

DOI:10.16781/j.0258-879x.2021.03.0281

· 论 著 ·

万古霉素血药浓度与临床疗效及急性肾损伤的关系

李 燕, 王学彬, 陈礼治, 杨云云, 沈林娟, 王 卓*

海军军医大学(第二军医大学)长海医院药学部, 上海 200433

[摘要] **目的** 探讨万古霉素稳态谷浓度(C_{\min})和峰浓度(C_{peak})与临床疗效及急性肾损伤(AKI)的关系。**方法** 回顾性纳入2015年11月至2019年4月于海军军医大学(第二军医大学)长海医院住院、住院期间使用万古霉素且至少测定了1次万古霉素 C_{\min} 或 C_{peak} 的136例患者作为研究对象,收集患者的基本信息及相关指标。万古霉素 C_{\min} 和 C_{peak} 均取达稳态后首次测定值,根据 C_{\min} 值将患者分为 <10 、 $10\sim 15$ 、 >15 mg/L组,根据 C_{peak} 值分为 <25 、 $25\sim 40$ 、 >40 mg/L组。探究万古霉素 C_{\min} 和 C_{peak} 与临床疗效及AKI的相关性。**结果** 共134例患者参与万古霉素 C_{\min} 与临床疗效及AKI的关系评价, $C_{\min}<10$ 、 $10\sim 15$ 、 >15 mg/L组分别为78、21、35例,总有效率为76.9%(103/134),各组间有效率差异无统计学意义($P=0.092$);AKI总发生率为15.7%(21/134), $C_{\min}>15$ mg/L组AKI发生率(34.3%,12/35)高于 <10 mg/L组(6.4%,5/78),差异有统计学意义($P=0.001$)。共105例患者参与万古霉素 C_{peak} 与临床疗效及AKI的关系评价, $C_{\text{peak}}<25$ 、 $25\sim 40$ 、 >40 mg/L组分别为53、44、8例,总有效率为79.0%(83/105),各组间有效率差异无统计学意义($P=0.758$);AKI总发生率为16.2%(17/105), $C_{\text{peak}}>40$ mg/L组AKI发生率(62.5%,5/8)高于 <25 mg/L组(7.5%,4/53),差异有统计学意义($P=0.008$)。**结论** 万古霉素血药浓度的高低与临床疗效未见明显相关性,但血药浓度高者AKI发生率较高。

[关键词] 万古霉素; 药物监测; 治疗结果; 急性肾损伤

[中图分类号] R 978.1 **[文献标志码]** A **[文章编号]** 0258-879X(2021)03-0281-06

Association of blood vancomycin level with its clinical efficacy with acute kidney injury

LI Yan, WANG Xue-bin, CHEN Li-zhi, YANG Yun-yun, SHEN Lin-juan, WANG Zhuo*

Department of Pharmacy, Changhai Hospital, Naval Medical University (Second Military Medical University), Shanghai 200433, China

[Abstract] **Objective** To investigate the association of trough concentration (C_{\min}) and peak concentration (C_{peak}) of vancomycin in steady state with its clinical efficacy and acute kidney injury (AKI). **Methods** A total of 136 patients who were hospitalized in Changhai Hospital of Naval Medical University (Second Military Medical University) from Nov. 2015 to Apr. 2019 and who received vancomycin therapy (the C_{\min} or C_{peak} was determined at least once) during hospitalization were retrospectively included. The basic information and related indicators of patients were collected. Both C_{\min} and C_{peak} of vancomycin were determined for the first time after reaching steady state. According to the C_{\min} , they were divided into <10 , $10\sim 15$ and >15 mg/L groups; according to the C_{peak} , they were divided into <25 , $25\sim 40$ and >40 mg/L groups. The correlations of C_{\min} and C_{peak} with clinical efficacy and AKI were explored. **Results** The relationship of C_{\min} with clinical efficacy and AKI was evaluated in 134 cases, with 78, 21 and 35 cases in $C_{\min}<10$, $10\sim 15$ and >15 mg/L groups, respectively. The total effective rate was 76.9% (103/134), and there was no significant difference in the effective rate among all groups ($P=0.092$). The total incidence of AKI was 15.7% (21/134), and $C_{\min}>15$ mg/L group had a significantly higher incidence of AKI than <10 mg/L group (34.3% [12/35] vs 6.4% [5/78], $P=0.001$). The relationship of C_{peak} with clinical efficacy and AKI was evaluated in 105 cases, with 53, 44 and 8 cases in <25 , $25\sim 40$ and >40 mg/L groups, respectively. The total effective rate was 79.0% (83/105), and there was no significant difference among all groups ($P=0.758$). The total incidence of AKI was 16.2% (17/105), and $C_{\text{peak}}>40$ mg/L group had a significantly higher incidence of AKI than <25 mg/L group (62.5% [5/8] vs 7.5% [4/53], $P=0.008$). **Conclusion** There is no significant correlation between blood vancomycin level and clinical efficacy, but the incidence of AKI is higher in patients with high blood vancomycin level.

