

# 我院万古霉素治疗药物监测横断面调查<sup>△</sup>

郭冬杰\*,李朋梅,杜雯雯,崔刚,陈文倩,张相林<sup>#</sup>(中日友好医院药学部,北京 100029)

中图分类号 R95;R195 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2016)24-3320-04

DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2016.24.02

**摘要** 目的:探讨开展万古霉素治疗药物监测的必要性以及我院在该项工作中存在的问题,为临床合理使用万古霉素提供依据。方法:采用横断面调查的方法,收集2014年全年我院92例接受万古霉素治疗药物监测的患者的临床资料,对192例次血药谷浓度监测数据进行统计和分析。结果:万古霉素平均血药谷浓度为(15.96±8.06)mg/L;随着患者年龄增长血药谷浓度值相应增加,各年龄组血药谷浓度值之间差异有统计学意义( $P=0.000$ );在第4次给药前30 min获得血药谷浓度数据的只有13例次(6.77%);用药后患者血肌酐和内生肌酐清除率比用药前略有上升,但差异均无统计学意义( $P=0.349, P=0.722$ );有36例(39.13%)培养出对万古霉素敏感的革兰阳性球菌;用药后患者体温、白细胞计数以及中性粒细胞百分比均较用药前有所下降,差异均有统计学意义( $P=0.006, P=0.000, P=0.000$ );在92例患者中共有48例(52.17%)患者的初始治疗给予了负荷剂量,只有15例(16.30%)患者没有合并使用其他抗感染药物。结论:我院目前的万古霉素治疗药物监测中还存在如血药谷浓度达标率只有约一半、监测血药谷浓度的采血时间大多不合理、使用万古霉素的病例病原学检出率低、给予负荷剂量的病例只有约一半等问题。故临床药师对采血时间进行干预是促使治疗药物监测合理化的重要环节。同时,对万古霉素血药谷浓度监测结果进行数据解读,是临床药师纠正临床监测不合理操作的基本手段,也是防范其肾毒性的必要措施,特别是对重症感染患者、老人、儿童和肾功能不全等特殊人群的用药安全性和有效性具有非常重要的意义。

**关键词** 万古霉素;治疗药物监测;血药谷浓度;疗效;横断面调查

## Cross-sectional Survey on Therapeutic Drug Monitoring of Vancomycin in Our Hospital

GUO Dongjie, LIN Pengmei, DU Wenwen, CUI Gang, CHEN Wenqian, ZHANG Xianglin (Dept. of Pharmacy, China-Japan Friendship Hospital, Beijing 100029, China)

**ABSTRACT** **OBJECTIVE:** To explore the necessity of developing therapeutic drug monitoring of vancomycin in our hospital and its existing problems, and provide a reasonable basis for the clinical rational use of vancomycin. **METHODS:** The cross-sectional survey was designed to collect the clinical data of 92 patients with therapeutic drug monitoring of vancomycin and statistically analyze 192 cases of plasma concentration monitoring data. **RESULTS:** The average plasma trough concentration was (15.96 ± 8.06) mg/L; with the increase of age, the plasma trough concentration was increasing, there was no significant difference in the plasma trough concentration among different age groups ( $P=0.000$ ); there were only 13 cases (6.77%) that obtained the plasma trough concentration within 30 min before the fourth dose; after using vancomycin, clearance rates of Cr and the endogenous creatinine were slightly higher than before, but there was no significant difference ( $P=0.722$ ); 36 cases (39.13%) showed vancomycin susceptible gram positive cocci; after using vancomycin, the body temperature, white blood cell count and neutrophil percentage were lower than before, the differences were statistically significant ( $P=0.006, P=0.000, P=0.000$ ); 48 cases (52.17%) in treatment received initial loading dose, and only 15 cases (16.30%) did not use in combination with other anti infective drugs. **CONCLUSIONS:** The results showed there are still a lot of problems in the treatment of vancomycin in our hospital, for example, the standard rate of the plasma trough concentration is about 50%; most of the time of blood sampling is not reasonable; the detection rate of the pathogen is low; only about half of the cases are given the loading dose, etc. Therefore clinical pharmacists' intervention for blood sampling is an important part to promote rational drug therapy monitoring. Meanwhile, data interpretation of the monitoring results of serum drug concentration of vancomycin is a basic method for clinical pharmacists in clinical monitoring to correct the unreasonable operations, and also the necessary measures for preventing the drug renal toxicity, it is a very important significance for the medication safety and effectiveness especially in severe infection patients, the elderly, the children and the people with renal function insufficiency.

