

临床研究

DOI: 10.13406/j.cnki.cyxh.002477

万古霉素血药浓度测定在腹膜透析相关性腹膜炎患者治疗中的作用

叶寅寅, 周 茹, 宋 霞, 杨沿浪, 汪裕伟
(皖南医学院附属弋矶山医院肾内科, 芜湖 241001)

【摘要】目的:研究万古霉素血药浓度测定在腹膜透析相关性腹膜炎患者治疗中的作用,为腹膜炎的治疗提供更多理论依据。**方法:**收集皖南医学院弋矶山医院 2016 年 1 月 1 日至 2018 年 12 月 31 日腹膜透析相关性腹膜炎患者的临床资料进行回顾性分析,按照万古霉素血药浓度将患者分成低浓度组($<15 \mu\text{g/mL}$)和高浓度组($\geq 15 \mu\text{g/mL}$),分析 2 组患者性别、发病特征、年龄、透析龄、各项常规生化检测指标,以及尿量、腹膜透析退出率、体质指数、住院日的差异,logistic 回归分析影响万古霉素血药浓度的因素。**结果:**近 3 年共发生 106 例次腹膜透析相关性腹膜炎,平均腹膜炎发生率为 0.19 次/风险年。透出液致病菌培养阳性共 72 例次(67.92%),其中革兰阳性菌 39 株(54.17%),革兰阳性菌中表皮葡萄球菌与金黄色葡萄球菌最常见,且均对万古霉素敏感。万古霉素低浓度组与高浓度组间体质指数、尿量、住院日存在明显差异。Logistic 回归分析提示低密度脂蛋白($OR=2.240, P=0.038$)、体质指数($OR=1.981, P<0.001$)、尿量($OR=13.749, P=0.010$)是影响万古霉素浓度的主要因素。**结论:**万古霉素血药浓度测定为腹膜炎治疗提供更加合理的用药方案,具有重要的指导意义。

【关键词】万古霉素;腹膜透析;腹膜炎

【中图分类号】R459.5

【文献标志码】A

【收稿日期】2019-11-12

Role of vancomycin plasma concentration determination in treating patients with peritoneal-dialysis-related peritonitis

Ye Yinyin, Zhou Ru, Song Xia, Yang Yanlang, Wang Yuwei

(Department of Nephrology, Yijishan Hospital of Wannan Medical College)

【Abstract】Objective: To study the role of vancomycin plasma concentration determination in treating patients with peritoneal-dialysis-related peritonitis, so as to provide theoretical basis for peritonitis treatment. **Methods:** Clinical data of patients with peritoneal-dialysis-related peritonitis from January 1, 2016 to December 31, 2018 in our hospital were collected and retrospectively analyzed. Patients were divided into the low concentration group ($<15 \mu\text{g/mL}$) and the high concentration group ($\geq 15 \mu\text{g/mL}$) according to the blood concentration of vancomycin. Differences in gender, onset characteristics, age, dialysis age, various routine biochemical indicators, urine volume, dropout rate, body mass index (BMI) and hospitalization day between two groups were analyzed. Factors influencing the blood concentration of vancomycin were detected by logistic regression analysis. **Results:** A total of 106 cases of peritoneal dialysis-related peritonitis occurred in the last three years, with an average incidence of 0.19 times/year. Among them, 72 cases (67.92%) were positive for bacteria culture of permeable bacteria, among which 39 strains (54.17%) were gram-positive bacteria. Among the gram-positive bacteria, *Staphylococcus epidermidis* and *Staphylococcus aureus* were the most common, and were sensitive to vancomycin. BMI, urine volume, and hospitalization time between two groups had significant differences. Logistic regression analysis showed that low-density lipoprotein ($OR=2.240, P=0.038$), BMI ($OR=1.981, P<0.001$) and urine volume ($OR=13.749, P=0.010$) were the main factors affecting vancomycin concentration. **Conclusion:** The determination of vancomycin plasma concentration is of great clinical significance to provide a more reasonable drug regimen for treating peritoneal-dialysis-related peritonitis.

