

• 专家共识 •

万古霉素临床应用剂量中国专家共识

万古霉素临床应用剂量专家组

万古霉素作为第一个问世的糖肽类抗生素,已广泛用于治疗耐甲氧西林金黄色葡萄球菌(MRSA)和其他革兰阳性菌感染。万古霉素上市 50 年来,随着临床医师对金黄色葡萄球菌感染认识的深化,感染人群的多样化,特别是对不同人群中万古霉素药代动力学差异认知的加深,如何科学、合理、规范化地使用万古霉素已成为临床迫切需要解决的问题。2011 年《中国新药与临床杂志》发表了“万古霉素临床应用中国专家共识”^[1],为进一步规范和优化万古霉素在不同人群中的合适剂量,来自感染科、呼吸科、肾内科、血液科、重症医学、微生物学和临床药理方面的专家,再次共同讨论起草了“万古霉素临床应用剂量中国专家共识”,以下为万古霉素临床应用剂量的建议,供临床医师参考。

一、肾功能正常患者的推荐剂量

(一) 一般原则

万古霉素常规推荐剂量是每天 2 g,每 12 h 1 g,可按年龄、体质量、病情严重程度适量增减^[1]。根据 2011 年美国感染病协会 MRSA 指南推荐,万古霉素给药剂量为每次 15~20 mg/kg(依据实际体质量计算),每 8~12 h 给药 1 次。单次剂量不超过 2 g,日剂量一般不超过 4 g^[2-3]。高剂量给药时应监测肾功能^[3]和血药浓度。为降低相关不良反应(如红人综合征、低血压等),万古霉素的输注速率应维持在 10~15 mg/min(1000 mg 输注时间应>1 h)。如因输注过快或剂量过大出现红人综合征,或发生过敏反应时的风险较高,可延长输注时间至 2 h,或采用负荷剂量前给予抗组胺药。肥胖患者因需要剂量更大,输注时间应维持在 2~3 h^[2]。建议万古霉素血药谷浓度应保持在 10 mg/L 以上;对于 MRSA 引起的复杂感染及重

症感染患者,建议将万古霉素血药谷浓度维持在 15~20 mg/L^[2,4-6]。

(二) 负荷剂量

对于重症感染患者,首剂负荷剂量有助于万古霉素迅速达到理想的血药谷浓度,并有效治疗疾病^[4]。

适用人群:重症感染(如血流感染、脑膜炎、重症肺炎及感染性心内膜炎等)患者。

负荷剂量:25~30 mg/kg(依据实际体质量计算)。

(三) 万古霉素在各系统感染中的使用及疗程

1. 呼吸系统感染:万古霉素在呼吸系统感染中主要用于 MRSA、青霉素不敏感肺炎链球菌(PNSP)等耐药革兰阳性球菌的治疗。美国相关研究表明^[7],金黄色葡萄球菌在医院(呼吸机)获得性肺炎及医疗护理机构相关肺炎中检出率均>40%,社区获得性肺炎为 25.5%。美国医疗护理机构相关肺炎中 MRSA 占金黄色葡萄球菌的 56.8%^[7],中国台湾医院(呼吸机)获得性肺炎中 MRSA 占金黄色葡萄球菌的 73%^[8]。美国社区获得性肺炎中 MRSA 检出率较低,为所有病原菌的 2.4%,但 MRSA 占金黄色葡萄球菌的比例为 60%^[9]。我国 PNSP 发生率儿童高于成人,2010 年中国细菌耐药性监测(CHINET)数据显示,在儿童及成人中检出率分别为 29.7%和 7.7%,较 2009 年有所上升^[10]。凝固酶阴性葡萄球菌和肠球菌在呼吸道感染中所占比例存在争议,一般认为极少引起呼吸道感染^[11]。

