DOI: 10.14188/j.1671-8852.2026.1145
文章编号 1671-8852(2026)10-1352-07

血液透析患者万古霉素生理药代动力学模型的建立

周楚宜[1] 刘港辉[1] 蔡君龙[1] 沈仪唯[2] 吴建元[1]
[1]武汉大学中南医院临床试验中心 湖北 武汉 430071；
[2]武汉大学药学院 湖北 武汉 430071

摘要 目的：构建万古霉素在血液透析患者中的生理药代动力学(PBPK)模型，并进行药代动力学(PK)行为预测。方法：结合万古霉素的理化参数、药代动力学参数及已发表临床数据，使用Phoenix WinNonlin软件建立健康成人PBPK模型，并将其外推至血液透析治疗患者，通过参数优化预测万古霉素在透析患者中个体的PK代谢特征，采用文献已报道的万古霉素临床数据进行模型验证，当折叠误差即预测值与实测值比值在0.5～2之间认为模型预测效果较为理想。结果：参考文献报道的55例健康成人单次给药、38例健康成人多次给药数据以及9例血液透析患者给药数据，验证建立的健康人和血液透析患者PBPK模型具有较为理想的准确性和适用性，观测值与预测值曲线的重合度良好，误差较小，PBPK核心参数C_{max}、$AUC_{0\text{-}t}$的折叠误差值均在0.5～2范围内。本研究构建的PBPK模型通过参数选择、结合对该药分布和清除方式的假设及考虑，能够比较准确地反映出万古霉素在血液透析患者个体内吸收和处置过程，具有较好的准确性及适用性。结论：所建立的PBPK模型可较准确地预测万古霉素在血液透析治疗患者体内的PK特征，可进一步用于优化给药方案，为临床个体化用药提供参考。

关键词 万古霉素；生理药代动力学模型；肾脏替代治疗；血液透析；个体化用药
中图分类号 R969 **文献标志码** A

Development of a physiologically based pharmacokinetic model for vancomycin in hemodialysis patients

ZHOU Chuyi[1], LIU Ganghui[1], CAI Junlong[1], SHEN Yiwei[2], WU Jianyuan[1]
[1]*Clinical Trial Center, Zhongnan Hospital of Wuhan University, Wuhan 430071, Hubei, China*;
[2]*School of Pharmaceutical Sciences, Wuhan University, Wuhan 430071, Hubei, China*

Abstract

Objective: To develop a physiologically based pharmacokinetic (PBPK) model of vancomycin in patients receiving hemodialysis therapy and to predict its pharmacokinetic (PK) behavior. **Methods:** By integrating the physicochemical properties, pharmacokinetic parameters, and published clinical data of vancomycin, a PBPK model was established in healthy adults by using Phoenix WinNonlin software and subsequently extrapolated to patients undergoing hemodialysis. Parameter optimization was performed to predict the individual pharmacokinetic profiles of vancomycin in dialysis patients. The model was validated using published clinical data of vancomycin, and predictive performance was assessed by fold error (FE), defined as the ratio of predicted to observed values, with a value between 0.5 and 2 considered indicative of satisfactory predictive performance. **Results:** The established PBPK models

课题来源：湖北省技术创新计划资助项目(编号：2025BCB069)。
作者简介：周楚宜，女，1995—，药学硕士，药师，主要从事生化药学与药物特异性药代动力学研究，E-mail：752594057@qq.com；刘港辉，男，1997—，管理药学硕士，药师，主要从事临床研究管理与药代动力学研究，E-mail：lgh163@126.com。周楚宜、刘港辉为本文共同第一作者。
通信作者：吴建元，E-mail：wujianyuan@znhospital.cn。

for healthy adults and hemodialysis patients were validated using data from 55 healthy adults receiving single-dose administration, 38 healthy adults receiving multiple-dose administration, and 9 hemodialysis patients, as reported in the literature. The validation demonstrated good accuracy and applicability of the models, as evidenced by close agreement between observed and predicted concentration-time curves with minimal prediction errors. The fold error values for key PBPK indices C_{max} and $AUC_{0\text{-}t}$ fell within the acceptable range of 0.5 - 2. **Conclusion:** The established PBPK model can successfully predict the pharmacokinetic characteristics of vancomycin in patients receiving hemodialysis therapy and may be further applied to optimize dosing regimens, thereby providing a reference for individualized drug therapy in clinical practice.

