

临床药师参与新生儿万古霉素治疗药物监测的临床实践

姜孙旻, 徐银莹, 陆子红, 袁媛, 沈丽梦, 周勤, 鲍俊峰, 姚莹* (南京医科大学附属无锡妇幼保健院, 江苏 无锡 214002)

摘要: 目的 探讨临床药师在参与新生儿万古霉素治疗药物监测(therapeutic drug monitoring, TDM)临床实践中发挥的作用, 为医师调整给药方案提供参考。方法 采用回顾性分析方法, 收集符合条件的新生儿 31 例, 对其一般情况、病原学检查、血药浓度监测结果、影响血药谷浓度的因素、药物疗效及药品不良反应(adverse drug reaction, ADR)等结果进行统计分析。结果 31 例患儿中, 新生儿脓毒症占 46.34%; 病原学检查 88.00% 为革兰阳性菌, 其中多重耐药菌占 77.27%。初次血药谷浓度监测范围在 10~20 $\mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$ 的患儿仅占 32.26%, 医师采纳临床药师干预建议后谷浓度的达标率提高至 83.33% ($P<0.05$); 给药间隔与血药谷浓度呈负相关 ($P<0.05$)。本次研究万古霉素治疗有效率 80.65%, 且未发生万古霉素相关 ADR。结论 万古霉素在 TDM 下治疗由革兰阳性菌引起的新生儿重症感染疗效确切, 但经验性用药后血药谷浓度达标率低, 医师采纳临床药师干预建议、减少给药间隔可显著提高血药谷浓度, 为医师调整给药方案提供了参考。

关键词: 临床药师; 万古霉素; 新生儿; 治疗药物监测

中图分类号: R969.3

文献标志码: B

文章编号: 1007-7693(2020)06-0719-05

DOI: 10.13748/j.cnki.issn1007-7693.2020.06.016

引用本文: 姜孙旻, 徐银莹, 陆子红, 等. 临床药师参与新生儿万古霉素治疗药物监测的临床实践[J]. 中国现代应用药学, 2020, 37(6): 719-723.

Clinical Practice of Clinical Pharmacists Participating in Vancomycin Therapeutic Drug Monitoring for Neonates

JIANG Sunmin, XU Yinying, LU Zihong, YUAN Yuan, SHEN Limeng, ZHOU Qin, BAO Junfeng, YAO Ying*
(The Affiliated Wuxi Maternity and Child Health Care Hospital of Nanjing Medical University, Wuxi 214002, China)

ABSTRACT: OBJECTIVE To investigate the role of clinical pharmacists in the clinical practice of vancomycin therapeutic drug monitoring(TDM) for neonates, and provide reference for physicians to adjust the drug administrations. **METHODS** Thirty one neonates who met the requirements were collected by retrospective analysis. The general conditions, pathogen examinations, results of TDM, influence factors of vancomycin blood drug valley concentrations, clinical efficacy and adverse drug reactions(ADR) were statistically analyzed. **RESULTS** Among 31 patients, neonatal sepsis accounted for 46.34% in clinical diagnosis; gram-positive bacteria accounted for 88.00% of all the pathogenic examinations, and multi-drug resistant gram-positive bacteria accounted for 77.27%. Only 32.26% cases were monitored within the range of 10~20 $\mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$ in initial blood drug valley concentrations. The compliance rate of vancomycin blood drug valley concentrations could be significantly increased to 83.33% by physicians adopting the clinical pharmacists' intervention suggestions ($P<0.05$). There was a negative correlation between administration interval and the blood drug valley concentrations ($P<0.05$). The effective rate of vancomycin was 80.65%, and there was no vancomycin-related ADR occurred in this study. **CONCLUSION** Vancomycin is effective in treating severe infections caused by gram-positive bacteria in neonates under TDM, however the compliance rates of vancomycin blood drug valley concentrations are low after experiential medication. Physicians' adoption of intervention suggestions from clinical pharmacists and reduction of administration interval can significantly increase vancomycin blood drug valley concentrations, which provide a reference for physicians to adjust the dosage regimen.

