

# 万古霉素治疗耐甲氧西林金黄色葡萄球菌感染的血药谷浓度监测及疗效探讨<sup>△</sup>

刘云宁<sup>1\*</sup>, 李小凤<sup>2</sup>, 汤建华<sup>1</sup>, 姜爱雯<sup>1</sup>, 褚明娟<sup>1</sup>, 张鹤鸣<sup>1</sup> (1. 河北北方学院附属第一医院药学部, 河北 张家口 075000; 2. 河北北方学院附属第一医院微生物科, 河北 张家口 075000)

中图分类号 R978.1 文献标志码 A 文章编号 1672-2124(2022)09-1093-06

DOI 10.14009/j.issn.1672-2124.2022.09.016

**摘要** 目的: 监测万古霉素治疗耐甲氧西林金黄色葡萄球菌(MRSA)感染的血药谷浓度, 并探讨其血药谷浓度与疗效的关系。方法: 选取2020年1月至2021年8月该院收治的MRSA感染患者362例, 均采用万古霉素治疗, 统计血药谷浓度首次测定结果分布, 分析万古霉素血药谷浓度的影响因素, 对比不同血药谷浓度患者的疗效及不良反应发生率, 根据万古霉素血药谷浓度调整用药方案。结果: 362例MRSA感染患者经万古霉素治疗, 首次检测血药谷浓度处在目标浓度范围者占40.33%(146例); 有序多分类Logistic回归模型分析结果显示, 年龄、体重指数、肾功能不全、溶剂为0.9%氯化钠注射液、联合应用美罗培南及治疗方案合理性均为MRSA感染患者万古霉素血药谷浓度的影响因素( $P < 0.05$ ); 随着血药谷浓度的升高, 治疗有效率呈升高趋势, 且血药谷浓度 $>20$  mg/L者的有效率高于血药谷浓度 $<10$  mg/L者, 差异有统计学意义( $P < 0.05$ ); 随着血药谷浓度的升高, 不良反应发生率呈升高趋势, 且血药谷浓度 $>20$  mg/L者的不良反应发生率高于血药谷浓度 $<10$ 、 $10\sim 20$  mg/L者, 差异均有统计学意义( $P < 0.05$ ), 其中肾功能损害发生率的差异尤为显著。31例万古霉素血药谷浓度 $<10$  mg/L且无效者调整用药方案后复测时, 26例患者达到目标谷浓度; 21例万古霉素血药谷浓度 $>20$  mg/L的有效且出现不良反应者, 停止用药后不良反应缓解; 16例万古霉素血药谷浓度 $>20$  mg/L的无效者更换其他药物治疗。结论: 万古霉素治疗MRSA感染的个体化差异明显, 尤其对小儿、老年、肥胖和肾功能不全等特殊群体需加强血药浓度监测, 根据血药浓度监测结果调整用药方案, 以提高治疗效果, 同时保证治疗安全性。

**关键词** 耐甲氧西林金黄色葡萄球菌; 万古霉素; 谷浓度; 疗效

## Blood Trough Concentration Monitoring and Efficacy of Vancomycin in the Treatment of Methicillin-Resistant *Staphylococcus aureus* Infection<sup>△</sup>

LIU Yunning<sup>1</sup>, LI Xiaofeng<sup>2</sup>, TANG Jianhua<sup>1</sup>, JIANG Aiwen<sup>1</sup>, CHU Mingjuan<sup>1</sup>, ZHANG Heming<sup>1</sup> (1. Dept. of Pharmacy, the First Affiliated Hospital of Hebei North University, Hebei Zhangjiakou 075000, China; 2. Dept. of Microbiology, the First Affiliated Hospital of Hebei North University, Hebei Zhangjiakou 075000, China)

