

# 成人患者万古霉素血药浓度监测及有效性和安全性评估

张慧芳 王瑞兰 舒文 汤荣 梁晓宇 张菁 吴菊芳

201620 上海交通大学附属第一人民医院危重病科(张慧芳、王瑞兰),检验科(舒文、汤荣);

200040 上海,复旦大学附属华山医院抗生素研究所(梁晓宇、张菁、吴菊芳)

通讯作者:王瑞兰, Email: wangyusun@hotmail.com

DOI: 10.3760/ema.j.issn.2095-4352.2018.06.007

**【摘要】目的** 探讨成人患者万古霉素血药浓度与临床疗效、不良反应之间的关系,为临床优化给药提供指导。**方法** 采用前瞻性观察性临床研究。选择2013年7月1日至2017年12月31日上海交通大学附属第一人民医院收治的革兰阳性(G<sup>+</sup>)菌感染并使用万古霉素治疗的成人患者。根据肌酐清除率决定给药剂量,并结合监测的万古霉素血药浓度和患者的治疗反应调整万古霉素给药方案,同时记录给药前后患者的临床相关资料,如病原菌清除情况、血常规、肝肾功能、不良反应等,分析万古霉素治疗G<sup>+</sup>菌感染的有效性及安全性。**结果** 共收集89例符合入选标准的病例,男性占67.42%;年龄(50.5±17.9)岁;以血流感染为主(占61.80%),其次为下呼吸道感染(占17.98%);金黄色葡萄球菌引起的感染占39.33%;细菌清除率为89.89%(80/89);综合治疗有效率为77.53%(69/89)。致病菌最低抑菌浓度(MIC)<2 mg/L者的治疗有效率为80.30%(53/66),MIC≥2 mg/L者为69.57%(16/23),二者差异无统计学意义( $\chi^2=1.129, P=0.288$ )。万古霉素谷浓度<10 mg/L者的治疗有效率为72.92%(35/48),谷浓度≥10 mg/L者为82.93%(34/41),二者差异也无统计学意义( $\chi^2=1.272, P=0.259$ )。89例患者中有4例治疗后出现万古霉素相关肾毒性损伤,肾毒性损伤发生率为4.49%,该4例患者万古霉素谷浓度为17.22~28.53 mg/L;33例发生肝功能异常,其中以 $\gamma$ -谷氨酰转氨酶、碱性磷酸酶和天冬氨酸转氨酶升高为主;2例治疗过程中出现白细胞减少;2例出现皮疹。**结论** 万古霉素血药谷浓度、致病菌MIC可能与G<sup>+</sup>菌感染患者的治疗效果没有相关性;但是当万古霉素谷浓度超过15 mg/L时肾毒性损伤发生率明显升高。**临床试验注册** 中国临床试验注册中心, ChiCTR-OPC-16007920。

**【关键词】** 万古霉素; 治疗药物浓度监测; 最低抑菌浓度; 肾毒性

**基金项目:**上海市卫生计生系统重要薄弱学科建设计划项目(2016ZB0205)

## Monitoring of vancomycin serum concentrations and the evaluation of its safety and treatment outcomes in adult patients

Zhang Hui Fang, Wang Ruilan, Shu Wen, Tang Rong, Liang Xiaoyu, Zhang Jing, Wu Jufang  
Department of Critical Care, Shanghai General Hospital, Shanghai Jiao Tong University School of Medicine, Shanghai 201620, China (Zhang HF, Wang RL); Department of Clinical Laboratory, Shanghai General Hospital, Shanghai Jiao Tong University School of Medicine, Shanghai 201620, China (Shu W, Tang R); Institute of Antibiotics, Huashan Hospital, Fudan University, Shanghai 200040, China (Liang XY, Zhang J, Wu JF)

Corresponding author: Wang Ruilan, Email: wangyusun@hotmail.com

**【Abstract】Objective** To investigate the relationship between the serum level of vancomycin and its clinical efficacy as well as adverse reactions in adult patient so as to provide recommendations for clinical management. **Methods** An open observational research was performed from 1st July 2013 to 31st December 2017 in Shanghai General Hospital, Shanghai Jiao Tong University School of Medicine, which recruited the adult patients who were infected with Gram positive (G<sup>+</sup>) bacteria and treated with vancomycin. The initial dose was decided by the patient's creatinine clearance rate, and the treating dose was directed by the serum drug concentration and the patient's clinical response. By recording the associated clinical information (pathogen eradication, blood test results, adverse reactions, etc.), the clinical outcome and adverse reactions for vancomycin to treat G<sup>+</sup> bacterial infections were analyzed. **Results** Eighty-nine cases who meet research standards were finally recruited, with 67.42% of male patients, and an average age of (50.5±17.9) years. The most common type of infection was bloodstream infection (61.80%), followed by low respiratory infection (17.98%). Infections caused by *Staphylococcus aureus* accounted for 39.33%. The bacterial eradication rate was 89.89% (80/89) and the total effective rate was 77.53% (69/89). The effective rate was 80.30% (53/66) with minimum inhibitory concentration (MIC) < 2 mg/L vs. 69.57% (16/23) with MIC ≥ 2 mg/L, the difference was not statistically significant ( $\chi^2 = 1.129, P = 0.288$ ). The effective rate was 72.92% (35/48) with trough levels < 10 mg/L vs. 82.93% (34/41) with trough levels ≥ 10 mg/L, the difference was not statistically significant ( $\chi^2 = 1.272, P = 0.259$ ). There were 4 cases of vancomycin associated nephrotoxicity, the incidence of nephrotoxicity was 4.49%, and the vancomycin serum trough levels were 17.22-28.53 mg/L. There were 33 cases of liver dysfunction, and elevated  $\gamma$ -glutamine transferase, alkaline phosphatase and aspartate aminotransferase were most common. There were

