

文章编号: 1001-8689(2017)05-0429-06

万古霉素血药浓度的影响因素分析

申庆荣¹ 李刚^{2,*} 卢秋玉¹ 罗卢萍³ 蒙庆东⁴

(1 广西壮族自治区人民医院, 南宁 530021; 2 广西医科大学, 南宁 530021; 3 梧州市红十字会医院, 梧州 543002;
4 灵山县人民医院, 钦州 535400)

摘要: **目的** 分析影响万古霉素血药浓度的因素。**方法** 对2013年1月—2016年4月的150个万古霉素血药浓度监测的患者进行回顾性分析, 探讨影响血药浓度的危险因素。**结果** 万古霉素血药浓度与年龄、肾功能、肝功能和用法用量是否合理和外周水肿存在显著相关性; 而性别、营养状况、白蛋白和基础疾病并不会对其造成明显的影响。**结论** 使用万古霉素应根据患者肾功能拟定给药剂量, 老年、肾功能减退、肝功能不全的患者及存在外周水肿的患者使用万古霉素宜常规监测血药浓度; 中青年患者且肌酐清除率为110mL/min以上时, 可以考虑适当增加给药剂量。
关键词: 万古霉素; 血药浓度监测; 影响因素; 分析
中图分类号: R978.1 **文献标志码:** A

Analysis of influencing factors on plasma concentration of vancomycin

Shen Qing-rong¹, Li Gang², Lu Qiu-yu¹, Luo Lu-ping³ and Meng Qing-dong⁴

(1 The People's Hospital of Guangxi Zhuang Autonomous Region, Nanning 530021; 2 Guangxi Medical University, Nanning 530021;
3 Wuzhou Red Cross Hospital, Wuzhou 543002; 4 The People's Hospital of Lingshan County, Qinzhou 535400)

Abstract Objective To analyze the influencing factors on plasma concentrations of vancomycin. **Methods** A retrospective analysis was performed in 150 patients who were monitored for plasma concentrations of vancomycin from January 2013 to April 2016. **Results** There were significant correlations between plasma concentrations of vancomycin and age, renal function, liver function, rationality of drug use, and peripheral edema. However, gender, nutritional status, plasma albumin and basic diseases would had no obvious impact on plasma concentrations of vancomycin. **Conclusions** The administration dosage of vancomycin should be selected according to the renal function of patients. The plasma concentrations of vancomycin should be monitored routinely in elder patients and patients with impaired renal function, liver dysfunction, or peripheral edema. Dosage of vancomycin should be increased for middle-aged or young patients with creatinine clearance rate equal to or more than 110mL/min.
Key words Vancomycin; Therapeutic drug monitoring; Influence factor; Analysis

万古霉素(vancomycin)是糖肽类抗生素, 常用于治疗严重的革兰阳性菌感染, 在使用万古霉素的过程中, 血药浓度过低会导致治疗效果不佳, 过高可出现耳和肾毒性, 为了保证有效性和安全性, 需根据患者的肌酐清除率拟定给药剂量, 尤其是老人、新生儿和肾功能不全的患者应进行血药浓度监测。临床药师在血药浓度监测过程发现, 有些患者即使按照肌酐清除率给药, 仍可能出现血药浓度不达标或过高, 考虑单单通过肾功能或者体重拟定给药剂量并不能保证万古霉素血药浓度的达标率^[1], 可能还

收稿日期: 2016-12-09
作者简介: 申庆荣, 女, 生于1984年, 硕士, 主管药师, E-mail: 45107013@qq.com
*通讯作者, E-mail: ligang@gxmu.edu.cn

存在其他影响万古霉素血药浓度的因素。为了了解这些危险因素，指导临床用药和监测，保证有效性及安全性，并减少重复监测的经济负担，本文进行了相关统计和分析。

1 资料与方法

1.1 资料来源

选取2013年1月—2016年4月在我院进行万古霉素血药浓度监测的病例进行分析，根据排除标准(“1.5”项)，入选人数为150人。根据实验室检查结果，影像学检查结果，病程记录和三测表等，收集这150名患者的性别、年龄、身高、体重、血浆白蛋白、肌酐、诊断、相关体征及血药浓度检查结果。资料一般构成如表1。

