

[文章编号]1007-7669(2011)08-0561-013

## 万古霉素临床应用中国专家共识(2011版)

万古霉素(vancomycin)已问世半个多世纪了,随着其临床应用的日益广泛,人们对该药的认识也日益加深。近年来在医院感染中,革兰阳性菌的比例呈上升趋势,特别是耐甲氧西林葡萄球菌(MRS)的感染更加引人注目,其治疗也颇为棘手。众所周知,万古霉素至今依然是治疗MRS的首选药物。但是如何规范合理地应用万古霉素,如何用新近获得的临床微生物学、临床药理学及相关的循证医学证据来指导治疗,依然存在较多的问题。为此,由《中国新药与临床杂志》发起,组织国内临床微生物学、临床药理学和各临床相关学科的专家共同起草和制定《万古霉素临床应用中国专家共识》,以供临床医师、药师在临床工作中参考。

本共识共包括药理学、抗菌作用与药敏检测及临床应用三大部分。药理学部分主要阐述了本品药理学特点、注射用溶液配制、配制各溶液稳定性、药物PK/PD、肾功能不全剂量调整以及药物相互作用;抗菌作用与药敏检测部分介绍了本品抗菌作用机制、药敏检测及其临床意义、折点改变及其影响以及当前细菌敏感检测状况;临床应用部分包括在呼吸、血液、中枢神经系统,骨关节感染,心内膜炎,皮肤软组织感染以及在新生儿耐甲氧西林金黄色葡萄球菌(MRSA)感染及儿童患者在以上各系统感染中应用方法与经验。

### 药理学

**药理学特点** 美国礼来公司1956年天然产品筛选计划从印度尼西亚婆罗州土壤中发现了一种新放线菌“东方链霉菌”产生的活性成分,其杀菌活性强,几乎可杀灭所有葡萄球菌,且基本不诱导耐药。该活性成分最初命名为化合物05865,后定名为万古霉素。1958年美国FDA批准了其临床使用。

**1 化学结构** 万古霉素为三环糖肽类抗生素,结构复杂,含有一个七肽核心分子式为 $C_{66}N_{75}C_{12}N_9O_{24}$ ,分子质量为148 5.74。现临床应用为高效液相层析技术纯化产品——盐酸万古霉素,在pH3~5酸性环境中本品稳定,其万古霉素B含量不低于95%,发酵中其他杂质<4%,为乳白色冻干粉针,溶解后为透明溶液。

### 2 静脉应用注射液配置和稳定性

**2.1 静脉输注液配制** 本品0.5 g用10 mL灭菌注射用水溶解后,可用5%葡萄糖溶液、0.9%氯化钠溶液、乳酸林格液载体稀释成最终浓度为 $5\text{ g}\cdot\text{L}^{-1}$ 溶液供静脉滴注。

**2.2 输注速率**  $5\text{ g}\cdot\text{L}^{-1}$ 静脉输注,至少滴注1 h,或最大输注速率应 $<10\text{ mg}\cdot\text{min}^{-1}$ 。

**2.3 稳定性** 室温( $1\sim30\text{ }^{\circ}\text{C}$ )下保存,配制后的溶液应尽早使用,若必须保存,则可保存于室温、冰箱内,在24 h内使用。

### 药动学

#### 1 治疗药物浓度

##### 1.1 谷浓度

**1.1.1 万古霉素血药谷浓度**临床上应控制在 $10\sim20\text{ mg}\cdot\text{L}^{-1}$ ,至少要保持在 $10\text{ mg}\cdot\text{L}^{-1}$ 以上,以避免发生耐药。

**1.1.2 对复杂性感染**,包括由MRS引起心内膜炎、骨髓炎、脑膜炎、医院获得性肺炎等,万古霉素血药谷浓度应达到 $15\sim20\text{ mg}\cdot\text{L}^{-1}$ ,以保证达到治疗目标和提高临床有效率<sup>[1]</sup>。

##### 1.2 峰浓度

**1.2.1 万古霉素以1 g滴注1 h经多次给药后**,平均峰浓度滴注结束时为 $63\text{ mg}\cdot\text{L}^{-1}$ ,结束后2 h为 $23\text{ mg}\cdot\text{L}^{-1}$ ,11 h后为 $8\text{ mg}\cdot\text{L}^{-1}$ 。

**1.2.2 万古霉素以0.5 g滴注30 min经多次给药后**,平均峰浓度滴注结束后为 $49\text{ mg}\cdot\text{L}^{-1}$ ,结束后2 h为 $19\text{ mg}\cdot\text{L}^{-1}$ ,6 h后为 $10\text{ mg}\cdot\text{L}^{-1}$ 。

#### 2 吸收、分布、代谢、消除过程

##### 2.1 吸收

**2.1.1 腹腔内给药**生物利用度为38%。

**2.1.2 口服**几乎不吸收,生物利用度可忽略不计。

##### 2.2 分布

**2.2.1 蛋白结合率**范围为30%~55%,终末期肾衰患者平均降低18%。

**2.2.2 除脑脊液外**在各种体液中均广泛分布,包括胸腔液、心包液、腹水、滑膜液、尿液等。

**2.2.3 据报道**脑膜没有炎症时,脑脊液中万古霉素的浓度为 $0\sim4\text{ mg}\cdot\text{L}^{-1}$ ,而有炎症的时候浓度可达 $6.4\sim11.1\text{ mg}\cdot\text{L}^{-1}$ <sup>[2]</sup>。

**2.2.4 脑室内注射** $10\text{ mg}\cdot\text{d}^{-1}\times9\text{ d}$ ,脑脊液中浓度可达 $606\text{ mg}\cdot\text{L}^{-1}$ <sup>[3]</sup>。

2.2.5 表观分布容积可达  $0.2 \sim 1.25 \text{ L} \cdot \text{kg}^{-1}$ 。

2.3 代谢 万古霉素体内基本不代谢, 所给剂量 90% 以原型经肾消除。

#### 2.4 消除

2.4.1 肾清除率为  $1.09 \sim 1.37 \text{ mL} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{min}^{-1}$ 。

2.4.2 肾消除: 万古霉素主要经肾消除, 相当于所给剂量 90% 在给药后 24 h 内从尿中排出。

2.4.3 胆汁消除: 微量

2.4.4 消除半衰期 ( $t_{1/2\beta}$ )

2.4.4.1 正常肾功能时万古霉素  $t_{1/2\beta}$  为  $4 \sim 6 \text{ h}$ 。

2.4.4.2 儿童万古霉素  $t_{1/2\beta}$  为  $5 \sim 11 \text{ h}$ , 早产儿为  $4.3 \sim 21.6 \text{ h}$ 。<sup>[2]</sup>

2.4.4.3 肾衰竭者, 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 (2 例)。

#### 2.4.5 体外消除

2.4.5.1 普通血透不能清除万古霉素, 但高通量血液透析能够清除, 连续 4 h 透析可以清除 10% ~ 60%。持续血液超滤也能清除万古霉素, 如连续 12 h 持续静脉-静脉血液透析 (CVVHD) 可以清除 55%。因此, 血液透析患者使用万古霉素时, 要根据谷浓度给予维持量。

2.4.5.2 腹透不能清除, 但也有报道连续透析 15 h 以上可清除相当所给剂量 40%。

### 3 药物相互作用

3.1 碱性药物会影响万古霉素稳定性, 不得合并输注。万古霉素在 pH3 ~ 5 环境下稳定, 故不宜与碱性药物合并输注, 包括下列药物: 氨茶碱、磷酸地塞米松、苯巴比妥钠以及碱性溶液等。

3.2 由于万古霉素潜在肾损害危害, 故一般不应与具有肾损害的其他药物合用, 包括利尿药、氨基糖苷类抗菌药物等。

3.3 由于万古霉素为阳离子药物, 故一般不应与其他经肾小管、排泄阳离子的药物合用, 例如二甲双胍、曲司氯胺等。

3.4 由于万古霉素能增强神经肌肉阻断作用, 故当与雷库溴胺等阻断剂合用时调整阻断剂剂量。

3.5 万古霉素与华法令合用时会影响凝血酶原时间, 增大出血风险, 万古霉素可使华法令作用增强 45%。

**药物安全性** 万古霉素最初的外号叫“密西西比污泥”, 因为其早期制剂的外观呈灰褐色, 纯度只有 70% 左右。杂质多可能是其不良反应比较多的原因<sup>[4]</sup>。20 世纪 60 年代, 礼来公司的万古霉素产品纯

度提高到 75%, 1985 年纯度提高到 92% ~ 95%<sup>[5]</sup>。同时, 严重不良事件的报告也减少了。

万古霉素所导致的肾功能损害发生率约为 1% ~ 5%, 与其他常用抗菌药物没有差别<sup>[1]</sup>。万古霉素上市之初, 由于药物纯度低, 使用方法不当, 发生肾功能损害患者血药谷浓度多超过  $30 \text{ mg} \cdot \text{L}^{-1}$ 。同时, 如果合并使用其他具有肾毒性药物, 如氨基糖苷类抗菌药物, 患者肾毒性会明显增加。近期研究发现, 常规用药剂量 ( $15 \sim 20 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$ ) 导致肾功能损害少见, 临床每日用量超过 4 g 会导致肾功能损害增加<sup>[6]</sup>。为了避免肾功能损害, 一般不推荐使用大剂量万古霉素, 也需要避免和其他具有肾毒性药物联合使用。万古霉素所致间质性肾炎少见。近年来, 有关万古霉素导致耳毒性的报道愈来愈少。研究表明, 万古霉素耳毒性与药物纯度和血药浓度有关, 当血药浓度大于  $80 \text{ mg} \cdot \text{L}^{-1}$  方会产生耳毒性。随着药物纯度提高及用药的合理化, 耳毒性已经非常罕见。万古霉素单药治疗的患者不推荐监测耳毒性<sup>[1]</sup>。

