

- 342-344.
- [7] LIN. Direct economic burden and impacts of hospitalized patients with upper gastrointestinal bleeding [J]. Chin Foreign Med Res(中外医学研究), 2014, (18): 74-76.
- [8] SUN T. Study on the composition and influential factors of hospitalization costs of acute myocardial infarction patients [J]. Chin Med Record(中国病案), 2014, 15(8): 59-61.
- [9] 国家统计局. 2014 年国民经济和社会发展统计公报 [EB/OL]. [2015-02-28]. http://www.stats.gov.cn/tjsj/zxfb/201502/t20150226_685799.html.
- [10] 上海统计局, 国家统计局上海调查总队. 2014 年上海市国民经济和社会发展统计公报 [EB/OL]. [2015-02-28]. <http://www.stats-sh.gov.cn/sjfb/201502/277392.html>
- [11] 北京统计局, 国家统计局北京调查总队. 2014 年北京市国民经济和社会发展统计公报 [EB/OL]. [2015-02-12]. http://www.bjstats.gov.cn/tjsj/tjgb/ndgb/201511/t20151124_327764.html
- [12] 深圳统计局, 国家统计局深圳调查总队. 2014 年深圳市国民经济和社会发展统计公报 [EB/OL]. [2015-04-24]. http://www.szjt.gov.cn/xxgk/tjsj/tjgb/201504/t20150424_2862885.htm
- [13] 杭州统计局, 国家统计局杭州调查总队. 2014 年杭州市国民经济和社会发展统计公报 [EB/OL]. [2015-03-10]. http://www.hzstats.gov.cn/web/Show_News.aspx?newsid=gq1Y70OZnT4=&text=e2QRsks8CwPb1KyjnHMCR7UVdn1eiG3L&id=aGQ2vC4UrQiwgvQlZi3/A==
- [14] ZHANG S, YANG Y M, HUANG C X, et al. Guideline of stroke prevention in Chinese patients with atrial fibrillation [J]. Chin J Cardiac Arrhythmias(中华心律失常学杂志), 2015, 9(3): 162-173.
- [15] 中华医学会神经病学分会. 中国缺血性脑卒中和短暂性脑缺血发作二级预防指南 2014[J]. 中华神经科杂志, 2015, 48(4): 258-273.

收稿日期: 2016-02-16

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

陈春燕, 朱素燕, 周科挺, 赵媛媛, 徐萍* (宁波市第一医院, 浙江 宁波 315010)

摘要: 目的 探讨接受万古霉素治疗的重症肺炎患者的目标谷浓度, 研究目标谷浓度对临床疗效和肾毒性的预测价值。方法 采用回顾性、单中心、观察性对照研究。根据微生物学检查或临床情况推断为革兰阳性菌感染, 分析比较 110 例接受万古霉素治疗的重症肺炎患者的临床资料。结果 在有效组和无效组、肾毒性组和正常组之间, 万古霉素的谷浓度存在显著性差异。多因素 Logistic 回归分析显示, 首次谷浓度是决定万古霉素临床疗效和肾毒性的唯一独立变量。临床疗效和肾毒性的 ROC 曲线下面积分别为 0.82 和 0.80, 最佳临界值分别为 $7.9 \mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$ (灵敏度 88%, 特异性 62%) 和 $21.1 \mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$ (灵敏度 73%, 特异性 86%)。结论 万古霉素谷浓度对临床疗效和肾毒性具有较强的预测价值, 通过监测血药浓度制定个体化给药方案可提高治愈率, 减少药物不良反应。

关键词: 万古霉素; 目标谷浓度; 重症肺炎; 临床疗效; 肾毒性

中图分类号: R978.1

文献标志码: B

文章编号: 1007-7693(2016)09-1188-07

DOI: 10.13748/j.cnki.issn1007-7693.2016.09.022

Retrospective Analysis of Nephrotoxicity and Efficacy of Vancomycin Trough Concentrations in Patients with Severe Pneumonia

CHEN Chunyan, ZHU Suyan, ZHOU Keting, ZHAO Yuanyuan, XU Ping* (Ningbo First Hospital, Ningbo 315010, China)

ABSTRACT: OBJECTIVE To estimate the target trough concentration in patients with severe pneumonia, and to investigate the predict value of the target trough concentration between clinical efficacy and nephrotoxicity. **METHODS** In this retrospective, single-center, observational cohort study, 110 hospitalized patients with severe pneumonia who were treated with vancomycin due to bacteriologically documented or presumptive Gram-positive infections were analyzed. **RESULTS** A significant difference in the first trough concentration of vancomycin was observed between the response and non-response groups, and between the nephrotoxicity and non-nephrotoxicity groups. Multiple logistic regression analyses identified the first trough concentration as the only independent variable associated with clinical efficacy and nephrotoxicity of vancomycin. The areas under the ROC curves were 0.82 and 0.80 for clinical efficacy and nephrotoxicity, respectively. The cut-off values of the

