高原地区患者万古霉素血药浓度达标的影响因素分析及预测模型构建——一项单中心回顾性研究Δ

常亚娥*，赵　妮，桓芝兰，许贵琴，吴　雪，王亚峰#（青海省人民医院药学部，西宁　810007）

中图分类号　R969.1；R978.1　　**文献标志码**　A　　**文章编号**　1001-0408（2026）02-0198-06
DOI　10.6039/j.issn.1001-0408.2026.02.11

摘　要　目的　基于单中心数据，分析高原地区患者万古霉素血浆药物谷浓度（简称“PDC”）达标的影响因素，并建立PDC预测模型，为临床合理用药提供参考。**方法**　回顾性纳入2021年1月—2024年6月于青海省人民医院接受万古霉素（1 g，q12 h）静脉注射治疗的住院患者，收集其人口学资料和肝肾功能、血液学等指标。采用Spearman相关性分析评价万古霉素PDC与各指标的相关性。采用单因素分析评估不同PDC患者各指标的差异，以及不同性别、体重指数、年龄和有无基础疾病（高血压/糖尿病）对万古霉素PDC的影响。基于相关性分析和单因素分析结果，采用多元线性逐步回归分析获取万古霉素PDC的独立预测因子并构建预测模型。**结果**　共纳入141例患者，万古霉素PDC总达标率为46.81%。万古霉素PDC与患者年龄、尿素氮、尿酸（UA）、血肌酐（CRE）、β_2微球蛋白（β_2-MG）呈正相关，与身高、体重、肌酐清除率（CCR）、肾小球滤过率（GFR）、丙氨酸转氨酶（ALT）、血红蛋白（HGB）、白细胞计数、中性粒细胞呈负相关（$P<0.05$）；不同PDC组患者的年龄、CRE等14项指标比较，差异均有统计学意义（$P<0.05$或$P<0.01$）；年龄、有无基础疾病对万古霉素PDC有显著影响（$P<0.05$或$P<0.01$）；CCR、直接胆红素（DBil）、β_2-MG、UA、HGB、身高（标准化系数分别为−0.371、0.367、0.169、0.232、−0.140、−0.132，$P<0.05$）是万古霉素PDC的独立预测因子；所建回归方程的F值为34.858（$P<0.05$），R^2为0.610，调整R^2为0.592。**结论**　高原地区患者的万古霉素PDC受肾功能、肝功能及血液学指标等多因素协同影响，其中CCR、HGB、身高可用于负向预测患者万古霉素PDC，而DBil、β_2-MG、UA则可用于正向预测万古霉素PDC；所建预测模型各变量可解释万古霉素PDC 59.2%的变异。

关键词　万古霉素；高原地区；血浆药物谷浓度；影响因素；预测模型

Analysis of factors influencing the achievement of target vancomycin plasma concentration and construction of a predictive model in patients from high-altitude regions: a single-center retrospective study

CHANG Ya'e, ZHAO NI, HUAN Zhilan, XU Guiqin, WU Xue, WANG Yafeng (Dept. of Pharmacy, Qinghai Provincial People's Hospital, Xining 810007, China)

ABSTRACT　OBJECTIVE To analyze the influencing factors for achieving target plasma drug concentration (trough) (abbreviated as "PDC") of vancomycin in patients from high-altitude regions and establish a predictive model for PDC using single-center data, providing references for rational clinical drug use. **METHODS** Inpatients with vancomycin (1 g, q12 h) administered intravenously in our hospital from January 2021 to June 2024 were retrospectively included. Demographic data, liver and kidney function and hematological indexes were collected. Spearman correlation analysis was used to evaluate the correlation between vancomycin PDC and each detection index. Univariate analysis was used to evaluate the differences of each index in patients with different PDC, and the effects of different gender, body mass index, age and underlying diseases (hypertension/diabetes) on vancomycin PDC. Based on the results of correlation analysis and univariate analysis, multiple linear stepwise regression analysis was used to obtain the independent predictors of vancomycin PDC and construct the prediction model. **RESULTS** A total of 141 patients were included, with an overall attainment rate of 46.81% for the target PDC of vancomycin. Correlation analysis showed that the vancomycin PDC was positively correlated with age, blood urea nitrogen, uric acid (UA), serum creatinine (CRE) and β_2-microglobulin (β_2-MG), and negatively correlated with height, weight, creatinine clearance rate (CCR), glomerular filtration rate (GFR), alanine transaminase (ALT), hemoglobin (HGB), white blood cell count and neutrophils ($P<0.05$). There were significant differences in age, CRE and other 14 indexes among different PDC groups ($P<0.05$ or $P<0.01$). Age and underlying diseases had significant effects on vancomycin PDC ($P<0.05$ or $P<0.01$). CCR, direct bilirubin (DBil), β_2-MG, UA, HGB and height (standardized coefficients were −0.371,

