

· 药物与临床 ·

肾功能亢进患者应用万古霉素致急性肾损伤的用药监护

陆灏迪¹, 唐 莲¹, 方 洁², 薛盛敏¹, 尚尔宁¹, 薛苏冬¹ (1. 南京医科大学附属苏州医院药学部, 江苏 苏州 215002; 2. 上海交通大学医学院附属瑞金医院药学部, 上海 200025)

[摘要] 目的 探讨肾功能亢进患者万古霉素个体化用药中出现急性肾损伤的原因。方法 对南京医科大学附属苏州医院使用万古霉素且发生急性肾损伤的3个病例进行药学监护, 分析使用群体药动学软件预测万古霉素谷浓度准确性差的原因, 寻找发生万古霉素急性肾损伤的原因。**结果** 在查明患者发生不良反应的原因后, 对其进行针对性治疗, 均获得较好的控制与转归。**结论** 肾功能亢进患者出现万古霉素相关性肾损害主要为联用肾毒性药物、肾脏灌注不足, 临床用药中需加强用药监护, 提高万古霉素用药安全性。

[关键词] 肾功能亢进; 万古霉素; 急性肾损伤; 不良反应

[中图分类号] R969 **[文献标志码]** A **[文章编号]** 1006-0111(2019)03-0274-05

[DOI] 10.3969/j.issn.1006-0111.2019.03.017

Drug monitoring of acute kidney injury induced by vancomycin in patients with augmented renal clearance

LU Haodi¹, TANG Lian¹, FANG Jie², XUE Shengmin¹, SHANG Erning¹, XUE Sudong¹ (1. Department of Pharmacy, Suzhou Hospital Affiliated to Nanjing Medical University, Suzhou 215002, China; 2. Department of Pharmacy, Ruijin Hospital Affiliated to School of Medicine, Shanghai Jiaotong University, Shanghai 200025, China)

[Abstract] **Objective** To investigate the causes of acute kidney injury in patients with augmented renal clearance during individualized application of vancomycin. **Methods** Three cases of acute kidney injury caused by vancomycin in our hospital were taken pharmaceutical care. The reasons for the inaccuracy of using population pharmacokinetic software to predict the trough concentration of vancomycin were analyzed, and the causes of acute kidney injury caused by vancomycin were found. **Results** After ascertaining the causes of the adverse reactions of the patients, targeted treatment was carried out, and all of them were well controlled and turned over. **Conclusion** The main causes of vancomycin-associated renal damage in patients with augmented renal clearance were combined the use of nephrotoxic drugs and renal perfusion insufficiency. It is necessary to strengthen drug monitoring in clinical medication to improve the safety of vancomycin.

[Key words] augmented renal clearance; vancomycin; acute kidney injury; adverse reaction

肾功能亢进(augmented renal clearance, ARC)是危重患者肾功能增强的一种表现。ARC目前定义为肌酐清除率(CL_{Cr})增加超过 $130 \text{ ml}/(\text{min} \cdot 1.73 \text{ m}^2)$ 。ARC增加了肾脏对药物的消除, 并对抗菌药物的血药浓度有明确的影响, 因此需要在ARC患者中使用更高剂量的药物^[1-2]。万古霉素85%以原型经肾脏排泄, ARC会引起万古霉素的清除增加, 使其血药浓度下降, 临床应用中需要增加给药剂量, 但是万古霉素大剂量应用也会导致急

性肾损伤(acute kidney injury, AKI)的风险增加。近年来的研究显示, AKI与万古霉素较大剂量、较长时间的使用和血药浓度偏高密切相关。同时使用肾毒性药物的患者和肾脏灌注不良的重症患者均可能会发生AKI^[3]。临床药师通过群体药动学软件预测万古霉素的血药浓度, 分析ARC患者发生AKI的案例, 以为临床提供药学监护, 为抗感染的安全用药提供参考。

1 心脏术后患者的病例分析

1.1 病例简介

例1患者, 女, 60岁, 体重85 kg, 身高155 cm, 既往因“偏执型精神分裂症”长期住院, 3 d前发热, 体温最高至38.6℃, 诊断肺部感染给予阿奇霉素、

[基金项目] 江苏省苏州市科技发展计划项目(SYSD2016152); 江苏省药学会医院药学基金项目(A201613)

