药学实践与服务
Journal of Pharmaceutical Practice and Service
中国科技核心期刊
中国科技论文统计源期刊
中国知网、万方、维普数据库统计源期刊
CA, EBSCO, WPRIM, UPD, CMCC等收录

血液肿瘤合并肾功能亢进的抗菌药物调整策略

丁宇豪，谢永忠，黄成，朱忠华

Dose adjustment of antibiotics in hematological malignancies with augmented renal clearance

DING Yuhao, XIE Yongzhong, HUANG Cheng, ZHU Zhonghua

在线阅读 View online: http://yxsj.smmu.edu.cn/cn/article/doi/10.12206/j.issn.2097-2024.202512021

您可能感兴趣的其他文章

Articles you may be interested in

幽门螺杆菌感染常用抗菌药物治疗原则及老年患者方案优化策略

Principles and optimal strategy of antibacterial drug therapy in elderly patients with *Helicobacter pylori* infection

药学实践与服务. 2026, 44(7): 370-375 DOI: 10.12206/j.issn.2097-2024.202407016

泌尿系统碎石术抗菌药物预防使用合理管控实践

Reasonable management and control practice of prophylactic use of antibiotics in urinary system lithotripsy

药学实践与服务. 2025, 43(12): 614-618 DOI: 10.12206/j.issn.2097-2024.202402034

20212023年某院药品不良反应的特点分析

Analysis of characteristics of adverse drug reactions in a hospital from 2021 to 2023

药学实践与服务. 2025, 43(4): 200-204 DOI: 10.12206/j.issn.2097-2024.202404041

89例细菌性肝脓肿的临床特征及抗感染治疗分析

Analysis of clinical characteristics and anti-infection treatment of 89 cases with pyogenic liver abscess

药学实践与服务. 2024, 42(6): 267-272 DOI: 10.12206/j.issn.2097-2024.202302039

UPLC-MS/MS法测定小鼠血浆中紫杉醇脂肪酸酯前药及其药代动力学研究

Determination and pharmacokinetics investigation of prodrugs of paclitaxel fatty acid esters in mouse plasma by UPLC-MS/MS

药学实践与服务. 2024, 42(8): 341-345 DOI: 10.12206/j.issn.2097-2024.202404082

基于FAERS数据库对儿童应用大环内酯类抗菌药物的不良事件分析

Signal mining of adverse reactions associated with macrolide antibiotics in pediatric patients based on the FAERS database

药学实践与服务. 2026, 44(3): 160-166 DOI: 10.12206/j.issn.2097-2024.202404031

关注微信公众号，获得更多资讯信息

·综述·

血液肿瘤合并肾功能亢进的抗菌药物调整策略

丁宇豪[1], 谢永忠[1], 黄　成[2], 朱忠华[1]（1. 黄山市人民医院, 安徽 黄山 245000; 2. 安徽医科大学药学科学学院, 安徽 合肥 230000）

［摘要］ 肾功能亢进(ARC)是一种肾脏清除能力异常增高, 导致药物经肾排泄显著加速的病理生理状态, 该状态常见于危重症患者, 同时也是血液系统恶性肿瘤患者的高并发症。目前, 针对危重症患者 ARC 的研究已较为广泛, 然而血液肿瘤患者合并 ARC 患者的系统性研究仍相对有限, 尚未得到充分重视。本文通过梳理近年来国内外相关文献, 从 ARC 的概念、发生机制、危险因素、风险评估方法及其对抗生素药代动力学/药效学(PK/PD)参数的影响等方面进行综述, 旨在提升临床对血液系统恶性肿瘤患者中 ARC 现象的认知, 并为该类患者的合理用药与个体化治疗提供理论依据与循证参考。

［关键词］ 肾功能亢进; 血液系统恶性肿瘤; 抗菌药物; 药代动力学/药效学
［文章编号］ 2097-2024(2026)00-0001-06　［DOI］ 10.12206/j.issn.2097-2024.202512021

Dose adjustment of antibiotics in hematological malignancies with augmented renal clearance

DING Yuhao[1], XIE Yongzhong[1], HUANG Cheng[2], ZHU Zhonghua[1]（1. Huangshan People's Hospital, Huangshan 245000, China; 2. School of Pharmaceutical Sciences, Anhui Medical University, Hefei 230000, China）

［**Abstract**］ Augmented renal clearance(ARC)is a pathophysiological condition characterized by enhanced renal elimination capacity, leading to significantly accelerated excretion of medications. While this phenomenon is frequently observed in critically ill patients, individuals with hematological malignancies also represent a high-risk population for ARC. To date, research on ARC has been more extensively conducted in critically ill patients. However, systematic studies on ARC in patients with hematological malignancies remain relatively limited and have not yet received adequate attention. Recent domestic and international literature concerning ARC, encompassing its definition, underlying mechanisms, risk factors, assessment methods, and the impact on pharmacokinetic/pharmacodynamic (PK/PD) parameters of antibiotics were reviewed in this paper, which aimed to improve clinical awareness of ARC in patients with hematological malignancies, and provide a theoretical basis and evidence-based reference for rational drug use and individualized treatment in this patient population.