Δ **基金项目** 青海省科技计划项目（No.2025-ZJ-731）；青海省“昆仑英才·高端创新创业领军人才”培养计划项目（No.青人才字〔2021〕13号）

＊**第一作者** 主管药师，博士研究生。研究方向：临床药物治疗学。E-mail：cc15095355029@163.com

\# **通信作者** 主任药师，博士。研究方向：医院药学。E-mail：wyf8289@163.com

0.367, 0.169, 0.232, −0.140, −0.132; $P<0.05$) were independent predictors of vancomycin PDC. The F value of the regression equation was 34.858 ($P<0.05$), the R^2 was 0.610, and the adjusted R^2 was 0.592. **CONCLUSIONS** The vancomycin PDC of patients in high-altitude regions is affected by multiple factors such as renal function, liver function and hematological indexes. CCR, HGB and height could be used to predict vancomycin PDC negatively, while DBil, β_2-MG and UA could be used to predict vancomycin PDC positively. The variables of the established prediction model could explain 59.2% of the variation of vancomycin PDC.

KEYWORDS vancomycin; high-altitude regions; plasma drug concentration (trough); influencing factors; prediction model

万古霉素是一种糖肽类抗菌药物，主要用于治疗由革兰氏阳性菌引起的严重感染[1]。万古霉素的临床疗效及肾毒性与其血药浓度密切相关。现有指南强调，万古霉素的谷浓度需严格控制在10～20 mg/L，以平衡其抗菌活性与毒性风险（若谷浓度低于下限，可能导致抗菌失败；高于上限，则可显著增加肾损伤发生风险）[2−3]。万古霉素临床应用面临多重挑战，其血药浓度呈高度复杂性，这源自肾功能、肝功能、体重、年龄、遗传多样性、病理状态、特殊人群及地理环境等多种因素的交互作用[4−5]。

青海省西宁市位于世界屋脊青藏高原的东北部，平均海拔约2 261 m，属于典型的中度高原环境。在此海拔下，大气氧分压显著降低，从而导致人体处于生理性低氧应激状态[6−7]。高原低氧环境已被证实可影响人体生理功能，具体机制包括激活交感神经系统和肾素-血管紧张素-醛固酮系统，从而导致肾血管收缩、肾血流量减少[8]；诱导促红细胞生成素分泌增加，从而引起继发性红细胞增多症[9]；影响肝脏药物代谢酶和转运体的表达及功能，从而影响药物的体内过程[10]。这些适应性或病理性改变共同构成了影响药物吸收、分布、代谢和排泄过程的重要基础，是改变万古霉素药代动力学特征的主要原因。因此，建立基于当地人群特征的万古霉素剂量调整模式，对优化该地区药物治疗方案、降低不良反应发生率至关重要。基于此，本研究通过回顾性分析青海省人民医院住院患者的生理、病理状态及生化、血液学指标等因素对万古霉素血浆药物谷浓度[plasma drug concentration (trough)，简称“PDC”]的影响，构建万古霉素PDC预测模型，以期为平衡万古霉素疗效及肾毒性风险提供依据，为高原地区患者万古霉素个体化给药提供参考。

1 资料与方法

1.1 研究对象

选取青海省人民医院2021年1月－2024年6月行万古霉素血药浓度监测的住院患者为研究对象。患者的纳入标准包括：(1)住院并接受注射用盐酸万古霉素[VANCOCIN ITALIA S.R.L.或浙江海正药业股份有限公司，国药准字HJ20140174或国药准字H20084268，规格均为0.5 g(50万单位，按$C_{66}H_{75}Cl_2N_9O_{24}$计)]静脉注射(1 g，q12 h)治疗的患者；(2)万古霉素谷浓度监测时机符合《中国万古霉素治疗药物监测指南(2020更新版)》相关规定[2]，即达稳态后，于下次给药前30 min内采集静脉血进行检测；(3)人口学资料和基本临床资料完整。患者的排除标准包括：(1)妊娠期或哺乳期妇女；(2)血液透析或腹膜透析者。本研究方案获青海省人民医院科研伦理委员会审核批准(批件/意见编号为科研伦审2025-115-02)。