[Key words] vancomycin; drug monitoring; treatment outcome; acute kidney injury

[Acad J Sec Mil Med Univ, 2021, 42(3): 281-286]

[收稿日期] 2020-09-04

[接受日期] 2021-01-04

[作者简介] 李 燕, 硕士生, 主管药师. E-mail: liyan_2812@163.com

* 通信作者 (Corresponding author). Tel: 021-31162299, E-mail: wangzhuo088@163.com

万古霉素是治疗耐甲氧西林金黄色葡萄球菌 (methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*, MRSA) 的首选药物,近年来随着MRSA检出率的上升,万古霉素使用频率越来越高,在关注临床疗效的同时其不良反应尤其是肾毒性亦不容忽视^[1-2]。2009年美国万古霉素治疗监测指南及2011年万古霉素临床应用中国专家共识均推荐万古霉素的稳态谷浓度 (trough concentration, C_{\min}) 临床应控制在10~20 mg/L,需保持在10 mg/L以上才能达到较为满意的疗效并避免耐药菌的产生^[2-3]。但万古霉素肾毒性发生的概率随 C_{\min} 的升高而增加, C_{\min} 与急性肾损伤 (acute kidney injury, AKI) 的发生率呈正相关^[4],当 $C_{\min}>15$ mg/L时会大大增加万古霉素相关AKI的发生率^[5-7]。2013年,一项meta分析显示万古霉素 $C_{\min}\geq 15$ mg/L时肾毒性发生率为 $C_{\min}<15$ mg/L时的2.67倍^[6]。最近一项包含331例患者的前瞻性队列研究发现,与万古霉素肾毒性相关的稳态 C_{\min} 临界值为14.55 mg/L;而 $C_{\min}<10$ 、10~20及 >20 mg/L的患者之间14 d细菌清除率及28 d感染复发率差异无统计学意义,认为万古霉素稳态 C_{\min} 不是预测临床疗效和细菌清除率的良好指标, $C_{\min}>10$ mg/L并不能提高临床治疗效果^[8]。其他研究也对万古霉素 $C_{\min}>10$ mg/L时临床有效率是否更高提出争议^[9-10]。2020年美国新版万古霉素治疗严重MRSA感染的治疗药物监测指南对之前的治疗原则做出修订,为避免不良反应的发生不再推荐将重症感染患者的万古霉素 C_{\min} 维持在15~20 mg/L作为用药指导原则^[11]。此外,万古霉素临床应用中国专家共识认为万古霉素峰浓度 (peak concentration, C_{peak}) 与肾毒性之间是否存在相关性证据不足^[3]。

海军军医大学(第二军医大学)长海医院万古霉素治疗浓度存在偏低的现象,根据血药浓度监测室的万古霉素血药浓度监测结果,2018年4月至2019年4月进行过血药浓度测定的患者中,58.2%的患者 $C_{\min}<10$ mg/L。本研究对我院临床数据进行回顾性分析,评估万古霉素 C_{\min} 和 C_{peak} 与临床疗效及AKI的关系,为探讨上述争议问题提供新的证据。

1 资料和方法

1.1 病例收录 回顾性纳入2015年11月至2019年4月于海军军医大学(第二军医大学)长海医院住院、住院期间使用万古霉素且至少测定了1次万古霉素 C_{\min} 或 C_{peak} 的患者作为研究对象。排除标

准:(1)患者年龄 <18 岁;(2)使用万古霉素前存在肾功能不全(肌酐清除率 <50 mL/min);