2 cases of neutropenia and 2 patients appeared rash during vancomycin period. **Conclusions** Treatment outcomes were similar regardless of vancomycin MIC and serum trough level. The incidence of vancomycin associated nephrotoxicity rises apparently when serum trough level is over 15 mg/L. **Clinical Trial Registry** Chinese Clinical Trial Registry, ChiCTR-OPC-16007920.

**【Key words】** Vancomycin; Therapeutic drug monitoring; Minimum inhibitory concentration; Nephrotoxicity

**Fund program:** Key and Weak Subject Construction Project of Shanghai Health and Family Planning System (2016ZB0205)

万古霉素是一种糖肽类抗菌药物,适用于耐青霉素、耐头孢菌素的革兰阳性( $G^+$ )菌所致的严重感染,对于耐甲氧西林金黄色葡萄球菌(MRSA)感染是首选药物。由于万古霉素具有一定耳毒性和肾毒性,使其临床应用受到一定限制。近年来随着MRSA检出率的升高,万古霉素使用率也随之增加,万古霉素的耐药性问题也因此越来越受到关注。

2005年美国胸科协会和美国感染病协会提出,经验性治疗医院获得性肺炎时万古霉素的推荐剂量为15 mg/kg、12 h 1次,以使万古霉素谷浓度维持在15~20 mg/L<sup>[1]</sup>。2010年美国卫生系统药师协会、美国感染病协会和美国感染专科药师协会的专家联合制定了“万古霉素治疗成人金黄色葡萄球菌感染的治疗监测实践指南”,该指南提出万古霉素的治疗谷浓度需维持在10 mg/L以上,以避免发生金黄色葡萄球菌耐药,对于最低抑菌浓度(MIC)为1 mg/L的金黄色葡萄球菌,为实现曲线下面积与最低抑菌浓度比值(AUC/MIC)为400的目标,万古霉素最低谷浓度需达到15 mg/L<sup>[2]</sup>。2011年美国感染病协会临床操作指南中也指出,对于MRSA引起的严重感染,推荐万古霉素谷浓度为15~20 mg/L<sup>[3]</sup>。但也有研究表明,日剂量超过4 g<sup>[4]</sup>、谷浓度 $\geq 15$  mg/L<sup>[5-6]</sup>以及治疗时间 $\geq 14$  d<sup>[6]</sup>均是万古霉素肾毒性损伤的相关危险因素。因此,探究万古霉素安全有效的治疗浓度显得尤为重要。

本研究中通过监测本院 $G^+$ 球菌感染成人患者万古霉素治疗血药浓度及相关临床、实验室和微生物检查指标,探讨万古霉素的血药浓度与临床疗效、不良反应之间的关系,为临床优化给药提供指导。

## 1 资料与方法

**1.1 病例入选及排除标准:**采用前瞻性观察性研究方法,选择2013年7月1日至2017年12月31日上海交通大学附属第一人民医院收治的 $G^+$ 球菌感染且使用万古霉素治疗的患者。

**1.1.1 入选标准:**①年龄 $>18$ 周岁,体重、性别不限。②临床症状、体征、实验室检查和病原微生物检查证实为 $G^+$ 球菌感染者,包括肺部感染、血流感

染、中枢神经系统感染、腹腔感染、皮肤软组织感染、尿路感染等。③万古霉素治疗前微生物培养尚未转阴者。

**1.1.2 排除标准:**①肺部和皮肤软组织凝固酶阴性葡萄球菌感染。②合用替考拉宁或利奈唑胺,合用氨基糖苷类抗菌药物。③妊娠或哺乳期妇女。④缺乏临床及实验室指标证实感染,不能评价疗效和安全性的患者。

**1.1.3 伦理学:**本研究符合医学伦理学标准,并经医院伦理委员会审批(审批号:2012-140),所有检测及治疗均获得患者或家属知情同意。

## 1.2 研究方法

**1.2.1 万古霉素给药方案:**所有患者均静脉滴注万古霉素,起始剂量不超过2 g/d者分2~3次给药,给药间隔8~12 h。当患者临床疗效不佳及万古霉素血药谷浓度过低时,增加万古霉素剂量至3 g/d,分3次给药,给药间隔8~12 h。总疗程 $\geq 5$  d。