Key Words　Vancomycin; Physiologically Based Pharmacokinetic Model; Renal Replacement Therapy; Hemodialysis; Individualized Drug Therapy

近年来，慢性肾脏病（chronic kidney disease，CKD）的发病率快速上升，已成为影响全球公共卫生的关键问题[1-2]。肾功能受损时，肾小球滤过率（glomerular filtration rate，GFR）随之下降；当 GFR 降至 15 mL•min^{-1}以下时，患者进入 CKD 5 期，即终末期肾病（end-stage renal disease，ESRD）。此时残存肾功能不足以维持生命，需通过肾脏替代治疗（renal replacement therapy，RRT）：包括血液透析、腹膜透析与肾移植维持机体正常代谢需求[3]。由于体液免疫与细胞免疫应答功能受损，包括透析患者在内的 CKD 人群极易发生感染[4]，且血流感染已成为该类患者发病与死亡的首要原因[5]。因此明确抗感染药物的药代动力学变化，对于血液透析患者的临床用药至关重要。

万古霉素作为首个应用于临床的糖肽类抗生素，是耐甲氧西林金黄色葡萄球菌及其他耐药革兰阳性菌感染的一线治疗药物，广泛用于血流感染、重症肺炎、感染性心内膜炎、中枢神经系统感染、粒细胞缺乏伴发热等重症感染的经验性与目标性治疗[6]。万古霉素在体内基本不代谢，给药剂量的约 90% 以原型经肾小球滤过排泄，其药代动力学特征与肾功能状态高度相关[6]。肾功能正常的成年患者万古霉素消除半衰期为 4～6 h[7]；对于接受 RRT 的患者，药物清除不仅受残余肾功能影响，还与透析模式、透析器膜特性、血流与透析液流速、透析时长等多种因素相关，给药方案的制定更为复杂。

本研究旨在建立健康成人万古霉素全身生理药代动力学（physiologically based pharmacokinetic，PBPK）模型，并基于肾脏生理病理改变与透析清除机制外推至血液透析人群，通过验证模型的预测性能，为万古霉素在该类特殊人群中的个体化精准用药提供理论依据与方案参考。

1　材料与方法

1.1　软件　使用 Phoenix WinNonlin 软件（version 8.1.0，Certara）实现 PBPK 模型的构建、拟合和模拟。使用 GetData 软件（version 2.2.0，GetData Pty Ltd）获取已发表文献中的药时曲线等数据。使用 R 语言软件（version 4.1.2）及相关软件包实现图像的制作和编辑。

1.2　资料来源　检索 DrugBank 数据库，获取万古霉素的理化性质参数。以“万古霉素”“药动学”“肾功能不全”“透析”“肾脏替代治疗”“Vancomycin”“Pharmacokinetics”“Renal Impairment”“Dialysis”“Renal Replacement Therapy”为中英文关键词，系统检索 PubMed、Google Scholar、Web of Science、中国知网等学术数据库，收集万古霉素在成人体内的药代动力学特征参数，并使用 GetData 进行药物浓度-时间曲线的数字化。排除人口学资料不完整、给药方案描述不清、血药浓度-时间曲线缺失、数据重复或给药方案重复报道的研究。

1.3　模型构建与评价

1.3.1　*健康人模型构建与评价*　通过文献检索获得万古霉素的代谢和理化参数，并整理为表 1 用于万古霉素 PBPK 建模[8-10]。

健康人 PBPK 模型建模生理参数数值来源于

表 1　万古霉素 PBPK 建模代谢和理化参数

理化参数	初始值	参考文献
分子量/g•mol^{-1}	1 449.254	[8]
酸解离常数(pKa)	2.18(酸),7.15(碱),8.89(碱)	[9]
亲脂性(logP)	−3.1	[8]
全血/血浆浓度比	0.55	[8]
血浆游离药物分数/%	25(经 21.36 优化)	[10]
肾脏清除率/mL•min^{-1}•kg^{-1}	0.91	[10]
肝脏清除率/mL•min^{-1}•kg^{-1}	0.07	[9]

GPX-Scientific-Principles-Guide[11]推荐,采用软件中内置的人种数据库,选取30岁的美国健康男性作为虚拟建模对象,建模生理参数见表2。以文献中搜集到的健康成人给予万古霉素后测量的血药浓度,用于验证模型模拟的准确性,同时对部分建模参数进行微调。搜集到的给药和健康人参与者信息如表3所示。

