

万古霉素静脉滴注联用鞘内注射治疗颅内感染的 Meta 分析

熊 丽¹, 张 莹^{2*}, 严 颖³, 刘 斌³

1. 湖北省鄂州市中心医院 检验科, 湖北 鄂州 436000

2. 湖北省鄂州市中心医院 重症医学科, 湖北 鄂州 436000

3. 湖北省鄂州市中心医院 神经外科, 湖北 鄂州 436000

摘要: 目的 评价万古霉素静脉滴注联用鞘内注射治疗颅内感染的有效性和安全性。方法 检索 2000 年 1 月—2017 年 5 月 PubMed、中国知网 (CNKI)、万方数据库、维普全文数据库 (VIP) 中的数据, 收集万古霉素静脉滴注联用鞘内注射治疗颅内感染的临床随机对照研究 (RCT), 采用 RevMan 5.2 软件进行 Meta 分析。结果 共纳入 9 项 RCTs, 469 例患者。Meta 分析结果显示: 相对于万古霉素静脉滴注, 联用鞘内注射能显著提高临床治愈率[RR=0.70, 95%CI (0.61, 0.81), $P < 0.001$] 和耐甲氧西林金黄色葡萄球菌清除率[RR=0.90, 95%CI (0.81, 1.00), $P=0.04$], 缩短治愈时间[SMD=3.26, 95%CI (2.84, 3.68), $P < 0.001$]; 两组不良反应发生率无统计学差异[RR=0.73, 95%CI (0.35, 1.49), $P=0.38$], 但中枢神经根刺激症发生率较大[RR=0.05, 95%CI (0.00, 0.92), $P=0.04$]。结论 万古霉素静脉滴注联用鞘内注射治疗颅内感染疗效确切, 安全性好。

关键词: 万古霉素; 颅内感染; 静脉滴注; 鞘内注射; Meta-分析

中图分类号: 978.1 文献标志码: A 文章编号: 1674-6376 (2018) 01- 0140 - 07

DOI: 10.7501/j.issn.1674-6376.2018.01.027

Meta-analysis of vancomycin injection combined with intrathecal injection in treatment of intracranial infection

XIONG Li¹, ZHANG Ying², YAN Ying³, LIU Bin³

1. Department of Laboratory Medicine, Ezhou City Central Hospital of Hubei Province, Ezhou 436000, China

2. Department of Intensive Medicine, Ezhou City Central Hospital of Hubei Province, Ezhou 436000, China

3. Department of Brain Surgery, Ezhou City Central Hospital of Hubei Province, Ezhou 436000, China

Abstract: Objective To evaluate the efficacy and safety of vancomycin intravenous infusion combined with intrathecal injection in treatment of intracranial infection. **Methods** Databases including PubMed, CNKI, VIP, and WanFang Data were searched to collect randomized controlled trials (RCTs) about vancomycin intravenous infusion combined with intrathecal injection in treatment of intracranial infection from January 2000 to May 2017. Meta-analysis was conducted by RevMan 5.2 software. **Results** Nine RCTs were collected, including 469 patients. The meta-analysis showed that, compared with intravenous infusion of vancomycin, intravenous infusion combined with intrathecal injection could significantly improve the clinical cure rate [RR = 0.70, 95%CI(0.61, 0.81), $P < 0.001$] and clearance rate of MRSA [RR = 0.90, 95%CI(0.81, 1.00), $P = 0.04$], shorten the cure time [SMD = 3.26, 95%CI(2.84, 3.68), $P < 0.001$]. Also, there was no statistical difference in the incidence of adverse drug reactions [RR=0.73, 95%CI(0.35, 1.49), $P = 0.38$], but the incidence of central nerve root irritation was higher [RR=0.05, 95%CI(0.00, 0.92), $P=0.04$]. **Conclusion** Vancomycin intravenous injection combined with intrathecal injection is effective and safe in the treatment of intracranial infection.

