儿童抗菌药物个体化治疗现状的多中心调查与分析Δ

王　俊[1*]，王晓玲[2]，汪　洋[1]，梅　艳[1]，彭　静[1]，刘茂昌[1]，徐　华[1#]（1.华中科技大学同济医学院附属武汉儿童医院药学部，武汉　430016；2.国家儿童医学中心首都医科大学附属北京儿童医院药学部，北京　100045）

中图分类号　R969.3；R978　　**文献标志码**　A　　**文章编号**　1001-0408（2023）09-1131-06
DOI　10.6039/j.issn.1001-0408.2023.09.20

摘　要　目的　了解抗菌药物在儿童患者个体化治疗中的开展情况。**方法**　对全国30家儿童医院和综合医院儿科开展抗菌药物个体化治疗的情况进行问卷调查，使用Microsoft Excel 2007和SPSS 26.0软件对调查数据进行统计分析。**结果**　本次调查共收回75份问卷，其中有效问卷53份，有效率为70.7%。调查发现，86.7%（26/30）的医院以不同形式开展了儿童抗菌药物个体化治疗。临床需求是推动多家医院开展个体化治疗的主要动力，而人员设备不足是最大障碍。开展循证药学、治疗药物监测（TDM）、模型引导的精准用药（MIPD）和抗菌药物相关基因检测的医院占比分别为70.0%、80.0%、30.0%和33.3%。各医院开展TDM的检测方式多样，涉及的儿童抗菌药物以万古霉素和伏立康唑为主。有近一半的药师对MIPD尚不甚了解。**结论**　TDM是目前各医疗机构开展儿童抗菌药物个体化治疗的主要方式，但其监测覆盖范围及检测标准均有待提高。MIPD和抗菌药物相关的基因检测技术仍需在临床进一步推广。

关键词　抗菌药物；儿童；个体化治疗；治疗药物监测

Multi-centre survey and analysis of individual therapy of antimicrobial agents in children

WANG Jun[1], WANG Xiaoling[2], WANG Yang[1], MEI Yan[1], PENG Jing[1], LIU Maochang[1], XU Hua[1]（1. Dept. of Pharmacy, Wuhan Children's Hospital, Tongji Medical College, Huazhong University of Science and Technology, Wuhan 430016, China; 2. Dept. of Pharmacy, Beijing Children's Hospital, Capital Medical University, National Center for Children's Health, Beijing 100045, China）

ABSTRACT　OBJECTIVE To investigate the development of individual therapy of antimicrobial agents in pediatric patients. **METHODS** A questionnaire survey was conducted to investigate the individual therapy of antimicrobial agents in 30 children's hospitals and pediatric departments of general hospitals in China. The survey data was analyzed statistically by Microsoft Excel 2007 and SPSS 26.0 software. **RESULTS** In this survey, 75 questionnaires were collected, and 53 of them were valid with an effective rate of 70.7%. The results showed that 86.7% (26/30) of the hospitals carried out individual therapy of antimicrobial agents in different forms. Clinical needs primarily contributed to the individual therapy in these hospitals, while the insufficient personnel and equipment were the biggest obstacles for individual therapy. The proportions of hospitals, who implemented evidence-based pharmacy, therapeutic drug monitoring (TDM), model-informed precision dosing (MIPD) and antimicrobial-related genetic tests were 70.0%, 80.0%, 30.0% and 33.3%, respectively. Various detection methods of TDM were carried out in various hospitals, and the antimicrobial agents which needed TDM focused on vancomycin and voriconazole. Moreover, nearly half of pharmacists did not know much about MIPD. **CONCLUSIONS** At present, TDM is the main way to develop individual therapy of antimicrobial agents in various hospitals, but its monitoring coverage and testing standards need to be improved. MIPD and antimicrobial-related gene tests still need to be further promoted in clinical practice.

