

SAP 患者万古霉素的药代动力学及其影响因素：附 7 年的数据分析

何娟 毛恩强 景峰 姜慧婷 杨婉花 陈尔真

200025 上海交通大学医学院附属瑞金医院药剂科(何娟、姜慧婷、杨婉花),急诊 ICU(毛恩强、景峰、陈尔真)

通讯作者:陈尔真, Email: chenerzhen@hotmail.com

DOI: 10.3760/cma.j.issn.2095-4352.2017.06.003

【摘要】 目的 观察重症急性胰腺炎(SAP)患者万古霉素血药浓度及其药代动力学的变化特点,并探讨影响血药浓度的因素。**方法** 回顾性分析 2010 年 1 月至 2016 年 12 月上海交通大学医学院附属瑞金医院急诊重症加强治疗病房(ICU)收治的年龄 18~80 岁、入院后使用万古霉素且有稳态谷浓度测定数据的 SAP 伴革兰阳性(G^+)菌感染患者的临床数据。根据 SAP 发病到测得万古霉素谷浓度的时间将患者分为早期组(发病 21 d 内)、中期组(发病 22~28 d)、晚期组(发病 28 d 以后)。记录患者的性别、年龄、体重、临床诊断、急性生理学与慢性健康状况评分系统 II (APACHE II)评分、肾功能等信息,以及万古霉素药代动力学参数。采用多元线性回归分析以及逐步回归分析法分析万古霉素谷浓度的影响因素。**结果** 共收集到 58 例 SAP 患者 134 个万古霉素谷浓度数据,其中早期组 41 例患者共 61 个数据,中期组 24 例患者共 33 个数据,晚期组 28 例患者共 40 个数据。3 组患者性别、年龄、体重、血肌酐、肌酐清除率(CCr)、白蛋白、APACHE II 评分比较差异均无统计学意义(均 $P>0.05$)。早期组和中期组万古霉素开始用药时间与晚期组比较差异有统计学意义($d: 15.9 \pm 3.2, 23.3 \pm 2.2$ 比 35.0 ± 6.7 , 均 $P<0.05$);早期组正水平衡量显著少于晚期组($mL: 1\ 565.2 \pm 3\ 132.1$ 比 $3\ 675.1 \pm 3\ 411.5$, $P<0.01$),而中期组正水平衡量显著多于晚期组($mL: 5\ 078.7 \pm 3\ 892.4$ 比 $3\ 675.1 \pm 3\ 411.5$, $P<0.05$);早、中、晚期组万古霉素日均剂量分别为 $(14.7 \pm 5.0), (15.0 \pm 2.8), (17.0 \pm 4.2)$ mg/kg, 差异无统计学意义($P>0.05$)。与万古霉素标准治疗浓度 15 mg/L 相比,所有 SAP 患者万古霉素谷浓度 $[(7.5 \pm 4.3)$ mg/L] 显著降低($P<0.01$);Bayesian 法估算的万古霉素表观分布容积(V_d)为 (72.4 ± 15.4) L,清除率(CL)为 (9.0 ± 2.8) L/h。与晚期组比较,早期组和中期组万古霉素谷浓度显著降低(mg/L: $5.0 \pm 2.1, 7.3 \pm 2.5$ 比 11.5 ± 5.1 , 均 $P<0.01$), CL 显著增加(L/h: $10.5 \pm 3.0, 8.1 \pm 1.9$ 比 7.4 ± 1.9 , 均 $P<0.05$);早期组 V_d 较晚期组显著增加(L: 73.7 ± 15.5 比 71.0 ± 12.6 , $P<0.05$)。多元线性回归分析显示,万古霉素谷浓度与 SAP 患者的血肌酐、CCr、万古霉素日均剂量、万古霉素开始用药时间显著相关(r 值分别为 0.449、-0.318、0.373、0.763, 均 $P<0.05$)。**结论** SAP 患者万古霉素谷浓度显著降低,且万古霉素用药时间越早,谷浓度越低。在 SAP 治疗早期,应给予较高剂量的万古霉素以保证临床治疗效果,减少细菌耐药。

【关键词】 万古霉素; 急性胰腺炎,重症; 谷浓度; 药代动力学

基金项目:上海市科委生物医药重点基金资助项目(12411950500)