KEYWORDS: clinical pharmacists; vancomycin; neonate; therapeutic drug monitoring

新生儿由于免疫系统尚未发育完善, 易发生细菌感染, 引起病情加重, 从而导致患儿住院时间延长, 死亡率也随之增加^[1]。研究^[2]显示, 金黄色葡萄球菌、凝固酶阴性葡萄球菌等革兰阳性菌是新生儿感染的主要菌群。万古霉素是对革兰阳

性球菌具有强大杀菌作用的糖肽类抗菌药物, 至今仍是治疗甲氧西林耐药葡萄球菌(methicillin-resistant *S.aureus*, MRSA)等多重耐药革兰阳性菌所致重症感染的首选药物^[3]。

万古霉素具有“治疗窗窄”的特点, 血药浓

基金项目: 江苏省妇幼保健资助项目(F201639); 无锡市卫生计生委科研青年项目(Q201603); 无锡市卫生计生委“科教强卫工程”青年医学人才项目(QNRC025); 无锡市妇幼保健院院级新技术新项目(201603)

作者简介: 姜孙旻, 女, 硕士, 主管药师 Tel: (0510)81910030
主任药师 Tel: (0510)81910030 E-mail: mary_yy@163.com

E-mail: ramesses_jiang@163.com *通信作者: 姚莹, 女, 硕士, 副

度过低会影响疗效并诱导耐药菌产生, 过高又会增加耳、肾毒性等药品不良反应(adverse drug reaction, ADR)的发生。由于新生儿组织器官尚未发育成熟, 各种酶系统发育不健全, 更易发生上述情况。因此, 万古霉素应用于新生儿时须进行治疗药物监测(therapeutic drug monitoring, TDM)^[4]。《万古霉素临床应用剂量中国专家共识》等^[5-7]文献中建议, 在使用万古霉素进行抗感染治疗时, 其稳态谷浓度应维持 $>10 \mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$, 治疗重症感染时应达到 $15\sim 20 \mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$ 。然而南京医科大学附属无锡妇幼保健院临床药师在参与新生儿万古霉素 TDM 过程中发现, 医师仅经验性地按体质量拟定给药方案, 万古霉素初始血药谷浓度普遍偏低。

本研究通过分析影响新生儿万古霉素血药谷浓度和疗效的因素, 为临床药师在参与新生儿万古霉素 TDM 的临床实践中如何发挥作用提供切入点, 为医师调整给药方案提供参考。

1 资料与方法

1.1 临床资料

回顾性调查笔者所在医院 2016 年—2018 年收治的应用万古霉素[希腊 VIANEX S.A. (PLANT C) 公司生产, 进口药品注册证号: H20140174, 规格: 每瓶 500 mg]抗感染治疗的新生儿共 31 例。通过临床药师查房与查阅病历, 获取患儿的相关临床信息。

纳入标准: ①住院期间使用万古霉素并进行至少 1 次 TDM; ②临床药师对万古霉素 TDM 至少进行过 1 次干预; ③应用万古霉素前后均有患儿相关临床检查记录; ④本研究经南京医科大学附属无锡妇幼保健院伦理委员会批准并经每例患儿家长知情同意, 签署知情同意书。

排除标准: ①病历资料不完整者; ②用药前后检查记录不全者。

1.2 用药方案

依据药品说明书并结合患儿日龄、体质量给药, 每次均使用微量静脉泵给药, 持续时间为 1 h。

1.3 血药浓度测定及临床药师干预

万古霉素血药浓度采用 HPLC 进行测定, 系统由 FLC 全自动二维液相色谱耦合仪(湖南德米特仪器有限公司)及岛津 LC-20A 液相色谱部件构成, 万古霉素质控品由湖南德米特仪器有限公司提供。于第 5 剂给药前 30 min 采集静脉血样为血药

谷浓度, 第 5 剂给药后 1 h 采集静脉血样为血药峰浓度。临床药师根据相关文献^[5-7], 将目标谷浓度定为 $10\sim 20 \mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$ 。谷浓度 $<10 \mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$ 且临床效果不佳者或谷浓度 $>20 \mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$ 的患儿, 临床药师会根据相关文献^[8]提出调整用药的建议; 谷浓度在 $10\sim 20 \mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$ 的患儿, 建议维持目前剂量, 用药期间注意控制滴速及监测 ADR。所有临床药师的建议均通过血药浓度报告单的形式对临床医师进行干预。

