatment, and ensure the safety and efficacy of drug therapy. In order to advance the standardization of TDM for teicoplanin in China, the expert panel of the consensus discussed relevant issues including TDM objectives, implementation methods and individualized dosing regimens. Based on evidence-based research and expert experience, the consensus was finally formulated to provide references for clinicians, nurses, clinical pharmacists and laboratory technicians in healthcare institutions to conduct related work.

KEYWORDS Teicoplanin; Therapeutic drug monitoring; Expert consensus

替考拉宁属于糖肽类抗菌药物,对金黄色葡萄球菌、肠球菌等革兰阳性菌具有高度抗菌活性,在临床主要被用于耐甲氧西林金黄色葡萄球菌(methicillin resistant *Staphylococcus aureus*, MRSA)和肠球菌等耐药革兰阳性球菌感染的治疗。替考拉宁的抗菌机制与万古霉素类似,主要通过抑制细菌细胞壁的合成发挥杀菌作用。替考拉宁的抗菌谱和抗菌活性与万古霉素相似,而肾毒性、红人综合征等不良反应发生率更低,耐受性更好,因此在临床应用中具有特定优势。替考拉宁在体内绝大部分与血浆蛋白结合,蛋白结合率为90%~95%,在体内分布广泛;该药绝大部分以原型药经肾脏排出,消除半衰期长达83~163 h,肾功能不全时容易蓄积。由于替考拉宁特殊的药动学(PK)特点,在不同人群的血药浓度变化差异大,血药浓度监测达标率低,基于治疗药物监测(therapeutic drug monitoring, TDM)的剂量调整是替考拉宁个体化治疗的核心策略。替考拉宁TDM可以帮助临床医师和药师以PK/药效学

(PD)参数指导个体化剂量调整,以期达到最佳的治疗效果,并减少不良反应。

TDM完整流程需要临床医师、护士、临床药师以及检测技术人员共同实施。目前,国内已有多家医疗机构及第三方检测机构开展替考拉宁TDM项目,但对于标本采样、检测方法、定量组分以及报告解读尚无规范,导致不同机构间监测结果存在差异,影响结果的科学性与准确性。本共识专家组征集并讨论了替考拉宁TDM的目标人群、PK/PD参数目标、监测时机、实施方法和特殊人群个体化给药方案的临床问题,结合循证证据与专家经验制定了推荐意见,为临床决策提供循证支持。

1 共识的形成方法

本共识是由中国药师协会治疗药物监测药师分会发起、组织编写制订,并在国际实践指南注册平台完成注册(注册号:PREPARE-2024CN182)。共识编写专家组通过系统检索替考拉宁TDM领域已发表的指南和系统综述,遴选出拟解决的关键问题,通过两轮问卷调查确定关键问题并进行证据检索。检索数据库包括PubMed、Web of Science、the Cochrane Library、中国知网、万方数据库和维普数据库等,检索截止日期为2024年12月31日。

本共识采用推荐分级的评价、制定与评估工具(GRADE)进行证据质量评价,分为高质量、中等质量、低质量和极低质量4个等级。推荐意见的强度主要基于对利弊的权衡,不完

[△] 基金项目:广东省药学会医院药学研究基金——抗菌药物专项研究基金(No. 2023KJ21)

* 李金州,主管药师。研究方向:临床药学。E-mail: Leej522@163.com

通信作者1:李亦蕾,主任药师,博士生导师。研究方向:药事管理与临床药学。E-mail: 1592286187@qq.com

通信作者2:李朋梅,副主任药师,硕士生导师。研究方向:临床药学。E-mail: lipengmei@yeah.net

全依赖于证据质量高低,分为强推荐和弱推荐2个等级。第3轮问卷针对推荐意见强度进行调查,将专家共识度 $\geq 50\%$ 的条目纳入本共识,其中专家共识度 $\geq 70\%$ 的条目确定为强推荐或弱推荐,专家共识度 $< 70\%$ 且强推荐与弱推荐共识度相加 $\geq 70\%$ 的条目定为弱推荐。对于文献证据缺乏的条目,通过综合临床经验与专家证据,经专家取得共识后形成的推荐意见,将其证据分级标记为“专家意见”。来自我国30个省(自治区、直辖市)的48名高级职称药师组成专家小组,采用德尔菲法对临床问题重要性及意见推荐强度进行调查,最终形成6个主要临床问题,25条推荐意见。

2 推荐意见

2.1 替考拉宁 TDM 的目标人群

推荐意见 1:推荐对急性或慢性肾功能不全、肥胖(定义为体重指数 $\geq 30 \text{ kg/m}^2$)、低蛋白血症、烧伤、新生儿/儿童、危重症患者进行替考拉宁 TDM(强推荐,低质量证据)。

推荐意见 2:推荐对肾功能亢进(augmented renal clearance, ARC)、接受肾脏替代治疗(renal replacement therapy, RRT)和体外膜肺氧合(extracorporeal membrane oxygenation, ECMO)治疗的患者进行替考拉宁 TDM(强推荐,极低质量证据)。

推荐意见 3:推荐对复杂性感染(骨、关节感染以及感染性心内膜炎等)和严重感染患者进行替考拉宁 TDM(弱推荐,极低质量证据)。

推荐意见 4:建议对肾功能不稳定(肾功能不稳定指在用药过程中肾功能出现显著恶化或显著提升,如在48 h内血清肌酐升高 $\geq 3 \text{ mg/L}$ 即 $26.5 \mu\text{mol/L}$)患者进行替考拉宁 TDM(弱推荐,专家意见)。

推荐意见 5:对于替考拉宁治疗效果不佳或怀疑存在不良反应的患者,需要进行替考拉宁 TDM,以评估是否需要调整用药剂量(强推荐,专家意见)。

文献综述:替考拉宁多以谷浓度(C_{min}) ≥ 10 或 15 mg/L 作为临床疗效指标,远低于引起不良反应的浓度(血药浓度 $\geq 40 \text{ mg/L}$)^[1-2];而且研究调查发现,血药浓度偏高的情况少见。因此,替考拉宁 TDM 主要目的不是为了防止不良反应发生,而是确保达到临床疗效的目标浓度^[3-4]。替考拉宁治疗复杂性感染和严重感染时常需达到更高的目标 C_{min} (20~40 mg/L),且常采用较大负荷剂量方案以快速达到目标浓度^[5-9]。因此,需要进行 TDM,以提高临床疗效或防止可能的不良反应。

替考拉宁在不同人群中的 PK 存在较大差异,重症患者由于病情危重、低蛋白血症、器官功能障碍及体外生命循环支持等多重因素影响,导致药物在体内的分布、代谢和排泄过程均受影响,故个体化差异更大。替考拉宁几乎全部(98%)经肾脏排泄,肾功能是影响替考拉宁在体内清除过程的重要因素^[10-12]。替考拉宁在肾功能不全或肾功能亢进患者体内的清除过程发生改变,常需要调整剂量。ARC 高发人群包括烧伤、蛛网膜下腔出血、创伤性脑损伤、中性粒细胞减少伴发热等人群,使用替考拉宁治疗时,应关注患者肾功能水平。连续性肾脏替代治疗(continuous renal replacement therapy, CRRT)人群多为肾功能不全患者,且替考拉宁可被聚甲基丙烯酸甲酯(PMMA)膜或高通量聚酰胺膜等膜吸附^[13-14],因此在 CRRT 时

常需调整剂量。目前关于替考拉宁在 CRRT 包括不同模式及条件下的剂量各有差异^[15-18],有必要完善 TDM,评估剂量方案的适宜性。严重低蛋白血症和(或)ARC 患病率高的患者群体,由于需要强化替考拉宁的负荷和维持给药方案,并且具有广泛的 PK 变异性,需要实时 TDM 进行个体化治疗。替考拉宁的蛋白结合率高,在低蛋白血症时其蛋白结合率降低。多变量分析中证实,严重低蛋白血症($< 2.2 \text{ g/dL}$)可能是替考拉宁 C_{min} 降低的重要危险因素^[19]。一项在危重患者中进行的早期研究显示,替考拉宁清除率与白蛋白浓度之间存在显著负相关^[20]。研究证实,低蛋白血症患者的替考拉宁 C_{min} 偏低^[21-22]。在接受 ECMO 治疗的患者中,体外研究显示,89%的替考拉宁可以被 ECMO 循环回路吸附,需要增加负荷剂量^[23]。替考拉宁在儿童患者中的清除率高于成人患者,血药浓度达标率低。Ramos-Martín 等^[24]研究发现,体重为 25 kg 的患者达到初始 C_{min} (10 mg/L)的比例为 44.9%,体重为 10 kg 的患者 C_{min} 达标率为 60.5%。同样,仅 55.6%的中性粒细胞减少伴发热儿童患者和 11%的严重感染婴儿患者达到 $C_{\text{min}} \geq 10 \text{ mg/L}$ ^[25]。此外,由于儿童 PK 参数范围不同,个体之间的 C_{min} 存在显著差异。替考拉宁用于肥胖患者的剂量方案在不同研究中有差异,多推荐参考全体重(total body weight, TBW)制定给药方案,建议采用 TDM 以确保该类患者治疗剂量适宜性^[26]。

2.2 替考拉宁 TDM 的指标

推荐意见 6:药-时曲线下面积($\text{AUC}_{0-24 \text{ h}}$)/最小抑菌浓度(MIC)是替考拉宁的最佳 PK/PD 参数。考虑目前临床难以测算 AUC,推荐替考拉宁的 C_{min} 作为 TDM 替代指标(强推荐,低质量证据)。

文献综述:PK/PD 参数指标能反映抗菌药物的抗菌作用。替考拉宁的杀菌曲线为相对缓慢的时间依赖型,并具有明显的抗菌药物后效应(PAE),因此, $\text{AUC}_{0-24 \text{ h}}$ 与 MIC 的比值($\text{AUC}_{0-24 \text{ h}}/\text{MIC}$)是与糖肽类药物疗效密切相关的 PK/PD 参数^[27-28]。一项在小鼠模型进行的 PK 研究显示,对于 MIC 为 0.5 mg/L 的 MRSA 菌株,替考拉宁的 AUC/MIC 达到 610.4 时具有杀菌效应,并且还需要达到更高的目标值以抑制耐药性^[29]。单中心回顾性病例对照研究($n = 46$)显示,在达到 $\text{AUC}/\text{MIC} \geq 900$ 的患者中,替考拉宁的治疗成功率为 87%^[30]。如果仅以替考拉宁的 AUC 作为目标参数,则需要达到 700~800 mg·h/L 的目标值^[31-33]。

目前对替考拉宁 AUC 的有限点采样法研究较少,基于群体药动学(PPK)模型引导下的贝叶斯估算法可用于计算 AUC。模型引导的精准用药(model-informed precision dosing, MIPD)可用于抗菌药物个体化剂量制定。在第 1 次给药之前,可以使用群体模型来预测给药方案,以最大限度地提高满足个体患者 AUC 目标的可能性;当可以测量药物浓度时,可以使用贝叶斯估计值来得出 AUC。