[作者简介] 陆灏迪, 硕士研究生, Email: luhaodi@qq.com

[通讯作者] 唐 莲, 硕士, 主管药师, 研究方向: 临床药学, Email: tanglian716@aliyun.com

头孢类抗感染治疗3 d后,2018年10月8日夜患者突发胸闷气急,意识模糊,动脉氧分压(PO_2)最低至75%,由急救120转至南京医科大学附属苏州医院急诊。查血常规:白细胞(WBC) $20.6 \times 10^9/L$,中性粒细胞百分比(N)0.882,C-反应蛋白(CRP) $> 170 \text{ mg/L}$;N端前脑钠肽前体(NT-proBNP) 1340 pg/ml ;血气分析:酸碱度(pH)7.19,动脉二氧化碳分压(PCO_2) 79 mmHg , PO_2 129 mmHg ,碱剩余(BE) 1.1 mmol/L ;电解质:钠 131.4 mmol/L ,钙 2.06 mmol/L 。胸部CT见两肺斑片状渗出影、片状模糊影,提示两肺炎症,两侧胸腔积液。入院诊断:重症肺炎、2型呼吸衰竭、肺性脑病、胸腔积液、左房黏液瘤、贫血、低钠血症、低钙血症、高血压病、2型糖尿病、偏执型精神分裂症。

1.2 治疗经过

入院后给予气管插管机械通气,比阿培南 0.3 g , $q8 \text{ h}$ 加强抗感染,适当补液,维持内环境稳态。第3天(10月11日)查急诊血常规:WBC $9.84 \times 10^9/L$,N 0.678,高敏C-反应蛋白(hCRP) 157 mg/L ;降钙素原(PCT) 0.22 ng/ml ;急诊肾功能:尿素(BUN) 2.36 mmol/L ,肌酐(Cr) $41 \text{ }\mu\text{mol/L}$,第5天血培养提示表皮葡萄球菌生长,对万古霉素敏感,加用万古霉素 1 g , $q12 \text{ h}$ 针对性抗感染。第7天(10月15日)给药前30 min 抽血测万古霉素谷浓度 $16.19 \text{ }\mu\text{g/ml}$,Cr $88 \text{ }\mu\text{mol/L}$ 。第8天在全麻下行左房黏液瘤摘除术,术中使用羟乙基淀粉 500 ml 静滴,术后改用亚胺培南西司他丁 1 g , $q8 \text{ h}$ 联合万古霉素 1 g , $q12 \text{ h}$ 加强抗感染治疗。术后第2天(10月18日)入量 2550 ml ,尿量 1830 ml ,急诊血常规:WBC $16.86 \times 10^9/L$,N 0.809,hCRP 150 mg/L ;急诊肾功能:BUN 10.17 mmol/L ,Cr $105.0 \text{ }\mu\text{mol/L}$,患者近期入量 $2550 \sim 2963 \text{ ml}$,尿量 $1830 \sim 2300 \text{ ml}$,尿量偏少,BUN、Cr 较前升高,考虑患者肾功能损伤,复查血培养阴性,予停用万古霉素,行CRRT治疗。第12天(10月20日)拔除气管插管,痰培养提示嗜麦芽窄食单胞菌阳性,对头孢哌酮舒巴坦敏感,更换抗生素为头孢哌酮舒巴坦 3 g , $q8 \text{ h}$ 针对性抗感染。第18天(10月26日)复查急诊血常规:WBC $14.26 \times 10^9/L$,N 0.770,hCRP 18 mg/L ;肾功能:BUN 11.17 mmol/L ,Cr $79.9 \text{ }\mu\text{mol/L}$,患者感染指标明显下降,肾功能较前好转,病情平稳,家属强烈要求转出ICU。普通病房继续抗感染、补液、利尿治疗2周后,患者康复出院。