(3)万古霉素用量不足4个维持剂量;(4)用药到达稳态后未进行 C_{\min} 或 C_{peak} 监测;(5)血药浓度监测采血时间未记录或记录不准确。使用的万古霉素为2种注射用盐酸万古霉素,商品名分别为稳可信(Eli Lilly Japan K.K, Seishin Laboratorie生产,每支0.5 g)和来立信(浙江医药有限公司新昌制药厂生产,每支0.5 g)。2种注射用盐酸万古霉素的疗效具有一致性^[12]。

1.2 血药浓度监测 在血药浓度到达稳态(即至少给药3剂)后,下次给药前0.5 h采血检测血药浓度,记为 C_{\min} ;用药后1 h再次采血检测血药浓度,记为 C_{peak} 。采用化学发光法检测血药浓度,使用的仪器和试剂包括全自动免疫分析仪(型号ARCHITECTi1000SR,美国Abbott Laboratories公司)、离心机(型号75003530/02,美国Abbott Laboratories公司)、万古霉素测定试剂盒(规格Microparticles 1×6.6 mL、Conjugate 1×5.9 mL,德国Abbott GmbH & Co. KG公司),操作按照试剂盒说明书进行。万古霉素 C_{\min} 和 C_{peak} 均取达稳态后首次测定值,根据 C_{\min} 将患者分为 <10 、10~15、 >15 mg/L组,根据 C_{peak} 将患者分为 <25 、25~40、 >40 mg/L组。

1.3 观察指标 (1)患者的基本信息及用药指征:性别、年龄、身高、体重、临床诊断、细菌检查及药敏试验结果等;(2)万古霉素给药方案及监测记录:剂量、给药间隔、滴速、采血时间点、治疗药物监测结果;(3)转归指标:持续记录万古霉素治疗前及治疗过程中的白细胞计数、中性粒细胞计数、CRP、血清降钙素原、体温等数据,并由临床医师确认疗效;(4)患者肾功能相关指标:持续记录万古霉素治疗前及治疗过程中的血肌酐、血尿素、胱抑素C水平。

1.4 临床疗效评估 临床疗效划分为有效、无效2个等级。抗感染疗程结束后临床症状、主要感染体征、实验室或影像学检查明显好转,病原菌细菌培养转阴,判定为有效;用药48~72 h后病情无好转甚至有所加重,感染体征、实验室或影像学检查无明显好转,原病原菌未清除,临床上考虑换用其他抗菌药物,判定为无效^[13]。

1.5 AKI的诊断标准 根据2012年改善全球肾脏病预后组织(Kidney Diseases: Improving Global Outcomes, KDIGO)的临床指南标准^[14],满足以下情形之一即可诊断为AKI:(1)使用万古霉素

后48 h内血肌酐升高 ≥ 0.3 mg/dL (26.5 μ mol/L); (2) 使用万古霉素后血肌酐升高超过基础值的1.5倍,且明确或推断上述情况发生在7 d以内; (3) 尿量减少 < 0.5 mL/(kg·h),且持续6 h以上。

1.6 统计学处理 采用SPSS 22.0软件分析数据。计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,组间比较采用单因素方差分析;计数资料用例数和百分数表示,组间比较采用 χ^2 检验;危险因素分析采用单因素线性回归分析,相关性研究采用logistic回归分析。检验水准(α)为0.05。

2 结果

2.1 基本情况 共纳入患者136例,其中男87例(64.0%),女49例(36.0%)。患者年龄为18~97(57.0 \pm 21.1)岁,BMI为(23.37 \pm 4.03) kg/m²,用药前肌酐清除率为(126.32 \pm 46.90) mL/min。共134例患者检测了万古霉素C_{min}, C_{min}为(11.75 \pm 9.60) mg/L, <10、10~15、>15 mg/L组分别为78、21、35例;纳入患者中心血管系统感染38例,呼吸系统感染32例,颅内感染31例,其他部位感染33例;纳入统计的细菌主要包括MRSA 24例,甲氧西林敏感金黄色葡萄球菌4例,屎肠球菌7例,表皮葡萄球菌9例,草绿色链球菌29例,其他革兰阳性菌41例。共105例患者检测了C_{peak}, C_{peak}为(26.69 \pm 12.74) mg/L, <25、25~40、>40 mg/L组分别为53、44、8例;纳入患者中心血管系统感染23例,呼吸系统感染24例,颅内感染30例,其他部位感染28例;纳入统计的细菌主要包括MRSA 18例,甲氧西林敏感金黄色葡萄球菌2例,屎肠球菌4例,表皮葡萄球菌8例,草绿色链球菌24例,其他革兰阳性菌35例。纳入的患者中,85例微生物培养结果中致病菌全部或部分为革兰阳性菌且对 β -内酰胺类抗生素耐药,万古霉素药敏试验结果为均敏感[最低抑菌浓度(minimum inhibitory concentration, MIC) < 1 mg/L]; 33例患者微生物培养未见革兰阳性菌,18例未做微生物检测,但均为MRSA高发病区的患者,并高度怀疑为革兰阳性菌感染,为万古霉素经验性治疗。

