

文章编号: 1001-8689(2020)02-0199-05

## 肾功能正常患者万古霉素稳态谷浓度分布及影响因素分析

许建文 黄品芳\* 林慧芬 吴朝晖 林翠鸿 刘亦伟  
(福建医科大学附属第一医院药学部, 福州 350001)

**摘要:** **目的** 考察肾功能正常患者万古霉素稳态谷浓度的分布情况, 明确影响万古霉素稳态谷浓度的相关因素。**方法** 收集肾功能正常 (肌酐清除率  $\geq 50\text{mL/min}$ ) 且接受万古霉素常规给药方案 (1g q12h) 治疗的感染患者血样, 采用酶免疫扩大法测定万古霉素稳态谷浓度, 应用有序多元 Logistic 回归分析万古霉素稳态谷浓度与患者基本资料及生化指标的相关性。**结果** 纳入 331 例符合入排标准的感染患者, 统计分析发现, 41%(136/331) 的患者万古霉素稳态谷浓度低于  $10\mu\text{g/mL}$ , 而稳态谷浓度高于  $20\mu\text{g/mL}$  占 15%(48/331), 仅 44%(147/331) 的稳态谷浓度达到指南推荐的目标范围 ( $10\sim 20\mu\text{g/mL}$ )。有序多元 Logistic 回归结果显示, 患者的年龄 ( $P<0.001$ )、体重 ( $P<0.001$ )、肌酐清除率 ( $P<0.001$ )、重症感染 ( $P=0.022$ ) 以及高血压 ( $P=0.022$ ) 是影响万古霉素稳态谷浓度的危险因素。**结论** 可以根据患者的年龄、体重、肌酐清除率、感染类型及血压情况来综合调整万古霉素的给药方案, 以更好地实现个体化用药。

**关键词:** 万古霉素; 谷浓度; 肾功能; 影响因素

**中图分类号:** R978.1 **文献标志码:** A

## Analysis of influencing factors and distribution on vancomycin trough concentration in patients with normal renal functions

Xu Jian-wen, Huang Pin-fang, Lin Hui-feng, Wu Chao-hui, Lin Cui-hong and Liu Yi-wei  
(Department of Pharmacy, the Affiliated First Hospital of Fujian Medical University, Fuzhou 350001)

**Abstract Objective** To investigate the distribution on vancomycin trough concentration in patients with normal renal function, and clarify the related factors effecting the vancomycin trough concentration. **Methods** Blood samples were collected from the patients with normal renal functions (creatinine clearance rate  $\geq 50\text{mL/min}$ ) who received vancomycin administration (1g q12h). The vancomycin trough concentration was measured by enzyme multiplied immunoassay technique (EMIT). A multiple logistic regression analysis was used to explore the relationship between the vancomycin trough concentration and influencing factors. **Results** There were 331 patients receiving vancomycin were included and 41% (136/331) patients whose vancomycin trough concentration were under  $10\mu\text{g/mL}$ , and 15% (48/331) above  $20\mu\text{g/mL}$ . However, only 44% (147/331) reached the target range ( $10\sim 20\mu\text{g/mL}$ ) recommended by the guide. The result of multiple linear regression showed that the vancomycin trough concentration related with the age, weight, creatine clearance rate, severe infection and hypertension. **Conclusion** The vancomycin treatment regimen could be altered by the patients' age, weight, creatine clearance rate, infection type, and blood pressure in order to deliver a better individual treatment.