Key words: vancomycin; intravenous infusion; intrathecal injection; intracranial infection; Meta-analysis

颅内感染是重症颅脑损伤患者术后常见的并发症之一, 是影响预后和引起患者死亡的主要原因。金黄色葡萄球菌, 特别是耐甲氧西林金黄色葡萄

球菌 (MRSA) 引起颅内感染的主要致病菌之一, 万古霉素是治疗 MRSA 感染的首选药品, 但由于血脑屏障的存在, 使静脉滴注常规剂量的万古霉素在

收稿日期: 2017-06-12

第一作者: 熊 丽, 主管护师, 研究方向为重症患者护理。Tel: 13971990836 E-mail: xiongmmli@163.com

*通信作者: 张 莹, 硕士, 主治医师, 研究方向为重症感染疾病诊治。Tel: 13995809128 E-mail: 1360132533@qq.com

脑脊液中无法达到最小抑菌浓度(MIC),增加给药剂量虽然在一定程度上可提高脑脊液的药物浓度,但是万古霉素长期大剂量给药易引起肾损害等不良反应^[1-2]。

循证医学研究显示,万古霉素鞘内注射治疗颅内感染的临床疗效优于静脉滴注,且安全性较好^[3]。但是鞘内注射的给药方式尚未被相关指南所推荐,且长时间鞘内注射易引起中枢神经根刺激症状等不良反应。本文采用 Meta 分析法,对国内外公开发表的万古霉素静脉滴注联用鞘内注射治疗颅内感染的临床随机对照研究(RCT)进行 Meta-分析,为临床应用该药治疗颅内感染提供循证医学依据。

1 资料与方法

1.1 文献纳入及排除标准

1.1.1 研究类型 国内外医学学术期刊公开发表的 RCT、回顾性对照研究,是否采用盲法不限,语种限定为中文或英文。

1.1.2 研究对象 颅脑损伤术后经脑脊液细菌培养或生化检查确诊为颅内感染的患者。

1.1.3 干预措施 对照组给予万古霉素联用第 3、4 代头孢菌素或碳青霉烯类(美罗培南),试验组在对照组的基础上加用万古霉素鞘内注射。

1.1.4 评价指标 临床治愈率(临床症状、体征消失,脑脊液生化检查及细菌学检查均无异常),治愈时间,并发症或不良反应发生率。

1.1.5 排除标准 两组常规治疗措施不一致,综述及基础研究者,重复发表的文献,不能获取全文和数据统计不完整,无法提取有效数据的文献。

1.2 文献检索策略

采用主题词与自由词相结合的方法,计算机检索 PubMed、中国学术期刊全文数据库(CNKI)、万方数据库、维普全文数据库(VIP)等数据库,并手动检索相关杂志、会议论文及学术报告,并在参考文献中追踪相关文献,检索时限 2000 年 1 月—2017 年 5 月。中文检索词:万古霉素、颅内感染、鞘内注射、脑室输注、随机对照研究;英文检索词:vancomycin、Intracranial infection、Intrathecal injection、Intraventricular infusion、randomized controlled study。

1.3 文献质量评价标准

采用改良的 Jadad 文献质量评价表^[4],按照研究是否随机(2 分)、研究是否双盲(2 分)、对退出和失访有无处理(1 分)。评分方法:随机(仅描

述随机为 1 分,描述具体随机方法且恰当者为 2 分);盲法(仅描述盲法为 1 分,采用了完全一致的安慰剂片或类似方法为 2 分);退出或失访病例(若描述退出或失访及其原因为 1 分),总分为 5 分,3 分以上为高质量研究。

1.4 有效数据提取

由 2 名研究者交叉、独立提取有效数据,如遇分歧时,由第 3 位研究人员或咨询相关专业人士。提取有效数据包括:纳入研究的第一作者、发表时间及受试者性别、年龄,对照组抗感染治疗方案,万古霉素用法用量,治疗时间和随访时间等信息,结局指标相关数据。

1.5 统计学方法

应用 Rev Man 5.2 软件进行统计分析。计数资料采用比值比(RR)进行统计,计量资料采用标准均数差(SMD)进行统计,以 95%可信区间(95%CI)表示。采用 χ^2 检验分析各研究间的异质性,同时采用 I^2 对异质性进行定量分析,如 $I^2 < 50\%$,表明各亚组间具有同质性,各亚组间可以合并分析,采用固定效应模型进行统计学评价;如 $I^2 \geq 50\%$,表明各亚组间具有异质性,采用随机效应模型分析统计学分析。检验水准为 $P < 0.05$ 。采用漏斗图检验其发表偏倚性。

