

某三甲医院2023年万古霉素血清药物浓度检测情况及合理用药分析

张 懿^{1*}, 杨中保^{1,2}, 宋慧玲²

¹长沙市第四医院药学部(湖南师范大学附属长沙医院药学部), 湖南 长沙

²湖南师范大学医学院, 湖南 长沙

收稿日期: 2024年12月16日; 录用日期: 2025年1月15日; 发布日期: 2025年1月22日

摘 要

目的: 评价本院万古霉素血药浓度监测(therapeutic drug monitoring, TDM)结果和临床应用情况。方法: 回顾性收集2023年在我院使用万古霉素并检测血药浓度患者的临床资料, 并结合检测结果和临床应用评价万古霉素的用药合理性。结果: 136例患者共报告万古霉素TDM 184例次, 患者平均给药(5.29 ± 3.5) d后首次进行TDM检测, 37.30%患者监测结果在10~20 $\mu\text{g/mL}$ 范围内。28例次检测结果超过危急值(30 $\mu\text{g/mL}$), 其中5位患者发生肾功能损害。结论: 本院万古霉素应用过程中存在标本送检偏晚、联合用药不合理以及万古霉素浓度达标率低等问题。使用万古霉素需加强血药浓度监测, 并结合患者的临床情况选择适当的给药方案进行个性化治疗。

关键词

万古霉素, 血清药物浓度监测, 临床药学, 合理用药

Therapeutic Drug Monitoring and Rationality Analysis of Vancomycin Use in a Tertiary Hospital in 2023

Yi Zhang^{1*}, Zhongbao Yang^{1,2}, Huiling Song²

¹Department of Pharmacy, The Fourth Hospital of Changsha (Department of Pharmacy, Changsha Hospital of Hunan Normal University), Changsha Hunan

²School of Medicine, Hunan Normal University, Changsha Hunan

Received: Dec. 16th, 2024; accepted: Jan. 15th, 2025; published: Jan. 22nd, 2025

*通讯作者。

文章引用: 张懿, 杨中保, 宋慧玲. 某三甲医院 2023 年万古霉素血清药物浓度检测情况及合理用药分析[J]. 药物资讯, 2025, 14(1): 58-64. DOI: 10.12677/pi.2025.141006

Abstract

Objective: To evaluate the therapeutic drug monitoring (TDM) of vancomycin and its clinical application in our hospital. **Methods:** Clinical data of patients used vancomycin in our hospital in 2023 were retrospectively collected, and the rationality of vancomycin was evaluated by combining the test results and clinical application. **Results:** A total of 136 patients were included, vancomycin TDM was reported in 184 cases. An average of (5.29 ± 3.5) days of administration followed by the first vancomycin TDM test. 37.30% of patients had monitoring results within the range of 10~20 $\mu\text{g/mL}$. 28 test results exceeded the critical value (30 $\mu\text{g/mL}$), with 5 patients occurred acute kidney injury. **Conclusion:** The challenges of vancomycin used in our hospital include, delays in TDM specimen collection, unreasonable combination therapy and low compliance rate of vancomycin concentration. The use of vancomycin requires enhanced monitoring of blood concentrations and the selection of appropriate dosing regimens for individualized treatment in conjunction with the patient's clinical situation.

Keywords

Vancomycin, Therapeutic Drug Monitoring, Clinical Pharmacy, Rational Drug Use

Copyright © 2025 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

1. 引言

万古霉素主要用于革兰阳性菌尤其是耐甲氧西林金黄色葡萄球菌(MRSA)引起的感染[1]。万古霉素经肾脏排泄,患者肾功能减退容易导致万古霉素在体内蓄积。且万古霉素治疗窗窄,个体差异大,药物浓度过高会造成耳毒性、肾毒性[2]-[4]。国内外指南和共识均建议对万古霉素进行 TDM,避免发生肾功能损伤[5]-[7]。

本研究收集我院万古霉素 TDM 报告患者的临床资料结合相关指南对万古霉素的使用合理性进行评价,并分析造成患者急性肾伤(AKI)的原因,为万古霉素更加合理地应用于临床提供参考。