红人综合征是表现为一种颜面部、上胸部充血为主的一种不良反应, 严重者可能导致患者喘憋、呼吸困难、血管神经性水肿、血压下降等, 主要源于药物导致肥大细胞脱颗粒, 组胺释放有关。万古霉素导致红人综合征与药物纯度和输注速率有关, 由于药物纯度提高, 如果 1 g 万古霉素输注速率不 < 60 min, 一般不会发生这种反应。

万古霉素其他不良反应还包括胃肠道反应、注射部位疼痛、过敏反应、血小板减少、白细胞减少、嗜酸粒细胞增加等, 但发生率都很低。

**药物 PK/PD 及给药方案设计** 万古霉素是具有一定抗生素后效应 (PAE) 的时间依赖性抗菌药。万古霉素对葡萄球菌属细菌 PAE 为  $1 \sim 2 \text{ h}$ <sup>[7]</sup>。在一定浓度范围内, 其抗菌疗效与其给药间隔内浓度大于 MIC 的时间 ( $T > \text{MIC}$ ) 有关, 最佳杀菌浓度为 4 ~ 5 倍 MIC, 超过此浓度后, 其血药峰浓度高低与杀菌效力无关, 杀菌模式呈非浓度依赖性特点。动物感染模型以及临床 PK/PD 研究结果显示预测万古霉素临床和细菌学疗效的 PK/PD 参数为  $\text{AUC}_{0-24\text{h}}/\text{MIC}$ 。并且在实验室研究中发现  $\text{AUC}_{0-24\text{h}}/\text{MIC}$  预测疗效的作用受到万古霉素对致病菌的 MIC 值、感染部位致病菌菌量的影响。临床研究揭示万古霉素治疗 MRSA 所致的下呼吸道感染患者时, 当  $\text{AUC}_{0-24\text{h}}/\text{MIC} \geq 400$  时, 可使细菌清除迅速和临床症状好转快。研究发现当万古霉素血

药谷浓度过低 ( $< 10 \text{ mg} \cdot \text{L}^{-1}$ ) 与出现万古霉素中介金黄色葡萄球菌 (VISA) 和异质性万古霉素中介金黄色葡萄球菌 (hVISA) 有直接关系, 因此认为万古霉素谷浓度应保持在  $10 \text{ mg} \cdot \text{L}^{-1}$  以上。基于万古霉素在组织、体液中穿透性不高, 因此美国感染病学会制订的《成人金黄色葡萄球菌 (金葡菌) 感染万古霉素治疗与监测实践指南》(以下简称 IDSA 《MRSA 指南》<sup>[9]</sup>) 建议治疗耐药金黄色葡萄球菌引起的复杂感染时, 如菌血症、心内膜炎、骨髓炎、脑膜炎和医院获得性肺炎, 为了使感染灶内药物浓度达到有效杀菌浓度, 建议将万古霉素血药谷浓度 (总浓度) 维持在  $15 \sim 20 \text{ mg} \cdot \text{L}^{-1}$ 。

目前万古霉素成人常用量为  $1 \text{ g}$ , 每  $12 \text{ h}$  给药 1 次, 此给药方案在治疗肾功能正常患者  $\text{MIC} \leq 1 \text{ mg} \cdot \text{L}^{-1}$  金黄色葡萄球菌感染时可达  $\text{AUC}_{0-24 \text{ h}} / \text{MIC} \geq 400$  靶值和有效谷浓度。如果患者病情严重时, 可考虑给予  $25 \sim 30 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$  负荷剂量 (根据实际体重), 使其尽快达到有效谷浓度。已有的研究显示万古霉素剂量  $\geq 4 \text{ g} \cdot \text{d}^{-1}$  肾毒性明显高于万古霉素  $< 4 \text{ g} \cdot \text{d}^{-1}$ 。当单次剂量超过  $1 \text{ g}$  (即  $1.5$  或  $2 \text{ g}$ ) 时, 输液时间需延长至  $1.5 \sim 2 \text{ h}$ , 但无需采用持续静脉输注给药方式<sup>[6]</sup>。对于  $\text{MIC} \geq 2 \text{ mg} \cdot \text{L}^{-1}$  金黄色葡萄球菌感染者, 将难以达到  $\text{AUC}_{0-24 \text{ h}} / \text{MIC} \geq 400$  靶值, 应考虑选用其他抗菌药物进行治疗<sup>[1]</sup>。

**肾功能不全患者的应用** 万古霉素在肾功能正常患者推荐给药方案为  $15 \sim 20 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$ , 静脉滴注每  $12 \text{ h}$  一次。肾功能不全患者肾小球滤出会减少, 因为万古霉素肾小球滤出和肌酐具有相同机制, 故以血肌酐值为参考, 计算给药剂量进行给药方案调整。可根据肌酐清除率调整或列线图查询的方式设定用药方案。一般采用单次给药剂量不变而延长给药间歇的给药方案, 这样可以保证万古霉素血药谷浓度不致过高或者维持剂量降低。

**1 肌酐清除率** 由患者血肌酐值根据 Cockcroft-Gault 公式计算。肌酐清除率 ( $\text{mL} \cdot \text{min}^{-1}$ ) =  $(140 - \text{年龄}) \times \text{体重} (\text{kg}) / (\text{血肌酐值} \times \text{K})$ 。当血肌酐单位为  $\text{mmol} \cdot \text{L}^{-1}$ ,  $\text{K} = 0.81$ ; 当血肌酐单位为  $\text{mg} \cdot \text{dL}^{-1}$ ,  $\text{K} = 72$ 。女性患者上述计算结果再乘以  $0.85$ ; 肥胖患者需要把体重换算为理想体重进行计算。

采用  $15 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$  单次给药剂量, 给药间隔时间的推荐方案见表 1。

**2 根据列线图调整给药方案** 列线图是一种根据患者体重、肌酐清除率所绘制的万古霉素给药剂量查询图, 有 Matzke 和 Moellering 两种列线图,

表 1 不同肾功能状态患者万古霉素给药间歇推荐<sup>[9,10]</sup>

肾功能不全	肌酐清除率/ $\text{mL} \cdot \text{min}^{-1}$	万古霉素给 药间歇	间歇性血液 透析	血液滤过
正常	$\geq 50$	$1 \text{ g}, \text{q} 12 \text{ h}$	一般 $4 \sim 7 \text{ d}$ 给	一般 $\text{q} 24 \sim 48 \text{ h}$
轻度	$20 \sim 50$	$0.5 \text{ g}, \text{q} 12 \sim 24 \text{ h}$	药 $1 \text{ g}$ , 并结合	给药 $0.5 \text{ g}$ , 并
中度	$10 \sim 19$	$0.5 \text{ g}, \text{q} 24 \sim 48 \text{ h}$	血液浓度调整	结合血液浓度调
重度	$< 10$	$0.5 \text{ g}, \text{q} 48 \sim 96 \text{ h}$	给药方案	整给药方案

注: 老年患者由于器官功能衰退和感染, 多数患者 ( $> 65$  岁) 有不同程度肾功能的受损, 除非肌酐清除率检测证实为肾功能正常, 否则剂量应该按照轻度肾功能不全的调整剂量给药, 即  $0.5 \text{ g}, \text{bid}$

但临床少用。

**3 血液透析与血液超滤患者给药方案** 高通量血液透析能够清除万古霉素, 连续  $4 \text{ h}$  透析可以清除  $10\% \sim 60\%$  的所用药物; 同样持续血液超滤也能清除万古霉素, 如连续  $12 \text{ h}$  持续静脉-静脉血液透析 (CVVHD) 可以清除  $55\%$  的给药剂量。因此对于接受透析和超滤的患者可以根据上表方式给药, 最好能结合监测血药浓度进行给药剂量调整, 使血药谷浓度维持在  $15 \text{ mg} \cdot \text{L}^{-1}$  以上。

#### 血药浓度监测 (TDM)

**1 监测的必要性和适应证** 20 世纪 60 年代万古霉素纯度较低, 上市初期临床需要进行 TDM。但随着万古霉素纯度提高, 现在万古霉素剂量与血药浓度的线性关系已经明确, 临床中不需要常规进行 TDM。

IDSA 《MRSA 指南》<sup>[8]</sup> 中指出严重金黄色葡萄球菌感染治疗成败与万古霉素血药谷浓度的高低有关。从万古霉素治疗有效性的考虑, 建议提高万古霉素剂量使其血药谷浓度达  $15 \sim 20 \text{ mg} \cdot \text{L}^{-1}$ 。以往的研究发现老年人、长疗程、万古霉素谷浓度过高 ( $30 \sim 65 \text{ mg} \cdot \text{L}^{-1}$ ) 是万古霉素引起肾毒性的危险因素。单用万古霉素肾毒性的发生率为  $1\% \sim 5\%$ , 但合用氨基糖苷类抗生素后肾毒性的发生率可达到  $14\% \sim 35\%$ 。因此建议常规作 TDM 适应证患者为: (1) 目前推荐应用大剂量万古霉素来维持其血药谷浓度在  $15 \sim 20 \text{ mg} \cdot \text{L}^{-1}$  并且长疗程的患者; (2) 肾功能不全、老年人、新生儿等特殊群体患者; (3) 合用其他耳、肾毒性药物的患者。实现这些患者给药个体化, 使血药浓度维持在安全有效的范围内。保证用药的安全性和有效性同时, 减少耐药菌产生的几率。

