

静脉滴注万古霉素致中国人群急性肾损伤危险因素的系统评价[△]

毛婷^{1*}, 李吉莹¹, 王胜红¹, 孙凯^{2#}, 江华², 李晶晶³(1.长江职业学院生物医药学院, 武汉 430000; 2.襄阳市中心医院/湖北文理学院附属医院检验科, 武汉 430060; 3.湖北中医药大学药理学系, 武汉 430065)

中图分类号 R978.1 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2018)13-1836-05

DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2018.13.26

摘要 目的:系统评价静脉滴注万古霉素致中国人群急性肾损伤的危险因素。方法:计算机检索建库起至2017年12月发表于PubMed、Embase、Cochrane图书馆、中国期刊全文数据库、中文科技期刊数据库、中国生物医学数据库、万方等相关数据库中有关静脉滴注万古霉素致中国人群急性肾损伤危险因素的病例对照研究,对符合纳入标准的文献进行资料提取,并采用纽卡斯尔-渥太华质量评估量表(NOS)对纳入文献进行质量评价后,采用Rev Man 5.2软件进行Meta分析。结果:共纳入11项研究,合计1378例患者,涉及20个相关因素,其中11个因素差异有统计学意义($P<0.05$):患者基本情况,包括体质量偏低[MD=-2.19, 95%CI(-4.03, -0.35), $P=0.020$], 入住重症监护治疗病房(ICU)[OR=2.52, 95%CI(1.33, 4.78), $P=0.005$], 肌酐清除率偏低[MD=-17.43, 95%CI(-20.76, -14.10), $P<0.001$], 急性生理和慢性健康评分II(APACHE-II)评分偏高[MD=4.13, 95%CI(2.44, 5.82), $P<0.001$];合并基础疾病,包括呼吸衰竭[OR=4.07, 95%CI(2.59, 6.40), $P<0.001$], 严重心血管疾病[OR=2.01, 95%CI(1.34, 3.02), $P=0.007$];联合用药,包括利尿药[OR=2.97, 95%CI(2.15, 4.11), $P<0.001$], 血管升压药[OR=4.48, 95%CI(2.63, 7.62), $P<0.001$], 血管紧张素转换酶抑制剂或血管紧张素II受体阻断药[OR=1.84, 95%CI(1.17, 2.90), $P=0.009$];万古霉素用药情况,包括用药时间偏长[MD=2.03, 95%CI(0.90, 3.15), $P=0.004$]和谷浓度偏高[MD=8.11, 95%CI(5.38, 10.85), $P<0.001$]。结论:患者体质量偏低、入住ICU、用药前肌酐清除率偏低、APACHE-II评分偏高、呼吸衰竭、合并利尿剂或血管升压药等、万古霉素用药时间偏长和谷浓度偏高是万古霉素致急性肾损伤的危险因素,患者存在上述情况时应谨慎用药,关注急性肾损伤的发生。

关键词 万古霉素;急性肾损伤;危险因素;中国人群;Meta分析

Systematic Evaluation of Risk Factors for Intravenous Dripping of Vancomycin-induced Acute Kidney Injury in Chinese Patients

MAO Ting¹, LI Jiying¹, WANG Shenghong¹, SUN Kai², JIANG Hua², LI Jingjing³(1.College of Biological Medicine, Changjiang Vocational College, Wuhan 430000, China; 2.Dept. of Clinical Laboratory, Xiangyang Central Hospital/the Affiliated Hospital of Hubei Arts and Sciences, Wuhan 430060, China; 3.Dept. of Pharmacy, Hubei University of TCM, Wuhan 430065, China)

