

ICU患者影响万古霉素血药浓度的相关因素分析

梁宝方¹ 苏建伟² 沈利汉³ 陈惠英³ 韩伟超¹ 曾文谊¹

(1 南方医科大学附属东莞人民医院临床药学科, 东莞 523059; 2 中山大学附属东华医院临床药学科, 东莞 523110;

3 南方医科大学附属东莞人民医院重症医学科, 东莞 523059)

摘要: 目的 通过分析影响重症监护病房(ICU)患者万古霉素血药浓度的相关因素, 探讨优化ICU患者万古霉素给药方案。

方法 采用回顾性研究方法, 收集东莞市人民医院ICU2016年1月至2018年9月使用并监测万古霉素血药浓度的出院患者。统计ICU患者万古霉素血药浓度分布情况, 根据肌酐清除率(CrCl)将患者分为CrCl>90mL/min、CrCl 50~90mL/min、CrCl 10~50mL/min及CrCl<10mL/min 4组, 分析不同肌酐清除率组对万古霉素血药浓度水平和达标率的影响以及比较指南推荐剂量与实际剂量的差别, 并利用多重线性回归分析进一步探讨影响万古霉素血药浓度的相关因素。**结果** 99例ICU患者监测万古霉素血药浓度共230例次, 45例次(19.57%)达到目标浓度(15~20mg/L), 72例次(31.30%)未达标(<15mg/L), 113例次(49.13%)超标(>20mg/L)。CrCl 50~90mL/min和CrCl 10~50mL/min组平均血药浓度[(20.16±7.51)mg/L, (23.12±9.37)mg/L]、血药浓度超标比例(45.45%, 62.79%)显著高于CrCl>90mL/min组[(14.65±9.07)mg/L, 19.15%]。CrCl>90mL/min、CrCl 50~90mL/min组实际剂量显著低于推荐剂量, 而CrCl 10~50mL/min、CrCl<10mL/min组实际剂量显著高于推荐剂量。多重线性回归分析显示, 给药剂量($B=11.631$, $95\%CI=7.030\sim16.232$, $P<0.001$)、肌酐清除率($B=-0.064$, $95\%CI=-0.097\sim-0.032$, $P<0.001$)、白蛋白水平($B=-0.334$, $95\%CI=-0.634\sim-0.035$, $P=0.029$)是影响ICU患者万古霉素血药浓度的主要相关因素。**结论** ICU患者万古霉素血药浓度达标率较低, 在优化ICU患者万古霉素给药方案时应考虑给药剂量、肌酐清除率和白蛋白水平因素的影响。

关键词: ICU患者; 万古霉素; 血药浓度; 影响因素

中图分类号: R978.1 **文献标志码:** A

Analysis of related influencing factors on serum concentration of vancomycin in ICU patients

Liang Bao-fang¹, Su Jian-wei², Shen Li-han³, Chen Hui-ying³, Han Wei-chao¹ and Zeng Wen-yi¹

(1 Department of Clinical Pharmacy, Dongguan People's Hospital Affiliated Southern Medical University, Dongguan 523059;

2 Department of Clinical Pharmacy, Tungwah Hospital Affiliated Sun Yat-sen University, Dongguan 523110; 3 Department of Critical Care Medicine, Dongguan People's Hospital Affiliated Southern Medical University, Dongguan 523059)

Abstract Objective To analyze the related influencing factors on serum concentration of vancomycin in intensive care unit (ICU) patients, and explore the optimal dosage of vancomycin in these patients. **Methods** A retrospective analysis was performed in ICU inpatients who were treated with vancomycin and monitored serum concentration of vancomycin from January 2016 to September 2018 in Dongguan People's Hospital. The distribution of vancomycin serum concentration was collected. Based on the endogenous creatinine clearance rate (CrCl), these patients were divided into four groups: CrCl>90mL/min, CrCl 50~90mL/min, CrCl 10~50mL/min, and CrCl <10mL/min. The relationship between different CrCl groups and serum concentration level and the rate of reaching vancomycin target concentration were analyzed. The difference between guideline recommended dosage and

