

# 我院万古霉素血药浓度监测与临床应用评价

马莹\*,魏润新#,钱南萍,范毅(泰州市人民医院,江苏泰州 225300)

中图分类号 R978.1<sup>+</sup>2;R969.3 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2015)05-0622-04

DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2015.05.16

**摘要** 目的:为临床合理使用万古霉素提供参考。方法:分析和评价我院2011年1月—2013年5月122份使用万古霉素病历中血药浓度监测结果及相关用药信息。结果:122例患者中,有118例进行了病原学检查,查出革兰阳性球菌的有78例,占66.10%;万古霉素谷浓度监测129例/次,平均值为(11.4±6.5) mg/L;用药前后患者肌酐值未出现明显变化。结论:万古霉素使用时应当根据患者实际体质量计算给药剂量,根据肌酐清除率确定给药间隔时间。进行治疗药物监测的药师应与临床建立沟通机制,及时将监测结果和调整建议反馈给临床医师。

**关键词** 万古霉素;血药浓度监测;用药行为

## Evaluation of Blood Concentration Monitoring of Vancomycin and Its Clinical Application in Our Hospital

MA Ying, WEI Run-xin, QIAN Nan-ping, FAN Yi (Taizhou Municipal People's Hospital, Jiangsu Taizhou 225300, China)

**ABSTRACT** OBJECTIVE: To provide reference for rational clinical use of vancomycin. METHODS: The blood concentration monitoring results of 122 patients used vancomycin and related information of drug use were analyzed and evaluated in our hospital from Jan. 2011 to May 2013. RESULTS: Among the 122 cases, 118 patients conducted pathogen detection. Gram-positive cocci were found in 78 cases, accounting for 66.10%. Trough concentration monitoring of vancomycin was 129 cases/times, with the average as (11.4±6.5) mg/L. The level of creatinine did not change significantly before and after treatment. CONCLUSIONS: The dosage of vancomycin should be calculated according to the patients' weight; and medication intervals should be decided according to the creatinine clearance rate. Pharmacists who conduct TDM monitoring need to establish a communication mechanism with the clinical department, feed back the monitoring results and adjustment advice to clinicians timely.

**KEYWORDS** Vancomycin; Blood concentration monitoring; Medication behavior

万古霉素是一种糖肽类抗生素,对多种革兰阳性菌有杀菌活性,对葡萄球菌,特别是金黄色葡萄球菌和表皮葡萄球菌(包括耐甲氧西林菌株)、肺炎链球菌、化脓性链球菌、肠球菌具有抗菌作用,但是对所有革兰阴性菌、明串珠菌、分枝杆菌天然耐药<sup>[1]</sup>。万古霉素使用个体差异大,影响因素多,对其血药浓度进行监测十分必要。以往我院万古霉素监测的谷浓度范围为5~10 mg/L。根据国内外最新的研究表明,谷浓度过低易诱导耐药菌出现,过高又易出现肾脏毒性。因此,笔者对我院2011年1月—2013年5月应用万古霉素治疗并进行血药浓度监测的病例进行回顾性分析,对用药剂量、血药浓度监测值、肾功能指标等相关情况进行总结分析,以期从中发现规

律,为制订个体化给药方案和减少不良反应提供参考。

## 1 资料与方法

### 1.1 资料来源

资料来源于我院2011年1月—2013年5月住院期间应用万古霉素并进行血药浓度监测的患者病历,采用从医院信息系统(HIS)调取电子病历和手工检索原始病历的方法,对患者性别、年龄、体质量、科室、诊断、用药情况、病原学检查结果、用药前后的肌酐值、不良反应等进行统计、分析。

### 1.2 用药合理性判定

统计万古霉素的应用情况。以《新编药理学》(17版)<sup>[2]</sup>及药品说明书规定的限定日剂量(DDD)计算万古霉素的药物利

## 参考文献

- [1] Northam RS, Hernandez AW, Litzinger MJ, et al. Oxcarbazepine in infants and young children with partial seizures[J]. *Pediatr Neurol*, 2005, 33(5):337.
- [2] May DTW, Korn-Merker E, Rambeck B. Clinical pharmacokinetics of oxcarbazepine[J]. *Clin Pharmacokinet*, 2003, 42(12):1 023.