1.4 实验室指标

患儿的各项检验指标结果通过查阅病历获得。治疗过程中, 密切监测患儿使用万古霉素治疗前后的各项指标变化情况, 包括降钙素原(procalcitonin, PCT)、肌酐(creatinine, Cr)、胱抑素 C(cystatin C, Cys-C)、尿素(blood urea, Urea)、丙氨酸氨基转移酶(alanine transaminase, ALT)、天冬氨酸氨基转移酶(aspartate aminotransferase, AST)、白蛋白(albumin, Alb)等。

1.5 临床疗效评价

参考相关文献^[9-10], 本研究对临床疗效按痊愈、显效、进步、无效 4 级评定。具体为①痊愈: 治疗后症状、体征、实验室及致病菌检查均恢复正常; ②显效: 治疗后病情明显好转, 但上述 4 项中有 1 项未完全恢复正常; ③进步: 用药后病情有所好转, 但不够明显; ④无效: 用药后无明显进步或有所加重。治愈和显效合计为有效, 并据此计算有效率, 其余合计为非有效。

1.6 ADR 监测

万古霉素具有肾毒性及“红人综合征”等 ADR, 诊疗过程中, 临床药师应予以严密监测。用药前后都应检查患儿肾功能, 以判断是否有肾毒性发生。若经过万古霉素治疗后, 有至少 2 个或 3 个连续测定 Cr 升高(增加 $44.2 \mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$, 或从基线增幅 $>50\%$, 以较高者为准)且无其他原因可以解释时, 判断为万古霉素导致的肾毒性^[11]。若滴注万古霉素过程中, 患儿出现皮肤潮红、心动过速、血压下降等现象, 判断为万古霉素导致的“红人综合征”。

1.7 统计学处理

应用 SPSS 19.0 统计软件对数据进行分析。计量资料采用 $\bar{x}\pm s$ 进行统计描述, 计数资料采用例数(n)表示。计量资料比较采用 t 检验, 计数资料采用 Fisher 确切概率法检验, 采用二元 Logistic

回归分析法筛选相关因素。以 $P<0.05$ 为差异具有统计学意义。

2 结果与分析

2.1 患儿基本情况

2.1.1 基本情况 本研究共纳入符合标准的患儿 31 例(男/女=15 例/16 例);胎龄 <28 周 3 例, $28\sim 37$ 周 20 例, >37 周 8 例;早产儿共 23 例(74.19%);初次使用万古霉素时平均日龄(12.35 ± 6.89)d, 平均体质量(2.16 ± 0.98)kg。

2.1.2 疾病分布 与感染有关的诊断中, 以新生儿脓毒血症为主, 为 19 例(46.34%), 其次为中枢感染和新生儿肺炎, 各为 6 例(14.63%)。

2.2 病原学检查

31 例患儿在接受抗菌药物治疗前, 均进行了病原学检查, 说明笔者所在医院医师对特殊级抗菌药物的治疗原则认识较明确。22 例(70.97%)患儿病原学检查为阳性, 其中 3 例为 2 种细菌混合感染。培养出革兰阳性菌 22 例次(88.00%); 其中多重耐药革兰阳性菌菌株 17 例次(77.27%), 药敏试验结果均对万古霉素敏感, 见表 1。

表 1 病原学检查结果

Tab. 1 Results of pathogen examination			例(%)
菌株类别	菌株名称	多重耐药菌株	总例数
革兰阳性菌	表皮葡萄球菌	7(31.82)	8(32.00)
	屎肠球菌	4(18.18)	5(20.00)
	金黄色葡萄球菌	2(9.09)	3(12.00)
	华纳葡萄球菌	1(4.55)	1(4.00)
	粪肠球菌	1(4.55)	1(4.00)
	人葡萄球菌人亚种	1(4.55)	1(4.00)
	溶血葡萄球菌	1(4.55)	1(4.00)
	肺炎链球菌	0(0.00)	1(4.00)
	无乳链球菌	0(0.00)	1(4.00)
	合计	17(77.27)	22(88.00)