收稿日期: 2019-07-02

作者简介: 梁宝方, 女, 生于1987年, 硕士, 主管药师。E-mail: liangbaofang0769@126.com

actual dosage was compared in four different CrCl groups. Furthermore, the related influencing factors on serum concentration of vancomycin were explored by multiple linear regression analysis. **Results** 230 samples of vancomycin serum concentration in 99 ICU inpatients were enrolled, and it was found that only 45 (19.57%) samples reached the target concentration (15~20mg/L), 72 samples(31.30%)<15mg/L and 113 samples(49.13%)>20mg/L. The serum concentration level and the rate of higher target concentration of CrCl 50~90mL/min [(20.16±7.51)mg/L, 45.45%] and CrCl 10~50mL/min group [(23.12±9.37)mg/L, 62.79%] were significantly higher than CrCl>90 mL/min group [(14.65±9.07)mg/L, 19.15%]. The actual dosages of CrCl>90mL/min and CrCl 50~90mL/min group were lower than guideline recommended dosages, while CrCl 10~50mL/min and CrCl<10mL/min group showed opposite results. Multiple linear regression analysis revealed that vancomycin doses ($B=11.631$, $95\%CI=7.030\sim16.232$, $P<0.001$), CrCl ($B=-0.064$, $95\%CI=-0.097\sim-0.032$, $P<0.001$), and the level of serum albumin ($B=-0.334$, $95\%CI=-0.634\sim-0.035$, $P=0.029$) were correlated with the serum concentration of vancomycin. **Conclusion** The rate of vancomycin serum concentration reaching target concentration is low in ICU patients. Vancomycin doses, CrCl, and the level of serum albumin should be fully taken into account when optimizing dosage of vancomycin in ICU patients.

Key words ICU patients; Vancomycin; Serum concentration; Influence factor

万古霉素是治疗耐甲氧西林金黄色葡萄球菌(methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*, MRSA)的一线药物^[1]。为确保治疗有效和降低肾毒性风险,建议对万古霉素进行血药浓度监测^[2]。目前指南推荐对于复杂性感染(如心内膜炎、骨髓炎、肺炎、脑膜炎),万古霉素有效浓度为15~20mg/L,对于所有患者应维持浓度>10mg/L(包括计划疗程≤14d的非深部感染),以避免万古霉素耐药^[3]。金黄色葡萄球菌为重症监护病房(ICU)最常见的病原菌,根据细菌监测研究结果显示,所有葡萄球菌属菌株对万古霉素保持较好的敏感性^[4-5]。因此,万古霉素仍为ICU患者常用的抗感染药物,推荐ICU患者群体万古霉素的有效浓度应在15~20mg/L以避免治疗失败。然而,由于ICU患者特殊的病理生理状态,临床上使用万古霉素时血药浓度往往难以达到目标范围,容易出现血药浓度过低或过高,导致治疗失败和不良反应等问题。本研究回顾性分析本院ICU感染患者万古霉素血药浓度监测结果,探讨影响ICU患者万古霉素血药浓度的相关因素,为ICU患者优化万古霉素给药方案提供理论参考依据。

1 资料与方法

1.1 资料来源

选取2016年1月至2018年9月从我院ICU出院使用并监测万古霉素血药浓度的病例进行分析。入选标准:年龄≥18岁;静脉应用万古霉素,初次给药时监测万古霉素谷浓度。排除标准:年龄<18岁;使用万古霉素<48h未达到血药稳态浓度;无法收集到完整资料的病例。根据病程记录、实验室检查和影像学检查结果,收集患者的性别、年龄、体重、

诊断、APACHEII评分、万古霉素给药方案、血药浓度、肌酐、白蛋白、液体出入量等资料。

1.2 研究方法

1.2.1 血药浓度检测方法

静脉使用万古霉素,为确保万古霉素达到稳态血药浓度,其谷浓度应在第4剂给药前的30min进行监测,抽取静脉血3mL送检。对于重症患者,如需要在达稳态血药浓度前进行评估,则可在开始治疗后的48~72h内进行检测以及评估^[6]。检测方法:采用直接化学发光法测定万古霉素血药谷浓度。仪器:全自动化学发光免疫分析仪,型号:ADVIA Centaur XP,厂家:Siemens Healthcare Diagnostics Inc.万古霉素测定试剂盒(直接化学发光法),产品编号:05300450(118451),厂家:Siemens Healthcare Diagnostics Inc.