Pharmacokinetics of vancomycin in patients with severe acute pancreatitis and its influencing factors: analysis of 7 years data He Juan, Mao Enqiang, Jing Feng, Jiang Huiting, Yang Wanhua, Chen Erzhen

Department of Pharmacy, Ruijin Hospital Affiliated to Shanghai Jiaotong University School of Medicine, Shanghai 200025, China (He J, Jiang HT, Yang WH); Department of Emergency Intensive Care Unit, Ruijin Hospital Affiliated to Shanghai Jiaotong University School of Medicine, Shanghai 200025, China (Mao EQ, Jing F, Chen EZ)

Corresponding author: Chen Erzhen, Email: chenerzhen@hotmail.com

【Abstract】 Objective To observe the change of the serum trough concentration and its pharmacokinetics of vancomycin in patients with severe acute pancreatitis (SAP), and to analyze the factors influencing vancomycin concentration. **Methods** A retrospective analysis was conducted. Steady-state trough concentrations of vancomycin from patients (18–80 years old) with SAP concomitantly with G^+ infection admitted to Intensive Care Unit (ICU) of Ruijin Hospital Affiliated to Shanghai Jiaotong University School of Medicine from January 2010 to December 2016 were enrolled. According to the usage time of vancomycin, the patients with SAP were divided into early group (onset within 21 days), middle group (onset between 21–28 days) and late group (onset over 28 days). The gender, age, body weight, clinical diagnosis, acute physiology and chronic health evaluation II (APACHE II) score, renal function, and the pharmacokinetic parameters were recorded. Influencing factors of vancomycin was analyzed by multiple linear regression and stepwise regression. **Results** Fifty-eight patients were enrolled who contained 134 times trough concentrations of vancomycin. There were 41 patients enrolled and 61 times of trough concentrations in the early group, 24 patients enrolled and 33 times of trough concentrations in the middle group, and 28 patients enrolled and 40 times of

trough concentrations in the late group. There was no significant difference in gender, age, body weight, serum creatinine, creatinine clearance (CCr), albumin, APACHE II score among the three groups. There was significantly difference in the duration from the onset time to vancomycin administration between early, middle groups and late group (days: 15.9 ± 3.2 , 23.3 ± 2.2 vs. 35.0 ± 6.7 , both $P < 0.05$). The positive liquid balance in early group was lower than that of late group (mL: $1\ 565.2 \pm 3\ 132.1$ vs. $3\ 675.1 \pm 3\ 411.5$, $P < 0.01$), while it was increased in the middle group as compared with that of late group (mL: $5\ 078.7 \pm 3\ 892.4$ vs. $3\ 675.1 \pm 3\ 411.5$, $P < 0.05$). The average daily dose of vancomycin in the early, middle and late groups were (14.7 ± 5.0), (15.0 ± 2.8), (17.0 ± 4.2) mg/kg, respectively, and there was no significant difference ($P > 0.05$). Compared with the standard concentration (15 mg/L) of vancomycin, the serum trough concentration of vancomycin was significantly reduced in SAP patients [(7.5 ± 4.3) mg/L, $P < 0.01$]. Apparent volume of distribution (Vd) was (72.4 ± 15.4) L, and clearance rate (CL) was (9.0 ± 2.8) L/h. According to the Bayesian, the serum trough concentration of vancomycin was significantly reduced in early group and middle group compared with late group (mg/L: 5.0 ± 2.1 , 7.3 ± 2.5 vs. 11.5 ± 5.1 , both $P < 0.01$), CL was significantly increased (L/h: 10.5 ± 3.0 , 8.1 ± 1.9 vs. 7.4 ± 1.9 , both $P < 0.05$), and Vd was significantly increased in early group compared with late group (L: 73.7 ± 15.5 vs. 71.0 ± 12.6 , $P < 0.05$). It was shown by multiple linear regression analysis that there was strong relationship between serum trough concentration and the serum creatinine, CCr, average daily dose and the starting time of vancomycin treatment (r value were 0.449, -0.318, 0.373, 0.763, respectively, all $P < 0.05$). **Conclusions** The serum trough concentration of vancomycin was significantly reduced in SAP patients. And the earlier usage of vancomycin, the lower of the trough concentration is. Therefore, higher dosage regimen was needed to ensure the clinical effect, and reduce the bacterial resistance.