基于 AUC 制定的给药方案是最理想的,但由于许多医疗机构没有 AUC 估算软件,因此在临床中推荐 C_{min} 作为替代指标。研究发现, C_{min} 与临床疗效存在相关性^[34-38]。一项回顾性病例对照研究($n = 80$)显示, C_{min} 是替考拉宁治疗成功的显著影响因素之一^[38]。

推荐意见 7:替考拉宁的游离浓度(Cf)与药物效用及不良反应的相关性优于总浓度(Ct)。对于低蛋白血症患者,如

有条件可进一步监测替考拉宁的 C_f , 以评估药物疗效及安全性(弱推荐, 极低质量证据)。

文献综述: C_f 与药物效用及不良反应的相关性优于 C_t , 因此对特定条件下 C_f 的变化进行监测具有临床意义。低蛋白血症时, 不管是重症患者还是非重症患者, 均可导致替考拉宁的蛋白结合率明显降低(一般可降低 10%~20%, 最多降低 42%), 游离型药物比例明显增加, 肾毒性可能增加。一项针对我国成年患者游离替考拉宁血药浓度的 PPK 研究显示, 标准给药方案(前 3 剂负荷剂量 400 mg, 每 12 h 给药 1 次, 维持剂量 400 或 200 mg, 1 日 1 次)并不能满足所有患者的治疗, 只有估算肾小球滤过率(eGFR)和白蛋白水平较低的患者才能达到较高的成功率^[39]。另一项针对低蛋白血症的非重症患者的 PK 研究($n=10$)显示, 该类人群的替考拉宁 C_f 明显高于目标值(1~2 mg/L), 而患者的总药物 C_{min} 平均值低于目标值, 低蛋白血症是影响 C_f 的显著因素^[40]。因此, 在低蛋白血症等特殊人群中测定替考拉宁的 C_f 具有重要意义。

目前关于替考拉宁的 C_f 目标值仍不明确, 一项回顾性病例对照研究显示, 替考拉宁的 C_f 治疗目标为 1~2 mg/L, 当 $C_f > 4.0$ mg/L 时会增加肾损伤风险^[41]。替考拉宁的 C_f 可通过直接监测或模拟计算的方法获得。有研究通过大量数据及数学模拟得出 C_f 与 C_t 和白蛋白水平之间的计算公式, 即 $C_f = C_t / (1 + 1.78 \times \text{白蛋白水平})$; 也可通过反相高效液相色谱法结合紫外法检测、超滤法结合荧光偏振免疫法(FPIA)以及超滤法结合固相萃取法进行直接测定^[42-43]。

2.3 替考拉宁 TDM 的目标范围

(1) 替考拉宁 C_{min} 的目标范围。

推荐意见 8: 对于非复杂性革兰阳性菌感染, 推荐替考拉宁的 C_{min} 至少达到 10 mg/L [采用高效液相色谱法(HPLC)测定] 或至少 15 mg/L (采用 FPIA 法测定) (弱推荐, 低质量证据)。

文献综述: 既往替考拉宁的 C_{min} 多要求 > 10 mg/L, 近年来该目标值较前升高。英国一项为期 13 年的回顾性研究中, 所有类型感染的替考拉宁中位 C_{min} 从 14.5 mg/L 增加至 21.8 mg/L^[35]。系统评价和 Meta 分析发现, 与替考拉宁的 $C_{min} < 15$ mg/L 相比, C_{min} 为 15~30 mg/L 显著增加了治疗成功的可能性 ($OR=2.68$), 且不会增加肾毒性和肝毒性的风险, 但各组间全因死亡率无差异^[44]。此外, 该研究还对 $C_{min} \geq 20$ mg/L 的分组进行分析, 发现该浓度并不是增加治疗有效率的重要因素。一项单中心队列研究($n=154$)发现, 在肾功能正常的患者中, 替考拉宁 $C_{min} \geq 15$ mg/L (采用荧光免疫法测定) 的患者与更高的临床缓解率相关^[6]; 另一项回顾性病例对照研究($n=288$)显示, 替考拉宁 $C_{min} \geq 15$ mg/L (采用荧光免疫法测定) 是肾功能不全患者临床治疗成功的独立因素^[7]。替考拉宁的药品说明书要求, 对于大多数革兰阳性菌感染, 替考拉宁 C_{min} 应至少达到 10 mg/L (采用 HPLC 法测定) 或至少 15 mg/L (采用 FPIA 法测定)。

推荐意见 9: 对于严重感染和感染性心内膜炎等复杂性感染, 推荐替考拉宁的 C_{min} 治疗目标范围为 15~30 mg/L (采用 HPLC 法测定) 或 20~40 mg/L (采用 FPIA 法测定) (弱推荐, 极低质量证据)。

文献综述: 多项研究发现, 对于严重感染^[5, 38, 45-48] 和复杂性感染(包括心内膜炎、骨和关节感染^[49-53]), 替考拉宁 $C_{min} <$

20 mg/L 的患者治疗失败率明显高于 $C_{min} \geq 20$ mg/L 的患者。有研究显示, 在血液系统恶性肿瘤和中央静脉导管相关血流感染患者中, 替考拉宁的目标 C_{min} 应 ≥ 20 mg/L, 才能达到较好的临床疗效^[54]。另一项临床研究表明, $C_{min} \geq 20$ mg/L 是替考拉宁治疗菌血症/复杂性 MRSA 感染的早期临床反应的独立因素^[5]。

安全性方面, 替考拉宁的 $C_{min} \geq 40$ mg/L 时容易出现血小板减少症, $C_{min} \geq 60$ mg/L 时容易出现肾毒性, 不建议超过 40 mg/L 上限^[2]。Meta 分析结果显示, 肾毒性或肝毒性的发生在替考拉宁 $C_{min} \geq 20$ mg/L 与 $C_{min} < 20$ mg/L 的患者之间没有显著差异^[44]; 另一项研究显示, 替考拉宁 $C_{min} < 20$ mg/L 和 $C_{min} \geq 20$ mg/L 患者的肾毒性发生率分别为 7.2% 和 8.1%, 肝毒性发生率分别为 3.0% 和 1.5%, 差异无统计学 ($P > 0.05$)^[5]; 在葡萄球菌性心内膜炎患者的研究中, 与标准方案比较, 高负荷剂量替考拉宁方案以维持 C_{min} 在 40~60 mg/L 的血小板减少症和发热等不良事件发生率更高^[55]。综上, 替考拉宁的 C_{min} 在 20~40 mg/L 范围对于大多数患者可耐受。

推荐意见 10: 对于儿童患者, 推荐替考拉宁的 C_{min} 治疗目标为 10~20 mg/L (弱推荐, 极低质量证据)。

文献综述: 儿童患者的 PK 参数范围不同, 个体间的 C_{min} 也存在显著差异, AUC 分布范围比成人更大, 因此, 需要根据患者个体情况来调整替考拉宁的目标 C_{min} , 儿童人群的研究多以 $C_{min} \geq 10$ mg/L 作为治疗目标^[24, 56]。一项系统评价和 Meta 分析($n=840$)显示, 替考拉宁的 $C_{min} < 10$ mg/L 显著降低了治疗成功率, 而在 15、20 和 30 mg/L 临界值处未观察到疗效有显著差异; $C_{min} < 20$ mg/L 与肾毒性风险降低相关 ($OR=0.21$, $95\%CI=0.08 \sim 0.55$), 肝毒性和血小板减少与 C_{min} 在 10~30 mg/L 没有显著关联^[57]。

(2) 替考拉宁 AUC/MIC 的目标范围。

推荐意见 11: 替考拉宁在不同研究中的 AUC/MIC 目标值有较大差异, 需要进一步研究确认。治疗一般感染时, 可参考目标 $AUC_{0-24h}/MIC \geq 125$; 治疗重症感染时, 参考 $AUC_{0-24h}/MIC \geq 345$ (弱推荐, 极低质量证据)。

文献综述: 我国的《替考拉宁临床应用剂量专家共识》推荐, 治疗一般感染时替考拉宁的 $AUC_{0-24h}/MIC \geq 125$ 可达到较好疗效, 治疗重症感染时则需要 $AUC_{0-24h}/MIC \geq 345$ ^[58]。国外也有研究以替考拉宁的 $AUC_{0-24h}/MIC \geq 900$ 作为临床治疗目标。一项单中心回顾性研究($n=54$)显示, 当替考拉宁的 AUC_{0-24h}/MIC 为 500、700 和 900 时, 治疗成功概率分别为 50%、72% 和 87%; 与 $AUC_{0-24h}/MIC < 900$ 比较, $AUC_{0-24h}/MIC \geq 900$ 的抗菌效应明显更强^[30]。有研究根据 AUC 来优化替考拉宁的初始给药剂量, 结果发现, 对于 $MIC < 2$ mg/L 的 MRSA 感染患者, 要根除 90% 的 MRSA 必须使 AUC 达到 $750 \text{ mg} \cdot \text{h/L}$; 仅评估替考拉宁的 AUC 时, 需要达到 $700 \sim 800 \text{ mg} \cdot \text{h/L}$ 的临界值^[31-33]。关于替考拉宁的 AUC 治疗目标, 仍需要进一步研究确认。

2.4 替考拉宁 TDM 监测时机

推荐意见 12: 对于给予负荷剂量替考拉宁治疗的患者, 推荐在给药后第 3~4 日监测 C_{min} , 以评估负荷剂量治疗的血药浓度达标情况 (弱推荐, 极低质量证据)。

文献综述:TDM 血液样本通常是在体内血药浓度达到稳态后进行取样。替考拉宁与蛋白紧密结合,消除半衰期长达 100~170 h^[59]。药物在体内通常需 4~5 个半衰期达到稳态,替考拉宁需要较长时间达到稳态浓度,因此需要给予负荷剂量。不同研究人群中,替考拉宁负荷剂量的给药方案有差异,因此初次 TDM 的时间和达标率也有差异^[60]。早期研究表明,在大多数危重症患者中,每 12 h 给予 6 mg/kg、给药 3 次的方案可在第 3 日达到 $C_{\min} > 10$ mg/L,而每 12 h 给予 6 mg/kg、给药 4 次的强化负荷剂量方案可基于 AUC 预期在第 2 日达到目标^[61]。有回顾性研究表明,在大多数患者中,替考拉宁 12 mg/kg、每 12 h 给药 1 次、负荷 3 次,可在第 3 日达到重度感染的目标 $C_{\min} (> 15$ mg/L)^[9,62]。但也有研究发现,间隔 12 h 给予 3 剂负荷剂量替考拉宁治疗的患者,第 3 日 C_{\min} 的达标率仅为 17%,第 4 日为 38%^[54]。一项多中心观察性研究显示,46.3% 的医疗机构采取给药后第 4 日进行 TDM,部分机构采取给药后第 3 日进行 TDM^[37]。