1.2 检测方法

荧光偏振免疫分析法(fluorescence polarization immunoassay, FPIA)。

1.3 仪器和试剂盒

全自动生化分析仪，型号Viva-E，厂家：Vital Scientific。万古霉素检测试剂(酶放大免疫测定法)，产品编号：4W019UL，厂家：Siemens Healthcare Diagnostics Inc。

1.4 药品信息

药品名称：注射用盐酸万古霉素；厂家：浙江医药股份有限公司新昌制药厂和VIANEX S.A.(PLANT C)；规格：0.5g/瓶。

1.5 入选标准

选择年龄≥18岁，静脉应用万古霉素进行抗感染治疗，初次给药，监测谷浓度，监测时万古霉素给药已达3~4个维持剂量(达稳态血药浓度)^[2]

排除标准：年龄<18岁，监测峰浓度，未达稳态血药浓度，血药浓度值超出检查范围(>50μg/mL)，无法收集到完整资料的病例。

1.6 评价方法

采用回顾性调查的方法，收集患者性别、年龄、体重、诊断、体征及实验室检查指标进行统计分析。

1.7 分析方法

1.7.1 多因素分析

定义“因变量”为血药浓度值，“自变量”为性别、年龄、体重指数(BMI)、血浆白蛋白、中重度水肿、肝功能不全、肌酐、基础疾病和用法用量是否合理(参照《2011万古霉素临床应用中国专家共识》^[2])。将以上因素量化后(表2)，用SPSS 17.0进行统计分析。先进行单因素分析，将有意义($P<0.05$)的因素选入方程，使用多元线性回归(逐步回归)进行拟合，筛选出危险因素。

1.7.2 排除用法用量不合理因素后的分析

排除用法用量不合理的人为因素，筛选出用法用量合理的108例患者进行多元线性回归，考察是否有新的变量入选。

1.7.3 造成血药浓度不达标(血药浓度<10μg/mL和>20μg/mL)的原因分析

将多元线性回归筛选出来的具有显著影响的因

表1 各因素具体情况及其构成比
Tab. 1 The details of each factor and constituent ratio

因素				因素			
因素		例数/例	构成比/%	因素		例数/例	构成比/%
性别	男性	100	66.67	白蛋白	<20	6	4.00
	女性	50	33.33		20~30	87	58.00
年龄	18~44岁	33	22.00		>30	57	38.00
	45~64岁	50	33.33	肌酐清除率	<30	35	23.33
	65~74岁	33	22.00		≥30和<60	38	25.33
	≥75岁	34	22.67		≥60	77	51.33
血药浓度值	<10μg/mL	26	17.33	中、重度外周水肿	是	21	14.00
	10~20μg/mL	63	42.00		否	129	86.00
	>20μg/mL	61	40.67	肝功能不全	是	31	20.67
体重指数 ^a	<18.5	24	16.00		否	119	79.33
	≥18.5和<28	115	76.67	基础疾病 ^b	是	88	58.67
	≥28	11	7.33		否	62	41.33
用法用量是否合理	是	108	72.00				
	否	42	28.00				

注：“a”：体重指数=体重/身高²(kg/m²)；“b”：高血压、糖尿病、恶性肿瘤和免疫抑制性疾病

表2 各因素具体量化值
Tab. 2 Specific quantitative values of each factor

因素名称	编码	因素名称	编码
年龄	按岁计算	中重度水肿	否：1，是：2
性别	男：1，女：2	肝功能不全	否：1，是：2
体重指数	按实际计算值	基础疾病	否：1，是：2
白蛋白	按实测值	用法用量是否合理	否：1，是：2
肌酐	按实测值	血药浓度值	按实测值