疗程:对于医院获得性或社区获得性 MRSA 肺炎,推荐疗程为 7~21 d,具体疗程依据感染程度和治疗反应决定^[2]。

2. 血流感染:CHINET 和卫生部全国细菌耐药监测网监测数据显示,血流感染的病原菌以革兰阳性菌为主,占所有致病菌的 54%~64%^[12-13]。医院获得性血流感染的革兰阳性菌主要为凝固酶阴性葡萄球菌、金黄色葡萄球菌、肠球

菌属等。耐药葡萄球菌和肠球菌已成为医院内血流感染最常见的病原菌^[1,11]。

疗程:非复杂性血流感染成年患者推荐疗程至少为 2 周;复杂性血流感染患者依据感染的严重程度建议疗程 4~6 周^[2,5]。非复杂性血流感染的定义为患者细菌血培养结果阳性,但无心内膜炎,无植入假体,治疗 2~4 d 后血培养转阴,经有效治疗后 72 h 内热退,无迁移性感染灶。复杂性血流感染则定义为血培养阳性,且不符合上述非复杂性血流感染的标准^[2]。

治疗评估时机:由于 MRSA 的中位清除时间为 7~9 d,对于持续存在血流感染的患者,多数专家建议治疗 7 d 时依据患者临床治疗反应、万古霉素血药谷浓度、微生物学结果如药物敏感等评估药效,并决定是否更换治疗方案^[2]。

3. 心血管系统感染:感染性心内膜炎的常见病原体因疾病不同而呈现出多元化状态。自身瓣膜感染性心内膜炎病原体通常为草绿色链球菌、葡萄球菌和肠球菌;静脉吸毒者感染性心内膜炎常见病原体为甲氧西林敏感金黄色葡萄球菌(MSSA),其他病原菌少见;人工瓣膜感染性心内膜炎、起搏器或除颤器感染、化脓性心包炎、心室辅助装置相关感染等均以金黄色葡萄球菌或表皮葡萄球菌常见^[6]。早发型(术后 2 个月以内)人工瓣膜感染性心内膜炎常见感染病原体为表皮葡萄球菌或金黄色葡萄球菌;而晚发型(术后 2 个月以后)常见病原体则为表皮葡萄球菌或草绿色链球菌、肠球菌、金黄色葡萄球菌等^[6,14]。

疗程:感染性心内膜炎成年患者万古霉素的推荐疗程至少 6 周。

注意:①通常需要联合治疗;②起搏器或除颤器感染患者必须去除装置;③对于心室辅助装置相关性感染者,建议对血液、伤口、导线、埋藏部位及泵尽可能做细菌培养;④有手术指征者应及时予以手术治疗^[1,6,15]。

4. 中枢神经系统感染:社区获得性脑膜炎的主要病原菌为肺炎链球菌、脑膜炎奈瑟菌和流感嗜血杆菌,其中肺炎链球菌包括青霉素中介的肺炎链球菌(PISP)、青霉素耐药肺炎链球菌(PRSP)等^[16-18]。

医院获得性脑膜炎,尤其是颅脑手术后有脑室引流、脑部医用装置者,主要病原菌为凝固酶阴性葡萄球菌、金黄色葡萄球菌、不动杆菌属、克雷

伯菌属、其他肠杆菌科细菌、铜绿假单胞菌等^[1,19]。

疗程:MRSA 脑膜炎推荐疗程至少 2 周;脑脓肿、硬膜下积脓和硬脊膜下脓肿、细菌性海绵窦或静脉窦栓塞等中枢神经系统感染推荐疗程 4~6 周^[4],根据脑脊液常规、生物化学和病原学检测指标决定是否停药^[20]。

注意:中枢神经系统 MRSA 感染首选万古霉素。青霉素高度耐药的肺炎链球菌[最低抑菌浓度(MIC)>1 mg/L],可选用万古霉素单用或联合利福平。 β -内酰胺类药物过敏或耐药的 B 组链球菌感染患者,及氨苄西林耐药或青霉素过敏的肠球菌感染患者,可选用万古霉素^[20-22]。