推荐意见 13:若采用群体 PK/PD 模型与贝叶斯估算法辅助替考拉宁的个体化给药,首次 TDM 时机可提前至达到稳态浓度之前,可在首次给药后进行取样(弱推荐,专家意见)。

替考拉宁的半衰期较长,常规 TDM 在第 4 日进行,容易延迟剂量优化时机。群体 PK/PD 模型通过整合患者的临床数据(如年龄、体重、肾功能等)和药物浓度数据,能够预测个体患者的 PK 参数。贝叶斯估算法利用这些模型,结合患者的实际血药浓度数据,进一步优化个体化给药方案。通过 MIPD 方法,可以在未达到稳态浓度之前进行 TDM,提前调整剂量,减少达到目标浓度的时间,提高治疗效果并降低药物毒性风险,尤其是对于肾功能不全或危重患者。有研究建立了新生儿及儿童患者人群的 PPK 模型,并构建了剂量优化软件^[63]。目前,缺乏替考拉宁 MIPD 相关研究。

推荐意见 14:替考拉宁初始 TDM 调整剂量后,推荐在 48~72 h 后复查替考拉宁血药浓度(强推荐,专家意见)。

推荐意见 15:肾功能不全以及严重或复杂性 MRSA 感染(目标 $C_{\min} \geq 20$ mg/L)的患者,可能存在血药浓度过暴露的风险,推荐在初始 TDM 后 7 d 内复查替考拉宁血药浓度;如 TDM 结果提示血药浓度偏高,可结合病情缩短复查时间(弱推荐,专家意见)。

2.5 替考拉宁 TDM 的实施方法

(1) 采样要求。

推荐意见 16:样本类型为血浆或血清,血浆样本需用含乙二胺四乙酸(EDTA)抗凝剂或肝素抗凝剂的采血管,血清样本用不含抗凝剂的采血管,具体选择应根据自建方法而定,且需进行相应的方法验证,确保检测方法准确、稳定(强推荐,专家意见)。

文献综述:大多数文献建立了替考拉宁血浆浓度的测定方法,少数方法的样本类型为血清,极少数研究测定了脑脊液中替考拉宁的浓度^[64]。Deltombe 等^[42]研究了不同类型采血管对替考拉宁定量的影响,发现与加标的乙二胺四乙酸二钾(EDTA-K2)血浆样品相比,加标肝素锂血浆样本和加标血清样本中观察到的替考拉宁信号增加。该研究指出,上述方法同样适用于血清样本及肝素锂血浆样本,需在相应基质中构建标准曲线。

(2) 稳定性、样本保存及运输要求。

推荐意见 17:替考拉宁具有良好的短期及长期稳定性,冻融循环后的稳定性良好。采血后可在室温下于 24 h 内进行转运。替考拉宁可在以下标本中保存稳定。①贮备液,-80℃,3~6 个月。②血浆样本,室温,6~24 h;4℃,14 d^[42];-20℃/-80℃,6 个月;3 次冻融循环。③血清样本,4℃,48 h;-20℃,15~30 d;-80℃,3 个月,4 次冻融循环。④制备好的样本,4℃,24~72 h;-20℃,24~48 h(强推荐,专家意见)。

(3) 检测方法。

推荐意见 18:FPIA 法、HPLC 法及液相色谱-串联质谱法(LC-MS/MS)均可用于替考拉宁的浓度测定。综合灵敏度、特异性、准确可靠、效率以及可及性等因素,可用 HPLC 法进行替考拉宁血药浓度监测。可根据实际情况及其他监测需求,采用 LC-MS/MS 进行替考拉宁的浓度监测(强推荐,专家意见)。

文献综述:多种检测方法均可用于替考拉宁的浓度测定,早期的检测手段包括固相酶受体测定法(SPERA)、微生物测定法、FPIA 法^[65],FPIA 法曾被许多人认为是测定血清替考拉宁浓度的“金标准”;而后 HPLC 法这一快速、准确、可靠的检测方法成为比 FPIA 法更合适的替代方法^[66]。随着检测技术的发展,LC-MS/MS 法作为一种更加快速、准确可靠、灵敏度高、特异性高的分析方法,用于测定各种基质中的生物成分,近 10 年来越来越多地被用于替考拉宁的浓度测定^[67]。

FPIA 法操作简单、快速,但仅能用于测定替考拉宁的 C_t ^[68];测定过程中容易受到光散射、内源性荧光团以及复杂样品基质中交叉反应的影响,其结果的精确性较差,尤其是测定约 10 mg/L 的低浓度时^[69]。相较于 HPLC 法及 LC-MS/MS 法,FPIA 法的精确度和准确度更低,检测结果偏高^[67,69-71];有研究显示,其检测结果与 HPLC 法和 LC-MS/MS 法的检测结果中等相关^[42,68,70]。

HPLC 法是目前测定替考拉宁浓度的主要方法,可分离测定替考拉宁的 5 种主要成分(A2-1、A2-2、A2-3、A2-4、A2-5)和 1 种水解组分(A3-1)^[64,68,72],多用于测定 A2-2 成分作为最终定量^[66,73-74]。2017 年我国开展了一项替考拉宁浓度测定研究,设定了 1 个主要中心开发 HPLC 测定方法,1 个质量控制中心,以及招募了全国 26 个 TDM 中心参与替考拉宁 TDM 质量控制评估,结果显示,替考拉宁的外部质量控制表现出色,证明了采用标准化 HPLC 检测方法对于提高实验室间检测结果一致性的重要性,在此项目后,几乎所有参与中心均开始定期测定替考拉宁浓度^[73]。

LC-MS/MS 法具有高灵敏度、特异性和准确性,且分析时间短,分析效率高。目前共检索到国内外 LC-MS/MS 法用于替考拉宁浓度测定的文献 13 篇^[42,67,70-71,75-83],其中 10 篇文章均测定了替考拉宁的多个组分,采用浓度之和定量^[42,70-71,75-76,78-82];1 篇文章采用单组分 A2-2 作为定量^[83],2 篇文章采用 A2-2 和 A2-3 定量^[67,77]。LC-MS/MS 法测定替考拉宁浓度的平均分析时间约 5 min,分析效率相较于 HPLC 法显著提高。此外,该方法常用于同时测定多种药物的浓度,更适合多重感染及危重症患者的临床监测。综上,LC-MS/MS 法在替考拉宁 TDM 方面有一定的应用优势,但由于仪器成本较高,对操作人员的要求较高等因素,造成了一定的应用限制。

三种检测方法的优劣势比较见表 1。

表 1 三种检测方法的优劣势比较

检测方法	优势	劣势
FPIA	简单、方便、快捷	准确度差,容易受到交叉影响;仅能检测 Ct;国内尚无商用仪器
HPLC	仪器成本相对较低;灵敏度、准确度优于 FPIA 法	分析时间较长;灵敏度、特异性一般
LC-MS/MS	灵敏度、特异性、准确度最好	仪器成本高;对人员的操作要求较高

(4) 定量组分。

推荐意见 19: 替考拉宁各组分中, A2-2 占比最高, 为 40%~60%; 其次为 A2-4 和 A2-5, 占比约为 50%。应结合仪器的灵敏度、特异性、准确度、检测效率及应用成本等因素, 考虑具体采用哪种组分进行浓度定量。单组分(如 A2-2) 定量时, 可采用 HPLC 法检测; 多组分定量时, 建议采用 LC-MS/MS 法检测。采用不同的检测方法或不同的测定组分定量时, 结果之间的相关性可能不同, 解读需谨慎(强推荐, 专家意见)。

文献综述: 替考拉宁为混合物, 包括 5 种主要成分(A2-1、A2-2、A2-3、A2-4、A2-5)、1 种水解组分(A3-1)和 4 种次要成分(RS-1、RS-2、RS-3、RS-4), 其中 A2-2 与 A2-3、A2-4 与 A2-5 为异构体对, A2-2 占比最高(占 40%~60%)^[64,67,71,73,77], 其次为 A2-4 和 A2-5(约占 50%)^[70,74,78]。Fung 等^[67]的研究中认为 A2-2 和 A2-3 占替考拉宁 Ct 的 93%, 但该数据无相应文献支持。Tsai 等^[70]及 Begou 等^[76]的研究则表明, A2-2 和 A2-3 至多占替考拉宁 Ct 的 55%, 以 5 种主要成分及 1 种水解成分计算 Ct, 比单用 A2-2 定量的浓度高 50%, 替考拉宁的 A2-4 和 A2-5 组分约占 Ct 水平的 50%^[78]。此外, 替考拉宁的 A2-4 和 A2-5 组分具有较高的亲脂性, 多次给药后容易在体内蓄积^[84]。因此, 应监测替考拉宁的各组分, 获得更加准确的 Ct。然而, 也有少量研究表明, 定量 A2-1 至 A2-5 的 Ct 与仅定量 A2-2, 这两种定量方法测得的 C_{min} 无显著差异, 但文中并未给出具体数据支持, 有待进一步研究^[72,85]。综上, 监测单个组分不能准确地代表替考拉宁的 Ct, 建议对其 5 种主要成分进行定量分析。

然而, 有效分离并准确定量替考拉宁所有组分尚存在一定的挑战。HPLC 法因其精确度和灵敏度的限制, 在低浓度水平下无法较好地检测到 A2-4 和 A2-5, 且 A2-1 和 A2-3 常受到严重的干扰, 导致测定结果出现较大偏差, 且耗时较长^[72-73]。

表 2 肾功能不全患者的替考拉宁剂量方案参考

目标浓度/ (mg/L)	肾功能水平 (eGFR)/ [mL/(min·1.73 m ²)]	负荷剂量方案	维持剂量方案	参考文献
15~30	40~60	10 mg/kg, 每 12 h 给药 1 次, 第 1 日→10 mg/kg, 1 日 1 次, 第 2~3 日	3.3 mg/kg, 1 日 1 次	文献[7]
	<40	10 mg/kg, 每 12 h 给药 1 次, 第 1 日→6.7 mg/kg, 1 日 1 次, 第 2~3 日	5.0 mg/kg, 隔日 1 次	
	30~60	12 mg/kg, 每 12 h 给药 1 次, 第 1 日→10 mg/kg, 1 日 1 次, 第 2 日→6~6.7 mg/kg, 1 日 1 次, 第 3 日	3~3.3 mg/kg, 1 日 1 次	文献[88]
20~40	<30	12 mg/kg, 每 12 h 给药 1 次, 第 1 日→5 mg/kg, 1 日 1 次, 第 2~3 日	5.0 mg/kg, 隔日 1 次	文献[5]
	30~60	12 mg/kg, 每 12 h 给药 1 次, 第 1 日→12 mg/kg, 1 日 1 次, 第 2~3 日	5.0 mg/kg, 1 日 1 次	
	<30	12 mg/kg, 每 12 h 给药 1 次, 第 1 日→12 mg/kg, 1 日 1 次, 第 2 日→6.7 mg/kg, 1 日 1 次, 第 3 日	6.7 mg/kg, 隔日 1 次 (3~3.3 mg/kg, 1 日 1 次)	

