

论著·临床研究

肾功能亢进对耐甲氧西林金黄色葡萄球菌感染患儿万古霉素血药浓度及治疗效果的影响分析

何翠瑶¹ 秦嫣然² 刘成军² 任洁³ 樊继山¹

(重庆医科大学附属儿童医院/儿童发育疾病研究教育部重点实验室/国家儿童健康与疾病临床医学研究中心(重庆)/儿童发育重大疾病国家国际科技合作基地/儿科学重庆市重点实验室 1.药学部; 2.重症医学科, 重庆 400014; 3.华中科技大学同济医学院附属武汉儿童医院重症医学科, 湖北 武汉 430014)

[摘要] **目的** 研究肾功能亢进(ARC)对万古霉素治疗儿童耐甲氧西林金黄色葡萄球菌(MRSA)感染时的血药浓度、细菌学疗效及临床疗效的影响。**方法** 回顾性研究2013年1月至2017年7月期间因明确MRSA感染使用万古霉素,并进行血药浓度监测的60例危重患儿的病例资料,根据肾小球滤过率(eGFR)分为ARC组($n=19$)和肾功能正常组($n=41$),对两组患儿在万古霉素使用、血药浓度及治疗效果等方面进行统计学比较分析。**结果** ARC组的年龄主要分布在1~12岁,其体重和体表面积明显大于肾功能正常组($P<0.05$)。ARC组初始万古霉素血药谷浓度明显低于肾功能正常组,且ARC组达有效血药谷浓度(10~20 mg/L)比例低于肾功能正常组($P<0.05$)。两组在细菌学疗效评价和临床疗效评价方面比较差异均无统计学意义($P>0.05$),但ARC组的儿童重症监护室(PICU)住院时间及总住院时间明显长于肾功能正常组($P<0.05$)。**结论** ARC明显降低MRSA感染患儿的万古霉素血药谷浓度,延长PICU住院时间及总住院时间。临床上应注意对ARC患儿施行个体化给药治疗。
[中国当代儿科杂志, 2019, 21(9): 904-909]

[关键词] 肾功能亢进;耐甲氧西林金黄色葡萄球菌;万古霉素;儿童

Effect of augmented renal clearance on plasma concentration of vancomycin and treatment outcome in children with methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* infection

HE Cui-Yao, QIN Yan-Ran, LIU Cheng-Jun, REN Jie, FAN Ji-Shan. Department of Pharmacy, Children's Hospital of Chongqing Medical University/Ministry of Education Key Laboratory of Child Development and Disorders/National Clinical Research Center for Child Health and Disorders (Chongqing)/China International Science and Technology Cooperation Base of Child Development and Critical Disorders/Chongqing Key Laboratory of Pediatrics, Chongqing 400014, China (Liu C-J, Email: liucwd@163.com)

Abstract: Objective To investigate the effect of augmented renal clearance (ARC) on plasma concentration of vancomycin, bacteriological outcome, and clinical outcome in children with methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) infection treated by vancomycin. **Methods** A retrospective analysis was performed for the clinical data of 60 critically ill children who were treated with vancomycin due to MRSA infection from January 2013 to July 2017 and underwent plasma concentration monitoring. According to estimated glomerular filtration rate, these children were divided into an ARC group with 19 children and a normal renal function group with 41 children. The two groups were compared in terms of the use of vancomycin, plasma concentration of vancomycin, and treatment outcome. **Results** The children in the ARC group had an age of 1-12 years, and the ARC group had significantly higher body weight and body surface area than the normal renal function group ($P<0.05$). Compared with the normal renal function group, the ARC group had a significantly lower initial trough concentration of vancomycin and a significantly lower proportion of children who achieved the effective trough concentration of vancomycin (10-20 mg/L) ($P<0.05$). There were no significant differences in bacteriological outcome and clinical outcome between the two groups ($P>0.05$), but the ARC

[收稿日期] 2019-05-21; [接受日期] 2019-08-01

[作者简介] 何翠瑶,女,硕士研究生,主管药师。

[通信作者] 刘成军,男,主任医师,教授。Email: liucwd@163.com。

group had significantly longer length of stay in the pediatric intensive care unit (PICU) and length of hospital stay than the normal renal function group ($P < 0.05$). **Conclusions** ARC can significantly reduce the trough concentration of vancomycin and prolong the length of PICU stay and the length of hospital stay in children with MRSA infection. Individualized medication should be administered to children with ARC.