素进行亚组分析，通过百分比的比较，从另一个侧面观察亚组对血药浓度的影响；分析合并用药对万古霉素血药浓度的影响；观察其他可能导致血药浓度不达标的原因。

2 结果

2.1 单因素分析

年龄、白蛋白、血肌酐、肝功能不全、基础疾病和用法用量是否合理与万古霉素血药浓度存在相关性(表3)。

2.2 多因素分析结果

根据单因素分析结果，将 $P<0.05$ 的因素(年龄、白蛋白、血肌酐、肝功能不全、基础疾病和用法用量是否合理)进行多因素分析，结果筛选出4个作用显著($P<0.05$)的因素：血肌酐、年龄、用法用量是否合理和肝功能不全(表4)。

2.3 排除用法用量不合理的影响因素后的多因素分析结果

消除用法用量不合理的影响因素后，筛选出年

表3 各因素与血药浓度值的单因素分析结果
Tab. 3 Results of single factor analysis of factors and plasma concentration of vancomycin

因素	标准系数	P	因素	标准系数	P
年龄	0.230	0.005	中重度水肿	0.115	0.162
性别	-0.082	0.321	肝功能不全	0.163	0.046
体重指数	0.022	0.792	基础疾病	0.206	0.011
白蛋白	-0.197	0.016	用法用量是否合理	-0.312	0.000
血肌酐	0.35	0.000			

表4 单因素筛选出来的因素与血药浓度值的多因素分析结果
Tab. 4 Results of multivariate analysis of factors that screening out from single factor analysis and plasma concentration of vancomycin

	因素	标准系数	P
筛选出的因素	血肌酐	0.275	0.000
	年龄	0.215	0.004
	用法用量是否合理	-0.203	0.009
	肝功能不全	0.149	0.043
剔除的因素	基础疾病	0.104	0.212
	白蛋白	-0.091	0.226

龄和中重度外周水肿两个主要危险因素(表5)。

表5 除去用法用量不合理影响后的多因素分析结果
Tab. 5 Results of multivariate analysis that had removed the factor of unreasonable use

	因素	标准系数	P
筛选出的因素	年龄	0.291	0.002
	中重度外周水肿	0.235	0.010
剔除的因素	性别	-0.069	0.446
	体重指数	0.050	0.582
	白蛋白	-0.036	0.707
	肝功能不全	0.085	0.350
	血肌酐	0.028	0.759
	基础疾病	0.068	0.513

2.4 血药浓度 $<10\mu\text{g/mL}$ 和 $>20\mu\text{g/mL}$ 患者的年龄、肌酐清除率、用法用量、中重度水肿和肝功能不全的亚组分析

亚组分析结果显示：(1)年轻患者出现血药浓度 $<10\mu\text{g/mL}$ 的比率要大于老年患者，随着年龄的增加，出现血药浓度 $>20\mu\text{g/mL}$ 的比率增加；(2)肌酐清除率 $\geq 110\text{mL/min}$ 时，血药浓度 $<10\mu\text{g/mL}$ 的比率明显增加，肌酐清除率 $<30\text{mL/min}$ 时，血药浓度 $>20\mu\text{g/mL}$ 的比率明显增加；(3)给药剂量偏高的患者，血药浓度 $>20\mu\text{g/mL}$ 的比率高达89.29%；(4)存在外周水肿的患者出现血药浓度 $>20\mu\text{g/mL}$ 的可能性更大；(5)肝功能不全的患者出现血药浓度 $>20\mu\text{g/mL}$ 的可能性也明显增大(表6)。

2.5 合并用药情况

每个患者均有合并用药的情况。出现频率较高的药物有碳青霉烯类药物、头孢哌酮/舒巴坦、哌拉西林/三唑巴坦、头孢他啶、伏立康唑、两性霉素B、质子泵抑制剂、甲泼尼龙、氨溴索、肠内营养和肠外营养，这些药物目前尚未发现与万古霉素之间存在相互作用，与文献报道相似^[2]。