1.2 方法

1.2.1 临床资料收集

依据“1.1”项下纳排标准筛选研究对象并收集相关资料，主要包括——(1)人口学资料：包括性别、年龄、体重、体重指数(body mass index，BMI)、身高。(2)万古霉素用药情况：给药剂量及频率。(3)肝功能指标：总蛋白(total protein，TP)、白蛋白(albumin，ALB)、丙氨酸转氨酶(alanine transaminase，ALT)、天冬氨酸转氨酶(aspartate transaminase，AST)、总胆红素(total bilirubin，TBil)、直接胆红素(direct bilirubin，DBil)。(4)肾功能指标：尿素氮(blood urea nitrogen，BUN)、血肌酐(creatinine，CRE)、尿酸(uric acid，UA)、β_2微球蛋白(β_2-microglobulin，β_2-MG)、肌酐清除率(creatinine clearance rate，CCR；按Cockcroft-Gault公式计算[11])和肾小球滤过率(glomerular filtration rate，GFR；按MDRD公式计算[11])。(5)全细胞计数指标：白细胞计数(white blood cell count，WBC)、中性粒细胞(neutrophil，NEU)、淋巴细胞(lymphocyte，LYMPH)、红细胞计数(red blood cell count，RBC)、血红蛋白(hemoglobin，HGB)、红细胞压积(hematocrit，HCT)。(6)基础疾病：高血压、糖尿病、低蛋白血症等。(7)万古霉素PDC，采用化学发光免疫法检测。

1.2.2 统计学方法

采用SPSS 27.0软件对数据进行统计分析，采用GraphPad Prism 9.5软件绘图。采用Shapiro-Wilk检验判断数据是否符合正态分布，符合正态分布的计量资料以$\bar{x}\pm s$表示，不符合正态分布的以$M(P_{25},P_{75})$表示。检验水准$\alpha=0.05$。

(1)相关性分析：采用Spearman相关性分析评估万古霉素PDC与患者基本临床资料的相关性。(2)单因素分析：首先，依据相关指南[2]，将患者分为<10 mg/L组、10～20 mg/L组、>20 mg/L组(患者万古霉素PDC在10～20 mg/L内，表示其PDC达标；PDC总达标率＝PDC达标患者数/患者总数×100%)，采用单因素方差分析

（正态分布计量资料）或Kruskal-Wallis H检验（非正态分布计量资料）对各组患者的基本临床资料进行比较，以明确万古霉素PDC与肾功能、肝功能、血液学指标的关联。其次，根据年龄、BMI、性别分别将患者分为≤45岁组、>45～60岁组、>60岁组，<18.5 kg/m^{2}组、18.5～<24 kg/m^{2}组、24～<28 kg/m^{2}组、≥28 kg/m^{2}组，以及男性组和女性组，同法分析各组患者万古霉素PDC及肾功能指标的差异，以验证是否存在群体特异性差异。最后，为聚焦最常见且可能影响肾功能的基础疾病，将临床确诊高血压和/或糖尿病的患者纳入基础疾病组（abnormal组），将病历记录未确诊任何慢性疾病的患者纳入无基础疾病组（normal组），比较两组患者万古霉素PDC及肾功能指标的差异，以评估常规慢性疾病对患者药物清除及肾功能的影响；而合并其他慢性疾病（如心力衰竭、慢性阻塞性肺疾病等）的患者则归为“其他疾病患者”，不纳入上述分析。（3）多因素分析：综合相关性分析和单因素分析结果，以Spearman相关性分析中与万古霉素PDC显著相关（P<0.05）且在单因素分析中组间差异明显（P<0.05）的变量作为核心候选自变量，再补充纳入对万古霉素药代动力学特征有潜在影响的变量，进行多元线性逐步回归分析，以筛选万古霉素PDC的独立预测因子，以方差膨胀因子（variance inflation factor，VIF）判定自变量之间是否存在共线性问题，以拟合指数（R^2）评价回归方程的拟合优度。