2 结果

2.1 文献检索结果及文献基本信息

最初检索到相关文献 49 篇(中文文献 41 篇、英文文献 8 篇),按照文献纳入及排除标准,通过阅读文章题目及摘要排除个案报道、综述、非临床研究及重复发表的文献 23 篇,排除无法获取完整全文的 2 篇,阅读全文排除无法提取有效数据的 5 篇,最终纳入 9 篇文献(均为中文),469 例患者。其中试验组 257 例,对照组 212 例。4 篇文献^[3, 6, 8-9]采用随机数字表法,所有文献均未采用盲法,6 篇文献^[2-6, 9]有退出病例,纳入文献基本特征及质量评价见表 1。

2.2 治愈率的 Meta 分析

纳入 9 篇文献^[5-13],各研究间经统计学检验无异质性($P=0.96$, $I^2=0$),采用固定效应模型进行 Meta 分析。见图 1。结果显示试验组临床治愈率显著大于对照组,两组比较差异有统计学意义[RR=0.70, 95%CI (0.61, 0.81), $P < 0.001$]。

2.3 不良反应发生率的 Meta 分析

纳入 7 篇论文^[5-8, 10, 12-13],各研究间经统计学检

表 1 纳入文献基本特征及质量评价

Table 1 Basic characteristics and quality evaluation of literature

纳入研究	组别	n/例	年龄/岁	干预措施	疗程	评价指标	Jadad 评分
包 贇 ^[5]	对照	25	未提及	0.5 g 万古霉素静滴+3/4 代头孢菌素/美罗培南	症状、体征消失, 脑脊液及细菌学检查	临床治愈率, 不良反应率,	1
2016	试验	35	未提及	对照组基础上+20 mg 万古霉素鞘内注射	均无异常	治愈时间	
梁朝锋 ^[6]	对照	12	未提及	0.5 g 万古霉素静滴	症状、体征消失, 脑脊液及细菌学检查	临床治愈率, 不良反应, 治愈时间, 细菌清除率	3
2007	试验	30	未提及	对照组基础上+0.3mg/(kg·d)万古霉素鞘内注射	均无异常		
梁永平 ^[7]	对照	21	43.6±8.2	1 g 去甲万古霉素静滴+3 代头孢菌素	3 d	临床治愈率, 不良反应率	1
2011	试验	21	40.7±7.4	对照组基础上+10 mg 去甲万古霉素鞘内注射			
童仲驰 ^[8]	对照	15	未提及	0.5 g 万古霉素静滴	3 d	临床治愈率, 不良反应, 治愈时间, 细菌清除率	1
2010	试验	21	未提及	对照组基础上+0.3mg/(kg·d)万古霉素鞘内注射			
邹积典 ^[9]	对照	24	34.5±13.7	0.5 g 万古霉素静滴	症状、体征消失, 脑脊液及细菌学检查	临床治愈率, 不良反应, 治愈时间, 细菌清除率	3
2013	试验	24	37.6±14.3	对照组基础上+0.3 mg/(kg·d)万古霉素鞘内注射	均无异常		
郭艳春 ^[10]	对照	23	42.3±8.5	0.5 g 万古霉素静滴+3/4 代头孢菌素/美罗培南	症状、体征消失, 脑脊液及细菌学检查	临床治愈率	1
2014	试验	29	46.5±9.3	对照组基础上+10 mg 万古霉素鞘内注射	均无异常		
钟德全 ^[11]	对照	15	未提及	1 g 万古霉素静滴+3/4 代头孢菌素/美罗培南	14 d	临床治愈率, 不良反应率	2
2013	试验	19	未提及	对照组基础上+20 mg 万古霉素鞘内注射			
陈献东 ^[12]	对照	15	48.2±9.7	1 g 万古霉素静滴+3/4 代头孢菌素/美罗培南	3 d	临床治愈率	3
2016	试验	18	46.7±10.8	对照组基础上+20 mg 万古霉素鞘内注射			
韩书清 ^[13]	对照	60	未提及	1g 万古霉素静滴	症状、体征消失, 脑脊液及细菌学检查	临床治愈率, 不良反应率	
2016	试验	60	未提及	对照组基础上+0.3 mg/(kg·d)万古霉素鞘内注射	均无异常		