**Key words** Vancomycin; Trough concentration; Renal function; Influencing factor

收稿日期: 2019-06-25

基金项目: 福建省医学创新课题 (No. 2017-CX-31)

作者简介: 许建文, 男, 生于 1989 年, 硕士, 药师, 研究方向为医院药学, E-mail: 409550585@qq.com

\* 通讯作者, E-mail: 23638699 08@qq.com

万古霉素属于糖肽类抗生素，是耐甲氧西林金黄色葡萄球菌 (methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*, MRSA) 及其他耐药革兰阳性菌所致感染的一线药物<sup>[1-2]</sup>。万古霉素药动学过程复杂，个体差异大，在体内几乎不经肝脏代谢，所给剂量 90% 以上以原型经肾脏清除，体内血药浓度过低易诱导耐药，影响治疗效果，过高易导致耳毒性、肾毒性的发生<sup>[3-4]</sup>，因此万古霉素治疗药物监测 (therapeutic drug monitoring, TDM) 显得尤为重要。尽管万古霉素在临床已应用半个多世纪，但是其稳态血药浓度与给药方案的制定仍存在争议<sup>[5-6]</sup>。高龄患者、重症患者等特殊群体，其病理生理因素的改变影响药物的分布与清除，进而影响血药浓度及治疗效果<sup>[7-8]</sup>。目前关于万古霉素血药浓度影响因素的研究均未统一患者的给药方案及其肾功能情况<sup>[7-10]</sup>。本研究通过分析肾功能正常 (肌酐清除率 $\geq 50\text{mL/min}$ ) 且接受万古霉素常规给药方案 (1g q12h) 治疗的感染患者的稳态谷浓度，探究万古霉素谷浓度与患者基本资料及生化指标的相关性，明确中国成人万古霉素稳态谷浓度的分布情况及影响稳态谷浓度的危险因素，以期为临床万古霉素给药方案的制定提供理论依据。

1 资料与方法

1.1 研究对象

入选 2017 年 3 月—2018 年 11 月就诊于福建医科大学附属第一医院诊断为感染性疾病，接受万古霉素治疗的 331 例住院患者。依据《重症感染的诊断与治疗》<sup>[11]</sup>，共收集 145 例重症患者。本试验通过福建医科大学附属第一医院伦理委员会批准。入组患者均签署知情同意书。

1.2 入选标准

病原学诊断为革兰阳性菌感染且接受万古霉素治疗的住院患者，不限性别、身高、体重、科室、联合用药、疾病状态。排除标准：(1) 肌酐清除率 $<50\text{mL/min}$  的患者；(2) 使用万古霉素治疗时间 $<48\text{h}$  患者；(3) 孕妇及哺乳期妇女；(4) 年龄 $<18$  岁的患者；(5) 初次给药方案非 1g q12h 的患者；(6) 非稳态谷浓度。

1.3 试剂与仪器

注射用盐酸万古霉素 (规格：0.5g, Eli Lilly Japan K. K, Seishin Laboratories 生产)、Viva-E/V-Twin 自动生化分析仪 (Siemens Healthcare Diagnostics Inc., Germany) 及 Emit®2000 万古霉素检测试剂 (Siemens Healthcare Diagnostics Inc., Germany)。

1.4 血药浓度检测

入组患者静脉滴注万古霉素 (1g q12h)，每剂滴注时间大于 60min，并在第 5 剂给药前 30min 内采静脉血约 3mL 置于 EDTA 抗凝管，3000r/min 离心 5min，采用酶免疫扩大法 (enzyme multiplied immunoassay technique, EMIT) 定量测定万古霉素稳态谷浓度。该方法定量范围为 2.0~50 $\mu\text{g/mL}$ ，日内和日间精密度小于 20%。

1.5 患者资料收集

记录入选患者的人口统计学资料，包括性别、年龄、身高、体重，万古霉素用药方案、血药浓度监测结果、合并用药情况、细菌培养、药敏结果、生化检查，以及用药前及用药过程中的体征变化等，对相关数据进行统计分析。

1.6 统计学分析

统计分析采用 SPSS 21.0 软件。计量资料采用 Shapiro-Wilk 法进行正态性检验，以均数 $\pm$ 标准差表示 ( $\bar{x}\pm s$ ) 符合正态分布且方差齐的计量资料，用率表示计数资料。正态分布的变量进行方差齐性检验则采用 Levene 检验。非参数变量采用中位数 (四分位距, interquartile range, IQR) 来描述，组间比较采用 Kruskal-Wallis H 检验或 MANN-Whitney U 检验。采用 ANOVA 单因素方差分析后 LSD- 检验进行事后两两比较来确定 3 组之间参数的显著性差异，采用有序多元 Logistic 回归分析探究万古霉素稳态谷浓度与影响因素之间的相关性。