【Key words】 Vancomycin; Severe acute pancreatitis; Trough concentration; Pharmacokinetics

Fund program: Key Biomedical Project Funding Program of Shanghai Municipal Science and Technology Commission (12411950500)

重症急性胰腺炎(SAP)是一种临床常见的急腹症。SAP发病初期,主要以全身过度炎症反应为主要临床表现,发病2~3周常合并胰腺及胰周组织坏死和腹腔内严重感染,此时极易并发包括肾功能损伤在内的多器官功能障碍综合征(MODS),并成为SAP的主要死亡原因^[1]。尽管有研究显示,预防性应用抗菌药物可有效降低SAP病死率^[2-3],但如何合理使用一直是研究和争论的焦点。SAP早期感染以革兰阴性(G⁻)菌和厌氧菌最为常见,随着病情的发展,革兰阳性(G⁺)菌感染显著增加^[4-5]。万古霉素是治疗G⁺菌感染的首选药物。由于重症患者机体状态与代谢具有特殊性,在按照推荐剂量用药时易出现剂量不足或剂量过大、药物蓄积等现象,从而导致治疗失败、耐药产生和毒性反应等问题^[6]。付晶等^[7]研究显示,年龄大于70岁的患者万古霉素的肾脏损害发生率较高;陈光强等^[8]通过监测药代动力学特征,明确持续注射万古霉素可较快达到峰浓度,且随后波动较小,因此,在治疗期间借助治疗药物监测(TDM)手段以优化抗菌药物的治疗显得非常重要。此外,我们在临床实践中发现,与普通的肺部感染患者相比,根据万古霉素说明书或《万古霉素临床应用中国专家共识》^[9]进行治疗的SAP患者万古霉素血药浓度极低,远低于专家共识所推荐的有效治疗浓度(10~20 mg/L)。因此,本研究拟对SAP患者使用万古霉素后的血药浓度及其药代动力学进行分析,并探讨影响血药浓度的因素,

旨在为其用于SAP合并G⁺菌感染的治疗进行优化。

1 资料与方法

1.1 病例入选及排除标准:采用回顾性研究方法,选取2010年1月至2016年12月在本院急诊重症加强治疗病房(ICU)住院治疗并使用过万古霉素的SAP患者作为研究对象。

1.1.1 入选标准:同时具备以下3个条件者方可入选。①年龄18~80岁;②临床诊断为SAP^[10]伴G⁺菌感染;③入院后应用万古霉素且有稳态谷浓度测定数据者。

1.1.2 排除标准:①严重肾功能不全〔肌酐清除率(CCr)<50 mL/min〕;②孕妇、哺乳期患者。

1.1.3 伦理学:本研究符合医学伦理学标准,经医院伦理委员会审批,所有治疗及检测均获得过患者的知情同意。

1.2 分组:因患者入院时SAP发病时间(患者出现SAP症状至入住急诊ICU的时间,包括在外院的就诊时间)不同、感染情况不同、万古霉素用药时机不同,故将发病21 d内测得万古霉素谷浓度数据者纳入早期组,发病22~28 d测得谷浓度数据者纳入中期组,发病28 d以后测得谷浓度数据者纳入晚期组。万古霉素初始给药方案均为15 mg/kg, 12 h给药1次,每次静脉滴注1 h,随后根据肾功能进行调整。

1.3 观察指标:记录患者的性别、年龄、体重、临床诊断、急性生理学与慢性健康状况评分系统II(APACHE II)评分、肾功能等信息;SAP发病时间、

万古霉素用药前 1 周正水平衡量、万古霉素开始用药时间和疗程、万古霉素稳态谷浓度(荧光偏振免疫法)以及万古霉素药代动力学参数(Bayesian 法)。

1.4 统计学分析: 使用 SPSS 11.0 软件处理数据, 正态分布的计量资料以均数 $\pm$ 标准差($\bar{x} \pm s$)表示, 组间比较采用 t 检验; 计数资料比较采用 χ^2 检验; 采用多元线性回归分析以及逐步筛选法分析万古霉素稳态谷浓度与其影响因素的关系。 $P < 0.05$ 表示差异有统计学意义。