**2 监测时机** IDSA 《MRSA 指南》<sup>[8]</sup> 指出, 万古霉素主要监测血药谷浓度。但笔者认为对于符合万古霉素 TDM 适应证的患者在首次检测其血药浓度

时,宜同时进行血药峰、谷浓度监测,之后如需连续监测,可仅测谷浓度。万古霉素给药后3~4个维持剂量时监测血药浓度,万古霉素峰浓度和肾毒性之间没有相关关系,现有证据不支持通过监测万古霉素峰浓度来降低肾毒性发生率,在下次给药前30 min采集血药谷浓度血样。在透析患者中,由于存在药物浓度的反弹,TDM宜在透析结束后6 h进行。

(黄仲义 肖永红 张菁)

### 抗菌作用与药敏检测

临床应用超过半个世纪的万古霉素,在全球仅发现9株耐万古霉素金黄色葡萄球菌(VRSA)菌株,为此美国临床实验室标准化协会(CLSI)对实验室操作的药敏方法、判断折点及由此而对临床应用的影响作了明确的提示。为了使各实验室的结果有可比性,更好地提供临床参考,作如下共识。

**抗菌机制** 万古霉素对多种革兰阳性菌有杀菌活性。与 $\beta$ -内酰胺抗菌药物通过抑制细胞膜上转肽酶(青霉素结合蛋白)活性、影响细菌细胞壁肽聚糖形成交联的抗菌方式不同,万古霉素直接与细胞壁肽聚糖前体五肽侧链末端D-丙氨酰-D-丙氨酸结合,阻止肽聚糖多聚酶的转肽作用,干扰细菌细胞壁肽聚糖前体的交叉联结,使细胞壁不能形成三维空间结构而发挥杀菌效果。万古霉素也还具有损伤细菌细胞膜和抑制细菌RNA合成的作用,此与其抗菌作用有关。

万古霉素对葡萄球菌,特别是金黄色葡萄球菌和表皮葡萄球菌(包括耐甲氧西林菌株)、肺炎链球菌、化脓性链球菌、肠球菌具有抗菌作用。艰难梭状芽胞杆菌和其他梭状芽胞杆菌通常对万古霉素高度敏感。芽胞杆菌、单核细胞李斯特菌、乳杆菌、厌氧球菌和部分放线菌、棒状杆菌、乳酸杆菌和李斯特菌常对万古霉素敏感。所有革兰阴性菌、明串珠菌、分支杆菌对万古霉素天然耐药。

万古霉素对葡萄球菌具有杀菌作用,但对肠球菌主要为抑菌作用。万古霉素PK/PD分类属于非浓度依赖性抗菌药物,具有一定抗菌药物后效应,与治疗效果有关的PK/PD参数为AUC/MIC。万古霉素联合氨基糖苷类显示出协同作用,与利福平联合作用效果不确定。

**药敏检测方法的选择** 纸片扩散法、Etest法和稀

释法是比较常用的抗菌药物药敏检测方法。由于万古霉素分子质量较大,纸片药敏结果不能很好地反应万古霉素实际药敏情况,因此CLSI推荐纸片扩散法仅对检测VRSA可靠,但必须抑菌圈直径 $\leq 6$  mm;Etest方法基于纸片扩散法,其测定的万古霉素的MIC值常比稀释法检测结果高1~2个稀释度;稀释法包括宏量稀释法、微量稀释法和琼脂稀释法,均是CLSI推荐的万古霉素敏感性测定的方法<sup>[1]</sup>。因此,在判读万古霉素药敏时,需了解药敏检测方法。临床微生物实验室尽可能采用稀释法检测MRSA对万古霉素的敏感性。不建议临床微生物实验室由于某些原因采取不报告万古霉素药敏结果的做法。

**折点改变及在敏感范围内的金黄色葡萄球菌的MIC漂移** 为保证将治疗的风险性降到最低,2006年,CLSI改变了万古霉素对金黄色葡萄球菌药敏折点。2005年的折点为 $\leq 4$  mg·L<sup>-1</sup>,敏感;8~16 mg·L<sup>-1</sup>,中介; $\geq 32$  mg·L<sup>-1</sup>,耐药。2006年的折点改为 $\leq 2$  mg·L<sup>-1</sup>,敏感;4~8 mg·L<sup>-1</sup>,中介; $\geq 16$  mg·L<sup>-1</sup>,耐药,使万古霉素的体外药敏结果与临床治疗效果更为符合。

文献报道折点 $\leq 2$  mg·L<sup>-1</sup>的万古霉素在规定的剂量下仍符合PK/PD血药浓度的要求,包括峰浓度在20~40 mg·L<sup>-1</sup>、谷浓度10~15 mg·L<sup>-1</sup>,最佳杀菌效应为MIC 3~5倍,单次给药间隔T>MIC或T>3MIC以上时间应>40%,研究结果提示,当万古霉素MIC在0.5~2 mg·L<sup>-1</sup>时,其T>MIC和T>3MIC均可达100%,对心内膜炎的疗效达80%以上。

大规模的细菌耐药监测显示万古霉素对MRSA仍保持很好的抗菌活性。不同研究机构,不同地区万古霉素对MRSA的敏感性(MIC值)变化情况不同。美国已有少数研究中心报道,根据Etest或者肉汤稀释法药敏试验结果证实“万古霉素存在在敏感折点范围内的MIC漂移”现象<sup>[2-4]</sup>。STEINKRAUS等报道美国一家医院血培养分离的MRSA菌株的万古霉素MIC值从2001年的0.62 mg·L<sup>-1</sup>上升到2005年的0.94 mg·L<sup>-1</sup><sup>[2]</sup>。而同时,美国也有机构根据其1999年至2006年的万古霉素MIC监测数据称万古霉素MIC值并无漂移现象<sup>[5]</sup>。西班牙一家医院对近3 000株MRSA采用CLSI肉汤稀释法操作规程测定其万古霉素MIC值后,否定存在“万古霉素MIC值漂移”<sup>[6]</sup>。英国和爱尔兰的多家研究中心对其2001—2007年的菌株MIC值

重新检测的结果明确证实万古霉素对于 MRSA 的 MIC 值不但没有出现漂移, 反而还有逐年下降的趋势, 因此如果采用历史数据去检测细微的 MIC 漂移是会被误导的<sup>[17]</sup>。另外, 分析 1998 年至 2003 年 SENTRY 耐药检测项目 35 458 株 MRSA 的数据, 也提示采用标准 CLSI 方法检测所得万古霉素 MIC 值并无发生变化<sup>[18]</sup>。国内关于 MRSA 对万古霉素耐药性漂移的研究较少, 特别是缺乏基于 MIC 值变化的系列研究。

#### 对革兰阳性细菌的耐药变迁及对临床治疗的影响

1 MRSA 大量耐药监测数据显示万古霉素对 MRSA 仍保持很好的抗菌活性。全球仅出现 9 株 VRSA。2010 年中国 CHINET 和卫生部耐药监测的结果提示未发现 VRSA。全球有报告 hVISA, hVISA 指金黄色葡萄球菌母代对万古霉素的 MIC 值在敏感范围以内 ( $MIC \leq 2 \text{ mg} \cdot \text{L}^{-1}$ ), 而子代却含有少量能在  $\geq 4 \text{ mg} \cdot \text{L}^{-1}$  的万古霉素培养基上生长的耐药亚群, 发生率为  $10^{-6}$ 。

但各研究报告发生率高高低不一, hVISA 大多发生在万古霉素 MIC 较高 ( $1 \sim 2 \text{ mg} \cdot \text{L}^{-1}$ ) 的菌株中, 目前还没有较好的常规检测方法, 国内陈宏斌和王辉报道 hVISA 为 9.5%<sup>[19]</sup>。hVISA 和 VISA 的出现究竟有多少临床意义仍然存在争议, 其原因除了此类概念的定义和实验室检测仍未达成统一标准外, 更主要是缺乏好的回顾性研究。并且不同研究机构研究结果不一。

万古霉素 MIC 值与临床疗效的关系有不同的观点, 包括 MRSA 对万古霉素 MIC 值的高低分布与临床治疗的预后相关和不相关, 并均有文献支持。不同的地域、不同的研究机构报道数据不同。由于缺乏菌株分子生物学分型的数据; 缺乏万古霉素 MIC 值的变化与临床疗效研究, 无法区别是由于新的克隆的出现, 还是由于万古霉素敏感克隆在总的克隆群体里的减少导致敏感性下降<sup>[20]</sup>。所以上述异同目前还无法统一。因此, 加强本地区的监测, 临床用药参考本国家、本地区、本单位的数据是最有价值的。IDSA《MRSA 指南》<sup>[8]</sup>提示由 MRSA 引起的化脓性皮肤和软组织感染、MRSA 肺炎、菌血症和心内膜炎等首选万古霉素, 如发生疗效不佳时, 不管 MIC 值的高低, 应寻找适合的替代药。

