

万古霉素治疗药物监测研究进展

李惠英, 张力麟, 茹 意

昆明市儿童医院 药剂科, 云南 昆明 650228

摘要: 万古霉素是治疗耐甲氧西林金黄色葡萄球菌的首选药, 但在使用万古霉素的过程中, 血药浓度过低会导致治疗效果不佳、过高会出现耳和肾毒性, 且体内代谢个体差异大, 易受患者的年龄、体质量、肝肾功能、基础疾病状态、给药间隔时间和重症感染等多种因素的影响。因此为了保证治疗有效性和安全性, 临床常采取血药浓度监测来指导万古霉素个体化用药。从万古霉素血药浓度监测与疗效和不良反应的相关性, 目前常用的药物监测方法(包括高效液相色谱、超高效液相色谱串联质谱法、免疫分析法等), 不同人群万古霉素血药浓度的影响因素等方面进行了归纳总结, 以期为该药的临床合理应用提供指导。

关键词: 万古霉素; 治疗药物监测; 血药浓度; 合理用药

中图分类号: R978.1 文献标志码: A 文章编号: 1674-6376(2022)03-0590-06

DOI: 10.7501/j.issn.1674-6376.2022.03.027

Research progress of vancomycin therapy drug monitoring

LI Huiying, ZHANG Lilin, RU Yi

Children's Hospital Affiliated to Kunming Medical University, Kunming 650228, China

Abstract: The vancomycin is the first choice for treatment of methicillin-resistant staphylococcus aureus drugs, but in the use of vancomycin in the process of blood drug concentration is too low will lead to poor treatment effect, can appear high ear and renal toxicity, and metabolic individual difference is big, vulnerable to the patient's age, body mass, liver and kidney function, basic disease states, dosing interval and the influence of many factors such as severe infection, so in order to guarantee the treatment efficacy and safety. Blood concentration monitoring is often used to guide the individualized administration of vancomycin. The correlation between vancomycin plasma concentration monitoring and efficacy and adverse reactions, the commonly used monitoring methods (including high performance liquid chromatography, ultra performance liquid chromatography tandem mass spectrometry, immunoassay, etc.), and the influencing factors of vancomycin plasma concentration in different populations were summarized, providing guidance for tclinical rational drug use of vancomycin.

Key words: vancomycin; therapeutic drug monitoring; plasma concentration; rational drug use

治疗药物监测(therapeutic drug monitoring, TDM)是药动学(PK)原理的指导下,应用快速有效的检测分析技术,测定生物样本中的药物或其代谢物浓度,目的在于最大限度地发挥药物的治疗作用,同时减少药物不良反应。万古霉素(vancomycin)是三环糖肽类抗生素,主要用于耐甲氧西林金黄色葡萄球菌(MRSA)、耐甲氧西林表皮葡萄球菌(MRSE)和肠球菌等引起的重症感染治疗^[1]。万古霉素治疗窗较窄且PK特征个体差异较大,用药浓度过高会增加肾毒性与耳毒性,而浓度

过低治疗果不佳,同时会导致细菌耐药^[2-3],因此《中国万古霉素治疗药物监测指南(2020 更新版)》^[4]及国际TDM指南^[5]均建议万古霉素在临床上使用时需要进行血药浓度监测。

近年来,随着万古霉素血药浓度与临床疗效和不良反应的相关性日益明确,根据万古霉素血药浓度对不同群体患者进行剂量调整在个体化给药方案中显得越来越重要。药物检测技术的快速发展是保证TDM发展的重要基础,但是不同的检测方法获得的检测结果会有一定差异,而且万古霉素血

收稿日期: 2021-10-27

基金项目: 昆明市卫生健康委员会卫生科研课题资助项目(2019-13-05-001)