**KEYWORDS** Vancomycin; Therapeutic drug monitoring; Plasma trough concentration; Efficacy; Cross-sectional survey

横断面调查又称横断面研究,是在某一特定时间对某一

特定范围内的人群,以个人为单位收集和描述人群的特征以及疾病或健康状况。它是描述流行病学中应用最为广泛的方法。因为通过该方法所获得的描述性资料是在某一时点或在一个较短时间区间内收集的,所以其客观地反映了这一时点或时间区间的疾病分布以及人们的某些特征与疾病之间的关联。万古霉素作为一个糖肽类抗菌药物被应用于侵袭性多重

<sup>△</sup> 基金项目:国家自然科学基金资助项目(No.81401507)

\* 主管药师,硕士。研究方向:治疗药物监测。电话:010-84205563。E-mail: guodongjie1223@163.com

<sup>#</sup> 通信作者:主任药师。研究方向:治疗药物监测。电话:010-84205370。E-mail: zryhyzxl@126.com

耐药的革兰阳性菌感染的治疗,特别是在对耐甲氧西林金黄色葡萄球菌(MRSA)感染的治疗中发挥了非常重要的作用。但是,万古霉素却是一个治疗窗狭窄的药物,目前对于该药的推荐剂量、输注方法、静脉滴注速度等仍然存在很大争议。有研究<sup>[1]</sup>表明,对万古霉素开展治疗药物监测是保证其效用最大化的同时最大限度减少其不良反应发生的行之有效的办法。我院开展该项工作已有5年,本研究采用横断面调查的方法对2014年全年我院接受万古霉素治疗药物监测的患者的临床资料和相关数据进行收集和分析,探讨万古霉素治疗药物监测以及个体化给药方案调整与临床疗效、肾毒性等之间的关系,并剖析我院该项工作中存在的问题,旨在为临床合理使用万古霉素提供依据。

## 1 资料与方法

### 1.1 资料来源和调查方法

采用回顾性调查方法,提取我院2014年全年接受万古霉素治疗药物监测的全部患者的一般情况、血药浓度监测值、临床诊断、药物治疗以及不良反应等信息。

### 1.2 测定仪器和方法

ARCHITECT i1000型全自动免疫分析仪、万古霉素试剂盒和万古霉素质控试剂皆为美国Abbott公司的产品。采用化学微粒子发光法(CMIA)测定万古霉素血药浓度。

### 1.3 评价标准

1.3.1 万古霉素血药浓度标准 所有监测的万古霉素血药浓度均为谷浓度。根据《万古霉素临床应用剂量中国专家共识》(2012版),万古霉素血药谷浓度临床上应控制在10~20 mg/L<sup>[1]</sup>;同时参照美国感染病学会(IDSA)、美国卫生系统药师学会(ASHP)和感染病学药师学会(SIDP)万古霉素治疗指南<sup>[2]</sup>将其血药谷浓度范围分为4级:<10 mg/L、10~15 mg/L、>15~20 mg/L、>20 mg/L。

1.3.2 疗效评价标准 治疗效果评价参照原卫生部《抗菌药物临床应用指导原则》——有效:症状、体温、实验室检查数据(如白细胞计数等)以及病原学检查均恢复正常;好转:病情明显好转,上述检查未完全恢复正常;无效:疗程结束时病情无明显好转或加重。

### 1.4 统计学方法

采用SPSS 19.0统计软件分析处理所得数据。定性资料以例数和百分数进行统计和描述,采用 $\chi^2$ 检验分析差异性;定量资料以 $\bar{x} \pm s$ 进行统计和描述,采用 $t$ 检验分析差异性。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

## 2 结果

表2 各年龄组监测例数和血药谷浓度分布情况

Tab 2 Distribution of monitoring cases and plasma trough concentration in each age group