2 肠球菌 全球万古霉素对肠球菌的耐药性有很大的不同, 中国 CHINET 2009 年耐药监测结果显示万古霉素对粪肠球菌和屎肠球菌的耐药率分别为 0.3% 和 3.5%。2009 年卫生部耐药监测耐药率

分别为 1.1% 和 4.1%。2010 年卫生部耐药监测结果提示万古霉素对粪肠球菌和屎肠球菌的耐药率分别为 0.8% 和 3.8%。

3 青霉素耐药肺炎链球菌 (PRSP, 青霉素  $MIC \geq 4 \text{ mg} \cdot \text{L}^{-1}$ ) 2009—2010 年中国细菌耐药监测结果提示 PRSP 平均分离率为 10%。2010 年卫生部耐药监测结果提示未检出万古霉素耐药的肺炎链球菌, 未出现万古霉素耐药的溶血链球菌。

4 其他革兰阳性细菌 至今全球未见报道万古霉素耐药的艰难梭菌、李斯特菌、棒状杆菌等革兰阳性细菌, 提示可作为上述细菌感染时的选择。

(张秀珍 倪语星 俞云松 肖永红)

### 临床应用

#### 呼吸系统感染

##### 1 耐药革兰阳性球菌肺部感染

1.1 MRSA 呼吸系统 MRSA 感染主要有社区相关 MRSA 肺炎 (CA-MRSA pneumonia) 和医院相关 MRSA 肺炎 (HA-MRSA pneumonia), 后者包括呼吸机相关肺炎 (ventilator-associated pneumonia, VAP)、医疗护理机构相关肺炎 (healthcare associated pneumonia, HCAP)。CA-MRSA 与 HA-MRSA 在发病场所、临床表现、易感人群、临床表现、MRSA 菌株毒力因子、基因表型和药敏谱等均有明显不同。但是近年来在一些医院中 CA-MRSA 株正成为医院 MRSA 感染的优势株<sup>[21]</sup>, 同样 HA-MRSA 株也在社区感染中出现, 因此有人主张采用社区发病 MRSA (community onset-MRSA, CO-MRSA) 和医院发病 MRSA (hospital onset-MRSA, HO-MRSA) 的名称, 不强调菌株表型的差异<sup>[22]</sup>。有研究显示金黄色葡萄球菌在 HCAP、医院获得性肺炎 (hospital-acquired pneumonia, HAP) 和 VAP 的频率都在 40% 以上, 显著高于社区获得性肺炎 (community-acquired pneumonia, CAP) 的 25.5% ( $P < 0.001$ ), 在 HCAP 中 MRSA 占金黄色葡萄球菌比例达 58.5%, 是各类肺炎中最高的<sup>[23]</sup>。

1.2 青霉素不敏感肺炎链球菌 (PNSP) PNSP 包括青霉素中介肺炎链球菌 (PISP) 和 PRSP, 其发生率在不同国家, 甚至同一国家不同地区都有显著差异。2005—2006 年我国 9 家教学医院分离的 417 株肺炎链球菌耐药性分析显示, PNSP 的发生率为 47.5% (PRSP 24.5%, PISP 23%); 其中儿童患者 PNSP 发生率 (69.4%) 显著高于成人 (35.5%)<sup>[24]</sup>。2009

年中国 CHINET 监测网分离到革兰阳性菌 12 668 株 (29.0%), 其中肺炎链球菌成人分离株 159 株, 儿童分离株 710 株, 均为非脑膜炎菌株; 成人株中青霉素敏感肺炎链球菌 (PSSP)、PISP 和 PRSP 分别为 95.0%、3.8% 和 1.3%, 儿童株中分别为 68.9%、17.5% 和 13.7%。所有肺炎链球菌均对红霉素和克拉霉素耐药性极高, 均出现少数喹诺酮类抗菌药物耐药株, 未发现万古霉素耐药株<sup>[25]</sup>。

**1.3 耐药肠球菌** 屎肠球菌较粪肠球菌易于耐药, 多种药物均可耐药, 具有临床重要意义的是获得性高水平氨基糖苷类耐药 (固有氨基糖苷类耐药均为低水平) 和万古霉素耐药, 尤其是后者。目前我国肠球菌临床分离株对万古霉素耐药率较西方国家明显为低, 大多不超过 3%。肠球菌肺炎不常见, 2010 年国内有报道经肺穿刺组织培养确诊的屎肠球菌肺炎或肺脓肿, 并检索国内外文献, 仅查到 13 例肠球菌肺炎或肺脓肿, 其中屎肠球菌肺炎 3 例<sup>[26]</sup>。有研究表明, 在呼吸机相关肺炎肠球菌仅占 1%, 多见于接受口咽部或消化道局部抗生素预防的患者, 以粪肠球菌为主<sup>[27]</sup>。

## 2 经验性抗 MRSA 治疗的指证

**2.1 CAP** 一般说, CAP 经验性抗菌治疗主要针对肺炎链球菌、流感嗜血杆菌和非典型病原体。我国 CAP 中缺少确切 MRSA 的资料。借鉴国际经验, 建议遇有以下情况时应考虑覆盖 MRSA: (1) 重症肺炎, 且影像学呈现坏死性肺炎; (2) 流感并发细菌性肺炎; (3) 免疫功能低下或罹患多种严重基础疾病; (4) 群聚或不健康的生活方式, 如军营中的士兵、监狱中的犯人等; (5) 从事身体密切接触的某些体育运动 (如橄榄球) 的运动员 (主要为皮肤感染, 重症患者可能累及肺部); (6) 静脉毒瘾; (7) 其他参考因素, 如当地检出率高、有 MRSA 感染或定植病史、与感染患者有密切接触史等<sup>[28]</sup>。

**2.2 HAP** 晚发性 HAP (包括 VAP) 病原菌中 MRSA 占 20% ~ 30%。凡有下列危险因素时需要加用抗 MRSA 治疗: (1) 长期住院特别是长期住 ICU, 或来自护理院的患者, 或近 90 d 内曾住院  $\geq 2$  次以及在门诊接受化疗、透析和伤口处理者; (2) 年龄  $\geq 65$  岁; (3) 机械通气治疗  $\geq 5$  d; (4) 近 3 mo 内接受抗菌药物治疗史; (5) 下呼吸道分泌物涂片镜检见到革兰阳性球菌; (6) 严重脓毒症或脓毒症休克; (7) 其他参考因素, 与 CAP 同。具备  $\geq 2$  项危险因素者经验性抗 MRSA

治疗的指证更强<sup>[29]</sup>。

**2.3 PRSP 肺炎** 万古霉素的治疗指证为住院 (包括住 ICU) 的重症 CAP 患者, 如果存在 PRSP 风险 (如发病前 3 mo 内用过抗菌药), 又对  $\beta$ -内酰胺类严重过敏者, 或青霉素 MIC  $\geq 4 \text{ mg} \cdot \text{L}^{-1}$  时。

**2.4 耐药肠球菌肺炎** 万古霉素仅在  $\beta$ -内酰胺酶阳性、青霉素耐药的粪肠球菌确诊者可以应用, 但此种情形很少见。

## 3 万古霉素应用要点

**3.1 万古霉素经验性用于 CAP 时**, 建议联合甲氧西林敏感金黄色葡萄球菌 (MSSA) 敏感药物 (苯唑西林、双氯西林、头孢唑啉等), 直至鉴定为 MRSA 时改用万古霉素单药治疗。至于 PRSP 一般只作目标治疗 (肺炎链球菌青霉素 MIC  $\geq \text{mg} \cdot \text{L}^{-1}$ ), 而不用作经验性治疗。

**3.2 万古霉素经验性治疗 HAP 适用于近 3 mo 内未使用过糖肽类药物者**。用作目标治疗, 适用于 MRSA 对万古霉素 MIC  $< 2 \text{ mg} \cdot \text{L}^{-1}$  者。

**3.3 万古霉素使用剂量参考前述**, 治疗肺炎特别是 HAP (含 VAP) 要求谷浓度达到 15 ~ 20  $\text{mg} \cdot \text{L}^{-1}$ 。肾功能正常者给药剂量 15 ~ 20  $\text{mg} \cdot \text{kg}^{-1}$ , q 8 ~ 12 h, 肾功能减退者剂量调整见药学部分。

(何礼贤 施毅)

## 中枢神经系统感染

**1 经验治疗** 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, 主要病原菌为金黄色葡萄球菌、凝固酶阴性葡萄球菌、肠杆菌科细菌、铜绿假单胞菌、不动杆菌属等, 经验治疗选用第 3 代、第 4 代头孢菌素或美罗培南联合万古霉素。

### 2 目标治疗

**2.1 肺炎链球菌** 如分离的菌株对青霉素高度耐药者 (青霉素 MIC  $> 1 \text{ mg} \cdot \text{L}^{-1}$ ), 可选用万古霉素单用或联合利福平。

**2.2 葡萄球菌** MSSA 感染宜采用耐酶青霉素如苯唑西林或氯唑西林, 因其血脑屏障通透性较差, 可辅以庆大霉素鞘内注射。青霉素过敏患者可采用万古霉素单用或联合利福平等。中枢神经系统 MRSA 感染首选万古霉素, 如单用效果不佳, 推荐联合利福平 (600 mg qd 或 300 ~ 450 mg bid 治疗脑膜炎、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。在常规治疗剂量无效的情况下, 可以考虑连续、大剂量的静脉持续应用万古霉素。当负荷剂量为