2 结果

2.1 患者基本资料

本研究共纳入 331 例符合入选标准的肾功能正常的成年患者，使用常规方案 (1g q12h) 万古霉素治疗，其中女 109 例，男 222 例。患者基本资料如表 1。

表 1 患者一般资料

Tab. 1 Patient demographic and baseline characteristics ( $\bar{x}\pm s$ )		
项目	$\bar{x}\pm s$	值 (范围)
性别 (男/女)	222/109	
年龄/岁	54.96 $\pm$ 15.69	(37~75)
体重/kg	64 $\pm$ 12	(50~80)
血药浓度/( $\mu\text{g/mL}$ )	13.5 $\pm$ 8.71	2.3~68.4
体温/ $^{\circ}\text{C}$	38.1 $\pm$ 1.22	(36.7~39.3)
白细胞计数/( $\times 10^9/\text{L}$ )	13.2 $\pm$ 2.32	(6.1~14.3)
肌酐清除率/( $\text{mL/min}$ )	36.6 $\pm$ 13.4	(25.01~49.4)
白蛋白/( $\text{g/L}$ )	33.6 $\pm$ 4.74	(24~47)

注：根据 Cockcroft-Gault 公式计算肌酐清除率 (CLcr)：男性  $\text{CLcr}=1.23\times(140-\text{年龄})\times\text{体重}(\text{kg})/\text{血清肌酐}(\mu\text{mol/L})$ ；女性  $\text{CLcr}=1.04\times(140-\text{年龄})\times\text{体重}(\text{kg})/\text{血清肌酐}(\mu\text{mol/L})$

2.2 患者血药浓度

共测得万古霉素稳态血药谷浓度 331 份，其中低浓度组 ( $C_{谷} < 10\mu\text{g/mL}$ )136 例 (136/331, 41%)，目标浓度组 ( $10\mu\text{g/mL} \leq C_{谷} \leq 20\mu\text{g/mL}$ )147 例 (147/331, 44%)，以及高浓度组 ( $C_{谷} > 20\mu\text{g/mL}$ )148 例 (48/331, 15%)。临床经验治疗中，仍有不少患者的谷浓度超出《万古霉素临床应用中国专家共识 (2011) 版》<sup>[13]</sup> 推荐值上限，如图 1 所示。

2.3 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、肌酐清除率、血浆白蛋白、体温、基础疾病、感染类型、病原学检查、万古霉素 MIC。先进行单因素分析，将有意义 ( $P < 0.05$ ) 的因素选入方程，反之剔除，再进行多因素分析，最终筛选出年龄、体重、肌酐清除率、体温、基础疾病、感染类型、高血压作用显著 ( $P < 0.05$ ) 的因素 (如表 2)。将上述差异有统计学意义的变量进行有序多元 Logistic 回归分析，排除协变量间的相互影响后发现，患者年龄 ( $P < 0.001$ )、体重 ( $P < 0.001$ )、血清肌酐水平 ( $P < 0.001$ )、重症感染 ( $P = 0.022$ ) 及高血压 ( $P = 0.020$ ) 与万古霉素稳态谷浓度差异有统计学意义 (表 3)。未发现其他抗菌药物 ( $\beta$ -内酰胺类、头孢哌酮舒巴坦、哌拉西林 / 三唑巴坦、碳青霉烯类、氟喹诺酮类、抗真菌药物、利福平、氨基糖苷类) 与万古霉素之间存