文献综述: 基于现有报道, 肾功能不全患者仍应采用替考拉宁负荷剂量加维持剂量的方案。Pea 等^[61]的单中心回顾性病例分析表明, 在治疗初期, 替考拉宁的 C_{min} 仅受给药剂量影响, 而从第 4 日起, C_{min} 也受肾清除率的影响, 与肌酐清除率和年龄呈显著反比关系, 无论肾功能水平如何, 均应使用负荷剂量, 促使替考拉宁浓度快速达标, 维持剂量则应根据肾功能水平及 TDM 结果进行调整。Nakamura 等^[8]等研究发现, 无论肾

功能水平如何, 建议 48 h 内进行替考拉宁负荷剂量给药, 以快速达到 $C_{min} \geq 15$ mg/L 的目标水平。Ueda 等^[7]考察了两种替考拉宁负荷方案下目标浓度的达标情况, 结果显示, 肾功能不全患者的初始 $C_{min} \geq 15$ mg/L 是临床治疗成功的独立因素, C_{min} 在 15~30 mg/L 的浓度范围依然适用于肾功能不全患者, 增强负荷剂量方案可提高早期达标率。该研究团队的另一项回顾性研究表明, 替考拉宁的 $C_{min} \geq 20$ mg/L 可能会改善早期

LC-MS/MS 法虽能较好地分离各组分并进行准确定量, 但由于仪器成本较高等因素, 也无法实现广泛的临床应用。综上, 测定替考拉宁各主要成分的 Ct 能更加准确地进行定量, 可选择灵敏度、特异性和准确度都更高的 LC-MS/MS 法; HPLC 法可能无法有效地分离各组分并进行准确定量, 可用主要成分 A2-2 进行定量, 更准确且快速、便捷, 是一种替代选择。然而, 有研究显示, 与仅用 A2-2 进行浓度定量相比, 用 A2-2 至 A2-5 的总和进行浓度定量时, FPIA 法与 HPLC 法之间的相关性更好^[84]。临床监测时应注意, 采用不同的定量方法或不同的测定组分定量时, 结果之间的相关性可能不同, 浓度解读时需更加谨慎。

(5) 报告解读。

推荐意见 20: 推荐药师进行替考拉宁 TDM 结果解读, 报告解读流程应包含患者信息重整、监测结果分析、提出推荐意见、出具解读报告(强推荐, 专家意见)。

文献综述: TDM 的报告解读是 TDM 工作中至关重要的一步, 为临床提供干预建议, 确保实现临床个体化合理用药。药师主导的替考拉宁治疗和药学监护可提高患者达到目标治疗浓度的可能性, 提供后续剂量调整的推荐意见, 可以改善非重症患者的临床治疗结局^[86]。替考拉宁 TDM 报告解读流程可参考中国药理学学会治疗药物监测研究专业委员会等制定的《治疗药物监测结果解读专家共识》^[87]。在患者信息重整方面, 因替考拉宁的蛋白结合率高、分布容积小、半衰期很长, 血清白蛋白水平和肾功能变化可能引起替考拉宁血药浓度的显著变化, 因此需重点关注相应生化指标。监测结果分析中, 药师还应知晓采用何种检测方法及其具体监测的成分, 结合患者的感染情况和治疗目标进行综合考虑, 给出推荐意见并出具报告。

2.6 替考拉宁特殊人群个体化给药方案及 TDM 建议

(1) 肾功能不全患者的个体化给药方案。

推荐意见 21: 对于肾功能降低的患者, 建议根据实际体重和 eGFR 进行剂量调整^[7]; 建议在最初 3 d 使用负荷剂量, 使 C_{min} 快速达标, 以提高临床治疗成功率; 维持剂量应通过减少每次给药量或增加给药间隔进行调整, 建议根据 TDM 和 PK 优化维持剂量(弱推荐, 极低质量证据)。肾功能不全患者的替考拉宁剂量方案参考见表 2。

功能水平如何, 建议 48 h 内进行替考拉宁负荷剂量给药, 以快速达到 $C_{min} \geq 15$ mg/L 的目标水平。Ueda 等^[7]考察了两种替考拉宁负荷方案下目标浓度的达标情况, 结果显示, 肾功能不全患者的初始 $C_{min} \geq 15$ mg/L 是临床治疗成功的独立因素, C_{min} 在 15~30 mg/L 的浓度范围依然适用于肾功能不全患者, 增强负荷剂量方案可提高早期达标率。该研究团队的另一项回顾性研究表明, 替考拉宁的 $C_{min} \geq 20$ mg/L 可能会改善早期

临床缓解,12 mg/kg、每12 h给药1次,3~5剂的增强给药方案的目标治疗浓度(C_{\min} 为20~40 mg/L)达标率显著提高^[5]。

目前,多数研究关注负荷剂量方案,浓度达标情况多以负荷剂量结束后的 C_{\min} 作为终点指标,对维持剂量的推荐尚未统一。现有研究建议,维持剂量根据肾功能水平及TDM结果进行调整^[8,61,89]。

针对肾功能不全患者的剂量方案,石璐等^[89-90]进行了前瞻性单中心病例分析,对于肌酐清除率 ≤ 50 mL/($\text{min}\cdot 1.73\text{ m}^2$)的重症患者,给予替考拉宁8~10 mg/kg、每12 h给药1次、3剂的负荷方案可使 C_{\min} 快速达到目标浓度范围(10~30 mg/L),初始维持剂量方案为6~8 mg/kg、1日1次或隔日1次,根据TDM结果及临床疗效调整维持剂量,患者的 C_{\min} 达标率较高。该研究采用HPLC法测定血清替考拉宁浓度,而前文提到Ueda等^[5-7]的研究则采用FPIA法测定浓度,两种检测方法测定的浓度值可能存在一定差异。

替考拉宁的药品说明书指出,对于肾功能不全患者,推荐减少单次给药剂量或延长给药间隔,但未提及上述两种方法是否可能导致替考拉宁0~24 h暴露量的差异。Chen等^[91]对危重患者进行PPK研究发现,对于肾功能不全患者,延长给药间隔比减少单次给药剂量更利于 $\text{AUC}_{0-24\text{h}}/\text{MIC}$ 达到目标;虽然两种调整方案下替考拉宁的 C_{\min} 无显著差异,但 $\text{AUC}_{0-24\text{h}}/\text{MIC}$ 可能是比 C_{\min} 更敏感的PK/PD指标。

(2)CRRT患者的个体化给药方案。

推荐意见 22:①替考拉宁负荷剂量推荐。10 mg/kg,每12 h给药1次,第1日→10 mg/kg,1日1次,第2—3日,可达到15~30 mg/L的目标 C_{\min} ^[7]。低流速连续性静脉-静脉血液透析滤过(CVVHDF)患者[流量 < 20 mg/($\text{kg}\cdot\text{h}$)],负荷剂量为12 mg/kg,每12 h给药1次,第1日→10 mg/kg,1日1次,第2—3日,可达到20~40 mg/L的目标 C_{\min} ^[18]。②替考拉宁维持剂量推荐。暂无统一的维持剂量方案,现有研究报道中,维持剂量在3.3~8.6 mg/kg,可能使患者的 $C_{\min}> 15$ mg/L。建议在维持剂量期间进行TDM,以保证达到有效浓度(弱推荐,极低质量证据)。

文献综述:CRRT患者的给药方案需考虑滤膜对药物的吸附情况,即过滤膜清除药物的效率情况。替考拉宁与血清白蛋白高度结合,在血液透析或滤过时,滤膜的类型及患者白蛋白水平对替考拉宁消除的影响较为复杂。Shiraishi等^[14]的体外实验研究了滤膜材料和血浆白蛋白存在情况对替考拉宁浓度的影响,发现相较于聚丙烯腈(PAN),替考拉宁主要吸附于聚砜(PS)和PMMA膜,而白蛋白的存在会影响滤膜的扩散和超滤,使PS膜和PMMA膜对替考拉宁的消除出现小幅度的下降。石璐等^[90]研究发现,12.28%~26.31%的替考拉宁可通过CRRT(PMMA膜)被清除。因此,对于血液透析或滤过的患者,尤其合并低蛋白血症,可能需要更高的替考拉宁给药剂量。

负荷剂量方案主要源于几项日本的单中心回顾性病例分析研究,给予患者替考拉宁10 mg/kg,每12 h给药1次,第1日→10 mg/kg,1日1次,第2—3日的高负荷剂量方案,首次给药后72 h(即治疗第4日)的初始 C_{\min} 可以达到15~30 mg/L,治疗成功率更高,对于难治性MRSA感染,则需要强化负荷剂量,以达到20~40 mg/L的 C_{\min} 水平^[5,7,18]。国内石璐等^[89-90]

进行的单中心前瞻性研究发现,替考拉宁8~10 mg/kg、每12 h给药1次、3剂可使 $> 70\%$ 的患者第3剂前血清 C_{\min} 达到10~30 mg/L;该研究中患者负荷剂量略低于前文日本的回顾性研究中的方案,且患者采用连续性静脉-静脉血液滤过(CVVH)模式,血流速度和超滤液体积与日本的研究存在差异,或许能对国内CVVH患者的负荷剂量方案提供一些参考,但仍需更多的研究进一步确定。

关于替考拉宁维持剂量方案,现有研究中采用的方案各不相同,剂量范围为3.3~8.6 mg/kg,各研究对维持剂量的评估有限,尚无统一结论。Pea等^[92]针对接受CRRT的无尿患者的研究中,替考拉宁维持剂量为8.6 mg/($\text{kg}\cdot\text{d}$),重复给药后 C_{\min} 约为15 mg/L。Bellmann等^[16]报告,在替考拉宁1 200 mg负荷剂量后,CRRT患者需要600~1 800 mg/d[平均(1 200 \pm 424)mg/d]的维持剂量方达到 C_{\min} 为15~25 mg/L,但这可能与利尿剂使用导致尿量增加相关。Lim等^[93]研究发现,CRRT患者达到替考拉宁 $C_{\min}\geq 20$ mg/L的中位维持剂量为465 mg/d(约为6.7 mg/kg)。Yagasaki等^[94]报告,3例CRRT患者使用替考拉宁6.7 mg/kg、1日1次的维持剂量,其中2例患者的 C_{\min} 约为40 mg/L,超过了目标范围。Yamamoto等^[95]报告,在15 mL/($\text{kg}\cdot\text{h}$)流速下,CVVHDF患者每日使用替考拉宁3.6 mg/kg的维持剂量,预测 C_{\min} 为24.3 mg/L。Ueda等^[18]在CRRT流量 < 20 mL/($\text{kg}\cdot\text{h}$)的患者中采用替考拉宁3.3 mg/kg、1日1次的维持剂量方案,观察到 C_{\min} 在维持剂量给药期间出现了下降,提示维持剂量可能不足,建议即使在CRRT患者中也可能需要增加维持剂量。石璐等^[89-90]的单中心前瞻性研究中,给予CRRT患者替考拉宁6~8 mg/kg、1日1次的负荷剂量,90%的患者在第6~8剂前 C_{\min} 能达到10~30 mg/L。