15 mg·kg<sup>-1</sup>, 之后以 50 ~ 60 mg·kg<sup>-1</sup> 每天持续静脉应用的情况下, 万古霉素脑脊液浓度可以明显升高, 达到常规情况的 2 倍<sup>[8]</sup>。通常情况下, 万古霉素的耐受性良好。凝固酶阴性葡萄球菌脑膜炎抗感染药物的选用与金黄色葡萄球菌相同。

针对分流管相关的 MRSA 感染, 拔出分流管和开通脑室外引流至关重要。经多次重复脑脊液培养阴性的情况下, 才考虑放置新引流管。即使经过脑室内或全身应用抗生素, 保管治疗的失败率也很高。而一旦分流管拔除后, 全身抗菌药治疗也通常有效。虽然目前没有临床证据指导治疗, 在全身抗菌药治疗失败的情况下, 可以考虑脑室内应用万古霉素或达托霉素。

2.3 B 组链球菌 对 β-内酰胺类药物过敏的患者可选用万古霉素。

2.4 肠球菌 氨苄西林耐药菌株或青霉素过敏患者, 治疗选用万古霉素。

3 神经外科手术预防用药 MRSA 是最主要的神经外科术后感染病原菌, 美国研究表明, 分流术后感染率为 5% ~ 15%<sup>[30,31]</sup>, 其中葡萄球菌感染占 62% ~ 75%, 意大利有研究表明, MRSA 感染占 39%<sup>[32]</sup>。意大利的一项随机对照研究对比了头孢唑林和万古霉素作为分流手术围手术期抗感染治疗的效果, 结果发现万古霉素能更有效地降低术后分流管感染的发生率 (4% vs. 14%,  $P = 0.03$ ), 感染死亡率也明显降低<sup>[33]</sup>。因此建议, 创伤或者植入物手术, 如为 MRSA 高发病区的高危患者可于术前 1 h 预防应用万古霉素 1.0 g, 而普通清洁手术, 于术前 1 h 预防应用头孢唑林 1.0 g。

(周良辅 周建新 李光辉 胡 锦)

## 血流感染

### 1 定义

1.1 自一份或多份血标本中分离出病原微生物。

1.2 具有全身感染相应的临床表现, 如发热、畏寒、低血压等<sup>[8]</sup>。

2 经验治疗 血流感染的病原菌以革兰阳性菌为主, 约占所有致病菌的 2/3 左右。医院获得性血流感染的病原菌主要为凝固酶阴性葡萄球菌、金黄色葡萄球菌、肠球菌属、念珠菌属、大肠埃希菌、肺炎克雷伯菌、假单胞菌属、肠杆菌属等。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。

成人危及生命的血流感染, 如无明确感染灶, 但考虑源于皮肤或腹腔, 则抗菌药物治疗需覆盖

MRSA, 通常选用万古霉素, 如怀疑为万古霉素耐药肠球菌 (VRE) 则加用利奈唑胺、达托霉素或奎奴普汀/达福普汀。

静脉导管相关血流感染的常见病原菌为金黄色葡萄球菌和表皮葡萄球菌及其他凝固酶阴性葡萄球菌。治疗选用万古霉素或达托霉素。如为免疫功能缺陷患者, 如烧伤或粒细胞缺乏者, 除上述病原外, 尚有假单胞菌属、肠杆菌属、杰氏棒状杆菌、曲霉属和根霉属; 治疗选用万古霉素联合抗假单胞菌第 3 代头孢菌素或抗假单胞菌青霉素、碳青霉烯类、第 3 代头孢菌素联合抗假单胞菌氨基糖苷类。

新生儿血流感染晚期发病 (1 ~ 4 wk) 的常见病原菌为 B 组溶血性链球菌、大肠埃希菌、克雷伯菌属、肠杆菌属, 此外尚有流感嗜血杆菌及医院获得性感染的病原菌如金黄色葡萄球菌、凝固酶葡萄球菌和假单胞菌属。如新生儿入住 ICU 且有中央静脉留置导管者加用万古霉素, 如气管内插管考虑应用替卡西林/克拉维酸, 如怀疑有坏死性小肠结肠炎加用甲硝唑或克林霉素。

儿童血流感染的主要病原菌为肺炎链球菌、脑膜炎奈瑟菌、流感嗜血杆菌和金黄色葡萄球菌, 原发病灶多为脑膜炎或肺炎。中枢神经系统感染宜联合万古霉素, 并需监测血药浓度, 应尽量避免应用于新生儿。

### 3 目标治疗

3.1 葡萄球菌 MRSA 非复杂性血流感染成年患者应给予至少 2 wk 万古霉素或达托霉素静脉滴注。对于复杂性血流感染患者 (细菌血培养阳性, 不符合上述非复杂性血流感染的标准), 依据感染的严重程度, 建议疗程 4 ~ 6 wk。一些专家建议应用达托霉素。对于 MRSA 血流感染, 不推荐在万古霉素治疗基础上加用庆大霉素或利福平。对于 MSSA 血流感染不推荐首选万古霉素, 但可用于青霉素过敏患者, 必要时可联合利福平等。凝固酶阴性葡萄球菌血流感染的处理同金黄色葡萄球菌。

3.2 PRSP 可选用万古霉素单用或联合利福平。

3.3 肠球菌血流感染 万古霉素用于氨苄西林耐药菌株感染或青霉素过敏患者。

3.4 注意事项 应进行临床评估明确感染源和感染程度, 并对其他部位感染进行清除和 (或) 清创。推荐起始血培养阳性 2 ~ 4 d 后再行血培养, 而后根据需要进行, 以明确血流感染是否清除。推荐对所有血流感染成人患者行超声心动图检查以明

确有否合并心内膜炎。

(李光辉)

### 肿瘤患者中性粒细胞(ANC)缺乏伴发热

#### 1 定义

1.1 发热 指单次口温测定  $\geq 38.3$  °C, 或体温  $\geq 38.0$  °C持续超过 1 h。

1.2 ANC 缺乏 指  $ANC < 0.5 \times 10^9 \cdot L^{-1}$ , 或预期以后 48 h ANC 减少至  $< 0.5 \times 10^9 \cdot L^{-1}$ 。

#### 2 经验 ANC 治疗

2.1 对于预期缺乏的时间较长 ( $> 7$  d) 或严重缺乏 ( $ANC \leq 0.1 \times 10^9 \cdot L^{-1}$ ) 和 (或) 存在明显的内科合并病, 如低血压、肺炎、新发腹痛或神经系统变化的高危患者, 应尽早住院进行经验性抗感染治疗。

2.2 ANC 缺乏伴发热患者的经验性抗感染治疗首先考虑使用抗革兰阴性杆菌的广谱抗生素, 是否需要加用万古霉素应当考虑其特定的指征<sup>[34]</sup>: (1) 血液动力学不稳定或有其他严重脓毒症证据; (2) 在最终鉴定和敏感性检测结果出来前, 血培养革兰阳性菌阳性; (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; (5) X 线摄片检查确认的肺炎; (6) 临床疑有严重导管相关感染 (例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) 任一部位的皮肤或软组织感染<sup>[34]</sup>。

#### 3 发热和 ANC 缺乏期间调整抗菌药物时万古霉素选择

3.1 临床已证实革兰阳性菌感染部位和 (或) 分离出 MRSA 应当加用万古霉素。

3.2 ANC 缺乏伴发热患者初始应用标准剂量的抗革兰阴性菌广谱抗生素治疗后血液动力学仍不稳定者, 应扩大抗菌谱, 包括覆盖耐药革兰阴性、革兰阳性和厌氧细菌及真菌在内的抗菌药物, 此时可以选用万古霉素。

#### 4 使用疗程

4.1 对于有临床或微生物学感染证据的患者, 疗程取决于特定的微生物和感染部位。适当的万古霉素治疗应持续用于整个 ANC 缺乏期间, 直至  $ANC \geq 0.5 \times 10^9 \cdot L^{-1}$ , 如临床需要, 用药时间可再延长。

4.2 如果未发现临床或革兰阳性菌感染证据时应予给药 2 d 后停用。

(王椿 沈志祥)

**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, 占 80% 以上。引起血源性骨髓炎的原发病灶大多位于体表, 部分患者无明显原发病灶。

在开始抗菌治疗前, 先留取相应标本送细菌培养, 以尽早明确病原菌和药敏结果。尽早开始抗菌药物经验治疗, 最佳的抗菌药物给药方式尚未确立, 可根据患者个体情况可选择胃肠外、口服或先胃肠外继以口服。应同时进行外科清创去除死骨或异物, 但血源性骨髓炎通常不需外科处理。抗菌药物治疗初始选用万古霉素 1.0 g q 12 h 或达托霉素 6 mg·kg<sup>-1</sup> qd 静脉滴注, 继以复方磺胺甲硝唑 2 片 bid, 首剂加倍联合利福平 600 mg qd、利奈唑胺 600 mg bid 或克林霉素 600 mg tid 口服。亦可在上述抗生素的基础上加用利福平口服。对于同时伴发血流感染的患者, 血中病原菌清除后应加用利福平。治疗 MRSA 骨髓炎的疗程至少 8 wk。部分专家建议再以口服利福平为基础 (慢性感染或未行清创者可能时间更长), 并联合复方新诺明、强力霉素/米诺环素、克林霉素或氟喹诺酮类继续治疗 1~3 mo。使用钆的磁共振成像是优选的成像模式, 特别是发现早期骨髓炎和相关的软组织疾病。红细胞沉降率 (ESR) 和 C 反应蛋白 (CRP) 水平有助于评估治疗反应<sup>[8]</sup>。