**ABSTRACT** **OBJECTIVE:** To explore the blood trough concentration monitoring and efficacy of vancomycin in the treatment of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) infection, and to probe into the relationship between blood trough concentration and clinical efficacy. **METHODS:** Totally 362 patients with MRSA infection admitted into this hospital from Jan. 2020 to Aug. 2021 were selected and treated with vancomycin, the distribution of the first measurement of blood trough concentration was collected, the influencing factors of blood trough concentration of vancomycin was analyzed, the efficacy and incidence of adverse drug reactions in patients with different blood trough concentrations were compared, the medication regimen was adjusted according to the blood trough concentration of vancomycin. **RESULTS:** Of the 362 patients with MRSA infection treated with vancomycin, 40.33% (146 cases) of the first detection of blood trough concentration were in the target concentration range; results of the orderly multi-classification logistic regression model analysis showed that age, body mass index, renal insufficiency, menstruum of 0.9% sodium chloride injection, combined application of meropenem, and the rationality of therapeutic regimen were the influencing factors of blood trough concentration of vancomycin in patients with MRSA infection ( $P < 0.05$ ); with the increase of blood trough concentration, the treatment efficiency tended to increase, and the treatment efficiency of those with blood trough concentration  $>20$  mg/L was higher than that of those with blood trough concentration  $<10$  mg/L, with statistically significant difference ( $P < 0.05$ ); with the increase of blood trough concentration, the incidence of adverse drug reactions tended to increase, and the incidence of those with blood trough concentration  $>20$  mg/L was higher

<sup>△</sup> 基金项目: 河北省医学科学研究课题 (No. 20211198)

\* 主管药师, 硕士。研究方向: 临床药学。E-mail: curious345@163.com

than that of those with blood trough concentration <10 mg/L and 10-20 mg/L, with statistically significant difference ( $P < 0.05$ ), and the difference in the incidence of renal impairment was particularly significant. 31 patients with blood trough concentration of vancomycin <10 mg/L and ineffective treatment who had adjusted the medication regimen were retested, of which 26 patients had reached the target trough concentration; 21 patients with trough concentrations >20 mg/L and effective treatment who had adverse drug reactions were relieved after withdrawal, 16 patients with trough concentrations >20 mg/L and ineffective treatment who were given other drugs. CONCLUSIONS: The treatment of MRSA infection with ancomycin varies significantly on individual basis, especially for special groups such as children, elderly, obese, and renal insufficiency, blood concentration monitoring needs to be strengthened, and the medication regimen should be adjusted according to the blood concentration monitoring results, so as to improve the therapeutic effect while ensuring therapeutic safety.

**KEYWORDS** Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*; Vancomycin; Trough concentration; Efficacy

耐甲氧西林金黄色葡萄球菌(MRSA)为院内感染的主要病原菌之一,常见于肺部感染、颅内感染、皮肤及软组织感染等。据统计,近年来MRSA感染率呈升高趋势<sup>[1]</sup>。MRSA对多种抗菌药物耐药,治疗难度大。万古霉素作为仅对革兰阳性菌发挥强大杀伤作用的窄谱抗菌药物,已被《甲氧西林耐药的金黄色葡萄球菌肺炎诊治与预防专家共识》<sup>[2]</sup>推荐为治疗MRSA的一线用药。但随着万古霉素在MRSA治疗中的应用日渐广泛,其不良反应愈发凸显。国外研究数据显示,肾功能正常的成人,万古霉素血药谷浓度控制在10~20 mg/L时可确保良好安全性及抗菌有效性,若血药谷浓度达30 mg/L,则显著增加耳、肾毒性风险<sup>[3]</sup>。有文献报道,多因素回归分析结果显示,万古霉素谷浓度<15 mg/L、肾小球滤过率<60 mL/(min·1.73 m<sup>2</sup>)、血肌酐≥133 μmol、给药时间≥2周为万古霉素治疗失败的独立危险因素<sup>[4]</sup>。万古霉素具有治疗窗窄、个体化差异大和治疗指数低等特征,在一定程度上限制了其临床应用<sup>[5]</sup>。血药浓度监测是指导临床合理用药的重要手段之一,根据患者具体情况选择适宜的给药剂量、给药间隔,有助于完善个体化治疗方案,保证用药的有效性、安全性。但万古霉素峰浓度与疗效的相关性不明显,且难以监测,而万古霉素谷浓度的监测价值已得到认可<sup>[6]</sup>。本研究以我院接受万古霉素治疗的MRSA患者作为研究对象,监测治疗过程中万古霉素血药谷浓度并探讨其与疗效的关系,旨在为临床个性化制定治疗方案提供参考,现报告如下。