1.3 药学监护

1.3.1 万古霉素药动学分析

临床药师收集该患者的基本信息,使用在线药

动学软件 Vancomycin Calculator(<http://clinical.com/vancomycin/>)得到推荐的给药方案为 1.5 g 静滴 1.5 h , $q8 \text{ h}$,预测的谷浓度为 $17.4 \text{ }\mu\text{g/ml}$ 。患者实际给药方案为 1 g 静滴 $q12 \text{ h}$,使用JPKD药动学软件(Java PK for Desktop v3.1)中的贝叶斯法模块换算后,得到实际给药方案的预测谷浓度为 $4.99 \text{ }\mu\text{g/ml}$ 。第7天(10月15日)患者实测万古霉素谷浓度为 $16.19 \text{ }\mu\text{g/ml}$ 。预测浓度与实测浓度相差较大,计算权重偏差(WRES)的绝对值为 69.18% [WRES值=(预测浓度-实测浓度)/实测浓度 $\times 100\%$],清除率(CL)为 6.9 L/h ,表观分布容积(Vd)为 49.1 L ^[4]。考虑到患者住院期间发生AKI,肾功能指标处于动态变化之中,影响了万古霉素的血药浓度。若将输入软件的给药前Cr值 $41 \text{ }\mu\text{mol/L}$ 更改为测定谷浓度当天的Cr值 $88 \text{ }\mu\text{mol/L}$,重新计算给药方案,则得到推荐的给药方案为 1.0 g 静滴 1 h , $q12 \text{ h}$,预测谷浓度为 $16.3 \text{ }\mu\text{g/ml}$,再次计算WRES值为 2.2% ,与预测结果一致性较好。分析该病例万古霉素群体药动学预测谷浓度不准确的原因主要为:患者万古霉素用药时Cr与测定血药浓度时的Cr前后变化较大。

1.3.2 急性肾损伤原因分析

计算患者入院时矫正肌酐清除率(矫正 CL_{Cr})为 $193.4 \text{ ml}/(\text{min} \cdot 1.73\text{m}^2)$,属于ARC状态。第3天(10月11日)加用万古霉素 1 g , $q12 \text{ h}$ 针对性抗感染。第7天(10月15日)给药前30 min 抽血测万古霉素谷浓度 $16.19 \text{ }\mu\text{g/ml}$,术后第2天(10月18日)BUN、Cr 较前升高,予停用万古霉素。分析该病例出现AKI的原因,主要考虑两点:①据文献报道,心脏术后易发生AKI,发病率为 $5\% \sim 45\%$,尤其是年龄 ≥ 60 岁的患者更常见^[5]。围术期发生AKI的主要机制是由肾脏灌注不足所引起的缺血性损伤。本例患者历经的术中麻醉、体外循环、血管活性药物使用后产生的血压波动,都会对肾血流量产生影响,从而引起AKI^[6]。②该患者术中使用了血浆代用品羟乙基淀粉。有资料显示,高龄患者使用羟乙基淀粉会对肾功能产生损伤,可能是由于其分子量较大且通过肾脏排泄,易沉积在近端小管,引起上皮细胞坏死^[5]。

2 烧伤患者的病例分析

2.1 病例简介

例2患者,女,42岁,体重 65 kg ,身高 160 cm 。因“爆炸后被火烧伤六小时余”于2017年8月2日急诊入院抢救。患者全身体表及呼吸道受到严重烧

伤,急送至当地医院就诊,经及时气管切开并深静脉置管补液、简单包扎等积极抢救后,转送至本院急诊,并立即收住ICU抢救治疗。入院后查血常规:WBC $35.56 \times 10^9/L$,N 0.90,hCRP $>160 \text{ mg/L}$;急诊生化:总胆红素(TBIL) $21.10 \mu\text{mol/L}$,白蛋白(ALB) 21.4 g/L ,谷草转氨酶(AST) 53 U/L ,谷丙转氨酶(ALT) 124 U/L ,BUN 4.61 mmol/L ,Cr $62.0 \mu\text{mol/L}$ 。入院诊断:全身火焰烧伤(总面积80%,Ⅲ度55%),吸入性呼吸道损伤,烧伤性休克,多脏器功能障碍综合征。