KEYWORDS　antimicrobial agents; child; individual therapy; therapeutic drug monitoring

近年来，随着耐药菌的不断出现和抗菌药物研发创新力的下降，抗菌药物的合理使用成为一个重要的公众健康问题，备受政府和医疗各界的关注[1-2]。2020年，国家卫生健康委《关于持续做好抗菌药物临床应用管理工作的通知》指出"提高药学专业技术服务水平，鼓励有条件的医疗机构开展重点抗菌药物的治疗药物浓度监测，指导临床精准用药"。2022年，国家卫生健康委发布的《关于进一步加强用药安全管理提升合理用药水平的通知》再次强调"应通过血药浓度监测、基因检测等，识别用药风险，制定个体化用药方案，优化药物品种选择，精准确定用药剂量"，以加强抗微生物药物等重点药品的

Δ**基金项目**　国家呼吸系统疾病临床医学研究中心呼吸专项课题（No.HXZX-202107）

＊**第一作者**　主管药师，硕士。研究方向：定量药理学。电话：027-82433435。E-mail：wangjun2@zgwhfe.com

\# **通信作者**　主任药师。研究方向：医院药学。电话：027-82433316。E-mail：Xuhua2@zgwhfe.com

使用管理。可见抗菌药物的个体化治疗已成为其合理用药的关键。

越来越多的研究表明，结合患者的病理生理状况和药物的药动学（pharmacokinetics，PK）、药效学（pharmacodynamics，PD）特点，为患者（尤其是儿童患者）进行“量体裁衣”式的个体化治疗是提高抗菌药物治疗效果、降低不良反应发生率、延缓细菌耐药发生的重要手段[2]。然而，受伦理学等因素的影响，抗菌药物在儿童患者中的PK信息不足，儿童用药的PK/PD真实世界研究证据缺乏，超说明书用药问题比较突出[3-4]，因此在儿童人群中进行抗菌药物的个体化用药面临巨大挑战。本研究对全国多家儿童医院和综合医院儿科开展的儿童抗菌药物个体化治疗情况进行调查分析，并与目前国内外相关指南和文献中推荐进行个体化治疗的抗菌药物进行对比分析，以期为推动儿童抗菌药物个体化治疗的临床应用提供参考。

1 资料与方法

1.1 资料来源

本研究以全国多家三级甲等儿童医院和综合医院儿科的药师为调查对象，了解其所在单位儿童抗菌药物的个体化用药情况。本研究由课题牵头单位设计调查表，调查表包括循证药学、治疗药物监测（therapeutic drug monitoring，TDM）、模型引导的精准用药（model-informed precision dosing，MIPD）和药物基因检测4个维度，共计30个问题，调查各医疗单位儿童抗菌药物个体化用药的开展情况。本次调查采用“问卷星”平台发放调查问卷，包括点对点发放和群体投放2种方式。问卷发放时，尽可能覆盖全国多个区域。问卷排除标准：（1）无效问卷，即关键信息缺失或乱码；（2）重复问卷，即同一答题者重复提交；（3）答题时间小于2 min。

通过检索临床决策支持系统UpToDate和PubMed数据库，查找国内外抗菌药物合理应用的相关指南、文献和各类抗菌药物的TDM情况，作为本次调查的补充。指南以国内外政府机构和医药行业协会制定的指导原则和共识指南为准，包括我国国家卫生健康委发布的《中国抗菌药物临床应用指导原则》（2015版）、美国感染病学会（Infectious Diseases Society of America，IDSA）和美国卫生系统药师协会（American Society of Health-System Pharmacists，ASHP）发布的万古霉素国际共识指南等。文献以各类药物的系统评价和Meta分析结果为参考。将文献和指南检索结果与实际开展TDM的情况进行比较，以评估在儿童群体开展TDM的现状。

1.2 分析方法

同一医院提交的多份问卷，由数据分析人员通过信息对比后形成最终问卷，以供后续分析。对调查问卷所得有效资料建立数据库，使用Microsoft Excel 2007和SPSS 26.0软件对调查数据进行统计分析，并进行统计描述，计数资料以百分比（%）表示。

2 调查结果

本次调查医院涉及首都医科大学附属北京儿童医院、广州市妇女儿童医疗中心、深圳市儿童医院、重庆医科大学附属儿童医院等全国30家三级甲等医疗机构，其中17家为省、市级专科儿童医院，13家为省、市级大型综合医院。参与问卷调查的医院遍布东北（2家）、华北（2家）、华中（12家）、华东（8家）、华南（3家）、西南（1家）和西北（2家）区域。共收回75份调查问卷，其中有效问卷53份，有效率为70.7%。53名调查对象包括临床药师42名、调剂药师3名、TDM药师1名和行政管理岗位药师7名；职称方面，初级职称3名、中级职称34名、高级职称16名。