[Chin J Contemp Pediatr, 2019, 21(9): 904-909]

Key words: Augmented renal clearance; Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*; Vancomycin; Child

耐甲氧西林金黄色葡萄球菌 (methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*, MRSA) 是引起儿童感染常见的耐药菌, 通常导致感染重及治疗困难。目前治疗 MRSA 感染的首选药物仍然是糖肽类抗菌药物万古霉素。为确保万古霉素治疗的有效性, 建议监测万古霉素的血药谷浓度, 推荐有效谷浓度为 $10 \sim 20 \text{ mg/L}^{[1-2]}$ 。万古霉素明确有肾毒性和耳毒性, 当肾功能不全时会增加药物毒性风险, 因此通常我们更多关注万古霉素在肾功能不全时的剂量调整。但国外最新研究提出了肾功能亢进 (augmented renal clearance, ARC) 的概念, 其定义为肾脏对药物的清除能力增强, 影响主要经过肾脏排泄的药物体内浓度, 从而影响治疗疗效^[3]。ARC 较多在危重症患者中发现, ARC 影响抗菌药物治疗效果, 不仅有相关临床个案报道^[4-5], 而且在一些临床研究中也得到了证实^[6-7]。但这些研究主要集中在成人, 国外仅少数文献涉及儿童^[8-10], 而国内尚无儿童相关研究报道。目前 ARC 标准在成人定义为肌酐清除率 (CrCl) $> 130 \text{ mL}/(\text{min} \cdot 1.73 \text{ m}^2)$, 因儿童生理状况与成人不同, 现有研究将儿童肾小球滤过率 (eGFR) $\geq 160 \text{ mL}/(\text{min} \cdot 1.73 \text{ m}^2)$ 定义为儿童 ARC^[9]。本研究通过收集近几年来明确诊断为 MRSA 感染的重症患儿, 研究这部分人群 ARC 的发生率, 比较 ARC 组及肾功能正常组患儿万古霉素血药浓度及治疗效果的差异, 为万古霉素在危重症患儿的个体化给药提供参考。

1 资料与方法

1.1 研究对象及资料采集

收集 2013 年 1 月至 2017 年 7 月期间入住重庆医科大学附属儿童医院重症监护室 (PICU) 患儿的临床资料。纳入标准: (1) 痰、血等标本经细菌学培养结果明确提示 MRSA 感染, 且与临床表现相符合; (2) 使用万古霉素 $\geq 48 \text{ h}$ 并检测了万古霉素血药谷浓度; (3) 患儿使用万古霉素治

疗前的血肌酐值未超过该年龄段正常范围上限血肌酐基数。排除标准: (1) 进行血液净化治疗; (2) 联合使用有肾毒性药物, 包括氨基糖苷类、环孢素 A、两性霉素、利尿剂等药物; (3) 入院前 72 h 内曾接受去甲万古霉素、替考拉宁、利奈唑胺、利福平等抗菌药物治疗超过 24 h 者; (4) 痰、血等标本经细菌学培养结果提示有其他细菌感染, 且临床不能排除合并有这些细菌的混合感染。选取符合纳入标准且不符合排除标准的 MRSA 感染并使用万古霉素的 60 例患儿为研究对象, 根据 eGFR 进行分组, $\text{eGFR} \geq 160 \text{ mL}/(\text{min} \cdot 1.73 \text{ m}^2)$ 纳入 ARC 组 ($n=19$), eGFR 为 $50 \sim 160 \text{ mL}/(\text{min} \cdot 1.73 \text{ m}^2)$ 纳入肾功能正常组 ($n=41$)。采集两组患儿的临床资料: (1) 患儿的年龄、性别、身高、体重、感染部位等基本信息; (2) 患儿使用万古霉素前后的临床表现、体征、实验室检查 (包括血常规、C 反应蛋白、降钙素原、病原学及药敏结果、血肌酐等) 及影像学检查等; (3) 万古霉素用药情况 (包括初始给药剂量和调整后给药情况、血药谷浓度监测结果) 及万古霉素使用疗程; (4) 患儿的 PICU 时间、总住院时间、机械通气时间、治疗结局等。