第一作者: 李惠英,女,硕士,副主任药师,研究方向为临床医学。Tel:(0871)63309256 E-mail:2064790166@qq.com

药浓度易受患者多种因素的影响,因此,在临床上根据万古霉素血药浓度制定个体化给药方案时,要综合考虑患者的年龄、体质量、肝肾功能、基础疾病状态、给药间隔时间、重症感染和技术操作等多种因素。鉴于此,笔者从万古霉素血药浓度监测与疗效和不良反应的相关性,目前常用的监测手段,不同人群万古霉素血药浓度的影响因素等方面进行归纳总结,以期为该药的临床合理应用提供参考。

1 万古霉素血药浓度与疗效及不良反应相关性

1.1 血药浓度与疗效的相关性

美国的相关指南^[6]和中国的专家共识^[7]建议,在接受万古霉素治疗时的谷浓度不能低于 $10 \text{ mg} \cdot \text{L}^{-1}$,当金黄色葡萄球菌暴露在 $<10 \text{ mg} \cdot \text{L}^{-1}$ 的万古霉素谷浓度时,可以产生具有类似于 VISA 特性的菌株,导致细菌耐药。Cheong 等^[8]分析了血药浓度与预后的关系,发现金黄色葡萄球菌等引起严重感染的治疗成败与万古霉素血药浓度高低有关。但也有研究结果认为治疗失败、病死率、感染相关的病死率以及复发率与血药浓度之间均无明显相关性^[9]。Steinmetz 等^[10]进行的 Meta 分析显示,万古霉素谷浓度 $<15 \text{ mg} \cdot \text{L}^{-1}$ 与 $>15 \text{ mg} \cdot \text{L}^{-1}$ 组的治疗有效率比较,差异无统计学意义。Hall 等^[11]对 798 例老年患者使用万古霉素治疗 MRSA 所致肺部感染进行研究,患者分为试验组(万古霉素浓度 $>15 \text{ mg} \cdot \text{L}^{-1}$)与对照组($<1 \text{ mg} \cdot \text{L}^{-1}$),发现 2 组死亡率及住院天数比较,不存在显著性差异,提高万古霉素的血清谷浓度也未能降低患者的死亡率及缩短住院天数。

对万古霉素谷浓度 $>10 \text{ mg} \cdot \text{L}^{-1}$ 时临床有效率是否更高也存在争议^[12-13]。1 项前瞻性队列研究发现万古霉素谷浓度 <10 、 $10 \sim 20$ 、 $>20 \text{ mg} \cdot \text{L}^{-1}$ 的患者间 14 d 细菌清除率及 28 d 感染复发率并无统计学差异,认为谷浓度 $>10 \text{ mg} \cdot \text{L}^{-1}$ 并不能提高临床治疗效果^[14]。Le 等^[15]通过建立群体药动学模型发现,当儿童患者的血药浓度达到 $8 \sim 9 \text{ mg} \cdot \text{L}^{-1}$,也能够达到良好的治疗效果。《中国万古霉素治疗药物监测指南(2020 更新版)》推荐新生儿或儿童患者,万古霉素谷浓度维持在 $5 \sim 15 \text{ mg} \cdot \text{L}^{-1}$ 。因此,在临床使用万古霉素时应根据血药浓度和临床疗效综合分析,制定个体化给药方案。

1.2 血药浓度与不良反应的相关性

万古霉素可致严重的耳毒性和肾毒性,在大剂量、长疗程应用时容易发生不良反应,尤其是婴幼儿、老年和肾功能不全患者。目前,大多数研究均认为当血药浓度 $>15.0 \text{ mg} \cdot \text{L}^{-1}$ 时,可在一定程度上

增加肾毒性风险^[16-17]。Bosso 等^[18]对 288 例 MRSA 感染患者进行了前瞻性多中心临床试验,结果表明万古霉素谷浓度 $>15 \text{ mg} \cdot \text{L}^{-1}$ 和 $\leq 15 \text{ mg} \cdot \text{L}^{-1}$ 时,肾毒性发生率分别为 29.6% 和 8.9%,前者肾毒性风险几乎增加了 3 倍。Han 等^[19]研究发现血药浓度为 <12.1 、 $12.1 \sim 15.0$ 、 $>15.0 \text{ mg} \cdot \text{L}^{-1}$ 组的肾毒性发生率分别为 1.3%、10.8% 及 25.9%,可见血药浓度越高,肾毒性发生率越高。Lodise 等^[20]从药动学角度研究万古霉素谷浓度与肾毒性的关系,结果发现万古霉素谷浓度 >20 、 $10 \sim 20$ 、 $<10 \text{ mg} \cdot \text{L}^{-1}$ 时,肾毒性发生率分别为 33%、21% 和 5%。

