

机器学习辅助万古霉素个体化用药的研究进展^Δ

陈明月^{1,2*}, 雷翼菲^{1,2}, 宋学武¹, 李晋奇^{1#}[1. 四川省医学科学院·四川省人民医院(电子科技大学附属医院)药学部/个体化药物研究与治疗四川省重点实验室, 成都 610072; 2. 电子科技大学医学院, 成都 610054]

中图分类号 R969.3; TP181 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2026)17-2310-05

DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2026.17.16



摘要 万古霉素是一种广泛用于革兰氏阳性菌严重感染的糖肽类抗生素,但因治疗窗窄和个体间药代动力学差异,临床应用受限。其传统给药方案依赖于临床经验和群体药代动力学模型,难以实现精准治疗。机器学习的出现为上述难题提供了新的解决思路,其可通过整合人口统计学、临床指标和联合用药等多维数据,辅助患者个体化用药,有助于提高万古霉素剂量预测、体内暴露量评估和肾毒性风险预警能力。然而,机器学习的应用仍面临数据质量较低、模型泛化能力弱和可解释性不足等多重挑战,其临床价值仍需前瞻性研究和外部验证进一步确证。在未来研究中可考虑将机器学习与群体药代动力学模型进行深度融合,从而更好地辅助万古霉素个体化用药。

关键词 万古霉素;机器学习;个体化用药;剂量;预测模型

Research progress in machine learning-assisted individualized vancomycin medication

CHEN Mingyue^{1,2}, LEI Yifei^{1,2}, SONG Xuewu¹, LI Jinqi¹[1. Dept. of Pharmacy, Sichuan Academy of Medical Sciences & Sichuan Provincial People's Hospital (Affiliated Hospital of UESTC)/Personalized Drug Research and Therapy Key Laboratory of Sichuan Province, Chengdu 610072, China; 2. School of Medicine UESTC, Chengdu 610054, China]

ABSTRACT Vancomycin is a glycopeptide antibiotic widely used for severe infections caused by gram-positive bacteria. Nevertheless, its clinical application is limited by a narrow therapeutic window and inter-individual differences in pharmacokinetics. Conventional dosing regimens rely on clinical experience and population pharmacokinetic models, which make precise therapy difficult. The emergence of machine learning provides new insights into tackling the above challenges. By integrating multi-dimensional data including demographic characteristics, clinical indicators and combined medications, machine learning can assist individualized medication for patients and improve the capacity for vancomycin dose prediction, *in vivo* exposure assessment and renal toxicity risk warning. However, the application of machine learning still faces multiple challenges such as poor data quality, weak model generalization ability and insufficient interpretability. Its clinical value needs to be further confirmed by prospective studies and external validation. Future research may consider deep integration of machine learning and population pharmacokinetic models to better support vancomycin individualized medication.

KEYWORDS vancomycin; machine learning; individualized medication; dose; prediction model

万古霉素是一种糖肽类抗生素,广泛用于耐甲氧西林金黄色葡萄球菌等革兰氏阳性菌的严重感染,其治疗窗较窄,临床使用时需密切监测血药浓度,以保证疗效并避免肾毒性等不良反应^[1-2]。万古霉素的传统给药方案主要依靠临床经验或群体药代动力学(population pharmacokinetics, PPK)模型,然而患者个体间的药代动

力学差异较大,难以实现精准的个体化治疗^[1,3]。尤其在危重症患者、肾功能不全患者和新生儿等特殊人群中,传统PPK模型受限于协变量的线性结构,难以精准捕捉复杂的非线性生理变异及其多维交互作用,且整合高维数据(如代谢组学数据)的能力不足^[4-6]。此外,在缺乏治疗药物监测(therapeutic drug monitoring, TDM)数据的先验阶段,单一PPK模型存在显著的不确定性与泛化偏差,个体参数估计收缩较大,导致初始剂量预测精度不足^[4,7]。

近年来,机器学习为上述难题提供了新的解决思路。相较于传统方法,机器学习能高效地处理高维数据、识别复杂的非线性关系,还能模拟专家决策、辅助制定个体化给药方案^[8]。目前,机器学习已应用于个性化