基金项目: 宁波市自然基金项目(2014A610216)

作者简介: 陈春燕, 女, 硕士, 药师 Tel: (0574)87085157

E-mail: chunyanchen@zju.edu.cn

*通信作者: 徐萍, 女, 主任药师

Tel:

(0574)87085034 E-mail: pxu2004@126.com

first trough concentration were $7.9 \mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$ for clinical efficacy (sensitivity 88%, specificity 62%) and $21.1 \mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$ for nephrotoxicity (sensitivity 73%, specificity 86%). **CONCLUSION** These results suggest a relationship of trough vancomycin concentration with clinical efficacy and incidence of nephrotoxicity. Serum concentration monitoring is required to achieve best outcomes and the goal of individualized treatment of vancomycin.

KEY WORDS: vancomycin; target trough concentration; severe pneumonia; clinical efficacy; nephrotoxicity

肺炎是危害人类健康的重大公共卫生问题,能累及所有年龄组患者,随着社会老龄化日益严重和免疫抑制宿主增多,肺炎的患病率和病死率明显上升,患者往往并不是死于基础病,而是死于并发的肺炎。尽管近年来抗菌治疗取得显著进展,但肺炎病死率并未显著下降,入住重症监护病房(intensive care unit, ICU)者的病死率高达58%^[1-2]。此外,医院获得性肺炎中耐甲氧西林金黄色葡萄球菌(methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*, MRSA)感染的检出率也占了较大比例,成为医院获得性感染的主要致病菌之一^[3]。

万古霉素一直以来作为治疗阳性球菌感染的经典药物,对于血流动力学不稳定、肺炎、临床上明显的导管相关性感染、皮肤及软组织感染、氟喹诺酮预防后经验性头孢他啶治疗的严重黏膜炎以及 MRSA 感染具有较强大的抗菌活性^[4]。一般来说,万古霉素治疗药物监测(therapeutic drug monitoring, TDM)对改善临床疗效、避免产生肾毒性和耐药性具有重要的意义^[5-6]。为了维持血清浓度/时间曲线下面积(AUC/MIC)^[7-8] ≥ 400 ^[9],最近的万古霉素治疗监测指南推荐了更积极的给药方案,指出在治疗肺部感染时,万古霉素的谷浓度应维持在 $15\sim 20 \mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$ 之间^[5-6]。另一方面,最近一项前瞻性多中心临床试验表明,万古霉素的稳态谷浓度 $>15 \mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$ 为发生肾毒性的危险因素^[10]。因此,在维持万古霉素谷浓度在 $15\sim 20 \mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$ 时,还必需密切注意患者的肾功能。

本研究分析了万古霉素谷浓度与临床疗效和安全性的关系,并估计了万古霉素对于重症肺炎患者的目标谷浓度,以提高万古霉素临床治疗中的有效性和安全性,为临床制定个体化给药方案提供依据。

1 资料与方法

1.1 研究对象

本研究为回顾性、单中心、观察性研究,2013年1月—2015年11月宁波市第一医院110例重症肺炎患者因临床需要使用了万古霉素,研究数据从医院中心数据库的电子医学病历中采集,隐去

患者姓名和/或住院号后存入计算机,再进行数据整理分析,另一名医师进行确认。

纳入标准:①重症肺炎;②应用万古霉素之前,进行抗真菌治疗,如使用三唑类(氟康唑或伊曲康唑)和棘白菌素类(米卡芬净),或应用抗革兰氏阴性菌抗菌药物如广谱青霉素(哌拉西林他唑巴坦)、第四代头孢(头孢吡肟)、碳青霉烯类(美罗培南、亚胺培南)和氟喹诺酮类(环丙沙星,左氧氟沙星)持续治疗后仍发热的患者,可纳入本次研究。排除标准:年龄 <12 岁;合并使用其他抗 MRSA 类药物,革兰阴性菌血症患者。

