

DOI: 10. 12138/j. issn. 1671-9638. 20222608

· 论 著 ·

万古霉素群体药动学模型在特重度烧伤患者中的临床验证

屈昱晨, 朱 珠, 韩俊萍, 毛娇娇, 李跃东, 潘 杰, 施爱明

(苏州大学附属第二医院药学部, 江苏 苏州 215004)

[摘要] **目的** 评价万古霉素在特重度烧伤患者早期治疗中的临床有效性, 为特重度烧伤患者抗感染治疗提供参考。**方法** 回顾性分析某院重症医学科收治的 15 例特重度烧伤患者的临床资料, 统计分析使用万古霉素治疗的烧伤患者烧伤等级评估、感染指标及血药谷浓度监测结果。采用谷浓度预测和贝叶斯反馈的方法比较目前公开发表的重症患者群体药动学模型, 筛选出特重度烧伤患者万古霉素治疗的最适模型, 并通过蒙特卡洛模拟, 对特重度烧伤患者万古霉素的给药方案进行优化。**结果** 15 例使用万古霉素治疗的患者均采用持续静脉滴注或泵入方式给药, 万古霉素平均用药时间为 (11.07 ± 1.71) d, 79.31% 的稳态血药谷浓度达标 ($10 \sim 20 \mu\text{g/mL}$), 治疗期间有 1 例患者出现肾毒性。经筛选, 选取文献报道的重症患者二房室模型作为特重度烧伤患者万古霉素治疗的最适模型。蒙特卡罗模拟结果显示, 24 h 持续静脉滴注或泵入给药是万古霉素治疗特重度烧伤患者的最佳给药方式, 首剂 1.5 倍负荷剂量给药可使患者体内万古霉素快速达到有效浓度范围。**结论** 特重度烧伤患者早期应用万古霉素可有效控制脓毒症。万古霉素持续静脉滴注或泵入, 以及足够的负荷剂量, 对获得万古霉素最佳治疗效果至关重要。

[关键词] 万古霉素; 特重度烧伤; 治疗药物监测; 群体药动学

[中图分类号] R453.2

Clinical verification of vancomycin population pharmacokinetics in patients with extremely severe burn

QU Yu-chen, ZHU Zhu, HAN Jun-ping, MAO Jiao-jiao, LI Yue-dong, PAN Jie, SHI Ai-ming (Department of Pharmacy, the Second Affiliated Hospital of Soochow University, Suzhou 215004, China)

[Abstract] **Objective** To evaluate the clinical efficacy of early treatment with vancomycin in extremely severe burned patients, and provide references for anti-infection treatment of patients with extremely severe burn. **Methods** Clinical data of 15 patients with extremely severe burn and treated in the department of critical care medicine of a hospital were retrospectively analyzed, burn grade evaluation, infection index and trough blood concentration monitoring results of burn patients treated with vancomycin were statistically analyzed. Trough concentration prediction and Bayesian feedback method were adopted to compare the currently published population pharmacokinetic models of severe patients, optimal model for vancomycin treatment in extremely severe burned patients was screened out, administration of vancomycin in severely burned patients was optimized through Monte Carlo simulation. **Results** All 15 patients were administered vancomycin via continuous intravenous drip or pump, the average time of vancomycin administration was (11.07 ± 1.71) days, and 79.31% of the steady-state trough blood concentrations met the standard ($10 - 20 \mu\text{g/mL}$), one patient developed renal toxicity during treatment. After screening, two-compartment model of severe patients reported in literatures was selected as the optimal model for vancomycin treatment in patients with extremely severe burns. Monte Carlo simulation results showed that 24 hours of continuous intravenous

[收稿日期] 2022-03-08

[基金项目] 江苏省研究型医院学会精益化用药-石药专项科研项目(JY202015)

[作者简介] 屈昱晨(1993-), 男(汉族), 江苏省苏州市人, 药师, 主要从事临床药学及个体化用药研究。

[通信作者] 施爱明 E-mail: sam740411@163.com

drip or pump administration was the best method for vancomycin treatment in patients with extremely severe burn, and the loading dose of 1.5 times of the normal dose can help quickly reach the effective concentration range. **Conclusion** The development of sepsis in extremely severe burned patients can be well controlled with early application of vancomycin. Continuously drip or pump administration combined with sufficient loading dose are critical to obtain best treatment of vancomycin.