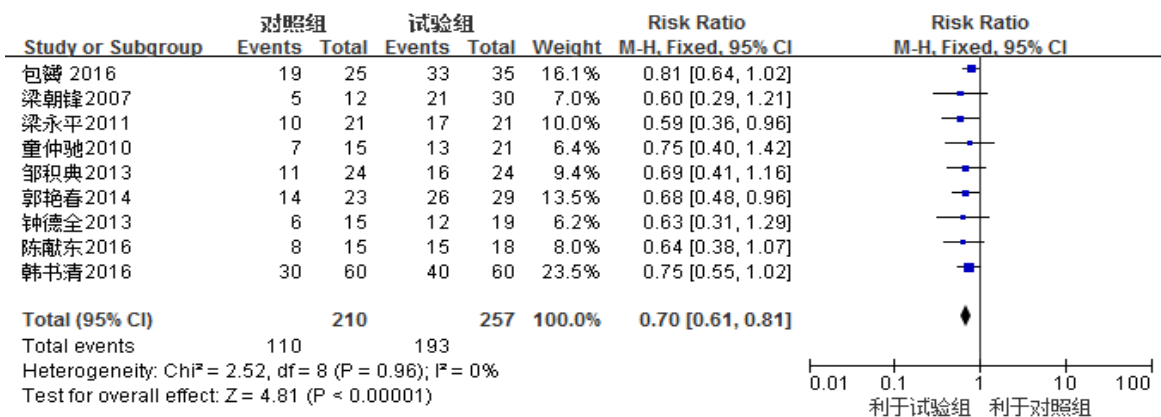


图 1 两组临床治愈率 Meta-分析的森林图

Fig. 1 Forest plot of Meta-analysis of clinical cure rate between two groups

验无异质性 ($P=0.81$, $I^2=0$), 采用固定效应模型进行 Meta 分析。见图 2。

结果显示试验组并发症或不良反应发生率与对照组比较差异无统计学意义 [$RR=0.73$, $95\%CI$ (0.35, 1.49), $P=0.38$]。

2.4 治愈时间的 Meta 分析

纳入 5 篇文献^[5-6, 8-9, 11], 各研究间经统计学检验无异质性 ($P=0.27$, $I^2=23$), 采用固定效应模型进行 Meta 分析, 见图 3。

结果显示试验组临床治愈率显著大于对照组, 两组比较差异性有统计学意义 [$SMD=3.26$, $95\%CI$ (2.84, 3.68), $P<0.001$]。

2.5 细菌清除率的 Meta 分析

纳入 3 篇文献^[6, 8-9], 各研究间经统计学检验无异质性 ($P=0.89$, $I^2=0$), 采用固定效应模型进行 Meta 分析, 见图 4。

结果显示, 试验组耐甲氧西林金黄色葡萄球菌 (MRSA) 的细菌清除率显著大于对照组, 两组比较

差异有统计学意义 [$RR=0.90$, $95\%CI$ (0.81, 1.00), $P=0.04$]。

2.6 发表偏倚分析

以临床治愈率为指标绘制倒漏斗图, 见图 5。本研究纳入的 9 篇文献在中心线两侧基本呈对称状, 且分布在倒漏斗图的中上部, 说明无发表偏倚。

3 讨论

3.1 鞘内注射联用静脉滴注治疗颅内感染的临床疗效

颅内感染是神经外科开颅术后常见的并发症, 一旦发生会加剧脑细胞损害, 使神经功能变差, 甚至导致患者死亡, 由于血脑屏障的存在使进入脑脊液的血药浓度较低, Ricard 等^[14]研究表明, MRSA 脑膜炎患者在静脉滴注万古霉素 2 d 后 (初始剂量 15 mg/kg 后持续滴注 60 mg/(kg·d)), 血药浓度达到 25.2 mg/L, 脑脊液药物浓度为 7.9 mg/L。从而使治疗时间延长, 死亡率增加, 最终加重患者及家属的精神压力和经济负担。本文研究结果显示, 与万古