Δ基金项目 国家重点研发计划项目(No.2020YFC2005500);国家卫生健康委医院管理研究所-医院药学高质量发展研究课题(No. NIHAYSZX2510);四川省药学会-“越·潜行”医院药学科研项目(No. SCSYXH-2026005);成都药学会药学科研项目(No.Cdyxky8008)

* 第一作者 硕士研究生。研究方向:临床药学。E-mail: chen_mingyue0629@163.com

通信作者 教授,博士。研究方向:临床药学。E-mail: lijinqi2002@126.com

给药方案优化、疗效预测等多个环节^[1,3]。基于此,本文拟系统梳理机器学习在万古霉素剂量预测、体内暴露量预测、肾毒性风险预测等方面的应用进展,旨在明确当前机器学习在万古霉素治疗中的优势与不足,为构建更加稳定、有效、可解释的预测模型以及推动精准药理学实践提供理论依据与参考方向。

1 万古霉素剂量预测

1.1 初始剂量的预测

在辅助优化万古霉素初始剂量的应用中,机器学习的价值主要体现在TDM数据尚未获得的先验阶段,其可作为PPK模型和临床经验之外的补充决策工具。例如,基于2 141例万古霉素用药患者的回顾性数据构建的集成策略模型可在首次给药前预判方案的合理性——该模型在测试集上的准确率为87.54%,受试者工作特征曲线下面积(area under the receiver operating characteristic curve, AUROC)达0.94,能够有效辅助万古霉素初始剂量的临床决策^[9]。此外,极端梯度提升(XGBoost)、随机森林(RF)等模型,在缺乏药时曲线下面积(area under the drug concentration time curve, AUC)估算系统的场景中可直接预测药物初始日剂量,有助于患者在万古霉素治疗早期达到400~600 mg·h/L的目标治疗浓度,辅助医生优化决策,提升用药的安全性与有效性^[10]。另有研究通过分析患者(估算肾小球滤过率 ≥ 50 mL/min、体重 ≥ 40 kg的成人患者)特征,构建了优化万古霉素初始剂量的决策树(DT)算法,从而实现在首次TDM时即能达到治疗浓度^[11]。该团队进一步将DT算法与3种基于PPK参数的传统方法进行比较,在测试集中的结果显示,DT算法在10~15 mg/L和10~20 mg/L两个治疗窗内的达标率均最高,分别为37.3%、50.6%,表明其剂量推荐更加准确,可帮助临床达到目标治疗浓度。还有研究为万古霉素个体化给药开发了在线决策支持系统,如Lee等^[12]基于机器学习的OPTIVAN算法,可在给药前预测万古霉素初始剂量的AUC_{0-24 h}与最低抑菌浓度比值是否处于治疗窗,从而优化治疗效果,实现个性化初始给药。在特殊人群方面,Ponthier等^[13]针对新生儿(包括早产儿和足月儿),采用XGBoost、GLMNET和多元自适应回归样条(MARS)3种机器学习算法开发了优化万古霉素初始剂量的预测模型,并提供了Shiny应用程序用于剂量预测演示。结果显示,XGBoost模型预测精度最优,其测试集的相对均方根误差为35.7%,相对平均预测误差为8.6%,均优于GLMNET和MARS。

1.2 维持/后续剂量的预测

在初始给药后,维持/后续剂量的精准设定是确保万古霉素稳态血药浓度处于治疗窗的关键。Miyai等^[14]基于日本患者群体建立了DT模型,以肾小球滤过率、年龄、体重指数为核心变量推荐维持剂量。结果显示,该模型预测AUC落在目标范围(400~600 mg·h/L)的比例为54.7%,略优于其他传统诺模图(如Thomson与Oda诺