- [3] 黄小芬,陈凤.反相高效液相色谱法测定人血浆中10-羟基卡马西平浓度[J]. *海峡药学*, 2013, 25(4):279.
- [4] 庞德志,宋新文,汪洋,等.高效液相色谱法测定羟基卡马西平血药浓度[J]. *儿科药学杂志*, 2008, 14(3):14.
- [5] 刘伟忠,黄伟侨,王广发,等.高效液相色谱法测定人血浆奥卡西平代谢产物浓度[J]. *医药导报*, 2006, 25(6):504.
- [6] 林志燕,刘海峰,舒杨,等.HPLC法同时测定血中拉莫三嗪、奥卡西平活性代谢药物浓度及其在儿童癫痫中的应用[J]. *儿科药学杂志*, 2013, 19(1):4.

\* 主管药师。研究方向:临床药学。电话:0523-86361360。E-mail:abluehorse@sina.com

# 通信作者:主任药师。研究方向:临床药学、医院药学。电话:0523-86361360。E-mail:wyawrx\_01@sina.com

(收稿日期:2014-09-17 修回日期:2014-10-20)

(编辑:李 劲)

用指数(DUI),  $DUI = \text{用药总量} / (\text{用药天数} \times DDD)$ 。其中,  $DUI > 1$  为用药不合理,  $DUI \leq 1$  为用药合理。

### 1.3 血药浓度监测方法

万古霉素血标本采用化学发光酶免疫分析法进行测定。峰浓度血标本在达稳态后静脉滴注结束后 30~60 min 留取, 谷浓度血标本则在达稳态后给药前留取。以是否在 4~5 个半衰期( $t_{1/2}$ )后采血, 评价是否为达稳态后留取血标本<sup>[3]</sup>。通过万古霉素血药浓度申请单注释、病历记载、医嘱时间及监测记录评价峰谷浓度抽血时间是否符合规范。

### 1.4 统计学方法

应用 SPSS 10.0 软件进行统计。计量数据以  $\bar{x} \pm s$  表示, 采用  $t$  检验。  $P < 0.05$  为差异有统计学意义。

## 2 结果

### 2.1 患者基本情况

2011 年 1 月—2013 年 5 月住院期间使用了万古霉素并进行血药浓度监测的病历共 122 份, 其中男性患者 78 例, 女性患者 44 例; 年龄 10 d~88 岁, 平均年龄为  $(55.69 \pm 15.64)$  岁;  $> 65$  岁者 31 例, 占 25.41%。患者分布的科室较集中, 重症监护室(ICU)、呼吸科和烧伤科排前 3 名, 见表 1。

表 1 使用万古霉素的科室分布

Tab 1 Department distribution of vancomycin

病区	例数	构成比, %
ICU	32	26.23
呼吸科	21	17.21
烧伤科	21	17.21
骨科	15	12.30
肿瘤科	12	9.84
感染科	6	4.92
脑外科	4	3.28
神经内科	4	3.28
消化科	3	2.46
普外科	2	1.64
心内科	1	0.82
新生儿重症监护室(NICU)	1	0.82
合计	122	100

### 2.2 感染部位

122 例患者中, 118 例有明确的感染指征并进行了病原学监测, 其中有 13 例病原学检查结果为阴性, 由医师根据经验用药; 另有 4 例为骨科手术后预防用药, 未进行病原学检查。其中, 以肺部感染最多, 排序前 5 位的感染部位分布见表 2。排序第 5 位以后的感染部位为感染性心内膜炎、腰椎感染、胰腺炎、腹腔感染、导管相关感染和急性肠道感染。

表 2 感染部位分布

Tab 2 Distribution of infection site

感染部位	例数	构成比, %
肺部感染	50	40.98
创面分泌物感染	20	16.39
血流感染	18	14.75
异物植入术后感染	7	5.74
中枢神经系统感染	5	4.10

### 2.3 病原学检查结果

122 例患者中, 有 118 例进行了病原学检查, 占所有病例的 96.72%。其中, 阳性结果 105 例, 占 88.98%; 阴性结果 13 例, 占 11.02%。

在 118 例进行了病原学检查的患者中, 查出革兰阳性球菌

的有 78 例, 占 66.10%。其中, 有 53 例查出葡萄球菌[包括耐甲氧西林金黄色葡萄球菌(MRSA)], 7 例查出链球菌, 2 例查出肠球菌, 1 例查出红球菌, 1 例查出气球菌, 另有 14 例查出革兰阳性球菌但是未明确具体菌种。不同来源革兰阳性球菌的培养结果见表 3(其他培养包括骨髓培养、穿刺液培养、腹水培养、导管培养、心包积液培养、胆汁培养、尿培养)。