2 结果

2.1 患者一般临床资料(表 1): 共有 58 例 SAP 患者纳入本研究, 其中男性 33 例, 女性 25 例; 年龄(46.0 ± 11.0)岁; 体重(70.0 ± 13.0)kg; 病因: 胆源性胰腺炎占 90%, 高脂血症性胰腺炎占 7%, 酒精性胰腺炎占 3%。58 例 SAP 患者在病程中共测得 134 次万古霉素稳态谷浓度值, 其中早期组 41 例患者 61 个数据, 中期组 24 例患者 33 个数据, 晚期组 28 例患者 40 个数据。SAP 发病时间为(23.0 ± 9.2)d; 万古霉素用药时间为 SAP 发病后 9~43 d, 平均(23.4 ± 9.2)d; 万古霉素的疗程 7~33 d, 平均(19.0 ± 8.7)d。3 组患者的性别、年龄、体重、血肌酐、肌酐清除率(CCr)、白蛋白、APACHE II 评分等指标差异均无统计学意义。早期组和中期组万古霉素开始用药时间与晚期组比较差异有统计学意义; 中期组患者正水平衡量显著多于早期组和晚期组(均 $P < 0.05$)。

2.2 万古霉素谷浓度及药代动力学参数(表 2): 3 组患者万古霉素日均剂量差异无统计学意义($P > 0.05$)。与万古霉素标准治疗浓度 15 mg/L 相比, SAP 全体患者万古霉素谷浓度显著降低($P < 0.01$), Bayesian 法估算的万古霉素表观分布容积(Vd)为(72.4 ± 15.4)L, 清除率(CL)为(9.0 ± 2.8)L/h。早期组和中期组万古霉素谷浓度均较晚期组显著降低, CL 显著增加; 早期组 Vd 较晚期组显著增加(均 $P < 0.05$)。

表 2 SAP 发病到测得万古霉素谷浓度不同时间段 3 组患者药代动力学参数比较($\bar{x} \pm s$)

组别	例数 (例)	万古霉素日均 剂量(mg/kg)	万古霉素 谷浓度(mg/L)	Vd (L)	CL (L/h)
全体	134	15.1 ± 3.8	7.5 ± 4.3^a	72.4 ± 15.4	9.0 ± 2.8
早期组	61	14.7 ± 5.0	5.0 ± 2.1^b	73.7 ± 15.5^c	10.5 ± 3.0^b
中期组	33	15.0 ± 2.8	7.3 ± 2.5^b	71.3 ± 15.0	8.1 ± 1.9^c
晚期组	40	17.0 ± 4.2	11.5 ± 5.1	71.0 ± 12.6	7.4 ± 1.9

注: SAP 为重症急性胰腺炎, Vd 为表观分布容积, CL 为清除率; 与万古霉素标准治疗浓度 15 mg/L 比较, $^aP < 0.01$; 与晚期组比较, $^bP < 0.01$, $^cP < 0.05$

2.3 多元线性回归分析(表 3): 万古霉素血药谷浓度与 SAP 患者的血肌酐、CCr、万古霉素日均剂量、万古霉素用药时间显著相关(均 $P < 0.05$)。逐步回归分析显示, 万古霉素用药时间是其血药谷浓度最大的影响因素, 相关系数(r)达到 0.763($\alpha_{入} = 0.05$, $\alpha_{出} = 0.1$)。

表 3 SAP 患者万古霉素谷浓度与其影响因素之间的多元线性回归分析

影响因素	万古霉素谷浓度		影响因素	万古霉素谷浓度	
	r 值	P 值		r 值	P 值
年龄	0.114	0.270	万古霉素日均剂量	0.373	0.010
体重	-0.071	0.327	APACHE II 评分	0.183	0.136
血肌酐	0.449	0.002	正水平衡	0.055	0.762
CCr	-0.318	0.023	万古霉素开始 用药时间	0.763	0.000
白蛋白	0.018	0.466			