[Key words] vancomycin; extremely severe burn; therapeutic drug monitoring; population pharmacokinetics

特重度烧伤是指体表烧伤面积 50% 以上或Ⅲ度烧伤面积超过 20% 的烧伤^[1], 对于特重度烧伤患者, 感染是最常见的并发症和主要的死亡原因之一^[2]。烧伤患者感染的致病菌以肺炎克雷伯菌、铜绿假单胞菌和金黄色葡萄球菌为主, 其中金黄色葡萄球菌对患者的危害更大^[3]。烧伤病房中, 耐甲氧西林金黄色葡萄球菌(MRSA)在金黄色葡萄球菌中的分离率逐年增加, 且其耐药性强, 易引起脓毒症及多器官功能障碍等致死性并发症。一项为期 6 年针对中国患者的回顾性研究^[4]显示, 特重度烧伤患者分离的菌株中 MRSA 占 18.7%。

万古霉素是治疗 MRSA 感染的首选药物, 对于 MRSA 感染的特重度烧伤患者, 合理使用万古霉素有助于最终控制感染并降低病死率。但万古霉素治疗指数低, 治疗窗窄, 并存在明显的肾毒性, 临床常基于经验给药方案与治疗药物监测相结合的方法来调整万古霉素的剂量。然而, 对于特重度烧伤患者, 其早期血流灌注量及肾功能的变化会对万古霉素表观分布容积及清除率产生明显的影响^[5-6]。研究^[7]证实, 在烧伤后 48 h~14 d 内万古霉素清除率明显增加, 常规给药剂量(1 g q12h, 静脉滴注)谷浓度达标率不足 10%。目前, 国内对于特重度烧伤患者早期合理使用万古霉素的分析鲜有报道, 本研究回顾性分析某医疗机构收治的 15 例特重度烧伤患者早期使用万古霉素的资料, 应用 4 例数据记录完整患者的万古霉素血药浓度监测结果, 与文献中公开发表的不同万古霉素群体药动学模型的预测值比较, 并应用贝叶斯反馈进行验证, 最终选出最适模型。通过蒙特卡洛模拟, 比较特重度烧伤患者万古霉素不同给药方式的优劣, 以期特重度烧伤患者合理使用万古霉素提供参考。

1 对象与方法

1.1 研究对象 选取江苏省某三甲医院重症医学

科 2014 年 8 月收治的因粉尘爆炸使用万古霉素治疗的 15 例特重度烧伤患者为研究对象, 回顾性调查患者病历资料并进行分析。

1.2 抗感染治疗及万古霉素血药浓度监测 所有患者在烧伤早期采用万古霉素联合亚胺培南/西司他丁进行经验性抗感染治疗, 万古霉素初始给药方案为: 烧伤 48 h 后 2 g/d 持续静脉滴注或泵入, 治疗期间未根据血药浓度监测结果调整给药方式和药物剂量。万古霉素血药浓度采用直接化学发光法进行测定, 应用西门子 ADVIA Centaur CP 检测仪、万古霉素测定试剂盒、质控盒和标准曲线盒。准确记录万古霉素给药时间和抽血测定药物浓度的时间。

1.3 群体药动学模型选择及验证 选取文献公开发表的 4 个重症患者万古霉素群体药动学模型(非烧伤患者模型), 采用 NONMEM 7.2.0 软件对本研究中 4 例数据记录完整、使用万古霉素治疗的特重度烧伤患者的稳态血药谷浓度进行预测, 同时运用贝叶斯反馈进行验证, 最终选出特重度烧伤患者万古霉素治疗的最适模型, 并应用该模型对万古霉素不同给药方案进行蒙特卡洛模拟, 筛选出特重度烧伤患者万古霉素治疗的最优给药方案。

2 结果

2.1 基本资料 15 例患者年龄 30~45 岁, 均未合并基础疾病, 烧伤后 4 h 内入院, 烧伤面积均 $\geq 80\%$ 体表面积。15 例患者共分离 79 株革兰阳性菌, 其中烧伤 14 d 内分离 2 株, 烧伤 14 d 后分离 77 株; 金黄色葡萄球菌 49 株, 其中 MRSA 占 93.88% (46/49)。患者人口学信息、烧伤等级评估、感染相关血液检查等结果见表 1。

