

还原型谷胱甘肽对重症患者使用万古霉素致药物性肾损伤的保护作用

李娟¹ 何娟² 毛恩强³ 卞晓岚² 顾平¹ 陈尔真³

¹遂宁市中心医院药学部,四川遂宁 629000; ²上海交通大学医学院附属瑞金医院药剂科,上海 200025; ³上海交通大学医学院附属瑞金医院急诊ICU,上海 200025

通信作者:陈尔真,Email: chenerzhen@hotmail.com

【摘要】 **目的** 观察重症患者使用万古霉素治疗后肾功能的变化,分析还原型谷胱甘肽(GSH)对万古霉素肾毒性的保护作用。**方法** 在上海交通大学医学院附属瑞金医院进修期间收集2012年1月至2019年10月瑞金医院急诊重症监护病房(ICU)收治的使用万古霉素或联合应用GSH的重症感染患者的临床资料,并分为万古霉素单用组和万古霉素联合GSH组。记录并分析入选患者的性别、年龄、体重、基础疾病、临床诊断、病情严重程度评分、用药前后肾功能、万古霉素和GSH的日平均剂量与疗程、ICU住院时间及临床结局等。**结果** 共纳入217例患者,万古霉素单用组127例,联合GSH组90例。两组患者的性别、体重、万古霉素疗程、慢性肾脏病病史及ICU病死率等差异均无统计学意义。217例患者入住ICU的病因主要为肺部感染、脓毒症/感染性休克和重症急性胰腺炎(SAP)等,其中万古霉素单用组以肺部感染居多(63.0%),而联合GSH组则以SAP居多(46.7%)。与万古霉素单用组相比,联合GSH组患者急性生理学与慢性健康状况评分II(APACHE II)较低[分:15.0(10.5, 21.0)比27.0(20.0, 31.0), $P<0.01$],但快速序贯器官衰竭评分(qSOFA)较高[分:1.0(0, 1.0)比0(0, 0.2), $P<0.01$],且基础肾功能较差[血肌酐(SCr, $\mu\text{mol/L}$):102.0(64.7, 178.0)比56.0(42.0, 71.0),血尿素氮(BUN, mmol/L):11.5(6.7, 18.4)比4.7(3.5, 8.1),均 $P<0.05$],万古霉素的日平均剂量较低($\text{mg}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{d}^{-1}$): 22.22 ± 10.09 比 25.51 ± 9.56 , $P<0.05$)。万古霉素单用组患者用药后肾功能较用药前恶化[SCr($\mu\text{mol/L}$):68.0(50.3, 103.4)比56.0(42.0, 71.0),BUN(mmol/L):5.4(3.6, 9.6)比4.7(3.5, 8.1),均 $P<0.05$];而联合GSH组患者用药后的肾功能指标较用药前改善[SCr($\mu\text{mol/L}$):81.0(61.0, 129.0)比102.0(64.7, 178.0), $P<0.05$;BUN(mmol/L):8.4(6.2, 17.8)比11.5(6.7, 18.4), $P>0.05$],且ICU住院时间也较万古霉素单用组显著缩短[d:29.0(14.0, 54.2)比37.0(25.0, 55.0), $P<0.05$]。**结论** 万古霉素所致药物性肾损伤发生率较高,GSH可以显著降低万古霉素的肾毒性,缩短患者住院时间。

【关键词】 重症患者; 万古霉素; 还原型谷胱甘肽; 肾毒性

基金项目:上海市卫生计生系统重要薄弱学科建设项目(2016ZB0206)

临床试验注册:中国临床试验注册中心,ChiCTR1800017633

DOI: 10.3760/cma.j.cn121430-20200429-00326

Protective effects of reduced glutathione on renal toxicity induced by vancomycin in critically ill patients

Li Juan¹, He Juan², Mao Enqiang³, Bian Xiaolan², Gu Ping¹, Chen Erzhen³

¹Department of Pharmacy, Suining Central Hospital, Suining 629000, Sichuan, China; ²Department of Pharmacy, Ruijin Hospital Affiliated to Shanghai Jiao Tong University School of Medicine, Shanghai 200025, China; ³Department of Emergency Intensive Care Unit, Ruijin Hospital Affiliated to Shanghai Jiao Tong University School of Medicine, Shanghai 200025, China