2. 资料与方法

2.1. 资料来源

本研究的对象为 2023 年本院万古霉素 TDM 报告的患者 136 人。纳入标准:年龄 ≥ 18 岁;静脉应用万古霉素 ≥ 4 次;至少测定一次谷浓度。排除标准:万古霉素非静脉应用;如口服、腹透液给药等和临床资料记录不全者。通过病历系统收集患者用药疗程、剂量,相关检验检查结果等临床资料以及患者的肌酐(Cr)、尿素氮(Urea)以及尿酸(UA)等指标。本研究已通过长沙市第四医院伦理委员会审查(审查编号:CSSDSYY-YXLL-SC-2024-02-10)。

2.2. 标本前处理及 TDM 检测方法

取离心后的患者血清 200 μL 于 EP 管中,加入乙腈 400 μL 涡旋 2 min 沉淀蛋白,12,000 rpm 离心 5 min。吸取上层液 530 μL ,加入二氯甲烷 530 μL ,涡旋混匀 1 min,12,000 rpm 离心 2 min。吸取 200 μL 上清液于另一个 EP 管中,短暂离心后取 100 μL 上清液上机检测。

本院检测仪器为高效液相色谱(Agilent 1260), 色谱柱为 Agilent TC-C18(2) 250 × 4.6 mm, 5 μm。流动相为磷酸盐缓冲液:乙腈(90:10), 流速为 1 mL/min。检测器为 DAD 检测器, 双通道检测, 检测波长分别为 236 nm 和 296 nm, 外标法定量[8][9]。万古霉素参考值范围为 10~20 μg/mL, 当检测值超过 30 μg/mL 时, 立刻向临床报告危急值[10][11]。

2.3. 万古霉素合理用药评价标准

根据盐酸万古霉素说明书、《抗菌药物临床应用指导原则(2015 版)》、《万古霉素临床应用专家共识(2011 版)》等指南和规范[1][5][6], 结合收集的患者临床资料进行综合评价, 判断合理用药情况。

2.4. 肾功能损害标准

48 h 内患者 Scr 升高超 26.5 μmol/L, 或患者连续两次测定 Scr 升高超过基础水平 50%且无其他原因可以解释时[10][12][13]。

2.5. 群体药代动力学计算

本研究使用群体药代动力学工具预测患者万古霉素谷浓度, 方法为排除透析等不满足条件的患者, 输入其他达危急值患者数据, 计算出推荐剂量代入临床剂量, 预测万古霉素谷浓度。

2.6. 统计方法

使用 SPSS 20.0 统计软件统计分析。计数资料以例数(n)或率(%)表示。符合正态分布的计量资料使用平均值 ± 标准差($\bar{X} \pm S$)表示。计量资料若不符合使用中位数[M (Q25, Q75)]表示, 用配对样本非参数检验进行分析。当 $P < 0.05$ 认为差异具有统计学意义。

3. 结果

3.1. 万古霉素用药及合理性情况

3.1.1. 患者人口学资料

136 例患者中男性 86 例(63.24%), 女性 50 例(36.76%)。其中年龄 > 60 岁的患者 99 例(72.79%), 年龄 18~60 岁的患者 37 例(27.21%)。年龄最大者为 92 岁, 最小者为 21 岁。万古霉素送检数量前五的科室为重症医学科(30 例; 22.06%)、肾内科(24 例; 17.65%)、骨科(14 例; 10.29%)、神经内科(14 例; 10.29%)以及内分泌科(11 例; 8.09%)。患者的感染类型如表 1 所示。

Table 1. Distribution of patients' infection types (n = 127)

表 1. 患者感染类型分布(n = 127)

感染类型	例数	构成比	感染类型	例数	构成比
肺部感染	28	20.29%	腹膜感染	13	9.42%
血流感染	20	14.49%	骨、关节感染	11	7.97%
颅内感染	16	11.59%	其他感染	14	10.14%
皮肤软组织感染	17	12.32%	感染性心内膜炎	8	5.80%