表 1 15 例特重度烧伤患者的基本资料

Table 1 Basic data of 15 patients with extremely severe burn

| 病例编号 | 体重 (kg) | 性别 | 血清肌酐 ($\mu\text{mol/L}$) | 烧伤等级评估 | 入院体温 ($^{\circ}\text{C}$) | 白细胞计数 ($\times 10^9/\text{L}$) | 中性粒细胞比率 (%) | 降钙素原 (ng/mL) |
|------|---------|----|----------------------------|-------------------------|-----------------------------|----------------------------------|-------------|--------------|
| 1 | NA | 女 | 73 | II~III度,面积 85% | 36.8 | 43.5 | 94.6 | 4.67 |
| 2 | 70 | 女 | 43 | II~III度,面积 95% | 36.6 | 37.4 | 96.1 | 1.81 |
| 3 | 80 | 女 | 66 | III度,面积 95% | 34.6 | 45.8 | 90.9 | 27.71 |
| 4 | NA | 男 | 72 | III度 89%,IV度 10%,面积 99% | 36.6 | 38.1 | 92.3 | 5.06 |
| 5 | NA | 男 | 58 | II~III度,面积 95% | 36.6 | 57.6 | 92.1 | 15.24 |
| 6 | 68 | 男 | 50 | II~III度,面积 80% | 36.6 | 33.9 | 90.5 | 1.31 |
| 7 | NA | 男 | 72 | III度 89%,IV度 10%,面积 99% | 36.6 | 17.6 | 88.6 | 11.25 |
| 8 | NA | 男 | 107 | II~III度,面积 99% | Δ | 20.2 | 92.1 | 23.27 |
| 9 | 80 | 男 | 73 | II~III度,面积 85% | 36.6 | 26.3 | 90.2 | 2.60 |
| 10 | NA | 男 | 137 | III度,面积 95% | 36.5 | 50.8 | 92.4 | 6.18 |
| 11 | NA | 男 | 82 | II~III度,面积 95% | 36.1 | 38.0 | 92.6 | 11.89 |
| 12 | NA | 女 | 52 | II~III度,面积 95% | 36.5 | 51.5 | 92.0 | 1.98 |
| 13 | NA | 男 | 76 | II~III度,面积 90% | 36.0 | 27.2 | 91.2 | 2.03 |
| 14 | NA | 女 | 127 | II~III度,面积 99% | Δ | 47.1 | 91.3 | 6.36 |
| 15 | NA | 女 | NA | II~III度,面积 95% | Δ | 57.3 | 88.1 | 7.61 |

注:NA 表示数据缺失; Δ 表示体温无法测量。

2.2 万古霉素血药浓度监测结果 15 例患者万古霉素平均用药时间(11.07 ± 1.71)d,除 1 例患者于入院当天死亡外,其余 14 例患者共进行 29 次血药浓度监测,均达稳态谷浓度。稳态谷浓度 <10 、

$10 \sim 20$ 、 $>20 \mu\text{g/mL}$ 分别为 4、23、2 例次,其中 1 例患者第 10 次给药前监测结果为 $42.05 \mu\text{g/mL}$,且该患者出现了明显的肝肾功能异常,在万古霉素停药后恢复正常。见表 2。

表 2 14 例特重度烧伤患者万古霉素血浓度监测采集时间及检测结果

Table 2 Collection time and monitored results of vancomycin blood concentration in 14 patients with extremely severe burn