万古霉素常规剂量静脉给药,在血脑屏障存在炎症反应时,其脑脊液浓度为 6.4~11.1 mg/L 时,可达到有效的治疗浓度^[1]。少数情况全身治疗效果不佳时可予万古霉素 5~20 mg,每日 1 次脑室给药^[20]。如单用效果不佳,可联合治疗^[20-21]。在常规治疗剂量无效的情况下,可以考虑连续、大剂量地静脉持续应用万古霉素,即初始剂量 15 mg/kg,之后以 50~60 mg·kg⁻¹·d⁻¹持续静脉滴注^[1]。

5. 中性粒细胞(ANC)缺乏伴发热患者的经验性治疗:ANC 缺乏是指 ANC<0.5×10⁹/L,或预期之后 48 h ANC<0.5×10⁹/L 的患者^[1]。

万古霉素治疗指征:①血流动力学不稳定或有其他严重脓毒症证据;②血培养检出革兰阳性菌,不必等待最终鉴定和敏感性检测结果;③ MRSA 或 PRSP 定植;④严重黏膜炎,尤其是应用氟喹诺酮类药物预防者;⑤胸部 X 线片确诊的肺炎;⑥临床疑有严重导管相关感染(如经导管输液时发冷或寒颤和导管出入部位周围蜂窝织炎);⑦皮肤或软组织感染^[1,23]。

疗程:应持续用于整个 ANC 缺乏期间,直至 ANC≥0.5×10⁹/L;如临床需要,用药时间可再延长。如未发现临床或革兰阳性菌感染证据时应于给药 2 d 后停用^[23]。

6. 其他复杂感染及外科预防:骨关节感染。化脓性骨髓炎最常见的病原菌为金黄色葡萄球菌,MRSA 感染首选万古霉素。MRSA 骨髓炎患者推荐疗程为至少 8 周,部分专家建议联合口服用药继续治疗 1~3 个月^[1-2]。成人化脓性关节炎最常见的病原菌也为金黄色葡萄球菌,治疗需全身应用抗菌药物,并行关节引流,推荐疗程为 3~4 周^[1-2,6]。

皮肤及软组织感染。链球菌与金黄色葡萄球菌是皮肤和软组织感染的常见细菌。复杂性皮肤及软组织感染患者(如深部软组织感染、手术或外伤伤口感染、大脓肿、蜂窝织炎、感染的溃疡或烧伤等)可考虑万古霉素治疗,推荐疗程为 3~4 周^[1-2]。

艰难梭菌感染(CDI)。定义为患者每日排不成形粪便 3 次或以上,且粪便检测艰难梭菌毒素阳性或培养产毒素艰难梭菌阳性;或结肠镜检查或组织病理学证实为假膜性肠炎。CDI 的初始治疗首选甲硝唑^[6],但重症患者可首选万古霉素口服,125 mg/次,每日 4 次,疗程 10~14 d。严重复杂的 CDI 推荐万古霉素口服给药(若发生肠梗阻也可直肠给药),单用或联合甲硝唑静脉滴注,万古霉素剂量为每次 500 mg,每日 4 次,口服,或 500 mg 溶于 100 mL 0.9% 氯化钠溶液,每 6 h 1 次保留灌肠。CDI 首次复发治疗方案通常与初次发作相同,治疗第 2 次或以后的 CDI 复发可选用万古霉素^[1,24]。

外科预防。MRSA 及凝固酶阴性葡萄球菌是心胸外科、血管外科、骨科、整形科及神经外科手术所致术后手术部位感染的重要病原菌之一。在 MRSA 检出率高的高危患者,如进行人工材料植入手术(如人工心脏瓣膜置换、永久性心脏起搏器置入、人工关节置换等),可考虑选用万古霉素预防感染^[25-26]。推荐于术前 1~2 h 预防应用万古霉素 1.0 g,或根据体质量计算剂量(15~20 mg/kg)。

二、特殊人群的推荐剂量

(一) 负荷剂量

对于接受高通量血液透析的感染患者^[27]、儿科重症感染患者^[2]等特殊人群,推荐负荷剂量为 20~25 mg/kg(依据实际体质量计算),并应根据实际情况作相应调整。