1 化脓性关节炎 金黄色葡萄球菌为成人细菌性关节炎最常见的病原菌。治疗需全身应用抗菌药物, 并予以关节引流。化脓性关节炎应尽早予以经验治疗, 否则关节软骨可被脓液消化溶解, 影响关节功能。应用抗菌药物前, 需抽取关节腔渗出液或脓液进行涂片革兰染色及细菌培养。经验治疗应依据革兰染色结果、年龄及危险因素选用抗菌药物。如为革兰染色阳性, 经验治疗选用的抗菌药物应覆盖金黄色葡萄球菌和链球菌属。建议疗程 3~4 wk。

2 人工装置相关骨关节感染 术后早期发生的感染常为围术期伤口污染, 最常见的病原菌为凝固酶阴性葡萄球菌。关节置换术 3 mo 后发病者常系血源性感染, 金黄色葡萄球菌、链球菌属、革兰阴性需氧菌及厌氧菌为最常见病原菌。

对于早发 ( $< 2$  mo) 或急性血源性人工关节感染, 如植入物稳定、症状持续时间  $\leq 3$  周和清创术后 (但保留人工装置), 推荐初始胃肠外治疗加利福平口服 2 wk, 继以利福平联合氟喹诺酮类、磺胺甲噁唑、四环素或克林霉素 3~6 mo, 分别用于髋关节或膝关节。对于植入物不稳定、迟



发感染、或症状持续 > 3 wk 者, 如可能应及时清创并移除装置。

对于早发的脊柱植入物感染 (< 术后 30 d) 或植入物位于活动性感染部位, 推荐初始胃肠外治疗加利福平, 而后长期口服治疗, 胃肠外和口服治疗的最佳疗程尚不明确。口服治疗应持续至脊柱融合。对于迟发感染 (> 放置植入物后 30 d), 如可能应移除人工装置。

长期口服抑制性抗菌药物 [如复方磺胺甲噁唑、四环素类、氟喹诺酮类 (由于氟喹诺酮类存在潜在耐药性, 所以应该与利福平合用, 尤其是不能实施充分外科清创时) 或克林霉素]。在部分病例可联合或不联合利福平, 特别是不能移除装置时。

(李光辉)

**感染性心内膜炎 (IE)** IE 是指心脏内膜的感染。尽管有内科、外科等积极干预治疗, IE 的罹患率和病死率仍然较高。引起 IE 的常见病原体呈现多元化以及抗微生物药物耐药性的增加更是产生了诸多治疗上的问题。参考国际上重要文献<sup>[8,10]</sup>, 就万古霉素在 IE 经验性和目标性治疗中的地位简述如下。

## 1 经验治疗

### 1.1 自体瓣膜感染性心内膜炎

1.1.1 瓣膜病或先天性心脏病 (非静脉吸毒者), 病原体通常为草绿色链球菌 (30% ~ 40%)、其他链球菌 (15% ~ 25%)、肠球菌 (5% ~ 18%)、葡萄球菌 (包括凝固酶阴性葡萄球菌) (20% ~ 35%)<sup>[10]</sup>。药物治疗: 首选方案为青霉素、氨苄西林、萘夫西林或苯唑西林 + 庆大霉素。推荐备选治疗方案可选用万古霉素 + 庆大霉素。

1.1.2 自体瓣膜感染性心内膜炎 (静脉吸毒者), 同时有或无右心内膜炎的证据, 常见病原体为金黄色葡萄球菌 (包括 MRSA 和 MSSA), 其他菌少见。药物治疗首选方案为万古霉素。

1.2 人工瓣膜感染性心内膜炎 早期 (术后 < 2 mo), 常见感染病原体为表皮葡萄球菌或金黄色葡萄球菌, 罕见的有肠杆菌属、类白喉杆菌、真菌等。后期 (术后 > 2 mo), 常见感染病原体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。治疗方案均可选择万古霉素 + 庆大霉素 + 利福平。

1.3 起搏器或除颤器感染 感染病原体通常为金黄色葡萄球菌 (40%)、表皮葡萄球菌 (40%)、革

兰阴性杆菌 (5%)、真菌 (5%)。治疗方案首选去除装置 + 万古霉素 + 利福平, 备选方案为去除装置 + 达托霉素 ± 利福平。

1.4 化脓性心包炎 感染病原体通常为金黄色葡萄球菌、肺炎球菌、A 族链球菌、肠杆菌科等。经验性治疗首选万古霉素 + 环丙沙星, 其次可选用万古霉素 + 头孢吡肟。

1.5 心室辅助装置相关性感染 感染病原体通常为金黄色葡萄球菌、表皮葡萄球菌、需氧革兰阴性杆菌及念珠菌属。治疗原则: 首先对血、伤口、导线、埋藏部位及泵尽可能做培养, 然后选用万古霉素 + 环丙沙星或左氧氟沙星 + 氟康唑 800 mg, iv, qd。

## 2 目标治疗

### 2.1 天然瓣膜感染性心内膜炎

2.1.1 血培养结果病原体为链球菌 (1) 血培养结果病原体为草绿色链球菌或牛链球菌, 药敏实验结果为青霉素 G MIC ≤ 0.1 mg·L<sup>-1</sup>。首选方案为青霉素 G + 庆大霉素或头孢曲松。若青霉素 G 和头孢曲松过敏, 用万古霉素, 最大剂量 2 g·d<sup>-1</sup>, 除非有 TDM。(2) 血培养结果病原体为草绿色链球菌或牛链球菌、营养变异株链球菌、耐药链球菌等, 药敏试验结果为青霉素 G MIC 0.1 ~ 0.5 mg·L<sup>-1</sup>。治疗首选方案为青霉素 G + 庆大霉素。备选方案可选用万古霉素 (最大剂量 2 g·d<sup>-1</sup>, 除非有 TDM)。(3) 血培养结果病原体为“敏感”肠球菌或草绿色链球菌、牛链球菌、营养变异株链球菌 C, 药敏试验结果为青霉素 G MIC ≥ 0.5 mg·L<sup>-1</sup>, 肠球菌对氨苄西林/青霉素 G、万古霉素、庆大霉素敏感。治疗首选方案: 青霉素 G + 庆大霉素或氨苄西林 + 庆大霉素。备选方案: 万古霉素 + 庆大霉素。

2.1.2 血培养结果病原体为肠球菌 (1) 对青霉素 G/氨苄西林耐药, 药敏试验结果为青霉素 G MIC > 16 mg·L<sup>-1</sup>, 对庆大霉素敏感。治疗方案仅可选用万古霉素 + 庆大霉素。(2) 对万古霉素耐药, 通常为屎肠球菌, 药敏试验结果为对青霉素 G/氨苄西林耐药 + 庆大霉素/链霉素高度耐药 + 万古霉素耐药。药物治疗上尚无可靠的有效治疗, 替考拉宁对耐万古霉素肠球菌的一个亚群有效, 达托霉素是一种选择, 也可试用利奈唑胺或奎奴普汀-达福普汀。

2.1.3 血培养结果病原体为金黄色葡萄球菌 (1) MSSA 首选方案为萘夫西林 (苯唑西林) + 庆大霉素, 备选方案可选用头孢唑啉 + 庆大霉素、万古霉素。(2) MRSA 首选方案为万古霉素。FDA 未批

准达托霉素用于左室心内膜炎。

IDSA《MRSA指南》<sup>[8]</sup>对于感染性心内膜炎成年患者,推荐6wk万古霉素或达托霉素静注治疗。对于菌血症以及自体瓣膜感染性心内膜炎,不推荐在万古霉素治疗基础上加用庆大霉素。对于菌血症以及自体瓣膜感染性心内膜炎,不推荐在万古霉素治疗基础上加用利福平。

2.1.4 三尖瓣感染(常见于静脉毒瘾者)者(1) MSSA 首选方案为萘夫西林(苯唑西林)+庆大霉素,若青霉素过敏可选用万古霉素+庆大霉素,疗程为2wk;或选用达托霉素。(2) MRSA 首选方案为万古霉素,备选方案中达托霉素治疗右侧心内膜炎与万古霉素疗效相当,对左侧心内膜炎疗效均差。

2.2 人工瓣膜感染性心内膜炎 对血培养结果为表皮葡萄球菌阳性者,可选用万古霉素+利福平+庆大霉素,14d;对于血培养结果MSSA,可选用萘夫西林+利福平,或+庆大霉素;若为MRSA,则选择万古霉素+利福平+庆大霉素,14d。