年龄	例次	构成比,%	血药谷浓度范围							
			<10 mg/L		10~15 mg/L		>15~20 mg/L		>20 mg/L	
			例次	构成比,%	例次	构成比,%	例次	构成比,%	例次	构成比,%
<18岁	5	2.6	4	2.08	0	0	1	0.52	0	0
18~40岁	15	7.81	14	7.29	0	0	1	0.52	0	0
>40~60岁	23	11.98	3	1.56	9	4.69	8	4.17	3	1.56
>60~80岁	71	36.98	14	7.29	18	9.38	21	10.94	18	9.38
>80岁	78	40.63	9	4.69	24	12.50	16	8.33	29	15.10

在192例次血药谷浓度监测中共有27例次(14.06%)采血时给药次数<3次。采血时间在给药前0.5 h的只有17例(8.85%),而在给药前1 h的有8例(4.17%),在给药前2 h的有16例(8.33%),在给药前3 h的有124例(64.58%),在给药前4

## 2.1 患者一般情况

我院2014年全年共有92例接受万古霉素治疗药物监测的患者(包含1例孕妇),年龄最小为4 d,最大93岁,平均年龄(65.90±21.75)岁。这92例患者共监测万古霉素血药谷浓度192例次,平均监测例次数为2.09,平均血药谷浓度(15.96±8.06)mg/L。其中,男性患者54例(58.70%)、监测105例次(54.69%),女性患者38例(41.30%)、监测87例次(45.31%),男性多于女性;而男性患者平均监测1.94例次、平均血药谷浓度(15.55±6.78)mg/L,女性患者平均监测2.29例次、平均血药谷浓度(16.46±9.39)mg/L,男性低于女性。独立样本 $t$ 检验结果显示,两性的监测例次数( $t=1.520, P=0.130$ )和血药谷浓度( $t=0.754, P=0.452$ )比较差异均无统计学意义。

患者感染部位以肺部感染为主(共69例),其次为腹腔感染(6例)、腹腔感染合并肺部感染(6例)、泌尿道感染(2例)、导管相关感染、肺部感染合并导管相关感染、关节假体引起的感染、泌尿道感染合并肺部感染及导管相关感染、皮肤软组织感染、皮肤软组织感染合并肺部感染、妊娠合并败血症、术后切口部位感染、新生儿败血症合并新生儿脓疱疹各1例;其中,多部位合并感染共10例。

## 2.2 血药谷浓度分布情况

192例次血药谷浓度监测数据中,最低浓度为1.48 mg/L,最高浓度为47.87 mg/L。将血药谷浓度范围分为4级后,对各级血药谷浓度例次进行 $\chi^2$ 检验的结果显示,各级血药谷浓度例次的差异无统计学意义( $P=0.570$ )。血药谷浓度达到目标值10~20 mg/L的共有98例次,占总例次的51.04%,详见表1。

表1 各级血药谷浓度监测例次分布情况

Tab 1 Distribution of all levels of plasma trough concentration

谷浓度	例次	构成比,%	平均血药谷浓度,mg/L
<10 mg/L	44	22.92	6.67±2.54
10~15 mg/L	51	26.56	12.50±1.31
>15~20 mg/L	47	24.48	17.35±1.44
>20 mg/L	50	26.04	26.36±6.46

将患者按年龄分为5组:<18岁、18~40岁、>40~60岁、>60~80岁、>80岁,分别统计各组的血药谷浓度。结果显示,随着年龄增长,监测例次相应增加,血药谷浓度值呈上升趋势。>80岁患者血药谷浓度>20 mg/L的例次所占比例最高,且血药谷浓度最大值也出现在>80岁组(为一91岁老年患者)。各年龄组血药谷浓度值之间经单因素ANOVA检验,差异有统计学意义( $P=0.000$ ),详见表2。

## 2.3 血药谷浓度监测采血时间

h的有7例(3.65%),在给药前5 h的有6例(3.13%),其余14例(7.29%)为停药后采血。而同时满足第4次给药前30 min采血的只有13例次,占全部监测例次的6.77%。