2.1 儿童抗菌药物的个体化治疗开展情况

调查显示，分别有54.7%（29/53）和45.3%（24/53）的药师认为有必要和非常有必要开展儿童抗菌药物的个体化治疗。各医院儿童抗菌药物个体化治疗的开展情况见图1。如图1所示，有4家医院完全依靠经验用药，未开展儿童抗菌药物个体化治疗；其余26家医院（86.7%）以不同形式开展了儿童抗菌药物个体化治疗。TDM（24家，80.0%）和循证药学（21家，70.0%）是个体化治疗的主要开展方式。进一步调查发现，推动各医院开展儿童抗菌药物个体化治疗的主要动力来自临床需求说明书和指南要求，而未能开展儿童抗菌药物个体化治疗的最大障碍是人员设备不足，见图2。

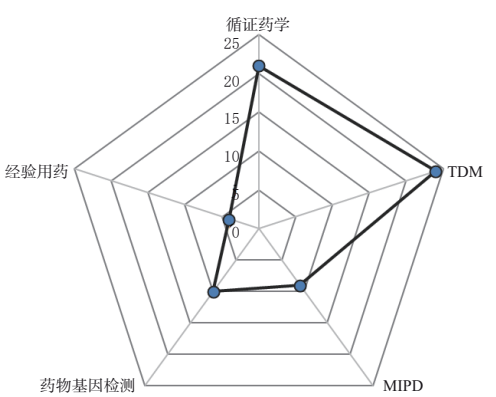


图1 30家医院儿童抗菌药物个体化治疗情况雷达图

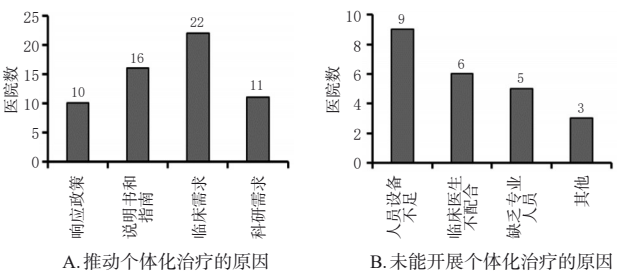


图2 儿童抗菌药物个体化治疗的开展动力与阻碍

2.1.1　循证药学　在21家开展循证药学的医院中，药师主要通过UpToDate（66.0%）、查看药品说明书（64.2%）、抗菌药物临床应用指导原则（62.3%）、文献资料（60.4%）、中国国家处方集（儿童版）（58.5%）和Micromedex数据库（35.8%）等来获取儿童抗菌药物合理使用的循证证据。由此可见，Uptodate是临床药师最依赖的查询工具。

2.1.2　TDM　98.1%（52/53）的药师表示有必要对儿童抗菌药物进行TDM。在此次调查中，60.0%（18/30）的医院由药剂科进行TDM，并设有专业的药学实验室开展该项工作。10.0%（3/30）的医院由检验科或其他科室进行TDM，10.0%（3/30）的医院将TDM外包给第三方公司，20.0%（6/30）的医院未开展抗菌药物TDM项目。调查医院TDM的具体开展情况见表1。

本研究对儿童临床常用的抗菌药物的TDM情况进行了调查，将药师推荐TDM的抗菌药物品种、已开展TDM的医院数量及国内外指南推荐情况进行汇总，结果见表2。结果显示，万古霉素是药师推荐最多（47名药师）、也是开展医院数最多（23家医院）的儿童抗菌药物；其次是伏立康唑，有30名药师推荐、18家医院开展。与万古霉素同为糖肽类抗生素的去甲万古霉素和替考拉宁，虽有医院开展其浓度监测项目，却并无药师推荐。《中国抗菌药物临床应用指导原则》（2015版）明确提出，需对婴幼儿患者进行氯霉素血药浓度监测，但本次调查中并无药师推荐也无医院开展其TDM。此外，阿米卡星和多黏菌素均有药师和指南推荐对其进行血药浓度监测，但本次调查中尚无医院开展。目前，利奈唑胺、美罗培南、亚胺培南、哌拉西林他唑巴坦和替加环素的TDM多见于文献报道，尚无指南推荐。对于两性霉素B和卡泊芬净的TDM，国内外指南均不作常规推荐。