| 病例编号 | 采集时间 | 万古霉素血药浓度($\mu\text{g/mL}$) | 病例编号 | 采集时间 | 万古霉素血药浓度($\mu\text{g/mL}$) |
|------|-----------|------------------------------|------|-----------|------------------------------|
| 1 | 第 3 次给药前 | 12.08 | 8 | 第 3 次给药前 | 22.93 |
| 2 | 第 3 次给药前 | 13.97 | 9 | 第 3 次给药前 | 6.50 |
| 3 | 第 3 次给药前 | 17.07 | 10 | 第 3 次给药前 | 16.78 |
| | 第 6 次给药前 | 16.51 | | 第 6 次给药前 | 14.67 |
| 4 | 第 3 次给药前 | 16.80 | | 第 10 次给药前 | 8.63 |
| | 第 6 次给药前 | 15.71 | 11 | 第 3 次给药前 | 15.93 |
| | 第 10 次给药前 | 13.92 | | 第 6 次给药前 | 13.42 |
| | 第 20 次给药前 | 15.52 | | 第 10 次给药前 | 7.24 |
| 5 | 第 3 次给药前 | 14.68 | 12 | 第 3 次给药前 | 16.20 |
| 6 | 第 3 次给药前 | 13.50 | | 第 6 次给药前 | 10.65 |
| | 第 6 次给药前 | 13.59 | | 第 10 次给药前 | 4.25 |
| 7 | 第 3 次给药前 | 18.88 | 13 | 第 3 次给药前 | 13.61 |
| | 第 6 次给药前 | 17.62 | | 第 6 次给药前 | 19.03 |
| | 第 10 次给药前 | 42.05 | | 第 10 次给药前 | 14.58 |
| | | | 14 | 第 3 次给药前 | 12.65 |

2.3 万古霉素群体药动力学模型的选择与验证 对文献公开发表的 30 个万古霉素群体药动力学模型进行筛选,最后选取 4 个具有代表性的重症患者模型,

对特重度烧伤患者万古霉素治疗后的谷浓度进行预测和贝叶斯反馈验证。4 个模型的具体参数见表 3,其中模型 1~3 为一房室模型,模型 4 为二房室模型。

表 3 4 个具代表性的万古霉素治疗重症患者群体药动力学模型的药动力学参数

Table 3 Pharmacokinetic parameters of four representative vancomycin population pharmacokinetic models in severe patients

| 参数 | 模型 1 ^[8] | 模型 2 ^[9] | 模型 3 ^[10] | 模型 4 ^[11] |
|-----|---|--|---------------------------------|---------------------------|
| 房室数 | 1 | 1 | 1 | 2 |
| CL | $7.56 \times (\text{CrCl}/104.7)^{0.886}$ | $2.86 \times (\text{CrCl}/100)^{0.75}$ | $4.58 \times (\text{CrCl}/100)$ | $0.49 \times \text{CrCl}$ |
| V | 101 | $1.03 \times \text{WT}$ | $1.53 \times \text{WT}$ | - |
| V1 | - | - | - | $1.07 \times \text{WT}$ |
| V2 | - | - | - | $5.9 \times \text{WT}$ |
| Q | - | - | - | 0.81 |

注:CL 表示清除率;V 表示一房室模型表观分布容积;V1 表示二房室模型中央室分布容积;V2 表示二房室模型外周室分布容积;CrCl 表示肌酐清除率,模型 1~3 单位为 mL/min,模型 4 单位为 L/h;WT 表示体重;- 表示该模型无此参数。

特重度烧伤患者因长期卧床,体重信息缺失,使得部分患者原始病历资料记录不完整,因此无法用于模型预测。本研究选取 4 例病历记录完整、详尽的特重度烧伤患者,收集患者体重、给药及抽血时

间、肾功能指标等,代入上述 4 个模型进行谷浓度预测,以预测误差 < 30% 为标准进行判断。结果显示,与实测值相比,模型 3 和模型 4 更适合用于烧伤患者万古霉素稳态谷浓度的预测。见表 4。

表 4 4 个群体药动力学模型对特重度烧伤患者万古霉素稳态谷浓度的预测结果

Table 4 Prediction result of steady-state trough concentration of vancomycin in patients with extremely severe burn by four population pharmacokinetic models

| 病例编号 | 实测值 | 模型 1 | | 模型 2 | | 模型 3 | | 模型 4 | |
|------|-------|------|---------|-------|---------|-------|---------|-------|---------|
| | | 预测值 | 预测误差(%) | 预测值 | 预测误差(%) | 预测值 | 预测误差(%) | 预测值 | 预测误差(%) |
| 2 | 13.97 | 6.85 | -50.97 | 18.43 | 31.93 | 10.18 | -27.13 | 13.90 | -0.50 |
| 3 | 17.07 | 7.56 | -55.71 | 14.47 | -15.23 | 9.01 | -47.22 | 12.32 | -27.83 |
| 6 | 13.50 | 8.86 | -34.37 | 18.42 | 36.44 | 11.40 | -15.56 | 15.62 | 15.70 |
| 9 | 6.50 | 3.10 | -52.31 | 12.93 | 98.92 | 6.44 | -0.92 | 8.73 | 34.31 |

