

doi: 10.13241/j.cnki.pmb.2021.01.042

替考拉宁在感染的血液病患者中血药浓度的监测与应用价值分析*

胡雪莹¹ 李 坦¹ 昂 韦² 鲍扬漪¹ 李 斌¹

(1 安徽医科大学第三附属医院 / 合肥市第一人民医院血液肿瘤科 安徽 合肥 230000;

2 安徽医科大学第三附属医院 / 合肥市第一人民医院药学部 安徽 合肥 230000)

摘要 目的:探讨替考拉宁在感染的血液病患者中血药浓度的监测与应用价值。**方法:**回顾分析 2017 年 12 月 -2019 年 12 月来我院治疗的 42 例革兰氏阳性球菌引起感染的血液病患者临床资料,按照临床替考拉宁的给药剂量分 A 组和 B 组,每组 21 例。利用高效液相色谱法(HPLC)检测患者第 5 天用药前 30 min 的血药浓度,利用酶联免疫荧光法检测患者降钙素原(PCT)水平。比较两组血药浓度,临床疗效及 PCT 水平的差异,并记录不良反应。**结果:**B 组患者血药浓度(15.12 ± 4.68)mg/L 高于 A 组的(11.76 ± 5.31)mg/L,且 B 组患者 PCT 水平(0.86 ± 1.21)ng/mL 低于 A 组的(2.23 ± 1.63)ng/mL,差异均有统计学意义($P < 0.05$)。B 组患者临床有效率为 95.24%(20/21),A 组临床有效率为 71.43%(15/21),两组临床有效率比较差异有统计学意义($P < 0.05$)。A 组发生不良反应发生率为 23.81%(5/21),B 组不良反应发生率为 19.05%(4/21),两组患者不良反应发生率比较差异无统计学意义($P > 0.05$)。有效组患者血药浓度(17.21 ± 6.64)mg/L 高于无效组的(10.14 ± 5.48)mg/L;且有效组患者 PCT 水平(0.65 ± 1.31)ng/mL 低于无效组的(2.63 ± 1.87)ng/mL,差异均有统计学意义($P < 0.05$)。**结论:**对感染的血液病患者,提高替考拉宁初始负荷剂量可以达到较高的有效血药浓度,临床疗效更好,且不良反应未见增加。对感染的血液病患者进行血药浓度监测,能够一定程度上反映出临床治疗效果,具有临床参考价值。

关键词:替考拉宁;血液病;革兰氏阳性球菌;血药浓度;降钙素原

中图分类号:R55 文献标识码:A 文章编号:1673-6273(2021)01-188-05

Monitoring and Application Value of Teicoplanin in Patients with Infectious Hematologic Diseases*

HU Xue-ying¹, LI Tan¹, ANG Wei², BAO Yang-yi¹, LI Bin¹

(1 Department of Hematology Oncology, The Third Affiliated Hospital of Anhui Medical University/Hefei First People's Hospital, Hefei, Anhui, 230000; 2 Department of Pharmaceutical, The Third Affiliated Hospital of Anhui Medical University/Hefei First People's Hospital, Hefei, Anhui, 230000, China)

ABSTRACT Objective: To investigate the monitoring and application value of teicoplanin in patients with infectious hematologic diseases. **Methods:** The clinical data of 42 patients with hematologic diseases caused by gram positive cocci treated in our hospital from December 2017 to December 2019 were retrospectively analyzed. According to the clinical dosage of teicoplanin, the patients were divided into A group and B group, with 21 cases in each group. The plasma drug concentration was detected by high performance liquid chromatography (HPLC) 30 minutes before the 5 day of administration, and the level of procalcitonin (PCT) was detected by enzyme-linked immunofluorescence. The plasma drug concentration, clinical efficacy and PCT level of the two groups were compared, and the adverse reactions were recorded. **Results:** The plasma drug concentration of group B was (15.12 ± 4.68) mg/L, which was higher than that of group A (11.76 ± 5.31) mg/L, and the PCT level of group B was (0.86 ± 1.21) ng/mL, which was lower than that of group A (2.23 ± 1.63) ng/mL, the differences were statistically significant ($P < 0.05$). The clinical effective rate of group B was 95.24% (20/21), and that of group A was 71.43% (15/21), the difference between the two groups was statistically significant ($P < 0.05$). The incidence of adverse reactions was 23.81% (5/21) in group A and 19.05% (4/21) in group B, there was no significant difference in the incidence of adverse reactions between the two groups ($P > 0.05$). The plasma drug concentration in the effective group was (17.21 ± 6.64) mg/L, which was higher than that in the invalid group (10.14 ± 5.48) mg/L; and the PCT level of the effective group was (0.65 ± 1.31) ng/mL, which was lower than that of the invalid group (2.63 ± 1.87) ng/mL, the differences were statistically significant ($P < 0.05$). **Conclusion:** For the patients with infectious hematologic diseases, increasing the initial loading dose of teicoplanin can achieve a higher effective plasma drug concentration, better clinical efficacy, and no increase in adverse reactions. Monitoring plasma drug concentration in patients with infectious hematologic diseases can reflect the clinical treatment effect to a certain extent, which has clinical reference value.