**1.2.2 万古霉素血药浓度检测:**在万古霉素血药浓度达到稳态(3~4个维持剂量)后,于给药前30 min抽血检测谷浓度,于同一剂万古霉素给药结束后30 min检测峰浓度,采用雅培公司AxSYM检测系统检测万古霉素血药浓度。对于血药浓度未在治疗范围内者予以剂量调整,并在其后第3剂万古霉素用药后复测血药浓度,复测时仅需检测血药谷浓度。

**1.2.3 细菌培养及药敏检测:**细菌对万古霉素的药敏测定送至华山医院中心实验室,采用琼脂对倍稀释法测定抗菌药物对细菌的MIC,按照2013年美国临床实验室标准化协会(CLSI)标准判读结果。

**1.3 资料收集:**收集患者的基本资料,包括性别、年龄、体重、基础疾病、血肌酐(SCr)等;感染部位的病原菌及万古霉素MIC;是否合并其他部位感染;万古霉素的给药方式、给药剂量和血药浓度等;联合使用的抗感染药物和肾毒性药物;万古霉素用药前(1周内)、用药时及用药后(1周内)的相关指标,包括血常规、肝肾功能和每日最高体温。用药时间超过1周者,用药过程中每周至少复查1次血常规及肾功能。

### 1.4 疗效及安全性判定

**1.4.1 临床疗效判定标准<sup>[7]</sup>:**① 治疗有效:患者感染的临床症状和体征、实验室检查(细菌学除外)结果恢复至正常或感染前状态,并且停药7 d内不再需要应用万古霉素。② 治疗失败:应用万古霉素治疗后,感染的临床症状和体征或实验室检查(细菌学除外)结果无好转或恶化。

**1.4.2 微生物疗效判定标准:**① 清除:万古霉素治疗前培养分离出的基线病原菌于治疗后培养为阴性。② 假定清除:治疗结束后有效,但无法再次获得病原学检查标本,如痰、脓液标本,但不包括血液、尿液标本。③ 未清除:万古霉素治疗后基线病原菌持续存在。④ 假定未清除:临床无效病例无法再次获得病原学检查标本。

**1.4.3 万古霉素相关肾毒性损伤<sup>[2]</sup>:**应用万古霉素后连续2次以上检测SCr升高 $\geq 45 \mu\text{mol/L}$ 或较基线升高50%以上,并且不能用其他原因解释。

**1.5 统计学处理:**根据Cockcroft-Gault公式<sup>[8]</sup>计算患者肌酐清除率(CCr),  $\text{CCr} = [(140 - \text{年龄}) \times \text{体重}(\text{kg})] / [\text{SCr}(\mu\text{mol/L}) \times 0.818]$ ,女性患者再将计算结果乘以0.85。使用SPSS 16.0软件进行统计学分析。呈正态分布的计量资料以均数 $\pm$ 标准差( $\bar{x} \pm s$ )表示,采用 $t$ 检验;计数资料采用 $\chi^2$ 检验,当最小理论频数 $< 1$ 时,采用Fisher精确概率法。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

## 2 结果

**2.1 患者基本资料(表1):**共收集115例 $G^+$ 球菌感染并使用万古霉素治疗的成人患者,其中10例万古霉素使用前培养已转阴、6例缺乏万古霉素使用后实验室评价指标、2例在使用利奈唑胺和替加环素后改用万古霉素且更改药物前未行细菌培养、1例未规范用药、7例经验性用药而被剔除,最终符合入选标准者89例。该89例患者中男性60例,女性29例;年龄18~94岁,平均( $50.5 \pm 17.9$ )岁;70例(占78.65%)为入住重症加强治疗病房(ICU)期间发生感染,另外19例(21.35%)在普通病房发生感染;基础疾病中以高血压及脑出血最为常见(占20.22%),其次为多发伤和心脏病(各占12.36%)。

89例患者中1例呼吸道感染、1例血流感染和1例伤口感染患者未实现细菌清除,6例患者万古霉素使用后无法获得病原菌且临床治疗无效,故判定为假定未清除,9例患者万古霉素使用后致病菌替换为革兰阴性( $G^-$ )菌,其余患者感染部位细菌完

全清除,细菌清除率为89.89%。结合临床表现及实验室指标,综合评估治疗有效69例,治疗失败20例,治疗有效率为77.53%。

从感染部位来看,以血流感染为主,下呼吸道感染次之。血流感染致病菌中,63.64%(35例)为双侧血培养凝固酶阴性葡萄球菌,21.82%(12例)为金黄色葡萄球菌;下呼吸道感染、脊柱组织感染的致病菌均为金黄色葡萄球菌;伤口感染致病菌中,66.67%(6例)为金黄色葡萄球菌。金黄色葡萄球菌引起的感染占39.33%(35/89)。

表1 89例使用万古霉素治疗的 $G^+$ 球菌感染成人患者的基本信息

指标	数据	感染类型	数据[例(%)]
男性[例(%)]	60(67.42)	血流感染	55(61.80)
年龄(岁, $\bar{x} \pm s$ )	$50.5 \pm 17.9$	下呼吸道感染	16(17.98)
体重(kg, $\bar{x} \pm s$ )	$61.8 \pm 14.2$	伤口感染	9(10.12)
SCr( $\mu\text{mol/L}$ , $\bar{x} \pm s$ )	$101.04 \pm 137.53$	胆道感染	2(2.25)
白蛋白(g/L, $\bar{x} \pm s$ )	$30.74 \pm 5.52$	脊柱组织感染	1(1.12)
肾损伤发生率[% (例)]	4.49(4)	心内膜炎组织感染	1(1.12)
ICU患者比例[% (例)]	78.65(70)	尿路感染	1(1.12)
细菌清除率[% (例)]	89.89(80)	胸腹水感染	3(3.37)
治疗有效率[% (例)]	77.53(69)	脑脊液感染	1(1.12)