3.1.2. 病原微生物检查情况

110 例患者(80.88%)送检微生物检查, 送检标本包括血液、唾液、伤口分泌物等。送检患者中 90 例(81.82%)病原微生物检查为阳性, 28 例(31.11%)检测出多种微生物。检出排位前三的革兰阳性菌为: 耐甲氧西林的金黄色葡萄球菌(31.78%), 耐甲氧西林凝固酶阴性葡萄球菌(17.78%)和屎肠球菌(8.89%)。

3.1.3. 万古霉素用药情况

万古霉素总用量为 1874.9 g，总用药时间为 1158 d，参考万古霉素注射给药的 DDD 值为 2，计算得 DDDs = 937.45，DUI = 0.81。万古霉素平均使用日剂量为(1.58 ± 1.30) g，最高使用日剂量为 4 g/d，最低使用日剂量为 0.5 g/d。平均使用疗程为(8.75 ± 6.22) d，疗程最短者为 1 d，最长者为 19 d，患者疗程集中在 3~7 d。患者平均联用(1.79 ± 1.01)种抗菌药物，主要联用的抗菌药物如表 2 所示。

Table 2. Combined use of antibiotics

表 2. 抗菌药物联用情况

药物类型	具体名称	应用次数	药物类型	具体名称	应用次数
碳青霉烯类	美罗培南	62	酶抑制剂复方制剂	头孢哌酮舒巴坦	3
	亚胺培南	18		哌拉西林他唑巴坦	67
第一代头孢菌素类	头孢唑林	5		阿莫西林克拉维酸钾	1
第二代头孢菌素类	头孢呋辛	4	喹诺酮类	莫西沙星	9
第三代头孢菌素类	头孢他定	14		奈诺沙星	2
	头孢曲松	6		左氧氟沙星	11
第四代头孢菌素类	头孢吡肟	5	四环素类	多西环素	1
头霉素类	头孢美唑	6		米诺环素	2
三唑类	氟康唑	4		奥马环素	1
	伏立康唑	2	硝基咪唑类	奥硝唑	3
氨基糖苷类	庆大霉素	4	噁唑烷酮类	利奈唑胺	1
	阿米卡星	4	多黏菌素类	多黏菌素 E	5
糖肽类	替考拉宁	1		多黏菌素 B	1
棘白菌素类	卡泊芬净	6			

3.1.4. 万古霉素用药合理性情况

136 例患者中 21 名患者(15.2%)注射溶媒偏高，以 1 g 万古霉素溶解于 100 mL 生理盐水和 2 g 万古霉素溶解于 50 mL 生理盐水最常见。3 位患者联用氨基糖苷类药物有增加耳毒性和肾毒性的风险[11][14]；1 例患者联用替考拉宁有增加肾毒性风险；1 例患者检测为热带念珠菌和近平滑念珠菌感染，应首选抗真菌药物进行治疗。

3.2. 万古霉素血药浓度监测情况

3.2.1. 万古霉素谷浓度达标情况

患者平均首次送检万古霉素 TDM 为使用后(5.9 ± 3.5) d；65 例患者(47.79%)超过 4 d 首次送检，1 例患者用药 19 d 后首次送检。136 名患者共进行 184 次血药浓度检测，结果如表 3 所示。谷浓度 > 30 μg/mL 的送检科室中重症医学科最高，共计 15 例次(15/28, 53.57%)，谷浓度 < 10 μg/mL 的送检科室中骨科最高，共计 11 例次(11/51, 21.57%)。各年龄段不同万古霉素日剂量患者血药浓度分布如表 4 所示。

Table 3. Distribution range of vancomycin concentration

表 3. 万古霉素谷浓度分布范围

谷浓度(μg/mL)	例次/n	构成比/%	平均值(μg/mL)
<10	51	27.57	5.75 ± 2.61
10~20	69	37.30	14.84 ± 2.92
20~30	39	21.08	25.13 ± 3.24
>30	28	15.13	45.13 ± 13.20