2.2 治疗经过

入院后立即给予充分液体复苏抗休克,保证组织器官灌注,减轻多脏器衰竭;清创、创面敞开减压、保温;保持呼吸道通畅,维持呼吸功能;哌拉西林他唑巴坦 4.5 g ,q8h 抗感染治疗、补充白蛋白、保肝及预防应激性溃疡出血,维持水电酸碱平衡等。第4天(8月5日)患者急诊生化:ALT 56 U/L ,Cr $64.8 \mu\text{mol/L}$,行切痂削痂清创术+异种皮肤覆盖术,术后反复发热,体温最高 $39.2 \text{ }^\circ\text{C}$ 。第10天(8月11日)头胸腹CT示脑水肿、肺水肿、肺不张。予以甘露醇 150 ml ,q8h 静脉滴注以减轻脑水肿、肺水肿,查急诊血常规:WBC $29.31 \times 10^9/L$,N 0.90,hCRP 82 mg/L ,血象进行性升高;查急诊生化:ALB 32.9 g/L ,BUN 11.67 mmol/L ,Cr $40.5 \mu\text{mol/L}$;血培养结果:右侧导管血示金黄色葡萄球菌(MR-SA)生长,将抗菌方案调整为万古霉素 1 g ,q12h,继续联合哌拉西林他唑巴坦 4.5 g ,q8h 抗感染治疗。第14天(8月15日)查万古霉素谷浓度 $1.68 \mu\text{g/ml}$,请临床药师会诊,经万古霉素药动学软件计算,建议万古霉素加量至 1.5 g ,静滴 q12h。第15天(8月16日)复查万古霉素谷浓度 $4.14 \mu\text{g/ml}$;急诊生化:ALB 23.7 g/L ,BUN 11.14 mmol/L ,Cr $38.0 \mu\text{mol/L}$ 。患者全身组织水肿明显,加强补充白蛋白,予甘露醇加量至 250 ml ,q8h 加强颅内脱水利尿。第17天(8月18日)查急诊肾功能:BUN 18.33 mmol/L ,Cr $157.5 \mu\text{mol/L}$,4 h 后复查急诊肾功能:BUN 17.99 mmol/L ,Cr $176.9 \mu\text{mol/L}$,肾功能不全呈进展趋势,近2 d 患者入量 $1\ 500 \sim 2\ 500 \text{ ml}$,尿量 $3\ 000 \sim 5\ 000 \text{ ml}$,予停用万古霉素、加强液体平衡管理、维持水电酸碱平衡,保证足够血容量。第21天(8月22日)查急诊肾功能:BUN 15.12 mmol/L ,Cr $87.2 \mu\text{mol/L}$,肾功能较前明显改善。

2.3 药学监护

2.3.1 万古霉素药动学分析

临床药师应用 Vancomycin Calculator 和 JPKD

药动学软件预测万古霉素第14天(8月15日)加量至 1.5 g 、静滴 q12h 后的谷浓度为 $9.23 \mu\text{g/ml}$ 。第15天实测万古霉素谷浓度 $4.14 \mu\text{g/ml}$,经药动学软件计算 CL 为 7.2 L/h ,Vd 为 69.7 L ,WRES 值为 122.95% 。分析预测准确性差的原因可能为:①实测血药浓度偏低,一方面是由于患者白蛋白水平偏低,体液向组织间隙和第三间隙扩散,药物的 Vd 增加,进一步降低血清中的万古霉素浓度^[7];另一方面由于患者因烧伤入院,计算患者万古霉素用药时矫正 CL_{Cr} $147.4 \text{ ml}/(\text{min} \cdot 1.73\text{m}^2)$,属于 ARC 状态,万古霉素的清除速度较快,导致血清中的浓度偏低^[8];②患者万古霉素加量第2剂后即测定谷浓度,复查万古霉素谷浓度时距离调整给药剂量的时间过短,血药浓度未达稳态也是谷浓度偏低的一个原因^[9]。

2.3.2 急性肾损伤原因分析

本例患者入院第10天(8月11日)开始使用万古霉素 1 g ,q12h,期间万古霉素加量至 1.5 g ,q12h,予甘露醇较大剂量脱水利尿降颅压,第17天(8月18日)出现尿素、肌酐上升,肾功能不全呈进展趋势。分析该患者出现 AKI 的原因主要为:①联合使用了其他具有肾毒性的药物甘露醇,万古霉素加量之后,甘露醇也加量使用,从而导致 AKI 的风险增加^[10];②患者甘露醇加量后脱水量远大于入量,故患者肌酐水平升高可能与脱水后血容量显著减少、血浓度增加有关;③有相关文献报道 AKI 是严重烧伤患者常见的并发症,约 1/4 的严重烧伤患者发生 AKI,其病死率中位数为 34.9% ^[11],因此考虑 AKI 为烧伤所致的并发症。