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

【Abstract】 Objective To observe the changes of renal function in critically ill patients after using vancomycin and analyze the renal protective effect of reduced glutathione (GSH) on vancomycin nephrotoxicity. **Methods** The clinical data of patients with severe infection who were administered with vancomycin or plus infusion of GSH admitted to intensive care unit (ICU) of Ruijin Hospital Affiliated to Shanghai Jiao Tong University School of Medicine from January 2012 to October 2019 were collected during the study period, and the patients were divided into only vancomycin group and vancomycin combined with GSH group. The gender, age, body weight, underlying diseases, clinical diagnosis, severity score, renal function before and after taking the medicine, average daily dose and treatment duration of vancomycin and GSH, length of ICU stay and clinical outcomes were recorded and analyzed. **Results** A total of 217 patients were enrolled, with 127 patients in the only vancomycin group, and 90 in the combination with GSH group. There was no statistically significant difference between the two groups in terms of gender, body weight, duration of vancomycin treatment, history of chronic kidney disease, and ICU mortality. The main causes of 217 patients admitted to the ICU were lung infection, sepsis/septic shock, and severe acute pancreatitis (SAP) and so on. The majority of patients in only vancomycin group had lung infections (63.0%), while the main etiology in combination with GSH group was SAP (46.7%). Compared with the only vancomycin group, the acute physiology and chronic health evaluation II

(APACHE II) score in the combination with GSH group significantly decreased [15.0 (10.5, 21.0) vs. 27.0 (20.0, 31.0), $P < 0.01$], but the quick sequential organ failure assessment (qSOFA) score was significantly higher [1.0 (0, 1.0) vs. 0 (0, 0.2), $P < 0.01$], the basic renal function was poorer [serum creatinine (SCr, $\mu\text{mol/L}$): 102.0 (64.7, 178.0) vs. 56.0 (42.0, 71.0), blood urea nitrogen (BUN, mmol/L): 11.5 (6.7, 18.4) vs. 4.70 (3.5, 8.1), both $P < 0.05$], and the average daily dose of vancomycin was lower ($\text{mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$: 22.22 ± 10.09 vs. 25.51 ± 9.56 , $P < 0.05$). The renal function of patients was getting worse significantly after vancomycin usage as compared with before [SCr ($\mu\text{mol/L}$): 68.0 (50.3, 103.4) vs. 56.0 (42.0, 71.0), BUN (mmol/L): 5.4 (3.6, 9.6) vs. 4.7 (3.5, 8.1), both $P < 0.05$]. However, the renal function indexes of the combination with GSH group were better than those before treatment [SCr ($\mu\text{mol/L}$): 81.0 (61.0, 129.0) vs. 102.0 (64.7, 178.0), $P < 0.05$; BUN (mmol/L): 8.4 (6.2, 17.8) vs. 11.5 (6.7, 18.4), $P > 0.05$], and the length of ICU stay was significantly shorter than that in the only vancomycin group [days: 29.0 (14.0, 54.2) vs. 37.0 (25.0, 55.0), $P < 0.05$].

Conclusions The incidence of drug-induced renal injury caused by vancomycin is high. The GSH can significantly reduce their renal toxicity and shorten the length of hospital stay.

【Key words】 Critically ill patient; Vancomycin; Reduced glutathione; Nephrotoxicity

Fund program: Important and Weak Discipline Construction Plan for Health and Family Planning System of Shanghai of China (2016ZB0206)

Trial Registration: Chinese Clinical Trial Registry, ChiCTR1800017633

DOI: 10.3760/cma.j.cn121430-20200429-00326

葡萄球菌是人类认识最早的病原微生物之一, 产金黄色脂色素和血浆凝固酶的金黄色葡萄球菌(简称金葡菌)是临床感染常见的病原菌, 2018年中国细菌耐药监测网(CHINET)报道其分离率在阳性菌中居首位^[1]。耐甲氧西林金黄色葡萄球菌(MRSA)是耐药性最强的一种金葡菌。万古霉素全球耐药监测球菌敏感率高达98%^[2], 是治疗MRSA/耐甲氧西林凝固酶阴性葡萄球菌(MRCNS)感染的一线用药^[3], 但临床医生对万古霉素诱导肾损伤的担忧和争论仍在继续^[4-6], 在一定程度上限制了它的使用剂量、给药时间和疗效^[7]。因此, 寻找临床安全有效使用万古霉素并抑制或降低其肾毒性的方法显得尤为重要。