表1　调查医院TDM的具体开展情况汇总

统计项目	分类	数量
TDM检测方法[a]	高效液相色谱法	13
	质谱法	9
	荧光偏振免疫法	11
	其他	3
质控方式[a]	国家室间质评（外部质控）	13
	科室内部进行（内部质控）	16
送检数排名前3位的临床科室[b]	重症医学科	21
	血液肿瘤科	19
	呼吸科	10
报告解读[c]	会	28
	偶尔会	18
根据TDM结果调整用药[c]	会	38
	偶尔会	8

a：以TDM开展科室为药剂科的医院数量计（n=18）；b：以开展TDM的医院数量计（n=24）；c：以开展TDM的医院药师数量计（n=46）

2.1.3　MIPD　MIPD是将数学建模和模拟技术相结合，通过整合患者、药物和疾病三者之间的信息，实现精准用药[24]。作为一种新兴技术，MIPD是在中国患者中实

表2　儿童常用抗菌药物TDM开展情况和循证依据

抗菌药物	推荐药师数	已开展医院数	应重点监测人群	推荐指南	参考文献
万古霉素	47	23	危重患者，肾毒性高风险、长疗程患者，肥胖患者，烧伤患者，中、重度心力衰竭患者，接受CRRT患者，儿童患者	ASHP/IDSA/SIDP共识指南（2020）；万古霉素TDM循证指南（中国药理学会2020版）	[5－6]
去甲万古霉素	0	2	危重患者，儿童患者	无	[7]
替考拉宁	0	3	重症感染患者，肾功能不全患者，肥胖或低体质量患者，烧伤感染或低蛋白血症患者，儿童患者	替考拉宁TDM的临床实践指南（日本）	[8]
氯霉素	0	0	肝肾功能受损患者，婴幼儿患者	抗菌药物临床应用指导原则（2015版）	[9]
利奈唑胺	6	4	重症感染患者，肾功能不全或CRRT患者，联合与利奈唑胺相互作用药物的患者，儿童患者	无	[10]
阿米卡星	5	0	重症感染患者，烧伤患者，CRRT患者，病态肥胖患者，囊性纤维化患者，儿童患者	注射用氨基糖苷类的优化使用推荐意见（法国2011）	[11]
庆大霉素	2	1	重症感染患者，严重烧伤患者，囊性纤维化患者，肾功能受损患者，CRRT患者，病态肥胖患者，儿童患者	SAAGAR临床指南：氨基糖胺类使用、剂量和监测建议	[12]
加替沙星	0	1	无	无	无
美罗培南	3	1	重症感染患者，CRRT患者	无	[13－14]
亚胺培南	3	1	危重患者，肾损伤患者，新生儿和儿童患者	无	[14－15]
哌拉西林他唑巴坦	0	0	CRRT患者，重症患者	无	[14]
替加环素	1	0	危重患者，CRRT患者	无	[16－17]
多黏菌素	1	0	重症患者，CRRT患者，肾功能亢进患者	多黏菌素类药物优化使用国际共识指南（ACCP/ESCMID/IDSA/ISAP/SCCM/SIDP）；中国多黏菌素类抗菌药物临床合理应用多学科专家共识	[14,18－19]
两性霉素B	3	0	无	不作常规推荐	[20]
伊曲康唑	0	0	口服依从性不佳患者，存在胃肠道吸收问题患者，联用酶抑制剂患者	抗真菌药物的TDM：英国医学真菌学学会指南	[21]
伏立康唑	30	18	肝功能不全患者，*CYP2C19*基因突变患者，发生不良事件或疗效欠佳患者，重症感染患者	伏立康唑个体化用药实践指南（中国）	[22]
泊沙康唑	3	1	重症患者，患有胃肠道黏膜炎患者，使用质子泵抑制剂患者，使用混悬液患者，怀疑有突破性真菌感染患者	泊沙康唑临床应用专家共识	[23]
卡泊芬净	1	2	新生儿患者，儿童患者，肥胖患者，肝肾功能损伤患者，烧伤患者，重症患者	不作常规推荐	[20]

