

替加环素治疗药物监测中国专家共识

《替加环素治疗药物监测中国专家共识》编写组, 中国药师协会治疗药物监测药师分会

中图分类号 R95 文献标志码 A 文章编号 1672-2124(2026)06-0641-08

DOI 10.14009/j.issn.1672-2124.2026.06.001

摘要 目的: 规范替加环素治疗药物监测(TDM)的实施方法与结果解读标准,以指导其临床精准用药。方法: 本专家共识由中国药师协会治疗药物监测药师分会倡议并推动制定,已在国际实践指南注册平台完成注册。编写组来自临床药学、检验及方法学领域的多学科专家组成。经三轮讨论与修订,采用德尔菲法筛选出9个核心临床问题。系统检索PubMed、Embase、中国知网等数据库自建库至2026年2月28日的相关证据,依据2001年牛津循证医学中心证据分级标准及良好实践声明对证据水平与推荐强度进行分级评价,最终形成共识。结果: 共识确立了14条核心推荐意见,涵盖替加环素TDM的目标人群、血样采集时机与方法、检测技术、药动学/药效学(PK/PD)参数计算方法、基于PK/PD的剂量调整策略、TDM报告解读以及质量控制。结论: 本共识为我国医疗机构开展替加环素TDM提供了标准化的操作规范与临床决策依据,对于优化多重耐药菌感染的治疗方案、改善患者预后具有重要的临床指导意义。

关键词 替加环素; 治疗药物监测; 药动学; 药效学; 专家共识

Consensus of Chinese Experts on Therapeutic Drug Monitoring of Tigecycline

The Written team of *Consensus of Chinese Experts on Therapeutic Drug Monitoring of Tigecycline*, Therapeutic Drug Monitoring Pharmacist Branch of the China Pharmacist Association

ABSTRACT **OBJECTIVE:** To standardize the implementation methods and result interpretation criteria for therapeutic drug monitoring (TDM) of tigecycline, thereby guiding its precise clinical use. **METHODS:** This expert consensus was initiated and developed by the Therapeutic Drug Monitoring Pharmacist Branch of the China Pharmacist Association and has been registered with the International Practice Guidelines Registry Platform. The writing group comprised a multidisciplinary team of experts in clinical pharmacy, medicine, laboratory medicine, and methodology. Following three rounds of discussion and revision, nine core clinical questions were identified using the Delphi method. A systematic search of PubMed, Embase, and CNKI for relevant evidence published from inception to February 28, 2026 was conducted. The level of evidence and strength of recommendation were graded according to the 2001 Oxford Centre for Evidence-Based Medicine Levels of Evidence and Good Practice Statements, respectively, leading to the final consensus. **RESULTS:** The consensus established 14 core recommendations, covering target populations for tigecycline TDM, blood sampling timing and methods, analytical techniques, methods for calculating pharmacokinetic/pharmacodynamic (PK/PD) parameters, PK/PD-guided dose adjustment strategies, interpretation of TDM reports, and quality control. **CONCLUSIONS:** This consensus provides standardized operational procedures and clinical decision-making references for the implementation of tigecycline TDM in Chinese healthcare institutions, which is of significant clinical importance for optimizing the treatment of multidrug-resistant organism infections and improving patient outcomes.

KEYWORDS Tigecycline; Therapeutic drug monitoring; Pharmacokinetics; Pharmacodynamics; Expert consensus

替加环素是首个新型甘氨酸环素类抗菌药物,于2005年6月被美国食品药品监督管理局(FDA)批准用于复杂腹腔内感染(complicated intra-abdominal infections, cIAI)、复杂皮肤及软组织感染(complicated skin and soft tissue infections, cSSSI)以及社区获得性肺炎(community-acquired pneumonia, CAP)^[1]。替加环素具有广谱抗菌活性,对耐碳青霉烯类肠杆菌科细菌

(Carbapenem-resistant *Enterobacterales*, CRE)、耐碳青霉烯类鲍曼不动杆菌(Carbapenem-resistant *Acinetobacter baumannii*, CRAB)及耐甲氧西林金黄色葡萄球菌(Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*, MRSA)、厌氧菌和非典型病原体均具有较好的体外抗菌活性。随着全球细菌耐药形势日益严峻,特别是耐碳青霉烯类革兰阴性菌感染率的攀升,替加环素已成为治疗多重耐药菌感染的主要治疗药物之一^[3]。

替加环素属于时间依赖性抗菌药物,具有较长的抗菌药

通信作者: 白银亮,主任药师。研究方向: 临床药学、药事管理、神经药理学。E-mail: ylb@lzu.edu.cn

物后效应(post antibiotic effect, PAE), 其临床药动学-药效学(pharmacokinetics/pharmacodynamics, PK/PD) 参数通常采用 24 h 药-时曲线下面积与最小抑菌浓度之比(24-hour area under the concentration-time curve/minimum inhibitory concentration, $AUC_{0-24\text{ h}}/\text{MIC}$) 进行评估^[3]。然而, 在病理生理状态改变、器官功能支持治疗、极端体重以及细菌 MIC 漂移等因素的共同影响下, 患者的血药浓度常出现不可预测的波动, 导致传统的经验性给药方案难以精准满足个体化治疗需求^[4]。实施治疗药物监测(therapeutic drug monitoring, TDM) 并整合 PK/PD 靶点分析, 可实时量化患者体内的药物暴露水平, 指导临床动态优化给药策略, 从而在确保抗感染疗效的同时, 最大程度降低毒性风险。鉴于此, 本专家组基于现有循证医学证据, 牵头制定《替加环素治疗药物监测中国专家共识》。本共识旨在确立规范的替加环素 TDM 实施方法与结果解读标准, 以应对日益严峻的细菌耐药挑战, 推动重症感染的个体化精准治疗, 改善患者预后。

1 共识制定方法

本共识由中国药师协会治疗药物监测药师分会倡议并推动制定, 已在国际实践指南注册平台正式注册(注册号: PREPARE-2025CN1154)。共识制定工作由王卓、张相林两位首席药理学专家领衔指导, 白银亮执笔。撰写小组来自临床药理学、检验医学及指南方法学的 37 名专家共同构成。经过三轮讨论与修订, 最终定稿。编写组成员具体详见文末。