1.2.2 分组

根据Cockcroft-Gault公式^[7]计算肌酐清除率(CrCl): $[(140-\text{年龄})\times\text{体重}(\text{kg})]/[0.818\times\text{肌酐}(\mu\text{mol/L})]$,女性再乘以系数0.85。肌酐清除率均为最靠近抽血检测血药浓度前的肌酐值计算得出。按照《桑福德抗微生物治疗指南(新译第48版)》^[8]推荐的万古霉素剂量调整方案,将患者分为CrCl>90mL/min、CrCl 50~90mL/min、CrCl 10~50mL/min及CrCl<10mL/min 4组;根据ICU患者万古霉素血药浓度达标情况分为未达标组(<15mg/L)、达标组(15~20mg/L)和超标组(>20mg/L) 3组,分别分析CrCl对万古霉素血药浓度水平及达标情况的影响、比较指南推荐剂量与实际剂量的差别,并进一步探讨影响ICU患者万古霉素血药浓度的相关因素。

1.3 统计学方法

应用SPSS22统计软件进行数据统计处理，并利用GraphPad Prism 5作图。计量资料以平均数±标准差($\bar{x} \pm s$)表示，采用*t*检验(两组定量独立比较)或One way ANOVA(多组差异性的比较)；计数资料采用 χ^2 检验。定义因变量为万古霉素血药浓度值，自变量为性别、年龄、给药剂量、肌酐清除率、白蛋白、出入量平衡，先进行单因素分析，后使用多重线性回归(逐步回归)进行拟合，筛选出影响万古霉素血药浓度的相关因素；*P*<0.05为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 ICU患者基本情况

2016年1月1日至2018年9月30日使用万古霉素的ICU出院患者170例，其中99例患者使用万古霉素期间监测万古霉素血药浓度，共监测230例次，万古霉素血药浓度监测率为58.24%。各组不同血药浓度范围的万古霉素患者例数、性别、年龄、APACHEII评分见表1，各组均没有统计学差异。

2.2 万古霉素血药浓度分布情况

99例ICU患者230例次监测万古霉素血药浓度分布情况如表2所示，万古霉素血药浓度达标比例较低，仅有45例次(19.57%)万古霉素血药浓度在15~20mg/L；72例次(31.30%)万古霉素血药浓度<15mg/L；113例次(49.13%)万古霉素血药浓度>20mg/L。

2.3 不同CrCl组的万古霉素血药浓度比较

不同CrCl组的万古霉素平均血药浓度不同，如表3所示，各组之间的血药浓度具有统计

学差异(*P*<0.001)。与CrCl>90mL/min组相比，CrCl 50~90mL/min(*P*=0.013)和CrCl 10~50mL/min(*P*<0.001)组万古霉素平均血药浓度水平显著升高，而CrCl<10mL/min组与CrCl>90mL/min组相比则无统计学差异(*P*=0.640)。

2.4 不同CrCl组的万古霉素血药浓度达标率情况

230例次万古霉素血药浓度监测结果显示，CrCl>90mL/min组万古霉素血药浓度未达标比例高达65.96%，显著高于CrCl 50~90mL/min组的22.73%(*P*=0.0003)和CrCl 10~50mL/min的20.93%(*P*<0.0001)；CrCl 50~90mL/min和CrCl 10~50mL/min组万古霉素血药浓度超标比例分别为45.45%(*P*=0.0003)和62.79%(*P*<0.0001)，显著高于CrCl>90mL/min组的19.15%(图1)。

2.5 万古霉素推荐剂量与实际剂量的比较

由表4可知，CrCl>90mL/min(*P*<0.001)和CrCl 50~90mL/min(*P*=0.008)组ICU患者使用实际剂量明显低于指南推荐剂量，亚组分析提示，CrCl>90mL/min组未达标、达标和超标的实际剂量均低于推荐剂量，具有统计学意义。CrCl 10~50mL/min(*P*<0.001)和CrCl<10mL/min(*P*=0.008)组ICU患者使用实际剂量明显高于指南推荐剂量，亚组分析提示，CrCl 10~50mL/min组未达标、达标和超标的实际剂量均高