［**Key words**］ augmented renal clearance; hematological malignancies; antibiotics; pharmacokinetic/pharmacodynamic

血液系统恶性肿瘤是我国高发恶性肿瘤, 受庞大人口基数的影响, 该疾病患者的负担较为沉重, 流行病学数据显示, 我国该类肿瘤的新发病例数与死亡人数均居于全球前列, 是我国亟待解决的重大公共卫生问题[1]。既往临床对血液系统恶性肿瘤患者的肾功能评估多聚焦于肾功能障碍, 对肾脏高滤过状态重视度较低。近年来, 随着临床对肾功能认识的不断深入, 肾高滤过状态已逐渐受到临床关注。

肾功能亢进(augmented renal clearance, ARC)指肾脏清除能力异常增强, 表现为肌酐清除率(creatinine clearance, CrCl)升高和药物消除加快, 导致抗菌药物血药浓度低于治疗窗, 影响疗效, ARC 患者的治疗失败率达 27.3%, 显著高于非 ARC 患者的 12.9%[2]。在恶性肿瘤患者中, 约有 1/3 的患者存在 ARC[3-4], 因此, 针对血液肿瘤合并 ARC 患者开展抗菌药物剂量的优化研究至关重要。

本文系统回顾血液肿瘤合并 ARC 患者的抗菌药物相关研究, 围绕 ARC 概念、发生机制、药代动力学/药效学(pharmacokinetic/pharmacodynamics, PK/PD)参数变化及剂量调整等方面进行综述, 旨在提升临床对该类特殊人群的用药认知, 为临床合理用药提供科学指导。

1　ARC 的概念与诊断标准

ARC 在 2010 年由 Udy 等首次系统阐述并被

［基金项目］ 安徽省学科带头人培育计划(DTR2024004)
［作者简介］ 丁宇豪, 硕士, 药师, 研究方向: 抗菌药物个体化给药, Email: 3359426958@qq.com
［通信作者］ 朱忠华, 本科, 主任药师, 研究方向: 基于药代动力学/药效学的个体化给药, Email: 1434218781@qq.com

正式定义，作为独立的临床概念被提出。ARC 是指患者肾脏对溶质及药物的清除能力持续异常高于正常生理水平，常导致常规给药后血药浓度不足，影响疗效。

目前成人 ARC 多研究采用 CrCl≥130 ml/(min·1.73 m^2)作为诊断阈值，该标准已得到较广泛认可。而在儿童群体中，诊断标准仍存在较大分歧，尚未形成统一规范。部分研究以估算肾小球滤过率(estimated glomerular filtration rate, eGFR)≥160 ml/(min·1.73 m^2)为诊断依据[5]；有学者推荐将万古霉素清除率≥130 ml/(min·1.73 m^2)作为重症儿童合并 ARC 的诊断参考标准[6]；也有研究证实 eGFR ≥110 ml/(min·1.73 m^2)对儿童 ARC 具有更高的预测价值[7]。由于儿童肾功能处于动态发育过程中，依赖单一阈值验证以精准诊断 ARC 存在一定局限性，其诊断标准仍需进一步优化和验证。

2　ARC 的发生机制

现阶段 ARC 的病理生理机制尚未被完全阐明。现有研究证实，在危重症患者中，ARC 的发生被认为与全身炎症反应综合征(systemic inflammatory response syndrome, SIRS)之间密切相关[8]。血液肿瘤患者因其高肿瘤负荷、特定治疗手段及免疫功能缺陷，极易陷入持续性或反复发作的 SIRS 状态。高肿瘤负荷相关的肿瘤溶解综合征是血液肿瘤触发 ARC 的特异性驱动因素。肿瘤细胞在自发崩解或化疗后大量破坏，释放大量细胞内容物及促炎因子，直接诱发 SIRS。另一方面，针对血液系统恶性肿瘤的某些治疗手段亦可引发 SIRS。嵌合抗原受体 T 细胞(chimeric antigen receptor T cell, CAR-T)疗法相关的不良反应也会导致 SIRS，这构成了血液肿瘤领域特有的医源性 ARC 模型。此外，血液肿瘤患者因化疗后骨髓抑制及黏膜屏障破坏，属于感染性 SIRS 的高危人群。在 SIRS 状态下，机体心输出量增加，全身外周血管阻力降低，导致肾血流量显著上升，肾小球进入高滤过状态，从而促进 ARC 的发生。同时该类患者在治疗过程中常接受大量液体输注，进一步协同促进 ARC 的发生或加重其程度。