由表1可见,患者年龄、用药前肌酐清除率在万古霉素C_{min}<10 mg/L组与10~15 mg/L组、>15 mg/L组间差异有统计学意义(P 均 < 0.05), C_{min}<10 mg/L组年龄较小、用药前肌酐清除率较高; C_{min}<10 mg/L组BMI高于>15 mg/L组,差异有统计学意义($P < 0.05$)。单因素线性回归分析结果显示,年龄($B = 0.102$, 95% CI 0.011~0.193,

$R^2 = 0.036$, $P = 0.029$)、用药前肌酐清除率($B = -0.062$, 95% CI $-0.101 \sim -0.023$, $R^2 = 0.069$, $P = 0.002$)为万古霉素C_{min}的影响因素。

由表2可见,万古霉素单次给药剂量、给药日剂量在C_{peak}<25 mg/L组与25~40 mg/L组、>40 mg/L组间差异有统计学意义(P 均 < 0.05), C_{peak}<25 mg/L组单次给药剂量、给药日剂量较低; C_{peak}<25 mg/L组BMI高于>40 mg/L组,差异有统计学意义($P < 0.05$)。单因素线性回归分析结果显示, BMI($B = -0.569$, 95% CI $-1.131 \sim -0.006$, $R^2 = 0.038$, $P = 0.048$)为万古霉素C_{peak}的影响因素。

2.2 万古霉素C_{min}和C_{peak}与临床疗效的关系 共有134例患者参与万古霉素C_{min}与临床疗效的关系评价,总有效率为76.9%(103/134),其中C_{min}<10 mg/L组有效率为82.1%(64/78),10~15 mg/L组有效率为81.0%(17/21),>15 mg/L组有效率为62.9%(22/35),组间差异无统计学意义($P = 0.092$)。共有105例患者参与万古霉素C_{peak}与临床疗效的关系评价,总有效率为79.0%(83/105),其中C_{peak}<25 mg/L组有效率为77.4%(41/53),25~40 mg/L组有效率为81.8%(36/44),>40 mg/L组有效率为75.0%(6/8),组间差异无统计学意义($P = 0.758$)。Logistic回归分析结果显示,万古霉素C_{min}和C_{peak}与临床疗效均无相关性(C_{min}: OR=0.976, 95% CI 0.939~1.015, $P = 0.219$; C_{peak}: OR=0.997, 95% CI 0.962~1.034, $P = 0.872$)。

2.3 万古霉素C_{min}和C_{peak}与AKI的关系 共有134例患者参与万古霉素C_{min}与AKI的关系评价,AKI总发生率为15.7%(21/134),其中C_{min}<10 mg/L组AKI发生率为6.4%(5/78),10~15 mg/L组AKI发生率为19.0%(4/21),>15 mg/L组AKI发生率为34.3%(12/35);>15 mg/L组AKI发生率高于<10 mg/L组,差异有统计学意义($P = 0.001$)。共有105例患者参与万古霉素C_{peak}与AKI的关系评价,AKI总发生率为16.2%(17/105),其中C_{peak}<25 mg/L组AKI发生率为7.5%(4/53),25~40 mg/L组AKI发生率为18.2%(8/44),>40 mg/L组AKI发生率为62.5%(5/8);>40 mg/L组AKI发生率高于<25 mg/L组,差异有统计学意义($P = 0.008$)。Logistic回归分析结果显示,万古霉素C_{peak}和C_{min}与AKI发生率均呈正相关(C_{min}: OR=1.119, 95% CI 1.058~1.183, $P < 0.001$; C_{peak}: OR=1.053, 95% CI 1.012~1.095, $P = 0.011$)。