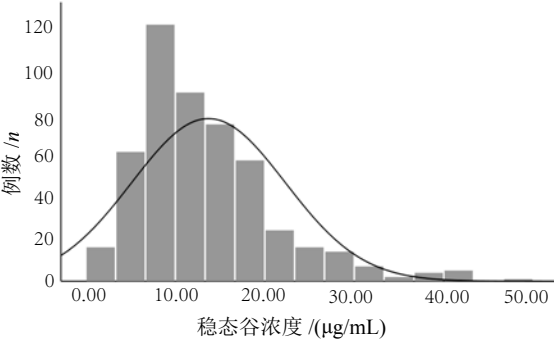


图 1 万古霉素稳态谷浓度分布

Fig. 1 The distribution on vancomycin trough concentration

表 2 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. 2 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 值
筛选出的因素	年龄	0.331	0.003
	体重	0.189	0
	肌酐清除率	0.225	0.004
	体温	0.158	0.035
	基础疾病	0.203	0.021
	感染类型	0.131	0.027
剔除的因素	血浆白蛋白	0.084	0.236
	合并用药	0.105	0.221

注：基础疾病包括肿瘤、高血压、糖尿病、慢性肺病；感染类型包括：肺部感染、血流感染、骨关节感染、颅内感染、泌尿系感染、腹腔感染、重症感染  
在相互作用。

2.4 万古霉素不同浓度范围与其影响因素间的关联性

多元 Logistic 回归分析筛选出的影响因素与万古霉素不同浓度范围关联性研究发现，老年患者稳态谷浓度显著高于年轻患者 ( $P < 0.001$ )；3 组浓度间体重差异有统计学意义 ( $P < 0.001$ )，低浓度组患者的体重显著高于高浓度组；此外，高浓度组中高血压患者明显比低浓度组常见 (25%, 39%, 58%,  $P < 0.01$ )，且各组中的高血压患者血压水平差异无统计学意义 [135(121~150), 129(120~144), 131(120~142),  $P = 0.403$ ]，而各组高血压患者的肌酐清除率水平差异有统计学意义 [135(121~150), 89(73~109), 70(51~81),  $P < 0.001$ ]；患者肌酐清除率与稳态谷浓度水平显著相关，肌酐清除率水平越高，患者稳态谷浓度水平越低 ( $P < 0.001$ )；患者的疾病严重程度对稳态谷浓度也有显著影响，低浓度组重症患者较目标浓度组和高浓度组多，而目标浓度组和高浓度组中重症患者差异无统计学意义 (57%, 35%, 35%,  $P < 0.001$ ，如表 4)。

3 讨论

结合治疗药物监测 (therapeutic drug monitoring, TDM) 制定万古霉素给药方案，可提高其抗菌效果及减少万古霉素耐药率，是保证万古霉素安全、有效

表 3 影响万古霉素稳态谷浓度因素的有序多元 Logistic 回归

Tab. 3 The relationship between the vancomycin trough concentration and influencing factors by multiple logistic regression analysis

变量	估算值	标准误差	Wald- $\chi^2$	P 值	OR 值 (95% 置信区间)
年龄	0.048	0.009	29.896	<0.001	1.05(0.031,0.066)
体重	-0.081	0.013	40.759	<0.001	0.92(-0.105,-0.056)
肌酐清除率	0.041	0.007	35.772	<0.001	0.96(0.028,0.054)
重症感染	0.622	0.271	5.268	0.022	0.94(0.091,1.153)
高血压	-0.064	0.259	5.441	0.02	0.99(-1.112,-0.097)
颅内感染	0.065	0.7	0.009	0.927	0.99(-1.308,1.437)
体温	-0.164	0.107	2.361	0.633	0.85(0.773,1.666)
骨关节感染	-0.445	0.271	2.692	0.101	0.64(-0.976,0.087)

表4 万古霉素不同浓度范围与其影响因素间的关联性  
Tab. 4 Correlation between different concentration ranges of vancomycin and its influencing factors