ABSTRACT OBJECTIVE: To evaluate the risk factors for intravenous dripping of vancomycin-induced acute kidney injury (AKI) in Chinese patients. METHODS: The case-control studies about risk factors for intravenous dripping of vancomycin-induced AKI were retrieved from PubMed, Embase, Cochrane library, CNKI, VIP, CBM and Wanfang database during database establishment to Dec. 2017. The data of included literatures was extracted. After quality evaluation was carried out with Newcastle Ottawa quality assessment scale, Meta-analysis was conducted by using RevMan 5.2 software. RESULTS: A total of 11 studies were included, involving 1378 patients. 20 risk factors were involved, 11 of which were significantly different ($P<0.05$). General information of patients included low body weight [MD=-2.19, 95%CI(-4.03, -0.35), $P=0.020$], intensive care unit (ICU) admission [OR=2.52, 95%CI(1.33, 4.78), $P=0.005$], low creatinine clearance rate [MD=-17.43, 95%CI(-20.76, -14.10), $P<0.001$], high acute physiological and chronic health score II (APACHE-II) score [MD=4.13, 95%CI(2.44, 5.82), $P<0.001$]; combined primary diseases included respiratory failure [OR=4.07, 95%CI=2.59, 6.40, $P<0.001$] and severe cardiovascular disease [OR=2.01, 95%CI(1.34, 3.02), $P=0.007$]; drug combination included diuretic [OR=2.97, 95%CI(2.15, 4.11), $P<0.001$], vasopressor agent [OR=4.48, 95%CI(2.63, 7.62), $P<0.001$] and ACEI or ARB [OR=1.84, 95%CI(1.17, 2.90), $P=0.009$]; vancomycin use included long medication time [MD=2.03, 95%CI(0.90, 3.15), $P=0.004$] and high trough concentration [MD=8.11, 95%CI(5.38, 10.85), $P<0.001$]. CONCLUSIONS: Low body weight, ICU admission, low creatinine clearance rate,

[△] 基金项目:国家自然科学基金资助项目(No.81641188);湖北省自然科学基金项目(No.2012FFA071)

* 讲师。研究方向:循证医学、医院感染。电话:0710-3524082。
E-mail:maotingaa22@163.com

通信作者:副主任检验师。研究方向:微生物检验、医院感染。
电话:0710-3524082。E-mail:396859089@qq.com

high APACHE-II score, respiratory failure, combined with diuretics or vasopressors agent, long medication time and high trough concentration are the risk factors for vancomycin-induced AKI.

KEYWORDS Vancomycin; Acute kidney injury; Risk factors; Chinese population; Meta-analysis

万古霉素静脉滴注是治疗耐甲氧西林金黄色葡萄球菌(MRSA)感染的经典药物之一,但是急性肾损伤(Acute kidney injury, AKI)是其最常见的不良反应,在使用万古霉素引发肾损伤的患者中,停用万古霉素后仅有18%~35%的患者肾功能恢复正常^[1]。Vanhal SJ等^[2]对纳入15项研究的2 760例患者使用万古霉素的安全性进行Meta分析,结果显示所致AKI的发生率从5%~43%不等。目前,关于万古霉素致AKI的机制尚不完全明确,可能与万古霉素致肾小管近曲段上皮细胞应激氧化有关。文献报道,AKI的发生与多种因素有关,其中种族(黑色人种)也是其独立高危因素之一^[3]。目前,针对中国人群静脉滴注万古霉素致AKI的研究较少,且普遍存在纳入研究因素较少、样本量较小等不足,同时不同病例对照研究得出的风险因素及独立危险因素并不完全一致,临床指导价值有限。本研究在前期文献调研中,尚未检索到有关静脉滴注万古霉素致中国人群AKI危险因素的循证医学研究,因此本研究采用Meta分析方法,对近年来国内外公开发表的病例对照研究进行系统评价,以期临床预防万古霉素致AKI提供循证医学证据。