尽管目前尚不清楚万古霉素引起肾毒性的确切机制, 但大量动物实验数据已经表明, 万古霉素产生肾毒性的关键是肾小管上皮细胞发生过氧化^[8-10]。本课题组前期研究结果表明, 维生素C作为一种经典的高效低毒抗氧化剂, 可以降低重症患者使用万古霉素的肾毒性, 减轻或避免万古霉素诱导的药物性肾损伤, 提高疗效, 降低毒副作用^[11]。还原型谷胱甘肽(GSH)是调节多种细胞功能的必需化合物之一, 它通过与体内的自由基结合, 形成氧化型谷胱甘肽(GSSG), 进一步与多种化学物质及其代谢物结合, 清除体内氧自由基, 从而起到抗氧化作用。对于重症患者, 虽然GSH在护肝等治疗方面已有大量的文献报道, 但GSH是否可以显著降低万古霉素所致肾毒性, 目前国内相关文献报道较少。本研究旨在确定GSH是否可以成为万古霉素所致肾毒性的保护剂, 作为临床上寻找保护肾脏免受不良反应的证据支持, 报告如下。

1 资料与方法

1.1 病例选择: 回顾分析在上海交通大学医学院附属瑞金医院进修期间收集的2012年1月至2019年10月瑞金医院急诊重症监护病房(ICU)收治的使用万古霉素或联合应用GSH治疗的重症感染患者的临床资料。

1.1.1 纳入标准: ①年龄18~80岁; ②诊断为革兰阳性(G^+)菌感染; ③应用万古霉素治疗 ≥ 48 h或联合应用GSH。同时具备以上3个条件的患者即可入组。

1.1.2 排除标准: ①严重肾功能不全[肌酐清除率(CL_{Cr}) < 30 mL/min]; ②孕产妇及哺乳期妇女。符合以上任何一项的患者即被排除。

1.1.3 伦理学: 本研究获得瑞金医院伦理委员会审批(审批号: 2018-145-2), 并在中国临床试验注册中心注册(注册号: ChiCTR1800017633), 所有治疗与检测均获得过患者或家属的知情同意。

1.2 资料分组: 收集使用万古霉素或联合应用GSH治疗的患者的临床资料, 并分为万古霉素单用组和万古霉素联合GSH组。

1.3 观察指标: 记录纳入患者的性别、年龄、体重、基础疾病[慢性肾脏病(CKD)、糖尿病(DM)、连续性肾脏替代治疗(CRRT)]、临床诊断、急性生理学及慢性健康状况评分II(APACHE II)、快速序贯器官衰竭评分(qSOFA)、用药前后肾功能、万古霉素和GSH的日平均剂量与疗程、ICU住院时间以及临床结局等。

1.4 统计学方法: 采用SPSS 21.0软件对数据进行统计学分析。计量资料先进行正态性检验, 若符合正态分布则以均数 \pm 标准差($\bar{x} \pm s$)表示, 组间比较

采用两独立样本 *t* 检验;若不符合正态分布则以中位数(四分位数)[$M(Q_L, Q_U)$]表示,组间比较采用 Mann-Whitney *U* 检验。计数资料以频数和百分比表示,组间比较采用 χ^2 检验。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 一般临床资料(表 1~2):最终共 217 例患者纳入分析,万古霉素单用组 127 例,联合 GSH 组 90 例;两组患者的性别、体重、万古霉素疗程、CKD 病史及 ICU 病死率等差异均无统计学意义(均 $P > 0.05$)。患者入住 ICU 病因主要为肺部感染、脓毒症/感染性休克和重症急性胰腺炎(SAP)等,其中万古霉素单用组以肺部感染居多,而联合 GSH 组以 SAP 居多,两组间比较差异均有统计学意义(均 $P < 0.01$)。入 ICU 初期,万古霉素单用组患者 APACHE II 评分显著高于联合 GSH 组($P < 0.01$);随着疾病进展,联合 GSH 组患者 qSOFA 评分显著高于万古霉素单用组($P < 0.01$)。在用药剂量方面,由于联合 GSH 组患者的基础肾功能较万古霉素单用组更差(均 $P < 0.05$),因此联合 GSH 组万古霉素日平均剂量明显低于万古霉素单用组($P < 0.05$),ICU 住院时间也较万古霉素单用组明显缩短($P < 0.05$)。