	$C_{谷} < 10$ ( $n=136$ )	$10 \leq C_{谷} \leq 20$ ( $n=147$ )	$C_{谷} > 20$ ( $n=48$ )	$P$ 值
年龄 / 岁	50(37~60)	60(55~65)	69(50~75)	<0.001
体重 / kg	70(60~80)	60(55~65)	60(50~68)	<0.001
高血压	34(25%)	57(39%)	28(58%)	<0.01
血压 / mmHg	135(121~150)	129(120~144)	131(120~142)	0.403
肌酐清除率 /(mL/min)	129(101~163)	99(77~117)	72(56~93)	<0.001
重症感染	77(57%)	51(35%)	17(35%)	<0.001

应用的重要手段<sup>[12,14]</sup>。基于万古霉素给药方案和肾功能对稳态谷浓度水平的影响,要想知道稳态谷浓度在中国成人中的真实分布以及探究可能影响稳态谷浓度的危险因素必须消除这两因素干扰。因此,我们的研究剔除了肌酐清除率低于 50mL/min 和未采用常规方案(1g q12h)治疗的患者,结果表明肾功能正常的成年患者采用常规方案万古霉素治疗后,有 41% 患者稳态谷浓度低于 10 $\mu$ g/mL(136/331),而指南推荐的稳态谷浓度(10~20 $\mu$ g/mL)<sup>[13]</sup>所占比例不足 50%,极可能增加万古霉素耐药及毒性反应发生的风险。

万古霉素是时间依赖性抗菌药物并具有较强的抗生素后效应(post antibiotic effect, PAE),研究表明  $AUC_{24h}/MIC$  是预测万古霉素临床疗效的有效指标<sup>[14]</sup>。但  $AUC$  的测定需要在给予万古霉素单次剂量后进行多次抽血监测,在短时间内通过获得  $AUC$  再确定  $AUC_{24h}/MIC$  是不切实际的。因此,目前大多数指南仍建议将稳态谷浓度作为  $AUC_{24h}$  替代指标<sup>[13,15]</sup>,并提出万古霉素稳态谷浓度水平 <10 $\mu$ g/mL 不但难保证  $AUC_{24h}/MIC \geq 400$ ,而且容易导致耐药的发生,其中包括产生万古霉素中介的金黄色葡萄球菌(Vancomycin intermediate *S. aureus*, VISA)和异质性耐万古霉素中介金黄色葡萄球菌(Heterogeneous vancomycin intermediate *S. aureus*, hVISA)<sup>[16]</sup>。因此,指南建议万古霉素稳态谷浓度水平应保持在 10 $\mu$ g/mL 以上,对于严重和复杂感染患者其稳态谷浓度水平应维持在 15~20 $\mu$ g/mL 以确保  $AUC_{24h}/MIC \geq 400$ <sup>[17]</sup>。然而 Hale 等<sup>[18]</sup>指出,万古霉素稳态谷浓度达到 15~20mg/L 时患者的  $AUC_{24h}/MIC$  并不一定增加,但可以作为预测肾毒性发生风险性的指标。因此,以稳态谷浓度 10~20 $\mu$ g/mL 作为  $AUC_{24h}/MIC$  的替代指标仍具有临床意义。目前大多数原始研究和荟萃分析普遍认为较低水平的 MIC 与降低死亡率和提高治疗成功率显著相关<sup>[19-21]</sup>。在本研究中,金黄色葡萄球菌及凝固酶阴性葡萄球菌检出率最高,两者总占

比超过半数以上(70.1%)。99%(240/242)葡萄球菌(包括金黄色葡萄球菌和凝固酶阴性葡萄球菌)对万古霉素的  $MIC \leq 1\mu$ g/mL,其中有 99%(131/132)金黄色葡萄球菌对万古霉素  $MIC \leq 1\mu$ g/mL。