【Key words】vancomycin; peritoneal dialysis; peritonitis

作者简介: 叶寅寅, Email: yeyinyin1986@sohu.com,

研究方向: 慢性肾脏病的研究及治疗。

基金项目: 皖南医学院重点科研资助项目 (编号: WK2018ZF05)。

优先出版: <https://kns.cnki.net/kcms/detail/50.1046.R.20200507.1618.022.html>

(2020-05-08)

腹膜透析(peritoneal dialysis,PD)利用人体腹膜作为交换屏障完成水、电解质和代谢废物的交换。PD 作为终末期肾脏病患者重要肾脏替代方式,相关并发症也越来越受到人们的重视^[1]。腹膜透析相关性腹膜炎(peritoneal dialysis-associated peritonitis,PDAP)是腹透患者住院的主要原因,严重影响腹透患者生活质量^[2]。腹膜炎预防和治疗指南推荐的万古霉素腹腔灌注能有效控制革兰阳性菌的感染,强调间歇给药,单次剂量 15~30 mg/kg,每 5~7 d 重复 1 次,最低血药浓度为 15 $\mu\text{g/mL}$ ^[3]。临床工作发现,即使体质量相同的患者,予以万古霉素腹腔灌注后其血药浓度也存在明显差异。单凭经验盲目增加万古霉素用量可能会增加药物的耳毒性抑或肾脏毒性风险,剂量不足又会延长住院时间和增加患者住院费用,因此有效评估万古霉素浓度在腹膜炎患者中的药物代谢具有重要临床意义。本研究回顾性分析皖南医学院附属弋矶山医院 2016 年 1 月 1 日至 2018 年 12 月 31 日腹膜透析相关性腹膜炎患者的临床资料,筛查影响万古霉素血药浓度的参数,为腹膜透析腹膜炎患者最优化治疗提供科学依据。

1 资料与方法

1.1 调查对象

收集皖南医学院弋矶山医院 2016 年 1 月 1 日至 2018 年 12 月 31 日收治的 106 例次腹膜透析相关性腹膜炎患者临床资料,所有入选患者均签署知情同意书。参照腹膜炎预防和治疗指南:^①患者出现腹痛和透出液浑浊,伴或不伴发热;^②透出液白细胞计数 $>100 \times 10^6$ 个/L,且多形核细胞 $>50\%$;^③透出液细菌涂片或细菌培养找到病原菌。以上 3 条标准满足 2 条即可诊断。2016 年至 2018 年腹膜炎的平均发生率为 0.19 次/风险年,其中 2016 年共计 35 例次,2017 年共计 36 例次,2018 年共计 35 例次。男性 63 例次(59.43%),透析龄 18(7,36.25)个月,住院日 11(8,14)d,年龄(50.58 $\pm$ 10.04)岁,肾脏基础疾病中慢性肾小球肾炎(48 例次,45.28%)和原发性高血压肾损害(36 例次,33.96%)占绝大多数,其他原发病还包括糖尿病肾病(17 例次,16.04%)、狼疮性肾炎(2 例次,1.89%)、梗阻性肾病(2 例次,1.89%)和多囊肾(1 例次,0.94%)。

1.2 临床指标

收集患者性别、年龄、基础病、透析龄、身高、体质量[并计算体质指数(body mass index,BMI)]、24 h 尿量、住院日、

是否伴有腹痛、腹泻、腹透液浑浊、发热、寒战、血常规、生化指标,以及细菌培养及药敏试验结果、疗效及转归等信息。

1.3 万古霉素血药浓度的测定

按照患者体质量将万古霉素 20 mg/kg 腹腔灌注并留腹 8 h 即为第一次万古霉素腹腔灌注,采集患者第 5 天空腹时万古霉素血药浓度,离心收集上层血清,采用高效液相色谱法对患者万古霉素进行测定并记录。

1.4 统计学处理

所有数据采用 SPSS 22.0 进行统计学分析。正态分布的计量资料用均数 $\pm$ 标准差($\bar{x} \pm s$)表示,非正态分布的计量资料用 $M_d(P_{25}, P_{75})$ 表示,计数资料用率或构成比表示。组间计数资料采用卡方检验,正态分布的计量资料采用 t 检验,偏态分布的计量资料采用秩和检验,相关性分析采用 logistic 回归分析。检验水准 $\alpha=0.05$ 。