注: SAP 为重症急性胰腺炎, CCr 为肌酐清除率, APACHE II 为急性生理学与慢性健康状况评分系统 II

3 讨论

本研究旨在探讨 SAP 患者万古霉素谷浓度及药代动力学改变, 为重症患者合理有效使用抗菌药物提供理论依据。结果显示, SAP 患者万古霉素谷浓度较常规治疗浓度显著降低, 且用药时间越早, 其稳态谷浓度越低, 提示 SAP 早期万古霉素的体内药代动力学产生了巨大变化。据文献报道, 重症患者由于全身炎症反应、应激等因素均可导致内皮细胞损伤, 毛细血管通透性增加, 细胞外液和细胞间隙容量增加; 重症患者的高代谢状态、蛋白分解代谢、糖

表 1 SAP 发病到测得万古霉素谷浓度不同时间段 3 组患者的基本情况比较($\bar{x} \pm s$)

组别	例数 (例)	性别(例)		年龄 (岁)	体重 (kg)	血肌酐 ($\mu\text{mol/L}$)	CCr (mL/min)	白蛋白 (g/L)	APACHE II 评分(分)	万古霉素开始 用药时间(d)	正水平衡 (mL)
		男性	女性								
全体	58	33	25	46.0 ± 11.0	70.0 ± 13.0	48.0 ± 15.0	174.0 ± 69.6	330 ± 45	12.6 ± 4.6	23.4 ± 9.2	$2\ 873.0 \pm 3\ 653.0$
早期组	41	24	17	44.0 ± 11.0	72.2 ± 13.5	46.1 ± 14.7	188.5 ± 65.2	320 ± 41	12.3 ± 4.2	15.9 ± 3.2^a	$1\ 565.2 \pm 3\ 132.1^a$
中期组	24	11	13	47.0 ± 12.1	68.2 ± 11.3	50.0 ± 15.9	162.8 ± 69.8	320 ± 51	12.6 ± 5.0	23.3 ± 2.2^b	$5\ 078.7 \pm 3\ 892.4^b$
晚期组	28	12	16	50.0 ± 13.3	68.7 ± 11.9	49.2 ± 14.0	100.1 ± 73.3	342 ± 46	13.0 ± 5.1	35.0 ± 6.7	$3\ 675.1 \pm 3\ 411.5$

注: SAP 为重症急性胰腺炎, CCr 为肌酐清除率, APACHE II 为急性生理学与慢性健康状况评分系统 II, 正水平衡定义为万古霉素谷浓度测定前 1 周所有液体总入量减去所有液体总出量; 与晚期组比较, $^aP < 0.01$, $^bP < 0.05$

异生增加、严重低蛋白血症均可降低血浆胶体渗透压,从而加剧血管内液体进入第三间隙^[11]。而亲水性抗菌药物的分布主要局限于细胞外液,且多数以原型经肾脏排泄(如万古霉素),而细胞外液容量的增加对亲水性抗菌药物体内药动-药效(PK-PD)的影响很大。由于细胞外液对抗菌药物的稀释作用,导致此类药物的 Vd 显著增加,血药浓度显著下降^[12]。SAP 是临床常见的极危重症,本研究显示, SAP 组万古霉素谷浓度平均为 (7.5 ± 4.3) mg/L, 早期组更低,仅为 (5.0 ± 2.1) mg/L,较万古霉素标准治疗浓度 15 mg/L 显著降低,且 Vd 和 CL 均显著增加,因此我们推测, SAP 早期剧烈的全身炎症反应可导致内皮细胞损伤,毛细血管通透性增加,第三间隙液体容量增加,从而对万古霉素的体内处置产生重大影响,导致其谷浓度降低, Vd 和 CL 显著增加。

最新研究表明, SAP 时胰酶活化、炎症介质、细胞因子等导致机体超强的炎症反应,随后肠源性细菌移位、内毒素血症产生,进而激活 Toll 样受体 4/核转录因子- κ B (TLR4/NF- κ B) 系统,进一步介导肿瘤坏死因子- α (TNF- α)、白细胞介素(IL)等细胞因子和炎症递质的大量释放,导致机体处于全身炎症反应综合征(SIRS)状态。SIRS 导致大量体液丧失于第三间隙,使血容量明显降低,有效循环容量急剧下降,同时各种炎症递质和细胞因子造成广泛的毛细血管漏出及间质水肿,导致其他重要器官灌注下降和微循环障碍,使机体处于缺血缺氧状态,尤其是在治疗后依然存在内脏缺血、隐性代偿性休克和全身组织氧合障碍等病理情况^[13]。以上综合因素成为后续 MODS 乃至多器官功能衰竭(MOF)的重要原因,可能也是导致 SAP 患者尤其是早期组和中期组万古霉素谷浓度降低、Vd 增加的重要原因,这将导致抗菌药物耐药,以及重症患者抗感染治疗失败。因此,为了保证药物达到有效治疗浓度,重症患者使用亲水性抗菌药物时应考虑给予更高的剂量。