在研究影响万古霉素稳态谷浓度因素时发现,患者的年龄、体重、肌酐清除率以及重症感染是影响万古霉素稳态谷浓度的危险因素,这之前报道的研究结果相一致<sup>[22-23]</sup>。老年患者、肥胖患者更易获得高稳态谷浓度,应加强对特殊患者的血药浓度监测,降低不良反应发生的可能性。此外,本研究还发现万古霉素稳态谷浓度在高血压患者中显著升高,而目前未见高血压与万古霉素稳态谷浓度之间的相关性报道。一项横断面观察性研究对 484 例血压控制良好的老年男性高血压患者多元 Logistic 回归发现,高血压患者血压节律性的消失与肾损伤显著相关,患者 24h 收缩压与肾小球滤过率呈负相关关系<sup>[24]</sup>。一项 Meta 分析评价了 16 项队列研究的 315321 名高血压患者,研究显示约 6.6% 的患者肾小球滤过率下降,高血压增加了患者肾损伤的风险,收缩压或舒张压每升高 10mmHg 与肾小球滤过率下降显著相关<sup>[25]</sup>。脉压升高导致肾损伤可能由于血压升高导致动脉血管压力搏动负荷增加,从而使肾小球毛细血管内皮细胞受损,肾动脉血管受牵拉,加快弹性纤维的病变进程<sup>[26]</sup>。同时升高的脉压加重了血管硬化使肾小球灌流量及静水压增加,加重肾小球损害<sup>[27]</sup>。高血压患者的肾小球毛细血管受损及肾血流量减少,导致肾小球滤过率较健康患者降低,从而使万古霉素稳态谷浓度水平升高。此外,在本研究中,高龄患者常常伴有高血压,高龄患者肌酐清除率降低,是导致万古霉素浓度升高的影响因素之一,故高龄、高血压、高稳态谷浓度之间存在共线性,相互影响,可能会导致假阳性的发生的主要原因。因此,仍需要更多的大样本随机对照试验来论证这一结果。

综上所述,肾功能正常的成年患者使用标准方案

万古霉素治疗后, 约 41% 患者的稳态谷浓度水平低于  $10\mu\text{g/mL}$ , 而指南推荐的稳态谷浓度 ( $10\sim 20\mu\text{g/mL}$ ) 所占比例不足 50%。此外, 患者的年龄、体重、肌酐清除率、重症感染以及高血压是影响万古霉素稳态谷浓度的危险因素, 应密切监测使用万古霉素治疗的特殊患者血药浓度, 综合制定万古霉素的给药方案, 以更好地实现个体化用药, 减少或避免不良反应的发生。