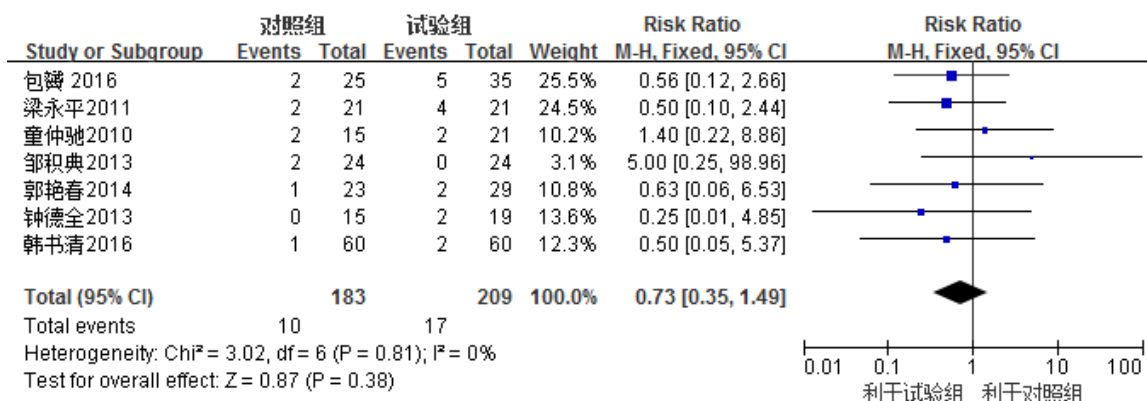


图 2 两组不良反应发生率 Meta-分析的森林图

Fig. 2 Forest plot of Meta-analysis of rate of ADR between two groups

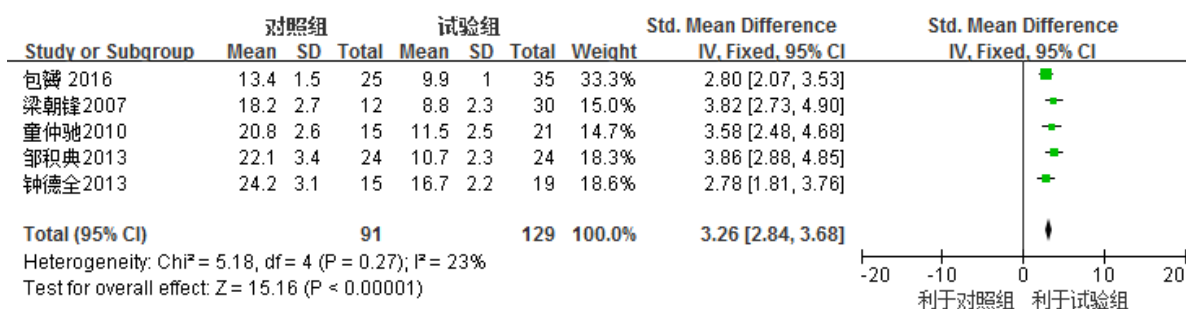


图 3 两组治愈时间 Meta-分析的森林图

Fig. 3 Forest plot of Meta-analysis of cure time between two groups

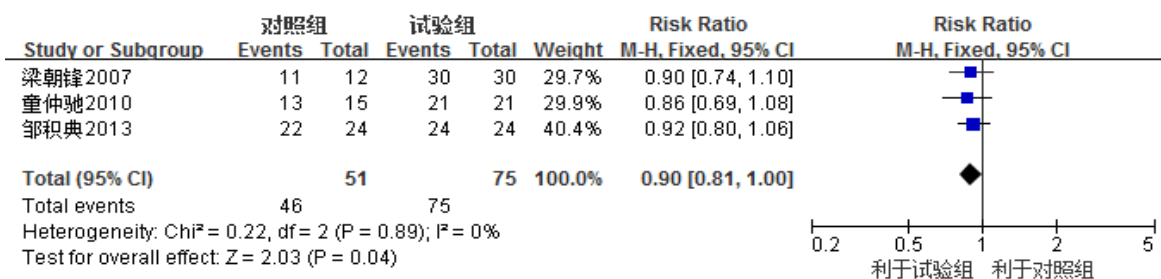


图4 两组细菌清除率 Meta-分析的森林图

Fig. 4 Forest plot of Meta-analysis of bacterial clearance rate between two groups