CRRT：连续肾脏替代治疗（continuous renal replacement therapy）；SAAGAR：南澳大利亚抗菌药物耐药性咨询专家组（South Australian Expert Advisory Group on Antimicrobial Resistance）；ACCP：美国临床药学学院（American College of Clinical Pharmacy）；ESCMID：欧洲临床微生物学和感染性疾病学会（European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases）；ISAP：国际抗感染药理学会（International Society for Anti-infective Pharmacology）；SCCM：重症监护医学学会（Society of Critical Care Medicine）；SIDP：感染性疾病药师学会（Society of Infectious Diseases Pharmacists）

现个体化药物治疗的重要发展方向。本次调查中只有9家医院（30.0%）开展了MIPD。根据53名药师对MIPD了解程度的调查发现，1.9%（1/53）的药师完全没听说过，49.1%（26/53）的药师听说过但不了解，32.1%（17/53）的药师对MIPD略有了解，13.2%（7/53）的药师表示比较了解，仅3.8%（2/53）的药师对MIPD非常熟悉。

2.1.4　药物基因检测　在本次调查的30家医院中，有10家（33.3%）开设了抗菌药物基因检测项目，其中有7家医院开设了伏立康唑代谢基因检测，2家医院开设了药物性耳聋基因检测。此外，83.3%（15/18）的药师被临床医师要求过对基因检测报告进行解读，说明临床对于基因多态性与药物暴露量、临床疗效之间的关系感兴趣但并不了解，需要临床药师为其提供专业的药学服务。

3　讨论

抗菌药物在儿童群体中的超说明书使用和PK/PD数据缺乏，导致儿童在使用抗菌药物时的安全性和有效性难以得到保障。在儿童患者中开展抗菌药物个体化用药是实现精准医疗的有效手段，也越来越受到临床重视。本研究调查了国内多家儿童专科医院和综合医院儿科在儿童抗菌药物使用过程中个体化治疗的开展情况。结果证实，临床需求是推动大部分医院开展儿童抗菌药物个体化治疗的主要原因。

3.1　循证药学的模式转变

循证药学是个体化治疗的最初开展形式，也是目前各家医院开展抗菌药物个体化治疗的主要方式之一。得益于互联网和大数据的高速发展，临床药师在作出药物治疗决策时不再局限于传统的书籍、药品说明书和自己查阅的科研文献。借助一些专业服务平台，药师可以更加快速地获得基于实证的医药信息，包括分级诊疗推荐意见、药物相互作用、药物监测、患者教育等。UpToDate临床顾问和Micromedex数据库作为“个中翘楚”，已成为临床药师获得循证证据的重要方式，其中包含更丰富、更新的临床治疗相关内容的UpToDate更受临床药师青睐。

3.2　TDM的现状

开展个体化治疗的另一个重要方式是进行TDM，即通过检测患者体内的药物浓度，指导临床调整给药剂量，从而实现精准药物治疗。本研究调查显示，80.0%（24家）医院已开展抗菌药物的TDM，多由药师完成。TDM的开展主要涉及3个方面：检测技术、开展科室和送检药物。

3.2.1　检测技术方面　目前我国尚未建立标准化的TDM检测方法，调查显示各医疗机构TDM实验室的质控水平不一，在这方面仍有待加强。在参与调查的医疗机构中，色谱法和免疫法是最主要的检测方法，还有部分医院采用质谱法。有研究表明，不同实验室、不同检测方法之间的检测结果会存在明显差异，因而有必要建立和完善质量控制体系[25]。这不仅需要规范TDM样本检测方法，还需要扩大TDM室间质量评价项目的覆盖范围和提高TDM实验室对室间质评的参与意识[25]。