模图,分别为51.6%、49.1%),因此该模型可作为预测药物维持剂量的简易决策工具,但仍需更多人群研究进一步验证。另外,Matsuzaki等^[1]利用RF算法模拟专家决策,明确了肌酐清除率是万古霉素维持剂量的首要预测因子,并且该模型推荐方案的稳态AUC达标率(66.7%)与专家决策相当。不同于上述静态预测,Wang等^[15]采用轻量梯度提升机(LightGBM)构建的后续剂量模型侧重于在获得TDM反馈后辅助临床医生进行万古霉素动态滴定调整,该模型预测剂量落在可接受范围内的比例达73.4%,显著优于经典药代动力学模型(60.4%),这为万古霉素的临床个体化剂量调整提供了更加精准的辅助。

由此可知,机器学习能根据不同患者群体、不同临床需求,通过整合体重、肌酐清除率、估算肾小球滤过率等关键临床参数构建模型,从而提高万古霉素初始剂量及维持/后续剂量的预测准确性和治疗窗达标率等(限于篇幅,机器学习用于万古霉素剂量预测、体内暴露量预测、肾毒性风险预测的相关研究请扫描本文首页二维码,进入“增强出版”页面查看附表1)。

2 万古霉素体内暴露量预测

2.1 血药浓度预测

现有多项研究已将机器学习应用于万古霉素血药浓度预测,并纳入人口统计学资料、剂量方案、临床化验结果以及联合用药等多种变量,相关模型在性能上展现出显著优势^[16-18]。如Hu等^[16]通过整合肌酐清除率、C反应蛋白、B型利钠肽等多种临床指标构建的RF分类模型可在给药早期预测万古霉素稳态谷浓度,其在训练集中的准确率达0.99,在测试集中达0.84。该团队进一步在外部验证中评估了RF分类模型的泛化能力,结果发现,该模型的预测准确率达0.83,显著优于基于贝叶斯算法的PPK模型(0.57)。

另外,基于个体化差异,多项研究在危重症患者、儿童患者以及老年患者等特殊人群中,对万古霉素的血药浓度进行了预测^[6,17-22]。在危重症患者中,Ghanbari等^[18]开发了一种基于电子健康记录(electronic health record, EHR)数据的深度学习模型Nephrocast-V,可提前2 d预测患者的万古霉素稳态谷浓度,其预测性能与贝叶斯软件相当。Park等^[19]则提出了一种门控循环单元结合多层感知机网络的深度学习模型——利用时间序列EHR数据预测危重症患者万古霉素的序贯TDM水平。该模型在内部及外部验证中均优于传统PPK模型及其他算法,其不仅减少了预测误差,还在不同数据集中表现优异,具有强大的泛化能力,解决了传统贝叶斯方法和PPK模型在处理复杂、动态生理条件时的局限性。此外,该团队基于此模型开发了DeepTDM程序——临床医生只需在该程序的用户界面输入计划剂量和给药间隔,即可预测万古霉素谷浓度,同时还可模拟不同给药方案并推荐在治疗效果范围内的剂量-间隔组合。

在儿童患者中,Huang等^[20]构建了用于预测儿童患者万古霉素谷浓度的集成模型,其在决定系数(R^2)、预测准确率上均优于PPK模型(R^2 :0.61 vs. 0.30;预测谷浓度在实际谷浓度 $\pm 30\%$ 范围内的准确率:51.22% vs. 36.59%)。Yin等^[17]将研究聚焦于4岁以下儿童,并针对该群体的个体间差异和生理变化,构建了7种机器学习模型[XGBoost、RF、Bagging、DT、支持向量机(SVM)、梯度提升决策树(GBDT)、逻辑回归(LR)]。结果显示,XGBoost模型的性能最佳,具有较低的预测误差(平均绝对误差为2.55、均方根误差为4.13、均方误差为17.12)以及较高的拟合优度(R^2 为0.59),可有效预测万古霉素谷浓度。

在老年患者中,Ma等^[6]将机器学习与PPK模型结合,构建可预测老年患者万古霉素血药浓度的集成模型,并采用沙普利可加性解释(SHapley additive exPlanations, SHAP)值对模型进行解释。结果显示,该集成模型在测试组中表现出良好的预测准确率(R^2 为0.66、平均绝对误差为3.46、均方误差为28.10),预测谷浓度在实测值 ± 5 mg/L范围内的绝对准确率为81.82%、在实测值 $\pm 30\%$ 范围内的相对准确率为76.62%。