以“Tigecycline”“9-(tert-Butylglycylamido) minocycline”“Tygacil”“GAR 936”“TDM”“therapeutic drug monitoring”等关键词在 PubMed、Embase、中国知网、中国生物医学文献数据库等数据库进行检索。检索截至 2026 年 2 月 28 日。通过回顾现有文献并结合临床问题调研, 起草替加环素 TDM 核心问题初稿。随后通过德尔菲专家投票过程对初稿条目进行重要性评分, 收集开放意见。评估专家权威系数, 对争议条目再次评分, 最终遴选出 9 个核心问题。依据 2001 年牛津循证医学中心证据分级标准^[5]对文献证据水平进行分级; 同时基于良好实践声明(good practice statements, GPS)^[6], 针对缺乏高质量证据的研究问题, 在充分考虑替加环素 TDM 现状并结合相关专家临床经验, 在兼顾获益、风险以及可操作性等多方面因素的基础上, 进行推荐级别分类, 依次为“强推荐”“弱推荐”以及“不推荐”。编写组内部审核修订共识内容, 并邀请外部专家审核。召开定稿会, 确定投票通过率 $\geq 90\%$, 形成共识终稿。

2 共识内容

2.1 TDM 目标人群

推荐意见 1: 对接受替加环素治疗的危重症患者^[7-8](证据水平: IV)、超重或肥胖患者(体质量指数, body mass index, $\text{BMI} \geq 24\text{ kg/m}^2$)^[9-10](证据水平: II b)、重度肝功能不全(Child-Pugh C 级) 患者^[11-12](证据水平: II b)、接受肾脏替代治疗(continuous renal replacement therapy, CRRT) 的患者^[13-14](证据水平: II b), 以及儿童(8~17 岁)^[15](证据水平: II b) 实施 TDM, 以指导个体化给药。

专家评定的建议等级: 强推荐(86.49%); 弱推荐

(13.51%); 不推荐(0)。

证据摘要: 替加环素为小分子亲脂性药物, 体外蛋白结合率较高(71%~89%), 稳态表观分布容积 7~10 L/kg^[17-18]。归因于清除率及表观分布容积的变异性, 药物消除半衰期($t_{1/2}$) 介于 15~67 h, 59% 的药物通过胆道/粪便排泄消除, 肾脏排泄占总比例的 22%^[19-20]。

在病理生理状态复杂的特殊人群中, 替加环素表现出显著的非线性药动学特征及高度的个体间变异性, 标准剂量往往难以达到理想的 PK/PD 靶值, 导致治疗失败或毒性风险增加。危重症(如脓毒症、感染性休克) 患者常伴有毛细血管渗漏综合征、体液表观分布容积显著增加、低蛋白血症及器官灌注不足等病理生理改变。这些因素直接影响了替加环素的分布和清除^[3]。多项研究证实, 在危重症患者中, 替加环素的群体药动学(population pharmacokinetics) 参数变异性升高, 仅凭经验性大剂量给药仍存在较大的暴露量不确定性, 必须通过 TDM, 结合病原菌 MIC 值, 实时调整剂量以确保疗效, 同时避免不必要的毒性^[8, 21-23]。在超重或肥胖患者中, 体脂比例的增加会导致替加环素分布容积显著增加, 从而稀释血药浓度, 降低暴露量。Ibrahim 等^[9]通过群体药动学模型和蒙特卡罗模拟, 评估了不同 BMI 危重患者在不同 MIC 值下, 替加环素标准剂量与大剂量方案的达标概率及累积反应率。结果显示对于肥胖患者, 标准剂量的替加环素往往无法达到针对多重耐药(multidrug-resistant, MDR) 病原体(特别是 $\text{MIC} \geq 1\text{ mg/L}$) 的药效学靶值。研究者建议对于体重正常但感染高 MIC 值病原体的患者, 以及所有超重或肥胖的危重患者, 应考虑使用大剂量替加环素方案(起始剂量 200 mg, 维持剂量 75~100 mg, q12 h), 并通过 TDM 实现精准用药。这一推荐在另一项研究中也得到证实^[14]。

肝脏是替加环素主要的代谢和清除器官, 肝功能不全, 尤其是 Child-Pugh C 级患者, 其肝脏代谢酶活性降低及胆汁排泄障碍, 导致替加环素清除率大幅下降, 半衰期延长。2020 年一项研究探讨利用 LiMAX(最大肝脏功能容量试验) 评估肝功能衰竭危重症患者的替加环素药动学, 发现肝功能指标与血药浓度高度变异相关^[23]。虽然部分早期研究显示轻中度肝功能不全无需调整剂量, 但针对重度肝功能不全(Child-Pugh C 级) 患者药物总清除率降低 55%, 半衰期延长 43%, 仍需个体化给药。但目前各研究对于剂量调整的推荐意见尚不统一^[16-17]。替加环素主要经非肾途径清除, 不易被透析滤过。多项群体药动学研究显示, CRRT 模式、超滤率、流量对替加环素的清除率没有显著影响^[13, 24]。有研究则提出相反观点, 考虑到 CRRT 管路膜类型及抗凝剂的影响, 替加环素的药动学行为可发生改变, 推荐在接受 CRRT 的患者中给予更高剂量方案^[25-26]。此外基于接受 CRRT 患者的危重状态, 以及病原体高 MIC 值的特点, 建议开展 TDM 以平衡疗效与安全性。

替加环素在某些情况下被超说明书用于特定部位感染(如中枢神经系统、骨关节感染) 或特定人群(如儿童)。对于儿童患者, 其生长发育导致的生理参数变化使得成人数据无法直接外推。除非无其他选择, 否则美国 FDA 尚未批准替加环素用于儿科患者, 而欧洲药品管理局(European Medicines

Agency,EMA)已批准其用于8岁以上儿童的治疗^[14]。由于缺乏大规模的注册临床试验数据,儿童应用的有效性、安全性尚需监测,建议常规开展TDM,以协助剂量调整。

2.2 TDM血液样本采集方法

推荐意见2:主要监测替加环素在外周静脉血浆或血清中的药物浓度(证据水平:IIc)。

专家评定的建议等级:强推荐(91.89%);弱推荐(8.11%);不推荐(0)。

推荐意见3:采用肝素钠抗凝管或促凝采血管采集样本,建议采血量为2~3 mL。需注意应从输注替加环素的对侧静脉进行采血(证据水平:IIc)。

专家评定的建议等级:强推荐(91.89%);弱推荐(8.11%);不推荐(0)。

证据摘要:替加环素临床TDM的样本类型以血清和血浆为主,临床样本送检前需与检测实验室沟通,以确保样本正确采集与保存。在已发表的替加环素的TDM临床实践中,大多数实验室采用肝素为抗凝剂的采血管采集全血样本,并分离患者血浆,或采用促凝采血管采集并分离患者血清,且采血量2~3 mL足以进行替加环素的定量分析^[27-34]。分离后的血清/血浆需及时转移至密封冻存管,减少与空气接触;若不能及时检测,可将样本保存在-20℃或者-80℃条件下^[28-34]。TDM样本的采集、运输与保存全程需遵循生物安全管理规范,使用密封式生物安全运输箱,干冰用量需保证运输过程中样本持续处于冰冻状态,若样本到达实验室后出现凝块、溶血、冻融痕迹等情况,应立即拒收并通知临床重新采集^[34]。