2.2 万古霉素单用组患者治疗结果(表 1~2):万古霉素单用组 127 例患者万古霉素的日平均剂量为 $(25.51 \pm 9.56) \text{mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$;用药后患者肾功能指标血肌酐(SCr)和血尿素氮(BUN)均较用药前明显升高(均 $P < 0.05$),但 24 h 尿量无明显变化($P > 0.05$)。

2.3 万古霉素联合 GSH 组患者治疗结果(表 1~2):万古霉素联合 GSH 组 90 例患者万古霉素日平均剂量为 $(22.22 \pm 10.09) \text{mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$, GSH 日平均剂量为 $(26.75 \pm 5.76) \text{mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$ 。用药前,联合 GSH 组患者肾功能指标 SCr 和 BUN 即显著高于万古霉素单用组(均 $P < 0.05$);用药后,联合 GSH 组患者 SCr 较用药前显著降低($P < 0.05$),BUN 较用药前也呈下降趋势,但差异无统计学意义($P > 0.05$);24 h 尿量无明显变化($P > 0.05$)。

3 讨论

MRSA 的出现使全世界抗感染治疗面临着严峻挑战^[12]。万古霉素是临床治疗多重耐药菌感染的最后一道防线,尤其是治疗 MRSA 的一线用药^[13-15],但万古霉素的肾毒性始终阻碍着临床使用^[16]。本课题组前期对 ICU 危重症患者的研究表明,常规治疗剂量的万古霉素平均血药谷浓度是指南推荐的有效浓度(10~20 mg/L)^[17-18]。因此,对于 MRSA 感染

表 1 万古霉素单用组与联合应用还原型谷胱甘肽(GSH)组重症感染患者的一般临床资料比较

组别	例数 (例)	性别(例)		年龄 (岁, $\bar{x} \pm s$)	体重 (kg, $\bar{x} \pm s$)	日平均剂量($\text{mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}, \bar{x} \pm s$)		万古霉素疗程 [d, $M(Q_L, Q_U)$]	GSH 疗程 (d, $\bar{x} \pm s$)	ICU 住院时间 [d, $M(Q_L, Q_U)$]				
		男性	女性			万古霉素	GSH							
万古霉素单用组	127	77	50	61.53 ± 11.17	57.37 ± 20.00	25.51 ± 9.56		9.0(5.0, 15.0)		37.0(25.0, 55.0)				
万古霉素联合 GSH 组	90	54	36	67.44 ± 12.02	56.09 ± 15.11	22.22 ± 10.09	26.75 ± 5.76	9.5(5.0, 17.0)	14.20 ± 13.03	29.0(14.0, 54.2)				
$\chi^2/t/Z$ 值		0.000		2.014	9.805	2.523		2.870		0.089				
<i>P</i> 值		1.000		0.000	0.592	0.016		0.425		0.045				
组别	例数 (例)	APACHE II [分, $M(Q_L, Q_U)$]		qSOFA [分, $M(Q_L, Q_U)$]			基础疾病 [例(%)]				临床诊断 [例(%)]			ICU 病死率 [% (例)]
		CKD	DM	CRRT	肺部感染	脓毒症/感染性休克	SAP	其他						
万古霉素单用组	127	27.0(20.0, 31.0)	0(0, 0.2)	6(4.7)	13(10.2)	3(2.4)	80(63.0)	20(15.7)	2(1.6)	25(19.7)	20.5(26)			
万古霉素联合 GSH 组	90	15.0(10.5, 21.0)	1.0(0, 1.0)	9(10.0)	18(20.0)	21(23.3)	9(10.0)	26(28.9)	42(46.7)	13(14.4)	25.6(23)			
Z/χ^2 值		0.075	9.124	2.328	4.346	23.763	60.290	5.584	66.733	0.950	0.834			
<i>P</i> 值		0.000	0.000	0.127	0.037	0.000	0.000	0.018	0.000	0.330	0.363			