表3 不同CrCl组的万古霉素血药浓度比较

Tab. 3 The comparison of vancomycin serum concentration of different CrCl groups

组别	例次	平均血药浓度(mg/L)	<i>P</i> 值
CrCl>90mL/min	47	14.65±9.07	
CrCl 50~90mL/min	44	20.16±7.51	0.013
CrCl 10~50mL/min	129	23.12±9.37	<0.001
CrCl<10mL/min	10	22.66±17.11	0.640

注：与CrCl>90mL/min组比较

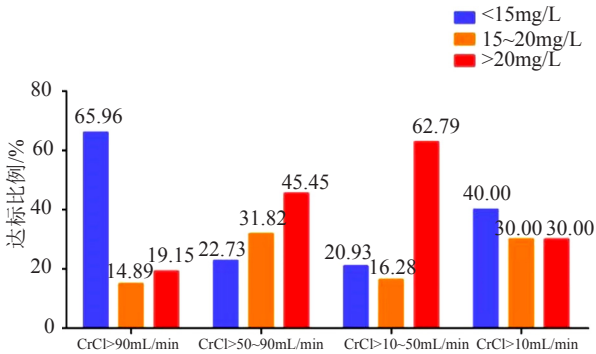


图1 不同CrCl组的万古霉素血药浓度达标情况
Fig. 1 The rate of reaching target vancomycin serum concentration in different CrCl group

表1 ICU患者基本情况

Tab. 1 Baseline characteristics of ICU patients

资料	<15mg/L	15~20mg/L	>20mg/L	<i>P</i> 值
例数	37	18	44	
男	25	11	24	0.168
年龄/y	55.11±20.04	56.83±18.89	57.52±19.89	0.858
体重/kg	60.73±10.98	59.72±10.68	61.92±14.78	0.810
APACHEII评分	21.08±5.84	21.00±6.50	23.52±8.25	0.236

表2 万古霉素血药浓度分布情况

Tab. 2 The distribution results of vancomycin serum concentration

谷浓度 /例次 (mg/L)	比例/%	均值/ (mg/L)	最低/ (mg/L)	最高/ (mg/L)
<15 72	31.30	10.55±3.11	2.10	14.97
15~20 45	19.57	17.57±1.47	15.00	19.94
>20 113	49.13	28.62±7.83	20.06	54.53
总计 230	100.00	20.80±9.93	2.10	54.53

表4 万古霉素推荐剂量与实际剂量的比较

Tab. 4 The comparison of vancomycin between guideline recommended dosage and actual dosage

组别	例次/%	万古霉素/(g/d)		F值	P值
		推荐剂量	实际剂量		
CrCl>90mL/min	47	2.01±0.39	1.52±0.38	0.353	<0.001
未达标	31(65.96)	1.96±0.26	1.52±0.44	0.765	<0.001
达标	7(14.89)	2.04±0.19	1.50±0.00	9.366	<0.001
超标	9(19.15)	2.15±0.74	1.56±0.30	2.872	0.04
CrCl 50~90mL/min	44	1.62±0.26	1.42±0.40	4.221	0.008
未达标	10(22.73)	1.66±0.31	1.25±0.42	1.490	0.023
达标	14(31.82)	1.60±0.23	1.50±0.44	1.610	0.454
超标	20(45.45)	1.61±0.26	1.45±0.36	1.263	0.123
CrCl 10~50mL/min	129	0.62±0.22	1.11±0.49	70.472	<0.001
未达标	27(20.93)	0.58±0.19	0.89±0.56	19.111	0.009
达标	21(16.28)	0.57±0.18	1.02±0.48	5.204	<0.001
超标	81(62.79)	0.64±0.24	1.20±0.44	38.112	<0.001
CrCl<10mL/min	10	0.22±0.02	0.74±0.48	30.654	0.008
未达标	4(40.00)	0.21±0.03	0.35±0.18	37.123	0.202
达标	3(30.00)	0.24±0.02	0.67±0.29	14.087	0.124
超标	3(30.00)	0.21±0.02	1.33±0.29	14.365	0.021