有研究显示万古霉素谷浓度 $>15 \text{ mg} \cdot \text{L}^{-1}$ 时急性肾损伤发生率大大提高,谷浓度 $>15 \text{ mg} \cdot \text{L}^{-1}$ 组急性肾损伤发生率为 34.3%,是谷浓度 $<10 \text{ mg} \cdot \text{L}^{-1}$ 组 6.4% 的 5 倍多^[21-22]。当万古霉素谷浓度 $>20 \text{ mg} \cdot \text{L}^{-1}$ 时,发生急性肾损伤的概率会增加到 57.69%^[23]。因此,临床应用万古霉素时需严格监测血药浓度及不良反应。

2 血药浓度检测方法

近年来,万古霉素血药浓度检测方法研究度较高,目前比较常用的血药浓度检测方法包括高效液相色谱(HPLC)法、超高效液相色谱串联质谱(ultra-performance liquid chromatography-tandem mass spectrometry, UPLC-MS/MS)法、免疫分析法^[24]。最早用于测定万古霉素的方法是 HPLC 法, Lima 等^[25]用高效液相色谱-紫外分析法(HPLC-UV),色谱柱为 Supelcosil C₁₈ 柱($150 \text{ mm} \times 4.6 \text{ mm}$, $2.7 \mu\text{m}$),检测波长 240 nm,柱温 50°C ,流动相为 $20 \text{ mmol} \cdot \text{L}^{-1}$ 醋酸铵/甲酸缓冲液:甲醇(88:12),体积流量 $1.5 \text{ mL} \cdot \text{min}^{-1}$ 检测血浆中万古霉素药物浓度,结果显示样品运行时间为 8 min,线性范围为 $1 \sim 100 \mu\text{g} \cdot \text{mL}^{-1}$,中间精密度 $<12\%$,准确度高、灵敏度好,但该方法对样品的前处理要求非常高、流动相消耗大、检测周期长,制约了其在临床检测上的大规模使用。Zhang 等^[26]以甲醇和 $10 \text{ mmol} \cdot \text{L}^{-1}$ 醋酸铵水溶液缓冲液为流动相,色谱柱为 Acquity BEH C8 柱($100 \text{ mm} \times 2.1 \text{ mm}$, $1.7 \mu\text{m}$),检测波长 240 nm,柱温 45°C ,体积流量 $0.4 \text{ mL} \cdot \text{min}^{-1}$,血清加甲醇沉淀蛋白后直接用 UPLC-PDA 进样测万古霉素浓度,血药浓度在 $5 \sim 100 \text{ mg} \cdot \text{L}^{-1}$ 线性关系良好,样品运行时间为 5 min,日内 RSD 值小于 6.01%,日间 RSD 值小于 9.75%,与 HPLC 法相比较,前处理采用蛋白沉淀,方法快速、简便、所需样品量较少,结果令人满意。Fan 等^[27]开发利用新型 UPLC-MS/MS 测万古霉素浓度,色谱柱为 Acquity UPLC BEH C₁₈