IDSA《MRSA指南》<sup>[8]</sup>推荐人工瓣膜感染性心内膜炎万古霉素静脉给药,联用利福平300mg,口服或静脉给药,q8h,至少治疗6wk;加用静脉庆大霉素,每剂1mg·kg<sup>-1</sup>,q8h,治疗2wk。

(陈佰义)

**皮肤及软组织感染** 皮肤和软组织感染(skin and soft-tissue infections, SSTIs)十分普遍,包括脓疱疮、丹毒、蜂窝织炎、坏死性筋膜炎和气性坏疽、动物咬伤后的感染、外科手术切口的感染等,而尤以社区获得的SSTIs为多见。社区获得的SSTIs一般为轻到中等严重程度。单纯的脓肿或疖仅行切开引流术多可治愈,抗菌药物治疗可推荐用于伴有下列情况的复杂性SSTIs:严重或广泛性感染;较深的软组织感染、手术或外伤伤口感染、大脓肿、蜂窝织炎,有并发症或免疫抑制状态时;高龄或年幼患者;脓肿部位难以引流;有相关的脓毒性静脉炎;行单纯切开后引流无效等<sup>[35]</sup>。

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,一般情况下轻度的皮肤及软组织感染可予以半合成青霉素、第1代或第2代头孢菌素、大环内酯类或克林霉素,这些抗菌药物均具有良好疗效。当前MRSA及耐红霉素的化脓性链球菌感染给治疗带来了挑战,经验性治疗应该覆盖这些耐药株。但是目前有50%的MRSA同时对于克林霉素耐药。尽管报道多西环素及米诺环

素有21%的治疗失败率,大多数社区获得性MRSA仍对于复方磺胺甲噁唑敏感和四环素类敏感。因此,门诊患者仍可接受以上药物治疗,但需在24~48h后时重新评估以判断疗效,如对以上药物过敏或者无临床应答,可考虑换用万古霉素等具有显著抗MRSA疗效的药物。

因为社区相关MRSA有一定发生率,在金黄色葡萄球菌感染的病例中,临床需同时检测药敏以选择敏感药物。在使用万古霉素等药物的患者中,可根据药敏检测结果及初治疗效评估,选择降阶梯治疗。万古霉素用于成人病例时的剂量为1.5~2.0g·d<sup>-1</sup>,分2~3次给药,儿童病例中的给药剂量为40mg·kg<sup>-1</sup>·d<sup>-1</sup>,分3~4次静脉给药。推荐疗程为7~14d,但应根据患者临床应答情况进行个体化处理。

**艰难梭菌感染** 艰难梭菌是人类肠道中的正常菌群,使用抗菌药物后可导致该菌过度生长。艰难梭菌感染(CDI)的定义为患者每日解不成形粪便3次或以上,并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。处理需立即停用可能诱发CDI的抗菌药物,因其可能会增加CDI复发的风险。当疑似为严重或复杂的CDI感染时,立即开始经验治疗。若粪便毒素检测阴性,开始、停止或继续治疗必须个体化。如可能应避免使用抗肠动力药物,因为这有可能使症状模糊不清,并可突然发生中毒性巨结肠。治疗初次发作的轻、中度CDI首选甲硝唑,每次500mg,tid,疗程10~14d。治疗初次发作的重症CDI首选万古霉素,每次125mg,qid,疗程10~14d。治疗严重复杂的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500mg,qid,po,或500mg溶于100mL0.9%氯化钠溶液,每6h1次保留灌肠;甲硝唑剂量为每次500mg,q8h,iv。特别严重的患者可考虑切除结肠。CDI首次复发治疗方案通常与初次发作相同,但应与初次发作一样,根据病情严重程度分层(轻至中度、重度、复杂重度)进行治疗。治疗第2次或以后的CDI复发可选用万古霉素,下一步治疗方案优先选择剂量递减疗法和(或)冲击疗法。队列研究结果提示甲硝唑对于缓解症状作用与万古霉素相仿,但近期有报道甲硝唑疗效有所下降。

(张文宏)

儿科 万古霉素是儿科针对革兰阳性菌感染的常用抗生素, 适用于革兰阳性菌严重感染, 尤其适用于 MRSA、甲氧西林耐药凝固酶阴性葡萄球菌(MRCNS)、肠球菌属、PRSP 和多重耐药肺炎链球菌(MDRSP)等所致感染。万古霉素也可用于对青霉素类过敏的革兰阳性菌感染, 尤其病情严重者。本部分重点论述万古霉素在儿童 MRSA 的治疗地位<sup>[36]</sup>。

### 1 应用指征

1.1 MRSA 肺炎 对于 CA-MRSA 或 HA-MRSA 肺炎患儿, 推荐万古霉素静脉给药。虽然对万古霉素在肺上皮衬液中浓度的有效性和其在痰液中的穿透性存在争议, 但万古霉素在肺泡巨噬细胞内和气管、支气管黏膜中浓度足可杀灭 MRSA。我国 MRSA 菌株对克林霉素的耐药率较高, 故不宜经验首选克林霉素。

1.2 MRSA 中枢神经系统感染 推荐万古霉素静脉给药, 儿童患者有推荐联合美洛培南静脉给药, 也有建议加用利福平。脑积水引流管感染者, 应先取出引流管直至脑脊液重复培养阴性后再予置入。如果存在有脑脓肿、脑膜下积脓、脑膜外积脓、海绵窦和(或)硬脑膜静脉窦脓毒性栓塞等并发症, 静脉万古霉素应用同时, 神经外科的及时干预和切开引流十分重要。

1.3 MRSA 菌血症和(或)感染性心内膜炎 MRSA 菌血症推荐万古霉素静脉给药, 剂量  $15 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{次}^{-1}$ , q 6 h。对无并发症的 MRSA 菌血症, 疗程至少 2 wk; 对存在高危因素、合并感染性心内膜炎者, 上述剂量给药而疗程必须延长至 4 ~ 6 wk。有心内膜炎临床迹象的患儿, 超声心动图的跟踪评估是重要的, 必要时可行经食道超声心动图(transoesophageal echocardiography)。对于 MRSA 菌血症和(或)感染性心内膜炎患儿, 万古霉素应常规联合利福平治疗。

1.4 MRSA 骨关节感染 MRSA 骨关节感染治疗的首要原则是手术清创及软组织脓肿引流。对于急性出血性 MRSA 骨髓炎和化脓性关节炎患儿, 推荐静脉给予万古霉素, 疗程应有个体化调整。

1.5 SSTIs 儿科 SSTIs 多由 CA-MRSA 引起<sup>[37]</sup>。重症复杂性皮肤软组织感染(cSSTIs)或 SSTIs 患儿存在有并发菌血症高度危险者, 初始治疗推荐使用万古霉素静脉给药。初始临床治疗效果不佳但体外药敏提示万古霉素敏感者, 仍可继续使用, 但需联合利福平或夫西地酸治疗。

1.6 新生儿 MRSA 感染 轻症足月新生儿脓疱病, 局部使用莫匹罗星即可。对于早产儿或低出生体重儿脓疱病或者感染病灶广泛的足月新生儿, 起始治疗即推荐万古霉素静脉给药。对于新生儿 MRSA 脓毒症, 优先推荐万古霉素静脉给药。

2 使用剂量、用法和疗程 作为时间依赖性抗菌药物的万古霉素, 是一种杀菌剂。肾功能正常患儿消除半衰期 6 ~ 8 h, 因此万古霉素每日使用剂量必须分次使用, 推荐万古霉素的治疗剂量是每次  $15 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$  (据实际体重), q 6 h, 静脉滴注。决定万古霉素杀菌活性和药效的指标是  $\text{AUC}_{0-24 \text{ h}}/\text{MIC}$ 。TDM 最佳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清谷浓度, 最佳值应达到  $15 \sim 20 \text{ mg} \cdot \text{L}^{-1}$ , 届时  $\text{AUC}_{0-24 \text{ h}}/\text{MIC}$  达到  $400 \text{ mg} \cdot \text{h} \cdot \text{L}^{-1}$ , 药物组织穿透力和临床预后均可能明显改善<sup>[3]</sup>。

万古霉素疗程因不同感染部位而异: cSSTI 患儿建议疗程 5 ~ 10 d; MRSA 菌血症及感染性心内膜炎 2 ~ 6 wk; MRSA 化脓性关节炎至少 3 ~ 4 wk、化脓性骨髓炎患儿至少 4 ~ 6 wk, 与此同时的手术清创及软组织脓肿引流是十分重要的治疗手段; MRSA 脑膜炎, 疗程至少 2 wk, 儿科患者宜联合使用利福平, 对并发脑脓肿、硬膜下积脓、硬膜外脓肿者疗程需延长至 4 ~ 6 wk。

### 3 儿科万古霉素使用的若干问题

3.1 根据我国《抗菌药物临床应用指导原则》<sup>[38]</sup>, 万古霉素的合理使用应该是具有上列适应证的患儿, 不推荐万古霉素作为一般革兰阳性菌感染患儿经验治疗的首选药物, 也不推荐其广泛地作为预防性用药。对 ANC 缺乏伴发热的患儿, 下列情况下有经验选用万古霉素的指征: 血液动力学不稳定或有严重脓毒症证据者; 胸 X 线片证实为肺炎者; 血培养已初步证实为革兰阳性菌, 尽管尚未最后确认和进行药敏试验者; 临床怀疑为严重导管相关性感染者; 身体任何部位皮肤软组织感染者; 有 MRSA、VRE 或 PRSP 定植者; 严重黏膜炎症者。