2 结果

2.1 腹膜透析相关性腹膜炎致病菌分布

透出液致病菌培养阳性共 72 例次(67.92%),其中革兰阳性菌 39 株(54.17%),革兰阴性菌 29 株(40.28%),真菌 4 株(5.55%)。革兰阳性菌中表皮葡萄球菌与金黄色葡萄球菌最常见,分别是 16 株(22.22%)和 18 株(25%),溶血葡萄球菌 2 株(2.78%),草绿色链球菌 2 株(2.78%),沃氏葡萄球菌 1 株(1.39%)。革兰阴性菌中大肠埃希菌最常见,为 16 株(22.22%),肺炎克雷伯杆菌 10 株(13.89%),鲍曼不动杆菌 2 株(2.78%),黏质沙雷菌 1 株(1.39%)。真菌共 4 株,3 株为光滑假丝酵母菌(4.16%),1 株为克柔假丝酵母菌(1.39%) (表 1)。

表 1 腹膜透析相关性腹膜炎致病菌分布

致病菌	例数	构成比/%
革兰阳性菌	39	
金黄色葡萄球菌	18	25.00
表皮葡萄球菌	16	22.22
溶血葡萄球菌	2	2.78
草绿色链球菌	2	2.78
沃氏葡萄球菌	1	1.39
革兰阴性菌	29	
大肠埃希菌	16	22.22
肺炎克雷伯菌肺炎亚种	10	13.89
鲍曼不动杆菌	2	2.78
黏质沙雷菌	1	1.39
真菌	4	
光滑假丝酵母菌	3	4.16
克柔假丝酵母菌	1	1.39

表 2 抗革兰阳性菌药物敏感试验结果 (n)

抗菌药	敏感	中介	耐药	耐药率/%
万古霉素	39	0	0	0.00
喹奴普汀-达福普汀	39	0	0	0.00
替加环素	39	0	0	0.00
呋喃妥因	37	0	2	5.13
利奈唑胺	37	0	2	5.13
莫西沙星	28	4	7	17.95
环丙沙星	27	4	8	20.51
左氧氟沙星	26	3	10	25.64
克林霉素	26	0	13	33.33

2.2 革兰阳性菌对万古霉素药物敏感性监测

革兰阳性菌对万古霉素均敏感。对其他抗菌药如喹奴普汀-达福普汀、替加环素也敏感,对呋喃妥因、利奈唑胺较敏感,仅 2 株耐药(表 2)。

2.3 低万古霉素浓度组与高浓度组间患者的比较

采集患者第 5 天空腹时万古霉素血药浓度,按照浓度高低分成万古霉素低浓度组(<15 $\mu\text{g/mL}$)和高浓度组($\geq 15 \mu\text{g/mL}$)。比较 2 组患者性别、年龄、透析龄、发病特征、尿量、BMI、是否退出腹膜透析、住院日、各项常规及生化指标,包括白细胞、血红蛋白、血清总蛋白、白蛋白、肌酐、尿酸、全段甲状旁腺素(parathyroid hormone,PTH)、谷丙转氨酶(glutamic pyruvic transaminase,ALT)、谷草转氨酶(glutamic

oxaloacetic transaminase,AST)、胆固醇、甘油三酯(triglycerides, TG)、高密度脂蛋白(high density lipoprotein, HDL)、低密度脂蛋白(low density lipoprotein, LDL)、血电解质 K、Ca、P、血 CO_2 结合力(carbon dioxide combining power, CO_2CP)等之间的差异。2 组患者性别比、革兰阳性菌感染率、年龄、透析龄、腹膜炎的各种伴随症状、常规生化指标、腹膜透析退出率等均无明显差异,但高浓度组患者少尿或无尿发生率高($\chi^2=34.749, P<0.001$),BMI 值也明显高于低浓度组($t=-9.538, P<0.001$),而万古霉素低浓度组住院日明显延长($Z=-6.371, P<0.001$)(表 3、表 4)。

表 3 万古霉素低浓度组与高浓度组患者的比较 (n)

指标	低浓度组 ($<15 \mu\text{g/mL}$, $n=51$)	高浓度组 ($\geq 15 \mu\text{g/mL}$, $n=55$)	χ^2 值	P 值
性别	29	34	0.270	0.604
革兰阳性菌感染	17	22	0.503	0.478
腹痛	48	50	0.717	0.401
腹泻	8	8	0.027	0.870
腹透液浑浊	42	46	0.031	0.860
发热	23	21	0.521	0.470
寒战	8	5	1.070	0.301
少尿或无尿	8	40	34.749	<0.001
透析退出率	2	3	1.000	0.536

表 4 万古霉素低浓度组与高浓度组患者的比较 [$\bar{x} \pm s; M_d(P_{25}, P_{75})$]