## 1 资料与方法

### 1.1 资料来源

选取2020年1月至2021年8月我院MRSA感染患者362例。纳入标准:经临床体征及微生物实验室检查确诊为MRSA引起的肺部感染、皮肤及软组织感染、颅内感染和血流感染等;万古霉素治疗疗程>3 d,且对治疗药物无禁忌证;无酒精、药物滥用史;患者或家属知情本研究内容,并签署同意书。排除标准:对万古霉素耐药者;对万古霉素过敏者;中性粒细胞计数<20×10<sup>9</sup>/L者;入组前3 d内有万古霉素用药史者;哺乳期及妊娠期女性;存在神经系统及精神疾病患者;需血液透析或腹膜透析治疗者。本研究已通过我院医学伦理委员会审批(审批号为:20200106011)。

### 1.2 方法

1.2.1 仪器:Ultimate 3000型高效液相色谱仪(美国Thermo Fisher Scientific公司),配置自动进样器(717plus)、四元梯度

泵(600E)、2487紫外检测器和Empower数据处理系统;Reax Top型涡旋震荡仪[海道尔夫仪器设备(上海)有限公司];TG-16W型高速离心机[爱来宝(济南)医疗科技有限公司]。1.2.2 药品:注射用盐酸万古霉素[丽珠集团丽珠制药厂,批准文号为国药准字H20193378,规格为0.5 g(按C<sub>66</sub>H<sub>75</sub>C<sub>12</sub>N<sub>9</sub>O<sub>24</sub>计)]。

1.2.3 血药谷浓度测定方法:参考《万古霉素临床应用中国专家共识(2011版)》<sup>[7]</sup>,采用高效液相色谱法测定万古霉素的谷浓度。万古霉素谷浓度目标范围为10~20 mg/L。(1)起始谷浓度的监测。当万古霉素达到稳态血药浓度时(给予3~4个维持剂量),在第5剂给药前0.5~1 h内抽取血样。(2)后续谷浓度的监测。调整给药方案后需要再次测定谷浓度,监测时机与起始谷浓度的相同。采集血样本后首先以蛋白沉淀法处理,离心(3 000 r/min,离心半径8 cm,15 min),采集上层血浆,采取高效液相色谱仪测定万古霉素血浆浓度。色谱条件为Xbridge色谱柱(4.6 mm×150 mm,5 μm),以pH为2.4的25 mmol/L磷酸二氢钾-甲醇(V:V=86:14)作为流动相,流速为1.0 mL/min,柱温为40℃,进样量为20 μL,在236 nm紫外波处检测,由数据处理系统自动对比标准曲线,读取测量值。

1.2.4 给药方案调整:对万古霉素谷浓度<10 mg/L且无效者,依据具体的血药浓度调整给药方案。调整给药方案后需要再次测定谷浓度,监测时机与起始谷浓度的相同。

### 1.3 观察指标

(1)万古霉素血药谷浓度首次测定结果分布情况。(2)对万古霉素血药谷浓度影响因素进行单因素分析。治疗方案合理性参照《万古霉素临床应用中国专家共识(2011版)》<sup>[7]</sup>、药品说明书进行判定。(3)对万古霉素血药谷浓度影响因素进行有序多分类Logistic分析。(4)对比不同血药谷浓度患者的疗效及不良反应发生率。参照《抗菌药物临床应用指导原则(2015年版)》<sup>[8]</sup>相关标准,依据患者治疗后的临床症状、体征、感染指标(血象、降钙素原和C反应蛋白等)水平及病原学检查结果,判定万古霉素抗感染疗效。患者用药后血肌酐水平较用药前升高44.2 μmol/L或较基线增幅>50%(以较高者为准),且不存在联合使用其他肾毒性药物时,判定为万古霉素相关肾功能损害。(5)根据万古霉素血药谷浓度调整用药方案。