重症肺炎诊断标准:①需机械通气;②具有必须使用血管升压药类药物的感染性休克。次要诊断标准:①呼吸频率 $>$ 每分钟30次;②氧合指数($\text{PaO}_2/\text{FIO}_2$) ≤ 250 ;③多肺叶受累;④意识障碍;⑤尿毒血症($\text{BUN} \geq 7.1 \text{ mmol}\cdot\text{L}^{-1}$);⑥白细胞(WBC)减少症, $\text{WBC} < 4 \times 10^9\cdot\text{L}^{-1}$;⑦血小板减少症,血小板 $< 100 \times 10^9\cdot\text{L}^{-1}$;⑧低体温,体温 $< 36^\circ\text{C}$;⑨低血压,需要液体复苏,符合1条主要标准或3条次要标准即可诊断为重症肺炎。患者腋下体温每天至少测量4次,万古霉素的血清谷浓度从常规的TDM数据中获得。在万古霉素治疗期间收集以下临床数据:性别、年龄、体质量和实验室数据包括白蛋白、血肌酐、尿素氮等。肌酐清除值按照 Cockcroft-Gault 公式计算^[11]。本实验经院伦理委员会批准同意。由于是回顾性研究分析,所以免除签署知情同意书。

1.2 药物浓度监测

万古霉素静脉持续给药时间需超过1h。第1个稳态谷浓度的取血时间为患者静脉滴注万古霉素至少4个剂量后,于第5剂给药前的1h内采集静脉血5mL送检谷浓度。万古霉素治疗药物浓度监测方法为化学发光微粒子免疫检测法,所使用的仪器为美国雅培公司的 Architect i1000SR 全自动化学发光免疫分析仪,定标、质控和检测试剂均为 ARCHITECT iVancomycin Reagent Kit 试剂盒。这种检测方法可使检测限达到 $0.8 \mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$,变异系数 $<5\%$ 。此外,在血清中含有肌酐 $30 \text{ mg}\cdot\text{dL}^{-1}$

和尿素氮 500 mg·dL⁻¹ 的情况下检测误差<10%。

1.3 临床疗效评价

治疗结果分为痊愈、改善、轻微缓解、无效 4 级。痊愈：万古霉素开始治疗后 72 h 内退热，并至少持续 48 h，感染指标和症状得到改善；显效：万古霉素开始治疗后 72 h 内退热，感染指标和症状得到改善；轻微缓解：万古霉素开始治疗后 144 h 内退热，感染指标和症状有改善趋势；无效：用药 144 h 后未退热，感染指标和症状持续或更加恶化，或给予另外的抗菌药物用于持续发热，无改善，感染持续，或新的细菌感染。退热定义为最大腋温≤37.0℃。痊愈与显效 2 组合计称为有效。

1.4 肾毒性评价

肾毒性定义为万古霉素初始治疗 2~10 d 内血清肌酐水平同比升高 0.5 mg·dL⁻¹ 或增长 50%，并以较高者为准^[12]。

1.5 临床疗效与肾毒性的相关因素分析

为了分析与临床疗效和肾毒性有关的因素，将患者资料、实验室数据、合并用药作为独立变量进行单因素和多因素 Logistic 回归分析。

1.6 万古霉素目标谷浓度范围的确定

为了评估万古霉素目标谷浓度的诊断准确率，对受试者工作曲线(receiver operating characteristic, ROC)和曲线下面积(area under the ROC curve, AUC_{ROC})进行分析，筛选切点，评估各种指标的预测效力。

1.7 统计分析

应用 SPSS 19.0 软件对数据进行统计学分析。Student's *t* test 用于分析连续变量，pearson chi-square 或 Fisher's exact test 用于分析分类资料。所有检验均为双侧检验，当 $P<0.05$ 时认为有统计学意义，除非有特殊说明，结果以 $\bar{x} \pm s$ 表示。

2 结果

通过从医院电子医学病历中采集的资料，有 110 名患者符合纳入标准。患者首日给予万古霉素时的各项临床特征见表 1，基础疾病中高血压占了相当大的比例，使用了各种广谱的抗革兰阴性菌药物。万古霉素的首次谷浓度为(13.7±9.3)μg·mL⁻¹，变化范围较大。

在这 110 名患者中，有 65 名被判断为有临床疗效，而有 45 名患者被判断为无效。万古霉素首次谷浓度在有效组和无效组之间具有显著性差异

表 1 万古霉素给药首日的患者基础特征

Tab. 1 Patient characteristics at the first day of vancomycin administration

指 标	数 值
病例数	110
男性/女性	81/29
年龄/岁	62.2±15.7(26~88)
体质量/kg	56.4±7.0(43.6~74.5)
血浆白蛋白/g·L ⁻¹	32.0±5.5(23.0~59.5)
尿素氮/mmol·L ⁻¹	7.2±5.4(2.0~33.1)
血肌酐/μmol·L ⁻¹	61.5±52.2(22.5~116.5)
肌酐清除率/mL·min ⁻¹	106.5±49.8(15.1~234.4)
给药方式	
静脉滴注	34
微泵注射	76
病原菌	
金葡萄	9
MRSA	9
肠球菌	2
表皮葡萄球菌	1
人葡萄球菌	3
其他 G ⁺ 菌	20
初始抗感染治疗(>10 人)	
碳青霉烯类	
美罗培南	31
亚胺培南西司他丁	15
广谱青霉素类	
哌拉西林他唑巴坦	27
头孢菌素类	
头孢哌酮舒巴坦	17
头孢他啶	15
抗真菌类	
伏立康唑	13
卡泊芬净	11
基础疾病	
高血压	46
糖尿病	10
合并使用肾功能损害药物	51
万古霉素治疗时间/d	9.1±4.1(3~19)
首次 TDM 采血时间/d	4.5±2.7(2~8)
万古霉素首次谷浓度/μg·mL ⁻¹	13.7±9.3(2.15~35.86)