## 2.4 患者肾功能变化情况

本次调查参考的肾功能指标为血肌酐(SCr)以及根据年龄和体质量估算的内生肌酐清除率(Ccr)=[(140-年龄)×体质量(kg)]/[0.818×SCr(μmol/L)](女性需×0.85)。其中有两名患者使用万古霉素后没有检测SCr。统计结果显示,用药前患者平均SCr(94.09±75.71)μmol/L,用药后患者平均SCr(99.55±88.80)μmol/L,用药前后SCr比较差异无统计学意义(P=0.349);用药前患者平均Ccr(86.56±62.35)ml/min,用药后患者平均Ccr(88.86±74.50)ml/min,用药前后Ccr比较差异无统计学意义(P=0.722)。

## 2.5 病原学检查情况

92例患者均进行了病原学检查,送检标本最多为痰,其次是血,其他还有尿液、伤口渗出液、引流液、肺泡灌洗液、腹水、胸水等。36例(39.13%)培养出对万古霉素敏感的革兰阳性球菌:MRSA 17例,屎肠球菌8例,表皮葡萄球菌4例,人葡萄球菌3例,甲氧西林敏感金黄色葡萄球菌(MSSA)、草绿色溶血链球菌、粪肠球菌(D群)和溶血葡萄球菌各1例。万古霉素最低抑菌浓度(MIC)值分为3类:MIC≤0.5 μg/ml共有10例, MIC=1 μg/ml共有21例, MIC=2 μg/ml共有4例;另有1例没有MIC值结果,其敏感性采用抑菌圈表示,详见表3。

表3 对万古霉素敏感的病原菌分布情况

病原菌	万古霉素MIC, μg/ml	例数
MRSA	1	11
	2	1
	≤0.5	5
表皮葡萄球菌	1	3
	2	1
草绿色溶血链球菌	万古霉素敏感	1
粪肠球菌(D群)		1
MSSA	≤0.5	1
人葡萄球菌	1	1
	≤0.5	2
溶血葡萄球菌	2	1
屎肠球菌	1	5
	2	1
	≤0.5	2

## 2.6 治疗效果

患者治疗转归情况:有效3例,好转61例,无效3例,死亡25例。患者使用万古霉素前后平均体温从(38.41±1.03)℃下降至(37.02±0.68)℃,平均白细胞计数从(12.69±7.15)×10<sup>9</sup> L<sup>-1</sup>下降至(9.96±5.77)×10<sup>9</sup> L<sup>-1</sup>,平均中性粒细胞百分比从(82.44±14.01)%下降至(76.12±15.64)%,差异均有统计学意义(P=0.006, P=0.000, P=0.000)。

## 2.7 给药方案

在92例患者中共有48例(52.17%)患者的初始治疗给予了负荷剂量。通过对92例患者的初始经验给药方案进行整理,发现0.5 g、q8 h和0.5 g、q12 h的给药方案最多,而采用说明书中推荐的1 g、q12 h给药方案的只有4例(4.35%),详见表4。

## 2.8 合并使用抗感染药物

92例患者共有15例(16.30%)没有合并使用其他抗感染药物,合并使用1种抗感染药物的有43例(46.74%),合并使用2种抗感染药物的有26例(28.26%),合并使用3种抗感染药物的有7例(7.61%),合并使用4种抗感染药物的有1例(1.09%)。联合使用的抗感染药物主要有亚胺培南/西司他丁、美罗培南、莫西沙星、左氧氟沙星、头孢哌酮钠/舒巴坦钠、

哌拉西林钠/他唑巴坦钠、头孢吡肟、头孢他啶、伏立康唑、氟康唑、卡泊芬净、甲硝唑等,只有1例联合使用氨基糖苷类的依替米星。

表4 患者初始经验给药方案

给药方案	例数	构成比, %
0.5 g、q12 h	30	32.61
0.5 g、q8 h	30	32.61
0.5 g、qd	11	11.96
0.5 g、q6 h	7	7.61
0.5 g、q72 h	4	4.35
1 g、q12 h	4	4.35
1 g、q8 h	2	2.17
0.0345 g、q8 h	1	1.09
0.2 g、q8 h	1	1.09
0.5 g(透析后)	1	1.09
1 g、q72 h	1	1.09