表 3 不同来源革兰阳性球菌的培养结果(例)

Tab 3 Cultivation results of Gram-positive cocci from different sources (case)

细菌	血液培养	痰培养	分泌物培养	其他培养	合计
葡萄球菌(不包括MRSA)	21	11	15	3	50
MRSA	1	0	2	0	3
链球菌	3	1	1	2	7
肠球菌	0	0	1	1	2
红球菌	0	1	0	0	1
气球菌	1	0	0	0	1
革兰阳性球菌(未分类)	0	14	0	0	14
合计	26	27	19	6	78

### 2.4 万古霉素的应用情况

所有万古霉素用药方式均为静脉滴注给药, 其每日用量为 0.06~2.0 g, 平均用量为  $(1.63 \pm 0.42)$  g。其中, 119 例患者每日使用 2~3 次, 3 例患者每日使用 1 次。万古霉素用药天数为 2~28 d, 用药总天数为 1 265 d, 平均天数为  $(8.32 \pm 4.62)$  d。

统计所有病历的总用量为 2 106.24 g, 用药总天数为 1 265 d, 根据万古霉素说明书得  $DDD = 2$  g,  $DUI = 0.83$ 。

### 2.5 血药浓度监测情况

122 例患者共进行血药浓度监测 177 例/次, 平均每位患者进行监测 1.5 次。其中, 峰浓度监测 48 例/次, 平均值为  $(23.4 \pm 8.4)$  mg/L; 谷浓度监测 129 例/次, 平均值为  $(11.4 \pm 6.5)$  mg/L。血药谷浓度监测结果见表 4。

表 4 血药谷浓度监测结果( $\bar{x} \pm s$ )

Tab 4 Results of blood concentration monitoring( $\bar{x} \pm s$ )

谷浓度, mg/L	例数	构成比, %	平均值, mg/L
$< 5$	18	13.95	$3.2 \pm 1.4$
$\geq 5 \sim < 10$	41	31.78	$7.4 \pm 1.4$
$\geq 10 \sim < 15$	37	28.68	$11.9 \pm 1.4$
$\geq 15 \sim < 20$	21	16.28	$16.8 \pm 1.1$
$\geq 20 \sim < 30$	9	6.98	$24.1 \pm 2.8$
$\geq 30$	3	2.33	$33.6 \pm 3.5$
合计	129	100	

### 2.6 肾功能情况

122 例患者用药前全部进行血肌酐值监测, 用药前的平均肌酐值为  $(60.9 \pm 29.9)$   $\mu\text{mol/L}$ , 用药后有 99 例进行了肌酐复查, 统计患者停止使用万古霉素以后的第 1 次血肌酐监测值, 平均为  $(58.6 \pm 33.8)$   $\mu\text{mol/L}$ ,  $t$  检验显示差异无统计学意义 ( $P = 0.58$ )。

根据我院检查结果, 血肌酐正常值范围男性为 62~106  $\mu\text{mol/L}$ , 女性为 44~80  $\mu\text{mol/L}$ 。在男性 78 例中, 用药前肌酐  $> 106$   $\mu\text{mol/L}$  的有 3 例; 女性 44 例中, 用药前肌酐  $> 80$   $\mu\text{mol/L}$  的有 2 例。

肾功能正常患者万古霉素的用量与体质量相关; 对于肾功能不全的患者, 其用量调整与肌酐清除率有关。故应根据患者的年龄、体质量及用药前的血肌酐值, 计算出用药前的肌酐清除率。122 例患者中, 除去出生 10 d 的婴儿外, 其余 121 例

患者肌酐清除率的平均值为(116.0±67.4)ml/min,根据《万古霉素临床应用中国专家共识(2011版)》(以下简称《专家共识》),肌酐清除率<50 ml/min的患者需要调整给药间歇。结果在121例患者中,肌酐清除率<50 ml/min的有7例,4例肌酐值同时也高于正常范围,另有1例肌酐清除率>50 ml/min而肌酐值高于正常值。肾功能异常患者的给药剂量及谷浓度见表5。

表5 肾功能异常患者的给药剂量及谷浓度

Tab 5 Dose and the minimal concentration of the patients with abnormal renal function