(二) 维持剂量

1. 肾功能减退患者:万古霉素体内基本不代谢,给药剂量的 90% 以原形经肾脏清除。肾功能正常时万古霉素 $t_{1/2\beta}$ 为 4~6 h;儿童万古霉素 $t_{1/2\beta}$ 为 5~11 h,早产儿为 4.3~21.6 h;肾功能减退者,万古霉素 $t_{1/2\beta}$ 延长,无尿患者万古霉素平均 $t_{1/2\beta}$ 为 7.5 d,但有个别报道长达 17.8~19.8 d^[1]。因此,肾功能减退患者在使用万古霉素前需评估肾功能,并根据肾功能调整给药剂量,见表 1。

表 1 肾功能减退时建议的万古霉素剂量及给药间隔时间

肌酐清除率(mL/min)	剂量(mg)	间隔时间(h)
<20	500	48
20~	500	24
30~	750	24
40~	500	12
55~	750	12
75~	1000	12
90~110	1250*	12
>110	1000* 或 1500*	8
		12

注:* 为最大允许剂量。应根据患者体质量、感染类型、病情严重程度和临床治疗反应决定实际使用剂量

在新生儿^[28]、儿童 ICU 患者^[29]、肥胖者^[30]、重症患者^[31]等人群中研究均证实,对于部分患者(34%~78%)而言,沿用的万古霉素剂量无法使其达到指南推荐的理想血药谷浓度(10~20 mg/L),提示在这些人群中,需要调整剂量。英国抗微生物化疗学会(BSAC)进行了一项剂量调整研究,并证实按照表 1 所推荐的万古霉素剂量,可有 71% 的患者万古霉素血药浓度维持在 10~20 mg/L 之间,而沿用的万古霉素剂量仅 22% 达到该浓度,曲线下面积(AUC)/MIC 比值 ≥ 400 的患者比例也显著升至 87%^[32]。

肾功能应用以下公式进行评估,即计算肌酐清除率(Ccr)的 Cockcroft-Gault 公式^[33]: $Ccr(mL/min) = (140 - \text{年龄}) \times \text{体质量}(kg) / (\text{血肌酐值} \times K)$ 。当血清肌酐(Scr)单位为 mmol/L 时, $K=0.81$;当 Scr 单位为 mg/dL 时, $K=72$ 。女性患者上述计算结果再乘以 0.85;肥胖患者需要把体质量换算为理想体质量进行计算^[34]。

这个公式并不适用于高龄(80~90 岁)、低龄、过胖、过瘦及截瘫的患者。老年患者应计算 24 h 肾小球滤过率(GFR);儿童患者则应用 Schwartz 公式评估肾功能。Schwartz 公式: $GFR(mL \cdot min^{-1} \cdot 1.73 m^{-2}) = 0.55 \times L / Scr$ [L 为身高 cm, Scr 为血清肌酐(mg/dL)]。

透析患者的万古霉素使用剂量应征求肾内科和(或)感染专科医师的会诊意见进行调整。

低通量血液透析对万古霉素清除很少,给药剂量为 15~20 mg/kg,每周 1 次^[35];但高通量血液透析能清除约 30% 的万古霉素,给药剂量为负荷剂量 15~20 mg/kg,每次透析结束后给予 500 mg 维持剂量^[36]。连续性肾脏替代治疗(如持续静脉-静脉血液透析/持续静脉-静脉血液透析滤

过/持续缓慢低效血液透析)对万古霉素的清除要远高于普通透析,如连续 12 h 持续静脉-静脉血液透析可以清除 55%^[1],给药剂量为 15~20 mg/kg,每 24 h 追加 500 mg 或每 48 h 追加 1500 mg 维持^[37]。

由于血液透析方式、透析时间、透析剂量、透析器膜的特性存在差异,药物浓度监测是指导万古霉素给药方案及调整剂量的主要方法,尽量使血药谷浓度维持在 15 mg/L 以上。