3.2.2　开展科室方面　在调查的医疗机构中，重症医学科是送检数最高的科室。受血管通透性增加、大量液体负荷或肝肾功能受损等因素的影响，相较于健康志愿者和一般患者，抗菌药物在重症患者体内的PK参数会发生明显改变[14]，常规剂量下往往导致某些抗菌药物疗效欠佳或毒副风险增加。而多重耐药菌的出现，更提高了在重症患者中使用抗菌药物的难度[14]。因此，重症患者对抗菌药物个体化治疗的需求相较于普通患者更为迫切，这类患者可作为儿科药师在临床推广个体化治疗的突破口。

3.2.3　送检药物方面　经调查，万古霉素是监测最多的儿童抗菌药物，也是临床药师最推荐的。这归因于多年来国内外学者对万古霉素体内暴露量与临床结局的深入研究及对万古霉素进行TDM的早期推荐[5]。《中国万古霉素治疗药物监测指南》（2020版）更是新增了推荐新生儿/儿童患者进行万古霉素TDM的内容[6]。

除万古霉素之外，在儿童中对β-内酰胺类和氨基糖苷类药物开展TDM也应该引起足够的重视。这两类药物的合理使用分别对预防多重耐药革兰氏阴性菌的出现和耳、肾毒性的发生至关重要[14]。本次调查中只有1家医院开展了β-内酰胺类药物的TDM，同时国内外也无相关指南推荐，这将对该类药物的优化使用造成潜在障碍[2]。而对于氨基糖苷类药物，虽然《抗菌药物临床应用指导原则》（2015版）曾明确规定“应用于新生儿、婴幼儿时应根据血药浓度监测结果调整给药方案”，但尚无医院开展。

3.3　MIPD的优势与局限性

MIPD是在TDM的基础上发展起来的，是个体化治疗发展的新方向。MIPD将数学建模和模拟技术相结合，根据不同病理生理环境下药物在患者体内PK的特征，为单个患者制定最佳的给药方案。这一点对于用药个体差异较大的儿童患者来说尤为实用。采用MIPD时，还可以将成人数据外推至儿童群体，很好地解决了儿童标本采样困难和伦理的问题。同时，MIPD对于需要及早达到PK/PD靶标的抗菌药物来说十分有用。一项在新生儿中开展的前瞻性研究表明，使用MIPD可使万古霉素血药浓度达标率由标准剂量方案时的41%提高至72%，同时其肾毒性发生率（1.1%）明显低于同类研究（8.7%）[26]。

然而，作为精准医疗的重要支柱，MIPD目前尚未在临床实践中得以大规模应用[27]。本次调查中，只有少数医院可以开展MIPD。究其原因，可能有以下几点[24,27]：

(1)缺乏MIPD的临床培训。根据问卷调查结果，近一半的药师均表示听说过MIPD但并不了解，仅3.8%的药师表示对MIPD非常熟悉。这说明药师对MIPD的熟识度不高，缺乏专业的培训与指导，无法为临床剂量调整提供技术支持。(2)合适的PK模型不易筛选。无论是自建模型还是已报道模型应用于新患者群体，其适应性均需采用真实世界数据谨慎验证，而这一过程既困难又昂贵。(3)现有的临床决策支持系统(clinical decision supporting system，CDSS)难以大范围推广和应用。作为MIPD临床应用的依托平台，目前大多数CDSS采用的是封闭框架，覆盖的药物种类和模型有限，缺乏循证证据支持，无法直接与临床数据进行信息交互，这些因素均限制了CDSS在临床实践的广泛应用。

3.4 药物基因检测的利弊

近年来，基因检测也被用来指导药物的个体化治疗。例如通过确定*CYP2C19*的基因表型，可以有目的地调整慢代谢和快代谢患儿的给药剂量，从而提高伏立康唑的治疗效果，避免毒副反应[28]。对线粒体*MT-RNR1*基因的检测，则可以在新生儿时期就发现对氨基糖苷类药物敏感的个体，对药物性耳聋的预防和筛查具有重要意义[29]。

然而，本次调查中，仅有10家医院开展了抗菌药物相关的基因检测项目，这可能与其昂贵的费用有关。此外，调查结果提示各医院对基因检测报告的解读水平仍有待提高。基因检测报告应具有对检测内容的小结，包括具有临床意义的突变、可能获益的药物等信息，以便凸显其对临床的帮助。