### 1.4 统计学方法

采用SPSS(25.0 for Windows)统计软件对数据进行分析。

计量资料以  $\bar{x} \pm s$  描述;计数资料以例数(百分率)描述,采用  $\chi^2$  检验比较不同血药谷浓度患者单因素资料、疗效及不良反应的差异,采用有序多分类 Logistic 回归模型分析万古霉素血药谷浓度的影响因素。均采用双侧检验,以  $\alpha = 0.05$  为检验水准,  $P < 0.05$  为差异有统计学意义。

## 2 结果

### 2.1 万古霉素血药谷浓度首次测定结果分布

362 例 MRSA 感染患者经万古霉素治疗,首次检测血药谷浓度  $< 10$  mg/L 者 106 例,  $10 \sim 20$  mg/L 者 146 例,  $> 20$  mg/L 者 110 例;处于目标浓度范围者占 40.33%,不在目标浓度范围者占 59.67%,见表 1。

表 1 万古霉素血药谷浓度首次测定结果分布

Tab 1 Distribution of the first determination of blood trough concentration of vancomycin

血药谷浓度	病例数	占比/%	平均血药谷浓度/ ( $\bar{x} \pm s$ , mg/L)
$< 10$ mg/L	106	29.28	$8.12 \pm 0.91$
$10 \sim 20$ mg/L	146	40.33	$15.39 \pm 2.04$
$> 20$ mg/L	110	30.39	$25.46 \pm 2.15$

### 2.2 万古霉素血药谷浓度的单因素分析

不同万古霉素血药谷浓度的 MRSA 感染患者的年龄、体重指数、过敏史、感染部位、剂量、体温、肾功能不全、溶剂、联合应用美罗培南及治疗方案是否合理等方面比较,差异均有统计学意义 ( $P < 0.05$ ),见表 2。

### 2.3 万古霉素血药谷浓度的有序多分类 Logistic 分析

以 MRSA 感染患者万古霉素血药谷浓度作为反应变量,以表 2 中差异有统计学意义的项目作为解释变量,具体赋值见表 3。纳入有序多分类 Logistic 回归模型,结果显示,年龄、体重指数、肾功能不全、溶剂为 0.9% 氯化钠注射液、联合应用美罗培南及治疗方案合理性均为 MRSA 感染患者万古霉素血药谷浓度的影响因素 ( $P < 0.05$ ),见表 4。

### 2.4 万古霉素血药谷浓度与疗效的关系

不同万古霉素血药谷浓度患者的有效率比较,差异有统计学意义 ( $P < 0.05$ );随着血药谷浓度的增加,治疗有效率呈升高趋势,且血药谷浓度  $> 20$  mg/L 者的有效率高于血药谷浓度  $< 10$  mg/L 者,差异有统计学意义 ( $P < 0.05$ ),见表 5。

### 2.5 万古霉素血药谷浓度与不良反应的关系

不同万古霉素血药谷浓度患者的不良反应发生率比较,差异有统计学意义 ( $P < 0.05$ );随着血药谷浓度的增加,不良反应发生率呈升高趋势,且血药谷浓度  $> 20$  mg/L 者的不良反应发生率高于血药谷浓度  $< 10$ 、 $10 \sim 20$  mg/L 者,差异有统计学意义 ( $P < 0.05$ ),其中肾功能损害发生率的差异尤为显著,见表 6。

### 2.6 根据万古霉素血药谷浓度调整用药方案

31 例万古霉素血药谷浓度  $< 10$  mg/L 且无效的患者中,20 例增加用药剂量,11 例减少用药间隔;复测时,26 例达到目标谷浓度。21 例万古霉素血药谷浓度  $> 20$  mg/L 的有效且出现不良反应的患者,停止用药后不良反应缓解。16 例无效者更换其他药物治疗。