2.3 初始TDM时机

推荐意见4:替加环素的初始 AUC_{0-12h} 采样时机通常在连续常规给药3~5 d达到稳态后进行,一般建议在给药第3天或之后采集血样。采样时间点常包括给药前0.5 h(谷浓度)、输液结束后0.5 h(峰浓度)以及给药后6 h(中浓度)采样。这些采样点旨在覆盖一个完整的12 h给药间隔(证据水平:IV)。

专家评定的建议等级:强推荐(70.27%);弱推荐(27.03%);不推荐(2.7%)。

证据摘要:替加环素PK/PD评价核心指标为 AUC_{0-24h}/MIC 。基于稳态假设及替加环素按标准方案每12 h给药1次, AUC_{0-24h} 按 AUC_{0-12h} 的2倍进行计算。在一项针对复杂性腹腔内感染或皮肤及软组织感染患者的研究中, Van Wart等^[34]指出,为获得可靠的稳态药动学数据,采样应在治疗第3天之后进行,因为替加环素的稳态浓度通常在第3天达到。替加环素组织分布广泛,在健康人群中常规给药(起始剂量100 mg,继之50 mg,q 12 h维持治疗)后3~5 d可达稳态血药浓度,此时采样能获得具有临床指导意义的可靠数据,过早采样得到的瞬时浓度无法反映整个给药间隔的药物暴露情况^[24]。此外,在一个12 h的给药间隔内,常选取以下3个关键时间点进行采样:给药前(谷浓度, c_{min})——反映最低血药浓度;输液结束后(约0.5 h)——接近峰浓度(c_{max});给药后

6 h——覆盖中间相浓度变化。这3个时间点组合有助于构建完整的药-时曲线,并通过非房室模型或群体药动学方法估算 AUC_{0-12h} 等关键参数^[33]。

2.4 血样检测方法

推荐意见5:采用液相色谱-串联质谱(LC-MS/MS)或高效液相色谱(HPLC)法检测替加环素的血药浓度,分析方法的建立和确证符合《化学药物临床药代动力学研究技术指导原则》(证据水平:IIc)。

专家评定的建议等级:强推荐(89.19%);弱推荐(10.81%);不推荐(0)。

证据摘要:LC-MS/MS是目前替加环素TDM最常用、最准确的检测方法。替加环素的检测前处理方法以蛋白沉淀法为主,常用甲醇、乙腈作为沉淀剂,操作简便、快速,适用于临床批量样本检测,部分实验室可结合固相萃取法进一步去除基质干扰,提升检测灵敏度^[34-38]。多个研究团队已建立并验证了LC-MS/MS方法用于人血浆、血清甚至干血斑中替加环素的定量分析^[27-30,34-38]。例如,一项针对中国医院获得性肺炎患者的研究采用LC-MS/MS法,线性范围为10~5 000 ng/mL,日内和日间精密密度均 $\leq 9.27\%$,成功应用于群体药动学建模^[34]。HPLC法多采用紫外检测器(ultraviolet detector,UV),部分研究使用二极管阵列检测器(photodiode array detector,PDA)。有研究采用HPLC-PDA法测定人血浆中替加环素,线性范围为0~6 $\mu\text{g/mL}$,定量下限低至0.024 $\mu\text{g/mL}$,适用于临床样本分析^[34]。目前,国内外尚无用于替加环素TDM的商业化免疫法检测试剂盒。对于替加环素的TDM应选用兼顾灵敏、准确以及检测通量适宜的色谱分离条件,分析方法的建立和确证应符合《化学药物临床药代动力学研究技术指导原则》要求,实验室自建方法应符合相关法规及管理要求^[38]。

2.5 PK/PD参数计算

推荐意见6:将游离药物 AUC_{0-24h}/MIC ($fAUC_{0-24h}/MIC$)作为替加环素PK/PD靶值的理论优选参数。由于游离药物浓度临床常规检测困难且蛋白结合率波动较大,可采用总 AUC_{0-24h}/MIC 作为替代指标^[4,21,39](证据水平:IIb)。

专家评定的建议等级:强推荐(78.38%);弱推荐(21.62%);不推荐(0)。

推荐意见7:当存在临床适用的群体药动学模型时,可基于该模型,采用贝叶斯反馈法计算PK/PD参数^[22,32]。当没有合适的群体药动学模型,推荐采用线性梯形法计算替加环素PK/PD参数(证据水平:IIb)。

专家评定的建议等级:强推荐(67.57%);弱推荐(32.43%);不推荐(0)。

证据摘要:替加环素具有较高的蛋白结合率,理论上仅有游离药物才能发挥抗菌作用,故 $fAUC_{0-24h}/MIC$ 较总 AUC_{0-24h}/MIC 更能准确地反映药物疗效^[40]。然而,由于替加环素表现出非典型的非线性血浆蛋白结合特性,因此此前有研究假设固定血浆蛋白结合值可能存在困难,该值可能在71%至89%之间波动^[21,41],且游离药物浓度检测临床普及度

有限,目前多数研究采用总 $AUC_{0-24\text{ h}}/\text{MIC}$ 作为替代靶值。

在已有成熟且临床适用的群体药动力学模型时,可通过贝叶斯反馈法进行 PK/PD 参数计算。该方法的重要优势在于,可在药物给药后的任意时间采集 TDM 样本,但需要仔细评估模型在不同患者群体中的适用性及其预测准确性。已发表的药动力学研究大多认为,采用二室模型结合一级消除药动力学进行替加环素 PK/PD 参数计算更为精确和充分^[8,21,24,42-43]。但在 2023 年也有研究指出,替加环素的药-时过程最适于用一室模型与一级线性消除药动力学来描述^[14]。理论上,尽管二室模型能更精确地描述药物的分布过程,但其对密集采样的要求和复杂的计算,限制了其在临床实践中的广泛应用。目前尚无充分证据表明,二室模型能显著提升替加环素药动力学参数估算的准确度。因此,在构建模型过程中,需在理论精确性与操作简便性之间进行综合权衡,以确保模型最终能够服务于临床决策。此外,可借助基于群体药动力学模型与贝叶斯反馈法开发的个体化给药工具(如 Smartdose)实现上述计算。以万古霉素为例,Smartdose 在预测 PK/PD 参数方面表现出良好的准确性和临床实用性^[44];同时,该工具还能提供多种给药方案推荐,更贴合临床实际需求。鉴于上述优势,替加环素个体化治疗在此方面的需求显得尤为迫切。