## 3 讨论

### 3.1 万古霉素谷浓度达标率

随着万古霉素药动学/药效学(PK/PD)的研究进展,以及MRSA感染发病率的增加和人们对万古霉素剂量不足带来的临床后果的认识加深,有效目标浓度的确定以及如何达到有效目标浓度已经变得更加重要。现在各国万古霉素治疗指南都已将万古霉素的谷浓度目标值定到了10~20 mg/L。在日本的万古霉素治疗药物监测指南和共识<sup>[9]</sup>中,其谷浓度建议在10 mg/L以上,这样既可以提高MRSA感染的临床治愈率,同时可以避免耐药的发生;但是不建议谷浓度>20 mg/L,因为谷浓度超过20 mg/L会增加发生肾脏毒性的风险。有文献报道,一些检出对万古霉素中介敏感金黄色葡萄球菌的患者曾有过使用万古霉素同时其谷浓度<10 mg/L的记录<sup>[4-5]</sup>。另有报道显示,万古霉素谷浓度>20 mg/L引起肾毒性的发生率显著高于谷浓度≤20 mg/L<sup>[6-8]</sup>。此次调查中,只有约一半(51.04%)的万古霉素血药谷浓度监测例次达到了目标值,而血药浓度不足和过大的例次相当。由此可见,我院万古霉素的应用还存在很大的风险,用药不足导致的耐药发生风险和用药过量引起肾脏损害的风险同时大量存在。这就要求临床药师应加强对万古霉素血药浓度监测的结果进行数据解读,根据患者的生理病理状况,为患者制定合理的万古霉素血药谷浓度目标值,并根据目标值合理地给出剂量调整方案,并对调整剂量后的患者继续进行药物监测。

### 3.2 万古霉素肾毒性风险

万古霉素的肾毒性风险究竟有多高呢?回顾万古霉素的发展历史,有些研究认为万古霉素的耳、肾毒性是由于早期万古霉素制剂不纯引起的,并且多为可逆性改变。随着生产工艺的优化,万古霉素纯度的不断提高,常规剂量给药时耳、肾毒性等不良反应在临床用药中发生已很少。陈杰等<sup>[9]</sup>对154例患者万古霉素血药浓度监测结果的回顾性分析显示,使用万古霉素前后肾功能改变不显著。同样,王颖<sup>[10]</sup>在对31例万古霉素血药浓度监测结果的分析中发现,使用万古霉素后SCr较使用前有所升高,但差异无统计学意义。此次调查中,患者使用万古霉素前后SCr和Ccr都略有升高,但差异均无统计学意义。这与文献报道是一致的。但也有文献报道,随着万古霉素血药谷浓度的增加,肾毒性的发生率相应增加<sup>[3]</sup>。万古霉素血药谷浓度为≤10 mg/L、>10~15 mg/L、>15~20 mg/L和>

20 mg/L时肾毒性的发生率分别为5%、21%、20%和33%。这提示在临床实践中,保持万古霉素血药谷浓度在10~20 mg/L是保证疗效和安全性的理想水平。临床药师应根据患者的肾功能情况,为患者制定给药方案,特别对肾功能减退的患者使用万古霉素时要更加关注其治疗药物监测结果,保证患者用药安全性。

### 3.3 万古霉素谷浓度监测采血时间

2009年,美国传染病协会、美国药师协会和美国传染病药师协会一致推荐的万古霉素治疗指南<sup>[2]</sup>中建议第一个稳态血药谷浓度数据应是在第4次给药前30 min获得;日本万古霉素治疗药物监测指南和共识<sup>[3]</sup>中同样推荐第一个稳态血药谷浓度数据应在第4次给药前30 min获得;2012年万古霉素临床应用剂量中国专家共识<sup>[1]</sup>建议在第5次给药前30 min采血获得万古霉素血药谷浓度数据。对于调整给药剂量后再次监测血药谷浓度仍应在改变剂量后的第4~5次给药前30 min采血。而此次调查中,我院万古霉素监测血药谷浓度的采血时间大部分不符合指南规定,这将成为临床药师日后工作的重点。采血时间的不合理将直接影响结果判断的准确性,若想为患者提供合理的剂量调整方案,必须从源头将治疗药物监测合理化,而采血时间即是干预改进的第一关。