肌酐, $\mu\text{mol/L}$	肌酐清除率, ml/min	给药剂量	谷浓度, mg/L
115.4	29.5	0.5 g, q12 h	14.61
239.1	30.8	0.5 g, q12 h	0.16
69.5	46.9	0.5 g, q8 h	14.88
105.4	47.3	0.5 g, q8 h	17.75
226.4	21.2	1.0 g, q12 h	33.38
135.3	34.6	1.0 g, q12 h	11.89
55.6	44.7	1.0 g, q12 h	27.83
91.9	58.0	1.0 g, q12 h	37.12
91.9	58.0	0.5 g, q12 h	17.98

表5显示,给药剂量为1.0 g、q12 h的4例患者,有2例的谷浓度都达到了30 mg/L以上,1例在25~30 mg/L之间,1例在10~20 mg/L之间;给药剂量为0.5 g、q12 h或0.5 g、q8 h的5例患者谷浓度监测范围均在20 mg/L以下,且其中1例是由于监测谷浓度后发现血药浓度过高,将给药剂量减半后再次监测,谷浓度明显下降。另外,有1例给药剂量为1.0 g、q12 h的患者,肌酐先上升后又逐渐下降。

对于用药前肌酐值高于正常范围的患者,在用药期间重点监测肾功能指标,用药结束后继续复查直至肌酐值恢复正常或者患者出院或死亡。给药前后肾功能异常患者的肌酐监测情况见表6。从表6可以看出,有5例患者在用药前肌酐高于正常范围,其中4例在用药后的复查中恢复到正常值,有1例复查2次仍高于正常范围,最后因疾病加重自动出院而失访。有2例患者用药前肾功能正常,用药后肌酐值出现明显升高。其中,1例在使用万古霉素1.0 g、q12 h,静脉滴注,4 d后复查肌酐值,由用药前的96.6  $\mu\text{mol/L}$ 升高至144.6  $\mu\text{mol/L}$ ,调整给药剂量为0.8 g、q12 h,静脉滴注,2 d后复查肌酐值降至正常范围85.2  $\mu\text{mol/L}$ ,再次复查降至74.5  $\mu\text{mol/L}$ ;另外1例肌酐升高原因不明,最后患者因疾病进展导致死亡。

表6 给药前后肾功能异常患者的肌酐监测情况

Tab 6 Creatinine values of the patients with abnormal renal function before and after medication

项目	性别	血肌酐, $\mu\text{mol/L}$			
		用药前	第1次复查	第2次复查	第3次复查
用药前肌酐值异常	男性	239.1	199.3	100	/
	女性	226.4	230.7	176	/
	男性	135.3	52.9	/	/
	男性	115.4	61.7	45.5	/
	女性	91.9	79.5	/	/
用药后肌酐值异常	男性	96.6	144.6	85.2	74.5
	男性	88.2	99.0	252.5	/

### 2.7 不良反应发生情况

根据对患者万古霉素使用前后的肌酐值进行监测,有5例在使用前肌酐值高于正常范围,平均值为(161.6±66.9) $\mu\text{mol/L}$ ,用药后复查肌酐值平均值为(110.6±71.9) $\mu\text{mol/L}$ ,两者之间

差异无统计学意义( $P=0.279$ )。

1例患者在使用万古霉素期间出现急性肾功能不全,但是不能明确是由自身疾病引起还是万古霉素引起的不良反应。

## 3 讨论

### 3.1 用药指征

原卫生部于2012年8月1日起施行的《抗菌药物临床应用管理办法》<sup>[4]</sup>中提出了分级管理制度,对于具有明显或者严重不良反应、不宜随意使用或需要严格控制使用、避免细菌过快产生耐药的抗菌药物要列入特殊使用级别管理。万古霉素由于其特殊的抗菌谱以及较明显的副作用被列入特殊级别,需要严格控制其使用。

本次调查的122例患者中,有118例进行了病原学检查,有105例查出各种病原微生物,其中查出革兰阳性球菌的有78例,占66.10%,表明医师对万古霉素的使用是有选择性的。有13例患者病原学检查结果为阴性,但是这13例均为病情危重、有明确感染指征的患者,考虑由于长期使用抗菌药物而难以得到阳性结果,由医师根据经验选择了万古霉素联合另一种广谱抗菌药物治疗。有4例是骨科术后预防用药,虽然有人主张全关节置换术病例可以用万古霉素进行预防<sup>[5]</sup>,但是这4例患者术后未出现明显的感染现象,因此是否需要用万古霉素进行预防治疗有待商榷。