1.2 eGFR 的计算

在儿童评价肾功能一般使用 eGFR , 根据 *Pediatric & Neonatal Dosage Handbook* 权威参考书籍中推荐的 Schwartz 公式^[11], $\text{eGFR} [\text{mL}/(\text{min} \cdot 1.73 \text{ m}^2)] = k \times \text{身高}(\text{cm}) / \text{血肌酐}(\text{mg/dL})$, 其中 k 值分别为: 1 岁以下早产儿 0.33; 1 岁以下婴儿 0.45; 1~12 岁儿童 0.55; >12 岁女性 0.55; >12 岁男性 0.70。

1.3 万古霉素谷浓度测定方法

所有患儿均静脉注射万古霉素 (商品名为稳可信, 500 mg/瓶, 礼来苏州制药有限公司), 万古霉素至少使用 4 次使得血药浓度达稳态后进行谷浓度检测, 在下次万古霉素给药前 30 min 内取静脉血标本 1 mL, 标记为谷浓度血样标本。分离所有标本的血清, 采用化学发光酶免疫法测定

万古霉素血药浓度，全自动化学发光免疫分析仪（ARCHITECT i1000SR）、万古霉素试剂盒及质控试剂均为美国 Abbott 公司产品。万古霉素有效谷浓度为 10~20 mg/L^[1-2]，低于有效谷浓度治疗效果不佳，高于有效谷浓度可导致不良反应的发生。

1.4 细菌学检测

所有入组患儿使用万古霉素治疗前后均留取病原学标本（血、尿、穿刺液、痰、脑脊液、导管、分泌物等）送至我院微生物室。采用 MicroScan 自动化微生物鉴定及药敏测试系统（MicroScan WalkAway 40，德国西门子公司）进行鉴定。

1.5 细菌学疗效和临床疗效评价标准

将细菌学疗效评价分为细菌清除、假定清除、细菌未清除和假定未清除。经万古霉素治疗后血、痰等标本经细菌学培养结果提示转阴者判定为细菌清除；经万古霉素治疗后临床治愈，且无法再次获得病原学标本者判定为细菌假定清除；经万古霉素治疗后病原菌持续存在者判定为细菌未清除；经万古霉素治疗后临床无效，同时无法获得病原学标本再次培养者判定为假定未清除。细菌清除和假定清除为细菌学有效，细菌未清除和假定未清除为细菌学无效^[12]。患者的临床疗效主要通过患者的临床表现及实验室指标等进行评价，将患者的临床疗效评价分为治愈、改善和无效。经过万古霉素治疗后，患者的体温、白细胞、中性粒细胞百分比及降钙素等炎性指标，以及影像学检查等恢复正常，即为治愈；上述评价指标较治疗前有好转，但未下降至正常水平，为改善；经治疗后，所有评价指标无明显好转甚至加重者即为无效；且有效 = 治愈 + 改善^[13]。

1.6 统计学分析

采用 SPSS 20.0 统计软件对数据进行统计学分析，符合正态分布计量资料采用均数 ± 标准差 ($\bar{x} \pm s$) 表示，两组间比较采用两样本 *t* 检验；不符合正态分布计量资料采用中位数（四分位间距） $[M(P_{25}, P_{75})]$ 表示，两组间比较采用秩和检验；计数资料以率（%）表示，两组间比较采用卡方检验。*P* < 0.05 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组患儿临床资料

ARC 组患儿年龄主要分布在 1~12 岁，肾功能正常组患儿年龄主要分布在 <1 岁，两组患儿年龄分布比较差异有统计学意义 (*P* < 0.05)；ARC 组患儿的体重及体表面积明显大于肾功能正常组 (*P* < 0.05)。两组患儿在性别、基础血肌酐水平、感染部位及休克发生率上比较差异均无统计学意义 (*P* > 0.05)。见表 1。

表 1 两组患儿临床资料比较

临床资料	肾功能正常组 (n=41)	ARC 组 (n=19)	Z/ χ^2 值	P 值
年龄 [例 (%)]				
<1 岁	25(61)	1(5)	19.11	<0.01
1~12 岁	11(27)	15(79)		
>12 岁	5(12)	3(16)		
性别 [例 (%)]				
男	30(73)	11(58)	1.40	0.24
女	11(27)	8(42)		
体重 [$M(P_{25}, P_{75}),$ kg]	9.0 (5.0, 28.5)	19.0 (13.5, 31.5)	-3.02	<0.01
体表面积 [$M(P_{25}, P_{75}),$ m ²]	0.42 (0.28, 1.04)	0.77 (0.57, 1.08)	-3.04	<0.01
基础血肌酐 [$M(P_{25}, P_{75}),$ μmol/L]	26.4 (22.6, 42.3)	27.0 (20.3, 34.0)	0.69	0.49
感染部位 [例 (%)]				
呼吸系统	32(78)	13(68)	4.57	0.33
循环系统	2(5)	0(0)		
神经系统	2(5)	1(5)		
皮肤及软组织系统	1(2)	3(16)		
骨髓及关节系统	4(10)	2(11)		
休克 [例 (%)]	7(17)	4(21)	0.14	0.71