此外,ICU 患者的炎症反应、应激、休克等状态,导致其对液体平衡的调节和液体需求与健康者及一般患者有所差异。ICU 患者每日液体出入平衡差别很大,这对于抗菌药物药代动力学的影响值得关注。张振宇等^[14]研究发现, ICU 老年患者万古霉素药代动力学参数如半衰期($t_{1/2}$)、曲线下面积(AUC)与液体出入量存在明显相关性。液体净出入量与血 $t_{1/2}$ 呈正相关,与血 AUC 呈负相关,即患者体内总液体量越多,万古霉素从血中清除到体外的速度越

慢, AUC 越低,但本研究得到不同的结果。本研究中 SAP 患者正水平衡平均为 $(2\,873.0 \pm 3\,653.0)$ mL, 万古霉素谷浓度与患者正水平衡不存在相关性,这可能与净出入量的计算方法不同有关。本研究净出入量是从患者谷浓度测定前 1 周开始计算,而张振宇等^[14]研究计算的是在开始输注万古霉素 12 h 内的净出入量。理论上,液体池增加后会导致万古霉素的 Vd 增加,消除速率常数降低。张振宇等^[14]的研究也发现, APACHE II 评分与液体净出入量呈正相关,说明患者病情越重,液体需求越多,越偏于正平衡,这可能与重症患者血管通透性增加有关。本研究结果显示,万古霉素谷浓度与 SAP 患者 CCr、万古霉素日均剂量、万古霉素开始用药时间显著相关,而与 APACHE II 评分无相关性。这可能是由于 APACHE II 评分的计算时间与万古霉素开始用药时间不一致,或者本研究样本量较少有关。

本研究不足之处:首先,本研究仅纳入 58 例患者的 134 个万古霉素稳态谷浓度数据,样本量较少;其次,患者入院时发病时间不一,导致各组患者可能存在基线差异。在今后的研究中,有待扩大样本量,并将基线资料进行统一,为重症患者合理有效使用万古霉素提供有力的证据。

综上所述,本研究显示, SAP 患者万古霉素谷浓度显著降低,且万古霉素用药时间越早,谷浓度越低。考虑到 SAP 早期患者的病理生理学变化复杂、个体间药代动力学变化大,为了保证万古霉素的有效治疗浓度,给药方案也需调整以弥补 Vd 增加所导致的 PK-PD 改变。此外,治疗期间应借助 TDM 手段以优化万古霉素的治疗,减少细菌耐药。

参考文献

- [1] 崔立红, 王晓辉, 彭丽华, 等. 早期肠内营养加微生态制剂对重症急性胰腺炎患者疗效的影响[J]. 中华危重病急救医学, 2013, 25 (4): 224-228. DOI: 10.3760/ema.j.issn.2095-4352.2013.04.011.
Cui LH, Wang XH, Peng LH, et al. The effects of early enteral nutrition with addition of probiotics on the prognosis of patients suffering from severe acute pancreatitis [J]. Chin Crit Care Med, 2013, 25 (4): 224-228. DOI: 10.3760/ema.j.issn.2095-4352.2013.04.011.
- [2] 何馥倩, 黄宗文, 郭佳, 等. 重症急性胰腺炎并发感染的菌谱和耐药性[J]. 世界华人消化杂志, 2007, 15 (32): 3418-3422. DOI: 10.3969/j.issn.1009-3079.2007.32.013.
He FQ, Huang ZW, Guo J, et al. Spectrum and susceptibility of bacterial isolates from complicated infections among patients with severe acute pancreatitis [J]. World Chin J Digestol, 2007, 15 (32): 3418-3422. DOI: 10.3969/j.issn.1009-3079.2007.32.013.
- [3] Nordback I, Sand J, Saario R, et al. Early treatment with antibiotics reduces the need for surgery in acute necrotizing pancreatitis—a single-center randomized study [J]. J Gastrointest Surg, 2001, 5 (2): 113-118; discussion 118-120.
- [4] 黄洁, 孙景勇, 毛恩强, 等. 重症急性胰腺炎细菌感染的菌谱与耐药性分析[J]. 中国感染与化疗杂志, 2009, 9 (5): 372-376.