腹膜透析患者因全身感染需静脉应用万古霉素治疗时,给药剂量为每天 500 mg。应用万古霉素治疗由革兰阳性球菌导致的腹膜相关性感染时,腹腔给药剂量一般为 15~30 mg/kg (间断给药方式);负荷剂量 1000 mg/L,维持剂量 25 mg/L (持续给药方式)。用药频率均为每 5~7 d 1 次。具体剂量调整应根据万古霉素血药谷浓度和残肾功能决定^[38]。

2. 儿童:推荐万古霉素的治疗剂量是 15 mg/kg,每 6 h 1 次,静脉滴注。

肾功能正常患儿万古霉素每日剂量必须分次使用,最佳药代动力学监测参数是其谷浓度,在分次用药至第 4 次给药前测定万古霉素血药谷浓度,最佳值应达到 15~20 mg/L,此时 AUC/MIC 常可达到 400,药物组织穿透力和临床预后均可能明显改善^[1,4]。

3. 老年患者:65 岁以上患者,在万古霉素用药前应评估肾功能,并根据肾功能结果给予合适剂量。有条件者应在用药期间对患者进行血药浓度及肾功能监测,据此调整剂量。

三、维持剂量的调整

(一) 基于血药谷浓度的调整

万古霉素血药谷浓度是指导剂量调整最关键和最实用的方法,应在第 5 次给药前,测定万古霉素血药浓度^[4]。既往推荐的万古霉素维持治疗血药谷浓度在 5~10 mg/L,但近年来国际上所有的指南和共识均建议万古霉素血药谷浓度应保持在 10 mg/L 以上;对于 MRSA 引起的复杂及重症感染(如血流感染、脑膜炎、重症肺炎及感染性心内膜炎等),建议将万古霉素血药谷浓度维持在 15~20 mg/L^[1-2,4-6],因剂量不足易导致侵袭性 MRSA 感染,如血流感染或重症肺炎治疗失败率升高^[39],而更高的万古霉素血药谷浓度可显著改善预后^[40];另外,万古霉素血药谷浓度过低(<10 mg/L)易诱导耐药^[4,41]。

美国感染病协会和美国医院药师学会仅对以下人群推荐进行血药谷浓度监测:①应用大剂量万古霉素来维持其血药谷浓度在 15~20 mg/L,并且推荐疗程较长的患者;②肾功能减退、老年患者、新生儿等特殊群体;③联合使用其他耳、肾不良反应药物的患者^[1,4]。

(二) 基于万古霉素 MIC 的治疗指导

美国临床实验室标准化协会公布的万古霉素药物敏感试验敏感折点为 $MIC \leq 2$ mg/L。对于大部分肾功能正常患者而言,当 $MIC \leq 1$ mg/L 时,给予万古霉素 15~20 mg/kg 每 8~12 h 1 次,可达到理想的血药谷浓度并获得较好治疗效果; $1 \text{ mg/L} < MIC \leq 2 \text{ mg/L}$,根据患者临床治疗反应决定是否继续使用;若 $MIC > 2 \text{ mg/L}$ 且临床治疗反应不佳,则采用替代治疗^[42]。

四、结语

本共识以国际多项万古霉素指南和使用剂量的研究证据为基础,以完善我国不同人群的万古霉素给药剂量为目的,经由各领域的专家多次会议讨论,几易其稿而成。共识通过汇集国内外最新研究成果与出席专家的临床用药经验,从以下几个方面对万古霉素临床给药剂量进行了总结及推荐:明确万古霉素的临床用药原则、规范和优化万古霉素在不同人群中的标准给药剂量、强调万古霉素用药过程中的监测及剂量调整,并指导特殊人群的万古霉素个体化治疗。

(整理者:李光辉)