此外，肾血流量的增加可激活肾脏功能储备(renal functional reserve, RFR)，RFR 也被认为是 ARC 发生的重要潜在机制之一[9]。RFR 是指肾脏增加 eGFR 以适应生理或病理刺激的能力。这一机制可合理解释年龄是 ARC 发生的独立危险因素，在一项纳入人群为 45 岁以上的研究中，患者年龄每降低 1 岁，ARC 的发生风险增加 2.9%[10]。另有学者提出，ARC 是多因素协同作用的结果，炎症反应与 RFR 之间的交互作用共同推动 ARC 的发生、发展[11]。

3　ARC 的危险因素与风险评估工具

重症 ARC 患者的已知危险因素主要包括低龄、男性及严重创伤等，其中创伤性脑损伤可使 ARC 发生率高达 85%[12]。相较于普通危重 ARC 患者，血液肿瘤群体存在明确的独立危险因素。发热伴中性粒细胞减少(febrile neutropenia, FN)是其中最为突出的因素之一。研究显示，FN 患者 ARC 发生率为 33.3%，万古霉素清除率可达非 ARC 患者的 1.6 倍，OR 值为 2.76(95% CI: 1.11 ~ 6.67)[13]。

目前已研发多种用于评估 ARC 风险的评分工具。ARC 评分基于年龄、创伤与序贯器官衰竭评分(sequential organ failure assessment, SOFA)，敏感性高(约 100%)而特异性较低(71%)；创伤重症患者的肾功能亢进评分(ARC in trauma intensive care, ARCTIC)专用于创伤患者，敏感性和特异性分别为 84% 与 68%。另有针对血液系统恶性肿瘤患者的评分系统，依据年龄、白血病诊断及低肌酐水平进行风险分层，高风险(≥5 分)特异性达 89.7%，但敏感性仅 60.0%[14]。总体而言，现有 ARC 评分工具虽参数易得、操作简便，但普遍存在适用人群局限、敏感性与特异性不平衡、缺乏大样本验证等问题，仍需开发更精准、更普适的评估体系。

4　血液肿瘤合并 ARC 患者的抗菌药物调整策略

肿瘤患者因自身免疫功能缺陷及抗肿瘤治疗的进一步抑制，感染成为其面临的主要临床风险。据报道，血液肿瘤患者病原菌分布以 G^-菌为主(占比约 60%)，G^+菌次之(占比约 30%)[15]，临床抗感染治疗中常使用 β-内酰胺类和糖肽类抗生素。ARC 可加快经肾排泄的抗菌药物的清除，导致血药浓度低于治疗窗，影响疗效与预后。这一现象首先在 ICU 患者中被发现，随后引起了血液肿瘤领域的关注。

4.1　β-内酰胺类

β-内酰胺类抗生素具有抗菌谱广、安全性高的特点，在临床治疗中应用广泛，属于时间依赖性抗生素，其抗感染疗效主要取决于血药浓度高于最低抑菌浓度(minimal inhibitory concentration, MIC)的持续时间(%T > MIC)。β-内酰胺类药物易受

ARC 的影响，存在药物暴露量不足、疗效不达标的问题。

早期研究发现，合并高 CrCl 的血液肿瘤患者在使用 β-内酰胺类抗生素治疗时，常规剂量常难以达到治疗所需的血药浓度，这与 ARC 现象密切相关。Andre 等[4] 的针对血液肿瘤患儿的研究发现，ARC 可导致哌拉西林与美罗培南血药浓度显著降低，约 85% 的 ARC 患儿未能达到有效血药浓度，显著高于肾功能正常或减退患儿的 36%。Sime 等[16] 构建的哌拉西林/他唑巴坦的群体药动学模型，发现高 Crcl（CrCl≥130 ml/min·1.73 m^2）与血药浓度达标率呈负相关。为应对这一问题，Andre 等[4] 将哌拉西林给药方案从每 8 h 一次输注调整为 24 h 持续输注，使血药浓度未达标率由 70% 降至 8%，显著改善了血液肿瘤合并 ARC 患者的血药浓度达标率，且 24 h 持续输注方案安全性良好。Sime 等[16] 则对比了延长输注与 24 h 持续输注两种方案，结果显示对于 ARC 患者，两者均能提高哌拉西林/他唑巴坦的血药浓度达标率，同时 24 h 持续输注方案的达标率超过 90%，优于延长输注。