Key words: Teicoplanin; Hematologic diseases; Gram positive cocci; Plasma drug concentration; PCT

* 基金项目:安徽省合肥市卫健委临床研究应用项目(合卫科教[2019]172 号);安徽省自然科学基金项目(1508085MH195)

作者简介:胡雪莹(1983-),女,硕士,主治医师,研究方向:血液系统疾病,E-mail:yyyabc1777@yeah.net

(收稿日期:2020-08-06 接受日期:2020-08-28)

Chinese Library Classification(CLC): R55 Document code: A

Article ID: 1673-6273(2021)01-188-05

前言

对血液病患者而言,菌类的感染是其常见的并发症,也是导致患者病情加重甚至死亡的重要诱因,因此能否及时应用疗效好且安全性高的抗生素类药物对患者病情具有重要意义^[1-3]。替考拉宁是由游动放线菌属发酵生成的一种糖肽类抗生素,能抑制并阻断细菌细胞壁的合成,从而达到抑菌杀菌的目的^[4,5]。研究证实,替考拉宁能够有效针对金黄色葡萄球菌、链球菌等革兰阳性菌和厌氧菌的感染^[6-8]。作为抗生素的一种,替考拉宁的血药浓度对于其疗效起到至关重要的作用,然而由于国内外对于替考拉宁谷浓度范围和给药剂量的推荐意见不尽一致,给临床医师应用时带来不少困惑,且无法确定最佳的给药剂量以及浓度范围^[9,10],基于此种情况,本研究通过对替考拉宁血药浓度进行监测,进而分析探究其在临床上的应用,现报道如下。

1 资料与方法

表 1 两组患者一般资料比较情况

Table 1 Comparison of general information between the two groups

Item	A group(n=21)	B group(n=21)	T/ χ^2 value	P value
Age(years)	58.05±19.77	57.14±17.99	0.155	0.878
Gender(Male/Female)	15/6	13/8	0.014	0.906
Weight(kg)	63.71±9.47	59.53±9.90	1.398	0.170
ALT(U/L)	34.62±35.84	41.95±44.60	0.587	0.560
Cr(μ mol/L)	72.50±27.42	67.98±30.75	0.503	0.618
Blood platelet($\times 10^9$)	62.47±117.08	45.15±84.40	0.550	0.586
PCT concentration before teicoplanin treatment(ng/mL)	4.61±9.08	4.51±10.78	0.031	0.976
Treatment of teicoplanin(d)	9.05±2.27	8.00±3.52	1.146	0.259

1.2 治疗方法

A 组负剂量 400 mg,每 12 小时 1 次,连续静脉滴注 3 次,维持剂量 400 mg,每天 1 次,静脉滴注;B 组负剂量 600 mg,每 12 小时 1 次,连续静脉滴注 2 到 3 次,维持剂量 400 mg,每天 1 次,静脉滴注。