1 资料与方法

1.1 纳入与排除标准

1.1.1 文献类型 国内外公开发表的万古霉素静脉滴注致AKI的病例对照研究,语种设定为中文和英文。

1.1.2 研究对象 使用万古霉素静脉滴注治疗感染的中国人群,比较使用静脉滴注万古霉素后的AKI组和非AKI组的各项指标,万古霉素的用药剂量和疗程不限。

1.1.3 危险因素相关指标 (1)患者基本信息:①性别,②年龄,③体质量,④血浆白蛋白,⑤是否入住重症监护治疗病房(ICU),⑥用药前肌酐清除率,⑦急性生理和慢性健康评分II(APACHE-II评分);(2)合并基础疾病:⑧糖尿病,⑨高血压,⑩恶性肿瘤,⑪呼吸衰竭,⑫严重心血管疾病;(3)合并用药:⑬氨基糖苷类,⑭利尿药,⑮抗真菌药,⑯血管升压药,⑰血管紧张素转换酶抑制剂(ACEI)或血管紧张素II受体阻断药(ARB),⑱免疫抑制剂;(4)万古霉素用药情况:⑲用药时间,⑳血药谷浓度。

1.1.4 排除标准 综述、个案报告、动物实验、试验数据不准确的文献,重复报道的文献,采用的诊断标准不一致或诊断标准不明确的文献。

AKI诊断标准^[4]:①48 h内肌酐升高 $26.5 \mu\text{mol/L}$;②肌酐超过基础值($53 \mu\text{mol/L}$)的1.5倍及以上,且明确或经推断上述情况发生在7 d以内(从首次用药开始至第7天内);③尿量减少 $<0.5 \text{ mL}/(\text{kg}\cdot\text{h})$,且持续6 h以上。符合以上任一项目即可诊断为AKI。

1.2 文献检索策略

以“万古霉素”“静脉滴注”“急性肾损伤”“危险因

素”为中文检索词,检索中国期刊全文数据库、中文科技期刊数据库、中国生物医学数据库、万方数据库等专业数据库,以“Vancomycin”“Intravenous infusion”“Acute kidney injury”“Risk factors”为英文检索词,检索PubMed、Embase、Cochrane图书馆,所有数据库的检索时限均为建库起至2017年12月,并辅以手工检索和文献追溯等方法。

1.3 资料提取

由两位研究者交叉独立对文献资料进行详细阅读,并按纳入排除标准对文献进行筛选,对是否需要纳入存在争议的文献,则询问第三位研究者意见,最终决定是否纳入该文献,并对文献质量进行评价。然后分别由两名研究者按照设计好的Excel表格对纳入文献的如下信息进行提取:文献第一作者,发表年限、AKI诊断标准、AKI组和非AKI的例数、危险因素相关指标的数据等。

1.4 文献质量评价

采用纽卡斯尔-渥太华质量评估量表(Newcastle Ottawa scale, NOS)评价标准^[5],对纳入的文献进行质量评价。NOS评价标准的总分为9分,其中“选择”4分,“暴露”3分,“可比性”2分,若评分 ≥ 3 分,则该研究可纳入进行Meta分析,评分 < 3 分视该文献质量较低,需将其排除,评分 ≥ 7 分为高质量文献。

1.5 统计学方法

应用Rev Man 5.2软件进行Meta分析。计数资料采用比值比(OR)进行统计分析,计量资料采用均数差(MD)进行统计,结果均以95%置信区间(CI)表示。采用 χ^2 检验分析各研究间的异质性,同时采用 I^2 对异质性进行定量分析,如 $P > 0.10, I^2 < 50\%$,表明各亚组间无显著异质性,各亚组间可以合并分析,采用固定效应模型进行统计分析;如 $P \leq 0.10, I^2 \geq 50\%$,表明各亚组间存在显著异质性,采用随机效应模型进行统计分析。对纳入研究数 ≥ 10 个的结局指标采用倒漏斗图分析发表偏倚。检验水准 $\alpha = 0.05$ 。

2 结果

2.1 纳入研究基本信息及方法学质量评价结果

初检筛选出文献31篇,通过阅读题目和摘要,排除明显不相关、重复、综述、病例报告等文献后剩余13篇,进一步阅读原文后最终纳入病例对照研究11篇(项)研究^[6-16],其中1篇^[6]为英文文献,10篇^[7-16]为中文文献,且纳入文献比较新,均为近5年发表文献。NOS评分4篇^[6-8,12]为8分,3篇^[9,11,13]为7分,4篇^[10,14-16]为6分,表明纳入文献质量较高。累积研究对象共1 378例,其中AKI组317例,非AKI组1 061例。纳入研究基本信息见表1。