	低浓度组	高浓度组	t/Z 值	P 值
年龄/岁	49.73 $\pm$ 10.77	51.38 $\pm$ 9.35	-0.847	0.399
透析龄/月	18 (7, 31)	14 (7, 38)	-0.022	0.982
白细胞/(10^9 个 $\cdot\text{L}^{-1}$)	8 (5.7, 11.5)	7.2 (5.3, 9.8)	-1.236	0.216
血红蛋白/($\text{g}\cdot\text{L}^{-1}$)	85.59 $\pm$ 20.47	88.67 $\pm$ 20.99	-0.765	0.446
血小板/(10^9 个 $\cdot\text{L}^{-1}$)	166 (127, 214)	140 (115, 198)	-1.549	0.121
总蛋白/($\text{g}\cdot\text{L}^{-1}$)	52.90 $\pm$ 7.71	50.71 $\pm$ 6.77	1.557	0.122
白蛋白/($\text{g}\cdot\text{L}^{-1}$)	25.91 $\pm$ 5.81	24.40 $\pm$ 5.95	1.315	0.192
ALT/($\text{U}\cdot\text{L}^{-1}$)	12 (8, 16)	11 (7, 16)	-0.592	0.554
AST/($\text{U}\cdot\text{L}^{-1}$)	13 (11, 17)	14 (10, 19)	-0.282	0.778
葡萄糖/($\text{mmol}\cdot\text{L}^{-1}$)	4.53 (3.95, 5.22)	4.44 (3.93, 5.19)	-0.092	0.927
肌酐/($\mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$)	937.32 $\pm$ 316.08	857.46 $\pm$ 286.71	1.364	0.176
尿酸/($\mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$)	396.89 $\pm$ 100.23	372.97 $\pm$ 86.96	1.316	0.191
胆固醇/($\text{mmol}\cdot\text{L}^{-1}$)	3.6 (2.78, 4.26)	3.95 (2.95, 4.61)	-1.281	0.200
TG/($\text{mmol}\cdot\text{L}^{-1}$)	1.18 (0.75, 1.94)	1.21 (0.84, 1.88)	-0.275	0.783
HDL/($\text{mmol}\cdot\text{L}^{-1}$)	1.17 $\pm$ 0.34	1.27 $\pm$ 0.39	-1.449	0.150
LDL/($\text{mmol}\cdot\text{L}^{-1}$)	1.84 $\pm$ 0.72	2.12 $\pm$ 0.96	-1.664	0.099
K/($\text{mmol}\cdot\text{L}^{-1}$)	3.82 $\pm$ 0.85	3.81 $\pm$ 0.81	0.064	0.949
Ca/($\text{mmol}\cdot\text{L}^{-1}$)	2.12 $\pm$ 0.27	2.06 $\pm$ 0.24	1.208	0.230
P/($\text{mmol}\cdot\text{L}^{-1}$)	1.22 (1.02, 1.68)	1.25 (1.00, 1.62)	-0.686	0.493
CO_2CP /($\text{mmol}\cdot\text{L}^{-1}$)	23.4 (20.4, 26.5)	23.30 (21.6, 25.5)	-0.117	0.907
PTH/($\text{pg}\cdot\text{mL}^{-1}$)	148.9 (67.6, 246.4)	141 (48.4, 246.4)	-0.757	0.449
BMI/($\text{kg}\cdot\text{m}^{-2}$)	18.83 $\pm$ 1.10	24.10 $\pm$ 3.94	-9.538	<0.001
住院日/d	18 (16, 21)	12 (10, 14)	-6.371	<0.001

表 5 影响万古霉素浓度的因素 logistic 分析

变量	<i>B</i>	<i>SE</i>	<i>Wald</i>	<i>P</i>	<i>OR</i>	95%CI
低密度脂蛋白	0.806	0.388	4.313	0.038	2.240	1.046~4.795
BMI	0.684	0.188	13.206	<0.001	1.981	1.370~2.865
少尿或无尿	2.621	1.012	6.701	0.010	13.749	1.890~100.021

2.4 影响万古霉素浓度的因素分析

为了探讨影响万古霉素浓度的因素,将患者万古霉素浓度作为因变量($<15 \mu\text{g/mL}$ =0, $\geq 15 \mu\text{g/mL}$ =1),患者的一般情况及生化指标为自变量(少尿或无尿=1,尿量 $>400 \text{ mL/24 h}$ =0;其他变量为连续性变量),使用多因素 logistic 回归分析影响万古霉素浓度的因素。结果发现,低密度脂蛋白($OR=2.240, P=0.038$)、BMI($OR=1.981, P<0.001$)、尿量($OR=13.749, P=0.01$)是万古霉素高血药浓度的危险因素(表 5)。