除此之外,Chen等^[21]将RF回归模型用于预测成人假肢周围关节感染患者的万古霉素谷浓度,结果显示,测试集 R^2 为0.61、平均绝对误差为2.40 mg/L、相对准确率为82.8%、绝对准确率为67.2%、外部验证集 R^2 为0.62,且只需估算肾小球滤过率与日剂量2个变量,即可构建RF回归模型。Lyu等^[22]采用遗传算法-支持向量回归(GA-SVR)模型预测腹膜炎患者腹部给药后的万古霉素浓度,结果显示,万古霉素预测浓度低于15 μ g/mL和高于20 μ g/mL的AUROC分别为0.89、0.95。

2.2 AUC 预测

万古霉素的疗效及不良反应与衡量药物暴露的关键药代动力学参数AUC_{0-24 h}密切相关,且AUC的目标范围通常为400~600 mg·h/L^[14]。研究发现,在基于6 000次PPK模拟数据构建的测试集中,使用2、4、6个采样点的XGBoost算法对AUC预测均表现出良好的精度;当使用2个样本时,相对平均预测误差为3.3%、相对均方根误差为18.9%,这表明XGBoost算法仅需使用2个采样点即可良好预测AUC,这可作为传统PPK模型的有效补充,尤其适用于采样点受限的临床场景^[23]。

3 万古霉素肾毒性风险预测

万古霉素在临床应用中所表现出的肾毒性是一项巨大的挑战,并且已有明确证据表明其肾毒性与稳态AUC、最大肌酐水平、血糖变异性、年龄及肾毒性药物联用等多种因素有关^[24-25]。传统方法虽然能识别独立危险因素,但存在预测不准确、个体化程度低等不足,然而机器学习能利用高维、非线性数据自动学习复杂模式,从而实现更精细化的风险评估,提高预警能力^[24-27]。

Kim等^[28]构建了接受万古霉素治疗 ≥ 48 h,或至少经4次TDM调整剂量的住院患者万古霉素相关肾毒性(vancomycin-associated acute kidney injury, VA-AKI)的风险评分系统,并比较了LR、弹性网络、RF、SVM(线性核和径向基核)等多种机器学习模型的预测性能。结果显示,上述机器学习模型预测住院患者VA-AKI风险的AUROC均大于0.70,提示其均表现出良好的预测性能。另一项基于大样本回顾性数据的研究,利用多种机器学习算法构建万古霉素肾毒性预测模型,结果显示,梯度提升机对万古霉素治疗期间血清肌酐异常的预测性能最佳,其在独立测试集中的AUROC可达0.78;该模型目前已被开发为在线预测工具用于辅助医生开展临床决策^[2]。

Lo等^[29]基于多中心及时间序列数据,开发了多种用于预测VA-AKI的机器学习模型,其中XGBoost模型表现出最佳预测性能,在内部验证与外部验证中的AUROC分别达0.80、0.78。该团队进一步开展的多中心大样本研究验证了XGBoost模型的泛化能力,并通过合理调整阈值以平衡预测的灵敏度与特异度。此外,针对老年患者这一特殊人群,郭新宇等^[27]构建了4种预测模型来评估该群体VA-AKI的发生风险,结果显示,RF模型展示出较优的预测性能,其在测试集中的AUROC达0.91,这可为老年患者万古霉素的合理使用提供参考。

当前机器学习模型逐渐向集成化发展。黄魏等^[30]基于最优特征子集构建了集成学习模型,内部验证结果显示,该模型的不良反应预测准确率为95.1%,AUROC为0.96,综合性能较强。Aghamirzaei等^[31]构建了重症监护病房高危人群的VA-AKI早期预测堆叠集成模型,其AUROC为0.94,灵敏度和准确率均为92.00%,表现出了良好的性能。