第四代头孢菌素头孢吡肟抗菌谱广，可以用于血液肿瘤患者的初始经验性治疗，因而受到关注。Lodl 等[17] 对 55 例成人血液系统恶性肿瘤患者的观察发现，在接受头孢吡肟常规剂量治疗的 ARC 患者中，约 22% 患者未达 PK/PD 靶标；而改为 4 h 延长输注或 24 h 连续输注后，75% 原本未达标患者的血药浓度均达标。然而，该研究也发现，血药浓度未达标者在退热时间等临床结局与对照组无显著差异，提示头孢吡肟在 ARC 人群中可能具有较好的临床耐受性。随着细菌耐药性的增加[18]，新一代抗菌药物逐渐在临床投入使用。Giuliano 等[19] 报道一例 ARC 合并产 AmpC 酶大肠杆菌菌血症患者，采用头孢他啶/阿维巴坦持续输注后取得良好疗效。

针对 β-内酰胺类时间依赖性抗生素，在治疗血液肿瘤合并 ARC 患者，可采用延长输注或 24 h 持续输注策略，以减轻 ARC 对血药浓度的影响，提升疗效。现有研究提示 24 h 持续输注方案在达标率方面表现更优[16]，无法使用 24 h 持续输注方案时，可考虑将延长输注作为替代方案，或结合治疗药物监测（therapeutic drug monitoring，TDM）及时调整给药方案。

4.2　糖肽类

万古霉素凭借其对耐药菌如耐甲氧西林金黄色葡萄球菌（methicillin-resistant staphylococcus aureus，MRSA）等 G^+菌的强效活性，以及可通过 TDM 适应肿瘤患者肾功能动态变化的特点，实现在有效抗感染的同时不影响化疗或免疫治疗，成为血液肿瘤合并 ARC 患者的关键药物。

与 β-内酰胺类抗生素类似，万古霉素在血液肿瘤合并 ARC 患者中也易出现血药浓度偏低。Alzahrani 等[20] 的研究表明，在血液肿瘤患者中，万古霉素血药浓度偏低可能与 ARC 及低白蛋白血症有关（OR 值分别为 1.04、1.11）。后续研究进一步明确，ARC 是导致万古霉素清除率升高，血药浓度偏低的最主要影响因素[21]。针对血液肿瘤合并 ARC 患者的万古霉素剂量优化，多项研究进行了探索，并形成明确治疗方案。常规万古霉素剂量为 15 ~ 20 mg/（kg·d），Belabbas 等[22] 建议，血液肿瘤合并 ARC 患者可在常规剂量基础上增加 10% ~ 25%，且 CrCl 每提升 30 ml/（min·1.73 m^2），剂量需再增加约 30%，按此调整后血药浓度可达满意水平。Shimamoto 等[23] 报道，约 34% 的患儿存在 ARC，采用万古霉素 60 mg/（kg·d）给药时，50% ~ 90% 的 ARC 患儿暴露量低于目标浓度；在万古霉素剂量提高 35% ~ 65% 后，ARC 患儿的达标率可从不足 10% 提升至 65% ~ 70%。LYU 等[24] 则建议通过 MIC 值与体重调整剂量，MIC 为 0.5、1 mg/L 时分别推荐 25 ~ 40、50 ~ 75 mg/（kg·d），体重较轻者通常需要更高的剂量，若 MIC≥ 2 mg/L 则建议换用其他药物，同时结合 TDM，规避万古霉素暴露不足或浓度过高。

替考拉宁抗菌谱与万古霉素相似，且肾毒性更低，可作为血液肿瘤患者抗感染治疗的优选替代药物。Hu 等[25] 探讨了 ARC 对不同给药方案下替考拉宁血药浓度的影响，结果发现，在负荷期采用 800 mg q12 h 的高剂量方案时，72 h 内 ARC 与非 ARC 患者的血药浓度无显著差异；在维持期改用 800 mg qd 后，ARC 患者的血药浓度显著低于非 ARC 患者，低剂量给药 ARC 对血药浓度的影响更为显著。Sako 等[26] 进一步证实，替考拉宁在 ARC 患者中清除率增加，常规剂量下约半数 ARC 患者血药浓度无法达到治疗窗，即便依据现有 TDM 推荐方案，达标率仅约 30%。Sako 等[26]对 TDM 的优化方案（前 3d 600 mg qd，后 400 mg qd 维持）可将 72 h 血药浓度达标率从 30% 提高至 90%，此方法适用于各类患者，给药简便，值得临床推广应用。