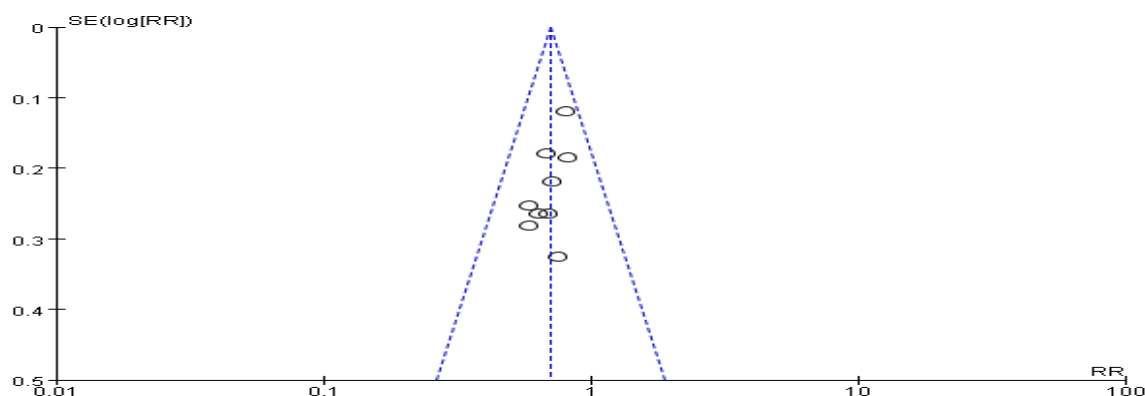


图5 临床治愈率的倒漏斗图分析

Fig. 5 Inverted funnel plot of clinical cure rate

霉素静脉滴注相比, 静脉滴注联用鞘内注射能提高颅内感染患者的临床治愈率和 MRSA 细菌清除率, 降低治愈时间等, 与对照组比较差异均有统计学意义 ($P < 0.001$)。这是由于鞘内注射联用静脉滴注给药能显著提高万古霉素在脑脊液中的药物浓度, 缩短病原菌接触低浓度万古霉素的时间。

万古霉素血药浓度的个体差异较大, 盛长城等^[15]采用反相-高效液相色谱法测定万古霉素血药浓度, 监测 202 次得到平均血药谷浓度 (14.36 ± 8.12) mg/L, 而浓度小于 10 mg/L 的有 68 例次 (33.66%), 大于 20 mg/L 的有 34 例次 (16.83%)。李志勇等^[16]研究发现, 颅内感染患者给予万古霉素静脉滴注 (0.5 g, 1 次/6 h) 的万古霉素在脑脊液中的峰浓度为 (4.21 ± 2.28) mg/L, 谷浓度为 (1.27 ± 0.76) mg/L, 而采用静脉滴注 (0.5 g, 1 次/6 h) 联用鞘内注射 (20 mg, 1 次/d) 时, 峰浓度为 (135.99 ± 106.84) mg/L, 谷浓度为 (28.01 ± 14.12) mg/L。

Bayston 等^[17]报道了 4 例颅内感染患者给予万古霉素鞘内注射 (20 mg/d), 同时与全身性抗生素联合用药治疗的总治愈率为 66%, 同时在脑脊液中观察到较高药物谷浓度, 且无不良反应。Tunkel 等^[18]指出, 由于万古霉素可透过正常脑脊髓膜进入脑脊液的有效浓度有限, 所以当患者对静脉滴注给药无临床反应时可考虑鞘注给药或脑室内给药。第 8 版《临床药物治疗学: 感染性疾病》指出, 如果 24~48 h 内对单独应用万古霉素静脉滴注治疗无反应的患者, 推荐联合使用鞘内注射万古霉素 (5~20 mg/d)^[19]。Luer 等^[20]报道的脑室内给药剂量的范围较广, 从 1、2 mg/d~20 mg/d, 通常给药剂量为 10~20 mg/d。