2.2 Meta分析结果

本研究共涉及20个危险因素,其中2个因素(合并恶性肿瘤和谷浓度水平)各研究间存在异质性($P \leq$

表1 纳入研究基本信息

Tab 1 General information of included studies

第一作者	发表年份	n		危险因素	NOS评分
		AKI组	非AKI组		
Liu Y ^[6]	2015	36	88	1256890270	8
潘坤明 ^[7]	2017	55	131	135689001234567890	8
张海燕 ^[8]	2016	62	311	123456890123456789	8
陈春燕 ^[9]	2016	15	95	1234678909	7
马雪 ^[10]	2016	18	69	123709	6
曲连悦 ^[11]	2016	25	130	1235690	7
蔡云东 ^[12]	2016	23	82	268900340070	8
李刚 ^[13]	2015	45	60	1267894560070	7
黄敏 ^[14]	2015	12	36	267045600	6
牛晓蓉 ^[15]	2014	11	42	1246789090	6
刘艳萍 ^[16]	2016	15	17	270	6

0.10, $I^2 > 50%$), 采用随机效应模型、18个因素的各研究间无异质性 ($P > 0.10, I^2 < 50%$), 采用固定效应模型。Meta分析结果显示, 11个因素差异有统计学意义 (P 均 < 0.05), 其中患者基本情况, 如体质量偏低 [MD = -2.19, 95% CI (-4.03, -0.35), $P = 0.020$], 入住ICU [OR = 2.52, 95% CI (1.33, 4.78), $P = 0.005$], 肌酐清除率偏低 [MD = -17.43, 95% CI (-20.76, -14.10), $P < 0.001$], APACHE-II评分偏高 [MD = 4.13, 95% CI (2.44, 5.82), $P < 0.001$]; 合并基础疾病, 如呼吸衰竭 [OR = 4.07, 95% CI (2.59, 6.40), $P < 0.001$], 严重心血管疾病 [OR = 2.01, 95% CI (1.34, 3.02), $P = 0.007$]; 联合用药, 如利尿药 [OR = 2.97, 95% CI (2.15, 4.11), $P < 0.001$], 血管升压药 [OR = 4.48, 95% CI (2.63, 7.62), $P < 0.001$], ACEI/ARB [OR = 1.84, 95% CI (1.17, 2.90), $P = 0.009$]; 万古霉素用药情况, 如用药时间偏长 [MD = 2.03, 95% CI (0.90, 3.15), $P = 0.004$] 和谷浓度偏高 [MD = 8.11, 95% CI (5.38, 10.85), $P < 0.001$]。万古霉素致AKI危险因素的Meta分析结果汇总见表2。

对纳入文献数 ≥ 8 的危险因素指标 (性别、年龄、肌酐清除率、万古霉素谷浓度) 绘制Meta分析森林图, 结果见图1~图4。

2.3 发表偏倚性分析

对年龄因素绘制倒漏斗图, 结果显示倒漏斗图基本对称, 数据点基本分布在倒漏斗图的中上部, 说明存在发表偏倚的可能性相对较小。年龄因素的倒漏斗图见图5。

3 讨论

万古霉素主要经肾消除, 所给剂量90%在给药24 h内以原形经尿排除, 肾功能不全时药物体内消除半衰期延长, 因此需要个体化给药。我国2011年《万古霉素临床应用中国专家共识》^[17]指出: 老年人、长疗程、万古霉素谷浓度过高 (30~65 mg/L) 是万古霉素引起肾毒性的危险因素, 建议老年人等特殊群体常规做血药浓度监测。目前我国大部分地市级基层医院尚不具备开展万