2 结果

2.1 临床资料

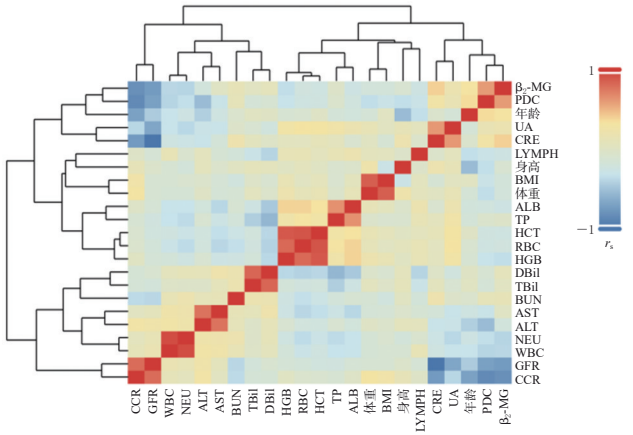
本研究共纳入141例患者，其具体信息见表1。

表1 纳入患者基本临床资料（n=141）

参数	结果	参数	结果
女性/例（%）	45（31.9）	CRE[$M(P_{25},P_{75})$]/（μmol/L）	64（53，77）
男性/例（%）	96（68.1）	UA[$M(P_{25},P_{75})$]/（μmol/L）	206（145，302）
年龄（$\bar{x}\pm s$）/岁	55±15	β_2-MG[$M(P_{25},P_{75})$]/（μg/mL）	2.01（1.56，2.79）
体重（$\bar{x}\pm s$）/kg	68.4±12.3	CCR[$M(P_{25},P_{75})$]/（mL/min）	104.3（76.8，130.9）
BMI（$\bar{x}\pm s$）/（kg/m^2）	24.2±4.2	GFR[$M(P_{25},P_{75})$]/[mL/（min·1.73 m^2）]	110.0（87.8，133.1）
身高[$M(P_{25},P_{75})$]/cm	170（162，174）	WBC[$M(P_{25},P_{75})$]/（×10^9 L^{-1}）	8.1（6.0，11.3）
PDC[$M(P_{25},P_{75})$]/（mg/L）	11.0（8.0，16.0）	NEU[$M(P_{25},P_{75})$]/（×10^9 L^{-1}）	6.2（3.9，9.0）
PDC总达标率/例（%）	66（46.81）	LYMPH[$M(P_{25},P_{75})$]/（×10^9 L^{-1}）	1.12（0.80，1.57）
ALT[$M(P_{25},P_{75})$]/（U/L）	35（16，63.5）	RBC[$M(P_{25},P_{75})$]/（×10^{12} L^{-1}）	3.91（3.37，4.53）
AST[$M(P_{25},P_{75})$]/（U/L）	29（17.5，53.5）	HGB[$M(P_{25},P_{75})$]/（g/L）	116（98，138）
TBil[$M(P_{25},P_{75})$]/（μmol/L）	12.1（9.4，17.6）	HCT[$M(P_{25},P_{75})$]/%	35（31，41）
DBil[$M(P_{25},P_{75})$]/（μmol/L）	3.0（2.0，4.8）	有基础疾病/例（%）	58（41.1）
TP[$M(P_{25},P_{75})$]/（g/L）	59.7（54.1，65.6）	无基础疾病/例（%）	38（27.0）
ALB[$M(P_{25},P_{75})$]/（g/L）	31.1（28.5，34.4）	其他疾病/例（%）	45（31.9）
BUN[$M(P_{25},P_{75})$]/（mmol/L）	4.77（3.63，7.12）		

2.2 相关性分析

Spearman相关性分析结果（图1）显示，万古霉素PDC与患者年龄、BUN、UA、CRE、β_2-MG呈正相关，与患者身高、体重、CCR、GFR、ALT、HGB、WBC、NEU呈负相关（P<0.05）。



注：色阶表示相关系数（r_s）大小，其中红色为正相关、蓝色为负相关，颜色越深表明相关性越强。

图1 万古霉素PDC与患者临床资料的Spearman相关性分析热图

2.3 单因素分析

2.3.1 不同PDC患者的组间差异

不同PDC组患者的年龄、ALT、AST、PDC、CRE、UA、β_2-MG、CCR、GFR、WBC、NEU、LYMPH、HGB、HCT比较，差异均有统计学意义（P<0.05）；与10～20 mg/L组比较，<10 mg/L组患者的年龄、PDC、β_2-MG和>20 mg/L组患者的CCR、GFR、HGB、HCT均显著降低，而<10 mg/L组患者的ALT、AST、CCR、GFR、WBC、NEU、LYMPH和>20 mg/L组患者的PDC、CRE、UA、β_2-MG均显著升高（P<0.05或P<0.01）。结果见表2。

2.3.2 不同年龄、性别、BMI和有无基础疾病患者的组间差异

不同年龄组患者的万古霉素PDC（≤45岁组 vs. >45～60岁组除外）及CCR比较，差异均具有统计学意义（P<0.05或P<0.01）；不同BMI、性别组患者的万古霉素PDC比较，差异均无统计学意义（P>0.05）。abnormal组患者的PDC总达标率为56.90%（33/58），normal组患者的PDC总达标率为39.47%（15/38）；且与normal组比较，abnormal组患者的CCR、GFR均显著降低（P<0.05或P<0.01）。结果见图2。