基于群体药动力学模型和贝叶斯反馈法估算的 AUC 制定的给药方案是最理想的,但由于许多医疗机构都没有 AUC 估算软件,所以在临床路径中基于实测 3 个时间点的血药浓度(c_{max} 、 $c_{1/2}$ 、 c_{min}),然后使用线性梯形法来估算稳态药时曲线下面积 $AUC_{0-24\text{ h}}$ ^[33,49-51],更为直接和常用。其具体公式如下:

$$AUC_{0-24\text{ h}} = 2 \times AUC_{0-12\text{ h}} \quad (1)$$

$$AUC_{0-12\text{ h}} = \sum_{i=1}^n \left(\frac{c_i + c_{i-1}}{2} \times (t_i - t_{i-1}) \right) \quad (2)$$

在替加环素每 12 h 给药 1 次且至少连续给药 4~5 次以达到稳态血药浓度的条件下,式中, c_i 和 c_{i-1} 是相邻时间点的血药浓度, $t_i - t_{i-1}$ 是相邻两次采血的时间间隔。每位患者采集 3 次血样:输注结束后 0.5 h 采集样本用于测定峰值浓度 c_{max} ;给药间隔中点采集样本用于测定浓度 $c_{1/2}$;下次给药前 0.5 h 内采集样本用于测定谷值浓度 c_{min} 。

若采用 $fAUC_{0-24\text{ h}}/\text{MIC}$,基于公式(1)和(2),再采用以下公式进行计算:

$$fAUC_{0-24\text{ h}} = AUC_{0-24\text{ h}} \times f_u \quad (3)$$

其中, $fAUC_{0-24\text{ h}}$ 为游离药物浓度-时间曲线下面积; $AUC_{0-24\text{ h}}$ 为总药物浓度-时间曲线下面积; f_u 为游离药物分数,即 $f_u = 1 - \text{蛋白结合率}$,参考相关文献,可设定为 0.2^[53]。

随后结合 MIC 具体数值或目标折点,计算 $AUC_{0-24\text{ h}}/\text{MIC}$ (或 $fAUC_{0-24\text{ h}}/\text{MIC}$)。

若已建立针对特定目标患者群体的替加环素群体药动力学模型,则可借助该模型,通过贝叶斯反馈法计算 PK/PD 参数^[32,41]。但在应用前,必须验证该模型在当前患者群体中的适用性^[53]。

2.6 PK/PD 靶值

推荐意见 8:对于 cIAI 患者,替加环素的监测目标值为 $AUC_{0-24\text{ h}}/\text{MIC} \geq 6.96$ ^[54] (证据水平:II b)。

专家评定的建议等级:强推荐(64.86%);弱推荐(35.14%);不推荐(0)。

推荐意见 9:对于 cSSSI 患者,替加环素的监测目标值为 $AUC_{0-24\text{ h}}/\text{MIC} \geq 17.9$ ^[55] (证据水平:II b)。

专家评定的建议等级:强推荐(59.46%);弱推荐(40.54%);不推荐(0)。

推荐意见 10:对于 CAP 患者,替加环素的监测目标值为 $fAUC_{0-24\text{ h}}/\text{MIC} > 12.8$ ($AUC_{0-24\text{ h}}/\text{MIC} \geq 64$)^[56] (证据水平:II b)。

专家评定的建议等级:强推荐(62.16%);弱推荐(35.14%);不推荐(2.7%)。

证据摘要:2007 年一项研究整合了 3 项 cIAI 临床试验数据,以分析替加环素的暴露-反应关系。患者按致病菌分队列接受 2 种给药方案治疗:其中 II 期试验中的患者接受静脉注射替加环素 100 mg 负荷剂量,随后每 12 h 50 mg,疗程最长为 14 d;两项 III 期试验中的给药方案均为替加环素 100 mg 或 50 mg 每 12 h 一次,疗程最长为 14 d)。研究利用分类回归树(classification and regression tree, CART)分析,将肠杆菌科和脆弱拟杆菌感染合并为同质人群,最终确定基于微生物及临床疗效的 PK/PD 靶值为 $AUC_{0-24\text{ h}}/\text{MIC} \geq 6.96$ ^[54]。Meagher 等^[55] 汇总了 2 项 cSSSI 的 III 期临床试验数据,评估替加环素对金黄色葡萄球菌及链球菌感染的疗效。结果发现 $AUC_{0-24\text{ h}}/\text{MIC} \geq 17.9$ 的患者微生物学治愈率为 93.8% (未达到者为 66.7%, $P=0.002$),临床治愈率为 92.5% (未达到者为 72.2%, $P=0.014$)。在 2 项随机对照试验中,165 例 CAP 患者接受标准剂量替加环素治疗。群体药动力学分析证实,针对肺炎链球菌或金黄色葡萄球菌感染,实现最佳临床疗效的 PK/PD 靶值为 $fAUC_{0-24\text{ h}}/\text{MIC} \geq 12.8$ ^[56]。该 $fAUC_{0-24\text{ h}}$ 值基于 f_u 为 0.2 计算得出(即 $fAUC_{0-24\text{ h}} = 0.2 \times AUC_{0-24\text{ h}}$)。

2.7 基于 PK/PD 的剂量调整

推荐意见 11:根据目标致病菌的药敏试验所获得的 MIC 结果,结合临床表现调整给药方案。若无法获取病原微生物的具体 MIC 值,则应依据流行病学循证数据,结合可疑致病菌对替加环素的药敏折点及患者临床反应,制定适宜的用药方案。推荐在替加环素用药方案调整 4~5 剂后,再次进行 TDM (证据水平:II a)。

专家评定的建议等级:强推荐(81.08%);弱推荐(18.92%);不推荐(0)。

证据摘要:由于替加环素的 PK/PD 参数为 $AUC_{0-24\text{ h}}/\text{MIC}$,这意味着替加环素的疗效不依赖于维持恒定的血药浓度或达到 c_{max} ,而是与 24 h 内的总药物暴露量相关。这一特性对临床给药策略具有重要启示——给药频率可相对灵活,无需频繁给药维持浓度;治疗效果与剂量(总暴露量)正相关;可通过增加单次剂量提高疗效;TDM 应关注 AUC 而非单个时间点

浓度。多项研究证实,对于严重感染或耐药菌感染,增加替加环素的给药剂量可改善疗效^[5,57-58]。剂量调整需基于不同患者群体进行分层设计,例如 HAP、VAP、血流感染及皮肤感染等患者,其剂量方案可能存在差异。同时,应综合考虑患者的耐受性以及 PK/PD 达到目标的概率 (probability of target attainment, PTA),结合 TDM 指导个体化剂量调整,制定更为合理的个体化给药方案。对于采集 $c_{\max}$ 、 $c_{1/2}$ 、 $c_{\min}$ 3 个浓度的患者采用梯形法计算 PK/PD 参数并模拟不同给药模式下可能的达标水平^[49]。或基于经验证的群体药动力学模型结合贝叶斯反馈法辅助初始剂量设计与 TDM 后的剂量调整。