4 总结与展望

儿童作为特殊的群体，其用药安全问题一直受到国家卫生部门的关注。本研究通过调查分析全国多家儿童医院和综合医院儿科开展儿童抗菌药物个体化治疗的情况发现，TDM是目前各医疗机构开展儿童抗菌药物个体化治疗的主要方式，但其监测覆盖范围及检测标准均有待提高；MIPD和抗菌药物相关的基因检测仍需要在临床进一步推广。

儿童抗菌药物个体化用药的开展任重而道远，笔者建议：(1)加强临床药师关于TDM、药物基因检测相关检测技术及报告解读等方面的专业培训，为临床医师精准使用抗菌药物提供技术支撑。(2)鼓励医疗机构开设药学门诊，专业解读血药浓度或基因检测结果，为患儿家长提供用药咨询和指导。(3)广泛开展科普讲座和学习培训，提高患儿家长和各级医务人员合理使用儿童抗菌药物的意识，避免滥用抗菌药物。(4)积极拓展新的药物监测技术，如尿液或唾液检测、干血斑检测等，为不便采血的患儿进行药物监测，扩大药学服务对象范围。(5)制定行业标准，无论是TDM还是MIPD，抑或是药物相关基因检测，这些都需要政府监管机构或行业协会牵头，制定针对性的技术指南和规范，为其构建良好的临床应用环境。

(致谢：特别感谢首都医科大学附属北京儿童医院、广州市妇女儿童医疗中心、深圳市儿童医院、重庆医科大学附属儿童医院、安徽省儿童医院、苏州大学附属儿童医院、湖南省儿童医院、哈尔滨市儿童医院、河南省人民医院、济源市人民医院、江西省儿童医院、郑州市金水区总医院、柳州市妇幼保健院、洛阳市中心医院、南京市儿童医院、南京医科大学第四附属医院、青岛大学附属妇女儿童医院、青岛大学附属医院、沈阳市儿童医院、天津市儿童医院、华中科技大学同济医学院附属同济医院、渭南市中心医院、西安市儿童医院、浙江大学医学院附属儿童医院、郑州大学第三附属医院、郑州儿童医院、郑州大学第一附属医院、武汉市第一医院、驻马店市中心医院参与本项目研究)

参考文献

[1] 匡欢，钟册俊，吕晓菊. 氨基糖苷类等抗菌药物的个体化治疗应用[J]. 中国抗生素杂志，2019，44(11)：1232-1237.

[2] CHARMILLON A，NOVY E，AGRINIER N，et al. The ANTIBIOPERF study：a nationwide cross-sectional survey about practices for β-lactam administration and therapeutic drug monitoring among critically ill patients in France[J]. Clin Microbiol Infect，2016，22(7)：625-631.

[3] 王谦，张怡，梁宇光，等. 儿童常用药品说明书药物代谢动力学信息标注情况分析[J]. 临床药物治疗杂志，2021，19(10)：76-80.

[4] 赵瑞玲，王晓玲，陈海燕，等.《国家基本药物目录》(2012年版)儿童用药超说明书使用现状分析[J]. 中国药学杂志，2015，50(21)：1923-1926.

[5] 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.

[6] HE N，SU S，YE Z K，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.

[7] WANG J，LI S C，YE Q，et al. Population pharmacokinetics and pharmacodynamics of norvancomycin in children with malignant hematological disease[J]. J Clin Pharmacol，2020，60(9)：1220-1230.

[8] 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.

[9] BALBI H J. Chloramphenicol: a review[J]. Pediatr Rev, 2004,25(8):284-288.

[10] RAO G G, KONICKI R, CATTANEO D, et al. Therapeutic drug monitoring can improve linezolid dosing regimens in current clinical practice: a review of linezolid pharmacokinetics and pharmacodynamics[J]. Ther Drug Monit,2020,42(1):83-92.

[11] Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé. Update on good use of injectable aminoglycosides, gentamycin, tobramycin, netilmycin, amikacin. Pharmacological properties, indications, dosage, and mode of administration, treatment monitoring[J]. Med Mal Infect, 2012,42(7):301-308.