1.3 观察指标

血药浓度监测:高效液相色谱法(HPLC)被证实为一种监测替考拉宁血药浓度的有效方式^[5],本研究对象在替考拉宁第 5 天用药前半小时采集静脉血 5 mL,置于含 EDTA 抗凝剂的采集管(紫管)中,于 -20℃ 冰箱中冷冻保存,并及时送至本院药理学部,以每分钟 3000 转进行离心,采用 HPLC 方式进行浓度监测。(2)临床疗效^[6]:痊愈:症状、体征、实验室检查及病原学检查 4 项均恢复正常;显效:病程明显好转,但上述 4 项中有 1 项未完全恢复正常;进步:用药后病情有所好转,但不够明显;无效:用药 72h 后病程无明显进步或有加重。痊愈和显效两组合计为有效,进步和无效两组合计为无效,并据此计算有效率。(3)降钙素原(PCT)浓度检测:在替考拉宁治疗第 5 天用药前半小时

1.1 一般资料

收集分析 2017 年 12 月 -2019 年 12 月来我院治疗的 42 例革兰氏阳性球菌引起感染的血液病患者临床资料,纳入标准:(1)临床静脉使用替考拉宁的患者;(2)替考拉宁为治疗性使用;(3)性别不限,年龄 ≥ 18 岁;(4)临床医生确诊和拟诊为革兰氏阳性球菌引起感染的患者;(5)对替考拉宁进行血药浓度监测的患者。排除标准:(1)替考拉宁为非静脉给药的患者;(2)替考拉宁为预防性使用;(3)治疗过程中未进行替考拉宁的血药浓度监测;(4)使用替考拉宁后 24 小时内死亡患者;(5)患者血药浓度结果未通过质控中心的认可。按照临床替考拉宁的给药剂量分 A 组和 B 组,每组 21 例。两组患者性别、年龄、体重、替考拉宁治疗前的谷丙转氨酶(ALT)、血肌酐(Cr)、血小板数值、替考拉宁治疗前的 PCT 浓度及替考拉宁治疗的时间等一般资料比较差异无统计学意义($P>0.05$),具有可比性,见表 1。本研究经医院伦理委员会审批,患者及其家属同意并签署同意书。

采集静脉血 3 mL,置于含促凝剂的采集管(生化管)中,及时送至本院检验科。PCT 检测试剂盒购自生物梅里埃法国股份有限公司(批准文号:国械注进 20152402217),利用酶联免疫荧光法检测 PCT 浓度^[7]。(4)不良反应:包括肾毒性损伤、肝毒性损伤、药物性血小板减少及药物性皮炎等。

1.4 统计学处理

采用 SPSS19.0 统计软件进行处理,血药浓度及 PCT 水平等计量资料用($\bar{x}\pm s$)表示,两组间比较行独立样本 t 检验,有效率和不良反应发生情况等计数资料采用 χ^2 检验, $P<0.05$ 为差异具有统计学意义。

2 结果

2.1 两组患者血药浓度和 PCT 水平比较

B 组患者血药浓度高于 A 组,PCT 水平低于 A 组,差异有统计学意义($P<0.05$),见表 2。

2.2 两组患者临床有效率比较

B 组患者临床有效率为 95.24%(20/21);A 组临床有效率

为 71.43%(15/21), 两组临床有效率比较差异有统计学意义 ($P<0.05$), 见表 3。

表 2 两组患者血药浓度和 PCT 水平比较($\bar{x}\pm s$)

Table 2 Comparison of serum drug concentration and PCT level between the two groups($\bar{x}\pm s$)

Groups	n	Serum drug concentration(mg/L)	PCT level(ng/mL)
A group	21	11.76 $\pm$ 5.31	2.23 $\pm$ 1.63
B group	21	15.12 $\pm$ 4.68	0.86 $\pm$ 1.21
T value		2.175	3.093
P value		0.036	0.004

表 3 两组患者临床有效率比较[n(%)]

Table 3 Comparison of clinical efficiency between the two groups[n(%)]

Groups	n	Invalid	Effect
A group	21	6(28.57)	15(71.43)
B group	21	1(4.76)	20(95.24)
χ^2 value		4.286	
P value		0.038	

2.3 两组患者不良反应率情况比较

发生率为 19.05%(4/21), 两组患者不良反应发生率比较差异无

A 组发生不良反应发生率为 23.81%(5/21); B 组不良反应 统计学意义($P>0.05$), 见表 4。

表 4 两组患者不良反应率情况比较[n(%)]

Table 4 Comparison of adverse reaction rate between the two groups[n(%)]