当根据替加环素的 PK/PD 计算制定个体化用药建议时,考虑致病菌的 MIC 是非常关键的。剂量调整基于 $PTA \geq 90\%$,具体实施通过蒙特卡罗模拟计算 PK/PD 参数 ($AUC_{0-24\text{ h}}/\text{MIC}$),且该指标 $\geq$ 不同病原体 (如 CRE、CRAB) 对应的 PK/PD 靶点,从而得出 PTA^[14]。MIC 测量是 PTA 计算的影响因素,MIC 测量结果的准确性对剂量调整尤为重要。肉汤微量稀释法被认为是替加环素体外药敏活性的金标准,因而推荐使用肉汤微量稀释法而非琼脂稀释法来确定替加环素的敏感性 (即 MIC 测定)^[59]。如果使用不同的敏感性测试方法,需要将其结果与肉汤微量稀释的结果进行比较 (特别是 MIC 接近临界值的分离株),并据此进行验证。只有经过验证的 MIC 结果才可被接受。另外还应注意,即使使用肉汤微量稀释用于测定 MIC 时,该方法也存在 ± 1 稀释度的误差幅度。因此,在计算 PK/PD 靶值时,应考虑 MIC 测定的误差,并在调整剂量时监测临床反应^[60]。同时,在制定替加环素剂量优化方案时,不仅要考虑 PK/PD 的达标率,还要充分考虑患者的耐受性,从而制定出更为合理和安全的剂量方案。

若无法获取致病菌的准确 MIC,临床决策应基于三方证据:①患者临床表现;②本地流行病学耐药谱;③既往治疗经验。在此基础上,参照可疑致病菌的替加环素折点,通过 PK/PD 分析 (重点关注 $AUC_{0-24\text{ h}}/\text{MIC}$) 评估现行方案的合理性,并为调整剂量与给药方式提供科学依据,以期达到最佳疗效并规避耐药风险。

2.8 TDM 报告解读

推荐意见 12: 当 $AUC_{0-24\text{ h}}/\text{MIC}$ 结果低于目标时,应根据患者临床表现和个体情况,通过提高单次剂量调整用药 (证据水平: V)。

专家评定的建议等级: 强推荐 (54.05%); 弱推荐 (40.54%); 不推荐 (5.41%)。

推荐意见 13: 当替加环素血药浓度超出临床治疗警戒范围或出现与浓度过高直接相关的不良反应时,应结合患者临床疗效与病理生理状态,通过降低剂量或停药等措施调整用药方案 (证据水平: V)。

专家评定的建议等级: 强推荐 (54.05%); 弱推荐 (45.95%); 不推荐 (0)。

证据摘要: 替加环素 TDM 报告必须包含各种信息,如患者基本信息、患者临床诊断、送检科室、送检样本类型、采血管

类型 (需使用肝素抗凝管)、样本采集时间、实验室接收样本时间、样本条形码或序列号、进行 TDM 的药物名称、检测设备及方法、测试结果及目标范围或参考值等信息。TDM 检测的定量下限 (lower limit of quantitation, LLOQ) 主要依赖于实验室平台自主开发的 LC-MS/MS 方法,并且不同平台之间会有所差异^[61]。检测浓度低于 LLOQ 时应直接报告为 “< 定量下限”^[62]; 检测浓度超出定量上限时应报告为 “> 定量上限”,或进行适当倍数的稀释后再次测量。必须仔细核对并确保原始数据与 TDM 报告中测试结果的一致性。

实验室检测数据与临床相结合是个体化给药最重要的途径,在对患者的病理情况、用药情况、药物效果等充分了解和综合考虑的基础上,对结果进行专业解读,才能使 TDM 真正发挥作用。TDM 检测结果的解释应由具备专业知识的药学人员/临床药师进行,应以药物的暴露、患者的特定生理和疾病状况,并与患者的主诊医生沟通后,制定个体化给药建议。

在替加环素 TDM 的报告解读时,第一步需明确送检样本符合要求,包括要重点考虑采样时间、采血管类型是否符合要求。对于不符合检测要求的样本,应及时告知临床按规范复送样本进行检测。对于正常 TDM 报告,可根据 PK/PD 参数及监测目标进行报告解读和用药调整推荐^[63]。

接受高剂量替加环素长期治疗的危重患者,低纤维蛋白原血症的发生风险大大增加,进而可能导致潜在的危及生命的凝血障碍。可将 $c_{1/2} \geq 0.645\text{ mg/L}$ ^[51] 作为凝血风险筛查的参考指标,一旦出现凝血障碍,可考虑通过降低剂量或停药来调整治疗方案。此外,当 $c_{\min} > 0.475\text{ mg/L}$ ^[64] 时,替加环素诱导肝损伤的风险同样大幅增加,也需要加强相应的风险筛查。由于替加环素潜在的肝毒性,在临床环境中应更加谨慎地考虑增加剂量。如果实现了良好的临床和微生物学效果,即使 TDM 结果显示低于目标值,也不一定需要增加剂量。然而,如果 TDM 结果显示高于目标值,则需要降低剂量,即使临床效果没有改善。也可以考虑采用联合其他药物等策略来提高疗效。

替加环素的 PK/PD 指数为 $AUC_{0-24\text{ h}}/\text{MIC}$,因此改变单次给药剂量比改变给药频率更为普遍。剂量调整可通过以下 2 种方式进行。

① 使用基于方程的方法进行调整,例如使用公式 (4)^[65]:

$$\text{Dose}_2 = \frac{AUC_{\text{targeted}}}{AUC_{\text{observed}}} \times \text{Dose}_1 \quad (4)$$

其中, Dose_2 为目标调整剂量, AUC_{targeted} 为血浆浓度-时间曲线下的靶面积, AUC_{observed} 为基于 TDM 的血浆浓度-时间曲线下计算面积, Dose_1 为初始维持剂量。

② 根据群体药动力学模型和贝叶斯反馈法预测的剂量进行调整^[66]。

2.9 TDM 质量控制

推荐意见 14: TDM 实验室应建立完善的替加环素室内与室间质量控制体系,定期校准检测设备,为分析人员提供培训、评估和考核,并推荐参加抗菌药物 TDM 室间质评活动 (证据水平: V)。