($P<0.0001$); 而联合使用抗菌药物在有效组和无效组之间均不存在显著性差异，即联合抗感染治疗对临床疗效没有影响，结果见表 2 和图 1。通过单因素和多因素 Logistic 回归分析显示，首次谷浓度是与临床疗效相关的唯一独立变量。优势比(95% 置信区间)为 1.19(1.10~1.30) ($P<0.0001$)。ROC 曲线是根据万古霉素首次谷浓度为变量构建的，ROC 曲线下面积为 0.82，临界值为 7.9 μg·mL⁻¹ (灵敏度 88%，特异性 62%)，结果见表 3 和图 2。

表 2 与临床疗效相关的观察指标比较

Tab. 2 Comparison of patients' characteristics between those with clinical response and without response 例(%)

指 标	有效组 (n=65)	无效组 (n=45)	P 值
男性/%	49(75.4)	32(71.1)	0.618
年龄/岁	65.6±16.1	57.3±14.1	0.006
年龄分组/≥65	36(55.4)	14(31.1)	0.012
体质量/kg	55.2±6.5	58.1±7.3	0.03
血浆白蛋白/g·L ⁻¹	31.9±5.5	32.2±5.6	0.765
肌酐清除率/mL·min ⁻¹	96.7±46.6	120.7±51.5	0.012
治疗前肾功能不全(CL _{CR} <30 mL·min ⁻¹)	15(23.1)	6(13.3)	0.201
联合抗感染治疗			
碳青霉烯类			
美罗培南	16(24.6)	11(24.4)	0.984
亚胺培南西司他丁	7(10.8)	5(11.1)	0.955
广谱青霉素类			
哌拉西林他唑巴坦	12(18.5)	12(26.7)	0.306
头孢菌素类			
头孢哌酮舒巴坦	6(9.2)	8(17.8)	0.186
头孢他啶	6(9.2)	6(13.3)	0.497
基础疾病			
高血压	29(44.6)	17(37.8)	0.475
糖尿病	5(7.7)	5(11.1)	0.540
合并使用肾损害药物	28(43.1)	23(51.1)	0.406
给药方式			
静脉滴注	20(30.8)	14(31.1)	0.97
微泵注射	45(69.2)	31(68.9)	0.97
万古霉素治疗时间/d	9.3±3.9	8.7±4.3	0.479
首次 TDM 采血时间/d	4.3±2.8	4.7±2.6	0.475
万古霉素首次谷浓度/μg·mL ⁻¹	17.6±9.7	8.2±5.1	<0.0001

表 3 临床疗效的 Logistic 多因素回归分析

Tab. 3 Multiple logistic regression analyses of the risk factors for clinical efficacy

指 标	P 值	OR 值	95% CI
年龄/岁	0.381	1.03	0.97~1.08
年龄分组(>65)	0.953	1.05	0.23~4.88
体质量/kg	0.992	1.00	0.91~1.10
万古霉素首次谷浓度/μg·mL ⁻¹	<0.0001	1.19	1.10~1.30
肌酐清除率/mL·min ⁻¹	0.867	1.00	0.99~1.01

110 名患者中共 15 名患者出现了与万古霉素相关的肾毒性。在给药之前, 2 组患者虽然都存在肾功能不全的情况, 但并没有显著性差异。万古霉素给药后, 正常组和肾毒性组的初次谷浓度存在显著性差异($P=0.007$), 结果见表 4 和图 1B。肾功能正常和出现肾毒性患者的万古霉素的治疗时间分别为(9.7 ± 3.9)d 和(5.1 ± 2.9)d, 2 组间也存在显著性差异($P<0.0001$)。通过将肾毒性相关的临床因素进行单因素分析, 发现年龄($P=0.035$)、年龄