2.3 TDM 结果及临床药师干预情况

31 例患儿中共进行 TDM 43 次, 从表 2 可知, 临床药师干预前, 仅有 32.26% 的患儿谷浓度值达到要求, 其余谷浓度均 $<10\ \mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$ 。临床药师结合患儿具体情况, 依据 TDM 结果进行了剂量调整, 共提出个体化调整给药方案 42 例次, 临床采纳 38 例次, 采纳率为 90.48%。医师采纳临床药师建议, 调整剂量复测后谷浓度达标率达 83.33%。说明医师采纳临床药师干预建议可显著提高谷浓度的达标率($P<0.05$)。

表 2 临床药师干预前后谷浓度监测结果

Tab. 2 Results of initial blood drug valley concentration before and after intervention by clinical pharmacists

谷浓度范围/ $\mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$	例(%)	
	干预前	干预后
>20	0(0)	2(16.67)
$10\sim 20$	10(32.26)	10(83.33) ¹⁾
$5\sim 10$	16(51.61)	0(0)
<5	5(16.13)	0(0)
合计	31(100.00)	12(100.00)

注: 与干预前相比, ¹⁾ $P<0.05$ 。

Note: Compared before intervention, ¹⁾ $P<0.05$.

2.4 血药浓度影响因素考察

影响新生儿万古霉素血药浓度的因素较多, 据文献报道^[12], 仅靠单因素分析常不能很好地控制混杂因素的作用, 难以得到具有统计学意义的结果。因此, 本研究采用二元 Logistic 回归分析法, 以新生儿万古霉素的谷浓度为因变量, 将初次谷浓度分为 $<10\ \mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$ 和 $\geq 10\ \mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$ 2 组, 以可能影响谷浓度的因素为自变量进行考察。自变量包括: 患儿性别, 胎龄, 矫正胎龄(PMA=胎龄+用药时日龄), 出生时体质量, 矫正体质量(用药时体质量), 用药前的 ALT、AST、Urea、Cr、CysC、Alb 等。考虑到药物间的相互作用, 尤其是呋塞米为强效利尿剂, 与万古霉素联用可能干扰万古霉素的体内清除从而影响后者谷浓度, 故将是否联用抗菌药物、是否联用呋塞米 2 个因素也纳入研究。结果显示, 上述各因素与万古霉素的初次血药浓度均无关, 该模型拟合度较好(预测正确率 88.00%)。这一结果与有关文献报道并不一致^[13], 考虑可能与纳入的样本量有限有关。结果见表 3。

进一步将共测得的 43 次血药谷浓度分为 $<10\ \mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$ 和 $\geq 10\ \mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$ 2 组, 对可能的影响因素进行二元 Logistic 回归分析。结果显示, 给药间隔($B=-0.842$)与血药谷浓度呈负相关($P<0.05$), 其余因素与血药谷浓度无关, 该模型拟合度较好(预测正确率 79.10%), 结果见表 4。上述结果提示, 适当减少给药间隔, 可增加万古霉素的血药谷浓度, 与国外相关报道一致^[14]。

2.5 临床疗效

31 例患儿中, 经治疗有效 25 例, 有效率 80.65%, 因此新生儿使用万古霉素的疗效确切。根据是否有效将 31 例患儿分为 2 组, 筛选可能影响疗效的因素。结果显示, 该模型拟合度较好(预

测正确率 80.60%)。其中是否联用抗菌药物、万古霉素的使用疗程、是否采纳临床药师建议、万古霉素血药谷浓度均与疗效无关,结果见表 5。除了样本量有限的原因外,还可能由于新生儿疾病严重程度、合并症等情况存在差异,上述因素难以成为影响预后的独立因素。

表 3 初次谷浓度与各因素的相关性分析($\bar{x} \pm s$)

Tab. 3 Correlation analysis of initial drug valley concentrations and various factors($\bar{x} \pm s$)