注:- 表示为负数。

为了进一步比较模型 3 和模型 4 的预测能力,本研究选取其中 2 例烧伤患者(住院期间进行了 2 次万古霉素血药浓度监测),运用 NONMEM 软件将首次谷浓度监测数据代入,应用贝叶斯反馈调整个体参数和计算残差,并进行后续谷浓度监测点的预测,见表 5。与第 2 次实测值相比,模型 4 的预测误差更小,更适用于重度烧伤患者万古霉素血药浓度的评估。

表 5 2 个模型贝叶斯反馈验证结果

Table 5 Bayesian feedback verification results of two models

| 病例编号 | 实测值 | 模型 3 | | 模型 4 | |
|------|-------|-------|---------|-------|---------|
| | | 预测值 | 预测误差(%) | 预测值 | 预测误差(%) |
| 3 | 17.07 | | | | |
| 3 | 16.51 | 14.50 | -12.17 | 15.40 | -6.72 |
| 6 | 13.50 | | | | |
| 6 | 13.59 | 10.57 | -22.22 | 12.57 | -7.51 |

注:- 表示为负数。

2.4 蒙特卡洛模拟比较万古霉素不同给药方案
筛选获得最适模型后,本研究基于该群体药动学模型和参数对三种不同给药方案(0.5 g q6h, 静脉滴注; 1 g q12h, 静脉滴注; 2 g, 24 h 持续静脉滴注)进行蒙特卡洛模拟($n=1\ 000$)。结果显示,以 15~20 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 作为谷浓度的目标范围时,万古霉素 2 g, 24 h 持续静脉滴注的给药方案最优。见图 1。

此外,为了使重度烧伤患者体内万古霉素更快

地达到治疗浓度范围,本研究还进一步探究了不同负荷剂量(2、3、4 g)给药对重度烧伤患者万古霉素达稳态时间的影响。结果显示,万古霉素 2 g, 24 h 持续静脉滴注给药时,首剂给予 1.5 倍负荷剂量(3 g)可缩短重度烧伤患者万古霉素达稳态时间,同时保证万古霉素浓度在安全有效治疗浓度范围内。见图 2。

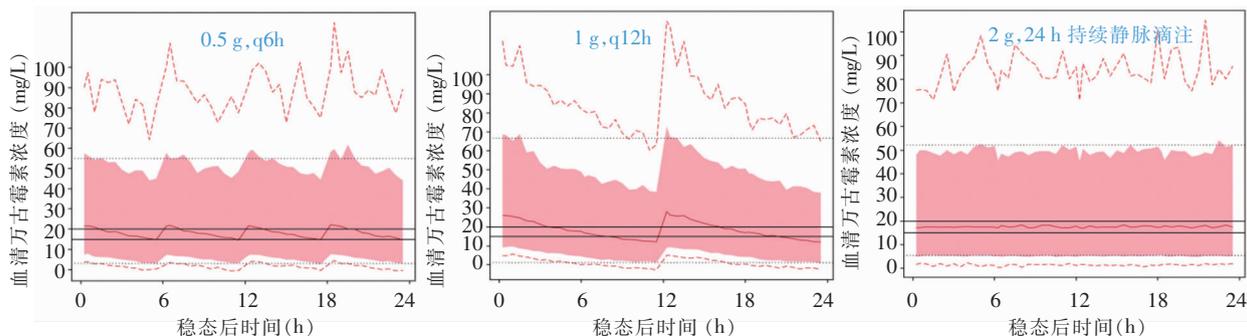


图 1 3种不同给药方案蒙特卡洛模拟结果

Figure 1 Monte Carlo simulation results of three different drug administration schemes