2.2 两组患儿万古霉素使用情况

两组患儿万古霉素初始单次给药剂量及初始日剂量比较差异无统计学意义 (*P* > 0.05)；ARC 组的初始血药谷浓度明显低于肾功能正常组 (*P* < 0.05)。两组在万古霉素调整给药例数及使用时间上比较差异无统计学意义 (*P* > 0.05)。见表 2。

表2 两组患儿万古霉素使用情况比较

组别	例数	初始单次给药剂量 ($\bar{x} \pm s$, mg/kg)	初始日剂量 ($\bar{x} \pm s$, mg/kg)	初始血药谷浓度 [$M(P_{25}, P_{75})$, mg/L]	调整给药例数 [例 (%)]	使用时间 [$M(P_{25}, P_{75})$, d]
肾功能正常组	41	11.5 ± 2.3	47 ± 9	13.5(8.8, 19.9)	19(46)	9(5, 13)
ARC组	19	11.9 ± 2.1	44 ± 10	6.1(4.0, 7.2)	12(63)	14(6, 28)
$t/Z/\chi^2$ 值		0.77	0.89	-4.34	0.10	-1.63
P 值		0.45	0.38	<0.01	0.23	1.47

2.3 两组患儿初始万古霉素血药谷浓度分布情况

两组在初始万古霉素血药谷浓度分布上比较差异有统计学意义 ($\chi^2=16.23, P<0.01$)。ARC组达有效血药谷浓度 (10~20 mg/L) 比例低于肾功能正常组 ($P<0.05$)；ARC组的初始万古霉素血药谷浓度主要分布在 <10 mg/L 的范围。见表3。

表3 两组患儿初始万古霉素血药谷浓度分布情况比较 [例 (%)]

组别	例数	谷浓度 <10 mg/L	谷浓度 10~20 mg/L	谷浓度 >20 mg/L
肾功能正常组	41	14(34)	17(41)	10(24)
ARC组	19	17(89)	2(11)	0(0)
χ^2 值		15.90	5.74	5.56
P 值		<0.01	0.02	0.02

2.4 两组患儿细菌学疗效及临床疗效情况

60例使用万古霉素患儿的病原学培养均提示MRSA，其中19例来源于血培养，41例来源于痰培养。经过万古霉素治疗后，细菌学有效共54例，其中细菌清除46例，假定清除8例；细菌学无效共6例，其中细菌未清除1例，假定未清除5例。临床有效共51例，其中治愈共33例，改善共18例，无效共9例。经过治疗后，共50例存活，10例死亡。肾功能正常组和ARC组在细菌学有效和临床有效率上的比较差异均无统计学意义 ($P>0.05$)。见表4。

表4 两组患儿细菌学疗效及临床疗效比较 [例 (%)]

组别	例数	细菌学有效	临床有效
肾功能正常组	41	36(88)	33(80)
ARC组	19	18(95)	18(95)
χ^2 值		0.69	2.07
P 值		0.41	0.15

2.5 两组患儿住院时间及机械通气时间情况

两组患儿入住PICU期间均进行了机械通气，肾功能正常组和ARC组在机械通气时间方面比较差异无统计学意义 ($P>0.05$)。ARC组的PICU住院时间及总住院时间明显长于肾功能正常组 ($P<0.05$)。见表5。

表5 两组患儿住院时间及机械通气时间比较 [M (P_{25}, P_{75}), d]

组别	例数	PICU住院 时间	总住院时间	机械通气时 间
肾功能正常组	41	10(3, 14)	26.0(17.0, 36.5)	4.0(1.0, 9.5)
ARC组	19	15(8, 24)	40.0(26.0, 56.0)	2.0(1.0, 13.0)
Z 值		-2.55	-2.73	<0.01
P 值		0.01	0.01	1.00