表1 不同万古霉素 C_{min} 组患者基本情况比较

Tab 1 Basic information of patients in different C_{min} groups

Item	Total N=134	C _{min} /(mg·L ⁻¹)			P value
		<10 N=78	10-15 N=21	>15 N=35	
Male, n (%)	86 (64.2)	52 (66.7)	15 (71.4)	19 (54.3)	0.336
Age/year, $\bar{x} \pm s$	57.0 ± 17.8	52.5 ± 17.7	62.3 ± 14.6*	64.0 ± 17.1*	0.002
BMI/(kg·m ⁻²), $\bar{x} \pm s$	23.50 ± 4.14	24.25 ± 4.00	22.32 ± 3.65	22.53 ± 4.49*	0.045
C _{min} /(mg·L ⁻¹), $\bar{x} \pm s$	11.75 ± 9.60	5.96 ± 2.37	12.36 ± 1.56*	24.70 ± 9.67*	<0.001
Single dose/mg, $\bar{x} \pm s$	805.97 ± 244.57	794.87 ± 247.53	809.52 ± 248.08	828.57 ± 240.80	0.795
Daily dose/mg, $\bar{x} \pm s$	1 772.39 ± 431.89	1 737.18 ± 439.34	1 761.90 ± 490.38	1 857.14 ± 375.18	0.394
Ccr before treatment/(mL·min ⁻¹), $\bar{x} \pm s$	113.22 ± 40.66	121.55 ± 39.85	99.76 ± 35.25*	102.72 ± 42.90*	0.018
Infection site, n (%)					0.453
Intracranial	31 (23.1)	23 (29.5)	4 (19.0)	4 (11.4)	
Respiratory	32 (23.9)	17 (21.8)	5 (23.8)	10 (28.6)	
Cardiovascular	38 (28.4)	19 (24.4)	6 (28.6)	13 (37.1)	
Others	33 (24.6)	19 (24.4)	6 (28.6)	8 (22.9)	
Pathogen, n (%)					
MRSA	24 (17.9)	14 (17.9)	4 (19.0)	6 (17.1)	
MSSA	4 (3.0)	4 (5.1)	0	0	
<i>Enterococcus faecium</i>	7 (5.2)	4 (5.1)	1 (4.8)	2 (5.7)	
<i>Staphylococcus epidermidis</i>	9 (6.7)	6 (7.7)	1 (4.8)	2 (5.7)	
<i>Streptococcus aeruginosa</i>	29 (21.6)	19 (24.4)	2 (9.5)	8 (22.9)	
Other Gram-positive bacteria	41 (30.6)	24 (30.8)	4 (19.0)	13 (37.1)	
Not detected	32 (23.9)	16 (20.5)	9 (42.9)	7 (20.0)	
Not done	14 (10.4)	10 (12.8)	1 (4.8)	3 (8.6)	

*P<0.05 vs C_{min}<10 mg/L group. C_{min}: Trough concentration; BMI: Body mass index; Ccr: Creatinine clearance rate; MRSA: Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*; MSSA: Methicillin-sensitive *Staphylococcus aureus*.