表2 万古霉素致AKI危险因素的Meta分析结果汇总

Tab 2 Meta-analysis of risk factors for AKI caused by vancomycin

危险因素	纳入文献数	n		异质性检验		分析模型	OR/MD(95%CI)	P
		AKI组	非AKI组	P	I ² , %			
患者基本情况								
性别	8 ^[6-11,13,15]	267	926	0.25	23	固定效应模型	0.95(0.71, 1.27)	0.720
年龄	10 ^[6,8-16]	299	992	0.32	12	固定效应模型	0.41(-0.98, 1.79)	0.560
体质量偏低	5 ^[7-11]	168	709	0.90	0	固定效应模型	-2.19(-4.03, -0.35)	0.020
血蛋白白蛋白偏低	3 ^[8,9,15]	95	475	0.49	0	固定效应模型	-0.99(-2.07, -0.09)	0.070
入住ICU情况	4 ^[6,8,11]	178	660	0.03	16	固定效应模型	2.52(1.33, 4.78)	0.005
肌酐清除率偏低	9 ^[6-9,11-15]	284	975	0.09	41	固定效应模型	-17.43(-20.76, -14.10)	<0.001
APACHE-II评分偏高	5 ^[7,9,13,15-16]	101	224	0.93	0	固定效应模型	4.13(2.44, 5.82)	<0.001
合并基础疾病								
糖尿病	7 ^[6-9,12-13,15]	247	809	0.64	0	固定效应模型	1.10(0.78, 1.55)	0.580
高血压	6 ^[6,9,12,15]	202	749	0.41	0	固定效应模型	1.38(1.00, 1.91)	0.060
恶性肿瘤	2 ^[7,12]	78	213	0.05	74	随机效应模型	1.20(0.33, 4.41)	0.780
呼吸衰竭	2 ^[7,8]	117	442	0.61	0	固定效应模型	4.07(2.59, 6.40)	<0.001
严重心血管疾病	3 ^[8,9]	153	530	0.81	0	固定效应模型	2.01(1.34, 3.02)	0.007
合并用药								
氨基糖苷类	4 ^[7,12-13]	185	584	0.46	0	固定效应模型	1.45(0.75, 2.82)	0.270
利尿药	6 ^[7,8,10,12-13,15]	215	689	0.54	0	固定效应模型	2.97(2.15, 4.11)	<0.001
抗真菌药	3 ^[7,13-14]	101	273	0.65	0	固定效应模型	1.76(0.95, 3.26)	0.070
血管升压药	4 ^[7,12-14]	135	509	0.69	0	固定效应模型	4.48(2.63, 7.62)	<0.001
ACEI/ARB	3 ^[6,7,12-13]	159	361	0.30	18	固定效应模型	1.84(1.17, 2.90)	0.009
免疫抑制剂	2 ^[7,12]	112	227	0.46	0	固定效应模型	1.21(0.52, 2.81)	0.660
万古霉素用药情况								
用药时间偏长	6 ^[7-11,15]	168	709	0.42	0	固定效应模型	2.03(0.90, 3.15)	0.004
谷浓度偏高	9 ^[6,8-11,14]	244	861	0.00	75	随机效应模型	8.11(5.38, 10.85)	<0.001

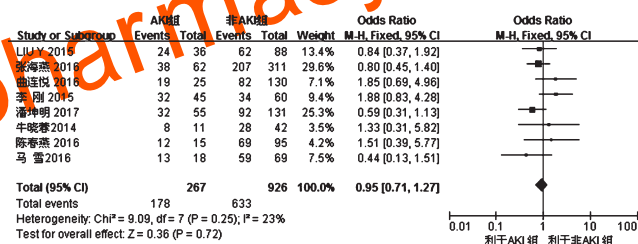


图1 性别因素对万古霉素致AKI影响的Meta分析森林图

Fig 1 Forest plot of Meta-analysis of the effects of gender on vancomycin-induced AKI