### 3.2 用法用量

本调查中,万古霉素的DUI值均<1,说明在我院临床万古霉素类药物不存在超量、滥用现象,相关费用消耗少。

美国感染病学会(IDSA)和美国药师学会、感染病药师学会2009年共同推荐的万古霉素治疗指南中提出,万古霉素初始剂量应按患者实际体质量计算(15~20 mg/kg,1次/8~12 h),包括肥胖的患者,后续剂量应根据实际血药浓度进行调整,以获得目标治疗浓度<sup>[6]</sup>。我国《专家共识》中推荐的成人常用量为每次1 g、q12 h。由此根据体质量计算出我院122例患者的给药剂量q12 h为(14.8±4.0)mg/kg,q12 h,整体用量比较合理。但是,由于未完全按照体质量计算给药剂量,部分肥胖患者每kg体质量给药量低于10 mg,这类患者监测到的谷浓度也低于5 mg/L,治疗的失败率较达到标准治疗剂量的患者高;同时,对于体质量明显偏轻的患者也会出现给药量过大的现象。此次调查中,根据体质量计算,唯一一例给药剂量达到25 mg/kg的患者是肾功能正常的35岁年轻女性,医师给予1.0 g、q12 h的常用剂量。但是,由于该患者体质量仅有40 kg,导致单位体质量给药量过大,监测谷浓度也达到了22 mg/L。因此,在制订万古霉素的给药剂量时,除了考虑患者年龄、肾功能外,还应当格外注意体质量偏轻或者偏重的患者,这类人群在肾功能正常的情况下,建议根据体质量确定药物用量。

万古霉素的使用疗程根据不同感染部位有所不同,例如对MRSA非复杂性血流感染成年患者应给予至少2周,对于复杂性血流感染者建议疗程为4~6周。122例患者中,疗程最长者为28 d,主要为肺部感染及血流感染的患者,属于合理使用;疗程最短者为2 d,属于用药时间过短。

### 3.3 血药浓度监测情况

文献报道,有证据不支持监测高峰万古霉素血药浓度会减少肾毒性的发生率<sup>[6-8]</sup>。通过监测万古霉素血药浓度来减少肾毒性,最适用于接受积极剂量血药谷浓度维持在15~20 mg/L者,或者处于肾毒性危险的患者,例如患者同时接受具有肾毒性药物的治疗<sup>[6]</sup>。据报道,肾毒性的发生与万古霉素过高的谷

浓度有关,与峰浓度无关<sup>[7-8]</sup>。因此,本研究血药浓度监测结果以谷浓度为主要指标。

我国以往万古霉素的谷浓度监测范围为5~10 mg/L。近年来的国内外研究发现,当万古霉素血药谷浓度过低(<10 mg/L),与出现万古霉素中介金黄色葡萄球菌(VISA)和异质性万古霉素中介金黄色葡萄球菌(hVISA)有直接关系,因此认为万古霉素谷浓度应保持在10 mg/L以上。如果是治疗耐药金黄色葡萄球菌引起的复杂感染时,为使感染灶内药物浓度达到有效杀菌浓度,建议将万古霉素血药谷浓度维持在15~20 mg/L。但与此同时,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。可见,万古霉素有效治疗血药浓度范围比较窄,浓度过低易诱导耐药菌出现,浓度过高易出现肾脏毒性,故需要进行血药浓度监测以确保治疗有效并避免出现副作用<sup>[9-10]</sup>。