表2 不同万古霉素 C_{peak} 组患者基本情况比较

Tab 2 Basic information of patients in different C_{peak} groups

Item	Total N=105	C _{peak} /(mg·L ⁻¹)			P value
		<25 N=53	25-40 N=44	>40 N=8	
Male, n (%)	65 (61.9)	33 (62.3)	28 (63.6)	4 (50.0)	0.764
Age/year, $\bar{x} \pm s$	57.2 ± 17.8	53.7 ± 17.4	61.0 ± 16.6	58.9 ± 23.6	0.127
BMI/(kg·m ⁻²), $\bar{x} \pm s$	23.62 ± 4.37	24.73 ± 4.02	22.62 ± 4.37	21.83 ± 4.34*	0.026
C _{peak} /(mg·L ⁻¹), $\bar{x} \pm s$	26.69 ± 12.74	18.55 ± 4.28	30.63 ± 4.31*	58.94 ± 19.27*	<0.001
Single dose/mg, $\bar{x} \pm s$	828.57 ± 238.47	745.28 ± 252.35	909.09 ± 195.08*	937.5 ± 176.78*	0.003
Daily dose/mg, $\bar{x} \pm s$	1 800.00 ± 436.33	1 660.38 ± 488.06	1 943.18 ± 344.66*	1 937.50 ± 176.78*	0.001
Ccr before treatment/(mL·min ⁻¹), $\bar{x} \pm s$	115.90 ± 42.42	119.00 ± 39.85	115.65 ± 44.06	95.73 ± 50.23	0.387
Infection site, n (%)					0.453
Intracranial	30 (28.6)	20 (37.7)	10 (22.7)	0	
Respiratory	24 (22.9)	12 (22.6)	10 (22.7)	2 (25.0)	
Cardiovascular	23 (21.9)	9 (17.0)	10 (22.7)	4 (50.0)	
Others	28 (26.7)	12 (22.6)	14 (31.8)	2 (25.0)	
Pathogen, n (%)					
MRSA	18 (17.1)	11 (20.8)	6 (13.6)	1 (12.5)	
MSSA	2 (1.9)	1 (1.9)	1 (2.3)	0	
<i>Enterococcus faecium</i>	4 (3.8)	2 (3.8)	2 (4.5)	0	
<i>Staphylococcus epidermidis</i>	8 (7.6)	1 (1.9)	7 (15.9)	0	
<i>Streptococcus aeruginosa</i>	24 (22.9)	10 (18.9)	12 (27.3)	2 (25.0)	
Other Gram-positive bacteria	35 (33.3)	24 (45.3)	10 (22.7)	1 (12.5)	
Not detected	27 (25.7)	11 (20.8)	14 (31.8)	2 (25.0)	
Not done	9 (8.6)	3 (5.7)	4 (9.1)	2 (25.0)	

*P<0.05 vs C_{peak}<25 mg/L group. C_{peak}: Peak concentration; BMI: Body mass index; Ccr: Creatinine clearance rate; MRSA: Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*; MSSA: Methicillin-sensitive *Staphylococcus aureus*.

3 讨论

本研究发现,患者BMI会影响万古霉素 C_{min} 和 C_{peak} ,低浓度组的BMI高于中、高浓度组,这可能是因为BMI较高患者的表观分布容积大,相同的给药剂量下血药浓度偏低。其次,BMI较高患者药物清除率通常更高^[14],故BMI较高患者万古霉素的用药剂量需要进行调整。

近年来,随着MRSA检出率的上升万古霉素的应用日益广泛,目前仍没有其他药物能替代其治疗MRSA感染中的地位^[15],其疗效和不良反应的评价应引起重视。本研究发现,万古霉素的临床有效性与 C_{min} 无相关性,而 $C_{min}>15\text{ mg/L}$ 组与 $<10\text{ mg/L}$ 组之间AKI的发生率差异有统计学意义($P=0.001$), $C_{min}>15\text{ mg/L}$ 组AKI发生率约为34.3%(12/35),是 $C_{min}<10\text{ mg/L}$ 组(6.4%,5/78)的5倍多。

2011年万古霉素临床应用中国专家共识建议,为提高疗效,对复杂严重的菌血症、脑膜炎及院感性肺炎患者推荐将万古霉素的 C_{min} 维持在15~20 mg/L^[3]。但许多研究显示 $C_{min}>15\text{ mg/L}$ 时AKI发生率大大提高。Steinmetz等^[16]进行的一项meta分析显示,万古霉素 $C_{min}<15\text{ mg/L}$ 与 $>15\text{ mg/L}$ 组间治疗有效率差异无统计学意义,但后一组的AKI发生率相对较高;这一结果与van Hal等^[6]的研究结果一致。该meta分析指出 $C_{min}>15\text{ mg/L}$ 与万古霉素相关肾毒性的风险概率增加有关。

许多研究支持治疗严重MRSA感染时将万古霉素最低浓度水平维持在 $\geq 15\text{ mg/L}$ 水平的建议,认为这样可以增加感染菌的清除率^[16]。但Liang等^[17]研究发现将万古霉素 C_{min} 增加到15~20 mg/L并未使合并感染患者有更大的获益。Shen等^[18]的研究也支持这一结果。Diaz等^[19]的一项从全球角度评估万古霉素MIC随时间变化趋势的meta分析未发现万古霉素出现MIC漂移现象(即MIC逐年上升)证据。目前万古霉素 C_{min} 的指导范围尚需要进行更多的前瞻性、大样本研究进一步探讨。

近年来,关于 C_{min} 作为代替标准对万古霉素药动学参数进行预测越来越受到质疑。万古霉素为时间依赖型抗生素,具有一定的抗生素后效应,目前以AUC/MIC比值为其细菌清除及临床疗效的预测指标,2020年美国万古霉素治疗严重MRSA感染的治疗药物监测指南推荐将AUC/MIC比值控制在400~600的个体化目标(假设万古霉素MIC为