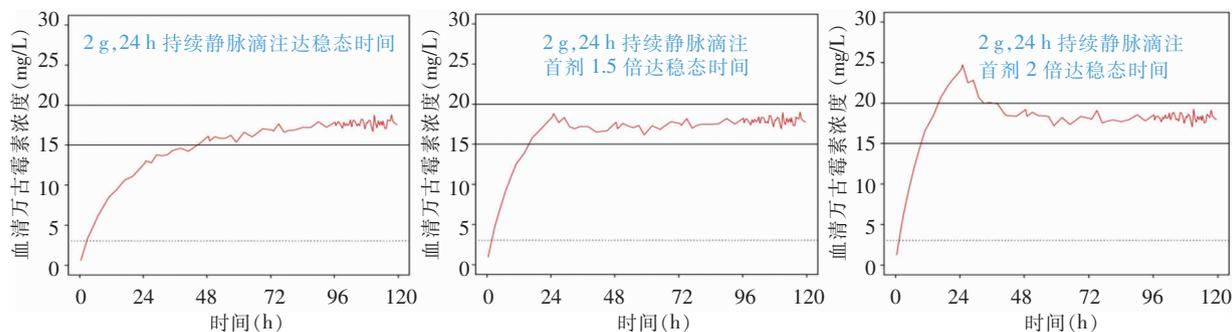


图 2 负荷剂量对万古霉素达稳态时间的影响

Figure 2 Effect of loading dose on steady-state time of vancomycin

3 讨论

烧伤创面感染并发脓毒症是特重度烧伤患者死亡的主要原因之一,且脓毒症一般发生在烧伤后 1~2 周的急性感染期,因此,准确了解此期感染菌群以及正确使用抗菌药物,对控制特重度烧伤患者的感染并降低其病死率尤为重要。在严重烧伤早期,细菌主要来自肠道和创面,致病菌以铜绿假单胞菌、肺炎克雷伯菌等革兰阴性菌,以及 MRSA 等革兰阳性菌为主,且革兰阴性菌的检出率高于革兰阳性菌及真菌。研究^[12]表明,革兰阳性菌除了金黄色

葡萄球菌外,还包括溶血葡萄球菌、表皮葡萄球菌、屎肠球菌以及粪肠球菌。本研究 15 例患者共分离 79 株革兰阳性菌,其中烧伤 14 d 内分离 2 株,烧伤 14 d 后分离 77 株;金黄色葡萄球菌 49 株,其中 MRSA 占 93.88%。15 例患者在使用万古霉素联合亚胺培南/西司他丁治疗前后均进行了相关炎性指标水平检测,治疗后,血清降钙素原、白细胞计数和中性粒细胞比率均明显下降,差异有统计学意义(均 $P < 0.05$)^[13],提示抗感染治疗方案有效。

重度烧伤患者的机体生理病理改变主要分两个阶段:第一阶段为烧伤性休克及低灌注阶段,往往发生于烧伤后 48 h 内。此阶段,烧伤引起的毛细血管

通透性增加,使得血管内液体大量外渗至组织间隙,导致血容量、心输出量及肾小球滤过量降低,万古霉素分布速度减慢,同时肾清除率降低;此外,烧伤后血浆蛋白水平迅速下降,使得万古霉素游离药物浓度增加,药物随液体大量分布于第三间隙,最终使靶部位药物浓度降低。第二阶段为高代谢阶段,表现为血容量和心输出量增加,并伴随肾灌注量增加,进而使万古霉素清除率增加^[13]。《中国万古霉素治疗药物监测指南(2020 版)》^[14]推荐万古霉素的谷浓度范围维持在 10~20 $\mu\text{g}/\text{mL}$,而对于严重 MRSA 感染患者而言,建议将谷浓度范围提升至 15~20 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 。本研究中 14 例进行万古霉素监测的重度烧伤患者均为无基础疾病的青中年人群,首次监测结果(第 3 次给药前)显示仅 1 例未达标,然而在未改变万古霉素给药方案的情况下,6 例患者第 10 次给药前监测结果显示仅 2 例达标,其余 4 例患者中,除 1 例因肾功能严重受损导致万古霉素浓度显著增加外,另外 3 例均未达到有效治疗浓度。因此,对于重度烧伤的患者,烧伤后期在考虑患者肾功能等参数的情况下,需对万古霉素用药剂量进行必要调整,制定基于群体药动学模型的精准给药方案尤为重要。