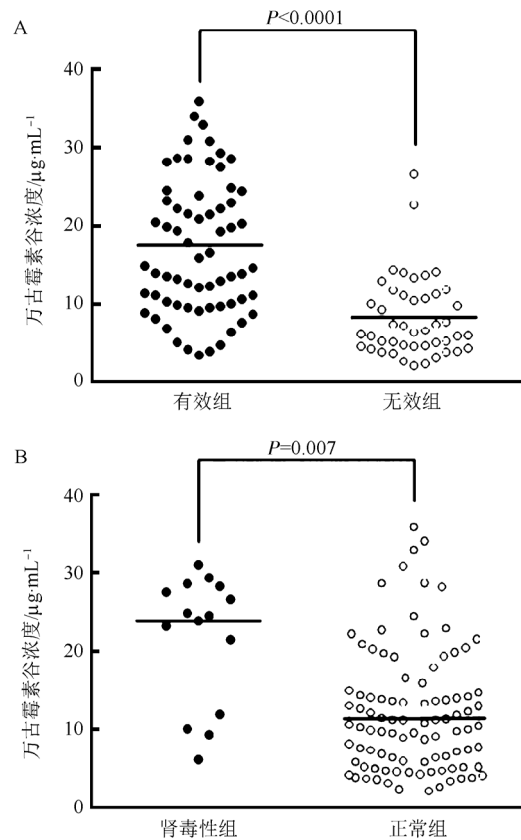


图 1 万古霉素谷浓度

A-有效组和无效组; B-肾毒性组和正常组; 横线-平均值。

Fig. 1 Trough concentrations of vancomycin

A-response and non-response groups; B-nephrotoxicity and non-nephrotoxicity groups; bar-the mean value.

分组($P=0.02$)、高血压($P=0.036$)、万古霉素治疗时间($P<0.0001$)、采血时间($P=0.024$)、初次谷浓度($P<0.0001$)、肌酐清除率($P=0.016$)的 P 值均 <0.05 。然后将存在显著性差异的临床因素进行多因素 Logistic 回归分析(表 5), 发现万古霉素治疗时间与谷浓度是与肾毒性相关的独立变量。正常组万古霉素治疗时间反而比肾毒性组的长, 这可能是由于患者一旦出现了肾毒性, 医师立即停止用药, 导致肾毒性组的治疗时间反而偏短。此外, 根据谷浓度和治疗时间绘制 ROC 曲线, 发现万古霉素谷浓度的 $AUC_{ROC}(0.80)$ 高于治疗时间(0.16), 对肾毒性发生风险的预测价值更高。因此, 可将万古霉素谷浓度作为与肾毒性相关的唯一独立变量。其优势比(95%的置信区间)为 $0.88(0.81\sim0.97)$ ($P=0.007$)。用万古霉素谷浓度预测其肾毒性的 ROC 曲线。ROC 曲线下面积为 0.80, 临界值为 $21.1\mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$ (灵敏度 73%, 特异性 86%), 结果见图 2B。

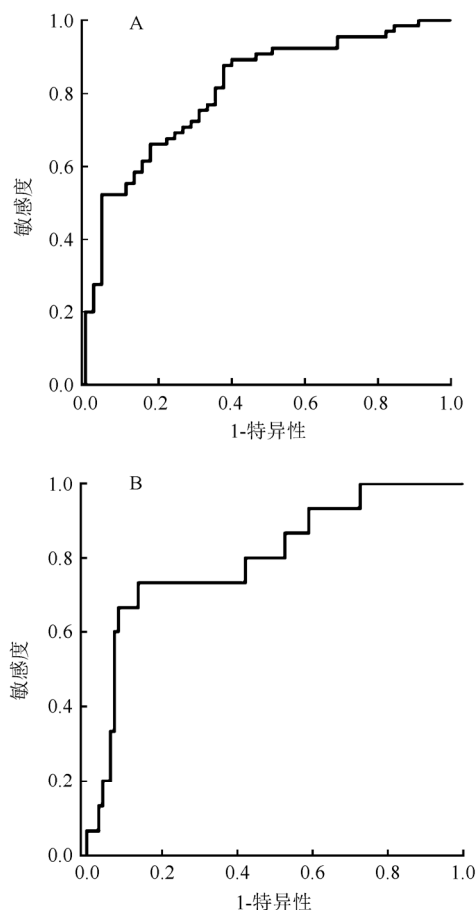


图2 万古霉素首次谷浓度的受试者工作特征曲线
A-预测临床疗效; B-肾毒性。
Fig. 2 Receiver operating characteristic curves using the first trough concentration of vancomycin
A-predicting clinical efficacy; B-nephrotoxicity.