1 mg/L),以达到临床疗效^[11];由于临床很难测定万古霉素的AUC值,因此过去 C_{min} 常常作为AUC的替代被推荐为监测万古霉素的方法^[2-3],但其准确性尚存在争议。Neely等^[20]的研究纳入47例使用万古霉素的成年患者,运用R语言模拟AUC模型,发现近60%肾功能正常的患者在万古霉素 $C_{min}<15\text{ mg/L}$ 即可达到AUC >400 (MIC $<1\text{ mg/L}$)的治疗目标;研究数据表明,在没有贝叶斯工具的情况下以 C_{min} 为基础调整万古霉素剂量会导致不必要的用药剂量增加和肾毒性风险。也有文献运用非贝叶斯法通过 C_{peak} 和 C_{min} 估算AUC,可以获得比 C_{min} 更好的预测结果^[21]。

本研究还发现万古霉素 C_{peak} 与AKI发生率亦存在相关性。2009年美国万古霉素治疗监测指南及2013年日本化疗学会万古霉素治疗药物监测实践指南建议取消对血清 C_{peak} 的常规监测,认为其与肾毒性之间没有相关性^[2,22]。由于药物在不同个体内的药动学存在差异,不同患者药物达峰时间也不同,故评价 C_{peak} 时需要找到合适的采血时间。本研究选择的 C_{peak} 是指药物在组织和血浆中分布平衡完成后的峰值浓度。Saunders^[23]认为,只要 $C_{min}\leq 15\text{ mg/L}$, C_{peak} 就不会超出安全范围。这与本研究结果相似。本组同时进行了 C_{peak} 和 C_{min} 检测的患者中 $C_{peak}>40\text{ mg/L}$ 而 $C_{min}<15\text{ mg/L}$ 的患者只有2例,但 $C_{peak}>40\text{ mg/L}$ 组患者不多,虽然 C_{min} 与AKI发生率的相关性略优于 C_{peak} (C_{min} :OR=1.119; C_{peak} :OR=1.053),但 $C_{peak}>40\text{ mg/L}$ 组8例患者中有5例发生了AKI,发生率达62.5%,故 C_{peak} 与安全性的相关性可能更高。

虽然研究发现通过万古霉素 C_{peak} 和 C_{min} 估算的AUC评价疗效及安全性较为准确^[21],但今后临床是否应开展对 C_{peak} 的监测、对 C_{min} 和 C_{peak} 进行合并考虑以判断疗效和安全性,而不仅仅依靠 C_{min} 对万古霉素进行个体化给药指导(尤其对于危重症患者),还需要进一步研究。

综上所述,万古霉素 $C_{min}>15\text{ mg/L}$ 或 $C_{peak}>40\text{ mg/L}$ 时并不能提高临床疗效,反而会增加AKI的发生风险,AKI的发生率与万古霉素血药浓度具有相关性,对于重症感染者需提高治疗浓度的结论有待进一步研究。本研究为单中心、小样本量的研究,而且研究对象多为脑外科、心血管外科及重症监护室的患者,这些患者病程复杂、感染较重,部分患者微生物监测致病菌往往并非一种,也有部分患者未检测出病原菌阳性结果,因此本研究未将