项目	谷浓度监测 <10 $\mu\text{g} \cdot \text{mL}^{-1}$ (n=20)	谷浓度监测 $\geq 10 \mu\text{g} \cdot \text{mL}^{-1}$ (n=11)	B	P 值
性别(男=1, 女=0)	10	5	-1.971	0.454
胎龄/周	33.52 $\pm$ 4.43	34.22 $\pm$ 4.00	-0.818	0.744
PMA/周	35.26 $\pm$ 4.24	36.05 $\pm$ 3.67	1.427	0.539
出生时体质量/kg	2.16 $\pm$ 1.00	1.95 $\pm$ 0.94	9.004	0.518
矫正体质量/kg	2.21 $\pm$ 1.00	2.04 $\pm$ 0.92	-9.642	0.444
是否联用抗菌药物 (是=1, 否=0)	16	9	-2.078	0.515
是否联用呋塞米 (是=1, 否=0)	3	3	-0.683	0.505
用药前 ALT/ $\text{IU} \cdot \text{L}^{-1}$	15.72 $\pm$ 26.17	8.07 $\pm$ 3.11	-0.468	0.304
用药前 AST/ $\text{IU} \cdot \text{L}^{-1}$	50.24 $\pm$ 35.14	50.80 $\pm$ 14.90	0.093	0.350
用药前 Urea/ $\text{mmol} \cdot \text{L}^{-1}$	5.30 $\pm$ 4.72	4.85 $\pm$ 2.32	-0.011	0.975
用药前 Cr/ $\mu\text{mol} \cdot \text{L}^{-1}$	62.76 $\pm$ 20.58	73.10 $\pm$ 18.61	-0.048	0.472
用药前 CysC/ $\text{mg} \cdot \text{L}^{-1}$	1.97 $\pm$ 0.58	1.71 $\pm$ 0.62	-1.483	0.311
用药前白蛋白/ $\text{g} \cdot \text{L}^{-1}$	33.14 $\pm$ 4.08	33.01 $\pm$ 5.01	0.020	0.945
预测正确率/%	88.00			

注: B 为标准系数。

Note: B meanted the standard coefficient.

表 4 所有谷浓度与各因素的相关性分析($\bar{x} \pm s$)

Tab. 4 Correlation analysis of all drug valley concentrations and various factors($\bar{x} \pm s$)

项目	谷浓度监测 <10 $\mu\text{g} \cdot \text{mL}^{-1}$ (n=20)	谷浓度监测 $\geq 10 \mu\text{g} \cdot \text{mL}^{-1}$ (n=23)	B	P 值
胎龄/周	33.52 $\pm$ 4.73	34.06 $\pm$ 3.94	1.216	0.134
PMA/周	35.26 $\pm$ 4.59	36.01 $\pm$ 3.60	-0.874	0.251
出生时体质量/kg	2.16 $\pm$ 1.00	2.04 $\pm$ 0.89	-5.368	0.274
矫正体质量/kg	2.21 $\pm$ 1.00	2.13 $\pm$ 0.89	2.525	0.582
单次给药剂量/ $\text{mg} \cdot \text{kg}^{-1}$	14.66 $\pm$ 1.90	14.32 $\pm$ 1.92	-0.360	0.871
给药间隔/h	11.80 $\pm$ 3.30	8.87 $\pm$ 2.24	-0.842	0.003
预测正确率/%	79.10			

注: B 为标准系数。

Note: B meanted the standard coefficient.

2.6 ADR 监测

万古霉素治疗后,患儿的 PCT、Urea、Cr、CysC、AST 均显著下降($P < 0.05$),结果见表 6。未出现万古霉素相关的肝、肾毒性,未出现“红人综合征”等过敏反应。

表 5 疗效与各因素的相关性分析($\bar{x} \pm s$)

Tab. 5 Correlation analysis of efficacy and various factors($\bar{x} \pm s$)

项目	有效组 (n=25)	非有效组 (n=6)	B	P 值
联用抗菌药物 (是=1; 否=0)	19	6	20.412	0.999
万古霉素使用疗程/d	10.00 $\pm$ 4.54	7.67 $\pm$ 2.16	-0.213	0.199
采纳临床药师建议 (是=1; 否=0)	21	6	20.405	0.999
血药谷浓度/ $\mu\text{g} \cdot \text{mL}^{-1}$	11.52 $\pm$ 4.54	10.80 $\pm$ 2.97	-0.079	0.507
预测正确率/%	80.60			

注: B 为标准系数。

Note: B meanted the standard coefficient.