3 讨论

随着抗菌药物的大量应用,病原菌耐药及医院内感染已成为较为突出的问题,MRSA 是医院获得性感染的主要致病菌^[13],医院获得 MRSA 感染的检出率高达 41%,并以呼吸道感染为主。近年来,获得 MRSA 肺炎使患者住院时间延长、医疗费用以及病死率增高^[3]。此外,塑料静脉留置导管使用率的增加也促进了革兰氏阳性菌在人体表面的定植及入侵^[14-15]。因此,怀疑由革兰氏阳性菌引起的感染,尤其是 MRSA 感染,有必要使用万古霉素进行抗感染治疗。在使用万古霉素之前,曾接受抗真菌剂治疗,或使用抗革兰氏阴性菌抗菌药物治疗后仍持续发热的患者被纳入此项研究。因此,本研究可用于评价万古霉素治疗革兰氏阳性菌感染的临床疗效。

表4 与肾毒性相关的观察指标比较

Tab. 4 Comparison of patients' characteristics between Nephrotoxicity and Non-nephrotoxicity 例(%)

指 标	肾毒性组 (n=15)	正常组 (n=95)	P 值
男性/%	12(80.0)	69(72.6)	0.547
年龄/岁	70.1±16.3	60.9±15.4	0.035
年龄分组/>65	11(73.3)	39(41.1)	0.02
体质量/kg	53.9±7.8	56.7±6.8	0.146
血浆白蛋白/g·L ⁻¹	30.3±3.7	32.3±5.7	0.199
肌酐清除率/mL·min ⁻¹	84.6±50.4	117.4±46.9	0.016
治疗前肾功能不全 (CL _{CR} <30 mL·min ⁻¹)	4(26.7)	17(17.9)	0.422
联合抗感染治疗			
碳青霉烯类			
美罗培南	4(26.7)	23(24.2)	0.837
亚胺培南西司他丁	0(0)	12(12.6)	0.145
广谱青霉素类			
哌拉西林他唑巴坦	3(20.0)	21(22.1)	0.854
头孢菌素类			
头孢哌酮舒巴坦	3(20.0)	11(11.6)	0.363
头孢他啶	1(6.7)	11(11.6)	0.571
基础疾病			
高血压	10(66.7)	36(37.9)	0.036
糖尿病	2(13.3)	8(8.4)	0.539
合并使用肾损害药物	8(53.3)	43(45.3)	0.56
给药方式			
静脉滴注	4(26.7)	30(31.6)	0.702
微泵注射	11(73.3)	65(68.4)	0.702
万古霉素治疗时间/d	5.1±2.9	9.7±3.9	<0.0001
首次 TDM 采血时间/d	3.0±1.1	4.7±2.8	0.024
万古霉素首次谷浓度/μg·mL ⁻¹	23.8±11.8	11.4±7.4	<0.0001

表5 肾毒性的 Logistic 多因素回归分析

Tab. 5 Multiple logistic regression analyses of the risk factors for nephrotoxicity

指 标	P 值	OR 值	95% CI
年龄/岁	0.382	0.96	0.86~1.06
年龄分组(>65)	0.818	0.68	0.03~18.69
高血压	0.336	2.12	0.46~9.78
万古霉素治疗时间/d	0.007	1.60	1.13~2.22
首次 TDM 采血时间/d	0.676	1.12	0.66~1.92
万古霉素首次谷浓度/μg·mL ⁻¹	0.007	0.88	0.81~0.97
肌酐清除率/mL·min ⁻¹	0.331	0.99	0.97~1.01

MRSA 肺炎具有多药耐药性特征,治疗难度大、病死率高,长期以来,万古霉素被作为临床治疗 MRSA 感染的首选药物广泛应用。但近年来,多有研究报道^[16],其具有肺部组织穿透力低、杀菌缓慢、不良反应较多等问题。然而,Rybak 等^[6]报道,万古霉素能很好清除肺部 MRSA,且患者对万古霉素有较好的耐受性,仅出现 1 例血液系统和 2 例消化系统不良反应,虽肾功能损害发生率为 5%,但与其他常用抗菌药物没有差别。本研究与他们的结果类似,经抗革兰氏阴性菌抗菌药

物治疗无效而更换万古霉素治疗后,有将近 59% 的患者体温恢复正常。另一方面,本研究中观察到 15 名患者(13.6%)出现了肾毒性。根据以往的报道,2%~28% 的患者出现了与万古霉素治疗相关的肾毒性^[17]。重症肺炎患者由于合并严重基础疾病并存在多种药物联合使用,使得肾毒性的发病率相对较高。