于推荐剂量，具有统计学意义。

2.6 万古霉素血药浓度单因素回归分析结果

临床上影响万古霉素血药浓度的可能因素包括年龄、性别、给药剂量、肌酐清除率、白蛋白、出入量平衡等，对以上可能影响因素进行单因素回归分析，结果见表5。

2.7 万古霉素血药浓度多重线性回归分析结果

根据单因素分析结果，进一步对影响万古霉素血药浓度的相关因素进行多重线性回归分析，结果显示患者的给药剂量($P<0.001$)、肌酐清除率($P<0.001$)、白蛋白水平($P=0.029$)对万古霉素血药浓度的影响具有统计学意义，而性别、年龄、出入量平衡无统计学意义，结果见表6。

3 讨论

由于万古霉素能有效治疗MRSA、凝固酶阴性葡萄球菌(MRCNS)以及肠球菌等耐药菌，且其杀菌活性强大，被广泛应用于临床，尤其是ICU中^[9]。有研究发现，万古霉素对MRSA最小抑菌浓度(MIC)的升高与治疗失败密切相关^[10-11]。通过时间-浓度曲线下面积(AUC)与MIC之比可以较好地预测临床和微生物学效力^[12]。对于万古霉素MIC≤1mg/L的分离株，万古霉素浓度为15~20mg/L时，可达到万古霉素AUC/MIC≥400的药效学目标^[13-14]；而对于万古霉素≥2mg/L的分离株，肾功能正常的患者，常规给药方法无法有效地达到AUC/MIC≥400，在这种情况下，需要考虑替代治疗药物^[13]。万古霉素在临床应用率较高，但其临床疗效却各异，这可能与万古霉素血药浓度水平有关。因此，可提高万古霉素血药浓度来改善治疗的有效性，然而肾毒性与稳态万古霉素血药浓度正常值超过15mg/L有关^[15]，这提示临床应通过加强万古霉素血药浓度的监测，根据其血药浓度调整或优化给药方案，以提高疗效和降低毒性。

近年来，有许多研究聚集于如何优化ICU患者万

表5 万古霉素血药浓度单因素回归分析结果

Tab. 5 Results for single factor regression analysis of vancomycin serum concentration

影响因素	B	95%CI	P值
年龄	0.043	-0.084~0.170	0.506
性别	-2.140	-6.458~2.178	0.328
给药剂量	12.342	7.547~17.137	<0.001
肌酐清除率	-0.066	-0.102~-0.029	0.001
白蛋白	-0.322	-0.646~-0.001	0.051
出入量平衡	0	-0.002~0.001	0.431

表6 万古霉素血药浓度多重线性回归分析结果

Tab. 6 Results for multiple linear regression analysis of vancomycin serum concentration

影响因素	B	95%CI	P值
给药剂量	11.631	7.030~16.232	<0.001
肌酐清除率	-0.064	-0.097~-0.032	<0.001
白蛋白	-0.334	-0.634~-0.035	0.029

古霉素的治疗方案^[16-17]。目前指南推荐对于复杂性和重症感染,万古霉素谷浓度目标为15~20mg/L,以避免细菌耐药或治疗失败^[3],因此本研究ICU患者万古霉素设定的达标浓度为15~20mg/L。从本研究的监测结果可知,ICU患者万古霉素血药浓度达标率偏低,仅为19.57%,而未达标和超标比例分别高达31.30%和49.13%。这与Blot等^[18]的报道一致,尽管有相关指南指导临床使用合适的万古霉素治疗方案,但在ICU患者群体中,仍无法获得推荐的万古霉素15~20mg/L目标浓度。