注: $G^+$ 球菌为革兰阳性球菌,SCr为血肌酐,ICU为重症加强治疗病房

**2.2 病原菌分析(表2):**检测致病菌中,MIC普遍 $\leq 1 \text{ mg/L}$ ,且未发现 $\text{MIC} \geq 4 \text{ mg/L}$ 的致病菌。

表2 89例使用万古霉素治疗的 $G^+$ 球菌感染成人患者病原菌MIC分布情况

菌种	不同MIC菌株数(株)			总计
	$\text{MIC} \leq 1 \text{ mg/L}$	$\text{MIC} = 2 \text{ mg/L}$	$\text{MIC} \geq 4 \text{ mg/L}$	
金黄色葡萄球菌	31	4	0	35
凝固酶阴性葡萄球菌	22	14	0	36
肠球菌	10	5	0	15
链球菌和李斯特菌	3	0	0	3
总计	66	23	0	89

注: $G^+$ 球菌为革兰阳性球菌,MIC为最低抑菌浓度

**2.3 致病菌MIC值与疗效的关系(表3):**与 $\text{MIC} \geq 2 \text{ mg/L}$ 比较, $\text{MIC} < 2 \text{ mg/L}$ 致病菌的治疗有效率高、治疗总疗程短,但细菌清除率相对较低,各指标差异均无统计学意义(均 $P > 0.05$ )。

**2.4 万古霉素谷浓度与疗效的关系(表4):**根据检测的万古霉素谷浓度是否达到 $10 \text{ mg/L}$ 将患者分为谷浓度达标组(谷浓度 $\geq 10 \text{ mg/L}$ ,41例)和未达标组(谷浓度 $< 10 \text{ mg/L}$ ,48例)。谷浓度是否达标与总体治疗效果、万古霉素疗程无关,但谷浓度达标者SCr升高的比例较谷浓度未达标者高( $P < 0.01$ )。

**表3 不同致病菌 MIC 组万古霉素治疗 G<sup>+</sup> 球菌感染成人患者的疗效比较**

组别	例数 (例)	细菌清除 [例(%)]	治疗有效 [例(%)]
MIC < 2 mg/L	66	58 (87.88)	53 (80.30)
MIC ≥ 2 mg/L	23	22 (95.65)	16 (69.57)
χ <sup>2</sup> 值		0.330	1.129
P 值		0.437	0.288

  

组别	例数 (例)	谷浓度 ≥ 10 mg/L [例(%)]	总疗程 (d, $\bar{x} \pm s$ )	不良反应 [例(%)]
MIC < 2 mg/L	66	31 (46.97)	13.55 ± 8.29	30 (45.45)
MIC ≥ 2 mg/L	23	11 (47.83)	15.39 ± 12.83	13 (56.52)
χ <sup>2</sup> /t 值		0.005	-0.790	0.837
P 值		0.944	0.431	0.360

注: MIC 为最低抑菌浓度, G<sup>+</sup> 球菌为革兰阳性球菌

**表4 不同万古霉素谷浓度组 G<sup>+</sup> 球菌感染成人患者的疗效比较**

组别	例数 (例)	细菌清除 [例(%)]	治疗有效 [例(%)]	总疗程 (d, $\bar{x} \pm s$ )
谷浓度 ≥ 10 mg/L	41	37 (90.24)	34 (82.93)	14.4 ± 11.1
谷浓度 < 10 mg/L	48	43 (89.58)	35 (72.92)	13.7 ± 8.3
χ <sup>2</sup> /t 值		0.062	1.272	-0.354
P 值		0.803	0.259	0.724

  

组别	例数 (例)	不良反应 [例(%)]			
		肝酶升高	SCr 升高	白细胞减少	皮疹
谷浓度 ≥ 10 mg/L	41	13 (31.71)	11 (26.83)	2 (4.88)	1 (2.44)
谷浓度 < 10 mg/L	48	20 (41.67)	0 (0)	0 (0)	1 (2.08)
χ <sup>2</sup> 值		0.940	1.000	1.000	1.175
P 值		0.332	0.000	0.209	1.000