讨论专家名单(按汉语拼音排序) 曹彬、陈佰义、陈楠、杜斌、何礼贤、黄晓军、李光辉、王椿、王明贵、翁心华、肖永红

参考文献

- [1] 黄仲义,肖永红,张菁,等. 万古霉素临床应用中国专家共识(2011 版). 中国新药与临床杂志, 2011, 30: 561-573.
- [2] 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. Clin Infect Dis, 2011, 52: e18-55.
- [3] Lodise TP, Lomaestro B, Graves J, et al. Larger vancomycin doses (at least four grams per day) are associated with an increased incidence of nephrotoxicity. Antimicrob Agents Chemother, 2008, 52: 1330-1336.
- [4] 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. *Am J Health Syst Pharm*, 2009, 66: 82-98.
- [5] 中华医学会甲氧西林耐药金黄色葡萄球菌感染治疗策略专家组. 中华医学会感染与抗微生物治疗策略高峰论坛: 甲氧西林耐药金黄色葡萄球菌感染的治疗策略——专家共识. *中国感染与化疗杂志*, 2011, 11: 401-416.
- [6] Gilbert DN, Moellering RC, Eliopoulos MG, et al. The Sanford Guide to Antimicrobial Therapy 2010. 40th ed. Sperryville, VA: Antimicrobial Therapy Inc., 2010: 25-27.
- [7] Kollef MH, Shorr A, Tabak YP, et al. Epidemiology and outcomes of health-care-associated pneumonia: results from a large US database of culture-positive pneumonia. *Chest*, 2005, 128: 3854-3862.
- [8] Chawla R. Epidemiology, etiology, and diagnosis of hospital-acquired pneumonia and ventilator-associated pneumonia in Asian countries. *Am J Infect Control*, 2008, 36: S93-100.
- [9] Moran GJ, Krishnadasan A, Gorwitz RJ, et al. Prevalence of methicillin-resistant staphylococcus aureus as an etiology of community-acquired pneumonia. *Clin Infect Dis*, 2012, 54: 1126-1133.
- [10] 朱德妹, 汪复, 胡付品, 等. 2010 年中国 CHINET 细菌耐药性监测. *中国感染与化疗杂志*, 2011, 11: 321-329.
- [11] 文细毛, 任南, 吴安华, 等. 全国医院感染监控网医院感染病原菌分布及变化趋势. *中华医院感染学杂志*, 2011, 21: 350-355.
- [12] 李光辉, 朱德妹, 汪复, 等. 2010 年中国 CHINET 血流感染的病原菌分布及耐药性. *中国感染与化疗杂志*, 2012, 12: 251-258.
- [13] 魏泽庆, 沈萍, 陈云波, 等. Mohnarin 2010 年报告: 血流感染细菌构成及耐药性分析. *中华医院感染学杂志*, 2012, 22: 465-470.
- [14] Wang A, Athan E, Pappas PA, et al. Contemporary clinical profile and outcome of prosthetic valve endocarditis. *JAMA*, 2007, 297: 1354-1361.
- [15] Habib G, Hoen B, Tornos P, et al. Guidelines on the prevention, diagnosis, and treatment of infective endocarditis (new version 2009): the Task Force on the Prevention, Diagnosis, and Treatment of Infective Endocarditis of the European Society of Cardiology (ESC). Endorsed by the European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases (ESCMID) and the International Society of Chemotherapy (ISC) for Infection and Cancer. *Eur Heart J*, 2009, 30: 2369-2413.
- [16] Brouwer MC, Tunkel AR, van de Beek D. Epidemiology, diagnosis, and antimicrobial treatment of acute bacterial meningitis. *Clin Microbiol Rev*, 2010, 23: 467-492.
- [17] Giorgi Rossi P, Mantovani J, Ferroni E, et al. Incidence of bacterial meningitis (2001-2005) in Lazio, Italy: the results of a integrated surveillance system. *BMC Infect Dis*, 2009, 9: 13.
- [18] 李光辉, 张婴元, 胡付品, 等. 2005 年至 2007 年中国 CHINET 脑脊液的分离菌及其耐药性. *中华传染病杂志*, 2009, 27: 627-632.
- [19] 魏泽庆, 沈萍, 陈云波, 等. Mohnarin 2010 年报告: 脑脊液分离细菌的构成及耐药性. *中华医院感染学杂志*, 2012, 22: 471-475.
- [20] Tunkel AR, Hartman BJ, Kaplan SL, et al. Practice guidelines for the management of bacterial meningitis. *Clin Infect Dis*, 2004, 39: 1267-1284.
- [21] Chaudhuri A, Martinez-Martin P, Kennedy PG, et al. EFNS guideline on the management of community-acquired bacterial meningitis: report of an EFNS Task Force on acute bacterial meningitis in older children and adults. *Eur J Neurol*, 2008, 15: 649-659.
- [22] 汪复, 张婴元. 实用抗感染治疗学. 2 版. 北京: 人民卫生出版社, 2012: 365-368.
- [23] Freifeld AG, Bow EJ, Sepkowitz KA, 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. *Clin Infect Dis*, 2011, 52: e56-93.
- [24] Cohen SH, Gerding DN, Johnson S, et al. Clinical practice guidelines for *Clostridium difficile* infection in adults: 2010 update by the society for healthcare epidemiology of America (SHEA) and the infectious diseases society of America (IDSA). *Infect Control Hosp Epidemiol*, 2010, 31: 431-455.
- [25] 中华人民共和国卫生部. 卫生部办公厅关于抗菌药物临床应用管理有关问题的通知. 卫办医政发[2009]38 号[EB/OL]. (2009-03-25)[2012-09-12]. <http://www.moh.gov.cn/publicfiles/business/htmlfiles/mohbgt/s9508/200903/39723.htm>.
- [26] Bratzler DW, Houck PM. Antimicrobial prophylaxis for surgery: an advisory statement from the National Surgical Infection Prevention Project. *Clin Infect Dis*, 2004, 38: 1706-1715.
- [27] Vandecasteele SJ, De Vriese AS. Recent changes in vancomycin use in renal failure. *Kidney Int*, 2010, 77: 760-764.
- [28] Mehrotra N, Tang L, Phelps SJ, et al. Evaluation of vancomycin dosing regimens in preterm and term neonates using Monte Carlo simulations. *Pharmacotherapy*, 2012, 32: 408-419.
- [29] Cole C, Atefi D, Hand K. Implementation of new vancomycin dosing guidelines on the paediatric intensive care unit. *Arch Dis Child*, 2012, 97: e3-4.
- [30] Hall RG 2nd, Payne KD, Bain AM, et al. Multicenter evaluation of vancomycin dosing: emphasis on obesity. *Am J Med*, 2008, 121: 515-518.
- [31] Li J, Udy AA, Kirkpatrick CM, et al. Improving vancomycin prescription in critical illness through a drug use