### 3.4 病原学检出率

此次调查中的所有病例都送检了病原学标本,但是只有不到40%的患者培养出了对万古霉素敏感的病原菌,也就是说在使用万古霉素的治疗中大部分是经验治疗。Patel N等<sup>[11]</sup>所做研究显示,当万古霉素血药谷浓度为15~20 mg/L时, MIC为0.5 μg/ml和1 μg/ml时均可100%使AUC/MIC值≥400;而当谷浓度在10~15 mg/L时,只能保证MIC=0.5 μg/ml时AUC/MIC值≥400达到100%。而AUC/MIC值≥400则是万古霉素治疗MRSA引起的感染时有效杀灭病原菌的目标值<sup>[2]</sup>。如果能够得到明确的病原学检查结果和MIC,临床药师就可以为患者设定更加合理的血药谷浓度目标值。

### 3.5 万古霉素负荷剂量

此次调查中,只有一半(52.17%)的患者被给予了负荷剂量。现在已经有越来越多的文献证实给予负荷剂量可以加速万古霉素达到有效血药谷浓度。美国IDSA关于MRSA的临床治疗指南<sup>[12]</sup>中指出对于危重症患者给予25~30 mg/kg的负荷剂量可以加速万古霉素血药谷浓度达到目标值。

## 4 结语

通过此次调查,发现在我院目前的万古霉素治疗药物监测中还存在如血药谷浓度达标率只有约一半、监测血药谷浓度的采血时间大多不合理、使用万古霉素的病例病原学检出率低、给予负荷剂量的病例只有约一半等问题。相关问题亟需临床药师在万古霉素治疗药物监测中发挥应有的作用。临床药师对采血时间进行干预是促使治疗药物监测合理化的重要环节。同时,对万古霉素血药浓度监测结果进行数据解读,是临床药师纠正临床监测不合理操作的基本手段,也是防范其肾毒性的必要措施,特别是对重症感染患者、老人、儿童和肾功能不全等特殊人群的安全性和有效性都有非常重要的意义。只有对每一个治疗药物监测结果进行数据解读,治疗药物监测才能变得更有意义,真正发挥它的作用。

## 参考文献

- [1] 万古霉素临床应用剂量专家组.万古霉素临床应用剂量中国专家共识[J].中国传染病杂志,2012,30(11):641.
- [2] Rybak MJ, Lomaestro BM, Rotschafer JC, 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.
- [3] Matsumoto K, Takesue Y, Ohmagari N, 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(3):365.
- [4] Howden BP, Ward PB, Charles PG, et al. Treatment outcomes for serious infections caused by methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* with reduced vancomycin susceptibility[J]. *Clin Infect Dis*, 2004, 38(4):521.
- [5] Sakoulas G, Gold HS, Cohen RA, et al. Effects of prolonged vancomycin administration on methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) in a patient with recurrent bacteraemia[J]. *J Antimicrob Chemother*, 2006, 57(4):699.
- [6] Kullar R, Davis SL, Levine DP, et al. Impact of vancomycin exposure on outcomes in patients with methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* bacteremia: support for consensus guidelines suggested targets[J]. *Clin Infect Dis*, 2011, 52(8):975.
- [7] Wunderink RG, Niederman MS, Kollef MH, et al. Linezolid in methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* nosocomial pneumonia: a randomized controlled study[J]. *Clin Infect Dis*, 2012, 54(5):621.
- [8] Jeffres MN, Isakow W, Doherty JA, et al. A retrospective analysis of possible renal toxicity associated with vancomycin in patients with health care-associated methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* pneumonia[J]. *Clin Ther*, 2007, 29(6):1107.
- [9] 陈杰,孙萍萍,夏延哲,等.万古霉素血药浓度监测应用调查及分析[J].中国药事,2014,28(8):899.
- [10] 王颖.万古霉素血药浓度监测及临床效果分析[J].中国实用医刊,2014,41(24):125.
- [11] Patel N, Pai MP, Rodvold KA, et al. Vancomycin: we can, t get there from here[J]. *Clin Infect Dis*, 2011, 52(8):969.
- [12] Liu C, Bayer A, Cosgrove SE, et al. Clinical practice guidelines by the Infectious diseases Society of America for the treatment of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* infections in adults and children[J]. *Clin Infect Dis*, 2011, 52(3):e18.

(收稿日期:2015-08-31 修回日期:2016-07-11)

(编辑:周 箐)