注: G<sup>+</sup> 球菌为革兰阳性球菌, SCr 为血肌酐

**2.5 不同临床疗效两组患者各指标比较(表5):** 两组患者性别、年龄、感染部位、致病菌 MIC、万古霉素谷浓度及总疗程比较差异均无统计学意义(均  $P < 0.05$ )。

**2.6 万古霉素的不良反应:** 治疗后有 4 例出现万古

霉素相关肾毒性损伤,肾毒性损伤发生率为 4.49%,该 4 例患者万古霉素谷浓度均接近或达到 20 mg/L(表 6)。有 33 例患者出现不同程度肝功能损伤,以  $\gamma$ -谷氨酰转氨酶、碱性磷酸酶和天冬氨酸转氨酶升高为主,这些患者均联合使用了其他抗菌药物或肾毒性药物,大多为头孢菌素类、碳青霉烯类、喹诺酮类和甲硝唑。1 例冠状动脉旁路移植术后人葡萄球菌血流感染患者在万古霉素治疗 16 d 的疗程中,联用美罗培南 4 d、利福平及帕尼培南倍他米隆 6 d 后出现了白细胞减少。1 例联用甲硝唑及头孢哌酮钠的患者也发生了一过性白细胞减少,但在万古霉素停药 1 周后自行恢复正常。2 例患者在万古霉素使用过程中新发皮疹,其中 1 例在更换头孢曲松钠治疗后仍未缓解,考虑出现交叉过敏现象;另 1 例在万古霉素输注速率减慢后皮肤潮红消失,考虑为万古霉素输注速率过快诱发的红人综合征。

**3 讨论**

G<sup>+</sup> 菌是院内感染发生的重要致病菌。闫文萍等<sup>[9]</sup>从临床送检的各类标本中分离出 1 528 株葡萄球菌,多与伤口感染、免疫功能低下及大量使用抗菌药物或激素有关;其中 MRSA 占耐甲氧西林菌株的 21.3%;所有葡萄球菌均对万古霉素敏感。本研究 89 例患者中有 70 例为入住 ICU 期间发生感染,由于 ICU 患者通常病情危重,且需要有创诊断和治疗措施,如呼吸机辅助通气、鼻饲喂养等,使得机体的生理屏障被破坏,容易发生血流感染、肺部感染及皮肤软组织感染;另外,危重病患者由于 1 个或多个器官系统功能障碍,生理基础发生显著改变,导致体液分布及蛋白结合能力异常,且 ICU 感染的致

**表5 万古霉素治疗不同临床疗效组 G<sup>+</sup> 球菌感染成人患者各指标比较**

指标	例数 (例)	性别 [例(%)]		年龄 [例(%)]		感染部位 [例(%)]				MIC [例(%)]		谷浓度 [例(%)]			总疗程 (d, $\bar{x} \pm s$ )
		男性	女性	≤ 65 岁	> 65 岁	血流	下呼吸道	伤口	其他	< 2 mg/L	≥ 2 mg/L	< 5 mg/L	5 ~ 9 mg/L	≥ 10 mg/L	
治疗有效组	69	45	24	49 (71.0)	20 (29.0)	39 (56.5)	14 (20.3)	7 (10.2)	9 (13.0)	53 (76.8)	16 (23.2)	18 (26.1)	17 (24.6)	34 (49.3)	14.1 ± 9.6
治疗失败组	20	15	5	18 (90.0)	2 (10.0)	16 (80.0)	2 (10.0)	2 (10.0)	0 (0)	13 (65.0)	7 (35.0)	5 (25.0)	8 (40.0)	7 (35.0)	13.8 ± 9.8
χ <sup>2</sup> /t 值		0.676		2.070		2.694	0.525	0.115	1.000	1.129		1.996			0.117
P 值		0.411		0.150		0.101	0.469	0.734	0.199	0.288		0.369			0.907

注: G<sup>+</sup> 球菌为革兰阳性球菌, MIC 为最低抑菌浓度

**表6 4 例出现万古霉素相关肾毒性损伤的 G<sup>+</sup> 球菌感染成人患者相关情况**

例序	基础疾病	万古霉素给药情况			谷浓度 (mg/L)	是否入住 ICU	合并用药
		剂量 (g/d)	方式	疗程 (d)			
例 1	酒精性肝病、重度肝功能异常	2	1 g, q12 h	5	17.22	是	头孢曲松、甲硝唑
例 2	肝癌肝移植术后	3	1 g, q8 h	47	18.23	是	美罗培南、头孢哌酮钠舒巴坦钠、氟康唑、卡泊芬净
例 3	脊髓腰后路术后、高血压、糖尿病	2	1 g, q12 h	5	28.53	否	治疗前使用美罗培南
例 4	脑膜瘤术后、甲状旁腺瘤	2	1 g, q12 h	7	23.79	是	舒巴坦、磺胺甲恶唑

病菌通常耐药性强,因此常常选择糖肽类抗菌药物,如万古霉素治疗。

本研究收集的致病菌中未见明显 MIC 漂移现象,金黄色葡萄球菌、凝固酶阴性葡萄球菌、肠球菌、链球菌和李斯特菌的 MIC 普遍 $\leq 1$  mg/L,且未发现 MIC $\geq 4$  mg/L 的菌株。进一步分析致病菌 MIC 对疗效的影响显示,对 MIC $< 2$  mg/L 致病菌的治疗有效率较 MIC $\geq 2$  mg/L 者高,但差异无统计学意义。2011 年华盛顿大学的一项回顾性研究也显示,致病菌 MIC 与治疗失败率、30 d 全因病死率、感染相关病死率及细菌清除失败率无明显相关<sup>[10]</sup>。