专家评定的建议等级: 强推荐 (70.27%); 弱推荐

(29.73%); 不推荐(0) 。

证据摘要: 替加环素 TDM 的质量控制是确保检测结果准确可靠、指导临床个体化用药的关键环节。替加环素作为特殊使用级抗菌药物, 须实行专档管理, 覆盖处方开具、处方审核、临床使用和处方点评等环节。TDM 的顺利开展需要建立完善的管理体系, 包括人员管理、技术文件、标准操作规程和临床干预指引, 并需要临床医生、护士、实验室人员和临床药师等多学科协作, 确保 TDM 全流程(给药记录、采样、检测、报告) 的正确执行和追溯核验。在质量控制规范方面, 根据《治疗药物监测工作规范专家共识(2019 年版) 》^[63], 室内质控应遵循质量控制图要求, 将低、中、高三种浓度的至少 2 个质控样品纳入日常分析。在仪器故障或质控偏差时, 需分析潜在原因并采取重新进样、重新分配质控样品或重新校准等措施。室间质评是避免系统性错误的重要手段, 建议积极参与现有抗菌药物治疗药物监测室间质评活动。替加环素 TDM 的全流程质量控制需结合《色谱技术用于治疗药物监测质量保证金的专家共识(2021 版) 》等相关指南, 确保从样本采集、检测到结果解读的每个环节都符合规范要求, 为临床个体化治疗提供可靠保障^[64]。

《替加环素治疗药物监测中国专家共识》编写组(按姓氏笔画排序)

指导组

王 卓(海军军医大学第一附属医院/上海长海医院)、张相林(中日友好医院)

执笔人

白银亮(兰州大学第二医院)

执行秘书组

宋 霞(兰州大学第二医院)、曹爱佳(兰州大学第二医院)、党翔吉(兰州大学第二医院)、潘顺利(兰州大学第二医院)

专家组

于鲁海(新疆维吾尔自治区人民医院)、马彦荣(兰州大学第一医院)、王亚峰(青海省人民医院)、王陶陶(西安交通大学第一附属医院)、王媛媛(安徽医科大学第二附属医院)、田金徽(兰州大学)、师少军(华中科技大学同济医学院附属协和医院)、刘晓峰(宁夏回族自治区人民医院)、李文斌(中国人民解放军联勤保障部队第九四〇医院)、李晓宇(复旦大学附属中山医院)、李晋奇(四川省医学科学院·四川省人民医院)、吴树金(甘肃省人民医院)、张毕奎(中南大学湘雅二医院)、张宏亮(广西医科大学第一附属医院)、张四喜(吉林大学第一医院)、陈文倩(中日友好医院)、杨建华(新疆医科大学第一附属医院)、杨威虎(甘肃省妇幼保健院)、杨 晶(郑州大学第一附属医院)、杜治军(兰州大学第二医院)、宋燕青(吉林大学第一医院)、林厚文(上海交通大学医学院附属仁济医院)、武新安(兰州大学第一医院)、周 文(山东大学齐鲁医院)、封卫毅(西安交通大学第一附属医院)、封宇飞(北京大学人民医院)、夏泉(安徽医科大学第一附属医院)、高 华(宁夏医科大学总医院)、梁家杰(海南医科大学第二附属医院)、黄 欣(山东第一

医科大学第一附属医院/山东省千佛山医院)、韩 勇(华中科技大学同济医学院附属协和医院)、焦 正(上海交通大学医学院附属胸科医院)、曾力楠(四川大学华西第二医院)、蔡本志(哈尔滨医科大学附属第二医院)、潘 杰(苏州大学附属第二医院)、魏玉辉(首都医科大学附属北京妇产医院)、戴海斌(浙江大学医学院附属第二医院)

参考文献

[1] BRINK A J, BIZOS D, BOFFARD K D, et al. Guideline summary: appropriate use of tigecycline [J]. S Afr J Surg, 2012, 50(1): 20-21.

[2] TAMMA P D, HEIL E L, JUSTO J A, et al. Infectious diseases society of America 2024 guidance on the treatment of antimicrobial-resistant gram-negative infections [J]. Clin Infect Dis, 2024: ciae403.

[3] 中国医药教育协会感染疾病专业委员会. 抗菌药物药代动力学/药效学理论临床应用专家共识 [J]. 中华结核和呼吸杂志, 2018, 41(6): 409-446.

[4] DAI A R, ZHENG F Y, LIU J Q, et al. Population pharmacokinetics of tigecycline and implications for individualized therapy optimization: a systematic review [J]. Drug Des Dev Ther, 2025, 19: 10045-10060.

[5] Oxford Centre for evidence-based medicine: levels of evidence [EB/OL]. [2026-03-03]. http://www.cebm.net/levels_of_evidence.asplevels.

[6] DEWIDAR O, AKL E A, MORGANO G P, et al. GRADE guidance: update on developing good practice statements in guidelines [J]. Ann Intern Med, 2026, 179(3): 430-439.

[7] HOFF B M, MAKER J H, DAGER W E, et al. Antibiotic dosing for critically ill adult patients receiving intermittent hemodialysis, prolonged intermittent renal replacement therapy, and continuous renal replacement therapy: an update [J]. Ann Pharmacother, 2020, 54(1): 43-55.

[8] BORSUK-DE MOOR A, RYPULAK E, POTRĘĆ B, et al. Population pharmacokinetics of high-dose tigecycline in patients with sepsis or septic shock [J]. Antimicrob Agents Chemother, 2018, 62(4): e02273-e02217.

[9] IBRAHIM M M, ABUELMAITY A M, MOHAMED G H, et al. Best tigecycline dosing for treatment of infections caused by multidrug-resistant pathogens in critically ill patients with different body weights [J]. Drug Des Devel Ther, 2018, 12: 4171-4179.

[10] QIN X H, KONG L T, WU C C, et al. Pharmacokinetic/pharmacodynamic analysis of high-dose tigecycline, by Monte Carlo simulation, in plasma and sputum of patients with hospital-acquired pneumonia [J]. J Clin Pharm Ther, 2022, 47(12): 2312-2319.

[11] AMANN L F, ALRAISH R, BROEKER A, et al. Tigecycline dosing strategies in critically ill liver-impaired patients [J]. Antibiotics (Basel), 2022, 11(4): 479.

[12] GUO J L, CAI X F, WANG S, et al. Standard dose could be better! A multicenter study of tigecycline in patients with liver failure [J]. Expert Rev Anti Infect Ther, 2025, 23(6): 415-423.

[13] MATUSIK E, BOLDIN C, FRIGGERI A, et al. Therapeutic drug

monitoring of antibiotic drugs in patients receiving continuous renal replacement therapy or intermittent hemodialysis: a critical review [J]. *Ther Drug Monit*, 2022, 44(1): 86-102.