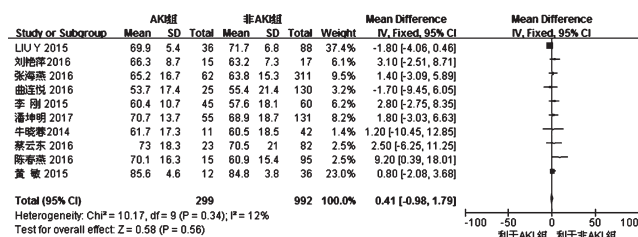


图2 年龄因素对万古霉素致AKI影响的Meta分析森林图

Fig 2 Forest plot of Meta-analysis of the effects of patient's age on vancomycin-induced AKI

古霉素血药浓度监测的条件, 因此为避免万古霉素在临床应用致AKI的进展以及给患者带来更大的痛苦和

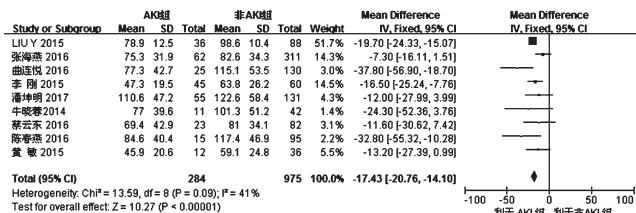


图3 肌酐清除率因素对万古霉素致AKI影响的Meta分析森林图

Fig 3 Forest plot of Meta-analysis of the effects of creatinine clearance rate on vancomycin-induced AKI

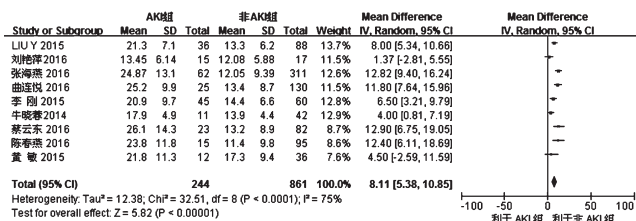


图4 谷浓度因素对万古霉素致AKI影响的Meta分析森林图

Fig 4 Forest plot of Meta-analysis of the effects of trough concentration on vancomycin-induced AKI

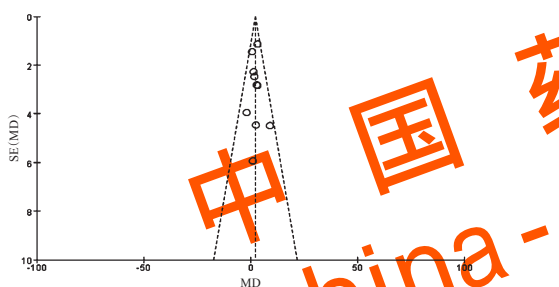


图5 年龄因素的倒漏斗图

Fig 5 Inverted funnel plot of patient's age

损失, AKI的早期干预和恰当的治疗非常有必要。目前,万古霉素临床给药途径除静脉滴注外,还有鞘内输注治疗颅内感染、口服给药治疗伪膜性肠炎和局部外用,但是口服给药和局部外用几乎无肾毒性^[18],循证医学研究显示,鞘内注射可显著降低万古霉素肾毒性^[19],因此本研究主要研究静脉滴注万古霉素致AKI的危险因素。

本文Meta分析显示,在中国人群静脉滴注万古霉素致AKI的20个危险因素中,有11个为独立高危因素。(1)与患者个体属性相关的危险因素有体质量偏低、入住ICU、用药前肌酐清除率偏低和APACHE- II评分偏高。肾损伤患者的体质量显著小于非肾损伤者,可能是低体质量者体内万古霉素血药浓度较高,致AKI发生率大于肥胖者。入住ICU的患者病情较重,且多伴有多种不可预测因素导致AKI发生率较高。陈春燕等^[9]和马雪等^[10]研究显示,肌酐清除率<30 mL/min的患者予以万