- evaluation process; a weight-based dosing intervention study. *Int J Antimicrob Agents*, 2012, 39: 69-72.
- [32] Thomson AH, Staatz CE, Tobin CM, et al. Development and evaluation of vancomycin dosage guidelines designed to achieve new target concentrations. *J Antimicrob Chemother*, 2009, 63: 1050-1057.
- [33] Pierrat A, Gravier E, Saunders C, et al. Predicting GFR in children and adults; a comparison of the Cockcroft-Gault, Schwartz, and modification of diet in renal disease formulas. *Kidney Int*, 2003, 64: 1425-1436.
- [34] Ma YC, Zuo L, Chen JH, et al. Modified glomerular filtration rate estimating equation for Chinese patients with chronic kidney disease. *J Am Soc Nephrol*, 2006, 17: 2937-2944.
- [35] Pallotta KE, Manley HJ. Vancomycin use in patients requiring hemodialysis: a literature review. *Semin Dial*, 2008, 21: 63-70.
- [36] Ariano RE, Fine A, Sitar DS, et al. Adequacy of a vancomycin dosing regimen in patients receiving high-flux hemodialysis. *Am J Kidney Dis*, 2005, 46: 681-687.
- [37] Trotman RL, Williamson JC, Shoemaker DM, et al. Antibiotic dosing in critically ill adult patients receiving continuous renal replacement therapy. *Clin Infect Dis*, 2005, 41: 1159-1166.
- [38] Li PK, Szeto CC, Piraino B, et al. Peritoneal dialysis-related infections recommendations; 2010 update. *Perit Dial Int*, 2010, 30: 393-423.
- [39] Park KH, Kim ES, Kim HS, et al. Comparison of the clinical features, bacterial genotypes and outcomes of patients with bacteraemia due to heteroresistant vancomycin-intermediate *Staphylococcus aureus* and vancomycin-susceptible *S. aureus*. *J Antimicrob Chemother*, 2012, 67: 1843-1849.
- [40] Kullar R, Davis SL, Taylor TN, et al. Effects of targeting higher vancomycin trough levels on clinical outcomes and costs in a matched patient cohort. *Pharmacotherapy*, 2012, 32: 195-201.
- [41] Sakoulas G, Gold HS, Cohen RA, et al. Effects of prolonged vancomycin administration on methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) in a patient with recurrent bacteraemia. *J Antimicrob Chemother*, 2006, 57: 699-704.
- [42] 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: executive summary. *Clin Infect Dis*, 2011, 52: 285-292.