(3)接受ECMO治疗患者的个体化给药方案。

推荐意见 23:有限的研究数据显示,应给予接受ECMO治疗的患者替考拉宁负荷剂量,以实现初始 C_{\min} 的快速达标;相关PK研究显示,对于接受ECMO治疗的患者,需要给予强化的负荷剂量才能在ECMO期间实现快速和适当的替考拉宁暴露。接受静脉-动脉体外膜肺氧合(VA-ECMO)治疗的患者,可选择初始72 h内给予12 mg/kg、4剂的方案,以达到 $C_{\min}> 15$ mg/L的目标浓度。接受ECMO治疗的患者生理病理复杂多变,建议ECMO期间进行TDM监测并进行剂量调整(弱推荐,极低质量证据)。

文献综述:接受ECMO治疗的患者,血流动力学不稳定,且由于存在多种侵入性设备或导管,导致感染风险大大增加。ECMO期间,药物的PK特征会随循环体积的增加而发生一些显著的变化,通过ECMO各组件时也会受到各种影响,如吸附或灭活等,加之接受ECMO治疗的患者存在较为复杂的生理病理状态,因此,确定其PK特征并优化剂量方案十分必要,但目前在该类患者中研究较少。Wi等^[96]进行了前瞻性VA-ECMO的心源性休克患者人群PK研究,通过建立PPK模型,随后进行蒙特卡洛模拟外推不同剂量方案下72 h后替考拉宁的达标概率,结果显示,对于接受ECMO治疗的患者,需要给予高于标准剂量的剂量才能在ECMO期间实现快速和适当的替考拉宁暴露。Chen等^[97]在11例VA-ECMO患者中进行了单中心前瞻性队列研究,替考拉宁负荷剂量方案为

12 mg/kg, 每 12 h 给药 1 次, 第 1 日, 12 mg/kg, 1 日 1 次, 第 2—3 日, 并用 HPLC 法于第 5 剂给药前测定浓度, 所有患者的 $C_{\min} > 10$ mg/L, 90.9% 的患者 $C_{\min} > 15$ mg/L, 提示对该类患者给予 12 mg/kg, 4 剂的负荷方案可达到目标浓度, 但该研究尚未评估临床有效性, 且样本量较小, 后续还有待进一步研究。

(4) 低蛋白血症患者的个体化给药方案。

推荐意见 24: ①替考拉宁的蛋白结合率高且变异性高, 血清白蛋白水平是替考拉宁浓度变异的重要决定因素。低蛋白血症患者具有更高的替考拉宁 C_f , 药物的表现分布容积 (V_d) 和清除率 (CL) 增加, 导致替考拉宁 C_t 降低。低蛋白血症的改善可以减少替考拉宁 PK/PD 参数的变化, 提高白蛋白水平可以显著提高替考拉宁初始 C_{\min} 及疗效。②低蛋白血症患者的替考拉宁 C_t 降低, 主要是结合药物浓度降低, 但与药物疗效和安全性相关的 C_f 未降低。因此, 对于低蛋白血症患者, 无需调整替考拉宁负荷剂量方案 (弱推荐, 极低质量证据)。

文献综述: 替考拉宁的一个重要特征是具有较高的蛋白结合率, 白蛋白水平的改变, 可能对 C_t 和 C_f 产生不同的影响, 导致 PK 变异性增加。危重症患者常见肾功能水平异常, 容易出现低蛋白血症, 替考拉宁的蛋白结合率变异性非常高, 尤其是对未结合部分的影响, 而发挥抗菌活性的主要是游离部分的药物, 因此, C_f 监测可能更有助于预测临床结果。Yano 等^[43] 发现, 血清白蛋白水平是替考拉宁 C_f 变异的主要影响因素, 血清白蛋白水平降低的同时, 替考拉宁未结合部分显著增加, 该研究提供了由 C_t 预测 C_f 的简单模型。Roberts 等^[21] 的研究中也观察到, 在低蛋白血症患者中, 替考拉宁的蛋白结合率具有较高的变异性, 且在白蛋白浓度较低的患者中观察到较高的游离分数; 然而, 该研究中使用 Yano 等^[43] 的预测模型得到的 C_f 与实际测定的浓度存在高度可变的差异。目前, 替考拉宁的 C_f 尚未有经验证的目标靶浓度范围, 实施 TDM 尚存在一定的阻碍。Brink 等^[40] 研究发现, 替考拉宁 C_t 对 C_f 的影响较小, 而白蛋白浓度却显著影响替考拉宁的 C_f , 提示在合并低蛋白血症的非危重症患者中监测 C_f 的必要性。

然而, 多项研究指出, 低白蛋白水平显著降低替考拉宁总 C_{\min} 。Byrne 等^[54] 的单中心前瞻性研究结果显示, 在 48 和 72 h 测定的替考拉宁 C_t 与 C_f 中度相关, 替考拉宁蛋白结合率的患者间变异较大, 血清白蛋白水平是替考拉宁浓度变异的重要决定因素, 在血清白蛋白水平低的患者中观察到较高的替考拉宁游离分数, 与之前的研究报道一致。该团队后续又发表了恶性血液肿瘤患者替考拉宁 C_t 和 C_f 的 PPK 及给药模拟研究, 提到尚未有经验证的替考拉宁游离谷浓度范围, 该研究结合替考拉宁的蛋白结合率, 给定的目标游离谷浓度为 ≥ 1.5 mg/L; 该研究还发现, 随着游离型药物在体内分布和从体内被清除, 低白蛋白浓度导致游离分数增加的主要影响是减少循环中与蛋白结合的药物从而导致 C_t 降低, 并非 C_f , 这也提示可以根据不同血清白蛋白浓度, 结合 C_t 水平估算替考拉宁的 C_f ^[98]。

Yoshida 等^[19] 的回顾性病例分析发现, 血清白蛋白 ≤ 22 g/L ($OR = 3.003, 95\%CI = 1.072 \sim 8.408$) 是初期替考拉宁血浆 C_{\min} 降低的重要危险因素之一。Udea 等^[5, 18] 的研究也发现, 低蛋白血症 (血清白蛋白 < 25 g/L) 是替考拉宁 C_{\min} 达标的独立预测因子, 低蛋白血症 ($OR = 0.04, 95\%CI = 0.01 \sim 0.44$) 降低

了初始 $C_{\min} \geq 20$ mg/L 的达标可能性。替考拉宁 $C_{\min} > 60$ mg/L 时, 肾毒性发生率高。Nakamura 等^[8] 研究中的多因素分析结果显示, 血清白蛋白 ≤ 18.4 g/L 是肾毒性的危险因素, 提示临床若患者发生低蛋白血症, 需结合预期 C_{\min} 和肾毒性风险的因素, 综合考虑替考拉宁高剂量负荷方案的实施。石璐等^[89-90] 研究发现, 血清白蛋白水平显著影响替考拉宁的血清 C_{\min} , 白蛋白 < 30 g/L 组患者的 C_{\min} 显著低于白蛋白 ≥ 30 g/L 组, 低蛋白血症的改善可以减少替考拉宁 PK/PD 参数的变化, 提高白蛋白水平可以显著提高替考拉宁的初始 C_{\min} , 从而显著提高临床疗效。

(5) 儿童患者的个体化给药方案。

推荐意见 25: 推荐替考拉宁剂量方案, ①2 月龄以下婴儿, 负荷剂量为 16 mg/kg, 第 1 日, 维持剂量为 8 mg/kg, 1 日 1 次; ②2 月龄至 12 岁儿童, 负荷剂量为 10 mg/kg, 每 12 h 给药 1 次, 3 剂, 维持剂量为 6~10 mg/kg, 1 日 1 次。以上剂量方案一般能使患者达到目标 $C_{\min} (\geq 10$ mg/L) (弱推荐, 极低质量证据)。儿童患者因特殊的生理状态, 如肾清除率高, 且 PK 具有高度变异性, 在治疗期间实施 TDM 是保证 C_{\min} 达标和疗效的有效手段。

文献综述: 我国与欧洲的替考拉宁药品说明书中儿童剂量方案在总体上一致, 两者都建议根据患者的具体情况 (如体重、感染类型和严重程度) 进行剂量调整, 并强调了在治疗过程中需要进行 TDM。《替考拉宁临床应用剂量专家共识》中推荐的剂量方案与药品说明书一致, 并指出给药疗程应视具体感染而定^[58]。

目前, 关于替考拉宁在儿童中使用的证据仍然不足, 主要是由于研究的异质性, 包括治疗方案、目标 C_{\min} 、测定方法及采样时间等。Choi 等^[56] 的系统综述回顾了 14 项研究, 共 1 380 例儿童患者的 TDM 数据, 替考拉宁的剂量方案和 TDM 方法存在较大差异, 大多数研究采用了 6~10 mg/kg, 每 12 h 给药 1 次、3 剂的负荷剂量和 1 日 1 次的维持剂量方案, 目标 C_{\min} 多为 ≥ 10 mg/L, 其中 3 项研究报告了临床疗效, 平均治疗成功率为 82.2%。该系统综述指出, 通过目前推荐的替考拉宁给药方案可达到具有良好临床疗效的目标 C_{\min} 水平, 但未列出具体达标率。然而, 刘月等^[99] 的综述却指出, 目前推荐的替考拉宁剂量方案并不能使大多数患儿达到目标 $C_{\min} (\geq 10$ mg/L)。该综述总结了既往 7 项儿童的替考拉宁 PK 研究, 给药方案以 10 mg/kg 为主, 探究了目标 $C_{\min} \geq 10$ mg/L 的达标率, 其中 4 项研究的达标率 $> 50\%$, 而另外 3 项则 $< 50\%$; 其中 1 项研究的达标率仅 11%, 这可能与该研究纳入的危重症儿童经常接受扩容治疗、利尿剂和多次药物输注, 且白蛋白浓度变异较大有关^[100]。

尽管以上综述提出了不太一致的结论, 但纳入的研究基本一致, 对于目前的替考拉宁剂量推荐方案, 目标 $C_{\min} \geq 10$ mg/L 的达标率尚可, 而目标 C_{\min} 设定在 15 或 20 mg/L 时的达标率较低, 但由于研究的异质性, 后续还需要前瞻性或设计良好的对照试验进一步确定最佳剂量方案。此外, 有研究提出, 对于心内膜炎、骨关节感染和骨髓炎等复杂或深部感染, 替考拉宁的目标 C_{\min} 可设定在 ≥ 20 mg/L, 可能需要更高的剂量以达到有效浓度^[101-104]。