目前国内文献尚无重度烧伤患者万古霉素群体药动学模型报道,因此对于此类患者万古霉素的给药缺少相关预测参数。本研究由于病例少,且一些患者体重等参数记录缺失,因此未进行群体药动学模型的拟合,改为使用文献中公开报道的重症患者群体药动学模型进行模拟后用本研究中重度烧伤患者预测值验证的方法,筛选重度烧伤患者万古霉素治疗最适模型。查阅文献,搜索到目前报道的万古霉素群体药动学模型 30 个^[15],其中重症患者模型 13 个,去除手术重症、血滤重症及体外膜肺氧合重症模型,本研究最终选取分别针对中国人群(模型 1)及高加索人群(模型 2~4)的 4 个重症患者万古霉素群体药动学模型^[8-11]进行特重度烧伤患者万古霉素给药后稳态谷浓度的预测和验证,其中模型 1~3 为一级消除的一房室静脉给药模型,而模型 4 为一级消除的二房室静脉给药模型。验证结果显示,Medellin-Garibay 等^[11]建立的创伤患者的二房室静脉给药模型对重度烧伤患者万古霉素静脉给药稳态谷浓度预测能力最佳。

万古霉素属于时间依赖性抗生素,相比于间歇静脉滴注,持续静脉滴注能够在相同剂量的情况下达到更稳定的血药浓度,进而避免浓度过大引起不良反应^[16]。此外,相比于间歇静脉滴注,持续静

脉滴注时能降低万古霉素中介金黄色葡萄球菌检出率^[17],Elligsen 等^[7]推荐,万古霉素 3.75 g/d 持续静脉滴注,能提高烧伤患者 48 h~14 d 内万古霉素的达标率。本研究中,15 例患者均采用万古霉素 2 g/d 持续静脉滴注的给药方案,使用前期万古霉素血药浓度达标率高,而使用后期达标率明显下降,此时应通过调整万古霉素给药剂量达到目标治疗浓度。本研究结果还表明,万古霉素 2 g,24 h 静脉滴注持续给药时,给予首剂 1.5 倍负荷剂量可减少重度烧伤患者万古霉素达稳态时间,并能保证万古霉素浓度在治疗浓度范围内,此对该类患者万古霉素初始给药方案的制定具有一定的参考意义。

本研究存在一定的局限性,首先由于本研究纳入的患者例数较少,且所有患者均是未合并基础疾病的青中年人群,因此人群代表性不足,对于合并基础疾病人群或老年烧伤患者,还需根据患者个体状况对初始给药方案进行调整;此外,由于患者体重信息的缺失,本文用于模型验证的病例数较少,研究结果可能存在一定的偏倚,后续还需收集更多的样本进行评估。尽管本研究存在诸多局限性,但由于目前国内还没有研究结合群体药动学模型对中国特重度烧伤患者万古霉素初始给药方案及后续给药调整方案进行探究,因此本研究具有一定的新颖性及临床参考价值。

利益冲突:所有作者均声明不存在利益冲突。

[参 考 文 献]

- [1] Gajbhiye AS, Meshram MM, Gajjarwar RS, et al. The management of electrical burn[J]. Indian J Surg, 2013, 75(4): 278 - 283.
- [2] 郑峰, 王大明, 刘宁, 等. 特重度烧伤脓毒症患者预后评价指标的分析[J]. 中华危重病急救医学, 2017, 29(4): 327 - 331.
Zheng F, Wang DM, Liu N, et al. Analysis of evaluation indexes for prognosis of severe burn patients with sepsis[J]. Chinese Critical Care Medicine, 2017, 29(4): 327 - 331.
- [3] 王毅, 郑德义, 程代微, 等. 烧伤创面感染的病原菌分布与耐药性分析[J]. 中华医院感染学杂志, 2015, 25(24): 5663 - 5665.
Wang Y, Zheng DY, Cheng DW, et al. Distribution and drug resistance of pathogens causing burn wound infections[J]. Chinese Journal of Nosocomiology, 2015, 25(24): 5663 - 5665.
- [4] Hu YM, Li DY, Xu LC, et al. Epidemiology and outcomes of bloodstream infections in severe burn patients: a six-year retro-