### 参考文献

- [1] Wilhelm M P. Vancomycin[J]. *Mayo Clin Proc*, 1991, 66(4): 1165-1170.
- [2] Moellering Jr R C. Vancomycin: A 50-year reassessment[J]. *Clin Infect Dis*, 2006, 42 (1): S3-S4.
- [3] Lodise T P, Drusano G L, Zasowski E, *et al.* Vancomycin exposure in patients with methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* bloodstream infections: How much is enough[J]. *Clin Infect Dis*, 2014, 59(5): 666-675.
- [4] Heil E L, Claeys K C, Mynatt P R, *et al.* Making the change to area under the curve-based vancomycin dosing[J]. *Am J Health-Syst Pharm*, 2018, 75(24): 1986-1995.
- [5] Drennana P G, Begg E G, Gardiner S J, *et al.* The dosing and monitoring of vancomycin: What is the best way forward[J]. *Int J Antimicrob*, 2018, 12(8): 233-244.
- [6] Pryka R D. Vancomycin serum trough concentration monitoring: A continued debate[J]. *Ann Pharm*, 1994, 28(12): 1397-1399.
- [7] 唐喆, 曹静, 帅维维, 等. 新生儿万古霉素血药谷浓度影响因素分析 [J]. 中国抗生素杂志, 2019, 44(4): 493-410.
- [8] 张海洲, 胡芸芸, 马梦圆, 等. 万古霉素血药浓度的影响因素分析 [J]. 中国抗生素杂志, 2017, 42(5): 429-434.
- [9] Rybak M, Lomaestro B, Rotschafer J C, *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(12): 82-98.
- [10] Chen B Y, Guan X D, He L X, *et al.* Chinese expert consensus on the clinical application of vancomycin[J]. *Chin J New Drugs Clin Med*, 2011, 30(8): 561-573.
- [11] 吴安华, 李春辉. 重症感染的诊断与治疗 [J]. 中华急诊医学杂志, 2011, 20(3): 334-336.
- [12] Matsumoto K, Takesue Y, Ohmagari N, *et al.* Practice guidelines for therapeutic drug monitoring of vancomycin: A consensus review of the Japanese Society of Chemotherapy and the Japanese Society of therapeutic drug monitoring[J]. *J Infect Chemother*, 2013, 19(6): 365-380.
- [13] 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.
- [14] Junga Y, Songa K H, Choa J E, *et al.* Area under the concentration-time curve to minimum inhibitory concentration ratio as a predictor of vancomycin treatment outcome in methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* bacteraemia[J]. *Int J Antimicrob*, 2014, 43(8): 179-183.
- [15] Finch N A, Zasowski E J, Murray K P, *et al.* A quasi-experiment to study the impact of vancomycin area under the concentration-time curve-guided dosing on vancomycin-associated nephrotoxicity[J]. *Antimicrob Agents Chemother*, 2017, 61(9): 01293-17.
- [16] Rybak M J. The pharmacokinetic and pharmacodynamic properties of vancomycin [J]. *Clin Infect Dis*, 2006, 42(1): 346-357.
- [17] Neely M N, Youm G, Jones B, *et al.* Are vancomycin trough concentrations adequate for optimal dosing[J]. *Antimicrob Agents Chemother*, 2014, 58(6): 309-316.
- [18] Hale C M, Seabury R W, Steele J M, *et al.* Are vancomycin trough concentrations of 15 to 20mg/L associated with increased attainment of an AUC/MIC $>400$  in patients with presumed MRSA infection[J]. *J Pharm Practice*, 2016, 30(3): 329-335.
- [19] Martirosov D M, Bidell M R, Pai M P, *et al.* Relationship between vancomycin exposure and outcomes among patients with MRSA bloodstream infections with vancomycin E-test MIC values of 1.5mg/L: A pilot study[J]. *Diag Microb Infect Dis*, 2017, 88(9): 259-63.
- [20] San-Juan R, Fernández-Ruiz M, Gasch O, *et al.* High vancomycin MICs predict the development of infective endocarditis in patients with catheter-related bacteraemia due to methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*[J]. *J Antimicrob Chemother*, 2017, 72(3): 2102-2109.
- [21] Jacob J T, Diaz Granados C A. High vancomycin minimum inhibitory concentration and clinical outcomes in adults with methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* infections: A meta-analysis[J]. *Int J Infect Dis*, 2013, 17(9): e93-e100.
- [22] 罗轶凡, 初阳, 白刚, 等. 635 例次万古霉素血药浓度监测结果分析 [J]. 中国临床研究, 2015, 28(8): 1092-1098.
- [23] Fang J, He L, Cheng Q J. Discussion of vancomycin dosage in Chinese adult patients[J]. *Chin J Infect Chemother*, 2014, 14(4): 291-294.
- [24] Wang X, Wang F, Chen M, *et al.* Twenty-four-hour systolic blood pressure variability and renal function decline in elderly male hypertensive patients with well-controlled blood pressure[J]. *Clin Inter Aging*, 2018, 13(7): 553-540.
- [25] Garofalo C, Borrelli S, Pacilio M, *et al.* Hypertension and prehypertension and prediction of development of decreased estimated GFR in the general population: A meta-analysis of cohort studies[J]. *Am J Kidney Dis*, 2016, 67(1): 89-97.
- [26] 储毓舜, 张梅, 赵季红, 等. 主动脉脉压、脉压指数与冠状动脉病变严重程度的相关性研究 [J]. 天津医药, 2009, 37(8): 692-693.
- [27] 于军, 薛成相, 李洪田, 等. 老年高血压病患者与高脉压与靶器官损害 [J]. 高血压杂志, 2003, 8(4): 11-14.