本调查中122例患者共进行谷浓度监测129例/次。其中,谷浓度<5 mg/L的有18例/次,占13.95%。该类患者容易因为体内药物浓度过低而无法发挥疗效,延误治疗。谷浓度≥5~<10 mg/L有41例,≥10~<15 mg/L有37例。由于目前相关指南数据均是国外研究得到,尚无国内万古霉素的临床相关药动学数据,并且有研究表明,谷浓度>15 mg/L是肾毒性的独立危险因素。因此,对于非耐药的金黄色葡萄球菌引起的感染,将谷浓度限定在≥10~<15 mg/L,可能是既不会诱导耐药菌也不易引起肾脏毒性的范围。谷浓度≥15~<20 mg/L有21例,若是考虑患者为耐药的金黄色葡萄球菌引起的复杂性感染,可以将谷浓度保持在该范围,但是需要密切监测肾功能<sup>[11-12]</sup>。谷浓度≥20~<30 mg/L有9例,≥30 mg/L有3例,当谷浓度≥20 mg/L时,表明体内血药浓度过高,此时需要调整剂量以降低药物浓度;特别是当谷浓度≥30 mg/L时,引起肾毒性的危险明显升高。这3例患者中,1例是用药前存在肾功能不全,医师未调整用量;1例是用药后出现肌酐值升高,停药后逐渐降低;另有1例肌酐清除率及肌酐值均处于正常范围,考虑可能与患者自身代谢或者合并用药有关。

通过对我院122例患者用药情况进行分析可知,临床医师对万古霉素的用药指征、用法用量掌握比较好,并且进行了血药浓度监测。但是仍然存在一定的问题,例如肾功能不全患者未调整剂量,谷浓度高于正常范围而未将药物减量使用等,这些均容易导致出现肾脏毒性。需要治疗药物监测的药师与临床建立沟通机制,及时将结果和药物调整建议反馈给临床医师。

IDSA建议万古霉素初始剂量应按患者实际体质量计算,而我国医师更加习惯给予常用剂量1.0 g,q12h或者0.5 g,q8h。通过此次回顾性分析不难发现,根据患者实际体质量确定给药剂量更加安全、有效,特别是对于体质量过低或过高的患者,给予常用剂量可能造成血药浓度过高或过低,易出现毒性反应或治疗效果不佳。老年患者以及肾功能不全的患者,需要根据肌酐清除率确定给药间隔时间。这类患者需要密切监测血药浓度,根据血药浓度调整给药方案,个体化给药以达到最佳疗效,并减少不良反应的发生<sup>[13]</sup>。

此次统计的数据中,万古霉素谷浓度监测结果为1.1例/

次,表明大部分患者只进行了1次谷浓度监测,这与我院医师一旦明确首次监测结果在范围内即不再进行第2次监测有关。但实际应用万古霉素的患者多为严重感染并伴有多种疾病,在治疗过程中经常联合使用其他药物,部分药物如多巴胺、利尿药等会影响万古霉素在体内的浓度,也可能加重肾毒性。因此,在伴有多种疾病的患者或者长疗程使用万古霉素时,建议定期复查血药浓度和肾功能,以便发挥药物的疗效并且避免毒性反应。在使用万古霉素的过程中,应及时评估其疗效,一旦发现患者对万古霉素治疗的敏感度不高,建议根据指南的推荐考虑使用其他药来替代。

## 参考文献

- [1] 何杰文,范华.万古霉素的不良反应[J].海峡药学,2011,23(11):235.
- [2] 陈新谦,金有豫,汤光.新编药理学[M].17版.北京:人民卫生出版社,2011:85.
- [3] 陆进,常明.药理学临床实践指南[M].2版.北京:化学工业出版社,2007:222-223.
- [4] 卫生部.抗菌药物临床应用管理办法[S].2012-08-01.
- [5] 汪复,张婴元.实用抗感染治疗学[M].北京:人民卫生出版社,2004:281.
- [6] 刘小丽,黄勋.美国感染病学会、美国药师学会、感染病药师学会共同推荐的万古霉素治疗指南[J].中国感染控制杂志,2009,8(5):373.
- [7] 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.
- [8] 季闽春,沈晓英,杨耀芳.万古霉素的药代动力学研究进展[J].中国临床药理学杂志,2008,24(6):529.
- [9] 孝建华,孙兆荣,武夏明,等.某院万古霉素临床用药合理性分析[J].中国药房,2011,22(8):738.
- [10] 张宏文,王蔚青,刘云,等.万古霉素血药浓度监测回顾性分析[J].药学与临床研究,2009,17(3):257.
- [11] Gemmell CG, Edwards DI, Fraise AP, et al. Guidelines for the prophylaxis and treatment of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) infections in the UK[J]. *J Antimicrob Chemother*, 2006, 57(4):589.
- [12] 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.
- [13] 陆华,何成章,杨莹.我院41例万古霉素血药浓度监测与临床用药分析[J].中国药房,2010,21(26):2430.

(收稿日期:2014-06-03 修回日期:2014-08-13)

(编辑:余庆华)