- [14] SONG S P, LIU J Q, SU W, et al. Population pharmacokinetics of tigecycline for critically ill patients undergoing continuous renal replacement therapy [J]. *Drug Des Devel Ther*, 2024, 18: 4459-4469.
- [15] 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]. *CP*, 2020, 58(10): 531-538.
- [16] MASTROLIA M V, GALLI L, DE MARTINO M, et al. Use of tigecycline in pediatric clinical practice [J]. *Expert Rev Anti Infect Ther*, 2017, 15(6): 605-612.
- [17] MURALIDHARAN G, MICALIZZI M, SPETH J, et al. Pharmacokinetics of tigecycline after single and multiple doses in healthy subjects [J]. *Antimicrob Agents Chemother*, 2005, 49(1): 220-229.
- [18] CONTE J E, GOLDEN J A, KELLY M G, et al. Steady-state serum and intrapulmonary pharmacokinetics and pharmacodynamics of tigecycline [J]. *Int J Antimicrob Agents*, 2005, 25(6): 523-529.
- [19] HOFFMANN M, DEMAIO W, JORDAN R A, et al. Metabolism, excretion, and pharmacokinetics of [¹⁴C] tigecycline, a first-in-class glycylycylcine antibiotic, after intravenous infusion to healthy male subjects [J]. *Drug Metab Dispos*, 2007, 35(9): 1543-1553.
- [20] PETERSON L R. A review of tigecycline: the first glycylycylcine [J]. *Int J Antimicrob Agents*, 2008, 32(Suppl. 4): S215-S222.
- [21] XIE J, ROBERTS J A, ALOBAID A S, et al. Population pharmacokinetics of tigecycline in critically ill patients with severe infections [J]. *Antimicrob Agents Chemother*, 2017, 61(8): e00345-e00317.
- [22] LUO X R, WANG S Y, LI D, et al. Population pharmacokinetics of tigecycline in critically ill patients [J]. *Front Pharmacol*, 2023, 14: 1083464.
- [23] ALRAISH R, WICHA S G, FREY O R, et al. Pharmacokinetics of tigecycline in critically ill patients with liver failure defined by maximal liver function capacity test (LiMAX) [J]. *Ann Intensive Care*, 2020, 10(1): 106.
- [24] BROEKEER A, WICHA S G, DORN C, et al. Tigecycline in critically ill patients on continuous renal replacement therapy: a population pharmacokinetic study [J]. *Crit Care*, 2018, 22(1): 341.
- [25] HONORE P M, JACOBS R, DE WAELE E, et al. The blind spot in high-dose tigecycline pharmacokinetics in critically ill patients: membrane adsorption during continuous extracorporeal treatment [J]. *Crit Care*, 2015, 19(1): 24.
- [26] HONORE P M, BARRETO GUTIERREZ L, KUGENER L, et al. High doses of tigecycline are associated with satisfactory plasmatic and pulmonary concentrations for the treatment of severe infections due to fully susceptible bacteria: do we need even higher doses in patients under CRR? [J]. *Ann Intensive Care*, 2020, 10(1): 139.

- [27] 李文超, 吴燕川, 沈芊, 等. HPLC 法测定人血清中替加环素浓度的建立和临床应用 [J]. *中国药物应用与监测*, 2022, 19(1): 16-20.
- [28] SHAO R, LI X G, HU Y M, et al. Determination of tigecycline in human plasma by LC-MS/MS and its application to population pharmacokinetics study in Chinese patients with hospital-acquired pneumonia [J]. *Biomed Chromatogr*, 2018, 32(2): e4045.
- [29] YAO F, WANG Y F, HOU Y T, et al. Establishment and validation of a liquid chromatography-tandem mass spectrometry method for the determination of tigecycline in critically ill patients [J]. *Int J Anal Chem*, 2020, 2020(1): 6671392.
- [30] WANG C, LUO B F, LIU W Q, et al. Development and clinical utility of an ultra performance liquid chromatography-tandem mass spectrometry assay for monitoring omadacycline and tigecycline in severe bacterial infections [J]. *J Mass Spectrom Adv Clin Lab*, 2024, 34: 46-54.
- [31] 中国中西医结合学会检验医学专业委员会. 临床检验样本转运及保存规范化专家共识 [J]. *中华检验医学杂志*, 2023, 46(3): 259-264.
- [32] VAN WART S A, OWEN J S, LUDWIG E A, et al. Population pharmacokinetics of tigecycline in patients with complicated intra-abdominal or skin and skin structure infections [J]. *Antimicrob Agents Chemother*, 2006, 50(11): 3701-3707.
- [33] 蒋婷婷, 徐颖, 梁培. 重症患者替加环素血药浓度的监测与 PK/PD 达标率的研究 [J]. *中国现代应用药理学*, 2020, 37(4): 471-474.
- [34] 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.
- [35] YAN Y, QU J, DI Y, et al. Measurement of tigecycline in dried blood spots by LC-MS/MS and comparison tigecycline concentrations between whole blood and plasma [J]. *Rapid Commun Mass Spectrom*, 2023, 37(1): e9416.
- [36] XIE J, WANG T T, WANG X, et al. Quantitative analysis and pharmacokinetics study of tigecycline in human serum using a validated sensitive liquid chromatography with tandem mass spectrometry method [J]. *J Sep Sci*, 2014, 37(12): 1396-1403.
- [37] D'AVOLIO A, PEILA E, SIMIELE M, et al. Ultra performance liquid chromatography PDA method for determination of tigecycline in human plasma [J]. *Ther Drug Monit*, 2013, 35(6): 853-858.
- [38] 国家药品监督管理局药品审评中心. 化学药物临床药代动力学研究技术指导原则 [EB/OL]. [2025-05-25]. <https://www.nmpa.gov.cn/xxgk/fgwj/gzwj/gzwjyp/20050318010101201.html>.
- [39] XIE J, WANG T T, SUN J Y, et al. Optimal tigecycline dosage regimen is urgently needed: results from a pharmacokinetic/pharmacodynamic analysis of tigecycline by Monte Carlo simulation [J]. *Int J Infect Dis*, 2014, 18: 62-67.
- [40] SINGH R S P, MUKKER J K, DRESCHER S K, et al. A need to revisit clinical breakpoints of tigecycline: effect of atypical non-linear plasma protein binding [J]. *Int J Antimicrob Agents*, 2017,

49(4) : 449-455.