表 6 用药前后实验室指标($\bar{x} \pm s$)

Tab. 6 Laboratory indicators before and after vancomycin administration($\bar{x} \pm s$)

指标	治疗前	治疗后	P 值
PCT/ $\text{ng} \cdot \text{mL}^{-1}$	0.62 $\pm$ 0.58	0.13 $\pm$ 0.04	0.018
Urea/ $\text{mmol} \cdot \text{L}^{-1}$	5.34 $\pm$ 4.16	2.38 $\pm$ 1.37	0.002
Cr/ $\mu\text{mol} \cdot \text{L}^{-1}$	66.65 $\pm$ 20.89	34.25 $\pm$ 10.07	0.000
CysC/ $\text{mg} \cdot \text{L}^{-1}$	1.91 $\pm$ 0.61	1.35 $\pm$ 0.29	0.000
ALT/ $\text{IU} \cdot \text{L}^{-1}$	13.42 $\pm$ 22.15	12.89 $\pm$ 10.06	0.853
AST/ $\text{IU} \cdot \text{L}^{-1}$	51.25 $\pm$ 30.53	27.96 $\pm$ 11.12	0.000

3 讨论

临床药师在万古霉素 TDM 中的作用目前已有文献报道。有研究认为,临床药师可以从多方面对万古霉素 TDM 进行干预,尤其在治疗的用药建议和安全性监护等方面^[15-16]。

临床药师干预前仅有 32.26%的血药谷浓度达标,可见经验性的给药仅根据患儿日龄和体质量计算剂量,易导致血药谷浓度达标率偏低。医师采纳临床药师调整建议,复测后谷浓度达标率提高至 83.33%($P < 0.05$),说明干预有效。虽然由于新生儿自身疾病、样本量有限等原因,在本次研究中,临床是否采纳临床药师的建议对治疗效果的影响没有统计学差异;但重要的是,通过临床药师的建议,使患儿的治疗方案得到了优化。

经对可能影响万古霉素血药谷浓度的诸多因素进行分析发现,给药间隔与血药谷浓度呈负相关($P < 0.05$)。因此,建议临床医师在进行 TDM 的前提下,可适当减少给药间隔,以提高血药谷浓度的达标率。

临床药师在新生儿万古霉素的使用过程中实施了控制滴速的药学监护,因此本次研究未出现万古霉素相关的 ADR。值得一提的是,本次研究

纳入的患儿多为早产儿,存在大量输液及营养不良等现象,导致临床获得的Cr值普遍偏低,这可能影响到对患儿肾毒性的判断^[17]。因此,万古霉素的使用对新生儿肾功能的影响仍需进一步研究。

本研究存在几点局限性:首先样本数量有限,某些影响因素未能识别;其次,本次研究采用的二元 Logistic 回归分析法,仅从线性模型角度分析了影响万古霉素血药谷浓度的因素,但药物的体内代谢过程多呈非线性,线性模型不足以准确描述这些复杂情况。因此,笔者在后续研究中将进一步扩大样本量,并且引入群体药动学模型进行分析^[18-19],这样可综合考虑新生儿的病理生理状况、合并用药以及药动学/药效学参数等因素。

4 结论

本研究结果表明,万古霉素治疗革兰阳性菌引起的新生儿重症感染疗效确切,但经验性用药后血药谷浓度达标率低,使用时须进行TDM,医师采纳临床药师干预建议,可显著提高谷浓度的达标率。减少给药间隔也可显著提高血药谷浓度,医师在开展TDM的前提下可考虑此种调整用药的方案。临床药师与医师密切配合,参与新生儿万古霉素个体化给药方案的制订并实施药学监护,保证了新生儿万古霉素临床用药安全、有效。今后,临床药师可以充分利用群体药动学模型工具^[20-21],使新生儿个体化给药方案的制订更精准。