注: ICU 为重症监护病房, APACHE II 为急性生理学与慢性健康状况评分 II, qSOFA 为快速序贯器官衰竭评分, CKD 为慢性肾脏病, DM 为糖尿病, CRRT 为连续性肾脏替代治疗, SAP 为重症急性胰腺炎;空白代表无此项

表 2 万古霉素单用组与联合应用还原型谷胱甘肽(GSH)组重症感染患者用药前后肾功能参数变化比较

组别	例数 (例)	SCr [$\mu\text{mol/L}, M(Q_L, Q_U)$]		BUN [$\text{mmol/L}, M(Q_L, Q_U)$]		24 h 尿量($\text{mL}, \bar{x} \pm s$)	
		用药前	用药后	用药前	用药后	用药前	用药后
万古霉素单用组	127	56.0(42.0, 71.0)	68.0(50.3, 103.4) ^a	4.7(3.5, 8.1)	5.4(3.6, 9.6) ^a	2 306.0 ± 1 274.0	2 486.0 ± 1 274.0
万古霉素联合 GSH 组	90	102.0(64.7, 178.0)	81.0(61.0, 129.0) ^a	11.5(6.7, 18.4)	8.4(6.2, 17.8)	1 536.0 ± 1 000.0	1 768.0 ± 998.2
<i>Z/H</i> 值		23.981	8.932	8.342	6.911	23.451	22.671
<i>P</i> 值		0.031	0.042	0.032	0.046	0.553	0.621

注: SCr 为血肌酐, BUN 为血尿素氮;与本组用药前比较, ^a $P < 0.05$

的危重症患者需加大万古霉素给药剂量以维持有效治疗浓度。也有研究表明,增加万古霉素给药剂量时容易诱发急性肾损伤(AKI)^[19],同时与机体介导的炎症反应有一定相关性^[20]。Bosso等^[21]一项纳入288例使用万古霉素患者的前瞻性研究表明,万古霉素血药谷浓度分别为20、25、30 mg/L时,其药物性肾损伤发生率分别为32%、45%和50%,且当血药谷浓度>15 mg/L时二者呈显著正相关;药物性肾损伤的发展与万古霉素使用的日剂量(>4 g)、疗程(>6 d)及其他因素也相关^[22]。如果我们找到合适的可保护肾脏免受不良反应的保护剂,那么万古霉素的临床价值和实用性将大大提高。

虽然近年来关于万古霉素肾毒性的机制研究较多,但至今仍不明确。既往的体内外实验研究结果表明,当肾近曲小管中万古霉素浓度增加到一定程度时,其上皮细胞耗氧量显著增加,激活氧化应激反应,导致自由基产生,引起细胞损伤和促炎反应,最终造成肾小管缺血和急性肾小管间质损伤^[8-10];还有学者研究表明,自由基的产生与万古霉素所致药物性肾损伤密切相关,这可能是通过抑制超氧化物歧化酶(SOD)导致细胞固有的抗氧化剂防御能力发生改变所致^[23];动物实验表明,万古霉素与表达SOD的抗氧化化合物联合干预时可减轻大鼠近端肾小管损伤,有良好的病理组织学表现^[9, 24]。相关学者报道,使用抗氧化剂等具有潜在保护或逆转万古霉素肾毒性的治疗方法可能会对临床产生重要的影响^[7, 10, 23, 25]。GSH是一种经典高效保肝抗氧化剂。Ahmida^[25]和Bamgbola^[26]研究发现,姜黄素可通过诱导抗氧化酶及还原性物质(如SOD和GSH)的生成与活化,减轻氧化应激损伤,从而降低万古霉素的肾毒性。罗洁等^[27]也发现,姜黄素对万古霉素所致肾损伤具有改善作用,其机制可能与降低氧化应激反应有关。本研究旨在探讨GSH是否可以显著降低重症患者在联合使用万古霉素时的肾毒性,为使用肾毒性抗菌药物提供一定的理论依据。结果显示,重症患者万古霉素所致药物性肾损伤发生率高,GSH可以显著降低万古霉素的肾毒性,提示重症患者临床使用万古霉素时联用GSH可减少或避免药物性肾损伤的发生。

重症患者随着疾病的不断进展,后期大部分会有继发性肝损伤或者药物所致肝酶升高发生,GSH不仅能清除体内自由基发挥抗氧化作用,还能作为许多酶反应的辅基而发挥解毒功能。因此,GSH被