- DOI: 10.3321/j.issn:1009-7708.2009.05.012.
- Huang J, Sun JY, Mao EQ, et al. Analysis of the pattern and resistance of bacteria isolated from complicated infections in patients with severe acute pancreatitis [J]. Chin J Infect Chemother, 2009, 9 (5): 372-376. DOI: 10.3321/j.issn:1009-7708.2009.05.012.
- [5] Negm AA, Poos H, Kruck E, et al. Microbiologic analysis of peri-pancreatic fluid collected during EUS in patients with pancreatitis: impact on antibiotic therapy [J]. Gastrointest Endosc, 2013, 78 (2): 303-311. DOI: 10.1016/j.gie.2013.03.001.
- [6] 林宗钦, 江智毅, 陈娟, 等. 重症患者万古霉素血清谷浓度监测的临床研究 [J]. 中华危重病急救医学, 2014, 26 (7): 473-477. DOI: 10.3760/cma.j.issn.2095-4352.2014.07.006.
- Lin ZQ, Jiang ZY, Chen J, et al. Clinical research for trough value of serum vancomycin in critical patients [J]. Chin Crit Care Med, 2014, 26 (7): 473-477. DOI: 10.3760/cma.j.issn.2095-4352.2014.07.006.
- [7] 付晶, 施阳, 荆晓明, 等. 32 例老年患者万古霉素血药浓度监测与不良反应的临床分析 [J]. 中国中西医结合急救杂志, 2015, 22 (2): 185-188. DOI: 10.3969/j.issn.1008-9691.2015.02.32.
- Fu J, Shi Y, Jing XM, et al. A clinical analysis of monitoring vancomycin plasma concentration and adverse reactions in 32 cases of elderly patients [J]. Chin J TCM WM Crit Care, 2015, 22 (2): 185-188. DOI: 10.3969/j.issn.1008-9691.2015.02.32.
- [8] 陈光强, 陈凯, 雷燕尼, 等. 持续和间断两种静脉注射方法时万古霉素在脑脊液中的药代动力学特征比较 [J]. 中国中西医结合急救杂志, 2015, 22 (6): 643-646. DOI: 10.3969/j.issn.1008-9691.2015.06.022.
- Chen GQ, Chen K, Lei YN, et al. Comparison of pharmacokinetics characteristics of vancomycin in cerebrospinal fluid after administration by continuous and interim intravenous infusion [J]. Chin J TCM WM Crit Care, 2015, 22 (6): 643-646. DOI: 10.3969/j.issn.1008-9691.2015.06.022.
- [9] 何礼贤, 胡锦, 黄仲义, 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.
- He LX, Hu J, Huang ZY, et al. Chinese expert consensus on clinical application of vancomycin [J]. Chin J New Drugs Clin Rem, 2011, 30 (8): 561-573.
- [10] 中华医学会外科学分会胰腺外科学组. 重症急性胰腺炎诊治指南 [J]. 中华外科杂志, 2007, 45 (11): 727-729. DOI: 10.3760/j.issn:0529-5815.2007.11.004.
- Group of Pancreas Surgery CSoS, Association CM. The guideline of diagnosis and treatment of severe acute pancreatitis [J]. Chin J Surg, 2007, 45 (11): 727-729. DOI: 10.3760/j.issn:0529-5815.2007.11.004.
- [11] 孙昀, 鹿中华, 耿小平, 等. 脉搏指示连续心排量监测在重症急性胰腺炎早期容量复苏中的临床应用 [J]. 中华危重病急救医学, 2014, 26 (8): 571-575. DOI: 10.3760/cma.j.issn.2095-4352.2014.08.010.
- Sun Y, Lu ZH, Geng XP, et al. The clinical application of pulse indicator continuous cardiac output monitoring in early fluid resuscitation for patients with severe acute pancreatitis [J]. Chin Crit Care Med, 2014, 26 (8): 571-575. DOI: 10.3760/cma.j.issn.2095-4352.2014.08.010.
- [12] Scaglione F, Paraboni L. Pharmacokinetics/pharmacodynamics of antibacterials in the intensive care unit: setting appropriate dosing regimens [J]. Int J Antimicrob Agents, 2008, 32 (4): 294-301. DOI: 10.1016/j.ijantimicag.2008.03.015.
- [13] 杨文雄, 康利民, 郑永, 等. 高渗盐水对重症急性胰腺炎患者血流动力学及血清炎症因子水平的影响 [J]. 中国医药, 2012, 7 (1): 55-57. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1673-4777.2012.01.024.
- Yang WX, Kang LM, Zheng Y, et al. The effect of hypertonic saline on hemodynamics and inflammatory cytokines in severe acute pancreatitis [J]. Chin Med, 2012, 7 (1): 55-57. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1673-4777.2012.01.024.
- [14] 张振宇, 顾健, 张春燕, 等. ICU 老年患者液体出入量对万古霉素药代动力学的影响 [J]. 中国医药, 2012, 7 (1): 83-84. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1673-4777.2012.01.036.
- Zhang ZY, Gu J, Zhang CY, et al. The influence of fluid input and output on vancomycin pharmacokinetics in elderly critically ill patients [J]. Chin Med, 2012, 7 (1): 83-84. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1673-4777.2012.01.036.