综上，对于糖肽类等浓度依赖性抗生素，在治疗血液肿瘤合并 ARC 患者时，可考虑增加给药剂量以应对 ARC 所致的血药浓度降低的问题。然

而，糖肽类药物剂量提升可能伴随肾毒性风险增高，因此在临床应用中需结合 TDM，依据患者肾功能及血药浓度动态调整剂量，从而在保障疗效的同时，尽可能减少相关不良反应的发生。

4.3　其他抗菌药物

达托霉素为环脂肽类抗生素，对包括 MRSA 和耐万古霉素肠球菌（vancomycin-resistant enterococcus, VRE）在内的 G^+菌具有显著抗菌活性，但对 G^-菌无效。Cojutti 等[27]研究表明，在血液肿瘤合并 ARC 患者抗感染治疗中，对于 MIC≤0.5 mg/L 的病原体，采用达托霉素常规剂量（6 mg/kgd）往往难以达到令人满意的血药浓度；而将剂量提升至 8 ~ 12 mg/(kg·d)，则可有效提高血药浓度，提升药效学达标率。

氨基糖苷类抗生素对 G^-菌具有快速而强效的杀菌作用，其作用机制与 β-内酰胺类抗生素不同，因此在血液肿瘤患者合并感染时，常可联合使用以增强疗效。Avedissian 等[28]的研究发现，即便 ARC 患儿接受了更高剂量的氨基糖苷类药物治疗，其药时曲线下面积（area under the curve, AUC）仍低于非 ARC 患儿。Avedissian 等[29]进一步对 ARC 患儿的给药方案进行优化，结果显示将每日剂量从 7 ~ 10 mg/kg 提升至 12 mg/kg，可在一定程度上提高血药浓度达标率，但该效应仅在 MIC≤2 mg/L 时表现显著。

喹诺酮类抗生素对血液肿瘤患者常见感染病原谱具有良好覆盖，常用于该类患者的感染预防。Pai 等[30]针对 CrCl≥120 ml/(min·1.73 m^2)的患者，将左氧氟沙星剂量增至 1 250 mg/d，结果约 90% 患者的血药浓度可达标。

在血液肿瘤患者抗感染的治疗中，使用的抗菌药物大多依赖肾脏代谢，而 ARC 会显著影响其药代动力学，常导致常规给药剂量下治疗失败的风险增加，因此需要根据患者使用的抗菌药物的 PK/PD 参数，增加 ARC 患者的给药剂量或延长输注时间。具体见表 1。