4 机器学习与PPK模型在万古霉素给药方案中的联合预测

为了进一步提高万古霉素给药方案的准确性,近年来已有多项研究尝试把机器学习与PPK模型结合起来,利用PPK模型的基础药代动力学原理,再结合机器学习处理复杂的患者特征和非线性关系,并借助机器学习对传统PPK模型难以解释的残差部分进行修正,从而更好地实现个体化预测^[6,32]。例如,在脓毒症患者中,Chen等^[32]比较了PPK模型、贝叶斯模型、机器学习模型、PPK-机器学习混合模型对万古霉素AUC_{0-24 h}的预测性能。结果显示,当无万古霉素血药浓度数据时,PPK-机器学习混合模型的性能表现最优,相比PPK模型与贝叶斯模型,其平均绝对百分比误差分别降低58%、17%。这提示在缺乏TDM数据的场景下,PPK-机器学习混合模型可能优于单一模型。

5 讨论与展望

机器学习为万古霉素个体化用药提供了新的辅助决策工具,在剂量预测、暴露量评估及肾毒性风险预警方面展现出一定优势。相较于传统PPK模型,机器学习能够高效处理高维数据、识别复杂非线性关系,并可整合代谢组学、动态时序数据等多源异质性信息,突破PPK模型对结构化协变量的依赖,在特殊人群中尤为适用。

然而,上述优势并不意味着机器学习可以简单替代PPK模型,而是二者存在明显的互补性:纯数据驱动的机器学习模型虽在特定训练集上表现优异,却因缺乏药代动力学机制约束而在外部验证中稳定性不足;而PPK模型虽泛化能力相对稳健,却难以充分利用电子病历中的动态变量与非线性交互信息。这一互补性指向更具前景的融合策略,具体而言,PPK模型基于群体先验提供可解释的浓度或AUC初步预测,并在稀疏采样条件下保持参数估计的稳健性;机器学习则将PPK模型的预测结果作为输入特征,结合实验室动态指标、联合用药记录及基因组学等多维数据,进行二次建模——既可对残差进行修正以提升PPK预测精度,也可直接用于肾毒性风险分层和临床预警。这种架构并非简单的模型叠加,而是让群体结构约束与数据驱动模式形成互补——前者约束预测的合理性边界以降低过拟合风险,后者捕捉机制模型遗漏的复杂非线性关系以提升个体化精度。

除模型架构优化外,当前研究还在多个层面存在系统性不足:(1)在数据层面——现有研究多基于回顾性数据,数据质量参差不齐;多数研究采用简单的记录级随机划分策略,忽视了万古霉素TDM数据通常具有的重复测量及时间序列特征,导致训练集与测试集之间存在信息泄露,增加了模型过拟合风险;此外,由于TDM记录的间歇性,模型难以充分捕捉药代动力学的动态变化,从而影响模型的训练效果与预测准确性;加之特定人群数据占比不足,也可能导致对边缘群体的预测偏差。(2)在模型验证与泛化层面——多数研究仅停留在回顾性分析上,缺乏时间序列验证、外部验证,前瞻性随机对照试验较为匮乏,导致模型整体性能评价及临床应用前景存在较大不确定性;此外,不同医疗机构间的数据分布差异、设备校准标准不同等因素,都将影响模型的跨机构泛化能力。(3)在模型评价与可解释性层面——现有模型整体缺乏校准性评价、临床应用效能评价及临床可解释性评价。万古霉素剂量调整属于关键临床决策,临床医生需获得透明的推荐依据,才能合理采纳预测结果,但机器学习固有的“黑箱”特性,使临床医生对剂量预测结果产生疑虑。

尽管机器学习在万古霉素的应用中面临多种挑战,但这些挑战也为后续研究指明了方向:(1)在数据标准化与数据库建设层面——构建标准化、多中心的规范化

数据库是提高模型稳定性和泛化性的基石;此外,应针对儿童、老年人、肾功能不全及重症感染者等特定人群进行定向数据补充,以改善样本不平衡所导致的预测偏差。(2)在研究规范与临床验证层面——应公开模型构建、训练及验证全流程的代码及参数,并对所建模型开展大规模前瞻性随机对照试验,以全面评估模型的稳定性和潜在的临床价值。(3)在模型整合与可解释性层面——可整合PPK模型的生物学合理性(先验知识)与机器学习的高维模式识别能力,辅以基因组学、实时生物传感器及EHR进行多模态融合,同时引入SHAP等可解释性人工智能算法,从而动态更新个体化用药模型,有效破解“黑箱”难题,提升临床信任度。