表2 万古霉素建模人体生理参数表

组织/器官	体积/mL	血流量/L·h^{-1}	组织-血浆分配系数
脂肪组织	2.10×10^4	25.17	0.057 05
脑	1 493	45.67	0.352 3
心脏	326.2	14.29	0.310 3
肾脏	348.4	76.93	0.328 8
肾小管	42.0	/	/
肾血管	55.7	76.93	/
肝脏	1 532	84.42	0.341 5
动脉血(供给)	2 109	338.9	/
静脉血(回流)	4 219	338.9	/
肺	1 141	338.9	0.326 9
肌肉	2.40×10^4	43.12	0.356 0
其他组织	2 499	4.498	0.348 4
红骨髓	1 068	19.23	0.198 2
生殖器官	47.18	0.594 5	0.328 9
皮肤	2 727	19.63	0.268 6
脾	170	10.2	0.348 2
黄骨髓	2 969	5.345	0.057 05
胃肠道组织	677.11	41.15	0.348 4

注:数据来自参考文献[11],建模对象为男性,30岁,70 kg。

1.3.2 透析患者模型构建与评价 在前述建立起来的健康人的PBPK模型基础上。为提升模型预测精准度,针对透析清除机制的机械参数化问题,在模型中引入透析器装置模块[包括透析器容积74 mL、AV-Set管路容积132~136 mL、血流速300 mL·min^{-1}及来源于透析器的高通量血液透析(HF-HD)药物清除率为71 mL·min^{-1}、在线血液透析滤过(OL-HDF)药物清除率为125 mL·min^{-1}],使透析清除由"经验清除率"升级为"基于装置参数的机械性清除",以准确描述透析期间血药浓度的陡降轨迹[19-20]。利用以上透析参数进行模型构建。建模对象仍然采用30岁的美国健康男性,在此基础上,根据文献报道调节红细胞比容、血浆蛋白结合率、GFR、肾体积、肾血流量[21],其余参数与健康人保持一致。考虑到疾病状态下非肾清除(肝代谢)可能受到一定影响,故而根据实测药代动力学对肝代谢进行一定程度微调。从文献中搜集患者给予万古霉素后采用透析治疗的血药浓度,用于验证血液透析患者PBPK模型模拟的准确性。同时对部分建模参数进行微调,参考患者信息和给药方式:男性8例,女性1例,年龄28~82岁,体质量55.5~91.5 kg;1 g静脉输注,输注时间45 min,输注结束40 h后,联合4 h血液透析[19]。针对稀疏临床数据下模型外推稳健性的平衡问题,本研究采用"先建立并充分验证健康人模型(基于10组给药方案)、再外推至透析人群"的分步策略,外推时锁定健康人模型中已确定的系统参数,仅改变透析装置及肾衰竭病理相关参数,最大限度减少自由参数个数,保证模型预测稳健性。