REFERENCES

- [1] 桂永浩,薛辛东.儿科学[M].北京:人民卫生出版社,2016:138-139.
- [2] ACQUAH S E, QUAYE L, SAGOE K, et al. Susceptibility of bacterial etiological agents to commonly-used antimicrobial agents in children with sepsis at the Tamale Teaching Hospital [J]. BMC Infect Dis, 2013, 18(13): 89.
- [3] 陈新谦,金有豫,汤光.新编药理学[M].第17卷.北京:人民卫生出版社,2011:93.
- [4] 印晓星.治疗药物监测[M].北京:人民军医出版社,2011:125-126.
- [5] 曹彬,陈伯义,陈楠,等.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):641-646.
- [6] 陈陌义,管向东,何礼贤,等.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.
- [7] YE Z K, CHEN Y L, CHEN K, et al. Therapeutic drug monitoring of vancomycin: a guideline of the division of therapeutic drug monitoring, Chinese pharmacological society

- [J]. J Antimicrob Chemother, 2016, 71(11): 3020-3025.
- [8] 何志超,伍俊妍,邱凯锋,等.万古霉素个体化给药临床药师指引[J].今日药学,2015,25(2):79-82.
- [9] Writing Group of Guidance for Clinical Trials of Anti-bacterial Drugs. Guidance for clinical trials of anti-bacterial drugs [J]. Chin J Clin Pharmacol(中国临床药理学杂志),2014,30(9):844-856.
- [10] XIE S M, ZHAO M, YANG J B, et al. Considerations and determination on the evaluation criterion for clinical efficacy of antibacterial agents in China [J]. Chin J Clin Pharmacol(中国临床药理学杂志),2008,24(5):466-472.
- [11] American Thoracic Society and the Infectious Diseases Society of America. Guidelines for the management of adults with hospital-acquired, ventilator-associated, and healthcare-associated pneumonia [J]. Am J Respir Crit Care Med, 2005, 171(4): 388-416.
- [12] TANG Z, CAO J, SHUAI W W, et al. Analysis of influencing factors on the vancomycin trough concentration in neonates [J]. J Chin Antibiotics(中国抗菌药物杂志),2019,44(4):493-502.
- [13] TAO X R, CHEN H Y. Analysis of influential factors for blood concentration of vancomycin in neonates [J]. China Pharm(中国药房),2016,27(29):4067-4069.
- [14] RINGERNBERG T, ROBINSON C, MEYERS R, et al. Achievement of therapeutic vancomycin trough serum concentrations with empiric dosing in neonatal intensive care unit patients [J]. Pedia Inf Dis, 2015, 34(7): 742-747.
- [15] IMAURA M, KOHATA Y J, KOBAYASHI K, et al. Effect of pharmacists' intervention on the antibiotic therapy for the methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*(MRSA) infectious diseases in the intensive care unit [J]. Yakugaku Zasshi, 2011, 131(4): 563-570.
- [16] ZHANG J L, ZHOU J, CHEN J H, et al. Analysis for the vancomycin plasma concentration data in infants by clinical pharmacists [J]. J Chin Pharm Sci, 2015, 24(4): 263-266.
- [17] BHARGAVA V, MALLOY M, FONSECA R. The association between vancomycin trough concentrations and acute kidney injury in the neonatal intensive care unit [J]. BMC Pediatrics, 2017, 17(50): 2-6.
- [18] WAN J, CHEN Q Y, HUANG Z Y, et al. Establishment of neonate population pharmacokinetic model of vancomycin based on NONMEM method [J]. Chin Hosp Pharm J(中国医院药学杂志),2018,38(24):2542-2547.
- [19] LIN Z, CHEN M F, CUI K, et al. Population pharmacokinetics of vancomycin in Chinese adult infection patients [J]. Chin J Mod Appl Pharm(中国现代应用药理学),2017,34(1):101-106.
- [20] SONG L, TIAN X J, TIAN W J, et al. Population pharmacokinetic study of vancomycin in neonatal and infant patients [J]. Chin J New Drugs Clin Rem(中国新药与临床杂志),2017,36(4):215-220.
- [21] WANG Y, YE Q, ZHANG N H, et al. A population pharmacokinetics-pharmacodynamics model evaluates the bone marrow depression following high-dose methotrexate chemotherapy [J]. Chin J New Drugs(中国新药杂志),2017,26(19):2306-2314.

收稿日期:2019-04-22

(本文责编:李艳芳)