需要指出的是, 替考拉宁的儿童 PK 具有高度变异性,

AUC 分布范围比成人更广,建议进行常规 TDM,以优化剂量和药物暴露^[24, 105-106]。此外,在新生儿及儿童患者中进行的 PK 模型研究逐渐增多,基于 PPK 模型并结合 TDM,实施 MIPD,为新生儿和儿童的个体化给药提供了技术思路和实践方法。Ramos-Martín 等^[63]构建了替考拉宁剂量优化软件(多模型贝叶斯自适应给药控制器“cartridge”),可实现个体化给药剂量计算,可以用最精确的方式在治疗中的任何时间实现期望的目标浓度暴露,但目前仍缺乏前瞻性研究,暂时无法评估该方法是否适用于临床环境。

3 结语

本共识基于现有循证医学证据和临床经验,对替考拉宁血药浓度监测的实施提出建议。基于循证为主的现有文献多为低质量或极低质量级别证据,证据质量有待提高,部分研究包括监测时机、特殊人群给药方案不一致等,对证据分析及专家推荐意见可能有一定影响。未来仍需开展更多随机对照试验,为临床提供高质量证据。随着证据的不断积累,共识编写专家组将适时对本共识予以更新和补充,以提升共识的适用性。

4 利益冲突声明

参加共识制定的所有成员均声明不存在利益冲突。

编写专家组

顾问

张相林(中日友好医院)、王卓(海军军医大学第一附属医院/上海长海医院)

执笔人

李亦蕾(南方医科大学南方医院)、李朋梅(中日友好医院)、郑萍(南方医科大学南方医院)、李金州(南方医科大学南方医院)、张倩(中日友好医院)、陈文倩(中日友好医院)

专家组(按姓氏汉语拼音首字母排序)

白向荣(首都医科大学宣武医院)、毕重文(天津医科大学总医院)、蔡本志(哈尔滨医科大学附属第二医院)、蔡鸿福(福建医科大学附属协和医院)、蔡骅琳(中南大学湘雅二医院)、蔡爽(中国医科大学附属第一医院)、陈孟莉(解放军总医院)、陈攀(中山大学附属第一医院)、陈琦(贵州省人民医院)、陈万一(重庆大学附属肿瘤医院)、董亚琳(西安交通大学第一附属医院)、贡雪芄(华中科技大学同济医学院附属同济医院)、郭瑞臣(山东大学齐鲁医院)、郭玉金(济宁市第一人民医院)、韩勇(华中科技大学同济医学院附属协和医院)、胡锦芳(南昌大学第一附属医院)、黄晨蓉(苏州大学附属第一医院)、黄萍(浙江省人民医院)、黄振光(广西医科大学第一附属医院)、贾乐川(宁夏医科大学总医院)、焦正(上海交通大学医学院附属胸科医院)、金朝辉(四川大学华西医院)、金鹏飞(北京医院)、李珂佳(昆明医科大学第二附属医院)、李莎(内蒙古医科大学附属医院)、李雪征(延边大学附属医院)、刘红霞(上海市儿童医院)、潘杰(苏州大学附属第二医院)、沈爱宗(中国科学技术大学附属第一医院/安徽省立医院)、王学彬(上海市儿童医院)、王亚峰(青海省人民医院)、吴琼诗(海南省人民医院)、武新安(兰州大学第一医院)、颜苗(中南大学湘雅二医院)、杨勇(四川省人民医院)、于鲁海(新疆

维吾尔自治区人民医院)、张宁(复旦大学附属金山医院)、张瑞琴(山西医科大学第二医院)、张志清(河北医科大学第二医院)、赵博欣(南方医科大学南方医院)、赵冠人(中国人民解放军总医院)、周玉冰(郑州大学第一附属医院)

参考文献

- [1] VELDMAN R G, VAN DER PIJL J W, CLAAS F H. Teicoplanin-induced thrombocytopenia[J]. *Nephron*, 1996, 73(4): 721-722.
- [2] In Teicoplanin Nephrotoxicity: The First Decade[J]. The Medicine Group (Education) Ltd, 1997: 137-144.
- [3] 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.
- [4] DAVEY P G, WILLIAMS A H. Teicoplanin monotherapy of serious infections caused by gram-positive bacteria: a re-evaluation of patients with endocarditis or *Staphylococcus aureus* bacteraemia from a European open trial [J]. *J Antimicrob Chemother*, 1991, 27 Suppl B: 43-50.
- [5] 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.
- [6] UEDA T, TAKESUE Y, NAKAJIMA K, et al. High-dose regimen to achieve novel target trough concentration in teicoplanin [J]. *J Infect Chemother*, 2014, 20(1): 43-47.
- [7] 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.
- [8] NAKAMURA A, TAKASU O, SAKAI Y, et al. Development of a teicoplanin loading regimen that rapidly achieves target serum concentrations in critically ill patients with severe infections[J]. *J Infect Chemother*, 2015, 21(6): 449-455.
- [9] LI H, GAO L, ZHOU L J, et al. Optimal teicoplanin loading regimen to rapidly achieve target trough plasma concentration in critically ill patients[J]. *Basic Clin Pharmacol Toxicol*, 2020, 126(3): 277-288.
- [10] OGAMI C, TSUJI Y, MURAKI Y, et al. Population pharmacokinetics and pharmacodynamics of teicoplanin and C-reactive protein in hospitalized patients with Gram-Positive infections [J]. *Clin Pharmacol Drug Dev*, 2020, 9(2): 175-188.
- [11] SOY D, LÓPEZ E, RIBAS J. Teicoplanin population pharmacokinetic analysis in hospitalized patients [J]. *Ther Drug Monit*, 2006, 28(6): 737-743.
- [12] CAZAUBON Y, VENISSE N, MIMOZ O, et al. Population pharmacokinetics of teicoplanin administered by subcutaneous or intravenous route and simulation of optimal loading dose regimen [J]. *J Antimicrob Chemother*, 2017, 72(10): 2804-2812.
- [13] THALHAMMER F, ROSENKRANZ A R, BURGMANN H, et al. Single-dose pharmacokinetics of teicoplanin during hemodialysis therapy using high-flux polysulfone membranes [J]. *Wien Klin Wochenschr*, 1997, 109(10): 362-365.

- [14] SHIRAIISHI Y, OKAJIMA M, SAI Y, et al. Elimination of teicoplanin by adsorption to the filter membrane during haemodiafiltration: screening experiments for linezolid, teicoplanin and vancomycin followed by *in vitro* haemodiafiltration models for teicoplanin[J]. *Anaesth Intensive Care*, 2012, 40(3): 442-449.
- [15] CHEN J J, LI S H, WANG Q F, et al. Optimizing antimicrobial dosing for critically ill patients with MRSA infections: a new paradigm for improving efficacy during continuous renal replacement therapy[J]. *Pharmaceutics*, 2022, 14(4): 842.
- [16] BELLMANN R, FALKENSAMMER G, SEGER C, et al. Teicoplanin pharmacokinetics in critically ill patients on continuous venovenous hemofiltration[J]. *Int J Clin Pharmacol Ther*, 2010, 48(4): 243-249.
- [17] WOLTER K, CLAUS M, FRITSCHKA E. Pharmacokinetics and dosage recommendations of teicoplanin in patients treated by continuous veno-venous haemodialysis (CVVHD)[J]. *Eur J Clin Pharmacol*, 1994, 46(2): 179-180.
- [18] UEDA T, TAKESUE Y, NAKAJIMA K, et al. Enhanced loading dose of teicoplanin for three days is required to achieve a target trough concentration of 20 µg/mL in patients receiving continuous venovenous haemodiafiltration with a low flow rate[J]. *J Infect Chemother*, 2022, 28(2): 232-237.
- [19] YOSHIDA T, YOSHIDA S, OKADA H, et al. Risk factors for decreased teicoplanin trough concentrations during initial dosing in critically ill patients[J]. *Pharmazie*, 2019, 74(2): 120-124.
- [20] BARBOT A, VENISSE N, RAYEH F, et al. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of sequential intravenous and subcutaneous teicoplanin in critically ill patients without vasopressors [J]. *Intensive Care Med*, 2003, 29(9): 1528-1534.
- [21] ROBERTS J A, STOVE V, DE WAELE J J, et al. Variability in protein binding of teicoplanin and achievement of therapeutic drug monitoring targets in critically ill patients: lessons from the DALI Study[J]. *Int J Antimicrob Agents*, 2014, 43(5): 423-430.
- [22] 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.
- [23] ZHANG Y, HU H B, ZHANG Q, et al. Effects of *ex vivo* extracorporeal membrane oxygenation circuits on sequestration of antimicrobial agents [J]. *Front Med (Lausanne)*, 2021, 8: 748769.
- [24] RAMOS-MARTÍN V, PAULUS S, SENER S, et al. Population pharmacokinetics of teicoplanin in children[J]. *Antimicrob Agents Chemother*, 2014, 58(11): 6920-6927.
- [25] DUFORT G, VENTURA C, OLIVÉ T, et al. Teicoplanin pharmacokinetics in pediatric patients[J]. *Pediatr Infect Dis J*, 1996, 15(6): 494-498.
- [26] CASTRO-BALADO A, VARELA-REY I, MEJUTO B, et al. Updated antimicrobial dosing recommendations for obese patients [J]. *Antimicrob Agents Chemother*, 2024, 68(5): e0171923.
- [27] 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.
- [28] WATANABE E, MATSUMOTO K, IKAWA K, et al. Pharmacokinetic/pharmacodynamic evaluation of teicoplanin against *Staphylococcus aureus* in a murine thigh infection model [J]. *J Glob Antimicrob Resist*, 2021, 24: 83-87.
- [29] RAMOS-MARTÍN V, JOHNSON A, MCENTEE L, et al. Pharmacodynamics of teicoplanin against MRSA [J]. *J Antimicrob Chemother*, 2017, 72(12): 3382-3389.
- [30] MATSUMOTO K, WATANABE E, KANAZAWA N, et al. Pharmacokinetic/pharmacodynamic analysis of teicoplanin in patients with MRSA infections[J]. *Clin Pharmacol*, 2016, 8: 15-18.
- [31] BYRNE C J, ROBERTS J A, 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.
- [32] KANAZAWA N, MATSUMOTO K, IKAWA K, et al. An initial dosing method for teicoplanin based on the area under the serum concentration time curve required for MRSA eradication [J]. *J Infect Chemother*, 2011, 17(2): 297-300.
- [33] HAGIHARA M, UMEMURA T, KIMURA M, et al. Exploration of optimal teicoplanin dosage based on pharmacokinetic parameters for the treatment of intensive care unit patients infected with methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*[J]. *J Infect Chemother*, 2012, 18(1): 10-16.
- [34] GEMMELL C G, EDWARDS D I, FRAISE A P, et al. Guidelines for the prophylaxis and treatment of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) infections in the UK [J]. *J Antimicrob Chemother*, 2006, 57(4): 589-608.
- [35] TOBIN C M, LOVERING A M, SWEENEY E, et al. Analyses of teicoplanin concentrations from 1994 to 2006 from a UK assay service[J]. *J Antimicrob Chemother*, 2010, 65(10): 2155-2157.
- [36] NIWA T, TABATA K, KIMURA J, et al. Development of new software (Ver. 2.0) based on the Bayesian estimation utilized in the therapeutic drug monitoring of teicoplanin, a glycopeptide antibiotic[J]. *Jpn J Antibiot*, 2006, 59(3): 165-176.
- [37] MIYAZAKI T, YANAGIHARA K, KAKEYA H, et al. Daily practice and prognostic factors for pneumonia caused by methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* in Japan: a multicenter prospective observational cohort study[J]. *J Infect Chemother*, 2020, 26(2): 242-251.
- [38] HARDING I, MACGOWAN A P, WHITE L O, et al. Teicoplanin therapy for *Staphylococcus aureus* septicaemia; relationship between pre-dose serum concentrations and outcome [J]. *J Antimicrob Chemother*, 2000, 45(6): 835-841.
- [39] 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.
- [40] BRINK A J, RICHARDS G A, LAUTENBACH E E G, et al. Albumin concentration significantly impacts on free teicoplanin plasma concentrations in non-critically ill patients with chronic bone sepsis[J]. *Int J Antimicrob Agents*, 2015, 45(6): 647-651.
- [41] SUGIYAMA K, HIRAI K, SUYAMA Y, et al. Association of the predicted free blood concentration of teicoplanin with the development of renal dysfunction[J]. *Eur J Clin Pharmacol*, 2024, 80(4): 597-602.