表 1　表一 ARC 患者常用抗菌药物 PK/PD 参数及剂量优化策略汇总

药物	最佳PK/PD指数	ARC患者PK/PD参数	优化策略	优化后达标情况	参考文献
哌拉西林	%fT>MIC	首次与后续监测谷浓度均值分别1.5 mg/L和2.9 mg/L，显著低于肾功能正常/下降患者的15.5 mg/L、8.9 mg/L	改为持续输注	靶标浓度达标率升至92%	Andre等[4]
哌拉西林/他唑巴坦	%fT>MIC	ARC患者平均群体清除率（18.2±4.8）L/h，显著高于健康志愿者的10.1 ~ 11.3 L/h	延长输注或持续输注	以50%fT>MIC为目标时，延长或持续输注均可满足需求；以100%fT>MIC为目标时，仅持续输注能稳定达标	Sime等[16]
美罗培南	%fT>MIC	首次与后续监测谷浓度均值分别0.26 mg/L和0.51 mg/L，显著低于显著低于肾功能正常/下降患者的2.17 mg/L、5.31 mg/L	延长输注并增加给药频次	输注时间延至2-3 h、频次增至每6-8 h一次，达标率可提升至50% ~ 60%	Andre等[4]
头孢吡肟	%fT>MIC	清除率中位数9.8 L/h（IQR 6.9 ~ 10.5 L/h），远高于健康成人的7.2±0.48 L/h	改为24 h持续输注或4 h延长输注	12例初始未达标患者中9例达标	Lodl等[17]
万古霉素	AUC_{0-24}/MIC	与无合并症者相比，合并中性粒细胞减少、急性髓系白血病及两者并存者的清除率分别增加10%、15%和25%	根据合并疾病类型调整剂量	常规剂量基础上增加10% ~ 25%，且肌酐清除率每升高30 mL/（min·1.73 m^2）再增约30%；调整后达标率56.2% ~ 62%，未增加肾毒性	Belabbas等[22]
万古霉素	AUC_{0-24}/MIC	eGFR为160、180、200 mL/（min·1.73 m^2）者的清除率较eGFR 120 mL/（min·1.73 m^2）者分别高20%、28%、38%	根据年龄调整剂量	发热性中性粒细胞减少伴ARC（eGFR≥160）、MIC=1 mg/L时的简化剂量：3 ~ <6月龄75 mg/（kg·d）；6月龄 ~ <6岁90 mg/（kg·d）；6 ~ <12岁75 mg/（kg·d）；12 ~ 18岁65 mg/（kg·d）；达标率70.2%、70.2%、69.3%、68.3%。不发热者同分层剂量约降10%	Shimamoto等[23]
万古霉素	AUC_{0-24}/MIC	ARC患儿体重标化后，清除率与分布容积典型值分别为0.090 L/（h·kg）和0.566 L/kg，清除率显著高于普通儿科人群（0.066 L/（h·kg））	根据MIC值调整剂量	MIC 0.5 mg/L时予25 ~ 40 mg/（kg·d），1 mg/L时予50 ~ 75 mg/（kg·d），达标率>90%，未增加肾毒性	LYU等[24]
替考拉宁	AUC_{0-24}/MIC	负荷期高剂量方案下ARC组与非ARC组C_{min}无显著差异（17.3±9.2 vs 15.5±7.9 mg/L），低剂量方案下ARC组C_{min}显著较低（6.8±3.9 mg/L）；维持期高剂量下ARC组C_{min}（18.3±5.1 mg/L）显著低于非ARC组（25.5±11.9 mg/L）	增加剂量（负荷800 mg q12h×3次，维持800 mg qd）	低剂量方案负荷期达标率仅20.0%、维持期61.5%；调整为高剂量后，负荷期达标率85.7%、维持期90%	Hu等[25]
替考拉宁	AUC_{0-24}/MIC	62%患者合并中性粒细胞缺乏，其清除率较中性粒细胞正常者升高25%	增加剂量（前3 d 600 mg qd，后400 mg qd维持）	原方案负荷期达标率仅30%；调整后负荷期达标率90.5%、维持期83.3%	Sako等[26]

（续表 1）

药物	最佳PK/PD指数	ARC患者PK/PD参数	优化策略	优化后达标情况	参考文献
达托霉素	AUC_{0-24}/MIC	Cmax：55.42 mg/L（47～68.9），AUC：435.8 mg·h/L（155.6～1 006.1），CL：（1.02±0.45）L/h，V：（4.84±2.34）L	根据合并疾病及白蛋白水平调整剂量	调整为8～12 mg/（kg·d）后靶标达标率>80%；但严重低蛋白血症者即使最大剂量，达标率仅41.8%～54.3%	Cojutti等[27]
氨基糖苷类	Cmax/MIC，AUC_{0-24}/MIC	参数模型中：ARC患者$Cmax_{0-24}$、$Cmin_{0-24}$、AUC_{0-24}均值分别下降38%、38%、34%；非参数模型中：ARC患者中位$Cmax_{0-24}$、$Cmin_{0-24}$、AUC_{0-24}分别下降12%、4%、19%	根据MIC值调整剂量	MIC≤0.5 μg/mL时，10 mg/（kg·d）达标率>90%；MIC 0.5～1 μg/mL时，12 mg/（kg·d）可使Cmax达标率>90%，AUC达标率接近90%	Avedissian等[29]
左氧氟沙星	AUC_{0-24}/MIC	未单独报告	增加剂量	剂量升至1 250 mg/d，靶标达标率提升至91.8%	Pai等[30]

注：ARC：肾功能亢进；PK/PD：药动学/药效学；MIC：最低抑菌浓度；fT>MIC：游离药物浓度超过MIC的时间百分比；AUC_{0-24}：24小时药-时曲线下面积；Cmax：峰浓度；Cmin：谷浓度；eGFR：估算肾小球滤过率；CL：清除率；V：表观分布容积；IQR：四分位距。