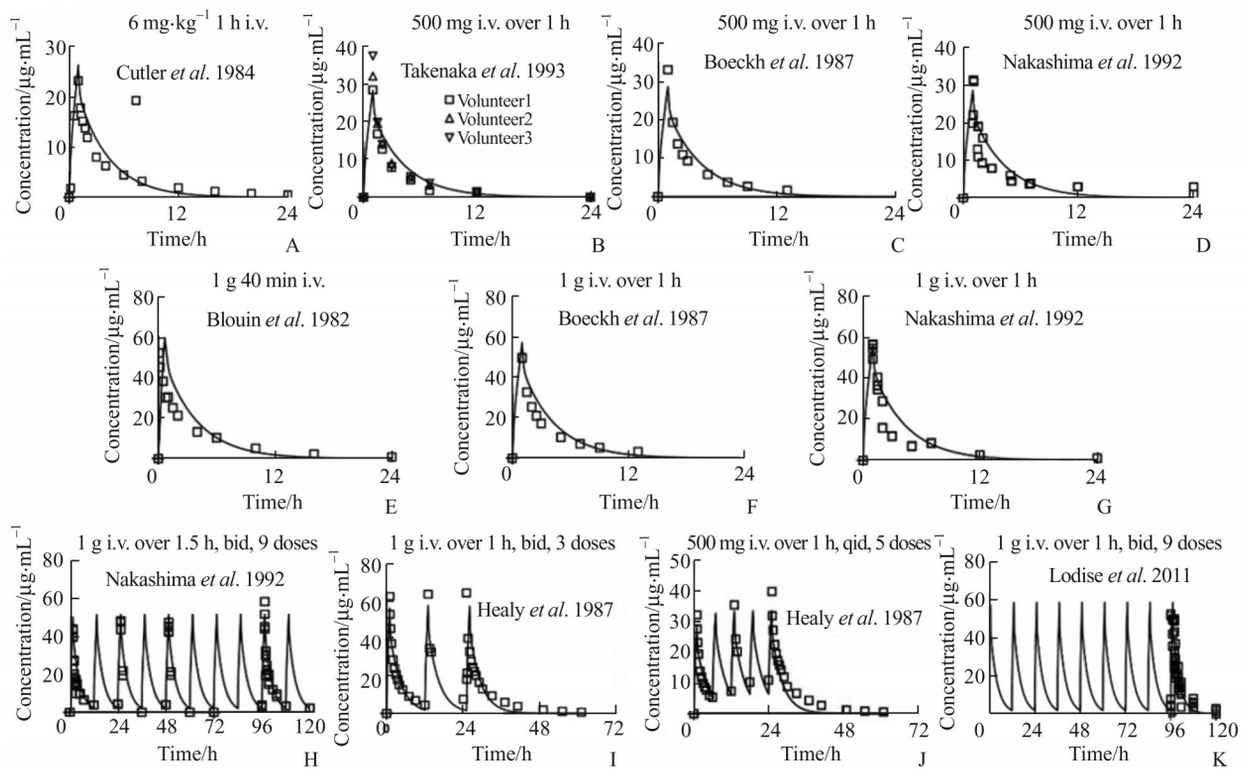
2 结果

2.1 健康人万古霉素PBPK模型 采用文献报道的多种给药方案和相应的药时曲线图对万古霉素健康人模型进行验证。如图1结果显示,基于模型预测的PK曲线与文献中提取的血药浓度值拟合程度良好,表明本研究搭建的健康人PBPK模型通过参数选择、结合对该药分布和清除方式的假设及考

表3 健康研究参与者给药信息

研究参与者				给药方案	参考文献
年龄/岁	例数及性别	体质量/kg	人群		
23±1.2	12男	76.9±1.9	/	6 mg·kg^{-1}静脉输注1 h	CUTLER等(1984)[12]
/	3成人	/	日本人	500 mg静脉输注1 h	TAKENAKA等(1993)[13]
20~50	5男/5女	55~78	白种人	500 mg静脉输注1 h	BOECKH等(1987)[14]
25~47	6男	/	日本人	500 mg静脉输注1 h	NAKASHIMA等(1992)[15]
25~30	4男/4女	65.9~89.1	/	1 g静脉输注40 min	BLOUIN等(1982)[16]
20~50	5男/5女	55~78	白种人	1 g静脉输注1 h	BOECKH等(1987)[14]
25~47	6男	/	日本人	1 g静脉输注1 h	NAKASHIMA等(1992)[15]
25~47	6男	/	日本人	1 g静脉输注1.5 h,每12 h一次,共9次	NAKASHIMA等(1992)[15]
20.5~28.9	7男/4女	66.5±11.2	白种人	1 g静脉输注1 h,每12 h一次,共3次	HEALY等(1987)[17]
20.5~28.9	7男/4女	66.5±11.2	白种人	500 mg静脉输注1 h,每6 h一次,共5次	HEALY等(1987)[17]
20~39	5男/5女	/	白种人	1 g静脉输注1 h,每12 h一次,共9次	LODISE等(2011)[18]

虑，能够比较准确地反映出该药在人体内吸收和处置的过程，有较好的准确性及适用性。

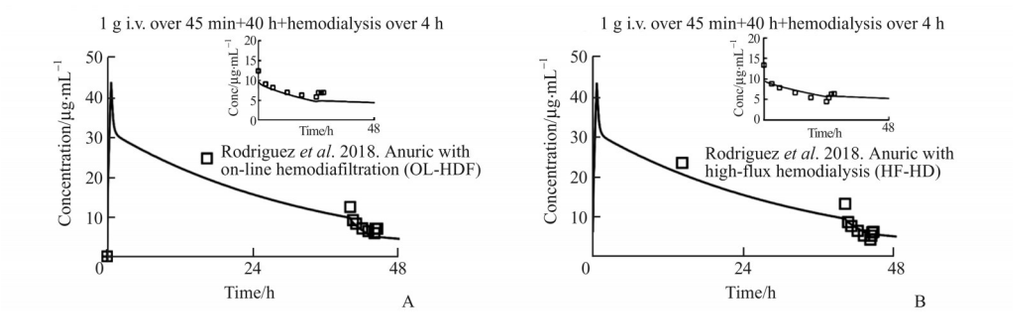


A. 6 mg•kg^{-1}静脉输注 1 h；B～D. 500 mg 静脉输注 1 h；E. 1 g 静脉输注 40 min；F、G. 1 g 静脉输注 1 h；H. 1 g 静脉输注 1.5 h，每 12 h 一次，共 9 次；I. 1 g 静脉输注 1 h，每 12 h 一次，共 3 次；J. 500 mg 静脉输注 1 h，每 6 h 一次，共 5 次；K. 1.0 g 静脉输注 1 h，每 12 h 一次，共 9 次。