- [42] DELTOMBE O, MERTENS T, ELOOT S, et al. Development and validation of an ultra-high performance liquid chromatography-high resolution mass spectrometry method for the quantification of total and free teicoplanin in human plasma[J]. *Clin Biochem*, 2019, 65: 29-37.
- [43] YANO R, NAKAMURA T, TSUKAMOTO H, et al. Variability in teicoplanin protein binding and its prediction using serum albumin concentrations[J]. *Ther Drug Monit*, 2007, 29(4): 399-403.
- [44] 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.
- [45] PEA F, VIALE P, CANDONI A, et al. Teicoplanin in patients with acute leukaemia and febrile neutropenia: a special population benefiting from higher dosages[J]. *Clin Pharmacokinet*, 2004, 43(6): 405-415.
- [46] SCHAISON G, GRANINGER W, BOUZA E. Teicoplanin in the treatment of serious infection[J]. *J Chemother*, 2000, 12 Suppl 5: 26-33.
- [47] GORDTS B, FIRRE E, JORDENS P, et al. National guidelines for the judicious use of glycopeptides in Belgium[J]. *Clin Microbiol Infect*, 2000, 6(11): 585-592.
- [48] SCHMIT J L. Efficacy of teicoplanin for enterococcal infections: 63 cases and review[J]. *Clin Infect Dis*, 1992, 15(2): 302-306.
- [49] GOULD F K, DENNING D W, ELLIOTT T S J, et al. Guidelines for the diagnosis and antibiotic treatment of endocarditis in adults: a report of the Working Party of the British Society for Antimicrobial Chemotherapy[J]. *J Antimicrob Chemother*, 2012, 67(2): 269-289.
- [50] GREENBERG R N. Treatment of bone, joint, and vascular-access-associated gram-positive bacterial infections with teicoplanin [J]. *Antimicrob Agents Chemother*, 1990, 34(12): 2392-2397.
- [51] BOUMIS E, GESU G, MENICHETTI F, et al. Consensus document on controversial issues in the diagnosis and treatment of bloodstream infections and endocarditis[J]. *Int J Infect Dis*, 2010, 14 Suppl 4: S23-S38.
- [52] LEFROCK J, RISTUCCIA A. Teicoplanin in the treatment of bone and joint infections: an open study[J]. *J Infect Chemother*, 1999, 5(1): 32-39.
- [53] MATTHEWS P C, TAYLOR A, BYREN I, et al. Teicoplanin levels in bone and joint infections: are standard doses subtherapeutic? [J]. *J Infect*, 2007, 55(5): 408-413.
- [54] BYRNE C J, ROBERTS J A, MCWHINNEY B, et al. Variability in trough total and unbound teicoplanin concentrations and achievement of therapeutic drug monitoring targets in adult patients with hematological malignancy[J]. *Antimicrob Agents Chemother*, 2017, 61(6): e02466-16.
- [55] WILSON A P, GRÜNEBERG R N, NEU H. A critical review of the dosage of teicoplanin in Europe and the USA [J]. *Int J Antimicrob Agents*, 1994, 4 Suppl 1: 1-30.
- [56] CHOI J S, YOON S H, PARK H J, et al. Optimal use and need for therapeutic drug monitoring of teicoplanin in children: a systematic review[J]. *J Korean Med Sci*, 2023, 38(7): e62.
- [57] HANAI Y, ODA K, UEDA T, et al. Optimal teicoplanin trough concentration with therapeutic drug monitoring in children: a systematic review and meta-analysis[J]. *Ther Drug Monit*, 2024, 46(6): 699-709.
- [58] 替考拉宁临床应用剂量专家共识组. 替考拉宁临床应用剂量专家共识[J]. *中华结核和呼吸杂志*, 2016, 39(7): 500-508.
- [59] WILSON A P. Clinical pharmacokinetics of teicoplanin[J]. *Clin Pharmacokinet*, 2000, 39(3): 167-183.
- [60] PEA F. Teicoplanin and therapeutic drug monitoring: an update for optimal use in different patient populations[J]. *J Infect Chemother*, 2020, 26(9): 900-907.
- [61] PEA F, BROLLO L, VIALE P, et al. Teicoplanin therapeutic drug monitoring in critically ill patients: a retrospective study emphasizing the importance of a loading dose [J]. *J Antimicrob Chemother*, 2003, 51(4): 971-975.
- [62] MATSUMOTO K, KANAZAWA N, WATANABE E, et al. Development of initial loading procedure for teicoplanin in critically ill patients with severe infections[J]. *Biol Pharm Bull*, 2013, 36(6): 1024-1026.
- [63] RAMOS-MARTÍN V, NEELY M N, PADMORE K, et al. Tools for the individualized therapy of teicoplanin for neonates and children [J]. *Antimicrob Agents Chemother*, 2017, 61(10): e00707-17.
- [64] MOCHIZUKI N, OHNO K, SHIMAMURA T, et al. Quantitative determination of individual teicoplanin components in human plasma and cerebrospinal fluid by high-performance liquid chromatography with electrochemical detection[J]. *J Chromatogr B Analyt Technol Biomed Life Sci*, 2007, 847(2): 78-81.
- [65] MACGOWAN A, WHITE L, REEVES D, et al. Retrospective review of serum teicoplanin concentrations in clinical trials and their relationship to clinical outcome[J]. *J Infect Chemother*, 1996, 2(4): 197-208.
- [66] MCCANN S J, WHITE L O, KEEVIL B. Assay of teicoplanin in serum: comparison of high-performance liquid chromatography and fluorescence polarization immunoassay [J]. *J Antimicrob Chemother*, 2002, 50(1): 107-110.
- [67] FUNG F H Y, TANG J C Y, HOPKINS J P P, et al. Measurement of teicoplanin by liquid chromatography-tandem mass spectrometry: development of a novel method[J]. *Ann Clin Biochem*, 2012, 49(Pt 5): 475-481.
- [68] HANADA K, KOBAYASHI A, OKAMORI Y, et al. Improved quantitative determination of total and unbound concentrations of six teicoplanin components in human plasma by high performance liquid chromatography[J]. *Biol Pharm Bull*, 2005, 28(10): 2023-2025.
- [69] BOURGET P, LESNE-HULIN A, SERTIN A, et al. Fluorescence polarization immunoassay: does it always represent a reliable method to monitor treatment with teicoplanin?: Comparison with data obtained by high-performance liquid chromatography [J]. *Int J Pharm*, 1997, 146(2): 167-174.
- [70] TSAI I L, SUN H Y, CHEN G Y, et al. Simultaneous quantification of antimicrobial agents for multidrug-resistant bacterial infections in human plasma by ultra-high-pressure liquid chromatography-tandem mass spectrometry[J]. *Talanta*, 2013, 116: 593-603.
- [71] MUELLER D M, VON ECKARDSTEIN A, SALEH L. Quantification of teicoplanin in plasma by LC-MS with online sample