古霉素致AKI的发生率≥30 mL/min的患者,说明万古霉素致AKI与用药前肌酐清除率相关,但无明显肌酐清除率临界值。APACHE- II评分是评价患者病情严重程度的生理学指标,分值越大说明病情越严重,其脏器各功能的贮备功能可能越差,AKI发生率也随之增加^[14],但是关于APACHE- II评分临界值目前仍存在分歧,马雪等^[10]研究显示,APACHE- II评分>20分的患者予以万古霉素后的AKI发生率显著增加;黄敏等^[14]研究显示,APACHE- II评分≥25分是万古霉素致AKI发生的独立危险因素,但本研究纳入的文献中发生AKI的患者APACHE- II评分均大于20分。(2)在合并基础疾病方面,呼吸衰竭和严重心血管疾病是危险因素,上述患者病情较重,APACHE- II评分偏高,且存在多种不可预测因素导致AKI发生率较高。(3)在合并用药方面,利尿药、血管升压药、ACEI/ARB是危险因素。合并使用存在肾毒性药物的氨基糖苷类和两性霉素B等抗真菌药并没有增加万古霉素致AKI的发生率,这可能与纳入研究患者较少有关。利尿药不仅本身存在肾毒性风险,还可能引起脱水,这会进一步增加肾毒性的发生风险。本研究纳入的文献中有4篇文献^[7-8, 12, 14]明确利尿药为呋塞米,2篇^[10, 13]未明确,这可能与呋塞米是肾毒性最大的常用利尿药有关,且呋塞米肾毒性与剂量呈正相关性,黄敏等^[14]研究显示合并利尿药(呋塞米≥40 mg/d)为独立危险因素。本研究纳入的血管升压药主要为肾上腺素(去甲肾上腺素)、多巴胺等,需用大剂量升压药的患者提示其病情较重,大剂量升压药的使用往往会影响到肾等内脏血流供应,导致肾前性氮质血症甚至急性肾小管坏死,发生肾毒性的风险也增加。(4)在万古霉素用药方面,用药时间偏长和谷浓度偏高为危险因素。本研究纳入的文献中有6篇文献^[7-11, 15]显示,AKI患者的万古霉素用药时间显著长于非AKI患者。李刚等^[13]和马雪等^[10]研究显示,万古霉素用药天数>14 d是AKI的独立危险因素,但本研究显示无显著性差异,这可能与纳入的文献中当患者出现AKI时大部分采取停药的措施,未进行进一步研究有关。我国2011年《万古霉素临床应用中国专家共识》推荐的万古霉素安全的谷浓度为15~20 mg/L,当谷浓度持续增加时,其AKI发生率也随之增加,谷浓度>20 mg/L的AKI发生率显著大于10~20 mg/L。张海燕等^[8]研究显示,万古霉素致AKI的临界谷浓度为19.50 mg/L,陈春燕等^[9]研究结果为21.10 mg/L,说明中国人群的临界谷浓度不完全相同,但基本控制在20 mg/L左右。本研究结果提示,在临床使用万古霉素时,对于体质量偏低、入住ICU、用药前肌酐清除率较低、APACHE- II评分偏高、合并呼吸衰竭、联用呋塞米等利尿剂和血管升压药、治疗时间长、用药剂量较大的患者应密切关注患者肾功能变化,防止AKI的发生,一

旦出现肾损伤,应根据肾功能情况调整用药剂量或更换药物,同时临床中也可通过改变给药方案预防AKI的发生^[20]。

本研究结果与国外研究基本相似,但也存在一定差异^[3-4,21]。说明万古霉素致AKI的独立危险因素存在种族差异,后续研究需注意。

本研究纳入的文献均为高质量研究,有一定的论证强度,提示本研究结果可在一定程度上指导临床用药工作。但也存在一定局限,如部分指标所纳入文献偏少,且未进行量化,因此在未来的研究中尚需纳入更大样本进行分析,以提供更加有力的证据支持。

参考文献

[1] 吴建浓,施敏凤,王灵聪.万古霉素治疗葡萄球菌肺炎的疗效和肾毒性评价[J].中国新药与临床杂志,2005,24(3):245-248.

[2] VANHAL SJ, PATERON DL, LODISE TP. 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(2):734-744.