图 1　健康研究参与者模拟曲线和实测数据 PK 对比

2.2　血液透析 PBPK 模型　为探究血液透析状态下对万古霉素血浆浓度的影响，本研究为万古霉素健康人 PBPK 模型基础上增加透析器装置进行扩展，建立了透析患者的 PBPK 模型。

透析患者中万古霉素预测浓度-时间曲线与观测浓度-时间曲线的直观对比见图 2。万古霉素在透析期间的下降速度显著快于非透析期间；在不同血液透析参数（OL-HDF 和 HF-HD）设置下，血浆浓度-时间轨迹的预测结果与观测数据高度吻合。其中峰浓度（C_{max}）的预测精度稍差，曲线轨迹存在轻微偏移。



A、B. 分别为不同血液透析参数（OL-HDF 和 HF-HD）模拟和实测浓度-时间曲线，均为万古霉素 1 g 静脉输注，输注时间 45 min，输注结束 40 h 后，联合 4 h 的血液透析。

图 2　不同血液透析参数患者给予万古霉素+透析治疗的模拟曲线和实测数据 PK 对比

2.3　模型的有效性评价结果　本研究以模型预测值与实际值的比值即折叠误差作为模型有效性的评价指标，当 PK 核心参数 C_{max} 和 $AUC_{0\text{-}t}$ 误差在 0.5～2 之间认为模型的预测效果较好。结果显示，建立的健康人 PBPK 模型以及在健康人模型基础上建立的血液透析患者 PBPK 模型拟合效果良好，折叠误差均在合适范围内，见表 4、5。

表4 健康人PBPK模型预测值与实际值比较

组别	PK参数	实际值	预测值	折叠误差
1 g静脉输注40 min[16]	C_{max}	52.50	59.96	1.14
	$AUC_{0\text{-}t}$	184.41	192.67	1.04
6 mg·kg^{-1}静脉输注1 h[12]	C_{max}	23.31	26.42	1.13
	$AUC_{0\text{-}t}$	93.41	88.90	0.95
500 mg静脉输注1 h[13]	C_{max}	28.84	28.63	0.99
	$AUC_{0\text{-}t}$	56.93	96.34	1.69
500 mg静脉输注1 h[14]	C_{max}	33.07	28.63	0.87
	$AUC_{0\text{-}t}$	72.88	96.34	1.32
1 g静脉输注1 h[14]	C_{max}	49.67	57.25	1.15
	$AUC_{0\text{-}t}$	131.61	192.67	1.46
500 mg静脉输注1 h[15]	C_{max}	31.44	28.63	0.91
	$AUC_{0\text{-}t}$	94.55	96.34	1.02
1 g静脉输注1 h[15]	C_{max}	57.68	57.25	0.99
	$AUC_{0\text{-}t}$	140.88	192.67	1.37
1 g静脉输注1 h,每12 h一次,共3次[17]	C_{max}	63.83	57.25	0.90
	$AUC_{0\text{-}t}$	154.57	185.83	1.20
500 mg静脉输注1 h,每6 h一次,共5次[17]	C_{max}	32.32	32.67	1.01
	$AUC_{0\text{-}t}$	92.14	170.37	1.85
1.0 g静脉输注1 h,每12 h一次,共9次[18]	C_{max}	52.78	58.77	1.11
	$AUC_{0\text{-}t}$	184.84	199.53	1.08
1 g静脉输注1.5 h,每12 h一次,共9次[15]	C_{max}	44.07	50.15	1.14
	$AUC_{0\text{-}t}$	131.21	185.29	1.41

注:C_{max}单位为μg·mL^{-1};$AUC_{0\text{-}t}$单位为μg·h·mL^{-1}。

表5 血液透析患者PBPK模型预测值与实际值比较

组别	PK参数	实际值	预测值	折叠误差
高通量血液透析(HF-HD)	C_{max}	13.41	9.69	0.72
	$AUC_{0\text{-}t}$	30.81	34.20	1.11
在线血液透析滤过(OL-HDF)	C_{max}	12.41	8.72	0.70
	$AUC_{0\text{-}t}$	33.54	27.83	0.83