5　不足与展望

目前关于血液肿瘤合并 ARC 患者的研究仍存在诸多的局限性：①诊断标准不统一，各研究中 ARC 的标准不完全相同。②临床认知与专科化研究不足，与重症 ARC 患者相比，对于血液肿瘤合并 ARC 患者关注不足，血液肿瘤中有多种亚型，缺乏更精确的研究。③风险评估工具效能有限。④非抗菌药物领域数据缺失。

未来的研究方向可聚焦于以下几方面：①诊断标准化:开展多中心前瞻性研究，确立适用于血液肿瘤患者的 ARC 诊断阈值。②入院患者精准风险评估：利用机器学习整合多维度临床指标，如动态肝肾功能指标、炎症标志物等，开发高预测效能的动态模型。③扩大研究范围：将研究领域拓展至化疗药物、免疫抑制剂、靶向药物等，全面评估 ARC 对肿瘤治疗 PK/PD 的影响。④实现智能剂量优化：构建基于群体药动学模型与人工智能的决策支持系统，实现从“经验调整"到“预测性个体化给药”的转变。

【参考文献】

[1] PAN T, ZHANG J Y, WANG X M, et al. Global burden and trends of hematologic malignancies based on Global Cancer Observatory 2022 and Global Burden of Disease 2021[J]. Exp Hematol Oncol, 2025, 14(1): 98.

[2] CLAUS B O M, HOSTE E A, COLPAERT K, et al. Augmented renal clearance is a common finding with worse clinical outcome in critically ill patients receiving antimicrobial therapy[J]. J Crit Care, 2013, 28(5): 695-700.

[3] NAZER L H, ABUSARA A K, KAMAL Y. Augmented renal clearance in critically ill patients with cancer(ARCCAN Study): a prospective observational study evaluating prevalence and risk factors[J]. Pharmacol Res Perspect, 2021, 9(2): e00747.

[4] ANDRÉ P, DIEZI L, DAO K, et al. Ensuring sufficient trough plasma concentrations for broad-spectrum beta-lactam antibiotics in children with malignancies: beware of augmented renal clearance![J]. Front Pediatr, 2022, 9: 768438.

[5] HIRAI K, IHARA S, KINAE A, et al. Augmented renal clearance in pediatric patients with febrile neutropenia associated with vancomycin clearance[J]. Ther Drug Monit, 2016, 38(3): 393-397.

[6] AVEDISSIAN S N, BRADLEY E, ZHANG D A, et al. Augmented renal clearance using population-based pharmacokinetic modeling in critically ill pediatric patients[J]. Pediatr Crit Care Med, 2017, 18(9): e388-e394.

[7] LEE B, KIM J, PARK J D, et al. Predicting augmented renal clearance using estimated glomerular filtration rate in critically-ill children?[J]. Clin Nephrol, 2017, 88(9): 148-155.

[8] SIME F B, UDY A A, ROBERTS J A. Augmented renal clearance in critically ill patients: etiology, definition and implications for beta-lactam dose optimization[J]. Curr Opin Pharmacol, 2015, 24: 1-6.

[9] 周冉, 张圣雨, 沈爱宗. 肾功能亢进在危重症患者中的研究进展 [J]. 中国医院药学杂志, 2019, 39(19): 2009-2013.

[10] DECLERCQ P, NIJS S, D'HOORE A, et al. Augmented renal clearance in non–critically ill abdominal and trauma surgery patients is an underestimated phenomenon: a point prevalence study[J]. J Trauma Acute Care Surg, 2016, 81(3): 468-477.

[11] CAMPASSI M L, GONZALEZ M C, MASEVICIUS F D, et al. Augmented renal clearance in critically ill patients: incidence, associated factors and effects on vancomycin treatment[J]. Rev Bras De Terapia Intensiva, 2014, 26(1): 13-20.

[12] SIME F B, ROBERTS J A, JEFFREE R L, et al. Population pharmacokinetics of levetiracetam in patients with traumatic brain injury and subarachnoid hemorrhage exhibiting augmented renal clearance[J]. Clin Pharmacokinet, 2021, 60(5): 655-664.

[13] HIRAI K, ISHII H, SHIMOSHIKIRYO T, et al. Augmented renal clearance in patients with febrile neutropenia is associated with increased risk for subtherapeutic concentrations of vancomycin[J]. Ther Drug Monit, 2016, 38(6): 706-710.

[14] SAITO K, KAMIO S, ITO K, et al. A simple scoring method to predict augmented renal clearance in haematologic malignancies[J]. J Clin Pharm Ther, 2020, 45(5): 1120-1126.