[3] BOSSO JA, NAPPI J, RUDISILL C, et al. Relationship between vancomycin trough concentration and nephrotoxicity: a prospective multicenter trial[J]. *Antimicrob Agents Chemother*, 2011, 55(12):5475-5479.

[4] MINEJIMA E, CHOI J, BERINGER P, et al. Applying new diagnosis criteria for acute kidney injury to facilitate early identification of nephrotoxicity in vancomycin-treated patients[J]. *Antimicrob Agents Chemother*, 2011, 55(7):3278-3283.

[5] STANG A. Critical evaluation of the Newcastle-Ottawa Scale for the assessment of the quality of nonrandomized studies in meta-analyses[J]. *Eur J Epidemiol*, 2010, 25(9):603-615.

[6] LIU Y, YIN Y, LIU XZ, et al. Retrospective analysis of vancomycin nephrotoxicity in elderly Chinese patients[J]. *Pharmacology*, 2015, 95(5):279-284.

[7] 潘坤明,马凌云,向倩,等.老年人群万古霉素相关急性肾损伤现状调查及其危险因素[J].中国新药杂志,2017,26(15):1848-1856.

[8] 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):503-507.

[9] 陈春燕,朱素燕,周科挺,等.万古霉素谷浓度预测重症肺

炎疗效及肾毒性的回顾性分析[J].中国现代应用药学,2016,33(9):1188-1195.

- [10] 马雪,蒋刚,蒋倩,等.重症感染肿瘤患者使用万古霉素致相关肾功能不全的危险因素[J].中国医院药学杂志,2016,36(8):647-651.
- [11] 曲连悦,李紫璇,初阳,等.万古霉素相关肾毒性危险因素分析[J].中国医院药学杂志,2016,36(14):1216-1219.
- [12] 蔡云东,费爱华.万古霉素血药浓度监测和肾毒性及临床疗效关系的研究[J].现代中西医结合杂志,2016,25(29):3199-3202.
- [13] 李刚,朱以翠,黎庆萍.万古霉素相关肾毒性的观察及血药浓度监测的意义[J].中国生化药物杂志,2015,35(3):85-89.
- [14] 黄敏,周静,毕立清,等.80岁以上高龄重症患者使用万古霉素的安全性分析[J].中华老年多器官疾病杂志,2015,14(4):247-253.
- [15] 牛晓蓉.重症感染患者万古霉素相关急性肾损伤的临床特点及危险因素分析[J].中外健康文摘,2014(20):93-95.
- [16] 刘艳萍,董伟,段崇浩,等.万古霉素对MRSA感染的呼吸机相关性肺炎患者肾功能的影响[J].医学理论与实践,2016,29(10):1266-1268.
- [17] 万古霉素临床应用中国专家共识(2011年版)[J].中国新药与临床杂志,2011,30(8):561-573.
- [18] 王秋雁,何瑾,王晶晶,等.万古霉素不同给药方式所致肾毒性[J].中国医院药学杂志,2017,37(11):1018-1111.
- [19] 林汉云,王成林,蒋中君,等.万古霉素鞘内注射与静脉滴注治疗颅内感染临床疗效及安全性的Meta分析[J].实用心脑血管病杂志,2017,24(4):7-11.
- [20] 李雪,赵文静,臧宝赫,等.万古霉素2种不同静脉给药方案的疗效及肾毒性的分析[J].中国现代医学杂志,2017,25(7):85-89.
- [21] ELYASI S, KHALILI H, DASHTI K, et al. Vancomycin-induced nephrotoxicity: mechanism, incidence, risk factors and special populations: a literature review[J]. *Eur J Clin Pharmacol*, 2012, 68(9):1243-1255.
- [22] LODISE TP, PATEL N, LOMAESTRO BM, et al. Relationship between initial vancomycin concentration-time profile and nephrotoxicity among hospitalized patients[J]. *Clin Infect Dis*, 2009, 49(4):507-514.

(收稿日期:2018-01-09 修回日期:2018-05-11)

(编辑:刘明伟)