3 车祸伤患者的病例分析

3.1 病例简介

例3患者,男,47岁,体重 65 kg ,身高 167 cm 。因“车祸致右髌部疼痛、活动受限2小时”于2017年10月28日入院,查体:神志清,痛苦貌,桶状胸,呼气急,双肺散在湿啰音及哮鸣音。骨盆无压痛,挤压分离征阴性。右腹股沟中点处压痛,右髌部肿胀,大粗隆处压痛明显,右下肢缩短约 2 cm ,外旋约 90° 。辅助检查:X线示右股骨粗隆间骨折。既往有支气管哮喘及支气管扩张病史多年,有多次反复入院治疗史。入院诊断:右股骨粗隆间骨折,支气管哮喘,支气管扩张合并肺部感染。

3.2 治疗经过

入院后予患肢丁字鞋固定、止痛等对症治疗。第2天(10月29日)患者哮喘发作,查血常规:WBC

18.56×10⁹/L, N 0.86; 肾功能: BUN 6.09 mmol/L, Cr 45.8 μmol/L, 予胸部平扫示: 两肺多发支气管扩张伴感染, 右侧为著, 两侧胸腔积液, 左侧叶间积液, 右肺下叶支气管不均匀狭窄。请呼吸科会诊后予比阿培南 0.3 g, q8h、甲泼尼龙琥珀酸钠 40 mg, q8h 治疗。患者右股骨粗隆间骨折有手术适应证, 但患者肺功能不佳, 不适宜麻醉, 决定予以保守治疗。第 8 天(11 月 5 日)查急诊血常规: WBC 20.66×10⁹/L, hCRP 85 mg/L, 血象及炎症指标较高, 加用依替米星 300 mg, qd 控制感染。第 12 天(11 月 9 日)仍有咳嗽、咳痰, 病情较前好转不明显, 考虑感染控制不佳, 查血常规: WBC 22.86×10⁹/L, hCRP 97 mg/L, 未查生化指标。停用比阿培南, 改用万古霉素 1 g, q12h 治疗。5 d 后查万古霉素给药前 30 min 谷浓度 47.28 μg/ml; 肾功能: BUN 8.60 mmol/L, Cr 285.3 μmol/L, 请临床药师会诊, 建议停用万古霉素, 复测谷浓度降至 10 μg/ml 后, 改用利奈唑胺抗感染治疗。保守治疗近一个月后, 患者哮喘控制, 无明显咳嗽咳痰, 复查肾功能: BUN 6.73 mmol/L, Cr 115.6 μmol/L, 肾功能改善, 床旁 X 线示: 右股骨粗隆间骨折对位对线可, 骨折线模糊, 予以出院。

3.3 药学监护

3.3.1 万古霉素药动学分析

患者入院后 Cr 45.8 μmol/L, 临床药师用 Vancomycin Calculator 和 JPKD 药动学软件计算得出第 12 天(11 月 9 日)使用万古霉素 1 g, q12h 治疗后的预测谷浓度为 6.15 μg/ml, CL 为 7.2 L/h, Vd 为 69.5 L。第 17 天(11 月 14 日)查万古霉素谷浓度为 47.28 μg/ml, 经药动学软件计算 CL 为 1.6 L/h, Vd 为 64.8 L, WRES 值为 86.99%。分析预测准确性差的原因是患者用药前后的肌酐水平变化巨大。若将用药前的肌酐值 45.8 μmol/L 替换为测定万古霉素谷浓度当天的肌酐值 285.3 μmol/L, 再次计算预测谷浓度为 44.29 μg/ml, WRES 值为 6.32%, 预测效果更准确。造成血药浓度过高的原因是使用万古霉素 5 d 后肌酐显著升高, 此时的 CL 仅为 1.6 L/h, 与使用万古霉素前相比, CL 下降了 5.6 L/h, 肾功能明显恶化。