万古霉素90%以上以原型经肾脏清除,微量经胆汁清除,故肾功能与万古霉素的清除直接相关。CrCl可反映肾小球滤过功能,万古霉素肾小球滤出和肌酐具有相同机制,可根据CrCl计算给药剂量^[8]。我们的研究结果发现,肾功能正常的ICU患者,低于目标浓度的比例更高,进一步分析发现其实际剂量显著低于推荐剂量,这与林宗钦等的报道一致^[19],提示临床可根据CrCl或血药浓度适当增加用药剂量,另外这也可能与ICU患者可发生肾清除率增加伴随药物的肾脏清除也增加有关。有报道肌酐正常的ICU患者中大约有30%~65%的患者发生肾功能亢进[校正肌酐清除率 $>130\text{mL}/(\text{min}\cdot 1.73\text{m}^2)$]^[20],尤其年轻、肥胖和烧伤等患者显示出较高的万古霉素清除率^[21]。但由于本研究肾功能正常患者样本量偏小,未能对肾功能正常患者中的肾功能亢进患者进一步分级,故未能深入了解肾功能亢进对万古霉素血药浓度未达标的影响。而肾功能减退者,万古霉素半衰期延长,对于肾衰竭患者,更有平均半衰期延长至7.5d^[22],因此肾功能减退患者在使用万古霉素前需评估肾功能,以调整给药方案。同样我们的研究发现,肾功能减退的ICU患者,高于目标浓度的比例明显增加,进一步分析发现其实际剂量显著高于推荐剂量。值得注意的是在肾功能减退的患者中,对于CrCl 50~90mL/min组和CrCl 10~50mL/min组,浓度超标比例较高这一现象,有可能是患者本身病理生理状态对于万古霉素排泄降低有关,也有可能是万古霉素使用产生的肾毒性导致的药物清除率进一步降低所致。提示临床应根据CrCl减少用药剂量,并加强监测,避免耳肾毒性。

ICU患者由于病情严重、低蛋白血症、器官功能障碍及器官支持手段等均可影响重症感染患者抗菌药物的PK/PD指数,如何优化个体化用药方案是临床

治疗的关键^[23]。临床可通过密切监测血药浓度以指导剂量调整,但药代动力学相关研究表明,ICU患者中万古霉素的药代动力学和PK/PD靶目标存在显著的变异^[18],其血药浓度的波动仍较大。从单因素回归分析的结果可知,ICU患者中,年龄、性别、出入量平衡并不是影响万古霉素血药浓度的相关因素。多重线性回归分析结果提示,给药剂量、肌酐清除率、白蛋白水平为影响ICU患者万古霉素血药浓度的主要因素,且给药剂量和肌酐清除率的影响较白蛋白水平大。ICU患者低蛋白血症发生率高,第三间隙组织水肿明显,导致药物表观分布体积显著增加^[24]。此外,低蛋白血症患者使用高蛋白结合率的药物时,游离状态的药物浓度增加,药物清除增快^[23]。但考虑万古霉素蛋白结合率为30%~60%,为中度蛋白结合率的药物^[24],这可能是白蛋白水平对万古霉素血药浓度的影响相对较小的原因。临床上对ICU患者优化万古霉素给药方案时,应充分考虑给药剂量、肌酐清除率、白蛋白水平因素的影响,以血药浓度以指导调整万古霉素剂量,以实现个体化给药。

4 结论

总的来说,ICU患者万古霉素血药浓度达标率较低,万古霉素血药浓度水平可能是多因素作用的结果。鉴于ICU患者特殊的病理生理情况,临床有必要密切监测万古霉素血药浓度以指导用药方案的调整。给药剂量、肌酐清除率、白蛋白水平对ICU患者万古霉素血药浓度影响显著,在优化万古霉素给药方案时应充分考虑以上影响因素。

参考文献

- [1] Cataldo M A, Tacconelli E, Grilli E, *et al.* Continuous versus intermittent infusion of vancomycin for the treatment of Gram-positive infections: systematic review and meta-analysis[J]. *J Antimicrob Chemother*, 2012, 67(1): 17-24.
- [2] Ye Z K, Tang H L, Zhai S D. Benefits of therapeutic drug monitoring of vancomycin: A systematic review and meta-analysis[J]. *PLoS One*, 2013, 8(10): e77169.
- [3] Rybak M J, Lomaestro B M, Rotschafer J C, *et al.* Therapeutic monitoring of vancomycin in adults summary of consensus recommendations from the American Society of Health-System Pharmacists, the Infectious Diseases Society of America, and the Society of Infectious Diseases Pharmacists[J]. *Pharmacotherapy*, 2009, 29(11): 1275-1279.
- [4] 王敏, 孙婧, 石薇, 等. 重症监护病房连续6年革兰阳性菌感染的调查分析[J]. *中国危重病急救医学*, 2010, 22(8): 451-454.