注:C_{max}单位为μg·mL^{-1};$AUC_{0\text{-}t}$单位为μg·h·mL^{-1}。

3 讨论

目前,关于万古霉素在血液透析患者中PK特征的系统性报道仍相对有限,缺乏充分的循证用药参考。值得注意的是,近年一项纳入274例高流量间断性HD患者、涵盖2 386个血药浓度数据的外部评价研究显示,已发表的万古霉素群体药代动力学(population pharmacokinetics,PPK)模型均未表现出令人满意或临床可接受的预测性能,其中表现最优的模型预测误差中位数仍达16.25%,绝对预测误差中位数为34.66%[22]。该研究进一步指出,透析期间与透析间期采集的血药浓度样本,模型预测性能存在显著差异,提示现有PPK模型未能充分捕捉透析过程的动态清除特征[22]。

此背景下,PBPK模型的构建为支持基于模型的精准给药提供了机制性更强的替代工具。与经验性或半机制性的PPK模型不同,PBPK模型能够整合药物理化性质、系统生理参数及透析器物理参数(如膜面积、传质系数、血流速率与透析液流速),实现对透析清除过程的机制性描述。同时国内药物监测指南也拓宽了需开展万古霉素治疗药物监测的人群范围,如接受肾脏替代治疗患者、新生儿/儿童患者、中重度心力衰竭患者和肾功能亢进患者等[23]。在临床数据匮乏时,PBPK模型的建立可支持基于模型的给药方案制定。近年来,PBPK模型在特殊人群个体化用药及治疗药物监测(therapeutic drug monitoring,TDM)给药方案优化和选择领域应用逐渐增多,但在国内仍处于起步阶段[24]。尤其在RRT临床场景下的系统应用尚未完全成熟。

本研究采用"先健康人群、后目标人群"的递推建模策略,首先构建万古霉素在健康成人中的PBPK模型,随后外推至血液透析患者,并根据透析器性能参数及操作条件建立透析清除模型,在血液透析患者PBPK模型构建过程中引用的RODRÍGUEZ等[19]研究,是目前公开数据中透析参数记录最完整、PK采样点最密集的高质量临床研究。当前临床主流的HF-HD、OL-HDF设备,其膜材料与清除性能未发生颠覆性革新,对万古霉素的清除效率与文献报道高度一致,参数仍具备临床代表性,故能最终通过文献来源的实测数据对模型预测性能进行验证。验证结果表明,该模型能够较好地反映万古霉素在健康人群及透析患者中的PK过程,具备一定的预测可靠性(折叠误差0.70~1.85)。主要源于三方面针对性处理:透析器装置的显式建模区分了不同透析模式的清除差异;肾衰竭状态下多生理参数的系统调整使透析间期浓度衰减更吻合实测数据;健康人模型的充分预验证与外推参数锁定策略有效缓解了数据稀疏导致的过拟合风险。上述策略共同构成了本研究区别于既有报道的方法学特色,也为PBPK模型在透析人群中的规范化应用提供了可借鉴的技术路径。

万古霉素主要经肾排泄,患者残余肾功能的显著影响其清除途径与暴露水平,甚至引发药物不良反应。此外,血液透析会显著改变万古霉素的药代动力学特征,对药物清除产生额外的显著影响[25]。但目前针对间断性血液透析患者万古霉素用药的高质量参考数据仍不充分。尽管我国《万古霉素临床应用剂量中国专家共识》已针对透析人群给出了剂量调整原则[6],但推荐方案多基于传统药代动力

学研究，难以覆盖不同透析模式、不同疾病严重程度的个体化差异。近年模型指导的精准给药逐步成为抗菌药物个体化治疗的重要方向，其中群体药代动力学模型已被广泛用于万古霉素的剂量预测，但现有针对RRT人群的多数PPK模型仅将透析状态作为二分类协变量（透析、非透析），未充分整合透析器传质系数、流速参数等透析相关细节，不同模型在不同临床场景下的外推预测性能存在明显差异[22]。此外，PPK模型的核心是统计学模型，描述的是“一群患者”中药物浓度的典型值以及个体间的变异；而PBPK模型的核心是机制性模型，描述的是药物在“一个典型个体”的各个解剖生理隔室（器官/组织）中的真实浓度变化过程。现有RRT人群的PPK模型对透析状态这一简化处理在统计学上便于实施，但忽略了透析清除的连续性特征。PBPK模型能够将透析器传质系数、膜面积、超滤速率等物理参数纳入结构性方程，而非仅作为统计协变量进行事后校正，这是其相较于传统PPK模型的根本优势所在。