综上,机器学习为万古霉素的个性化给药提供了新的辅助决策工具,有助于提高万古霉素剂量预测、体内暴露量评估和肾毒性风险预警能力,但其临床应用仍需多中心外部验证、前瞻性研究、模型校准评价及临床结局验证的支持。未来,随着混合建模、多模态数据融合及可解释人工智能等技术的进步以及多学科的交叉融合,机器学习有望助力实现万古霉素的精准给药。

利益冲突 本文所有作者声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] Matsuzaki T, Kato Y, Mizoguchi H, et al. A machine learning model that emulates experts' decision making in vancomycin initial dose planning[J]. J Pharmacol Sci, 2022, 148(4):358-363.
- [2] Yang Y L, Yan H Y, Wang X Y, et al. Clinical risk assessment of serum creatinine abnormalities during vancomycin therapy: a retrospective study using machine learning models[J]. Int J Clin Pharm, 2025, 47(6):1830-1840.
- [3] Li G D, Sun Y B, Zhu L P. Application of machine learning combined with population pharmacokinetics to improve individual prediction of vancomycin clearance in simulated adult patients[J]. Front Pharmacol, 2024, 15: 1352113.
- [4] Yu H, Xiao J C, Zhu H J. Predicting vancomycin clearance in neonates and infants by integrating machine learning and metabolomics with population pharmacokinetics[J]. Clin Transl Sci, 2025, 18(7):e70293.
- [5] Kim D, Choi H S, Lee D, et al. A deep learning-based approach for prediction of vancomycin treatment monitoring: retrospective study among patients with critical illness[J]. JMIR Formative Res, 2024, 8:e45202.
- [6] Ma P, Ma H, Liu R X, et al. Prediction of vancomycin plasma concentration in elderly patients based on multi-algorithm mining combined with population pharmacokinetics[J]. Sci Rep, 2024, 14(1):27165.
- [7] van Os W, O'Jeanson A, Troisi C, et al. Machine learning-based model selection and averaging outperform single-model approaches for a priori vancomycin precision dosing