3 讨论

腹膜炎发生后应在留取透出液后尽早使用覆盖革兰阳性菌和革兰阴性菌的抗菌药物,尽快缓解患者症状。通过对腹膜透析腹膜炎患者的病原菌培养、分离、鉴定后发现,金黄色葡萄球菌和表皮葡萄球菌占绝大多数,革兰阴性菌则以大肠埃希菌和肺炎克雷伯菌肺炎亚种多见,与国外报道一致^[4]。肺炎克雷伯菌肺炎亚种目前是医院感染和免疫缺陷患者的重要条件致病菌之一,在免疫力低下或有创诊疗患者中可引起多个器官感染^[5]。本中心 106 例次腹膜炎患者中,肺炎克雷伯菌肺炎亚种共 10 例次(9.43%),仅次于大肠杆菌,临床工作中需加强对该类细菌的重视。

万古霉素最初是从链霉菌中分离出的三环糖肽类抗生素,1958 年开始应用于临床,是主要用于临床上对甲氧西林耐药的金黄色葡萄球菌所致感染及其他革兰阳性菌感染的一线药物^[6]。其代谢半衰期平均为 6 h,但严重肾功能不全者半衰期可延长至 7 d^[7]。万古霉素的治疗剂量和中毒剂量非常接近,不良反应主要包括肝肾功能损害、白细胞减少、听力损害及化学性腹膜炎等^[8-9],因此监测万古霉素血药浓度在预防药物毒副作用及评价腹膜炎疗效方面具有重要指导意义。通过药物敏感性监测发现革兰阳性菌对万古霉素、喹奴普汀-达福普汀、替加环素均敏感,耐药率低。王静等^[10]研究证实目前革兰阳性菌对万古霉素、利奈唑胺、替考拉宁、替加

环素敏感性高,认为万古霉素仍是治疗革兰阳性菌感染的最佳选择。目前一般以万古霉素稳态血药谷浓度作为参考,用于评价其能否起到有效的抗菌效果^[11]。国内有研究通过腹腔灌注万古霉素后通过血液浓度和腹透液中药物监测发现:间断给药后浓度从第 2~7 天呈递减趋势,而持续给药则药物浓度比较稳定^[12]。也有研究发现,在间断给药的腹膜炎患者中约 23% 的患者在第 5 天万古霉素水平低于最小抑菌浓度,并认为更小剂量多次的万古霉素连续给药可能更加合理^[13-14]。因此在本研究中采用第 5 天的万古霉素作为监测浓度,以研究影响万古霉素药物浓度的因素。

药物清除率和表观分布容积是决定万古霉素代谢的 2 个主要指标。研究发现,儿童人群中万古霉素的清除与年龄、体质量、肾功能相关^[15]。万古霉素主要以原型从肾小球滤过,经近端肾小管重吸收和分泌而排泄,因此药物半衰期与肾功能有关。研究表明万古霉素给药浓度及方式需根据肾功能进行调整^[16],推测反映终末期肾病患者残肾功能的尿量多少参与了万古霉素在体内的清除,影响血药浓度。也有研究表明在相同给药标准下,肥胖、糖尿病及体质量高的患者易出现较高的血药浓度^[17-18]。肥胖患者脂肪组织数量的增加与脂肪细胞导致药物的表观分布容积增大有关。也有研究表明,随着万古霉素谷浓度水平增高,虽然临床疗效没有明显差异^[19],但腹膜炎患者住院日明显缩短^[20]。本研究提示万古霉素高浓度组患者虽然在腹膜透析退出率方面没有优势,但能明显缩短住院日,间接减少住院费用。相关危险因素分析后提示低密度脂蛋白、体质指数、少尿或无尿是影响万古霉素浓度的危险因素,因此临床工作中对以上高危人群应适当减少万古霉素用量,在减少药物副作用的同时力求最佳用药浓度。

综上所述,本研究通过回顾性分析腹膜透析相关性腹膜炎的临床资料,重点探讨万古霉素血药浓

度测定在疾病治疗中的作用及影响血药浓度的危险因素。万古霉素作为腹膜透析相关性腹膜炎的敏感抗菌药物,临床工作中应根据患者个体差异,结合尿量、体质指数及低密度脂蛋白等因素,监测并适当调整万古霉素剂量,在有效治疗腹膜炎的前提下制定个体化的最优治疗方案。