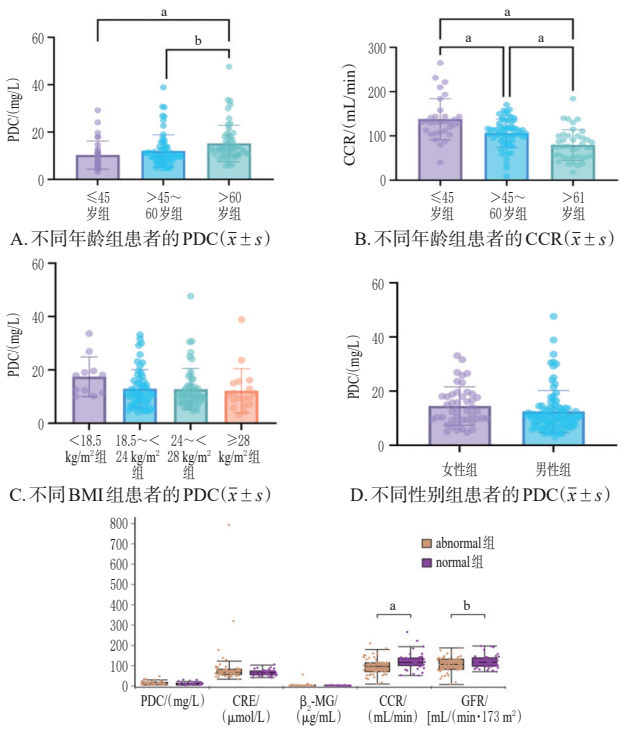
2.4 多元线性逐步回归分析

根据Spearman相关性分析和单因素分析结果，本研究以年龄、UA、NEU、CRE、CCR、GFR、ALT、HGB、WBC、β_2-MG作为核心候选自变量；同时，考虑各指标实际临床意义，进一步补充纳入DBil、身高、体重进行多元线性逐步回归分析。结果显示，万古霉素PDC的独立预测因子分别为CCR、DBil、β_2-MG、UA、HGB、身高（P<0.05），万古霉素PDC预测的回归方程为万古霉素PDC=50.392−0.088×CCR+0.148×DBil+0.343×β_2-MG+0.020×UA−0.046×HGB−0.170×身高。上述变量的VIF均小于2，提示各变量之间无多重共线性；CCR、HGB、身高可用于负向预测患者万古霉素PDC，而DBil、β_2-MG、

表2　不同PDC组患者的临床资料比较[$M(P_{25},P_{75})$]

组别	年龄/岁	BMI/(kg/m²)	ALT/(U/L)	AST/(U/L)	TBil/(μmol/L)	DBil/(μmol/L)	PDC/(mg/L)
10～20 mg/L组(n=66)	59(49,70)	23.6(20.4,26.3)	26(12,44)	24(15,44)	11.6(9.1,16.6)	3.0(2.0,4.7)	14.2(11.4,19.6)
<10 mg/L组(n=55)	51(43,57)[a]	24.9(21.7,27.6)	52(24,84)[a]	36(23,61)[a]	13.1(9.4,20.0)	3.2(2.1,5.8)	7.5(5.9,9.1)[a]
>20 mg/L组(n=20)	60(53,74)	22.9(19.9,26.0)	24(10,39)	26(18,71)	14.3(9.0,19.7)	3.3(2.3,10.1)	29.6(24.3,33.5)[a]
H	18.717	3.741	22.060	8.547	3.017	2.881	116.941
P	<0.001	0.154	<0.001	0.014	0.221	0.237	<0.001
组别	TP/(g/L)	ALB/(g/L)	BUN/(mmol/L)	CRE/(μmol/L)	UA/(μmol/L)	β_2-MG/(μg/mL)	CCR/(mL/min)
10～20 mg/L组(n=66)	59.8(54.4,65.8)	31.0(28.3,34.2)	5.01(3.94,7.53)	67(57,83)	233(158,341)	2.36(1.79,3.44)	90.7(60.0,113.8)
<10 mg/L组(n=55)	59.3(53.7,65.9)	31.7(28.8,34.7)	4.25(3.39,5.86)	58(52,70)	183(138,253)	1.63(1.37,1.84)[a]	128.4(104.3,143.4)[a]
>20 mg/L组(n=20)	59.8(54.0,67.5)	28.7(25.9,33.6)	5.63(4.14,9.85)	94(76,161)[a]	308(172,411)[a]	4.37(2.86,6.92)[a]	51.6(35.7,73.1)[a]
H	0.269	4.609	5.691	25.867	9.451	51.607	53.450
P	0.874	0.100	0.058	<0.001	0.009	<0.001	<0.001
组别	GFR/[mL/(min·1.73 m²)]	WBC/(×10⁹ L⁻¹)	NEU/(×10⁹ L⁻¹)	LYMPH/(×10⁹ L⁻¹)	RBC/(×10¹² L⁻¹)	HGB/(g/L)	HCT/%
10～20 mg/L组(n=66)	99.2(79.9,124.5)	7.6(5.3,9.8)	5.4(3.6,8.0)	1.01(0.71,1.41)	3.90(3.18,4.51)	114(94,138)	35(30,41)
<10 mg/L组(n=55)	117.1(106.1,143.1)[a]	9.5(7.3,12.2)[a]	6.9(4.5,10.2)[b]	1.33(0.94,1.63)[a]	3.92(3.43,4.59)	119(104,138)	36(31,42)
>20 mg/L组(n=20)	74.3(38.5,83.1)[b]	7.4(5.3,10.3)	5.0(3.9,8.8)	1.08(0.89,1.57)	3.56(2.88,4.17)	97(86,118)[a]	31(27,36)[b]
H	37.114	8.891	6.437	12.183	5.771	9.736	6.336
P	<0.001	0.012	0.040	0.002	0.056	0.008	0.042