MRSA、甲氧西林敏感金黄色葡萄球菌和其他病原菌进行分组讨论,而只根据抗感染的结果判断疗效,结果可能存在偏差,今后仍有待多中心、大样本量研究进一步证实。

【参 考 文 献】

- [1] 何笑荣,金鹏飞,赵紫楠,姜文清,胡欣. 万古霉素诱发的肾毒性及其危险因素研究进展[J]. 临床药物治疗杂志,2017,15:5-8.
- [2] MARTIN J H, NORRIS R, BARRAS M, ROBERTS J, MORRIS R, DOOGUE 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: 21-24.
- [3] 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,2011,30:561-573.
- [4] ZONOZI R, WU A, SHIN J I, SECORA A, CORESH J, INKER L A, et al. Elevated vancomycin trough levels in a tertiary health system: frequency, risk factors, and prognosis[J]. Mayo Clin Proc, 2019, 94: 17-26.
- [5] 胡佳丽,张菁. 万古霉素肾毒性的研究进展[J]. 中国感染与化疗杂志,2013,13:394-399.
- [6] VAN HAL S J, PATERSON D L, LODISE T P. Systematic review and meta-analysis of vancomycin-induced nephrotoxicity associated with dosing schedules that maintain troughs between 15 and 20 milligrams per liter[J]. Antimicrob Agents Chemother, 2013, 57: 734-744.
- [7] STEVENS P E, LEVIN A. Evaluation and management of chronic kidney disease: synopsis of the kidney disease: improving global outcomes 2012 clinical practice guideline[J]. Ann Int Med, 2013, 158: 825-830.
- [8] WU C H, LIN H F, LIN W W, LIU Y W, YOU X, LIN C H, 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: 341-354.
- [9] 张慧芳,王瑞兰,舒文,汤荣,梁晓宇,张菁,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,2018,30:538-543.
- [10] DALTON B R, RAJAKUMAR I, LANGEVIN A, ONDRO C, SABUDA D, GRIENER T P, 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: 436-446.
- [11] RYBAK M J, LE J, LODISE T P, LEVINE D P, BRADLEY J S, LIU C, et al. Executive summary: therapeutic monitoring of vancomycin for serious methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* infections: a revised consensus guideline and review of 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]. Pharmacotherapy, 2020, 40: 363-367.
- [12] 梁虹艺,万宁,叶嘉盛,季波,袁进,陈吉生. 基于PSM法的真实世界中国产与原研注射用盐酸万古霉素疗效和安全性一致性评价的队列研究[J]. 中国医院药学杂志,2019,39:1751-1754.
- [13] 谢松梅,赵明,杨进波,李娅杰,赵德恒. 我国抗菌药物临床疗效评价标准的思考与确定[J]. 中国临床药理学杂志,2008,24:466-468,472.
- [14] KHWAJA A. KDIGO clinical practice guidelines for acute kidney injury[J/OL]. Nephron Clin Pract, 2012, 120: c179-c1784. DOI: 10.1159/000339789.
- [15] WONG-BERINGER A, JOO J, TSE E, BERINGER P. Vancomycin-associated nephrotoxicity: a critical appraisal of risk with high-dose therapy[J]. Int J Antimicrob Agents, 2011, 37: 95-101.
- [16] STEINMETZ T, ELIAKIM-RAZ N, GOLDBERG E, LEIBOVICI L, YAHAV D. Association of vancomycin serum concentrations with efficacy in patients with MRSA infections: a systematic review and meta-analysis[J]. Clin Microbiol Infect, 2015, 21: 665-673.
- [17] LIANG X, FAN Y, YANG M, ZHANG J, WU J, YU J, 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.
- [18] SHEN K, YANG M, FAN Y, LIANG X, CHEN Y, WU J, et al. Model-based evaluation of the clinical and microbiological efficacy of vancomycin: a prospective study of Chinese adult in-house patients[J]. Clin Infect Dis, 2018, 67(Suppl 2): S256-S262.
- [19] DIAZ R, AFREIXO V, RAMALHEIRA E, RODRIGUES C, GAGO B. Evaluation of vancomycin MIC creep in methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* infections—a systematic review and meta-analysis[J]. Clin Microbiol Infect, 2018, 24: 97-104.
- [20] NEELY M N, YOUNG G, JONES B, JELLIFFE R W, DRUSANO G L, RODVOLD K A, et al. Are vancomycin trough concentrations adequate for optimal dosing?[J]. Antimicrob Agents Chemother, 2014, 58: 309-316.
- [21] MOGLE B T, STEELE J M, SEABURY R W, DANG U J, KUFEL W D. Implementation of a two-point pharmacokinetic AUC-based vancomycin therapeutic drug monitoring approach in patients with methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* bacteraemia[J]. Int J Antimicrob Agents, 2018, 52: 805-810.
- [22] MATSUMOTO K, TAKESUE Y, OHMAGARI N, MOCHIZUKI T, MIKAMO H, SEKI M, et al. Practice guidelines for therapeutic drug monitoring of vancomycin: a consensus review of the Japanese Society of Chemotherapy and the Japanese Society of Therapeutic Drug Monitoring[J]. J Infect Chemother, 2013, 19: 365-380.
- [23] SAUNDERS N J. Why monitor peak vancomycin concentrations?[J]. Lancet, 1994, 344(8939/8940): 1748-1750.