2.6 其他观察结果

血药浓度不达标的患者共有87例(偏高61例；偏低26例)，占总人数的58.00%。当然，在这87例当中，用法用量不合理的有33例，除去这33例，仍有54例未达标。

在肾功能正常且用法用量合理的前提下，仍有20例患者血药浓度 $>20\mu\text{g/mL}$ 。这20例患者平均年龄60岁，有6名患者用药期间肾功能明显恶化，没有及时调整给药剂量是导致血药浓度偏高的主要原因。在剩下的14名患者中，有6例患者存在肝功能不全，3例患者存在中重度水肿，8例患者存在低蛋白血

表6 血药浓度<10μg/mL和>20μg/mL与年龄、肌酐清除率、剂量、中重度水肿和肝功能不全的亚组分析结果
Tab. 6 Results of subgroup analysis of Serum concentration of <10μg/mL and >20μg/mL and age, creatinine clearance, dose and moderate to severe edema and liver dysfunction

分组		<10μg/mL		>20μg/mL		亚组总人数/个
		人数/个	百分比/% ^a	人数/个	百分比/% ^a	
年龄/岁	18~44	12	36.36	11	33.33	33
	45~64	7	14.00	20	40.00	50
	65~74	5	15.15	14	42.42	33
	≥75	2	5.88	16	47.06	34
肌酐清除率/(mL/min)	<30	1	2.86	22	62.86	35
	≥30和<60	4	10.53	17	44.74	38
	≥60和<110	12	21.43	17	30.36	56
	≥110	10	47.62	4	19.05	21
剂量	偏高	0	0.00	25	89.29	28
	合适	21	19.44	33	30.56	108
	偏低	5	35.71	3	21.43	14
中重度外周水肿	是	3	14.29	13	61.90	21
	否	23	17.83	48	37.21	129
肝功能不全	是	5	16.13	18	58.06	31
	否	21	17.65	43	36.13	119

注：*百分比(%)的计算方法为：人数/亚组总人数×100%

症，10例存在基础疾病。

给药剂量达到2g/d的患者，血药浓度仍<10μg/mL的有18例。这18例患者平均年龄39岁，平均肌酐清除率为117.67mL/min，说明中青年患者由于肾功能较好，常规给药剂量可能偏低；其中7例患者用药期间肾功能改善，肌酐清除率均较前明显升高，但没有及时调整给药剂量，是造成血药浓度偏低的主要原因。剩下的11名患者基础肾功能也都较好，平均肌酐清除率为128.72mL/min以上，有1个存在肝功能不全，0个存在外周中重度水肿，5个存在低蛋白血症和4个存在基础疾病。其中，1例患者初始剂量为1.0g，q12h，血药浓度为4.1μg/mL，剂量调整为0.5g，q6h后，血药浓度上升到12.3μg/mL；另1例患者，初始剂量仍为1.0g和q12h，血药浓度为9.3μg/mL，剂量调整为0.5g和q6h后，血药浓度上升到12.6μg/mL，提示增加给药频次可相应提高血药浓度水平。

3 讨论

血药浓度监测对临床用药具有指导和评价的作用，目前开展治疗药物监测的项目包括：环孢素、茶碱、丙戊酸钠、卡马西平和万古霉素等。本院仪器为西门子公司产的自动生化仪，该仪器是以FPIA技术为原理的，该技术具有快速、灵敏、成本低和便于自动化操作等优点，其基本原理为：以荧光物质作为标记物与待测药物结合，所形成的荧光标记