[12] SA Health. Aminoglycosides: recommendations for use, dosing and monitoring[EB/OL].[2023-02-10]. http://www.sahealth.sa.gov.au/antimicrobials.

[13] TRÖGER U, DRUST A, MARTENS-LOBENHOFFER J, et al. Decreased meropenem levels in intensive care unit patients with augmented renal clearance: benefit of therapeutic drug monitoring[J]. Int J Antimicrob Agents, 2012, 40(4):370-372.

[14] 周华,姚亚克,俞云松,等. 重症患者耐药阴性菌抗菌治疗:药代动力学/药效动力学指导的个体化[J]. 中华内科杂志,2017,56(5):340-343.

[15] YOSHIZAWA K, IKAWA K, IKEDA K, et al. Population pharmacokinetic-pharmacodynamic target attainment analysis of imipenem plasma and urine data in neonates and children[J]. Pediatr Infect Dis J, 2013, 32(11):1208-1216.

[16] ZHAO H H, TANG W J, YANG Y X, et al. PK/PD study of tigecycline in severely infected patients with continuous renal replacement therapy[J]. Int J Clin Pharmacol Ther, 2020,58(10):531-538.

[17] FAN G J, JIN L, BAI H S, et al. Safety and efficacy of tigecycline in intensive care unit patients based on therapeutic drug monitoring[J]. Ther Drug Monit, 2020, 42(6): 835-840.

[18] TSUJI B T, POGUE J M, ZAVASCKI A P, et al. International consensus guidelines for the optimal use of the polymyxins: endorsed by the American College of Clinical Pharmacy (ACCP), European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases (ESCMID), Infectious Diseases Society of America (IDSA), International Society for Anti-infective Pharmacology (ISAP), Society of Critical Care Medicine (SCCM), and Society of Infectious Diseases Pharmacists (SIDP)[J]. Pharmacotherapy, 2019, 39(1):10-39.

[19] 中国医药教育协会感染疾病专业委员会,中华医学会呼吸病学分会,中华医学会重症医学分会,等. 中国多黏菌素类抗菌药物临床合理应用多学科专家共识[J]. 中华结核和呼吸杂志,2021,44(4):292-310.

[20] JOHN J, LOO A, MAZUR S, et al. Therapeutic drug monitoring of systemic antifungal agents: a pragmatic approach for adult and pediatric patients[J]. Expert Opin Drug Metab Toxicol, 2019, 15(11):881-895.

[21] ASHBEE H R, BARNES R A, JOHNSON E M, et al. Therapeutic drug monitoring (TDM) of antifungal agents: guidelines from the British Society for Medical Mycology[J]. J Antimicrob Chemother, 2014, 69(5): 1162-1176.

[22] CHEN K, ZHANG X L, KE X Y, et al. Individualized medication of voriconazole: a practice guideline of the division of therapeutic drug monitoring, Chinese Pharmacological Society[J]. Ther Drug Monit, 2018, 40(6): 663-674.

[23] 泊沙康唑临床应用专家组. 泊沙康唑临床应用专家共识[J]. 国际呼吸杂志,2020,40(4):241-261.

[24] 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.

[25] 郭琦,周伟燕,张天娇,等. 治疗药物监测样本检测质量现状和标准化构想[J]. 中华检验医学杂志,2021,44(8): 674-678.

[26] ABDULLA A, EDWINA E E, FLINT R B, et al. Model-informed precision dosing of antibiotics in pediatric patients: a narrative review[J]. Front Pediatr, 2021, 9: 624639.

[27] USTER D W, STOCKER S L, CARLAND J E, et al. A model averaging/selection approach improves the predictive performance of model-informed precision dosing: vancomycin as a case study[J]. Clin Pharmacol Ther, 2021,109(1):175-183.

[28] WANG J, XU H, LI R, et al. Model-oriented dose optimization of voriconazole in critically ill children[J]. Antimicrob Agents Chemother, 2021, 65(9): e0049321.

[29] 曾云,冯大飞,张磊,等. 线粒体MT-RNR1基因突变与药物性聋[J]. 听力学及言语疾病杂志, 2013, 21(4): 428-430.

(收稿日期:2022-09-28 修回日期:2023-03-13)

(编辑:刘明伟)