本研究结果显示,首次测得的万古霉素谷浓度值,在有效组和无效组、正常组和肾毒性组之间的差异具有统计学意义($P<0.01$),提示万古霉素的谷浓度可能与治疗重症肺炎的临床疗效和肾毒性相关联。其次,多因素 Logistic 回归分析发现万古霉素的首次谷浓度是与临床疗效和肾毒性相关的唯一独立变量,这种相关性也在菌血症^[9]、下呼吸道感染^[18]的患者中有过报道。最后,分别根据万古霉素谷浓度与临床疗效和肾毒性的关系绘制 ROC 曲线,发现重症肺炎患者临床疗效和肾毒性的临界值分别为 $7.9 \mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$ 和 $21.1 \mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$ 。

在这项研究中,评估临床疗效的临界值为 $7.9 \mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$,而国外一些指南和共识均指出在治疗肺部感染时,万古霉素的谷浓度应达到 $15\sim 20 \mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$ ^[5-6],但这是基于欧美人群的循证医学数据,对于真正适合中国人群的给药剂量,还有待于更大规模的研究与探讨,以促进更安全有效地使用万古霉素。药物不良反应也是临床医师用药尤为关注的一个问题。产生肾毒性的临界值为 $21.1 \mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$,比指南建议的水平略高。因此,在这类患者中,保证疗效的同时选择一个适宜的万古霉素浓度范围可减少肾毒性的发生。

最后,本研究有几点局限性值得关注:首先,肾毒性的发生仅仅被定义为血清肌酐水平的增加,而其他肾脏损伤的标记物,如尿蛋白,未被考虑。某些精细的研究更是结合了能反映肾脏损伤的有用指标,以评估万古霉素谷浓度与肾毒性发生的相关性。第二,本研究中菌血症病历较少。大量菌血症的病例有助于进一步研究 MIC,万古霉素谷浓度,临床疗效和肾毒性的相关性。最后,本研究仅在一个单中心分析了重症肺炎患者。随细菌耐药情况日趋复杂,临床多药耐药、泛耐药菌株增多,如何有效且安全的应用万古霉素,还有待进一步的研究与探讨,以方便临床医师在使用万古霉素时,可通过监测血药浓度对患者进行实时监护并及时调整给药方案,从而提高治愈

率,减少药物不良反应的发生。

REFERENCES

- [1] MANDELL L A, WUNDERINK R G, ANZUETO A, et al. Infectious Diseases Society of America/American Thoracic Society consensus guidelines on the management of community-acquired pneumonia in adults [J]. Clin Infect Dis, 2007, 44(Suppl 2): S27-72.
- [2] LIAPIKOU A, FERRER M, POLVERINO E, et al. Severe community-acquired pneumonia: validation of the Infectious Diseases Society of America/American Thoracic Society guidelines to predict an intensive care unit admission [J]. Clin Infect Dis, 2009, 48(4): 377-385.
- [3] HAQUE N Z, ZUNIGA L C, PEYRANI P, et al. Relationship of vancomycin minimum inhibitory concentration to mortality in patients with methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* hospital-acquired, ventilator-associated, or health-care-associated pneumonia [J]. Chest, 2010, 138(6): 1356-1362.
- [4] FREIFELD A G, BOW E J, SEPKOWITZ K A, et al. Clinical practice guideline for the use of antimicrobial agents in neutropenic patients with cancer: 2010 update by the infectious diseases society of america [J]. Clin Infect Dis, 2011, 52(4): e56-93.
- [5] 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): 365-380.
- [6] RYBAK M, LOMAESTRO B, ROTSCHAFER J C, 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.
- [7] RYBAK M J. The pharmacokinetic and pharmacodynamic properties of vancomycin [J]. Clin Infect Dis, 2006, 42(Suppl 1): S35-39.
- [8] CRAIG W A. Basic pharmacodynamics of antibacterials with clinical applications to the use of beta-lactams, glycopeptides, and linezolid [J]. Infect Dis Clin North Am, 2003, 17(3): 479-501.
- [9] KULLAR R, DAVIS S L, LEVINE D P, 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): 975-981.
- [10] BOSSO J A, NAPPI J, RUDISILL C, et al. Relationship between vancomycin trough concentrations and nephrotoxicity: a prospective multicenter trial [J]. Antimicrobial Agents and Chemotherapy, 2011, 55(12): 5475-5479.
- [11] COCKCROFT D W, GAULT M H. Prediction of creatinine clearance from serum creatinine [J]. Nephron, 1976, 16 (1): 31-41.
- [12] LODISE T P, LOMAESTRO B, GRAVES J, et al. Larger vancomycin doses (at least four grams per day) are associated with an increased incidence of nephrotoxicity [J]. Antimicrob Agents Chemother, 2008, 52(4): 1330-1336.
- [13] QIAN C Y, CHEN Y, ZOU S L, et al. Analysis of Pharmaceutical Intervention to Anti-MRSA Drugs Based on Drug Use Evaluation [J]. Chin J Mod Appl Pharm(中国现代应用药学), 2015, 32(8): 1016-1020.
- [14] HUGHES W T, ARMSTRONG D, BODEY G P, et al. 2002