- [5] Johnson A P, Henwood C, Mushtaq S, *et al.* Susceptibility of Gram-e bacteria from ICU patients in UK hospitals to antimicrobial agents.[J]. *J Hosp Infect*, 2003, 54(3): 179-187.
- [6] 万古霉素个体化给药临床药师指引起草专家组. 万古霉素个体化给药临床药师指引[J]. 今日药学, 2015, 25(2): 78-82.
- [7] Bouchard J, Macedo E, Soroko S, *et al.* Comparison of methods for estimating glomerular filtration rate in critically ill patients with acute kidney injury[J]. *Nephrol Dial Transplant*, 2010, 25(1): 102-107.
- [8] Gilbert D N, Chambers H F, Eliopoulos G M, *et al.* The Sanford Guide to Antimicrobial Therapy(新译第48版)[M]. 北京: 中国协和医科大学出版社, 2019: 230.
- [9] 董芊汝, 赵夕岚, 翟所迪. 重症监护病房患者万古霉素治疗药物监测的系统评价[J]. 中国临床药理学杂志, 2015, 12(13): 1358-1360.
- [10] Soriano A, Marco F, Mart Inez J A, *et al.* Influence of Vancomycin minimum inhibitory concentration on the treatment of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* bacteremia[J]. *Clin Infect Dis*, 2008, 46(2): 193-200.
- [11] Holland T L, Fowler V G Jr. Vancomycin minimum inhibitory concentration and outcome in patients with *Staphylococcus aureus* bacteremia: pearl or pellet?[J]. *J Infect Dis*, 2011, 204(3): 329-331.
- [12] Song K H, Kim H B, Kim H S, *et al.* Impact of area under the concentration-time curve to minimum inhibitory concentration ratio on vancomycin treatment outcomes in methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* bacteraemia [J]. *Int J Antimicrob Agents*, 2015, 46(6): 689-695.
- [13] Mohr J F, Murray B E. Point: Vancomycin is not obsolete for the treatment of infection caused by methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*[J]. *Clin Infect Dis*, 2007, 44(12): 1536-1542.
- [14] Holmes N E, Turnidge J D, Munckhof W J, *et al.* Vancomycin AUC/MIC ratio and 30-day mortality in patients with *Staphylococcus aureus* bacteremia[J]. *Antimicrob Agents Chemother*, 2013, 57(4): 1654-1663.
- [15] Lodise T P, Patel N, Lomaestro B M, *et al.* Relationship between initial vancomycin concentration-time profile and nephrotoxicity among hospitalized patients[J]. *Clin Infect Dis*, 2009, 49(4): 507-514.
- [16] 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 Ter Intensiva*, 2014, 26(1): 13-20.
- [17] Wilson F P, Berns J S. Vancomycin levels are frequently subtherapeutic during continuous venovenous hemodialysis (CVVHD) [J]. *Clin Nephrol*, 2012, 77(4): 329-331.
- [18] Blot S, Koulenti D, Akova M, *et al.* Does contemporary vancomycin dosing achieve therapeutic targets in a heterogeneous clinical cohort of critically ill patients? Data from the multinational DALI study[J]. *Crit Care*, 2014, 18(3): R99.
- [19] 林宗钦, 江智毅, 陈娟, 等. 重症患者万古霉素血清谷浓度的临床研究[J]. 中华危重病急救医学, 2014, 26(7): 473-477.
- [20] Hobbs A L, Shea K M, Roberts K M, *et al.* Implications of augmented renal clearance on drug dosing in critically ill patients: A focus on antibiotics[J]. *Pharmacotherapy*, 2015, 35(11): 1063-1075.
- [21] Álvarez R, López Cortés L E, Molina J. Vancomycin: Optimizing its clinical use[J]. *Antimicrob Agents Chemother*, 2016, 60(5): 1-37.
- [22] 陈冰, 杨婉花. 群体药代动力学在万古霉素治疗药物监测的应用[J]. 中国临床药理学杂志, 2011, 27(9): 713-717.
- [23] Parker S L, Sime F B, Roberts J A. Optimizing dosing of antibiotics in critically ill patients[J]. *Curr Opin Infect Dis*, 2015, 28(6): 497-504.
- [24] 中国医药教育协会感染疾病专业委员会. 抗菌药物药代动力学/药效学理论临床应用专家共识[J]. 中华结核和呼吸杂志, 2018, 41(6): 409-446.