柱(2.1 mm×50 mm, 1.7 μm);柱温 30 °C;流动相乙腈-0.1%甲酸;体积流量0.30 mL·min⁻¹,结果样品运行时间为4.5 min,线性范围1~100 μg·mL⁻¹,相对于微粒子化学发光免疫分析(chemiluminescence microparticle immunoassay, CMIA)法和紫外-荧光检测器,虽然质谱仪较为昂贵,目前在医院内普及率低,但UPLC-MS/MS在特异性、灵敏度和运行时间上更具有优势,对复杂基质样品检测具有良好的应用前景。da Silva等^[28]采用Acquity UPLC I-Class色谱系统与Xevo TQD三重四极杆质谱联用同时分析血浆中万古霉素、阿米卡星和肌酐的浓度,色谱柱采用Acquity HSS T3(100 mm×2.1 mm, 1.8 μm)柱,柱温40 °C,流动相为0.1%甲酸-乙腈,体积流量0.40 mL·min⁻¹。结果万古霉素运行时间为4.5 min,万古霉素、阿米卡星和肌酐均在5~100 mg·L⁻¹线性关系良好,万古霉素运行时间为5.5 min,阿米卡星的基质效应为10.5%~11.6%,万古霉素的基质效应为-4.3%~-4.5%,肌酐的基质效应为-1.7~0.7%。

万古霉素的免疫检测法有酶放大免疫法(enzyme-multiplied immunoassay technique, EMIT)、酶联免疫法(enzyme linked immunosorbent assay, ELISA)、荧光偏振免疫法(fluorescence polarization immunoassay, FPIA)、化学发光微粒子免疫法(chemiluminescent microparticle immunoassay, CMIA)。Oyaert等^[29]建立了1种液相色谱串联质谱(LC-MS/MS)方法,色谱柱为Acquity UPLC BEH HILIC柱(100 mm×2.1 mm, 1.7 μm),柱温50 °C,流动相为含0.1%甲酸的乙腈-水,体积流量0.45 mL·min⁻¹,测定人血浆中万古霉素,并将4种免疫测定方法与该法进行比较,结果万古霉素运行时间为5.0 min,精密度为2.6%~8.5%,准确度为101.4%~111.2%,在0.3~100 mg·L⁻¹线性关系良好。以LC-MS/MS为参考,3种免疫测定法的平均差异在10%以内,1种免疫法测定的平均比例差异很大,为20%。与HPLC法比较,虽然免疫分析法分析速度快、操作简单,但免疫法特异性和敏感性低、偏差大,易受结构类似物、内源性抗体等物质的干扰。

3 万古霉素血药浓度的影响因素

万古霉素体内代谢过程复杂,与患者的年龄、体质、肝肾功能、基础疾病状态、给药间隔时间、药物蛋白结合率和重症感染等具有相关性^[30-31],药动学个体差异较大,不同人群万古霉素血药浓度影

响因素不同。

3.1 新生儿和儿童

新生儿和儿童是一个特殊群体,在不同年龄段有不同的生理状态,药物在体内代谢情况复杂,使得万古霉素体内药动学参数与成年人存在明显差异^[32]。Chung等^[33]研究发现对于新生儿,万古霉素单次给药剂量越大和血清肌酐值超过5 mg·L⁻¹与万古霉素血药浓度10~20 mg·L⁻¹范围具有显著相关性,单次给药剂量越大或者血肌酐水平高,患儿的血药浓度越高。

Bhongsatiern等^[34]报道新生儿体质量,早产,胎龄、矫正胎龄、日龄均可影响万古霉素清除率。还有的研究认为新生儿血浆清除率易受出生后周龄、体质量、孕周、矫正胎龄及矫正孕龄等的影响,其中以体质量为主要影响因素^[35]。Ringernberg等^[36]研究了新生儿和小婴儿群体,万古霉素经验性给药达到10~20 mg·L⁻¹血清谷浓度,发现给药间隔时间越短、肾清除率越低,患者的血药浓度越高。临床用药时应根据新生儿的病理、生理特点结合血药浓度监测制订给药方案。

儿童患者中,血浆游离万古霉素浓度与血浆白蛋白水平密切相关。Oyaert等^[37]证实儿童患者的肾功能、α1酸性糖蛋白、总胆红素、免疫球蛋白A、免疫球蛋白M以及尿素等均能影响万古霉素血药浓度。另外,有研究显示年龄也是影响儿童体内万古霉素浓度的因素之一,在同样给药剂量下,小于6岁儿童的血药浓度明显低于年长儿童;而当给药剂量增加时,大于6岁儿童的血药浓度明显升高,但2~5岁儿童的血药浓度并没有升高^[38]。