a：与10～20 mg/L组比较，P<0.01；b：与10～20 mg/L组比较，P<0.05。



A. 不同年龄组患者的PDC($\bar{x}\pm s$)　B. 不同年龄组患者的CCR($\bar{x}\pm s$)

C. 不同BMI组患者的PDC($\bar{x}\pm s$)　D. 不同性别组患者的PDC($\bar{x}\pm s$)

E. 有无基础疾病组患者的PDC、CRE、β_2-MG、CCR、GFR[$M(P_{25},P_{75})$]

a：组间比较，P<0.01；b：组间比较，P<0.05。

图2　不同年龄、性别、BMI和有无基础疾病患者组间差异的单因素分析结果

UA则可用于正向预测万古霉素PDC；回归方程的F值为34.858(P<0.05)，R^2为0.610，调整R^2为0.592，提示上述变量可解释万古霉素PDC 59.2%的变异。结果见表3。

3　讨论

3.1　万古霉素PDC与疗效、安全性的关系

万古霉素的疗效及安全性高度依赖临床对其PDC的合理控制。本研究结果显示，患者万古霉素PDC总达标率仅为46.81%，提示临床存在浓度不足或过高的风险，可能直接影响万古霉素的疗效及安全性。本研究结果还显示，患者CCR、GFR水平有随万古霉素PDC升高而降低的趋势。这表明，PDC过低往往反映药物清除过快，PDC过高则普遍提示肾功能减退。由此可见，保障万古霉素疗效的生理基础在于良好的肾功能。值得注意的是，尽管PDC达标是保证万古霉素疗效的基础，但>20 mg/L组患者的CRE、UA、β_2-MG均较10～20 mg/L组患者显著升高，且CCR、GFR均较10～20 mg/L组患者显著降低，提示肾毒性风险随万古霉素PDC的升高而增加，初步证实该药的肾毒性具有一定的浓度依赖趋势。有研究指出，在高海拔低氧环境下，人体肾血流量显著减少，导致GFR下降，从而通过血流动力学改变等途径来影响万古霉素的分布及清除[8]；此外，万古霉素本身也可诱导肾小管上皮细胞线粒体功能障碍，而高海拔低氧环境可进一步诱导氧化应激，故可能加速急性肾损伤的进展，导致PDC升高及肾损伤恶性循环[11]。

表3　万古霉素PDC影响因素的多元线性逐步回归分析结果

指标	非标准化系数(B)	标准误	标准化系数(β)	t	P	VIF
常数	50.392					
CCR	−0.088	0.015	−0.371	−5.836	<0.001	1.387
DBil	0.148	0.023	0.367	6.381	<0.001	1.135
β_2-MG	0.343	0.123	0.169	2.790	0.006	1.262
UA	0.020	0.005	0.232	3.703	<0.001	1.353
HGB	−0.046	0.019	−0.140	−2.369	0.019	1.196
身高	−0.170	0.076	−0.132	−2.222	0.028	1.219

3.2　万古霉素PDC的影响因素分析

本研究首先通过Spearman相关性分析及单因素分析，验证了万古霉素药代动力学的普适性特征：万古霉素PDC与肾功能指标(CCR、GFR)、NEU、ALT、身高、体重呈负相关，与年龄和反映肾负荷的指标(BUN、UA、CRE、β_2-MG)呈正相关，符合万古霉素主要经肾排泄的

特征[12]和老年患者肾功能生理性减退的共性规律[13]，与低海拔地区相关研究结论基本一致[14-15]。在固定剂量/频次方案（1 g，q12 h）下，本研究并未发现患者BMI、性别对万古霉素PDC的影响。此外，本研究中HGB和WBC与万古霉素PDC的关联性分析结果（呈负相关）与平原地区相关研究结果相反[14]。笔者推测，这种关联性的反转可能源自感染严重程度差异以及高海拔地区人群独特的生理代偿及病理改变[15]。目前，尚无直接证据表明UA的变化可对万古霉素血药浓度产生直接影响，但已有文献报道，高海拔低氧环境可导致缺氧诱导因子1α（hypoxia-inducible factor-1 alpha，HIF-1α）表达上调和炎症激活，从而促进嘌呤代谢加速，最终导致UA生成增加[16]。可见，高海拔低氧环境可能通过影响患者肾功能来间接改变万古霉素的血药浓度。因此，高原地区人群在使用万古霉素时，临床可能需要进行更为频繁的治疗药物监测并整合HGB等指标的检测结果进行个体化剂量调整，以保障患者的有效性及安全性。