Table 4. Distribution of mean blood concentration of vancomycin in patients with different daily doses at different ages
表 4. 各年龄段不同日剂量患者万古霉素血药浓度平均值分布情况

日剂量	例次	血药浓度平均值($\mu\text{g/mL}$)	不同年龄段人数及血药浓度平均值($\mu\text{g/mL}$)		
			<40 岁	40~65 岁	>65 岁
<2 g	68	20.57 ± 12.17	1 (23.5 ± 15.50)	15 (23.72 ± 15.64)	52 (19.32 ± 10.46)
2 g	69	17.14 ± 14.17	5 (7.17 ± 9.46)	34 (12.27 ± 8.37)	30 (22.34 ± 16.47)
>2 g	4	26.40 ± 25.91	0	3 (31.42 ± 29.25)	1 (11.34 ± 0)

3.2.2. 万古霉素达危急值对患者肾功能的影响

25 位患者合计 28 次危急值报告；其中 85.71%为年龄 > 65 岁或肾功能不全的患者，另有 1 例患者日剂量达 4 g/d 造成血药浓度达危急值。患者万古霉素用药前后肾功能指标如表 5 所示。万古霉素达危急值时患者肌酐、尿素氮升高具有统计学差异，尿酸改变无统计学意义。

Table 5. Indicators of renal function in patients with critical vancomycin concentrations
表 5. 万古霉素浓度达危急值时患者肾功能指标情况

肾功能指标	例数	用药前	危急值时	P
肌酐 Cr ($\mu\text{mol/L}$)	23	190 (77, 327.7)	227 (91, 342)	0.02
尿素氮 Urea ($\mu\text{mol/mL}$)	22	13.7 (7.6, 15.9)	15.5 (7.9, 20.1)	0.02
尿酸 UA ($\mu\text{mol/L}$)	22	260 (174.3, 344.8)	304 (197.5, 363.3)	0.06

25 例患者中有 5 例发生 AKI，该 5 例患者的临床资料如表 6 所示。

Table 6. Clinical data of patients with acute kidney injury
表 6. 急性肾损伤患者的临床资料

	年龄(岁)	感染类型	日剂量(g)	用药疗程(d)	联用抗菌药	基础疾病	合并症	住院时间(d)
患者 1	57	腹膜感染	1.5	20	亚胺培南	/	高尿酸血症	25
患者 2	83	骨、关节感染	1.0	15	哌拉西林钠他唑巴坦钠、美罗培南	心血管疾病	/	26
患者 3	75	皮肤软组织感染	2.0	8	哌拉西林钠他唑巴坦钠、头孢唑林钠	高血压	/	20
患者 4	70	其他感染	1.0	10	哌拉西林钠他唑巴坦钠、美罗培南	尿毒症	低蛋白血症	23
患者 5	57	皮肤软组织感染	2.0	4	哌拉西林钠他唑巴坦钠	二型糖尿病	/	14

3.2.3. 药代动力学工具预测谷浓度准确性

使用药代动力学工具对 17 名符合条件的患者预测万古霉素谷浓度，预测值范围为(31.6 ± 18.9) $\mu\text{g/mL}$ ，实测值范围为(34.3 ± 14.7) $\mu\text{g/mL}$ 。6 例患者(35.3%)预测值与实际值偏差小于 20%，预测准确率偏低。

4. 讨论

本院重症医学科送检数量最多，患者以感染重症肺炎的老年患者为主，万古霉素 TDM 有利于血药浓

度维持在安全有效的范围。肾内科使用万古霉素多用于治疗腹膜透析性腹膜炎,腹膜透析性腹膜炎导致腹膜透析失败的主要原因[15]。相关指南推荐经验性选择第1代头孢菌素或万古霉素,联合第3代头孢菌素或氨基苷类药物治疗[16]。