3.2 老年患者

Yoon等^[39]研究表明年龄是患者用药后血药浓度是否能达目标值的独立危险因素,特别是≥60岁老年患者更易达到甚至超过目标血药浓度,因老年患者器官代偿适应能力较差,药物转化、排泄功能减弱,肾脏清除率显著降低,导致万古霉素体内蓄积^[40]。也有调查发现年龄、性别、肌酐清除率、机械通气时间、给药量及尿量等均能影响万古霉素血药浓度,尤其可直接影响万古霉素的清除率,大于60岁的重症女性患者的平均浓度显著高于男性患者^[30,41]。

此外,老年患者常伴有高血压、心脏病等多种基础疾病,而研究发现患者24 h收缩压与肾小球滤过率呈负相关关系,万古霉素稳态谷浓度在高血压患者中显著升高^[42]。

3.3 重症患者

目前临床应用万古霉素存在重症感染患者的血药浓度往往整体偏低的情况,重症患者由于毛细血管通透性增加、大量液体负荷等因素可影响药物的药动学特征^[43]。He等^[44]研究发现,当危重症患者出现水肿、胸腔积液、腹水、纵隔炎、术后引流、低蛋白血症或者处于高动力学状态,应用血管活性药物会导致患者肾脏清除率升高,进而导致万古霉素血药浓度降低。而肾功能损伤和长期卧床患者万古霉素的血药浓度则过高。也有研究发现,伴有血液系统恶性肿瘤、先天性心脏病、脓毒血症等疾病的重症患者可影响万古霉素药动学特性^[45]。

Alshehri等^[46]对万古霉素在重症监护室革兰阳性菌感染患者中的作用研究中确认重症患者达到初始治疗性万古霉素谷浓度相关的几个因素为年龄、性别、负荷剂量、菌血症、高血小板计数、肌酐清除率和低白蛋白血症。

4 结语

国内外研究显示万古霉素血药浓度是否达标是治疗感染成功的关键因素,是减少不良反应、降低病原菌产生耐药和取得良好临床疗效的必要条件,故万古霉素在临床应用时需进行TDM^[2]。但是在临床实际应用中发现以下3方面问题:(1)万古霉素在不同个体内PK特征差异较大,特别是对于新生儿、儿童、老年人、重症患者等特殊人群,其血药浓度影响因素较多;(2)目前万古霉素血药浓度检测方法多样,各有不同的优缺点,其测定结果的相关性、一致性有待验证,不同的检测方法对万古霉素血药浓度监测有重大影响;(3)临床上采血操作和检测技术的规范性也存在差异,这些都有可能导致剂量调整方案不能达到预期的治疗目的而导致检测结果不准确。此外,万古霉素血药浓度还易受患者的年龄、体质量、肝肾功能、基础疾病状态、给药间隔时间和患者的依从性等多种重因素的影响。因此,临床实际用药中应对万古霉素血药浓度检测方法和相关影响因素做充分了解,最终根据不同群体确定合适的检测方法与用药剂量,以达到预期疗效、降低耐药率并保障用药安全。

但是临床药师仅凭借较少的血药浓度监测数据,很难准确估算不同个体患者使用万古霉素的清除率并准确预测其血药浓度的变化,需要基于群体药动学的万古霉素个体化给药模式使血药浓度监测数据能够得到个体化的解读。首先群体药代动力学把患者的基本信息、潜在的病理生理学情况、