药物能与抗体发生免疫反应，引起荧光强度发生变化。在进行荧光偏振免疫分析时，钨卤灯在系统中发出不同的波长和不同方向的光，将过滤光波长限于481~489nm，这一蓝光将继续经过一个液相水晶偏振光，成为单一方向的蓝色偏振光，经荧光标记的药物，被这一单向蓝色偏振光照射后，反射出绿色的偏振荧光。这种荧光偏振程度的大小与荧光物质分子的转速成反比。荧光标记的小分子抗原在溶液中旋转速度快，荧光偏振光强度小。当荧光标记的小分子抗原与其相应抗体结合后，所形成的大分子在溶液中旋转速度变慢，荧光偏振光强度增大。依据荧光标记抗原和其抗原抗体结合物之间荧光偏振程度的差异，用竞争性方法直接测量溶液中小分子的含量^[3]。

根据美国感染病协会和美国医院药师学会的推荐，老年患者和新生儿等特殊群体进行万古霉素血药谷浓度监测^[4]，由于本院新生儿及18岁以下儿童使用万古霉素的病例较少(不到10例)，一般情况下选择利奈唑胺，所以本文研究仅局限于成人。

由表1可以看到我院使用万古霉素合理率可达到71.33%，而血药浓度达标率仅为42%，考虑存在除了肌酐清除率以外的其他危险因素，或者说影响血药浓度的因素是多样化的，他们或多或少参与了对血药浓度的影响。血肌酐对万古霉素血药浓度有影

响是肯定的，但是血肌酐水平受性别、年龄、肌肉量、蛋白质摄入量、肾小管分泌量和药物等因素的影响^[5]，血肌酐的高低会直接影响到肌酐清除率的价值。万古霉素在体内分布广泛，除了能在心、肺、肾等组织器官达到较高的药物浓度，也在透入各种体液中，包括胸腔液、腹水、尿液、心包液、滑膜液和炎症时的脑脊液等^[6]，所以当患者出现中、重度的胸腔和腹腔等外周积液的情况下，可能会对血药浓度产生一定的影响。此外，万古霉素的蛋白结合率为30%~55%，终末期肾衰患者平均降低18%^[2]，当血浆白蛋白减低时会不会致使药物的蛋白结合率减低，血药浓度是否升高呢？还有，在存在高血压、糖尿病、恶性肿瘤、免疫抑制等基础疾病的情况下，血药浓度会不会受到影响呢？

从单因素分析的结果(表3)来看，性别、体重指数和中重度的水肿并不是影响万古霉素血药浓度的危险因素。多因素分析结果(表4)提示血肌酐、年龄、用法用量是否合理和肝功能不全为影响万古霉素血药浓度的危险因素。年龄越大、肌酐清除率越低，血药浓度就越高；用法用量不合理的和肝功能不全的患者血药浓度值倾向于更高。老年人因肝、肾功能减退导致药物代谢与排泄降低，药物在体内代谢速度缓慢，使药物在体内的半衰期延长^[7]，长期、大量使用万古霉素容易导致体内蓄积，血药浓度升高。方洁等^[8]也认为临床医师和药师在评估患者给药剂量的时候，尤其应该考虑患者的年龄。结合老年人的代谢特点和表5的结果来看，45岁以上的中老年患者，血药浓度常常偏高。通常我们认为万古霉素在体内基本不代谢，24h给药剂量90%以原型经肾消除^[2]，但有研究证明肝功能不全会使万古霉素未结合部分增加，导致肾清除延迟^[9]，因此可能导致血药浓度升高。

为了找出可能影响到血药浓度的其他危险因素，本文去除了用法用量不合理的混杂因素，得到表5，提示外周中重度水肿同样对万古霉素血药浓度有着重要的影响，只是它的作用不及年龄、血肌酐和用法用量是否合理的影响大，因此和这些因素一起评估时重要性没有显现出来。从表6也可以看到，当患者存在外周中重度的水肿的时候，血药浓度>20μg/mL的发生率大大提高；由此提醒我们，当考虑完患者年龄和肾功能以后，应适当评估患者的水肿程度来确定给药剂量。在本文的研究对象当中，