作为护肝药物的首选而被临床使用。然而,重症患者机体“自保”会导致自身过氧化物快速耗竭循环中的抗氧化物,致使机体自身的氧化与还原平衡被打破。GSH通过与超氧自由基、过氧自由基和单线态氧反应,形成GSSG和其他二硫化物,具有直接的抗氧化功能。有学者研究姜黄素对万古霉素肾毒性抗氧化作用时发现,万古霉素可显著增加血浆和肾组织中硫代巴比妥酸反应物质(TBARS),谷胱甘肽过氧化物酶(GSH-Px)活性及肾组织中谷胱甘肽S-转移酶含量均较生理盐水对照组降低,细胞内GSH水平被认为是万古霉素致药物性肾损伤程度的决定因素,同时,TBARS是反映过氧化程度的良好指标^[25];Zhou等^[28]研究万古霉素治疗金葡菌诱导大鼠骨髓炎时发现,生理盐水对照组大鼠过氧化氢酶、SOD、丙氨酸转氨酶(ALT)和GSH水平均较万古霉素组显著降低,这说明GSH参与了万古霉素的代谢。Basarslan等^[29]研究毛茛科瘤果黑种草子提取物百里醌对万古霉素致大鼠药物性肾损伤的保护作用时发现,万古霉素联合百里醌组大鼠肾组织中丙二醛(MDA)、SOD、GSH-Px活性及组织病理学改变均较万古霉素单用组明显改善,提示百里醌对万古霉素肾毒性的保护作用与GSH-Px参与了氧化应激密切相关。本研究也表明,万古霉素联合应用GSH后,患者肾功能指标SCr和BUN均较用药前降低,这说明GSH在保肝的同时对肾脏也具有一定的保护作用。

迄今为止,万古霉素肾毒性的致病机制仍然不明确。体外研究和动物实验均证实,肾小管近曲端上皮细胞在万古霉素的作用下导致耗氧量增加和细胞内线粒体功能改变,引起肾脏组织中抗氧化酶活性降低,氧化应激反应被激活,最终导致肾小管细胞凋亡,诱发肾损伤^[8, 10]。King和Smith^[8]已经证明,短期接触万古霉素后,能够改变近端肾小管细胞的能量依赖性和吸收功能,同时,万古霉素氧化作用后肾小管缺血是万古霉素肾毒性的主要致病机制。以上结果都证实万古霉素所致药物性肾损伤与机体氧化应激相关。目前临床尚无能够减轻肾损伤的药物,对于万古霉素肾毒性的致病机制也大多局限于体外实验和动物实验的数据,基于本次回顾性分析,我们推测GSH可作为万古霉素诱导药物性肾损伤的保护剂,为临床提供一定的证据支持。