微生物学培养结果及患者的用药信息等可能影响万古霉素血药浓度的因素模型化,定量考察药物在体内的处置过程,并预测个体患者的药动学参数,结合TDM,确定具体患者的最佳给药方案。但是目前仍面临着一些问题:(1)在国内,该项研究仍处于初始性阶段,并没有包括各种人群(不同年龄段、不同疾病等)的PPK模型,限制了其在临床上的普遍应用;(2)群体药动学模型所采用数据大多是回顾性分析,且案例数据较少,尚需大规模、前瞻性的万古霉素群体药动学研究;(3)对于一些特殊患者,比如危重症、血液透析等患者,其药动学在个体间和个体内均存在较大差异,这些患者在药代动力学模型血药浓度预测时,有可能出现权重偏差过大的情况。因此,基于万古霉素血药浓度监测的个体化给药方案还有诸多问题亟待解决,才能更好地为临床个体化给药提供服务。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] Liu E W, Schwartz B S, Hysmith N D, et al. Rat lungworm infection associated with central nervous system disease-eight U. S. States, January 2011—January 2017 [J]. *Mmwr Morb Mortal Wkly Rep*, 2018, 67(30): 825-828.
- [2] Fawley J, Napolitano L M. Vancomycin enema in the treatment of *Clostridium difficile* infection [J]. *Surg Infect (Larchmt)*, 2019, 20(4): 311-316.
- [3] Oraz G, Otoole G A. *Pseudomonas aeruginosa* alters *Staphylococcus aureus* sensitivity to vancomycin in a biofilm model of cysticfibrosis infection [J]. *mBio*, 2017, 8(4): e873- e 817.
- [4] Na H E, Shan S U, Zhikang Y E, et al. Evidence-based guideline for therapeutic drug monitoring of vancomycin: 2020 Update by the division of therapeutic drug monitoring, Chinese Pharmacological Society [J]. *Clin Infect Dis*, 2020, 71(S4): S363-S371.
- [5] Rybak M J, Le J, Lodise T P, et al. Therapeutic monitoring of vancomycin for serious methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* infections: A Revised Consensus Guideline and Review by the American Society of Health-system Pharmacists, the Infectious Diseases Society of America, the Pediatric Infectious Diseases Society, and the Society of Infectious Diseases Pharmacists [J]. *Clin Infect Dis*, 2020, 71(6): 1361-1364.
- [6] Rybak M J, Lomaestro B M, Rotschafer J C, et al. Vancomycin therapeutic guidelines: A summary of consensus recommendations from the infectious diseases