## 3 讨论

据 2018 年 CHINET 数据显示,我国 MRSA 检出率高达 34.4%<sup>[9]</sup>。万古霉素为糖肽类抗菌药物,可有效抑制细菌细胞壁合成,损害其屏障作用,改变细菌细胞膜通透性,抑制细菌 RNA 合成,具有强效抗菌活性<sup>[10-11]</sup>。大量研究结果显示,MRSA 对万古霉素的敏感率较高<sup>[12-14]</sup>。因此,万古霉素在治疗 MRSA 感染中的价值仍无可替代。但万古霉素为时间依赖性抗菌药物,经肾脏以原型药消除,血药谷浓度过高会导致肾功能损害。故如何科学、规范应用万古霉素成为临床研究的重要课题之一。

本研究测定结果显示,362 例 MRSA 感染患者经万古霉素治疗,首次检测血药谷浓度处于目标浓度范围者占 40.33%。相关 Meta 分析结果显示,血药浓度监测在提高治疗有效率、降低不良反应发生率方面具有积极意义<sup>[15]</sup>。但目前临床对于理想的万古霉素血药谷浓度尚未达成统一意见。《万古霉素治疗成人金黄色葡萄球菌感染实践指南》<sup>[16]</sup>指出,万古霉素的血药谷浓度应  $> 10$  mg/L,必要时可达到  $15 \sim 20$  mg/L;而《2015 中国药理学学会指南:万古霉素治疗药物监测》<sup>[17]</sup>则指出,对于严重的 MRSA 成人患者,建议万古霉素目标谷浓度维持在  $10 \sim 20$  mg/L。综合既往研究结果,本研究将万古霉素谷浓度目标范围设置为  $10 \sim 20$  mg/L,谷浓度在目标范围内患者所占比例略低于林慧芬<sup>[18]</sup>研究中的 44%,但高于王金龙等<sup>[19]</sup>研究中的 23.5%,主要与选择群体、万古霉素使用剂量及用药间隔不同有关。本研究选择的对象包括新生儿、儿童、老年人、肥胖和伴有肾功能不全等特殊群体的 MRSA 感染患者,万古霉素使用剂量及用药间隔不固定;林慧芬<sup>[18]</sup>选取的对象为接受万古霉素 1 g、每 12 h 给药 1 次治疗的肌酐清除率  $\geq 50$  mL/min 的成年患者;而王金龙等<sup>[19]</sup>的研究对象则为成人重症患者。由此推测,患者个体差异、万古霉素用药情况均可能影响患者血药谷浓度。

本研究进一步经有序多分类 Logistic 回归模型分析发现,年龄、体重指数和肾功能不全为 MRSA 感染患者万古霉素血药谷浓度的影响因素。小儿器官发育尚未成熟,使用万古霉素治疗时会出现药物代谢延迟,容易出现血药浓度升高。但本研究监测结果显示,年龄  $< 18$  岁者未出现血药谷浓度  $> 20$  mg/L 的情况,可能与用药剂量、方法等更慎重有关。老年患者部分脏器功能减弱,机体代谢水平降低,加之可能合并基础疾病,从而影响药物在体内的蓄积。体重较高的患者易出现代谢障碍,导致药物在体内蓄积,血药谷浓度升高,剂量耐受度低,更易出现肾毒性,与董芊汝等<sup>[20]</sup>研究中肥胖感染患者使用万古霉素后肾毒性有增加趋势的结论相符。患者合并肾功能不全时,应用万古霉素后,肾脏清除能力降低,血药谷浓度升高。此外,本研究还发现溶剂为 0.9% 氯化钠注射液、联合应用美罗培南及治疗方案不合理亦会影响使用万古霉素治疗的 MRSA 感染患者的血药谷浓度。因此,临床在应用万古霉素治疗时,应避免联合应用有肾毒性的药物,同时严格把握用药指征,减少或避免选用 0.9% 氯化钠注射液为溶剂,以确保患者血药浓度维持在目标范围内。