中、重度水肿的患者，95.24%存在低蛋白血症，71.43%存在基础疾病，47.62%患者存在肾功能不全，因此血药浓度易出现偏高的情况。同样可以理解的是，血肌酐为什么会被剔除，因为用药剂量是否合理是按照肌酐清除率来进行评判的，给药剂量都合理的时候，血肌酐的影响也就突显不出来了。此外，在这108例患者中，肝功能不全的患者只有21例，也许是例数较少导致了它进入方程的不稳定性，它是否为重要因素还有待考究，但再结合2.6的观察结果(14例血药浓度>20μg/mL的患者中有6例存在肝功能不全)来看，本人倾向于肝功能同样为重要的影响因素。

表6和“2.6”项结果进一步验证了多因素分析的结果，并给予一些提示：(1)中青年、用药剂量偏低和肌酐清除率较高的患者容易出现血药浓度<10μg/mL，根据“2.6”项结果，当患者为中青年患者且肌酐清除率约为110mL/min以上时，不达标率较高，初始治疗是否应考虑增加给药剂量，特别是颅内感染、耐甲氧西林葡萄球菌感染以及感染性心内膜炎的患者；(2)中老年患者和肌酐清除率<60mL/min、用药剂量偏高和存在中、重度水肿的患者，出现血药浓度>20μg/mL的风险大大增加；(3)患者用药过程中肾功能常常出现变化以至于血药浓度不达标，提示我们要密切监测患者肾功能，及时根据肌酐清除率调整给药剂量；(4)当患者使用剂量达2g/d，而血药浓度<10μg/mL时，可以通过增加给药频次，或增加给药剂量(不超过4g/d)的方法来提高血药浓度^[10]。

4 结论

总的来说，万古霉素血药浓度值的高低可能是多因素作用的结果，它与年龄、肌酐、使用剂量是否合理、肝功能及外周水肿情况存在显著相关性；而性别、营养状况和基础疾病并不是导致血药浓度不达标的主要因素。本文提示老年患者、肾功能减退、存在肝功能不全及中重度外周水肿的患者使用万古霉素期间宜密切监测血药浓度；当患者为青中年且肌酐清除率约为110mL/min以上时，初始治疗可以考虑增加给药剂量以优化给药方案，但具体方案还有待研究。

参考文献

[1] 彭敏, 邓楠, 韦鸿雁, 等. 某院儿童住院患者万古霉素血药浓度监测及临床应用分析[J]. 中国抗生素杂志, 2013, 38(10): 795-798.

[2] 陈柏义, 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.
- [3] 吴统健, 郭永炼, 孙林渥, 等. 荧光偏振免疫分析技术在临床治疗药物监测/滥用药物检测的应用[J]. 中国药物滥用防治杂志, 2003, 9(6): 18-19.
- [4] Liu C, Bayer A, Cosgrove S E, *et al.* Clinical practice guidelines by the infectious diseases society of america for the treatment of methicillinresistant *Staphylococcus aureus* infections in adults and children: executive summary[J]. *Clin Infect Dis*, 2011, 52(3): 285-292.
- [5] 王吉耀, 廖二元. 内科学(第二版)[M]. 北京: 人民卫生出版社, 2010: 582.
- [6] 汪复, 张婴元. 实用抗感染治疗学(第二版)[M]. 北京: 人民卫生出版社, 2012, 11: 366.
- [7] 陈灏珠, 林果为. 实用内科学[M]. 北京: 人民卫生出版社, 2009: 212.
- [8] 方洁, 何乐, 程齐俭. 中国成人万古霉素每日给药能否达到目标血药浓度的研究[C]. 第十二届全国青年药师成材之路论坛, 2013.
- [9] Harada H, Miyagawa S, Kawasaki S, *et al.* Study of the pharmacokinetics of vancomycin in patients with impaired liver function[J]. *J Infect Chemother*, 1999, 5(2): 104-107.
- [10] 万古霉素临床应用剂量专家组. 万古霉素临床应用剂量中国专家共识[J]. 中华传染病杂志, 2012, 30(11): 641-646.