- society of America, the American society of health-system pharmacists, and the society of infectious diseases pharmacists [J]. Clin Infect Dis, 2009, 49(3): 325-327.
- [7] 陈柏义, 管向东, 何礼贤, 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.
Chen P Y, Guan X D, He L X, et al. Chinese expert consensus on clinical application of vancomycin (2011 Edition) [J]. Chin J New Drugs Clin, 2011, 30(8): 561-573.
- [8] Cheong J Y, Makmorbakpy A M, Lau C L, et al. The relationship between trough concentration of vancomycin and effect on methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* in critically ill patients [J]. South Afric Med J, 2012, 102 (7): 616-619.
- [9] Clemens E C, Chan J D, Lynch J B, 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.
- [10] Steinmetz T, Eliakimraz N, Goldberg E, et al. Association of vancomycin serum concentrations with efficacy in patients with MRSA infections: A systematic review and Meta-analysis [J]. Clin Microbiol Infect, 2015, 21(7): 665-673.
- [11] Hall R G, Blaszyk A T, Thompson K A, et al. Impact of empiric weight-based vancomycin dosing on nephrotoxicity and mortality in geriatric patients with methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* bacteraemia [J]. J Clin Pharm Ther, 2014, 39(6): 653-657.
- [12] 张慧芳, 王瑞兰, 舒文, 等. 成人患者万古霉素血药浓度监测及有效性和安全性评估 [J]. 中华危重病急救医学, 2018, 30(6): 538-543.
Zhang H F, Wang R L, Shu W, et al. Efficacy and safety assessment of vancomycin in adult patients [J]. Chin J Clin Med, 2018, 30(6): 538-543.
- [13] Dalton B R, Rajakumar I, Langevin A, et al. Vancomycin area under the curve to minimum inhibitory concentration ratio predicting clinical outcome: A systematic review and Meta-analysis with pooled sensitivity and specificity [J]. Clin Microbiol Infect, 2020, 26(4): 436-446.
- [14] Wu C H, Lin H F, Lin W W, et al. A prospective cohort study on the relationship between vancomycin steady-state trough concentration and efficacy and safety in Chinese adults [J]. J Chin Pharmaceut Sci, 2020, 29(5): 341-354.
- [15] Le J, Bradley J S, Murry W, et al. Improved vancomycin dosing in children using area under the curve exposure [J]. Pediatric Infect Dis J, 2013, 32(4): 155-163.
- [16] Fiorito T M, Luther M K, Dennehy P H, et al. Nephrotoxicity with vancomycin in the pediatric population: A systemic review and Meta-analysis [J]. Pediatric Infect Dis J, 2017, 37(7): 654-661.
- [17] Tongsai S, Koomanchai P. The safety and efficacy of high versus low vancomycin trough levels in the treatment of patients with infections caused by methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*: A Meta-analysis [J]. BMC Res Notes, 2016, 9(1): 455.
- [18] Bosso J A, Nappi J, Rudsill C, et al. Relationship between vancomycin trough concentrations and nephrotoxicity: A prospective multicenter trail [J]. Antimicrob Agents Chemother, 2011, 55(12): 5475-5479.
- [19] Han H K, An H, Shin K H, 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]. Thera Drug Monit, 2014, 36(5): 606-611.
- [20] 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.
- [21] 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.
- [22] 李燕, 王学彬, 陈礼治, 等. 万古霉素血药浓度与临床疗效及急性肾损伤的关系 [J]. 第二军医大学学报, 2021, 42(3): 281-281.
Li Y, Wang X B, Chen L Z, et al. Relationship between serum vancomycin concentration and clinical efficacy and acute kidney injury [J]. J Second Mil Med Univ, 2021, 42(3): 281-281.
- [23] 张海燕, 朱春香, 罗万慰, 等. 万古霉素相关急性肾损伤的危险因素分析 [J]. 中国医院药学杂志, 2016, 36(6): 503-506.
Zhang H Y, Zhu C X, Luo W W, et al. Analysis of risk factors for vancomycin-related acute kidney injury [J]. Chin J Hosp Pharm, 2016, 36(6): 503-506.
- [24] Mohamed S, Candela C, Riva R, et al. Simple and rapid validated HPLC-fluorescence determination of perampanel in the plasma of patients with epilepsy [J]. Pract Lab Med, 2018, 10: 15-20.
- [25] Lima T M, Seba K S, Goncalves J C S, et al. A rapid and simple HPLC method for therapeutic monitoring of vancomycin [J]. J Chromatogr Sci, 2018, 56(2): 115-121.
- [26] Zhang M, Huang X, Yahui W, et al. A rapid and simple UPLC method for serum vancomycin determination in pediatric patients undergoing continuous infusion or intermittent infusion of vancomycin [J]. J Pharm Biomed