此外，临床需要关注的还有基础疾病对万古霉素PDC的影响。本研究结果显示，abnormal组患者的PDC总达标率（56.90%）高于normal组（39.47%），且CCR、GFR均显著低于normal组。高血压/糖尿病是高原地区最常见的慢性疾病，二者均可通过微血管病变来影响患者的肾功能，是万古霉素代谢的关键调节因素。研究表明，长期高血压/糖尿病患者的肾血流量明显减少，GFR显著降低，从而导致经肾排泄的药物的清除率有所下降[17-18]；同时，高海拔低氧环境可能进一步加剧上述肾功能改变[8]。可见，临床应加强对合并这类基础疾病的高风险患者的主动管理（包括更积极的治疗药物监测和剂量调整），以改善其治疗达标率。然而，这种PDC总达标率被动升高并不等同于安全性提高。因此，临床应结合CCR、β_2-MG、尿量等动态指标综合评估万古霉素的安全性，而不是单独将PDC总达标率作为安全评估终点。然而，本研究仅聚焦于高血压和糖尿病，并未纳入其他可能影响万古霉素药代动力学特征的慢性疾病，可能影响本研究结果在其他并发症患者中的普适性。

3.3 多元线性逐步回归分析结果对万古霉素疗效及安全性的临床意义

多元线性逐步回归分析共筛选出CCR、DBil、β_2-MG、UA、HGB、身高6个独立预测因子，所得回归方程的F值为34.858（$P<0.05$），R^2为0.610，调整R^2为0.592，上述变量可解释万古霉素PDC 59.2%的变异，可用于评估高原地区患者的万古霉素暴露风险。其中，CCR（$\beta=-0.371$）作为最强负向预测因子，其核心预测作用与国内外研究报道一致[8,14]，再次证实了肾功能是万古霉素清除的主要决定因素。因此，在实践中，对于CCR显著降低的患者，临床应优先考虑下调万古霉素初始给药剂量，以防止药物蓄积和肾毒性的发生。β_2-MG（$\beta=0.169$）可正向预测万古霉素PDC，初步证实了肾小管功能对万古霉素清除的关键影响。可见，对于合并糖尿病肾病、多发性骨髓瘤等疾病（此类疾病易导致肾小管损伤）的患者，即使其基线CRE水平正常，临床也应警惕万古霉素血药浓度超标及肾毒性的发生风险，有必要进行更为密集的治疗药物监测。值得注意的是，DBil（$\beta=0.367$）对万古霉素PDC的正向预测作用，可能反映了高海拔低氧环境下胆红素代谢与药物清除的交互机制。有研究表明，高海拔低氧环境可通过HIF-1α下调多药耐药蛋白2（multidrug resistance-associated protein 2，MRP2）的表达；胆红素是肝脏转运蛋白MRP2的底物，其蓄积可竞争性抑制其他药物经MRP2排泄[19-20]；此外，高海拔低氧环境亦可影响代谢酶及转运体的表达和活性，从而间接影响万古霉素的排泄[6,18]；同时，DBil的升高，可作为肝损伤的亚临床标志物，以反映机体代谢能力的下降[21]。这表明肝胆排泄途径可能发挥了比预期更重要的作用，结合纳入患者DBil水平普遍偏高（中位3.0 μmol/L）的特点，提示对于合并DBil升高的患者，临床应警惕其万古霉素清除能力可能有所降低，需在用药时谨慎评估并及时调整剂量。身高（$\beta=-0.132$）可负向预测万古霉素PDC，符合分布容积增大导致固定剂量谷浓度降低的药代动力学规律。此外，HGB（$\beta=-0.140$）和UA（$\beta=0.232$）亦与万古霉素PDC相关，可能反映了高原地区特有的血液代偿和代谢适应性改变。上述发现为高原地区患者万古霉素的个体化用药提供了参考依据。

结合上述结果和药品说明书，笔者建议，临床应结合多维度指标评估万古霉素的首次给药剂量：对于CCR＜80 mL/min且DBil＞5 μmol/L的患者，初始剂量可考虑下调25%；将HGB＜110 g/L纳入高风险人群筛查标准；对于β_2-MG＞2.0 μg/mL的患者，应提前进行肾毒性评估并实施强化治疗药物监测。

4 结语

本研究明确了包括肾功能（CCR）、肝功能（DBil）及血液学指标（HGB）在内的6个独立预测因子，构建了一个具有良好预测效能的多维度万古霉素PDC预测模型（调整$R^2=0.592$），为高原地区人群万古霉素的个体化用药提供了新的工具。但本研究存在以下局限性：作为回顾性分析，本研究未能获得所有患者基于血药浓度监测后的剂量调整记录及最终的临床结局数据；此外，未能考察药物相互作用及遗传药理学等复杂因素的影响，故万古霉素药代动力学的具体关联因素仍有待进一步完善。

参考文献

[1] ODA K，JONO H，NOSAKA K，et al. Reduced nephro-

toxicity with vancomycin therapeutic drug monitoring guided by area under the concentration-time curve against a trough 15-20 μg/mL concentration[J]. Int J Antimicrob Agents，2020，56(4)：106109.