3 讨论

一些研究报道，ARC的发生存在一些危险因素，包括脓毒症、机械通气、小于50岁及创伤等，成人发生率在36%~65%^[14-15]。目前仅有一篇国外文献报道重症儿童ARC的发生率为10%左右，但该研究并没有描述具体细菌种类及所致感染性疾病^[10]。本研究发现危重儿童ARC的发生率为32%，该数据更接近成人，可能与本研究所纳入的60例PICU患儿均明确为MRSA感染，有脓毒症、均使用机械通气等有关。当机体处于较强的炎症反应及高动力循环状态中，会导致心输出量、肾脏灌注和肾脏清除明显增加。ARC组患儿年龄大于肾功能正常组，主要分布在1~12岁，其体重及体表面积更大，可能与儿童随着年龄的增长肾脏功能逐渐完善有关。尽管本研究发现：ARC在重症感染患儿中的发生率达到三分之一左右，且ARC组在年龄、体重、体表面积等方面与肾功能

正常组不同,但这些是否是儿童 ARC 发生的独立危险因素,以及还有哪些是危重儿童发生 ARC 的独立危险因素值得我们进一步的研究。

本研究同时发现,ARC 组及肾功能正常组万古霉素的初始单次剂量及日剂量差异无统计学意义,但是 ARC 组的万古霉素初始血药谷浓度却明显低于肾功能正常组,且 ARC 组 89% 患儿的血药谷浓度低于 10 mg/L。从 ARC 的定义来看,ARC 意味着高的肌酐清除率,即肾脏清除药物加快,从而使得体内药物浓度下降,而万古霉素在体内基本不代谢,90% 以原型经肾脏清除,因此万古霉素的体内浓度对肾脏功能影响较大。国外两项成人研究报道了 72%~89% 的 ARC 患者在使用万古霉素治疗前 3 天未达治疗浓度^[16-17],这与本研究结果基本相符。ARC 组 63% 的患儿进行了万古霉素给药剂量调整,而肾功能正常组只有 46% 的患儿调整万古霉素给药剂量。通常万古霉素至少使用 4~5 次达到稳态血药浓度后进行谷浓度检测,因此根据血药浓度调整给药方案有一定的滞后性,这对于严重感染的危重患儿是非常不利的。因此,对于 ARC 患儿,可考虑在抗感染初期,采用高于常规剂量的万古霉素用药剂量,使其能够在抗感染早期尽快地达到有效血药浓度,从而迅速控制感染和防止耐药菌的发生。

在关于疗效的评价中发现,ARC 组和肾功能正常组在细菌学疗效、临床疗效方面未见明显差异,而 ARC 组的 PICU 住院时间、总住院时间均较肾功能正常组高。万古霉素是具有时间依赖性和较长的抗生素后效应的糖肽类抗菌药物。国内外已有大量研究发现,万古霉素血药谷浓度是否达到有效浓度对患者的预后情况并无明显影响^[18-19],血清药时曲线下面积与最低抑菌浓度的比值(AUC/MIC)被认为是目前预测万古霉素临床疗效和细菌学疗效的最佳指标^[20]。本研究的结果,两组在细菌学疗效及临床疗效方面比较差异无统计学意义,一方面原因在于本次研究的样本量较少,且没有得到 AUC 及 MIC 具体数值,单一万古霉素谷浓度指标可能在一定程度上影响临床疗效评价结果的分析;另一方面原因在于本研究中对于初期万古霉素血药谷浓度未达标的患儿,均进行了给药剂量的调整,万古霉素血药谷浓度基本上最终维持在有效范围。但本研究发现,ARC 组

的 PICU 住院时间、总住院时间均较肾功能正常组高,这与其初始万古霉素血药浓度的结果密切相关。由于 89% 的 ARC 患儿的初始血药谷浓度低于有效浓度,可能导致初期感染控制欠佳,需要进行万古霉素给药剂量调整,有时进行了多次调整,个别甚至经反复调整剂量后仍无法达到有效血药浓度,因此会增加万古霉素使用时间及住院时间,这种情况下也会明显增加患者的负担。此外,本研究中万古霉素剂量调整是根据谷浓度结果进行经验性的调整,低于有效谷浓度增加剂量,高于有效谷浓度减少剂量,但无具体的调整给药剂量的计算方法。目前有基于成人药动学模型设计的软件可以用于万古霉素的剂量调整,但不适用于儿童,更不适用于发生 ARC 的危重患儿。因此在下一步的研究方案中,本课题组将对 ARC 患儿建立群体药动学模型,进行前瞻性、大样本的研究,希望能够对危重患儿发生 ARC 时的个体化给药提供更多依据。