- clean-up and comparison with QMS assay[J]. *Clin Chem Lab Med*, 2014, 52(6): 879-887.
- [72] 何劭, 刘嘉, 周丽娟. 反相高效液相色谱法测定人血清中替考拉宁的浓度及其应用[J]. *中国医院药学杂志*, 2017, 37(12): 1163-1166.
- [73] WANG X X, JIN P F, LI P M, et al. Interlaboratory analysis of teicoplanin plasma concentration assays among Chinese laboratories [J]. *J Clin Pharm Ther*, 2020, 45(5): 983-990.
- [74] LEE J, CHUNG E K, KANG S W, et al. Quantification of teicoplanin using the HPLC-UV method for clinical applications in critically ill patients in Korea[J]. *Pharmaceutics*, 2021, 13(4): 572.
- [75] KIM K Y, CHO S H, SONG Y H, et al. Direct injection LC-MS/MS method for the determination of teicoplanin in human plasma [J]. *J Chromatogr B Analyt Technol Biomed Life Sci*, 2016, 1008: 125-131.
- [76] BEGOU O, KONTOU A, RAIKOS N, et al. An ultra-high pressure liquid chromatography-tandem mass spectrometry method for the quantification of teicoplanin in plasma of neonates[J]. *J Chromatogr B Analyt Technol Biomed Life Sci*, 2017, 1047: 215-222.
- [77] CHAE H, LEE J J, CHA K, et al. Measurement of teicoplanin concentration with liquid chromatography-tandem mass spectrometry method demonstrates the usefulness of therapeutic drug monitoring in hematologic patient populations [J]. *Ther Drug Monit*, 2018, 40(3): 330-336.
- [78] SHI M Y, ZHAO X J, WANG T T, et al. A LC-MS-MS assay for simultaneous determination of two glycopeptides and two small molecule compounds in human plasma [J]. *J Chromatogr Sci*, 2018, 56(9): 828-834.
- [79] JUNG J, LEE K, OH J, et al. Therapeutic drug monitoring of teicoplanin using an LC-MS/MS method: Analysis of 421 measurements in a naturalistic clinical setting[J]. *J Pharm Biomed Anal*, 2019, 167: 161-165.
- [80] BARCO S, MESINI A, BARBAGALLO L, et al. A liquid chromatography-tandem mass spectrometry platform for the routine therapeutic drug monitoring of 14 antibiotics; application to critically ill pediatric patients [J]. *J Pharm Biomed Anal*, 2020, 186: 113273.
- [81] QI Y J, LIU G X. A UPLC-MS/MS method for simultaneous determination of eight special-grade antimicrobials in human plasma and application in TDM [J]. *J Pharm Biomed Anal*, 2022, 220: 114964.
- [82] 李宁红, 向东, 余恒毅, 等. 液相色谱串联质谱法测定人血浆中替考拉宁的血药浓度 [J]. *中国医院药学杂志*, 2022, 42(23): 2488-2492.
- [83] 俞慧敏, 岳慧杰, 钱红波, 等. 液相色谱-串联质谱法监测不同负荷方案替考拉宁治疗骨髓炎患者的血药浓度比较 [J]. *中国药师*, 2023, 26(10): 51-58.
- [84] DAVANI S, BÉRARD M, ROYER B, et al. Comparison of fluorescence polarization immunoassay and high-performance liquid chromatography methods for assay of teicoplanin: can correlation be improved? [J]. *Pathol Biol (Paris)*, 2004, 52(10): 584-588.
- [85] 时正媛, 庄健美, 顾红燕, 等. 超高效液相色谱法快速测定人血浆中替考拉宁的浓度及其应用 [J]. *中国药理学杂志*, 2019, 54(6): 484-488.
- [86] CHEN D Y, WEN B, WU X Y, et al. Pharmacist-driven dosing services and pharmaceutical care increase probability of teicoplanin target concentration attainment and improve clinical and economic outcomes in non-critically ill patients [J]. *Infect Dis Ther*, 2023, 12(6): 1579-1592.
- [87] 中国药理学学会治疗药物监测研究专业委员会, 中国药学会医院药专业委员会, 中国药学会循证药专业委员会, 等. 治疗药物监测结果解读专家共识 [J]. *中国医院药学杂志*, 2020, 40(23): 2389-2395.
- [88] 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.
- [89] SHI L, ZHUANG Z W, DUAN L F, et al. Dose optimization of teicoplanin for critically ill patients with renal dysfunction and continuous renal replacement therapy: experience from a prospective interventional study [J]. *Front Pharmacol*, 2022, 13: 817401.
- [90] 石璐, 薛宏志, 汪小, 等. 肾功能不全及行连续性肾脏替代治疗患者的替考拉宁血药浓度监测及优化给药方案研究 [J]. *中国医院药学杂志*, 2022, 42(13): 1345-1351.
- [91] 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.
- [92] PEA F, BROLLO L, LUGANO M, et al. Therapeutic drug monitoring-guided high teicoplanin dosage regimen required to treat a hypoalbuminemic renal transplant patient undergoing continuous venovenous hemofiltration [J]. *Ther Drug Monit*, 2001, 23(5): 587-588.
- [93] LIM S K, LEE S A, KIM C W, et al. High variability of teicoplanin concentration in patients with continuous venovenous hemodiafiltration [J]. *Hemodial Int*, 2019, 23(1): 69-76.
- [94] YAGASAKI K, GANDO S, MATSUDA N, et al. Pharmacokinetics of teicoplanin in critically ill patients undergoing continuous hemodiafiltration [J]. *Intensive Care Med*, 2003, 29(11): 2094-2095.
- [95] YAMAMOTO T, YASUNO N, KATADA S, et al. Proposal of a pharmacokinetically optimized dosage regimen of antibiotics in patients receiving continuous hemodiafiltration [J]. *Antimicrob Agents Chemother*, 2011, 55(12): 5804-5812.
- [96] WI J, NOH H, MIN K L, et al. Population pharmacokinetics and dose optimization of teicoplanin during venoarterial extracorporeal membrane oxygenation [J]. *Antimicrob Agents Chemother*, 2017, 61(9): e01015-17.
- [97] CHEN G J, LIN S W, TSAI I L, et al. Therapeutic drug monitoring of the teicoplanin trough level after the loading doses in patients receiving venoarterial extracorporeal membrane oxygenation [J]. *J Formos Med Assoc*, 2020, 119(6): 1086-1092.
- [98] BYRNE C J, 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.
- [99] 刘月, 吕婵梅, 高洪朱, 等. 儿童替考拉宁药代动力学及给药

方案的研究进展[J]. 中华临床感染病杂志, 2019, 12(2): 134-141.

- [100] ZHAO W, ZHANG D L, STORME T, et al. Population pharmacokinetics and dosing optimization of teicoplanin in children with malignant haematological disease [J]. Br J Clin Pharmacol, 2015, 80(5): 1197-1207.
- [101] REED M D, YAMASHITA T S, MYERS C M, et al. The pharmacokinetics of teicoplanin in infants and children [J]. J Antimicrob Chemother, 1997, 39(6): 789-796.
- [102] STRENGER V, HOFER N, RÖDL S, et al. Age- and gender-related differences in teicoplanin levels in paediatric patients [J]. J Antimicrob Chemother, 2013, 68(10): 2318-2323.
- [103] YAMADA T, KUBOTA T, NAKAMURA M, et al. Evaluation of teicoplanin concentrations and safety analysis in neonates [J]. Int J

Antimicrob Agents, 2014, 44(5): 458-462.

- [104] AULIN L B S, DE PAEPE P, DHONT E, et al. Population pharmacokinetics of unbound and total teicoplanin in critically ill pediatric patients [J]. Clin Pharmacokinet, 2021, 60(3): 353-363.
- [105] RAMOS-MARTÍN V, NEELY M N, MCGOWAN P, et al. Population pharmacokinetics and pharmacodynamics of teicoplanin in neonates: making better use of C-reactive protein to deliver individualized therapy [J]. J Antimicrob Chemother, 2016, 71(11): 3168-3178.
- [106] SUN D, ZHANG T, MI J, et al. Therapeutic drug monitoring and nephrotoxicity of teicoplanin therapy in Chinese children: a retrospective study [J]. Infect Drug Resist, 2020, 13: 4105-4113.

(收稿日期:2025-05-06 修回日期:2025-10-17)

(上接第132页)

优势:(1)严格遵循国际通用的指南制定规范,包括系统检索与评价证据,基于 GRADE 方法形成推荐意见,并通过德尔菲法达成共识及外部评审定稿,确保其科学性与透明度;(2)在制定过程中注重利益冲突管理,并引入患者价值观和偏好调查,增强了患者参与度和指南的临床适用性;(3)全面涵盖 MPA TDM 的关键环节,包括适用人群界定、监测时机与参数选择、目标浓度范围、剂量调整策略、特殊人群用药建议以及药物相互作用管理等,可为临床提供系统、实用的指导。

本指南尚存一定局限性,如患者偏好调查样本量有限且地理代表性不足,MPA TDM 的成本-效益证据仍较缺乏。未来应开展多中心、大样本的前瞻性研究,为指南更新及临床规范实践提供更充分的循证依据。

5 利益冲突

所有作者均声明不存在利益冲突。

致谢

指南制定共识专家组成员(按姓氏拼音排序)

崔丽艳(北京大学第三医院)、陈孝(中山大学第一附属医院)、董亚琳(西安交通大学第一附属医院)、葛卫红(南京鼓楼医院)、侯小飞(北京大学第三医院)、姜玲(安徽省立医院)、林涛(四川大学华西医院)、刘丽宏(中日友好医院)、刘龙(中国人民解放军北部战区总医院)、刘茂柏(福建医科大学附属协和医院)、卢晓阳(浙江大学医学院第一附属医院)、马潞林(北京大学第三医院)、王长希(中山大学第一附属医院)、王玮(首都医科大学附属北京朝阳医院)、王卓(海军军医大学第一附属医院/上海长海医院)、吴建永(浙江大学医学院第一附属医院)、徐珽(四川大学华西医院)、薛武军(西安交通大学第一附属医院)、张毕奎(中南大学湘雅二医院)、张峻(昆明医科大学第一附属医院)、张晓坚(郑州大学第一附属医院)、张弋(天津市第一中心医院)、张玉(华中科技大学同济医学院附属协和医院)、赵冠人(中国人民解放军总医院)、赵庆春(中国人民解放军北部战区总医院)、肇丽梅(中国医科大学附属盛京医院)

指南外审专家组(代表)

陈文倩(中日友好医院)、侯文婧(首都医科大学附属北京

友谊医院)、马葵芬(浙江大学医学院附属第一医院)、林厚文(上海交通大学医学院附属仁济医院)、颜晗(中南大学湘雅二医院)、史琛(华中科技大学同济医学院附属协和医院)、陈攀(中山大学附属第一医院)、封卫毅(西安交通大学第一附属医院)、邱峰(重庆医科大学附属第一医院)、宋燕青(吉林大学第一医院)

指南证据评价组成员

陈鸿圣(北京大学第三医院)、郭琦(北京大学第三医院)、胡杨(北京大学第三医院)

参考文献

- [1] NELSON J, ALVEY N, BOWMAN L, et al. Consensus recommendations for use of maintenance immunosuppression in solid organ transplantation: endorsed by the American College of Clinical Pharmacy, American Society of Transplantation, and the International Society for Heart and Lung Transplantation [J]. Pharmacotherapy, 2022, 42(8): 599-633.
- [2] KUYPERS D R J, LE MEUR Y, CANTAROVICH M, et al. Consensus report on therapeutic drug monitoring of mycophenolic acid in solid organ transplantation [J]. Clin J Am Soc Nephrol, 2010, 5(2): 341-358.
- [3] BERGAN S, BRUNET M, HESSELINK D A, et al. Personalized therapy for mycophenolate: consensus report by the international association of therapeutic drug monitoring and clinical toxicology [J]. Ther Drug Monit, 2021, 43(2): 150-200.
- [4] 刘爽,陈鸿圣,郭琦,等. 实体器官移植受者接受霉酚酸类药物 TDM 的意愿调查 [J]. 中国药房, 2024, 35(1): 90-94.
- [5] LIU S, CHEN H S, SONG Z W, et al. A practice guideline for therapeutic drug monitoring of mycophenolic acid for solid organ transplants [J]. J Zhejiang Univ Sci B, 2025, 26(9): 897-914.
- [6] BALSHEM H, HELFAND M, SCHÜNEMANN H J, et al. GRADE guidelines: 3. Rating the quality of evidence [J]. J Clin Epidemiol, 2011, 64(4): 401-406.
- [7] DEWIDAR O, LOTFI T, LANGENDAM M W, et al. Good or best practice statements: proposal for the operationalisation and implementation of GRADE guidance [J]. BMJ Evid Based Med, 2023, 28(3): 189-196.

(收稿日期:2025-10-28 修回日期:2025-11-26)