(收稿日期: 2017-01-13)

• 读者 • 作者 • 编者 •

本刊常用不需要标注中文的缩略语

血液透析 (hemodialysis, HD)

血液灌流 (hemoperfusion, HP)

血液滤过 (hemofiltration, HF)

高通量血液透析

(high flow hemodialysis, HFHD)

维持性血液透析

(maintenance hemodialysis, MHD)

慢性肾脏病 (chronic kidney disease, CKD)

慢性肾衰竭 (chronic renal failure, CRF)

急性肾损伤 (acute kidney injury, AKI)

高压氧 (hyperbaric oxygen, HBO)

暴发性艰难梭菌结肠炎

(fulminant *Clostridium difficile* colitis, FCDC)

重症急性胰腺炎 (severe acute pancreatitis, SAP)

多器官功能衰竭 (multiple organ failure, MOF)

急性冠脉综合征 (acute coronary syndrome, ACS)

急性心肌梗死 (acute myocardial infarction, AMI)

可逆性后部白质脑病综合征 (reversible posterior leukoencephalopathy syndrome, RPLS)

格拉斯哥昏迷评分 (Glasgow coma score, GCS)

损伤严重程度评分 (injury severity scale, ISS)

院外心搏骤停 (out-of-hospital cardiac arrest, OHCA)

失代偿性心力衰竭 (decompensated heart failure, DHF)

缺血缺氧性脑损伤 (hypoxia-ischemic brain injury, HIBI)

ST 段抬高型心肌梗死 (ST-segment elevation myocardial infarction, STEMI)

非 ST 段抬高型急性冠脉综合征 (non-ST-segment elevation acute coronary syndrome, NSTEMI-ACS)

颅内静脉血栓形成 (cerebral venous thrombosis, CVT)

急性呼吸综合征 (severe acute respiratory syndrome, SARS)

急性呼吸窘迫综合征 (acute respiratory distress syndrome, ARDS)

弥散性血管内凝血 (disseminated intravascular coagulation, DIC)

多器官功能障碍综合征 (multiple organ dysfunction syndrome, MODS)

神经功能缺损评分 (neurological deficit score, NDS)

Richmond 躁动 - 镇静评分 (Richmond agitation sedation scale, RASS)

急性生理学与慢性健康状况评分系统 II (acute physiology and chronic health evaluation II, APACHE II)

序贯器官衰竭评分 (sequential organ failure assessment, SOFA)

全球急性冠状动脉事件注册评分 (global registry of acute coronary events score, GRACE)

主要不良心脏事件 (major adverse cardiovascular event, MACE)

慢性阻塞性肺疾病急性加重期 (acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease, AECOPD)