本院万古霉素总用量和用药时间计算得 $DUI = 0.81 < 1$, 提示本院万古霉素使用较谨慎。本次分析中部分年龄 > 65 岁的老年患者(31例, 22.79%)以 2 g/d 的剂量给药, 有悖于指南推荐老年患者日剂量 $\leq 1.5\text{ g}$ 的规定。1例患者日剂量达到 4 g/d , 文献报道万古霉素日剂量 $> 4\text{ g/d}$ 时, 肾毒性明显升高[5]。15.2%患者滴注溶媒浓度高于指南推荐的最高浓度, 滴注浓度过高可能导致红人综合征、静脉炎等不良反应的发生[17]。

本院血药浓度平均首次送检时间为 5.29 d , 较指南建议送检时间偏晚, 且谷浓度达标率仅为 37.3% 。ICU和肾内科达危急值浓度的患者居多, 客观原因主要为ICU的老年患者与肾内科患者均存在肾功能减退、治疗期间透析和联合用药等因素。主观原因与部分医师经验用药和疗程过长等有关。

AKI是万古霉素治疗中的严重不良反应, 会延长患者住院时间, 甚至造成患者死亡。本次研究中有5例患者发生AKI, 结合患者临床资料分析, 患者年龄偏大; 用药疗程过长, 容易导致药物在体内蓄积[18]。某些患者合并有高尿酸血症或低蛋白血症, 尿酸通过增强对肾小管上皮细胞及肾小管内皮细胞收缩功能的损伤, 介导机体氧化应激、炎症反应及自身调节机制紊乱, 从而诱发万古霉素相关AKI的发生与进展。白蛋白具有清除氧自由基, 降低机体细胞氧化损伤, 从而保护肾脏功能的作用, 且患者合并低蛋白血症可造成体内游离万古霉素增多, 血药浓度升高[19]。联用哌拉西林他唑巴坦是发生万古霉素AKI的危险因素[12][20]。另外, 老年患者合并基础疾病也是导致万古霉素AKI发生的原因之一[21]。

利用群体药代动力学工具可以达到优化给药方案、提高谷浓度达标率和减少AKI发生的目的。目前常用的药代动力学工具如SmartDose和JPKD等, 都存在预测准确率偏低等问题。黄魏等[22]通过机器学习优化的万古霉素谷浓度和不良反应预测模型使谷浓度达标率显著提高。使新生儿、儿童、透析患者等特殊患者万古霉素谷浓度控制在合理范围是临床给药的难点, 也是临床药学工作的重要组成部分, 但国内目前未有特殊患者药代动力学模型报道和应用。这是我们药学工作者今后需要努力的方向。

5. 结论

本院万古霉素应用过程中存在老年患者日剂量偏大、TDM标本送检偏晚、联合用药不合理、溶媒浓度偏高以及万古霉素浓度达标率偏低等问题。结合群体药代动力学工具优化给药方案; 及时、准确的血药浓度监测是实现万古霉素安全应用于临床的重要保证。

参考文献

- [1] 中华人民共和国卫生部. 抗菌药物临床应用指导原则(2015版). 国卫办医发(2015)43号附件[EB/OL]. https://www.gov.cn/xinwen/2015-08/27/content_2920799.htm, 2015-07-24.
- [2] Cardile, A.P., Tan, C., Lustik, M.B., Stratton, A.N., Madar, C.S., Elegino, J., et al. (2015) Optimization of Time to Initial Vancomycin Target Trough Improves Clinical Outcomes. *SpringerPlus*, 4, Article No. 364. <https://doi.org/10.1186/s40064-015-1146-9>
- [3] 王珏, 马珊, 常青. 万古霉素对老年患者肾毒性的观察及血药浓度监测的意义[J]. 中国基层医药, 2006, 13(12): 1984-1986.
- [4] 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): 85-88.
- [5] 万古霉素临床应用专家组. 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.
- [6] 何娜, 苏珊, 翟所迪, 等. 中国万古霉素治疗药物监测指南(2020 更新版)[J]. 临床药物治疗杂志, 2021, 19(1): 12-16.