综上所述,万古霉素所致药物性肾损伤的发生率较高,肾小管上皮细胞氧化应激被激活,最后导致

细胞凋亡是造成肾损伤的关键。临床上以万古霉素联合使用 GSH 可以显著降低万古霉素肾毒性,重症患者合并肝脏损害和耐药菌感染时,联合使用 GSH 可减少或者避免万古霉素所致药物性肾损伤,提高疗效,同时使临床医生不再担忧万古霉素肾毒性所致的并发症。在后续研究中,我们将纳入更多样本,同时深入相关机制研究,为临床使用万古霉素提供更为有利的证据支持,也为寻找到肾脏保护剂提供临床方向。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] 胡付品,郭燕,朱德妹,等. 2018年CHINET中国细菌耐药性监测[J]. 中国感染与化疗杂志, 2020, 20(1): 1-10. DOI: 10.16718/j.1009-7708.2020.01.001.
- [2] 肖永红,沈萍,魏泽庆,等. Mohnarín 2011年度全国细菌耐药监测[J]. 中华医院感染学杂志, 2012, 22(22): 4946-4952. Xiao YH, Shen P, Wei ZQ, et al. Mohnarín report of 2011: monitoring of bacterial resistance in China [J]. Chin J Nosocomiol, 2012, 22(22): 4946-4952.
- [3] Ye ZK, Chen YL, Chen K, et al. Therapeutic drug monitoring of vancomycin: a guideline of the division of therapeutic drug monitoring. Chinese Pharmacological Society [J]. J Antimicrob Chemother, 2016, 71(11): 3020-3025. DOI: 10.1093/jac/dkw254.
- [4] Liang X, Fan Y, Yang M, et al. A prospective multicenter clinical observational study on vancomycin efficiency and safety with therapeutic drug monitoring [J]. Clin Infect Dis, 2018, 67(suppl_2): S249-S255. DOI: 10.1093/cid/ciy680.
- [5] Hays WB, Tillman E. Vancomycin-associated acute kidney injury in critically ill adolescent and young adult patients [J/OL]. J Pharm Pract, 2019: 897190019829652. DOI: 10.1177/0897190019829652.
- [6] Velez JCQ, Obadan NO, Kaushal A, et al. Vancomycin-associated acute kidney injury with a steep rise in serum creatinine [J]. Nephron, 2018, 139(2): 131-142. DOI: 10.1159/000487149.
- [7] Nishino Y, Takemura S, Minamiyama Y, et al. Inhibition of vancomycin-induced nephrotoxicity by targeting superoxide dismutase to renal proximal tubule cells in the rat [J]. Redox Rep, 2002, 7(5): 317-319. DOI: 10.1179/135100002125000884.
- [8] King DW, Smith MA. Proliferative responses observed following vancomycin treatment in renal proximal tubule epithelial cells [J]. Toxicol In Vitro, 2004, 18(6): 797-803. DOI: 10.1016/j.tiv.2004.03.013.
- [9] Cetin H, Olgar S, Oktm F, et al. Novel evidence suggesting an anti-oxidant property for erythropoietin on vancomycin-induced nephrotoxicity in a rat model [J]. Clin Exp Pharmacol Physiol, 2007, 34(11): 1181-1185. DOI: 10.1111/j.1440-1681.2007.04695.x.
- [10] Oktm F, Arslan MK, Ozguner F, et al. *In vivo* evidences suggesting the role of oxidative stress in pathogenesis of vancomycin-induced nephrotoxicity: protection by erdosteine [J]. Toxicology, 2005, 215(3): 227-233. DOI: 10.1016/j.tox.2005.07.009.
- [11] 何娟,毛恩强,徐文筠,等. 大剂量维生素C可显著降低重症患者万古霉素的肾毒性[J]. 中华危重病急救医学, 2020, 32(4): 468-472. DOI: 10.3760/cma.j.cn121430-20200110-00083. He J, Mao EQ, Xu WY, et al. High dose vitamin C significantly reduces the nephrotoxicity of vancomycin in critically ill patients [J]. Chin Crit Care Med, 2020, 32(4): 468-472. DOI: 10.3760/cma.j.cn121430-20200110-00083.
- [12] 田英杰,于慧,王占黎. 金黄色葡萄球菌耐药性及相关耐药基因分析[J]. 中国中西医结合急救杂志, 2019, 26(2): 197-200. DOI: 10.3969/j.issn.1008-9691.2019.02.015. Tian YJ, Yu H, Wang ZL. Analysis of drug resistance and related drug resistance genes of *Staphylococcus aureus* [J]. Chin J TCM WM Crit Care, 2019, 26(2): 197-200. DOI: 10.3969/j.issn.1008-9691.2019.02.015.
- [13] 苗娜,张占英,刘纪松. 高效液相色谱-串联质谱法测定人血清中万古霉素的浓度[J]. 实用检验医师杂志, 2019, 11(4): 231-233. DOI: 10.3969/j.issn.1674-7151.2019.04.012. Miao N, Zhang ZY, Liu JS. Determination of concentration of vancomycin in human serum by high performance liquid chromatography-tandem mass spectrum [J]. Chin J Clin Pathol, 2019, 11(4): 231-233. DOI: 10.3969/j.issn.1674-7151.2019.04.012.