本研究结果显示,随着血药谷浓度的增加,治疗有效率、

表2 万古霉素血药谷浓度的单因素分析[例(%)]

Tab 2 Univariate analysis of blood trough concentration of vancomycin [cases (%)]

项目	指标	血药谷浓度<10 mg/L(n=106)	血药谷浓度 10~20 mg/L(n=146)	血药谷浓度>20 mg/L(n=110)	$\chi^2$	P
性别	男性	78 (73.58)	102 (69.86)	75 (68.18)	0.796	0.672
	女性	28 (26.42)	44 (30.14)	35 (31.82)		
年龄	<28 d	14 (13.21)	14 (9.59)	0 (0)	66.418	<0.001
	28 d至3岁	10 (9.43)	10 (6.85)	0 (0)		
	>3~<18岁	6 (5.66)	10 (6.85)	0 (0)		
	18~60岁	64 (60.38)	52 (35.62)	51 (46.36)		
	>60岁	12 (11.32)	60 (41.10)	59 (53.64)		
体重指数/(kg/m <sup>2</sup> )	<18	26 (24.53)	30 (20.55)	21 (19.09)	17.805	0.001
	18~24	45 (42.45)	81 (55.48)	37 (33.64)		
	>24	35 (33.02)	35 (23.97)	52 (47.27)		
		77 (72.64)	98 (67.12)	79 (71.82)		
手术史	有	29 (27.36)	48 (32.88)	31 (28.18)	1.010	0.577
	无	77 (72.64)	98 (67.12)	79 (71.82)		
过敏史	有	10 (9.43)	9 (6.16)	29 (26.36)	24.162	<0.001
	无	96 (90.57)	137 (93.84)	81 (73.64)		
吸烟史	有	12 (11.32)	16 (10.96)	11 (10.00)	0.107	0.948
	无	94 (88.68)	130 (89.04)	99 (90.00)		
酗酒史	有	10 (9.43)	13 (8.90)	9 (8.18)	0.106	0.948
	无	96 (90.57)	133 (91.10)	101 (91.82)		
病情危重	是	73 (68.87)	92 (63.01)	67 (60.91)	1.609	0.447
	否	33 (31.13)	54 (36.99)	43 (39.09)		
感染部位	肺部感染	75 (70.75)	98 (67.12)	62 (56.36)	37.579	<0.001
	皮肤及软组织感染	12 (11.32)	8 (5.48)	11 (10.00)		
	颅内感染	15 (14.15)	34 (23.29)	18 (16.36)		
	血流感染	0 (0)	3 (2.05)	17 (15.45)		
	其他	4 (3.77)	3 (2.05)	2 (1.82)		
多重感染	是	16 (15.09)	22 (15.07)	19 (17.27)	0.278	0.870
	否	90 (84.91)	124 (84.93)	91 (82.73)		
给药频次	每6 h给药1次	7 (6.60)	14 (9.59)	10 (9.09)	3.080	0.799
	每8 h给药1次	32 (30.19)	38 (26.03)	25 (22.73)		
	每12 h给药1次	65 (61.32)	89 (60.96)	70 (63.64)		
	每24 h给药1次	2 (1.89)	5 (3.42)	5 (4.55)		
剂量/g	>1	60 (56.60)	81 (55.48)	70 (63.64)	18.187	0.001
	0.5~1	17 (16.04)	30 (20.55)	32 (29.09)		
	<0.5	29 (27.36)	35 (23.97)	8 (7.27)		
体温	正常	56 (52.83)	76 (52.05)	36 (32.73)	11.908	0.003
	异常	50 (47.17)	70 (47.95)	74 (67.27)		
肝功能不全	是	13 (12.26)	25 (17.12)	27 (24.55)	5.642	0.060
	否	93 (87.84)	121 (82.88)	83 (75.45)		
肾功能不全	是	20 (18.87)	46 (31.51)	53 (48.18)	21.228	<0.001
	否	86 (81.13)	100 (68.49)	57 (51.82)		
心功能不全	是	24 (22.64)	35 (23.97)	30 (27.27)	0.674	0.714
	否	82 (77.36)	111 (76.03)	80 (72.73)		
营养不良	是	29 (27.36)	38 (26.03)	32 (29.09)	0.296	0.862
	否	77 (72.64)	108 (73.97)	78 (70.91)		
溶剂	10%葡萄糖注射液	28 (26.42)	18 (12.33)	0 (0)	34.791	<0.001
	5%葡萄糖注射液	20 (18.87)	26 (17.81)	26 (23.64)		
	0.9%氯化钠注射液	58 (54.72)	102 (69.86)	84 (76.36)		
联合用药	美罗培南	6 (5.66)	18 (12.33)	23 (20.91)	11.203	0.004
	亚胺培南	7 (6.60)	10 (6.85)	6 (5.45)		
	呋塞米	4 (3.77)	13 (8.90)	9 (8.18)		
	阿米卡星	4 (3.77)	6 (4.11)	7 (6.36)		
	莫西沙星	6 (5.66)	6 (4.11)	9 (8.18)		
	阿奇霉素	2 (1.88)	2 (1.37)	0 (0)		
	哌拉西林舒巴坦	2 (1.88)	3 (2.05)	0 (0)		
	头孢哌酮舒巴坦	2 (1.88)	2 (1.37)	0 (0)		
		68 (64.15)	62 (42.47)	25 (22.73)		
治疗方案合理	是	68 (64.15)	62 (42.47)	25 (22.73)	37.844	<0.001
	否	38 (35.85)	84 (57.53)	85 (77.27)		