3.2 鞘内注射联用静脉滴注治疗颅内感染的安全性

安全性方面, 与万古霉素静脉滴注相比, 静脉滴注联用鞘内注射并没有增加不良反应发生率, 差异无统计学意义 ($P=0.38$)。肾毒性是万古霉素最常

见的不良反应之一,有文献报道用药疗程的长短对万古霉素相关的肾毒性有显著影响,当治疗时间分别为 ≤ 7 d、 $8\sim 14$ d和 > 14 d时,肾毒性发生率分别为6%、21%和30%^[21]。第8版《临床药物治疗学:感染性疾病》推荐的万古霉素静脉滴注治疗颅内感染的常规用药疗程为14~21 d^[19]。

本研究结果显示,静脉滴注联合鞘内注射能显著缩短临床治愈时间,使万古霉素用药疗程明显减小,从而降低肾毒性的风险。本研究纳入的文献中,静脉滴注联合鞘内注射均未出现肾毒性不良反应,而静脉滴注给药发生肾毒性反应大于静脉滴注联合鞘内注射。中枢神经根刺激症是万古霉素鞘内注射的主要不良反应。本文纳入7篇文献^[5-8, 10, 12-13]予以报道,万古霉素静脉滴注联合鞘内注射与单独静脉滴注的中枢神经根刺激症发生率差异有统计学意义($P=0.04$),提示鞘内注射时应更多予以关注。文献均报道给予对症治疗,并减慢给药速度后症状明显缓解,所有文献均未出现癫痫、死亡等病例。

3.3 本研究的局限性及以后的研究方向

本研究也存在一定局限性,纳入8篇文献质量一般,可能存在偏倚风险。在漏斗图中,如果各研究围绕中心线排列对称,表明所纳入文献不存在发表偏倚^[22]。由本文绘制的倒漏斗图显示,9篇文献在中心线两侧不完全对称分布,表明存在一定发表偏倚,可能是因为所有文献均未采用盲法所致。本文检索PubMed数据库,尚未检索到万古霉素静脉滴注联合鞘内注射治疗颅内感染的RCT。张媛媛等^[23]认为可能因为鞘内注射不是万古霉素说明书推荐的给药方式,美国食品药品监督管理局(FDA)尚未批准任何专供鞘内注射给药的抗菌药物,但是万古霉素鞘内注射成功治疗颅内感染的个案报道已见诸于医学期刊,说明万古霉素鞘内注射的给药途径也逐渐被临床认可和接受。因此,本研究准确结论尚需进一步开展更大样本、高质量的研究予以证实。

3.4 结语

万古霉素在外科临床上应用比较多,如梁晓丽等分析了2010—2015年其在北京医院外科病房的使用情况^[24],但是在神经外科的应用刚刚起步。颅内感染现已成为神经外科医生面临的棘手医学难题,急迫需要新的疗法与药物。本研究结果对万古霉素静脉滴注联合鞘内注射用于颅内感染治疗提供循证医学依据。鉴于万古霉素鞘内给药尚未被药品说明书收录,也没被美国FDA所推荐,尚无给