- [J]. CPT Pharmacometrics Syst Pharmacol, 2025, 14(10): 1650-1660.
- [8] Huang X H, Yu Z, Wei X, et al. Prediction of vancomycin dose on high-dimensional data using machine learning techniques[J]. Expert Rev Clin Pharmacol, 2021, 14(6): 761-771.
- [9] Ho W H, Huang T H, Chen Y J, et al. Prediction of vancomycin initial dosage using artificial intelligence models applying ensemble strategy[J]. BMC Bioinformatics, 2023, 24(Suppl. 5): 637.
- [10] Lee Y W, Kim J H, Park J J, et al. Development and external validation of a machine learning model to predict the initial dose of vancomycin for targeting an area under the concentration-time curve of 400-600 mg·h/L[J]. Int J Med Inform, 2025, 196: 105817.
- [11] Imai S, Takekuma Y, Miyai T, et al. A new algorithm optimized for initial dose settings of vancomycin using machine learning[J]. Biol Pharm Bull, 2020, 43(1): 188-193.
- [12] Lee H, Kim Y J, Kim J H, et al. Optimizing initial vancomycin dosing in hospitalized patients using machine learning approach for enhanced therapeutic outcomes: algorithm development and validation study[J]. J Med Internet Res, 2025, 27: e63983.
- [13] Ponthier L, Ensueque P, Destere A, et al. Optimization of vancomycin initial dose in term and preterm neonates by machine learning[J]. Pharm Res, 2022, 39(10): 2497-2506.
- [14] Miyai T, Imai S, Yoshimura E, et al. Machine learning-based model for estimating vancomycin maintenance dose to target the area under the concentration curve of 400-600 mg·h/L in Japanese patients[J]. Biol Pharm Bull, 2022, 45(9): 1332-1339.
- [15] Wang Z Y, Ong C L J, Fu Z Y. AI models to assist vancomycin dosage titration[J]. Front Pharmacol, 2022, 13: 801928.
- [16] Hu T, Ding X, Han F F, et al. Machine learning approach for personalized vancomycin steady-state trough concentration prediction: a superior approach over Bayesian population pharmacokinetic model[J]. Front Pharmacol, 2025, 16: 1549500.
- [17] Yin M H, Jiang Y L, Yuan Y W, et al. Optimizing vancomycin dosing in pediatrics: a machine learning approach to predict trough concentrations in children under four years of age[J]. Int J Clin Pharm, 2024, 46(5): 1134-1142.
- [18] Ghanbari G, Stevens C, Aronoff-Spencer E, et al. Nephrocast-V: a deep learning model for the prediction of vancomycin trough concentration using electronic health record data[J]. Pharmacotherapy, 2026, 46: e70062.
- [19] Park J, Kim D, Lee D, et al. DeepTDM: deep learning-based prediction of sequential therapeutic drug monitoring levels of vancomycin[J]. IEEE J Transl Eng Health Med, 2025, 13: 493-506.
- [20] Huang X H, Yu Z, Bu S H, et al. An ensemble model for prediction of vancomycin trough concentrations in pediatric patients[J]. Drug Des Devel Ther, 2021, 15: 1549-1559.
- [21] Chen Y W, Lin X K, Huang C, et al. Vancomycin trough concentration in adult patients with periprosthetic joint infection: a machine learning-based covariate model[J]. Br J Clin Pharmacol, 2024, 90(9): 2188-2199.
- [22] Lyu B, Liu W X, Lu Y, et al. Machine learning-based prediction of vancomycin concentration after abdominal administration in patients with peritoneal dialysis-related peritonitis[J]. Ther Apher Dial, 2025, 29(1): 106-113.
- [23] Bououda M, Uster D W, Sidorov E, et al. A machine learning approach to predict interdose vancomycin exposure[J]. Pharm Res, 2022, 39(4): 721-731.
- [24] Mizuno S, Noda T, Mogushi K, et al. Prediction of vancomycin-associated nephrotoxicity based on the area under the concentration-time curve of vancomycin: a machine learning analysis[J]. Biol Pharm Bull, 2024, 47(11): 1946-1952.
- [25] Imai S, Kadomura S, Miyai T, et al. Using Japanese big data to investigate novel factors and their high-risk combinations that affect vancomycin-induced nephrotoxicity[J]. Br J Clin Pharmacol, 2022, 88(7): 3241-3255.
- [26] Mu F, Cui C, Tang M, et al. Analysis of a machine learning-based risk stratification scheme for acute kidney injury in vancomycin[J]. Front Pharmacol, 2022, 13: 1027230.
- [27] 郭新宇, 戴立波, 杨宏昕. 基于机器学习的老年患者万古霉素相关急性肾损伤危险因素分析[J]. 药物流行病学杂志, 2025, 34(9): 1032-1041.
- [28] Kim J Y, Kim K Y, Yee J, et al. Risk scoring system for vancomycin-associated acute kidney injury[J]. Front Pharmacol, 2022, 13: 815188.
- [29] Lo P Y, Chan F Y, Ku Y E, et al. Development and validation of machine learning models to predict vancomycin- and teicoplanin-associated acute kidney injury: a retrospective, multicenter study[J]. Int J Antimicrob Agents, 2026, 67(1): 107651.
- [30] 黄魏, 李逃明, 路经纬, 等. 基于集成学习的万古霉素血药浓度及不良反应预测研究[J]. 中南药学, 2024, 22(6): 1645-1651.
- [31] Aghamirzaei F, Ali Abin A, Futuhi F. An ensemble machine learning model for early prediction of vancomycin-induced acute kidney injury in ICU patients[J]. Arch Acad Emerg Med, 2025, 13(1): e45.
- [32] Chen K Y, Wang C H, Wei Y, et al. Machine learning and population pharmacokinetics: a hybrid approach for optimizing vancomycin therapy in sepsis patients[J]. Microbiol Spectr, 2025, 13(5): e0049925.

(收稿日期: 2026-05-02 修回日期: 2026-08-17)

(本文责编: 唐晓莲)