不良反应发生率均呈升高趋势。谷浓度维持在目标范围内,既可保证较好的治疗效果,又有助于降低不良反应发生风险。根据初始血药谷浓度调整给药方案,多数患者可达到目标谷浓度,且安全性有保证。万古霉素的疗效和不良反应发生风险与血药浓度密切相关,安全范围内的血药浓度是保证万古霉素合

理应用的重要指标<sup>[21]</sup>。血药浓度过低,容易出现药物抵抗,增加致病菌耐药风险。而血药浓度过高,则会导致肾脏排泄负担加重,近段肾小管出现氧化应激损伤,致使肾小管上皮细胞凋亡信号通路激活,诱发细胞凋亡,此外,万古霉素还会诱导机体产生过多促炎介质,从而造成肾功能损害。Chuma等<sup>[22]</sup>的研

表 3 赋值  
Tab 3 Assignment

变量	项目	赋值
反应变量	万古霉素血药谷浓度	<10 mg/L=1, 10~20 mg/L=2, >20 mg/L=3
解释变量	年龄	实际值
	体重指数	实际值
	过敏史	有=1, 无=0
	感染部位	以肺部感染为参照设置哑变量。(1)哑变量1:皮肤及软组织感染=1, 肺部感染、颅内感染、血流感染、其他=0;(2)哑变量2:颅内感染=1, 肺部感染、皮肤及软组织感染、血流感染、其他=0;(3)哑变量3:血流感染=1, 肺部感染、皮肤及软组织感染、颅内感染、其他=0;(4)哑变量4:其他=1, 肺部感染、皮肤及软组织感染、颅内感染、血流感染=0
	剂量	实际值
解释变量	体温	正常=0, 异常=1
	肾功能不全	是=1, 否=0
	溶剂	以10%葡萄糖注射液为参照设置哑变量。(1)哑变量1:5%葡萄糖注射液=1, 10%葡萄糖注射液、0.9%氯化钠注射液=0;(2)哑变量2:0.9%氯化钠注射液=1, 10%葡萄糖注射液、5%葡萄糖注射液=0
解释变量	联合应用美罗培南	有=1, 无=0
	治疗方案合理	是=1, 否=0

表 4 万古霉素血药谷浓度的有序多分类 Logistic 回归分析

Tab 4 Ordered multi-classification logistic analysis of blood trough concentration of vancomycin