(收稿日期: 2012-09-12)

(本文编辑: 李欣)

• 读者 • 作者 • 编者 •

本刊对来稿中统计学处理的有关要求

1. 统计研究设计: 文稿中应交代统计研究设计的名称和主要做法。如调查设计(分为前瞻性、回顾性或横断面调查研究); 实验设计(应交代具体的设计类型, 如自身配对设计、成组设计、交叉设计、析因设计、正交设计等); 临床试验设计(应交代属于何期临床试验, 采用何种盲法措施等)。主要做法应围绕 4 个基本原则(随机、对照、重复、均衡)概要说明, 尤其要交代如何控制重要非试验因素的干扰和影响。

2. 资料的表达与描述: 用 $\bar{x} \pm s$ 表达近似服从正态分布的定量资料, 用 $M(Q_R)$ 表达呈偏态分布的定量资料; 用统计表时, 要合理安排纵横标目, 并将数据的含义表达清楚; 用统计图时, 所用统计图的类型应与资料性质相匹配, 并使数轴上刻度的标度符合数学原则; 用相对数时, 分母不宜小于 0, 要注意区分百分率与百分比。

3. 统计分析方法的选择: 对于定量资料, 应根据所采用的设计类型、资料所具备的条件和分析目的, 选用合适的统计分析方法, 不应盲目套用 t 检验和单因素方差分析; 对于定性资料, 应根据所采用的设计类型、定性变量的性质和频数所具备的条件以及分析目的, 选用合适的统计分析方法, 不应盲目套用 χ^2 检验。对于回归分析, 应结合专业知识和散布图, 选用合适的回归类型, 不应盲目套用简单直线回归分析, 对具有重复实验数据的回归分析资料, 不应简单化处理; 对于多因素、多指标资料, 要在一元分析的基础上, 尽可能运用多元统计分析方法, 以便对因素之间的交互作用和多指标之间的内在联系进行全面、合理的解释和评价。

4. 统计结果的解释和表达: 当 $P < 0.05$ (或 $P < 0.01$) 时, 应说明对比组之间的差异有统计学意义, 而不应说对比组之间具有显著性(或非常显著性)的差别; 应写明所用统计分析方法的具体名称(如: 成组设计资料的 t 检验、两因素析因设计资料的方差分析、多个均数之间两两比较的 q 检验等), 统计量的具体值(如 $t = 3.45$, $\chi^2 = 4.68$, $F = 6.79$ 等)应尽可能给出具体的 P 值(如 $P = 0.0238$); 当涉及到总体参数(如总体均数、总体率等)时, 在给出显著性检验结果的同时, 再给出 95% 可信区间。