Groups	Nephrotoxic injury	Hepatotoxic injury	Thrombocytopenia	Drug induced rash	Total incidence of adverse reactions
A group	2(9.52)	1(4.76)	1(4.76)	1(4.76)	5(23.81)
B group	1(4.76)	1(4.76)	2(9.52)	0(0.00)	4(19.05)
χ^2 value	-	-	-	-	0.141
P value	-	-	-	-	0.707

2.4 患者临床有效情况与血药浓度和 PCT 水平的关系

表明, 有效组患者血药浓度高于无效组, PCT 水平低于无效组,

根据患者治疗结果是否有效, 将患者分为有效组和无效组, 以探讨临床有效情况与血药浓度和 PCT 水平的关系。结果 差异均有统计学意义($P<0.05$), 见表 5。

表 5 患者临床有效情况与血药浓度和 PCT 水平的关系($\bar{x}\pm s$)

Table 5 Relationship between clinical efficacy and serum drug concentration and PCT level($\bar{x}\pm s$)

Groups	n	Serum drug concentration(mg/L)	PCT level(ng/mL)
Effective group	35	17.21 $\pm$ 6.64	0.65 $\pm$ 1.31
Invalid group	7	10.14 $\pm$ 5.48	2.63 $\pm$ 1.87
T value		3.708	3.974
P value		0.001	0.001

3 讨论

血液病由于发病机制原因常导致其患者体内防御细胞, 特别是中性粒细胞缺乏, 患者机体免疫能力下降, 再加上临床治疗一般采取的反复化疗、静脉留置等治疗方式, 更增加血液病患者遭受感染的风险^[14,15]。临床上常使用广谱类抗菌药物, 例如头孢类抗生素等, 这既容易导致革兰氏阳性球菌感染率上升, 同时也造成革兰氏阳性球菌, 特别是耐甲氧西林金黄色

葡萄球菌(MRSA)耐药菌株不断增加^[16,17], 有研究表明, 血液病患者遭受革兰氏阳性球菌感染的风险逐渐上升^[18]。因此, 临床治疗中, 及时应对革兰氏阳性球菌感染, 对提高患者治愈率, 改善患者预后具有重要意义。替考拉宁口服不吸收, 一般通过静脉滴注给药, 仅 2%~3%通过肝脏代谢, 其余以原形药经肾脏排出, 蛋白结合率高、半衰期($t_{1/2}$)较长(83~180h), 它是当前为数不多的一种对 MRSA 耐药菌株有活性的抗生素, 其与细菌接触后, 替考拉宁能够很快与细菌胞壁黏肽必须结构连

接形成复合物,阻碍转糖基反应,抑制黏肽形成,从而抑制细胞壁的合成^[19,21]。此外,该复合物堆积在细胞膜内,也阻碍细胞膜的正常合成,影响细胞膜的形成,破坏细胞壁和细胞膜的完整性,导致细菌死亡^[21,22]。