3.3.2 急性肾损伤原因分析

计算患者矫正 CL_{Cr} 162 ml/(min·1.73m²), 第 12 天(11 月 9 日)改用万古霉素 1 g, q12h 治疗时, 还联合应用了依替米星 300 mg, qd。5 d 后查万古霉素谷浓度 47.28 μg/ml, BUN 8.60 mmol/L, Cr 285.3 μmol/L。患者出现 AKI 主要是因为同时应

用了肾毒性药物依替米星, 加重了肾脏负担, 增加肾损害的发生率^[12]。美国传染病学会在其耐甲氧西林金黄色葡萄球菌感染的指南中明确提出, 万古霉素的谷浓度过高(30~65 μg/ml)是导致肾毒性的高危因素, 合并使用氨基糖苷类抗生素会使肾毒性的发生率大幅增加^[13]。因此, 为防止肾毒性的发生, 应注意避免与万古霉素同时使用氨基糖苷类药物。

4 小结

本文报道的 3 例患者在使用万古霉素治疗前均为 ARC 状态, 而在使用万古霉素治疗后可出现 AKI, 因此考虑与万古霉素的应用有关。ARC 在 ICU 病房中的发生率很高, 据报道, 从 16%~100% 不等^[14]。ARC 与系统性炎症反应综合征(SIRS)的发展是密切相关的, 而 SIRS 在危重患者中很常见, SIRS 释放的炎症介质可显著增加心输出量, 减小血管阻力, 从而增加肾血流量。ARC 患者若使用常规剂量的抗生素, 会使得其血药浓度偏低, 导致治疗失败^[15]。近年来国内外的研究表明, ARC 患者的 Vd 与 CL 较肾功能正常患者高, 使得药物的组织分布更多, 通过肾脏排泄的更多^[16-17]。3 例患者分别为术后、烧伤、车祸伤患者, 与文献报道的 ARC 多见于年轻的术后、创伤、烧伤患者相一致^[18-20]。这提示我们在使用万古霉素时应注意: 即使是 ARC 患者也会出现 AKI。分析这 3 例患者出现 AKI 的原因后可知, 在应用万古霉素时, 为提高万古霉素群体药动学方法的预测准确率, 需加强监护; 应尽量避免与具有肾毒性药物联合使用, 如造影剂、甘露醇、氨基糖苷类等。在万古霉素的用药期间, 应当重点监测患者的肌酐变化, 维持出入量平衡, 保证肾脏灌注, 补充白蛋白在正常水平, 避免 AKI 的发生。评估患者在临床用药中有出现肾损害的危险因素时, 临床药师应当及时提供个体化的用药指导, 建议医生谨慎使用万古霉素, 加强监测, 为临床用药保驾护航。

【参考文献】

- [1] MAHMOUD S H, SHEN C. Augmented renal clearance in critical illness: An important consideration in drug dosing[J]. *Pharmaceutics*, 2017, 9(3): E36.
- [2] BILBAO-MESEGUER I, RODRÍGUEZ-GASCÓN A, BAR-RASA H, et al. Augmented renal clearance in critically ill patients: a systematic review[J]. *Clin Pharmacokinet*, 2018, 57(9): 1107-1121.
- [3] BAMGBOLA O. Review of vancomycin-induced renal toxicity: an update[J]. *Ther Adv Endocrinol Metab*, 2016, 7(3):