- spective study[J]. Antimicrob Resist Infect Control, 2021, 10(1): 98.
- [5] Dolton M, Xu HM, Cheong E, et al. Vancomycin pharmacokinetics in patients with severe burn injuries[J]. Burns, 2010, 36(4): 469-476.
- [6] Carter BL, Damer KM, Walroth TA, et al. A systematic review of vancomycin dosing and monitoring in burn patients[J]. J Burn Care Res, 2015, 36(6): 641-650.
- [7] Elligsen M, Walker SAN, Walker SE, et al. Optimizing initial vancomycin dosing in burn patients[J]. Burns, 2011, 37(3): 406-414.
- [8] Lin WW, Wu W, Jiao Z, et al. Population pharmacokinetics of vancomycin in adult Chinese patients with post-craniotomy meningitis and its application in individualised dosage regimens [J]. Eur J Clin Pharmacol, 2016, 72(1): 29-37.
- [9] Medellín-Garibay SE, Romano-Moreno S, Tejedor-Prado P, et al. Influence of mechanical ventilation on the pharmacokinetics of vancomycin administered by continuous infusion in critically ill patients [J]. Antimicrob Agents Chemother, 2017, 61(12): e01249-17.
- [10] Roberts JA, Taccone FS, Udy AA, et al. Vancomycin dosing in critically ill patients: robust methods for improved continuous-infusion regimens [J]. Antimicrob Agents Chemother, 2011, 55(6): 2704-2709.
- [11] Medellín-Garibay SE, Ortiz-Martín B, Rueda-Naharro A, et al. Pharmacokinetics of vancomycin and dosing recommendations for trauma patients[J]. J Antimicrob Chemother, 2016, 71(2): 471-479.
- [12] Blanchet B, Jullien V, Vinsonneau C, et al. Influence of burns on pharmacokinetics and pharmacodynamics of drugs used in the care of burn patients[J]. Clin Pharmacokinet, 2008, 47(10): 635-654.
- [13] 朱珠, 曹国文, 鲍君杰, 等. 特重度烧伤患者早期应用万古霉素的疗效[J]. 中华烧伤杂志, 2017, 33(4): 206-210.
- Zhu Z, Cao GW, Bao JJ, et al. Effects of application of vancomycin in the early stage of patients with extremely severe burn [J]. Chinese Journal of Burns, 2017, 33(4): 206-210.
- [14] He N, Su S, Ye ZK, et al. Evidence-based guideline for therapeutic drug monitoring of vancomycin: 2020 update by the Division of Therapeutic Drug Monitoring, Chinese Pharmacological Society[J]. Clin Infect Dis, 2020, 71(Suppl 4): S363-S371.
- [15] Aljutayli A, Marsot A, Nekka F. An update on population pharmacokinetic analyses of vancomycin, part I: in adults[J]. Clin Pharmacokinet, 2020, 59(6): 671-698.
- [16] Roberts JA, Lipman J, Blot S, et al. Better outcomes through continuous infusion of time-dependent antibiotics to critically ill patients? [J]. Curr Opin Crit Care, 2008, 14(4): 390-396.
- [17] Kitzis MD, Goldstein FW. Monitoring of vancomycin serum levels for the treatment of staphylococcal infections[J]. Clin Microbiol Infect, 2006, 12(1): 92-95.

(本文编辑:文细毛)

本文引用格式: 屈昱晨, 朱珠, 韩俊萍, 等. 万古霉素群体药动学模型在特重度烧伤患者中的临床验证[J]. 中国感染控制杂志, 2022, 21(7): 697-703. DOI: 10.12138/j.issn.1671-9638.20222608.

Cite this article as: QU Yu-chen, ZHU Zhu, HAN Jun-ping, et al. Clinical verification of vancomycin population pharmacokinetics in patients with extremely severe burn[J]. Chin J Infect Control, 2022, 21(7): 697-703. DOI: 10.12138/j.issn.1671-9638.20222608.