替考拉宁由于其作用机制特殊,对耐药的革兰氏阳性球菌具有较高的敏感性,且肾毒性小(肾功能不全不影响其在血液中的分布,但影响其清除率,导致 t_{1/2} 延长),不良反应率低。何泽燕等^[23]选取耐甲氧西林金黄色葡萄球菌性呼吸机相关肺炎患者,分别给予替考拉宁和万古霉素治疗,结果显示两种药物在总有效率和不良反应的发生率方面组间比较差异无统计学意义,但替考拉宁组的临床治疗痊愈率和细菌清除率均显著高于万古霉素组。何泽燕等^[23]选取耐甲氧西林金黄色葡萄球菌性呼吸机相关肺炎患者,分别给予替考拉宁和万古霉素治疗,结果显示两种药物在总有效率和不良反应的发生率方面组间比较差异无统计学意义,但替考拉宁组的临床治疗痊愈率和细菌清除率均显著高于万古霉素组。陆鹏等^[24]人对医院 ICU 住院期间应用替考拉宁或万古霉素治疗的革兰阳性菌感染患者比较发现,虽然两种药物治疗的总有效率和细菌总清除率相当,但替考拉宁组的不良反应发生率明显低于万古霉素组。以上相关研究表明,与万古霉素等抗生素比较,替考拉宁具有明显的优势。一般而言,替考拉宁血药浓度为 10 mg/L 以上时,能够达到较好的治疗效果,这在 Mensa J^[25] 等人的研究中得到证实。Zhou L 等^[26]人通过对 113 名患者进行血药浓度和临床疗效研究发现,浓度为 (18.92±5.12)mg/L 组的患者有效率高于 (10.01±2.37)mg/L 组,且差异有统计学意义。此外,Kato H 和 Yamada T 等^[27,28]人的研究也证实,替考拉宁浓度相对较高的患者临床疗效更好。临床上对于替考拉宁的研究很多,但是针对感染的血液病患者,特别是 MRSA 感染的患者临床报道较少见。MRSA 具有极强的耐药性,且是血液病患者常见的革兰氏阳性菌菌血症致病菌^[29,30],因此研究替考拉宁血药浓度对感染的血液病患者疗效情况具有重要的参考意义。本研究结果显示,B 组患者血药浓度 (15.12±4.68)mg/L 高于 A 组的 (11.76±5.31)mg/L,且 B 组患者 PCT 水平 (0.86±1.21)ng/mL 低于 A 组的 (2.23±1.63)ng/mL,差异均有统计学意义 ($P<0.05$)。B 组患者临床有效率为 95.24%,高于 A 组的 71.43%,差异有统计学意义 ($P<0.05$),表明提高替考拉宁初始负荷剂量可以达到较高的有效血药谷浓度,且能降低患者 PCT 水平,对感染的血液病患者能够起到较好的治疗作用。不良反应监测显示,A 组发生 5 例不良反应 (2 例肾毒性损伤,1 例肝毒性损伤,1 例血小板减少,1 例药物性皮炎),不良反应率为 23.81%;B 组发生 4 例不良反应 (1 例肾毒性损伤,1 例肝毒性损伤,2 例血小板减少),不良反应率为 19.05%,两组患者不良反应发生率比较差异无统计学意义 ($P>0.05$)。表明替考拉宁安全性较好,在临床上可提高替考拉宁的血药浓度水平,在实现较好的治疗效果时不易导致明显的不良后果。本次结果还显示,通过有效组和无效组患者比较发现,有效组患者血药浓度 (17.21±6.64)mg/L 高于无效组的 (10.14±5.48)mg/L;且有效组患者 PCT 水平 (0.65±1.31)ng/ml 低于无效组的 (2.63±1.87)ng/ml,差异均有统计学意义 ($P<0.05$)。表明替考拉宁浓度相对较高和 PCT 水平相对较低的

患者临床疗效更好,这也提示患者治疗有效程度与患者血药浓度和 PCT 水平具有一定的相关性。

综上所述,对感染的血液病患者,提高替考拉宁初始负荷剂量可以达到较高的有效血药浓度,临床疗效更好,且不良反应未见增加。对感染的血液病患者进行血药浓度监测,能够在一定程度上反映出临床治疗效果,具有临床参考价值。

参考文献 (References)