- guidelines for the use of antimicrobial agents in neutropenic patients with cancer [J]. Clin Infect Dis, 2002, 34 (6): 730-751.
- [15] ZINNER S H. Changing epidemiology of infections in patients with neutropenia and cancer: emphasis on gram-positive and resistant bacteria [J]. Clin Infect Dis, 1999, 29(3): 490-494.
- [16] KOLLEF M H. Vancomycin for methicillin-resistant Staphylococcus aureus pneumonia: The good, the bad, and the ugly [J]. Crit Care Med, 2012, 40(1): 330-332.
- [17] WONG-BERINGER A, JOO J, TSE E, et al. Vancomycin-

associated nephrotoxicity: a critical appraisal of risk with high-dose therapy [J]. Int J Antimicrob Agents, 2011, 37(2): 95-101.

- [18] MOISE-BRODER P A, FORREST A, BIRMINGHAM M C, et al. Pharmacodynamics of vancomycin and other antimicrobials in patients with Staphylococcus aureus lower respiratory tract infections [J]. Clin Pharmacokinet, 2004, 43(13): 925-942.

收稿日期: 2016-01-20

正交试验优选穿琥宁注射液与临床常用输液的配伍条件

张艳芬(天津市武清区人民医院, 天津 301700)

摘要: 目的 研究穿琥宁注射液与临床常用输液的配伍条件。方法 选择温度、光照、放置时间、溶媒种类 4 个影响因素, 以穿琥宁含量、配伍液的 pH 值变化、不溶性微粒数为检测指标, 同时考察不同条件下配伍液中穿琥宁有关物质的限度。结果 在 4 h 内, 穿琥宁注射液与 5%葡萄糖注射液及 0.9%氯化钠注射液可配伍使用, 但不宜与 5%的葡萄糖氯化钠注射液配伍。结论 穿琥宁注射液与 5%葡萄糖注射液及 0.9%氯化钠注射液在 4 h 内可配伍使用, 应尽量避免日光照射与高温环境。

关键词: 正交试验; 穿琥宁注射液; 常用输液; 配伍稳定性; 有关物质

中图分类号: R952

文献标志码: B

文章编号: 1007-7693(2016)09-1194-05

DOI: 10.13748/j.cnki.issn1007-7693.2016.09.023

Study on the Stability of Potassium Dehydroandrographolide Succinate Injection in Clinical Common Transfusion

ZHANG Yanfen(Tianjin Wuqing People's Hospital, Tianjin 301700, China)

ABSTRACT: OBJECTIVE To investigate the compatibility conditions of potassium dehydroandrographolide succinate injection combined with clinical common transfusion. **METHODS** Selected temperature, illumination, storage time and solvent as factor, the content of potassium dehydroandrographolide succinate, pH value changes of the compatibility solution and the insoluble particles was used as indexes. The limits of the related substances of potassium dehydroandrographolide succinate in the compatibility solution were also investigated. **RESULTS** In 4 h, potassium dehydroandrographolide succinate injection could be combined with 5% glucose injection and 0.9% sodium chloride injection, and was incompatible with 5% glucose and sodium chloride injection. **CONCLUSION** Potassium dehydroandrographolide succinate injection can be combined with 5% glucose injection and 0.9% sodium chloride injection in 4 hours. But should try to avoid sunlight exposure and high temperature environment.

KEY WORDS: orthogonal experiment; potassium dehydroandrographolide succinate injection; common transfusion; compatible stability; related substances

穿琥宁注射液是中药穿心莲叶中提取的穿心莲内酯经脱水、成盐而制成, 其化学成分为脱水穿心莲内酯琥珀酸半酯单钾盐混合物, 具有解热、消炎和促进肾上腺皮质功能的作用, 临床上广泛用于治疗病毒性肺炎及上呼吸道感染、急性慢性支气管炎、扁桃体炎以及混合感染等。穿琥宁注射液常与 5%的葡萄糖注射液、5%葡萄糖氯化钠注射

液及 0.9%氯化钠注射液配伍使用^[1]。之前有关穿琥宁注射液与以上常用输液配伍后稳定性的研究主要集中于温度、放置时间对稳定性的影响^[2-4], 而忽视了光照、溶媒对稳定性的影响, 此外, 穿琥宁注射液中的有效成分为脱水穿心莲内酯琥珀酸半酯单钾盐, 化学稳定性较差, 前期的研究中也未考察穿琥宁有关物质在不同配伍条件时的变

作者简介: 张艳芬, 女, 主管药师 Tel: 13682197835 E-mail: 3241320658@qq.com