参 考 文 献

- [1] Jain AK, Blake P, Cordy P, et al. Global trends in rates of peritoneal dialysis[J]. J Am Soc Nephrol, 2012, 23(3): 533–544.
- [2] Brown MC, Simpson K, Kerseens JJ, et al. Peritoneal dialysis-associated peritonitis rates and outcomes in a national cohort are not improving in the post-millennium (2000–2007) [J]. Perit Dial Int, 2011, 31(6): 639–650.
- [3] Li PK, Szeto CC, Piraino B, et al. ISPD peritonitis recommendation: 2016 update on prevention and treatment [J]. Perit Dial Int, 2016, 36(5): 481–508.
- [4] Huang ST, Chuang YW, Cheng CH, et al. Evolution of microbiological trends and treatment outcomes in peritoneal dialysis-related peritonitis [J]. Clin Nephrol, 2011, 75(5): 416–425.
- [5] Cheong HS, Ko KS, Kang CI, et al. Clinical significance of infections caused by extended-spectrum beta-lactamase-producing Enterobacteriaceae blood isolates with inducible AmpC betalactamase [J]. Microb Drug Resist, 2012, 18(4): 446–452.
- [6] Liu C, Bayer A, Cosgrove SE, et al. Clinical practice guidelines by the Infectious Diseases Society of America for the treatment of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* infections in adults and children [J]. Clin Infect Dis, 2011, 52(3): e18–e55.
- [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): 82–98.
- [8] 曹彬, 陈佰义, 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.
- [9] Sinclair EA, Yenokyan G, McMunn A, et al. Factors associated with acute kidney injury in children receiving vancomycin [J]. Ann Pharmacother, 2014, 48(12): 1555–1562.
- [10] 王静, 吕晶, 李文冬, 等. 腹膜透析相关性腹膜炎病原菌及其危险因素 [J]. 中国感染控制杂志, 2016, 15(10): 739–743.
- [11] Ye ZK, Chen K, Chen YL, et al. A protocol for developing a clinical practice guideline for therapeutic drug monitoring of vancomycin [J]. J Huazhong Univ Sci Technolog Med Sci, 2016, 36(3): 469–472.
- [12] 杨建秋, 寇光, 蔡立靖. 万古霉素治疗腹透相关性腹膜炎的临床研究 [J]. 江西医药, 2016, 51(11): 1218–1219.
- [13] Fish R, Nipah R, Jones C. Intraperitoneal vancomycin concentrations during peritoneal dialysis-associated peritonitis: correlation with serum levels [J]. Perit Dial Int, 2012, 32(3): 332–338.
- [14] Blunden M, Zeitlin D, Ashman N, et al. Single UK centre experience on the treatment of PD peritonitis—antibiotic levels and outcomes [J]. Nephrol Dial Transplant, 2007, 22(6): 1714–1719.
- [15] Madigan T, Teng CB, Koshaish J, et al. Optimization of vancomycin dosing in very low-birth-weight preterm neonates [J]. Am J Perinatol, 2015, 32(1): 83–86.
- [16] Le J, Vaida F, Nguyen E, et al. Population-based pharmacokinetic modeling of vancomycin in children with renal insufficiency [J]. J Pharmacol Clin Toxicol, 2014, 2(1): 1017–1026.
- [17] Madigan T, Sieve RM, Graner KK, et al. The effect of age and weight on vancomycin serum trough concentrations in pediatric patients [J]. Pharmacotherapy, 2013, 33(12): 1264–1272.
- [18] Heble DE Jr, McPherson C, Nelson MP, et al. Vancomycin trough concentrations in overweight or obese pediatric patients [J]. Pharmacotherapy, 2013, 33(12): 1273–1277.
- [19] Stevenson S, Tang W, Cho Y, et al. The role of monitoring vancomycin levels in patients with peritoneal dialysis-associated peritonitis [J]. Perit Dial Int, 2015, 35(2): 222–228.
- [20] 王牡丹, 黄丽娃, 陈连国. 腹透相关性腹膜炎患者血清万古霉素谷浓度与临床疗效的关系 [J]. 中国现代医生, 2017, 55(12): 9–12.

(责任编辑: 唐秋珊)