由于万古霉素血药谷浓度过低( $< 10$  mg/L)可能诱导细菌耐药,并且可能与万古霉素中介敏感金黄色葡萄球菌(VISA)和异质性万古霉素中介金黄色葡萄球菌(hVISA)的出现有关<sup>[11]</sup>,因此,2010 年美国卫生系统药师协会、美国感染病协会和美国感染专科药师协会的专家提出,为避免诱导金黄色葡萄球菌产生耐药,万古霉素的治疗谷浓度应维持在 10 mg/L 以上。但本研究结果显示,万古霉素谷浓度是否超过 10 mg/L 与临床疗效无明显相关。2015 年一项荟萃分析提示,万古霉素高谷浓度( $\geq 15$  mg/L)组与低谷浓度( $< 15$  mg/L)组在治疗失败率及病死率方面差异无统计学意义,但高谷浓度组肾毒性损伤发生率显著增加<sup>[12]</sup>。李刚等<sup>[13]</sup>研究显示,血清万古霉素浓度 $\geq 15$  mg/L 是发生肾毒性损伤的独立预测因素。这与本研究结果一致,本研究显示,万古霉素谷浓度超过 10 mg/L 的患者肾损伤发生的可能性显著升高,4 例发生万古霉素相关肾毒性损伤患者的谷浓度均超过 15 mg/L。Han 等<sup>[14]</sup>研究显示,万古霉素谷浓度超过 12.1 mg/L 与肾毒性损伤的发生风险增加有关,因此推荐当万古霉素谷浓度超过 12.1 mg/L 时,需要密切监测肾功能以预防肾损伤的发生。

目前国内外指南一致认为万古霉素导致的肾损伤发生率约为 1%~5%,与其他常用抗菌药物没有差异<sup>[11,15]</sup>。本研究中万古霉素相关肾毒性损伤发生率为 4.49%。发生肾毒性损伤的 4 例患者日剂量均未超过 4 g/d,谷浓度均超过 15 mg/L,且万古霉素使用前或使用过程中均联合应用了其他抗菌药物或肾毒性药物。由于本研究中感染患者大多联合使用了其他抗菌药物或对肝肾功能有影响的药物,因此肝功能异常的发生率明显升高,以  $\gamma$ -谷氨酰转移酶、碱性磷酸酶和天冬氨酸转氨酶升高为主。1 例

联用碳青霉烯类及利福平的患者在万古霉素治疗 16 d 后出现白细胞减少,停用万古霉素后病情好转出院,出院时白细胞计数为  $2.3 \times 10^9/L$ 。1 例联用甲硝唑及头孢哌酮钠的患者在万古霉素使用 17 d 后也发生了白细胞减少,但在万古霉素停药 1 周后白细胞自行恢复正常。白细胞减少的机制可能与以下因素有关:① 免疫机制:药物作为半抗原进入机体后与蛋白质结合成为全抗原,与体内产生的抗体反应引起粒细胞破坏。② 骨髓抑制:药物直接影响粒细胞 DNA 合成,影响细胞正常分裂<sup>[16]</sup>。国外研究提示万古霉素引起的白细胞减少与药物蓄积有关,通常发生在用药 7~10 d 后,总剂量通常超过 25 g,并且多在停药后 2~5 d 可恢复至正常水平<sup>[17]</sup>。本研究中 2 例患者万古霉素使用时间均超过 10 d,累计剂量分别为 23 g 和 34 g,1 例患者白细胞可自行恢复至正常范围,与国外报道基本一致。本研究中 1 例感染性心内膜炎行主动脉瓣置换术后患者,在使用万古霉素 22 d 后出现胸背部大面积皮疹伴水泡及脱皮,并且体温再次升高,血常规示嗜酸粒细胞升高,换用头孢曲松钠后皮疹仍未缓解,考虑为万古霉素引起的迟发型过敏反应。查阅文献发现,万古霉素引起的迟发型过敏反应中,皮疹多为环形红斑,且主要发生在用药后 8~55 d,通常伴有发热、嗜酸粒细胞升高等特点,与本例患者相似,其具体机制尚不明确,考虑可能与免疫复合物的形成及细胞介导的免疫有关<sup>[18-20]</sup>。还有 1 例患者在万古霉素使用过程中出现了全身皮肤潮红,并在万古霉素输注速率减慢后缓解,考虑为红人综合征,这与万古霉素输注速率过快诱发非免疫性肥大细胞脱颗粒及组胺释放有关。

与普通患者相比,危重病患者由于全身炎症反应综合征(SIRS)、机械通气、低蛋白血症等使得万古霉素分布容积大幅增加,药物分布和蛋白结合容积改变可导致危重患者在给药间期出现较低的游离药物浓度。还有一些创伤、脓毒症或胰腺炎等危重患者可出现肾小球滤过率增加,肾脏清除功能增强的表现<sup>[21]</sup>。澳大利亚学者在研究肾脏清除率和  $\beta$ -内酰胺类抗菌药物血药浓度时发现,在给予标准剂量后,CCr 增加( $\geq 130$  mL/min)的患者中有 82% 的抗菌药物血药浓度低于治疗浓度<sup>[22]</sup>。国内也有研究显示,重症急性胰腺炎(SAP)伴肾功能亢进的患者万古霉素稳态谷浓度显著降低,且 SIRS 越严重,万古霉素谷浓度越低<sup>[23]</sup>,该研究者同时发现,