[15] XU B, WANG X S, LI X H, et al. Six-year retrospective analysis of the epidemiology and risk factors of multidrug-resistant bloodstream infections in oncology patients in Jiangxi, China[J]. Microbiol Spectr, 2025, 13(10): e01468-e01425.

[16] SIME F B, HAHN U, WARNER M S, et al. Using population pharmacokinetic modeling and Monte Carlo simulations to determine whether standard doses of piperacillin in piperacillin-tazobactam regimens are adequate for the management of febrile neutropenia[J]. Antimicrob Agents Chemother, 2017, 61(11): e00311-e00317.

[17] LODL E F, ALSHAER M H, ADAMS C B, et al. Utilization of cefepime therapeutic drug monitoring in febrile neutropenia patients with hematologic malignancies[J]. J Oncol Pharm Pract, 2024, 30(7): 1207-1213.

[18] 钱淑雨, 李铁军. 耐碳青霉烯类肠杆菌耐药机制的研究进展[J]. 药学实践与服务, 2024, 42(10): 419-425.

[19] GIULIANO S, PICCIRILLI A, ANGELINI J, et al. *Escherichia coli* producing AmpC DHA-1 bacteraemia in neutropenic leukemic patient: continuous infusion ceftazidime/avibactam as a carbapenem sparing regimen[J]. JAC Antimicrob Resist, 2025, 7(3): dlaf109.

[20] ALZAHRANI A M, HAKAMI A Y, ALAZMI A, et al. Augmented renal clearance and hypoalbuminemia-induced low vancomycin trough concentrations in febrile neutropenic patients with hematological malignancies[J]. Cureus, 2022, 14(9): e29568.

[21] ALZAHRANI A M, NAEEM A, ALAZMI A, et al. Altered pharmacokinetics parameters of vancomycin in patients with hematological malignancy with febrile neutropenia, a Bayesian software estimation[J]. Antibiotics, 2023, 12(6): 979.

[22] BELABBAS T, YAMADA T, EGASHIRA N, et al. Population pharmacokinetic model and dosing optimization of vancomycin in hematologic malignancies with neutropenia and augmented renal clearance[J]. J Infect Chemother, 2023, 29(4): 391-400.

[23] SHIMAMOTO Y, VERSTEGEN R H J, MIZUNO T, et al. Population pharmacokinetics of vancomycin in paediatric patients with febrile neutropenia and augmented renal clearance: development of new dosing recommendations[J]. J Antimicrob Chemother, 2021, 76(11): 2932-2940.

[24] LYU C L, LU J J, CHEN M, et al. Vancomycin population pharmacokinetics and dosing recommendations in haematologic malignancy with augmented renal clearance children[J]. J Clin Pharm Ther, 2020, 45(6): 1278-1287.

[25] HU S S, WANG T T, YOU H S, et al. Plasma trough concentration distribution and safety of high-dose teicoplanin for patients with augmented renal clearance[J]. J Clin Pharm Ther, 2022, 47(10): 1548-1555.

[26] SAKO K I, NAKAMARU Y, IKAWA K, et al. Population pharmacokinetics of teicoplanin and its dosing recommendations for neutropenic patients with augmented renal clearance for hematological malignancies[J]. Ther Drug Monit, 2021, 43(4): 519-526.

[27] COJUTTI P G, CANDONI A, RAMOS-MARTIN V, et al. Population pharmacokinetics and dosing considerations for the use of daptomycin in adult patients with haematological malignancies[J]. J Antimicrob Chemother, 2017, 72(8): 2342-2350.

[28] AVEDISSIAN S N, RHODES N J, KIM Y, et al. Augmented renal clearance of aminoglycosides using population-based pharmacokinetic modelling with Bayesian estimation in the paediatric ICU[J]. J Antimicrob Chemother, 2019: dkz408.

[29] AVEDISSIAN S N, ROHANI R, BRADLEY J, et al. Optimizing aminoglycoside dosing regimens for critically ill pediatric patients with augmented renal clearance: a convergence of parametric and nonparametric population approaches[J]. Antimicrob Agents Chemother, 2021, 65(4): e02629-e02620.

[30] PAI M P, COJUTTI P, PEA F. Levofloxacin dosing regimen in severely morbidly obese patients(BMI≥40kg/m2)should be guided by creatinine clearance estimates based on ideal body weight and optimized by therapeutic drug monitoring[J]. Clin Pharmacokinet, 2014, 53(8): 753-762.

［收稿日期］ 2025-12-15　［修回日期］ 2026-04-27
［本文编辑］ 秦丽华