- [14] Elyasi S, Khalili H, Dashti-Khavidaki S, et al. Vancomycin-induced nephrotoxicity: mechanism, incidence, risk factors and special populations. A literature review [J]. Eur J Clin Pharmacol, 2012, 68(9): 1243-1255. DOI: 10.1007/s00228-012-1259-9.
- [15] 彭康,王萍,夏宁伟. 某三甲医院100例住院患者万古霉素临床应用分析[J]. 中国药师, 2016, 19(12): 2302-2306. DOI: 10.3969/j.issn.1008-049X.2016.12.031. Peng K, Wang P, Xia NW. Clinical application analysis of vancomycin used in 100 hospitalized patients in one third grade class A hospital [J]. China Pharm, 2016, 19(12): 2302-2306. DOI: 10.3969/j.issn.1008-049X.2016.12.031.
- [16] Mergenhagen KA, Borton AR. Vancomycin nephrotoxicity: a review [J]. J Pharm Pract, 2014, 27(6): 545-553. DOI: 10.1177/0897190014546114.
- [17] 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.
- [18] 徐美丽,陈尔真,毛恩强,等. 临床药师指引下万古霉素给药方案优化及血药浓度监测研究:附7年数据分析[J]. 中华危重病急救医学, 2018, 30(7): 640-645. DOI: 10.3760/cma.j.issn.2095-4352.2018.07.005. Xu GL, Chen EZ, Mao EQ, et al. Research of optimal dosing regimens and therapeutic drug monitoring for vancomycin by clinical pharmacists: analysis of 7-year data [J]. Chin Crit Care Med, 2018, 30(7): 640-645. DOI: 10.3760/cma.j.issn.2095-4352.2018.07.005.
- [19] Sinha RA, Haikal A, Hammoud KA, et al. Vancomycin and the risk of AKI: a systematic review and Meta-analysis [J]. Clin J Am Soc Nephrol, 2016, 11(12): 2132-2140. DOI: 10.2215/CJN.05920616.
- [20] He J, Mao EQ, Jing F, et al. Pre-treatment serum C-reactive protein level is an independent risk factor for development of nephrotoxicity in patients receiving high-dose vancomycin [J]. Pharmacology, 2016, 97(5-6): 294-300. DOI: 10.1159/000443895.
- [21] 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.
- [22] Mergenhagen KA, Borton AR. Vancomycin nephrotoxicity: a review [J]. J Pharm Pract, 2014, 27(6): 545-553. DOI: 10.1177/0897190014546114.
- [23] Naghibi B, Ghafghazi T, Hajhashemi V, et al. The effect of 2,3-dihydroxybenzoic acid and tempol in prevention of vancomycin-induced nephrotoxicity in rats [J]. Toxicology, 2007, 232(3): 192-199. DOI: 10.1016/j.tox.2007.01.005.
- [24] Nishino Y, Takemura S, Minamiyama Y, et al. Targeting superoxide dismutase to renal proximal tubule cells attenuates vancomycin-induced nephrotoxicity in rats [J]. Free Radic Res, 2003, 37(4): 373-379. DOI: 10.1080/1071576031000061002.
- [25] Ahmida MH. Protective role of curcumin in nephrotoxic oxidative damage induced by vancomycin in rats [J]. Exp Toxicol Pathol, 2012, 64(3): 149-153. DOI: 10.1016/j.etp.2010.07.010.
- [26] Bamgbola O. Review of vancomycin-induced renal toxicity: an update [J]. Ther Adv Endocrinol Metab, 2016, 7(3): 136-147. DOI: 10.1177/2042018816638223.
- [27] 罗洁,徐芬,丁岚. 姜黄素和万古霉素对大鼠肾小管上皮细胞乳酸脱氢酶释放百分率及丙二醛的影响[J]. 实验与检验医学, 2020, 38(1): 71-73. DOI: 10.3969/j.issn.1674-1129.2020.01.021. Luo J, Xu F, Ding L. Effects of curcumin and vancomycin on lactate dehydrogenase release rate and malondialdehyde in rat renal tubular epithelial cells [J]. Exp Lab Med, 2020, 38(1): 71-73. DOI: 10.3969/j.issn.1674-1129.2020.01.021.
- [28] Zhou P, Xia D, Xia Y, et al. Synergistic effect of vancomycin and l-homocarnosine alleviates *Staphylococcus aureus*-induced otomyelitis in rats [J]. Biomed Pharmacother, 2019, 111: 31-35. DOI: 10.1016/j.biopha.2018.11.102.
- [29] Basarslan F, Yilmaz N, Ates S, et al. Protective effects of thymoquinone on vancomycin-induced nephrotoxicity in rats [J]. Hum Exp Toxicol, 2012, 31(7): 726-733. DOI: 10.1177/0960327111433185.

(收稿日期: 2020-04-29)