SAP患者万古霉素用药时间越早,谷浓度越低<sup>[24]</sup>,因此,在治疗早期应加大万古霉素剂量,以提高临床疗效。

由于本研究是临床观察性研究,未限制研究对象在万古霉素治疗期间联合使用其他抗菌药物或者肾毒性药物,因此研究结果更符合临床实际情况,也更具有临床实际意义。但本研究也存在一些不足,首先,本研究样本量有限,不能非常准确地反映人群总体情况;其次,由于药品说明书对大剂量用药没有明确说明,临床医生对增大药物剂量存在顾虑,因此根据万古霉素血药浓度结果加大给药剂量的病例相对较少,不能很好地反映治疗药物监测的作用。

综上,本研究表明,万古霉素血药谷浓度是否达标( $\geq 10$  mg/L)和致病菌MIC与治疗效果可能无关,但是万古霉素谷浓度与肾损伤的发生风险有关,当万古霉素谷浓度超过15 mg/L时肾毒性损伤发生率明显升高。因此,在长期治疗过程中需要动态监测血药浓度,根据监测结果调整给药方案和给药剂量,避免药物浓度过高发生肾损伤。

## 参考文献

- American Thoracic Society, Infectious Diseases Society of America. Guidelines for the management of adults with hospital-acquired, ventilator-associated, and healthcare-associated pneumonia [J]. *Am J Respir Crit Care Med*, 2005, 171 (4): 388-416. DOI: 10.1164/rccm.200405-644ST.
- Martin JH, Norris R, Barras M, et al. Therapeutic monitoring of vancomycin in adult patients: a consensus review of the American Society of Health-System Pharmacists, the Infectious Diseases Society of America, and the Society of Infectious Diseases Pharmacists [J]. *Clin Biochem Rev*, 2010, 31 (1): 21-24.
- Liu C, Bayer A, Cosgrove SE, et al. Clinical practice guidelines by the Infectious Diseases Society of America for the treatment of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* infections in adults and children: executive summary [J]. *Clin Infect Dis*, 2011, 52 (3): 285-292. DOI: 10.1093/cid/cir034.
- Lodise TP, Lomaestro B, Graves J, et al. Larger vancomycin doses (at least four Grams per day) are associated with an increased incidence of nephrotoxicity [J]. *Antimicrob Agents Chemother*, 2008, 52 (4): 1330-1336. DOI: 10.1128/AAC.01602-07.
- Bosso JA, Nappi J, Rudisill C, et al. Relationship between vancomycin trough concentrations and nephrotoxicity: a prospective multicenter trial [J]. *Antimicrob Agents Chemother*, 2011, 55 (12): 5475-5479. DOI: 10.1128/AAC.00168-11.
- 张立平, 何囡囡, 曹雯, 等. 危重患者万古霉素血药谷浓度与肾损害的相关性研究 [J]. *中国急救医学*, 2014, 34 (11): 1022-1025. DOI: 10.3969/j.issn.1002-1949.2014.11.016.
- Zhang LP, He NN, Cao W, et al. Relationship between vancomycin trough concentrations and incidence of nephrotoxicity in critically ill patients [J]. *Chin J Crit Care Med*, 2014, 34 (11): 1022-1025. DOI: 10.3969/j.issn.1002-1949.2014.11.016.
- 梁晓宇, 吴菊芳, 杨敏婕, 等. 万古霉素治疗药物浓度监测队列研究 [J]. *中国感染与化疗杂志*, 2015, 15 (5): 472-478. DOI: 10.3969/j.issn.1009-7708.2015.05.023.
- Liang XY, Wu JF, Yang MJ, et al. A cohort study of vancomycin therapeutic drug monitoring [J]. *Chin J Infect Chemother*, 2015, 15 (5): 472-478. DOI: 10.3969/j.issn.1009-7708.2015.05.023.
- Cockcroft DW, Gault MH. Prediction of creatinine clearance from serum creatinine [J]. *Nephron*, 1976, 16 (1): 31-41.
- 闫文萍, 李俊洁, 张敬治, 等. 耐甲氧西林葡萄球菌的临床感染特点及抗菌药物应用分析 [J]. *实用检验医师杂志*, 2016, 8 (3): 138-141. DOI: 10.3969/j.issn.1674-7151.2016.03.003.
- Yan WP, Li JJ, Zhang JZ, et al. Clinical infection characteristics and application of antimicrobial agents in the treatment of methicillin-resistant *Staphylococcus* [J]. *Chin J Clin Pathol*, 2016, 8 (3): 138-141. DOI: 10.3969/j.issn.1674-7151.2016.03.003.
- Clemens EC, Chan JD, Lynch JB, et al. Relationships between vancomycin minimum inhibitory concentration, dosing strategies, and outcomes in methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* bacteremia [J]. *Diagn Microbiol Infect Dis*, 2011, 71 (4): 408-414. DOI: 10.1016/j.diagmicrobio.2011.08.002.
- 张秀珍, 倪宇星, 俞云松, 等. 万古霉素临床应用中国专家共识 [J]. *中国新药与临床杂志*, 2011, 30 (8): 561-573.
- Zhang XZ, Ni YX, Yu YS, et al. Chinese specialists consensus on clinical use of vancomycin [J]. *Chin J New Drugs Clin Remed*, 2011, 30 (8): 561-573.