[2] 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.

[3] TSUTSUURA M，MORIYAMA H，KOJIMA N，et al. The monitoring of vancomycin：a systematic review and meta-analyses of area under the concentration-time curve-guided dosing and trough-guided dosing[J]. BMC Infect Dis，2021，21(1)：153.

[4] 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.

[5] BAIGENT C，EMBERSON J，HAYNES R，et al. Impact of diabetes on the effects of sodium glucose co-transporter-2 inhibitors on kidney outcomes：collaborative meta-analysis of large placebo-controlled trials[J]. Lancet，2022，400(10365)：1788-1801.

[6] WANG Q，LIU G Q，DUAN Y B，et al. Exploring cytochrome P450 under hypoxia：potential pharmacological significance in drug metabolism and protection against high-altitude diseases[J]. Drug Metab Dispos，2025，53(2)：100026.

[7] LIU J H，XIN Z B，HUANG Y Z，et al. Climate suitability assessment on the Qinghai-Tibet Plateau[J]. Sci Total Environ，2022，816：151653.

[8] WANG S Y，GAO J，ZHAO J H. Effects of high altitude on renal physiology and kidney diseases[J]. Front Physiol，2022，13：969456.

[9] SU X Y，MATTHEWS T，HILDRETH M，et al. Activation of sympathetic nervous system contributes to erthroprotein gene upregulation by hypobaric hypoxia[J]. FASEB J，2022，36(S1)：fasebj.2022.36.S1.R2781.

[10] QIU F F，SUN Y M，LI W B，et al. A review on drug-metabolizing enzymes，transporters，and gut microbiota on pharmacokinetics in high-altitude environment[J/OL]. Curr Drug Metab，2025[2025-11-15]. http：pubmed. nci. nlm.nih.gov/39931992/.

[11] QU S Q，DAI C C，GUO H，et al. Rutin attenuates vancomycin-induced renal tubular cell apoptosis via suppression of apoptosis，mitochondrial dysfunction，and oxidative stress[J]. Phytother Res，2019，33(8)：2056-2063.

[12] HOLFORD N，O'HANLON C J，ALLEGAERT K，et al. A physiological approach to renal clearance：from premature neonates to adults[J]. Br J Clin Pharmacol，2024，90(4)：1066-1080.

[13] MURPHY M，GIRDWOOD S T，SCHEETZ M H. Clinical guideline highlights for the hospitalist：therapeutic monitoring of vancomycin[J]. J Hosp Med，2020，15(12)：740-742.

[14] 白一兵，赵玉，马悦，等. 中性粒细胞缺乏患者万古霉素血药浓度影响因素分析[J]. 医药导报，2022，41(10)：1523-1527.

[15] WANG H，TANG C，DANG Z H，et al. Clinicopathological characteristics of high-altitude polycythemia-related kidney disease in Tibetan inhabitants[J]. Kidney Int，2022，102(1)：196-206.

[16] PU L L，XU H B，WANG Z R，et al. Intermittent high altitude hypoxia induced liver and kidney injury leading to hyperuricemia[J]. Arch Biochem Biophys，2024，758：110078.

[17] VAN BOMMEL E J M，RUITER D，MUSKIET M H A，et al. Insulin sensitivity and renal hemodynamic function in metformin-treated adults with type 2 diabetes and preserved renal function[J]. Diabetes Care，2020，43(1)：228-234.

[18] CHU Y G，ZHOU Y，LU S H，et al. Pathogenesis of higher blood pressure and worse renal function in salt-sensitive hypertension[J]. Kidney Blood Press Res，2021，46(2)：236-244.

[19] DUAN Y B，BAI X，YANG J X，et al. Exposure to high-altitude environment is associated with drug transporters change：microRNA-873-5p-mediated alteration of function and expression levels of drug transporters under hypoxia[J]. Drug Metab Dispos，2022，50(2)：174-186.

[20] BAI X，YANG J X，LIU G Q，et al. Regulation of CYP450 and drug transporter mediated by gut microbiota under high-altitude hypoxia[J]. Front Pharmacol，2022，13：977370.

[21] LIU D，YU Q，LI Z B，et al. UGT1A1 dysfunction increases liver burden and aggravates hepatocyte damage caused by long-term bilirubin metabolism disorder[J]. Biochem Pharmacol，2021，190：114592.

（收稿日期：2025-08-18　修回日期：2025-12-11）

（编辑：张元媛）