药剂量和用药疗程的统一标准,且中枢神经根刺激等不良反应发生率较高,因此建议应充分权衡利弊,只有在患者受益大于风险的情况下,方可在严密观察下谨慎用药。

参考文献

- [1] 李 昕,李焕德. 万古霉素给药方案的研究进展 [J]. 中国药学杂志, 2010, 45(8): 561-566.
- [2] 刘 伟,朱 莹,王 开. 万古霉素给药方案的研究进展 [J]. 中国感染与化疗杂志, 2013, 13(5): 405-408.
- [3] 林汉云,王成林,蒋中君,等. 万古霉素鞘内注射与静脉滴注治疗颅内感染临床疗效及安全性的 Meta 分析 [J]. 实用心脑血管病杂志, 2017, 25(4): 7-11.
- [4] Banares R, Albillos A, Rincon D, et al. Endoscopic treatment versus endoscopic plus pharmacologic treatment for acute variceal bleeding: A Meta-analysis [J]. Hepatology, 2002, 35(3): 609-615.
- [5] 包 赞,邱炳辉,曾 浩,等. 万古霉素静脉联合鞘内途径治疗开颅术后颅内感染 [J]. 中华危重病急救医学, 2016, 28(2): 169-174.
- [6] 梁朝峰,李文胜,何海勇,等. 万古霉素治疗耐甲氧西林革兰阳性菌所致颅内感染的疗效观察 [J]. 中国医院药学杂志, 2007, 27(8): 1108-1110.
- [7] 梁永平,马晓东,管 清,等. 万古霉素静脉及鞘内联合用药治疗开颅手术后颅内感染的临床观察 [J]. 临床军医杂志, 2011, 39(2): 269-271.
- [8] 童仲驰,李志峰,黎建先. 万古霉素治疗耐甲氧西林革兰阳性菌颅内感染的研究 [J]. 中国实用神经疾病杂志, 2010, 13(5): 16-19.
- [9] 邹积典,郭庆雷,侯英芳,等. 万古霉素治疗术后耐甲氧西林革兰阳性菌致颅内感染的疗效 [J]. 中华医院感染学杂志, 2013, 23(12): 2938-2940.
- [10] 郭艳春. 静脉及鞘内联合应用万古霉素对脑室出血引流术后颅内感染的疗效 [J]. 中国实用神经疾病杂志, 2014, 17(14): 37-38.
- [11] 钟德泉,徐伟光,殷利明,等. 万古霉素鞘内注射治疗脑出血引流术后颅内感染 [J]. 中国医药科学, 2012, 2(14): 49-51.
- [12] 陈献东,蔡建勇,巴华君,等. 静脉与鞘内联合应用万古霉素治疗患者开颅术后颅内感染的疗效观察 [J]. 中华医院感染学杂志, 2016, 26(7): 1569-1571.
- [13] 韩书清. 万古霉素静脉及鞘内联合用药治疗开颅手术后颅内感染的临床观察 [J]. 解放军预防医学杂志, 2016, 34(3): 150-151.
- [14] Ricard J D, Wolff M, Lacherade J L, et al. Levels of vancomycin in cerebrospinal fluid of adult patients receiving adjunctive corticosteroids to treat

- pneumococcal meningitis: a prospective multicenter observation study [J]. Clin Infect Dis, 2007, 44(2): 250-255.
- [15] 盛长城, 谢娟, 张家兴, 等. 202例次万古霉素血药浓度监测与临床应用分析 [J]. 药物评价研究, 2016, 39(4): 589-593.
- [16] 李志勇, 漆松涛, 方陆雄. 不同给药途径万古霉素在脑脊液和血液中药物浓度及疗效比较 [J]. 中国神经精神疾病杂志, 2007, 33(10): 601-604.
- [17] Bayston R, Hart C A, Barnicoat M. Intraventricular vancomycin in the treatment of ventriculitis associated with cerebrospinal fluid shunting and drainage [J]. J Neurol Neurosurg Psychiatry, 1987, 50(11): 1419-1423.
- [18] Tunkel A R, Hartman B J, Kaplan S L, et al. Practice guidelines for the management of bacterial meningitis [J]. Clin Infect Dis, 2004, 39(9): 1267-1284.
- [19] 王红, 齐文杰, 张淑文. 临床药物治疗学: 感染性疾病 [M]. 第8版. 北京: 人民卫生出版社, 2007: 19.
- [20] Luer M S, Hatton J. Vancomycin administration into the cerebrospinal fluid: a review [J]. Ann Pharmacother, 1993, 27(7/8): 912-921.
- [21] Pritchard L, Baker C, Leggett J, et al. Increasing vancomycin serum trough concentrations and incidence of nephrotoxicity [J]. Am J Med, 2010, 123(12): 1143-1149.
- [22] 金浩, 王川, 李忠东. 苯妥英钠预防颅脑损伤后早期癫痫的 Meta 分析 [J]. 中国医院药学杂志, 2016, 36(10): 833-837.
- [23] 张媛媛, 张晓燕, 杜梅, 等. 系统评价万古霉素联合地塞米松鞘内注射治疗颅内感染的有效性和安全性 [J]. 中国药房, 2017, 28(12): 1665-1669.
- [24] 梁晓丽, 杜燕京, 谢婧, 等. 2010—2015年北京医院外科病房万古霉素的使用情况分析 [J]. 现代药物与临床, 2016, 31(9): 1495-1499.