- Meng L, Fang Y, Chen Y, et al. High versus low vancomycin serum trough regimen for Gram-positive infections: a meta-analysis [J]. *J Chemother*, 2015, 27 (4): 213-220. DOI: 10.1179/1973947814Y.0000000182.
- 李刚, 朱以翠, 黎庆萍. 万古霉素相关肾毒性的观察及血药浓度监测的意义 [J]. *中国生化药物杂志*, 2015 (3): 85-88.
- Li G, Zhu YC, Li QP. Observation on renal toxicity and significance on measurements of blood drug concentration of vancomycin [J]. *Chin J Biochem Pharm*, 2015 (3): 85-88.
- Han HK, An H, Shin KH, et al. Trough concentration over 12.1 mg/L is a major risk factor of vancomycin-related nephrotoxicity in patients with therapeutic drug monitoring [J]. *Ther Drug Monit*, 2014, 36 (5): 606-611. DOI: 10.1097/FTD.000000000000061.
- Rybak M, Lomaestro B, Rotschafer JC, et al. Therapeutic monitoring of vancomycin in adult patients: a consensus review of the American Society of Health-System Pharmacists, the Infectious Diseases Society of America, and the Society of Infectious Diseases Pharmacists [J]. *Am J Health Syst Pharm*, 2009, 66 (1): 82-98. DOI: 10.2146/ajhp080434.
- 杨新云, 钟淑卿, 肖丽婷. 万古霉素相关白细胞减少 [J]. *药物不良反应杂志*, 2009, 11 (5): 373-374. DOI: 10.3969/j.issn.1008-5734.2009.05.022.
- Yang XY, Zhong SQ, Xiao LT. Leukopenia associated with vancomycin [J]. *ADRJ*, 2009, 11 (5): 373-374. DOI: 10.3969/j.issn.1008-5734.2009.05.022.
- Black E, Lau TT, Ensom MH. Vancomycin-induced neutropenia: is it dose- or duration-related? [J]. *Ann Pharmacother*, 2011, 45 (5): 629-638. DOI: 10.1345/aph.1P583.
- An SY, Hwang EK, Kim JH, et al. Vancomycin-associated spontaneous cutaneous adverse drug reactions [J]. *Allergy Asthma Immunol Res*, 2011, 3 (3): 194-198. DOI: 10.4168/aa.2011.3.3.194.
- Marik PE, Ferris N. Delayed hypersensitivity reaction to vancomycin [J]. *Pharmacotherapy*, 1997, 17 (6): 1341-1344.
- 赵静, 柯会星, 张爱玲, 等. 替考拉宁与盐酸万古霉素致严重水疱型药疹 [J]. *药物不良反应杂志*, 2013, 15 (2): 102-104. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1008-5734.2013.02.014.
- Zhao J, Ke HX, Zhang AL, et al. Severe vesicular rash induced by teicoplanin and vancomycin hydrochloride [J]. *ADRJ*, 2013, 15 (2): 102-104. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1008-5734.2013.02.014.
- Fluster-Lluch O, Gerónimo-Pardo M, Peyró-García R, et al. Glomerular hyperfiltration and albuminuria in critically ill patients [J]. *Anaesth Intensive Care*, 2008, 36 (5): 674-680.
- Udy AA, Varghese JM, Altukroni M, et al. Subtherapeutic initial  $\beta$ -lactam concentrations in select critically ill patients: association between augmented renal clearance and low trough drug concentrations [J]. *Chest*, 2012, 142 (1): 30-39. DOI: 10.1378/chest.11-1671.
- 何娟, 毛恩强, 景峰, 等. 重症急性胰腺炎伴肾功能亢进患者万古霉素的PK/PD研究 [J]. *中华危重病急救医学*, 2017, 29 (9): 810-814. DOI: 10.3760/cma.j.issn.2095-4352.2017.09.009.
- He J, Mao EQ, Jing F, et al. PK/PD of vancomycin in patients with severe acute pancreatitis combined with augmented renal clearance [J]. *Chin Crit Care Med*, 2017, 29 (9): 810-814. DOI: 10.3760/cma.j.issn.2095-4352.2017.09.009.
- 何娟, 毛恩强, 景峰, 等. 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 [J]. *中华危重病急救医学*, 2017, 29 (6): 491-495. DOI: 10.3760/cma.j.issn.2095-4352.2017.06.003.
- He J, Mao EQ, Jing F, et al. Pharmacokinetics of vancomycin in patients with severe acute pancreatitis and its influencing factors: analysis of 7 years data [J]. *Chin Crit Care Med*, 2017, 29 (6): 491-495. DOI: 10.3760/cma.j.issn.2095-4352.2017.06.003.

(收稿日期: 2017-09-30)