药物固有属性与基础生理参数：如分子量、酸解离常数、亲脂性、组织血浆分配系数、健康人器官体积/血流量等，是药物与人体的固有生理特征，不随时间发生显著改变。本研究采用的经典文献报道的数值经过数十年反复验证，稳定性与可靠性更高，是国际PBPK领域建模的通用选择，不会因发表时间早而降低研究信度。但在透析患者模型验证阶段可用的实测数据量较为有限，这可能影响参数可识别性并增加验证结果的偶然相关性。当用于验证的采样点浓度数据有限时，模型的全局敏感性无法被充分激发，可能导致过拟合或预测性能不足。虽然在模型验证阶段，选择了人口学特征与基础模型匹配度较高的文献数据，以保证验证结果的可靠性；同时模型已内置体质量、GFR、白蛋白、透析流速/时长等关键协变量的调整接口，具备向不同亚组人群外推的能力。但模型的验证数据主要来自西方人群，直接应用于国内透析患者人群还需谨慎，这正是本研究的局限性。

未来研究可基于当前建立的模型框架，通过系统收集真实世界血药浓度监测数据及详细透析治疗记录（包括透析器型号、血流速率、透析液流速、治疗时长、超滤量等），进一步丰富模型库并完善其亚组分层能力。目前中国已有多项万古霉素PPK模型相关研究正在推进中，涉及特殊人群（危重症、肾功能亢进、肥胖及RRT患者）的模型构建与外部验证。在此基础上，可开展多场景、多方案的蒙特卡罗剂量模拟，系统评估不同透析条件对万古霉素暴露的影响，并开发适用于中国临床实践的个体化给药工具，为制定更具普适性和可操作性的血液透析患者万古霉素给药方案提供更坚实的科学依据。

本研究建立的PBPK模型初步验证可较好地预测万古霉素在健康人群、血液透析人群中的血浆浓度分布。最终建立的模型可作为有效工具，用于进一步研究血液透析对药物药代动力学的影响，并为血液透析人群的临床给药方案制定提供参考。

参考文献

[1] VOS T, BARBER R M, BELL B, et al. Global, regional, and national incidence, prevalence, and years lived with disability for 301 acute and chronic diseases and injuries in 188 countries, 1990-2013: A systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2013 [J]. Lancet, 2015, 386(9995): 743-800.

[2] SHERWOOD M, MCCULLOUGH P A. Chronic kidney disease from screening, detection, and awareness, to prevention[J]. Lancet Glob Heal, 2016, 4(5): e288-e289.

[3] HUANG B, ZENG Z P, ZHANG C C, et al. Approaches to kidney replacement therapies: Opportunities and challenges[J]. Front Cell Dev Biol, 2022, 10: 953408.

[4] ALOY B, LAUNAY-VACHER V, BLEIBTREU A, et al. Antibiotics and chronic kidney disease: Dose adjustment update for infectious disease clinical practice [J]. Med Mal Infect, 2020, 50(4): 323-331.

[5] FISHER M, GOLESTANEH L, ALLON M, et al. Prevention of bloodstream infections in patients undergoing hemodialysis[J]. Clin J Am Soc Nephrol, 2020, 15(1): 132-151.

[6] 万古霉素临床应用剂量专家组 . 万古霉素临床应用剂量中国专家共识[J]. 中华传染病杂志，2012，30(11): 641-646.
Vancomycin Clinical Application Dosing Expert Group. China expert consensus on clinical dose of vancomycin[J]. Chin J Infect Dis, 2012, 30(11): 641-646.

[7] 陈佰义，管向东，何礼贤，等 . 万古霉素临床应用中国专家共识(2011版)[J]. 中国新药与临床杂志，2011，30(8): 561-573.
CHENG B Y, GUAN X D, HE L X, et al. China expert consensus on clinical application of vancomycin (2011 edition)[J]. Chin J New Drugs Clin Remedies, 2011, 30(8): 561-573.

[8] EMOTO C, JOHNSON T N, MCPHAIL B T, et al. Using a vancomycin PBPK model in special populations

to elucidate case-based clinical PK observations[J]. CPT Pharmacomet Syst Pharmacol, 2018, 7(4): 237-250.