- Anal, 2019, 174(10): 214-219.
- [27] Fan Y, Peng X, Yu J, et al. An ultra-performance liquid chromatography – tandem mass spectrometry method to quantify vancomycin in human serum by minimizing the degradation product and matrix interference [J]. Bioanalysis, 2019, 11(10): 941-955.
- [28] da Silva A C C, de Lima Feltraco Lizot L, Bastiani M F, et al. Ready for TDM: Simultaneous quantification of amikacin, vancomycin and creatinine in human plasma employing ultra-performance liquid chromatography-tandem mass spectrometry [J]. Clin Biochem, 2019, 70: 39-45.
- [29] Oyaert M, Peersman N, Kieffer D, et al. Novel LC-MS/MS method for plasma vancomycin: Comparison with immunoassays and clinical impact [J]. Clin Chim Acta, 2015, 441: 63-70.
- [30] He J, Mao E, Jing F, et al. Pharmacokinetics of vancomycin in patients with severe acute pancreatitis and its influencing factors: Analysis of 7 years data [J]. Chin Critic Care Med, 2017, 29(6): 491-495.
- [31] Hale C M, Seabury R W, Steele J M, et al. Are vancomycin trough concentrations of 15 to 20 mg/L associated with increased attainment of an AUC/MIC $\geq$ 400 in patients with presumed MRSA infection? [J]. J Pharm Pract, 2017, 30(3): 329-335.
- [32] Parasuraman J M, Klopogge F, Standing J F, et al. Population pharmacokinetics of intraventricular vancomycin in neonatal ventriculitis, a preterm pilot study [J]. Eur J Pharm Sci, 2021, 158: 105643.
- [33] Chung E, Lee S E, Abrahan T, et al. Evaluation of vancomycin target trough attainment with published dosing regimens in the neonatal intensive care unit population [J]. J Neonatal Perinatal Med, 2019, 12(1): 21-27.
- [34] Bhongsatiern J, Stockmann C, Roberts J K, et al. Evaluation of vancomycin use in late-onset neonatal sepsis using the area under the concentration-time curve to the minimum inhibitory concentration $\geq$ 400 target [J]. Ther Drug Monit, 2015, 37(6): 756-765.
- [35] 邵肖梅, 叶鸿瑁, 丘小汕. 实用新生儿学 [M]. 第4版. 北京: 人民卫生出版社, 2011: 9-64.
Shao X M, Ye H M, Qiu X S. *Practical neonatology* [M]. 4th Ed. Beijing: People's Medical Publishing House, 2011: 9-64.
- [36] Ringernberg T, Robinson C, Meyers R, et al. Achievement of therapeutic vancomycin trough serum concentrations with empiric dosing in neonatal intensive care unit patients [J]. Pediatr Infect Dis, 2015, 34(7): 742-747.
- [37] Oyaert M, Spriet I, Allegaert K, et al. Factors impacting unbound vancomycin concentrations in different patient populations [J]. Antimicrob Agents Chemother, 2015, 59(11): 7073-7079.
- [38] Madigan T, Sieve R M, Graner K K, et al. The effect of age and weight on vancomycin serum trough concentrations in pediatric patients [J]. Pharmacotherapy, 2013, 33(12): 1264-1272.
- [39] Yoon S, Parkk R, Lee S, et al. Assessment of Appropriateness of an Initial dosing regimen of vancomycin and development of a new dosing nomogram [J]. Basic Clin Pharmacol Toxicol, 2018, 122(2): 233-238.
- [40] Ji X W, Ji S M, He X R, et al. Influences of renal function descriptors on population pharmacokinetic modeling of vancomycin in Chinese adult patients [J]. Acta Pharmacol Sin, 2018, 9(2): 286-293.
- [41] Zalloum N, Saleh M, Haj M, et al. Population pharmacokinetics of vancomycin in Jordanian patients [J]. Trop J Pharm Res, 2018, 17(2): 351-358.
- [42] Wang X, Wang F, Chen M, et al. Twenty-four-hour systolic blood pressure variability and renal function decline in elderly male hypertensive patients with well controlled blood pressure [J]. Clin Inter Ag, 2018, 13(7): 553-540.
- [43] Radke C, Horn D, Lanckohr C, et al. Development of a physiologically based pharmacokinetic modelling approach to predict the pharmacokinetics of vancomycin in critically ill septic patients [J]. Clin Pharmacokinet, 2017, 56(7): 759-779.
- [44] He J, Yang W H, Chen E Z, et al. The pharmacokinetics of vancomycin in patients with severe acute pancreatitis [J]. Eur J Clin Pharmacol, 2016, 72(6): 697-702.
- [45] Patel K, Crumby A S, Maples H D, et al. Balancing vancomycin efficacy and nephrotoxicity: Should we be aiming for trough or AUC/MIC? [J]. Paediatric Drugs, 2015, 17(2): 97-103.
- [46] Alshehri N, Ahmed A E, Yenugadhati N V, et al. Vancomycin in ICU patients with gram-positive infections: Initial trough levels and mortality [J]. Ther Clin Risk Manag, 2020, 16: 979-987.

[责任编辑 李红珠]