- [41] BARBOUR A, SCHMIDT S, MA B, et al. Clinical pharmacokinetics and pharmacodynamics of tigecycline [J]. Clin Pharmacokinet, 2009, 48(9) : 575-584.
- [42] ZHOU C C, HUANG F, ZHANG J M, et al. Population pharmacokinetics of tigecycline: a systematic review [J]. Drug Des Devel Ther, 2022, 16: 1885-1896.
- [43] ZHOU Y G, XU P, LI H D, et al. Population pharmacokinetics and exposure-response analysis of tigecycline in patients with hospital-acquired pneumonia [J]. Br J Clin Pharmacol, 2021, 87(7) : 2838-2846.
- [44] DIMOPOULOS G, ALMYROUDI M P, KAPRALOS I, et al. Intrapulmonary pharmacokinetics of high doses of tigecycline in patients with ventilator-associated pneumonia [J]. Int J Antimicrob Agents, 2022, 59(1) : 106487.
- [45] VAN WART S A, CIRINCIONE B B, LUDWIG E A, et al. Population pharmacokinetics of tigecycline in healthy volunteers [J]. J Clin Pharmacol, 2007, 47(6) : 727-737.
- [46] RUBINO C M, FORREST A, BHAVNANI S M, et al. Tigecycline population pharmacokinetics in patients with community- or hospital-acquired pneumonia [J]. Antimicrob Agents Chemother, 2010, 54(12) : 5180-5186.
- [47] BASTIDA C, HERNÁNDEZ-TEJERO M, CARIQUEO M, et al. Tigecycline population pharmacokinetics in critically ill patients with decompensated cirrhosis and severe infections [J]. J Antimicrob Chemother, 2022, 77(5) : 1365-1371.
- [48] 陈沛, 卢艳钦, 沈赞, 等. 4 种个体化给药工具对万古霉素血药浓度的预测准确性与临床适用性比较 [J]. 中国药房, 2025, 36(22) : 2822-2827.
- [49] XU Y, JIN L, LIU N, et al. Evaluation of the ratio of the estimated area under the concentration-time curve to minimum inhibitory concentration (estimated AUC) as a predictor of the outcome for tigecycline treatment for pneumonia due to multidrug-resistant bacteria in an intensive care unit [J]. Int J Infect Dis, 2019, 82: 79-85.
- [50] YANG X X, JIN L, LUO X M, et al. Pharmacokinetic/ pharmacodynamic target attainment of tigecycline in patients with hepatic impairment in a real-world setting [J]. Ther Drug Monit, 2023, 45(6) : 786-791.
- [51] YANG X X, JIN L, LUO X M, et al. Serum concentration as a predictor of tigecycline-induced hypofibrinogenemia in critically ill patients: a retrospective cohort study [J]. Int J Infect Dis, 2022, 123: 136-142.
- [52] Wyeth Pharmaceuticals Inc. Tygacil (tigecycline) for injection [M]. Philadelphia: Wyeth Pharmaceuticals Inc, 2011: 1.
- [53] SU W, SONG S P, LIU J Q, et al. Population pharmacokinetics and individualized dosing of tigecycline for critically ill patients: a prospective study with intensive sampling [J]. Front Pharmacol, 2024, 15: 1342947.
- [54] PASSARELL J A, MEAGHER A K, LIOLIOS K, et al. Exposure-response analyses of tigecycline efficacy in patients with complicated intra-abdominal infections [J]. Antimicrob Agents Chemother, 2008, 52(1) : 204-210.
- [55] MEAGHER A K, PASSARELL J A, CIRINCIONE B B, et al. Exposure-response analyses of tigecycline efficacy in patients with complicated skin and skin-structure infections [J]. Antimicrob Agents Chemother, 2007, 51(6) : 1939-1945.
- [56] RUBINO C M, BHAVNANI S M, FORREST A, et al. Pharmacokinetics-pharmacodynamics of tigecycline in patients with community-acquired pneumonia [J]. Antimicrob Agents Chemother, 2012, 56(1) : 130-136.
- [57] DE PASCALE G, LISI L, CIOTTI G M P, et al. Pharmacokinetics of high-dose tigecycline in critically ill patients with severe infections [J]. Ann Intensive Care, 2020, 10(1) : 94.
- [58] AMANN L F, BROEKER A, RIEDNER M, et al. Pharmacokinetic/pharmacodynamic evaluation of tigecycline dosing in a hollow fiber infection model against clinical bla-KPC producing *Klebsiella Pneumoniae* isolates [J]. Diagn Microbiol Infect Dis, 2024, 108(2) : 116153.
- [59] POURNARAS S, KOUMAKI V, SPANAKIS N, et al. Current perspectives on tigecycline resistance in Enterobacteriaceae: susceptibility testing issues and mechanisms of resistance [J]. Int J Antimicrob Agents, 2016, 48(1) : 11-18.
- [60] FRATONI A J, NICOLAU D P, KUTI J L. A guide to therapeutic drug monitoring of β -lactam antibiotics [J]. Pharmacother J Hum Pharmacol Drug Ther, 2021, 41(2) : 220-233.
- [61] LIU X F, HUANG C R, BERGEN P J, et al. Chinese consensus guidelines for therapeutic drug monitoring of polymyxin B, endorsed by the Infection and Chemotherapy Committee of the Shanghai Medical Association and the Therapeutic Drug Monitoring Committee of the Chinese Pharmacological Society [J]. J Zhejiang Univ Science B, 2023, 24(2) : 130-142.
- [62] DUGGAN J X. Quantification below the LLOQ in regulated LC-MS/MS assays: a review of bioanalytical considerations and cautions [J]. Bioanalysis, 2019, 11(8) : 797-814.
- [63] RODRÍGUEZ-GASCÓN A, SOLINÍS M Á, ISLA A. The role of PK/PD analysis in the development and evaluation of antimicrobials [J]. Pharmaceutics, 2021, 13(6) : 833.
- [64] 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.
- [65] BEGG E J, BARCLAY M L, DUFFULL S B. A suggested approach to once-daily aminoglycoside dosing [J]. Br J Clin Pharmacol, 1995, 39(6) : 605-609.
- [66] ROBERTS J A, KIRKPATRICK C M, LIPMAN J. Monte Carlo simulations: maximizing antibiotic pharmacokinetic data to optimize clinical practice for critically ill patients [J]. J Antimicrob Chemother, 2011, 66(2) : 227-231.
- [67] 张相林, 缪丽燕, 陈文倩. 治疗药物监测工作规范专家共识 (2019 版) [J]. 中国医院用药评价与分析, 2019, 19(8) : 897-898, 902.
- [68] 中国药理学学会治疗药物监测研究专业委员会, 中国药学会医药生物分析专业委员会, 中国科学院大连化学物理研究所. 色谱技术用于治疗药物监测质量保证金的专家共识 (2021 版) [J]. 中国药理学杂志, 2021, 56(17) : 1443-1448.

(收稿日期: 2026-04-20 修回日期: 2026-05-12)