- [1] 李丽,周敏,乔丹,等.恶性血液病患者继发感染病原菌分布及其耐药性分析[J].检验医学,2020,35(3): 189-194
- [2] 刘丽霞,陈庆贤,黎宝仁,等.血液病患者血流感染病原菌耐药性与病死影响因素分析[J].中华医院感染学杂志,2020,30(12): 1826-1830
- [3] 张李刚,段蓉,李正翔.恶性血液病合并侵袭性真菌感染患者伏立康唑应用分析[J].中国医院用药评价与分析,2020,20(1): 104-106
- [4] Yamada K, Ueda T, Nakajima K, et al. Clinical efficacy of teicoplanin in the treatment of bloodstream infection caused by methicillin-resistant coagulase-negative staphylococci [J]. J Infect Chemother, 2020, 26(5): 459-464
- [5] Kim BK, Kim JH, Sohn KH, et al. Incidence of teicoplanin adverse drug reactions among patients with vancomycin-associated adverse drug reactions and its risk factors [J]. Korean J Intern Med, 2020, 35(3): 714-722
- [6] 黄鹤,张伟,崔云亮.替考拉宁治疗抗甲氧西林金黄色葡萄球菌感染的临床疗效评价[J].中华医院感染学杂志,2019,29(22): 3383-3389
- [7] 蒋希萌,田东华,王晓莉,等.替考拉宁联合左卡尼汀对耐甲氧西林金黄色葡萄球菌感染性心内膜炎的疗效观察[J].第三军医大学学报,2020,42(7): 714-719
- [8] 谭文敏,赖庭文,林秀山.替考拉宁注射剂治疗耐甲氧西林金黄色葡萄球菌肺部感染患者的临床研究[J].中国临床药理学杂志,2020,36(3): 230-233
- [9] Brink AJ, Richards GA, Lautenbach EEG, 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
- [10] 李红莲,张峻,卢珊珊.替考拉宁血药浓度监测的研究概述[J].国际药学研究杂志,2019,46(7): 492-497
- [11] 张荣格,张瑞霞,张弋,等.高效液相色谱法测定替考拉宁血药浓度[J].天津医科大学学报,2019,25(03): 296-299
- [12] 贾宏军,郑晓辉,赵振营.新版《抗菌药物临床应用指导原则》(2015)的解读[J].天津药学,2016,28(5): 46-48
- [13] 樊海燕,叶媛艳,刘晓莺.血流感染病原菌分布、耐药性及与降钙素原相关性分析[J].陕西医学杂志,2017,46(6): 770-772
- [14] 徐春晖,朱国庆,林青松,等.2014-2018 年成人血液病患者血流感染病原菌分布及耐药性单中心结果分析[J].中华血液学杂志,2020,41(8): 643-648
- [15] 冯四洲,陈欣.血液病患者多耐药药革兰氏阴性菌感染的经验性治疗策略[J].临床血液学杂志,2019,32(3): 170-173
- [16] 谭文敏,赖庭文,林秀山.替考拉宁注射剂治疗耐甲氧西林金黄色葡萄球菌肺部感染患者的临床研究[J].中国临床药理学杂志,2020,36(03): 230-233
- [17] Roberts JA, Stove V, De Waele JJ, 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

- [18] 朱海波,邓琦,刘鹏江,等. 2005~2014 年血液系统疾病革兰阳性细菌院内感染情况分析[J]. 临床荟萃, 2016, 31(9): 1006-1010
- [19] Zhao Y, Goode RJA, Schittenhelm RB, et al. Exploring the Tetracyclization of Teicoplanin Precursor Peptides through Chemoenzymatic Synthesis[J]. J Org Chem, 2020, 85(3): 1537-1547
- [20] Yushchuk O, Homoniuk V, Ostash B, et al. Genetic insights into the mechanism of teicoplanin self-resistance in *Actinoplanes teichomyceticus*[J]. J Antibiot (Tokyo), 2020, 73(4): 255-259
- [21] 李朋梅,陈文倩,王晓雪,等.替考拉宁的药动学影响因素及治疗药物监测研究进展 [J]. 中国医院用药评价与分析, 2016, 16(7): 865-867, 868
- [22] 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
- [23] 何泽燕,赵秋良,费玲.替考拉宁对比万古霉素对耐甲氧西林金黄色葡萄球菌性呼吸机相关肺炎的疗效与安全性评价 [J]. 贵州医药, 2017, 41(4): 367-369
- [24] 陆鹏,吴宝发,何聪,等.替考拉宁与万古霉素治疗革兰阳性菌感染的临床研究[J]. 中华医院感染学杂志, 2018, 28(2): 173-176
- [25] Mensa J, Soriano A, Llinares P, et al. Guidelines for antimicrobial treatment of the infection by *Staphylococcus aureus* [J]. Rev Esp Quimioter, 2013, 26(1): 1-84
- [26] Zhou L, Gao Y, Cao W, et al. Retrospective analysis of relationships among the dose regimen, trough concentration, efficacy, and safety of teicoplanin in Chinese patients with moderate-severe Gram-positive infections[J]. Infect Drug Resist, 2019, 12: 431
- [27] Kato H, Hamada Y, Hagiwara M, et al. Retrospective study of teicoplanin loading regimen that rapidly achieves target 15-30 μ g/mL serum trough concentration [J]. J Infect Chemother, 2016, 22(5): 308-313
- [28] Yamada T, Kubota T, Yonezawa M, et al. Evaluation of Teicoplanin Trough Values After the Recommended Loading Dose in Children With Associated Safety Analysis[J]. Pediatr Infect Dis J, 2017, 36(4): 398-400
- [29] 李芳,蔡乐,毛智,等.重症感染患者负荷剂量替考拉宁的血药浓度监测[J]. 临床药物治疗杂志, 2019, 17(11): 44-48
- [30] 吕碧君,梁峰华,谢慧,等.替考拉宁在重症肺炎患者中的血药浓度监测与应用分析[J]. 中国医院药学杂志, 2017, 37(21): 2167-2172, 2126