因素	$\beta$	S.E.	Wald $\chi^2$	P	OR	95%CI
反应变量						
<10 mg/L	-2.108	0.312	45.646	<0.001		
10~20 mg/L	-1.035	0.351	8.695	<0.001		
解释变量						
年龄	0.831	0.312	7.090	0.006	2.295	1.408~3.741
体重指数	0.782	0.325	5.792	0.013	2.186	1.328~3.599
过敏史	0.419	0.406	1.063	0.458	1.520	0.504~4.583
血流感染	0.401	0.301	1.771	3.899	1.493	0.391~5.699
剂量	0.433	0.283	2.337	2.006	1.541	0.507~4.686
体温	0.447	0.215	4.323	0.071	1.564	0.465~5.258
肾功能不全	1.529	0.349	19.183	<0.001	4.612	2.657~8.004
溶剂为0.9%氯化钠注射液	1.266	0.362	12.234	<0.001	3.547	2.147~5.861
联合应用美罗培南	1.208	0.381	10.044	<0.001	3.345	1.835~6.098
治疗方案合理	-0.963	0.403	5.709	0.020	0.382	0.205~0.711

表 5 万古霉素血药谷浓度与疗效的关系

Tab 5 Relationship between blood trough concentration of vancomycin and efficacy

血药谷浓度/(mg/L)	病例数	疗效/例(%)	
		有效	无效
<10	106	75(70.75)	31(29.25)
10~20	146	116(79.45)	30(20.55)
>20	110	94(85.45)	16(14.55)
$\chi^2$		7.042	
P		0.030	

究结果显示,万古霉素初始谷浓度 $\geq 20$  g/mL 组患者的肾毒性发生率为 31.3%,显著高于初始谷浓度<10 mg/L 组患者的 6.3%。由此证实,及时根据患者血药浓度调整治疗方案对治疗安全性具有重要意义。

综上所述,万古霉素治疗 MRSA 感染的个体化差异明显,通过监测患者血药谷浓度可快速了解不同类型患者的万古霉素代谢情况,有助于及时调整给药方案,实现个体化治疗,确保

表 6 万古霉素血药谷浓度与不良反应的关系

Tab 6 Relationship between blood trough concentration of vancomycin and adverse drug reactions

血药谷浓度/(mg/L)	病例数	不良反应/例(%)					
		皮疹	恶心	肾功能损害	听力减退	一过性白细胞计数降低	合计
<10	106	3(2.83)	2(1.89)	2(1.89)	0(0)	0(0)	7(6.60)
10~20	146	7(4.79)	5(3.42)	6(4.11)	1(0.68)	1(0.68)	20(13.70)
>20	110	10(9.09)	4(3.64)	13(11.82)	2(1.82)	2(1.82)	31(28.18)
$\chi^2$		4.304	0.685	11.025	2.233	2.233	19.662
P		0.116	0.710	0.004	0.327	0.327	<0.001

治疗的有效性、安全性。但小儿、老年、肥胖和肾功能不全患者的最佳谷浓度与普通患者可能存在差异,如何确认不同群体的个体化目标范围仍需进一步探究。

参考文献

[1] WONG J W, IP M, TANG A, et al. Prevalence and risk factors of community-associated methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* carriage in Asia-Pacific region from 2000 to 2016: a systematic review and meta-analysis[J]. Clin Epidemiol, 2018, 10: 1489-1501.

[2] 中华医学会呼吸病学分会感染学组. 甲氧西林耐药的金黄色葡萄

球菌肺炎诊治与预防专家共识[J]. 中华结核和呼吸杂志, 2012, 35(10): 734-738.

[3] MIYAI T, IMAI S, KASHIWAGI H, et al. A risk prediction flowchart of vancomycin-induced acute kidney injury to use when starting vancomycin administration; a multicenter retrospective study [J]. Antibiotics (Basel), 2020, 9(12): 920.

[4] 李庆岗, 程岗, 张剑宁. 血药浓度监测在万古霉素治疗 MRSA 颅内感染中的价值[J]. 中国临床神经外科杂志, 2021, 26(4): 243-245, 249.

(下转第 1101 页)