[参 考 文 献]

- [1] Rybak M, Lomaestro B, Rotschafer JC, 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]. *Am J Health Syst Pharm*, 2009, 66(1): 82-98.
- [2] 万古霉素临床应用剂量专家组. 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.
- [3] Sime FB, Udy AA, Roberts JA. Augmented renal clearance in critically ill patients: etiology, definition and implications for betalactam dose optimization[J]. *Curr Opin Pharmacol*, 2015, 24: 1-6.
- [4] 李庆云,何娟,余丽芳,等. 一例重症胰腺炎伴肾功能亢进病人的药学服务[J]. *药学服务与研究*, 2016, 16(6): 433-437.
- [5] 唐莲,丁琦,赵富丽,等. 肾功能亢进患者抗感染治疗的药学监护[J]. *医药导报*, 2017, 36(4): 439-441.
- [6] Huttner A, Von Dach E, Renzoni A, et al. Augmented renal clearance, low β -lactam concentrations and clinical outcomes in the critically ill: an observational prospective cohort study[J]. *Int J Antimicrob Agents*, 2015, 45(4): 385-392.
- [7] Claus BO, Hoste EA, Colpaert K, et al. Augmented renal clearance is a common finding with worse clinical outcome in critically ill patients receiving antimicrobial therapy[J]. *J Crit Care*, 2013, 28(5): 695-700.
- [8] De Cock PA, Standing JF, Barker CI, et al. Augmented renal clearance implies a need for increased amoxicillin-clavulanic acid dosing in critically ill children[J]. *Antimicrob Agents Chemother*, 2015, 59(11): 7027-7035.

- [9] Hirai K, Ihara S, Kinae A, et al. Augmented renal clearance in pediatric patients with febrile neutropenia associated with vancomycin clearance[J]. *Ther Drug Monit*, 2016, 38(3): 393-397.
- [10] Avedissian SN, Bradley E, Zhang D, et al. Augmented renal clearance using population-based pharmacokinetic modeling in critically ill pediatric patients[J]. *Pediatr Crit Care Med*, 2017, 18(9): e388-e394.
- [11] Taketomo CK, Hodding JH, Kraus DM. *Pediatric & Neonatal Dosage Handbook*[M]. 25th. US: Wolters Kluwer, 2018: 2196-2197.
- [12] 梁晓宇, 吴菊芳, 杨敏婕, 等. 万古霉素治疗药物浓度监测队列研究[J]. *中国感染与化疗杂志*, 2015, 15(5): 472-478.
- [13] 李博宇, 崔向丽, 王颖, 等. 73例万古霉素血药浓度监测分析[J]. *中国临床药理学杂志*, 2015, 31(12): 1202-1204.
- [14] Udy AA, Baptista JP, Lim NL, et al. Augmented renal clearance in the ICU: results of a multicenter observational study of renal function in critically ill patients with normal plasma creatinine concentrations[J]. *Crit Care Med*, 2014, 42(3): 520-527.
- [15] Campassi ML, Gonzalez MC, Masevicius FD, 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.
- [16] Baptista JP, Roberts JA, Sousa E, et al. Decreasing the time to achieve therapeutic vancomycin concentrations in critically ill patients: developing and testing of a dosing nomogram[J]. *Crit Care*, 2014, 18(6): 654.
- [17] Baptista JP, Sousa E, Martins PJ, et al. Augmented renal clearance in septic patients and implications for vancomycin optimisation[J]. *Int J Antimicrob Agents*, 2012, 39(5): 420-423.
- [18] Barriere SL, Stryjewski ME, Corey GR, et al. Effect of vancomycin serum trough levels on outcomes in patients with nosocomial pneumonia due to *Staphylococcus aureus*: a retrospective, post hoc, subgroup analysis of the Phase 3 ATTAIN studies[J]. *BMC Infect Dis*, 2014, 14: 183.
- [19] McNeil JC, Kok EY, Forbes AR, et al. Healthcare-associated *Staphylococcus aureus* bacteremia in children: evidence for reverse vancomycin creep and impact of vancomycin trough values on outcome[J]. *Pediatr Infect Dis J*, 2016, 35(3): 263-268.
- [20] Men P, Li HB, Zhai SD, et al. Association between the AUC₀₋₂₄/MIC ratio of vancomycin and its clinical effectiveness: a systematic review and meta-analysis[J]. *PLoS One*, 2016, 11(1): e0146224.

(本文编辑: 万静)