[9] RADKE C, HORN D, LANCKOHR C, et al. Development of a physiologically based pharmacokinetic modelling approach to predict the pharmacokinetics of vancomycin in critically ill septic patients[J]. Clin Pharmacokinet, 2017, 56(7): 759-779.

[10] FERREIRA A, MARTINS H, OLIVEIRA J C, et al. PBPK modeling and simulation of antibiotics amikacin, gentamicin, tobramycin, and vancomycin used in hospital practice[J]. Life, 2021, 11(11): 1130.

[11] Simulations Plus, Inc. GastroPlus Scientific Principles Guide[EB/OL]. (2025-11-01)[2026-07-25]. https://www.scribd.com/document/1010282916/GPX-Scientific-Principles-Guide.

[12] CUTLER N R, NARANG P K, LESKO L J, et al. Vancomycin disposition: The importance of age[J]. Clin Pharmacol Ther, 1984, 36(6): 803-810.

[13] TAKENAKA T, WATANABE T, HAYASHI T, et al. Pharmacokinetics of vancomycin and dosage planning in patients with renal insufficiency[J]. CHEMOTHERAPY, 1993, 41(10): 1079-1089.

[14] BOECKH M, LODE H, BORNER K, et al. Pharmacokinetics and serum bactericidal activity of vancomycin alone and in combination with ceftazidime in healthy volunteers[J]. Antimicrob Agents Chemother, 1988, 32(1): 92-95.

[15] NAKASHIMA M, KATAGIRI K, OGUMA T. Phase I studies on vancomycin hydrochloride for injection[J]. Chemother Tokyo, 1992, 40(2): 210-224.

[16] BLOUIN R A, BAUER L A, MILLER D D, et al. Vancomycin pharmacokinetics in normal and morbidly obese subjects[J]. Antimicrob Agents Chemother, 1982, 21(4): 575-580.

[17] HEALY D P, POLK R E, GARSON M L, et al. Comparison of steady-state pharmacokinetics of two dosage regimens of vancomycin in normal volunteers [J]. Antimicrob Agents Chemother, 1987, 31(3): 393-397.

[18] LODISE T P, DRUSANO G L, BUTTERFIELD J M, et al. Penetration of vancomycin into epithelial lining fluid in healthy volunteers[J]. Antimicrob Agents Chemother, 2011, 55(12): 5507-5511.

[19] RODRÍGUEZ N, GÓMEZ M, RICO N, et al. Vancomycin hemodialysis: Clearance differences between high-flux hemodialysis and on-line hemodiafiltration[J]. Artif Organs, 2019, 43(3): 261-269.

[20] Fresenius Medical Care. Haemodialysis Bloodlines, Tubing Systems, Accessories: Product Range[EB/OL]. (2025-10-06)[2026-05-15]. https://www.scribd.com/document/465837469/Blood-Lines-Tubing-Systems-Accessories-Product-Range-Haemodialysis.

[21] 邓国良. 基于生理药代动力学的肾功能不全患者美罗培南个体化用药研究[D]. 广州: 华南理工大学, 2023.
DENG G L. Individualized medication of meropenem in patients with renal insufficiency based on physiologically based pharmacokinetics[D]. Guangzhou: South China University of Technology, 2023.

[22] JI C, GARCIA J, SABUGA A J, et al. External evaluation of intravenous vancomycin population pharmacokinetic models in adults receiving high-flux intermittent haemodialysis[J]. British Journal of Clinical Pharmacology, 2025, 91(3): 856-865.

[23] 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.
HE N, SU S, ZHAI S D, et al. Interpretation of *the Chinese Guidelines for Therapeutic Drug Monitoring of Vancomycin (2020 Update)*[J]. Clin Medicat J, 2021, 19(1): 12-16.

[24] 吴晓霏. 基于生理的药代动力学模型在中国老年人群临床用药中的探索与应用[D]. 北京: 中国医学科学院, 2023.
WU X F. Exploration and application of physiologically based pharmacokinetic model in clinical medication of chinese elderly population[D]. Beijing: Chinese Academy of Medical Sciences, 2023.

[25] RUBINO C M, BHAVNANI S M, LOUTIT J S, et al. Single-dose pharmacokinetics and safety of meropenem-vaborbactam in subjects with chronic renal impairment[J]. Antimicrob Agents Chemother, 2018, 62(3): e02103-e02117.

(2026-07-09收稿)
编辑 张 峻