- 136-147.
- [4] 何娟,杨婉花. 基于群体药动学的万古霉素个体化给药模式的建立和临床应用[J]. 中国临床药学杂志, 2015, 24(1): 27-31.
- [5] 汤月秋,杨立川. 心脏术后并发急性肾损伤的危险因素分析[J]. 实用医院临床杂志, 2018, 15(6): 68-71.
- [6] 钟少榕,滕杰. 心脏手术围术期血压管理与急性肾损伤[J]. 中华肾脏病杂志, 2018, 34(3): 232-235.
- [7] 中国医药教育协会感染疾病专业委员会. 抗菌药物药代动力学/药效学理论临床应用专家共识[J]. 中华结核和呼吸杂志, 2018, 41(6): 409-446.
- [8] EIDELSON A, MULDER B, KARCUKSKIE A, et al. 81augmented creatinine clearance in severely injured burn patients[J]. J Burn Care Res, 2018, 39(suppl_1): S45-S46.
- [9] 陆灏迪,唐莲,薛盛敏,等. 万古霉素群体药代动力学在肾功能亢进患者中的临床验证[J]. 中华危重病急救医学, 2018, 30(5): 444-448.
- [10] 万古霉素临床应用剂量专家组. 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.
- [11] BRUSSELAERS N, MONSTREY S, COLPAERT K, et al. Outcome of acute kidney injury in severe burns; a systematic review and meta-analysis[J]. Intensive Care Med, 2010, 36(6): 915-925.
- [12] HIDAYAT L K, HSU D I, QUIST R, et al. High-dose vancomycin therapy for methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* infections; efficacy and toxicity[J]. Arch Intern Med, 2006, 166(19): 2138-2144.
- [13] LIU C, BAYER A, COSGROVE S E, 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.
- [14] SIME F B, UDY A A, ROBERTS J A. Augmented renal clearance in critically ill patients; etiology, definition and implications for beta-lactam dose optimization[J]. Curr Opin Pharmacol, 2015, 24: 1-6.
- [15] CHU Y, LUO Y F, QU L Y, et al. Application of vancomycin in patients with varying renal function, especially those with augmented renal clearance[J]. Pharm Biol, 2016, 54(12): 2802-2806.
- [16] 唐莲,陆灏迪,薛盛敏,等. 肾功能亢进患者万古霉素的药代动力学及谷浓度影响因素研究[J]. 国际医药卫生导报, 2018, 24(5): 621-628.
- [17] BAKKE V, SPORSEM H, VON DER LIPPEE, et al. Vancomycin levels are frequently subtherapeutic in critically ill patients; a prospective observational study[J]. Acta Anaesthesiol Scand, 2017, 61(6): 627-635.
- [18] UDY A A, PUTT M T, SHANMUGATHASAN S, et al. Augmented renal clearance in the Intensive Care Unit; an illustrative case series[J]. Int J Antimicrob Agents, 2010, 35(6): 606-608.
- [19] KAWANO Y, MORIMOTO S, IZUTANI Y, et al. Augmented renal clearance in Japanese intensive care unit patients; a prospective study[J]. J Intensive Care, 2016, 4(1): 62-68.
- [20] BARLETTA J F, MANGRAM A J, BYRNE M, et al. Identifying augmented renal clearance in trauma patients; validation of the augmented renal clearance in trauma intensive care scoring system[J]. J Trauma Acute Care Surg, 2017, 82(4): 665-671.
- [收稿日期] 2018-12-19 [修回日期] 2019-03-22
[本文编辑] 李睿旻

(上接第 211 页)

- [31] WANG S J, SUN B, CHENG Z X, et al. Dihydroartemisinin inhibits angiogenesis in pancreatic cancer by targeting the NF- κ B pathway[J]. Cancer Chemother Pharmacol, 2011, 68(6): 1421.
- [32] PILATI P, NITTI D, MOCELLIN S. Cancer resistance to type II topoisomerase inhibitors[J]. Curr Med Chem, 2012, 19(23): 3900-3906.
- [33] WIJDEVEN R H, PANG B, ASSARAF Y G, et al. Old drugs, novel ways out: Drug resistance toward cytotoxic chemotherapeutics[J]. Drug Resist Updat, 2016, 28: 65-81.
- [34] ONTIKATZE T, RUDNER J, HANDRICK R, et al. Dihydroartemisinin is a hypoxia-active anti-cancer drug in colorectal carcinoma cells[J]. Front Oncol, 2014, 4: 116.
- [35] CARO J T, MARIN L M, IAZBIK M C, et al. Markers of iron metabolism in retired racing greyhounds with and without osteosarcoma[J]. Vet Clin Pathol, 2013, 42(3): 360-363.
- [36] JIA L, SONG Q, ZHOU C, et al. Dihydroartemisinin as a putative STAT3 inhibitor, suppresses the growth of head and neck squamous cell carcinoma by targeting Jak2/STAT3 signaling[J]. PloS ONE, 2016, 11(1): e0147157.
- [37] CAO L, DUANMU W, YIN Y, et al. Dihydroartemisinin exhibits anti-glioma stem cell activity through inhibiting p-AKT and activating caspase-3[J]. Pharmazie, 2014, 69(10): 752-758.
- [收稿日期] 2018-09-28 [修回日期] 2019-01-25
[本文编辑] 李睿旻