(上接第 187 页)

- [16] Rodà D, Huici M, Ricart S, et al. Cholecystitis and nephrotic syndrome complicating Epstein-Barr virus primary infection [J]. Paediatr Int Child Health, 2017, 37(1): 74-77
- [17] Chuva T, Pfister F, Beringer O, et al. PLA2R-positive (primary) membranous nephropathy in a child with IPEX syndrome [J]. Pediatr Nephrol, 2017, 32(9): 1621-1624
- [18] Undre N, Dickinson J. Relative bioavailability of single doses of prolonged-release tacrolimus administered as a suspension, orally or via a nasogastric tube, compared with intact capsules: a phase 1 study in healthy participants[J]. BMJ Open, 2017, 7(4): e012252
- [19] Schwartz JJ, Wilson S, Shi F, et al. Prolonged-Release vs Immediate-Release Tacrolimus Capsules in Black vs White Kidney Transplant Patients: A Post Hoc Analysis of Phase III Data [J]. Transplant Proc, 2018, 50(10): 3283-3295
- [20] Purohit HS, Trasi NS, Sun DD, et al. Investigating the Impact of Drug Crystallinity in Amorphous Tacrolimus Capsules on Pharmacokinetics and Bioequivalence Using Discriminatory In Vitro Dissolution Testing and Physiologically Based Pharmacokinetic Modeling and Simulation[J]. J Pharm Sci, 2018, 107(5): 1330-1341
- [21] 李晓娅,王隆.他克莫司对小儿原发性肾病综合征高凝状态及hs-CRP的影响[J]. 中国妇幼健康研究, 2018, 29(9): 1154-1157
- [22] 张丛敏,魏金锐,朱晓静,等.玉屏风颗粒免疫药理作用研究进展[J]. 现代中西医结合杂志, 2020, 29(20): 2274-2277
- [23] 占心俏,甘海宁,李钰婷,等.玉屏风颗粒对免疫失衡大鼠的影响[J]. 中成药, 2020, 42(1): 204-208
- [24] 刘钧菲,刘翠华,厉洪江,等.玉屏风颗粒联合激素治疗 PNS 患儿效果及对 Foxp3+Treg 细胞、Th1/Th2 漂移的影响 [J]. 中国合理用药探索, 2019, 16(10): 9-11, 21
- [25] 韦蓉,阮毅燕,邱玉芬,等.玉屏风颗粒对原发性肾病综合征儿童体液免疫功能影响的研究 [J]. 现代中西医结合杂志, 2013, 22(11): 1211-1212
- [26] 林娜,刘运广,郭瑜修,等.玉屏风颗粒对儿童肾病综合征免疫功能影响的研究[J]. 时珍国医国药, 2010, 21(8): 2006-2008
- [27] Yu X, Fan Z, Chen W, et al. Lung cancer with nephrotic syndrome as a paraneoplastic syndrome: A case report [J]. Mol Clin Oncol, 2020, 13(6): 86
- [28] 严晓华,闫鲜鹏.玉屏风散颗粒对儿童肾病综合征免疫调节作用的研究[J]. 陕西中医, 2015, 36(10): 1311-1312
- [29] 曹广海,刘翠华,田明,等.玉屏风颗粒联合西药治疗儿童原发性肾病综合征 40 例[J]. 中医研究, 2019, 32(10): 13-16
- [30] 朱磊. 玉屏风颗粒联合他克莫司治疗儿童原发性肾病综合征的临床研究[J]. 现代药物与临床, 2018, 33(2): 382-385