- [7] 范亚新, 郭蓓宁. 万古霉素治疗严重耐甲氧西林金黄色葡萄球菌感染的治疗药物监测: 2020 年美国卫生系统药师协会、美国感染病学会、儿童感染性疾病学会和感染病药师学会更新修订的共识指南[J]. 中国感染与化疗杂志, 2021, 21(3): 374-376.
- [8] 王瑞颖, 易柳, 郭宇鸽, 等. 万古霉素血药浓度快速监测方案的构建与应用[J]. 海峡药学, 2020, 32(9): 48-51.
- [9] 孙秀漫, 朱协坤, 周楚娟, 等. 建立适用于联合用药多的患者万古霉素血药浓度监测的 HPLC-DAD 法[J]. 今日药学, 2021, 31(2): 135-139.
- [10] van Hal, S.J., Paterson, D.L. and Lodise, T.P. (2013) Systematic Review and Meta-Analysis of Vancomycin-Induced Nephrotoxicity Associated with Dosing Schedules That Maintain Troughs between 15 and 20 Milligrams Per Liter. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, 57, 734-744. <https://doi.org/10.1128/aac.01568-12>
- [11] 潘坤明, 李艳丽, 徐辰祺, 等. 1106 例万古霉素血药浓度监测及影响因素分析[J]. 医药导报, 2024, 43(2): 184-188.
- [12] 孙秀漫, 朱协坤, 周楚娟, 等. 万古霉素联合亚胺培南西司他丁钠或美罗培南抗感染治疗的急性肾损伤发生率的回顾性分析[J]. 中国医院药学杂志, 2024, 44(4): 447-479.
- [13] 陈泳伍, 张圣雨, 胡晓文, 等. 两性霉素 B 脂质体致急性肾损伤相关危险因素分析[J]. 医药导报, 2021, 40(3): 416-419.
- [14] 王明明, 朱志会, 楚建杰, 等. 某院万古霉素临床使用合理性分析[J]. 西北药学杂志, 2018, 33(5): 701-705.
- [15] 吴月圆, 戴小花, 韩强, 等. 150 例次腹膜透析相关腹膜炎病原菌耐药性及预后分析[J]. 医药导报, 2024, 43(2): 287-291.
- [16] 刘超梅, 闫晓芳, 宿瑞俊, 等. 临床常见多重耐药菌分布特点及耐药性[J]. 中国国境卫生检疫杂志, 2024, 47(1): 92-94.
- [17] 何娜, 邱萌, 闫盈盈, 等. 225 例万古霉素针对性抗感染治疗的回顾性分析[J]. 中国临床药理学杂志, 2018, 34(16): 1993-1996.
- [18] 陆梦霞, 林维娜, 贺春晖. 老年重症感染患者肾功能与万古霉素血药浓度的相关性[J]. 中国老年学杂志, 2023, 40(5): 1030-1033.
- [19] Zonozi, R., Wu, A., Shin, J., Secora, A., Coresh, J., Inker, L.A., *et al.* (2019) Elevated Vancomycin Trough Levels in a Tertiary Health System: Frequency, Risk Factors, and Prognosis. *Mayo Clinic Proceedings*, 94, 17-26. <https://doi.org/10.1016/j.mayocp.2018.08.034>
- [20] 徐红艳, 马菲, 邓琴香, 等. 万古霉素相关急性肾损伤及肾功能未恢复危险因素分析[J]. 中国药业, 2024, 33(4): 114-118.
- [21] Oh, S.J., Hong, K., Lee, E.J., Choi, H.J., Kong, K.A., Lee, M., *et al.* (2014) Assessment of Therapeutic Drug Monitoring of Vancomycin in Elderly Patients According to New Guidelines. *Annals of Laboratory Medicine*, 34, 1-6. <https://doi.org/10.3343/alm.2014.34.1.1>
- [22] 黄魏, 李逃明, 路经纬, 等. 基于集成学习的万古霉素血药浓度及不良反应预测研究[J]. 中南药学, 2024, 22(6): 1645-1651.