3.2 万古霉素有一定的肾、耳毒性, 尤其是联合应用氨基糖苷类抗菌药物时, 这在儿科患者尤其应该谨慎。

3.3 万古霉素 MIC 值与临床治疗结局有一定关系,  $\text{MIC} \leq 1 \text{ mg} \cdot \text{L}^{-1}$  者治疗成功率高; MIC 为  $1 \sim 2 \text{ mg} \cdot \text{L}^{-1}$  者虽然仍处于敏感范围, 但治疗成功率明显下降;  $\text{MIC} \geq 2 \text{ mg} \cdot \text{L}^{-1}$  者不推荐使用万古霉素。

可以通过增加万古霉素单次剂量或增加每日用药次数的方法克服这种不敏感性, 但同时应注意万古霉素的肾、耳毒性, 建议监测血清肌酐浓度和万古霉素血清谷浓度, 以保证安全性和有效性<sup>[1]</sup>。

(陆 权)

共识撰写参与专家(按姓氏拼音顺序排名): 陈佰义, 管向东, 何礼贤, 胡 锦, 黄仲义, 李光辉, 陆 权, 倪力强, 倪语星, 单爱莲, 沈华浩, 沈志祥, 施 毅, 王 椿, 王 睿, 文富强, 翁心华, 肖永红, 谢灿茂, 徐英春, 杨 毅, 俞云松, 张 菁, 张文宏, 张秀珍, 周建新, 周良辅

### [ 参 考 文 献 ]

- [ 1 ] 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[J]. *Am J Health Syst Pharm*, 2009, 66(1): 82-98.
- [ 2 ] KRIVOY N, PELEG S, POSTOVSKY S, *et al.* Pharmacokinetic analysis of vancomycin in steady state in pediatric cancer patients[J]. *Pediatr Hematol Oncol*, 1998, 15(4): 333-338.
- [ 3 ] ARROYO JC, QUINDLEN EA. Accumulation of vancomycin after intraventricular infusions[J]. *South Med J*, 1983, 76(12): 1554-1555.
- [ 4 ] BAILIE GR, NEAL D. Vancomycin ototoxicity and nephrotoxicity. A review[J]. *Med Toxicol Adverse Drug Exp*, 1988, 3(5): 376-86.
- [ 5 ] MOHAMMEDI I, DESCLOUX E, ARGAUD L, *et al.* Loading dose of vancomycin in critically ill patients: 15 mg/kg is a better choice than 500 mg[J]. *Int J Antimicrob Agents*, 2006, 27(3): 259-262.
- [ 6 ] 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[J]. *Antimicrob Agents Chemother*, 2008, 52(4): 1330-1336.
- [ 7 ] 汪 复, 张婴元, 等. 实用抗感染治疗学[M]. 北京: 人民卫生出版社. 2004: 3-75.
- [ 8 ] 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[J]. *Clin Infect Dis*, 2011, 52(3): e18-55.
- [ 9 ] National Health Service. Prescribing guidelines for intravenous vancomycin in adults [EB/OL]. (2005-12-15) [2011-08-10]. [http://www.formulary.cht.nhs.uk/pdf,\\_doc\\_files\\_etc/MMC041\\_V-ancomycin\\_Guidelines.pdf](http://www.formulary.cht.nhs.uk/pdf,_doc_files_etc/MMC041_V-ancomycin_Guidelines.pdf).
- [ 10 ] GILBERT DN, MOELLER RC, ELIOPOULOS MG. The Sanford guide to antimicrobial therapy[M]. 41ed. Sperryville, VA: Antimicrobial Therapy, Inc, 2011: 189-190.
- [ 11 ] Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI). Performance standards for antimicrobial susceptibility testing; 19th informational Supplement, CLSI document M100-S19[S]. Wayne, PA, USA: CLSI, 2009.
- [ 12 ] STEINKRAUS G, WHITE R, FRIEDRICH L. Vancomycin MIC creep in non-vancomycin-intermediate *Staphylococcus aureus* (VISA), vancomycin-susceptible clinical methicillin-resistant *S. aureus* (MRSA) blood isolates from 2001-05[J]. *J Antimicrob Chemother*, 2007, 60(4): 788-794.
- [ 13 ] RYBAK MJ, LEONARD SN, ROSSI KL, *et al.* Characterization of vancomycin-heteroresistant *Staphylococcus aureus* from the metropolitan area of Detroit, Michigan, over a 22-year period (1986 to 2007)[J]. *J Clin Microbiol*, 2008, 46(9): 2950-2954.
- [ 14 ] WANG G, HINDLER JF, WARD KW, *et al.* Increased vancomycin MICs for *Staphylococcus aureus* clinical isolates from a university hospital during a 5-year period [J]. *J Clin Microbiol*, 2006, 44(11): 3883-3886.
- [ 15 ] HOLMES RL, JORGENSEN JH. Inhibitory activities of 11 antimicrobial agents and bactericidal activities of vancomycin and daptomycin against invasive methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* isolates obtained from 1999 through 2006[J]. *Antimicrob Agents Chemother*, 2008, 52(2): 757-760.
- [ 16 ] ALOS JI, GARCIA-CANAS A, GARCIA-HIERRO P, *et al.* Vancomycin MICs did not creep in *Staphylococcus aureus* isolates from 2002 to 2006 in a setting with low vancomycin usage[J]. *J Antimicrob Chemother*, 2008, 62(4): 773-775.
- [ 17 ] REYNOLDS R, HOPE R, WAMER M, *et al.* The illusion of MIC creep in MRSA [EB/OL]. (2009-12-09) [2011-08-10]. <http://www.bsacsw.org/publications.jsp?id=&action=next&page=2009>.
- [ 18 ] JONES RN. Microbiological features of vancomycin in the 21st century: minimum inhibitory concentration creep, bactericidal/static activity, and applied breakpoints to predict clinical outcomes or detect resistant strains[J]. *Clin Infect Dis*, 2006, 42 Suppl 1: S13-24.
- [ 19 ] 陈宏斌, 王 辉. 2007年中国14个城市异质性万古霉素中介耐药的金葡萄分子特征[J]. *中华检验医学杂志*, 2009, 32(11): 1223-1227.
- [ 20 ] HOWDEN BP, DAVIES JK, JOHNSON PD, *et al.* Reduced vancomycin susceptibility in *Staphylococcus aureus*, including vancomycin-intermediate and heterogeneous vancomycin-intermediate strains: resistance mechanisms, laboratory detection, and clinical implications[J]. *Clin Microbiol Rev*, 2010, 23(1): 99-139.
- [ 21 ] MAREE CL, DAUM RS, BOYLE-VAUYA S, *et al.* Community-associated methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* isolates causing healthcare-associated infections[J]. *Emerg Infect Dis*, 2007, 13(2): 236-242.
- [ 22 ] KLEVENS RM, MORRISON MA, NADLE J, *et al.* Invasive methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* infections in the

- United States[J]. JAMA, 2007, 298(15): 1763-1771.
- [23] KOLLEF MH, SHORRE A, TABDK YB, *et al.* Epidemiology and outcomes of health-care-associated pneumonia: results from a large US database of culture-positive pneumonia[J]. Chest, 2005, 128(6): 3854-3862.
- [24] 王 辉, 孙宏莉, 陈民钧, 等. 2005-2006年我国九家教学医院分离的常见呼吸道病原菌的耐药监测研究[J]. 中华检验医学杂志, 2007, 30(11): 1242-1247.
- [25] 汪 复, 朱德妹, 胡付品, 等. 2009中国CHINET细菌耐药性监测[J]. 中国感染与化疗杂志, 2010, 10(5): 325-334.
- [26] 方向群, 刘又宁. 屎肠球菌所致肺脓肿一例并文献复习[J]. 中华结核和呼吸杂志, 2010, 33(2): 99-103.
- [27] BIOTEN MSM, GAILLARD CA, van TIEL FH, *et al.* Colonization and infection with *Enterococcus faecalis* in intensive care units: the role of antimicrobial agents[J]. Antimicrob Agents Chemother, 1995, 39(12): 2783-2786.
- [28] GRAFFUNDER EM, VENEZIA RA. Risk factors associated with nosocomial methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) infection including previous use of antimicrobials[J]. J Antimicrob Chemother, 2002, 49(6): 999-1005.
- [29] PEA F, VIALE P. The antimicrobial therapy puzzle: could pharmacokinetic-pharmacodynamic relationships be helpful in addressing the issue of appropriate pneumonia treatment in critically ill patients?[J]. Clin Infect Dis, 2006, 42(12): 1764-1771.
- [30] DRAKE JM, KESTLE JR, MILNER R, *et al.* Randomized trial of cerebrospinal fluid shunt valve design in pediatric hydrocephalus[J]. Neurosurgery, 1998, 43(2): 294-303.
- [31] WHITEHEAD WE, KESTLE JR. The treatment of cerebrospinal fluid shunt infections. Results from a practice survey of the American Society of Pediatric Neurosurgeons[J]. Pediatr Neurosurg, 2001, 35(4): 205-210.
- [32] FEDERICO G, TUMBARELLO M, SPANU T, *et al.* Risk factors and prognostic indicators of bacterial meningitis in a cohort of 3580 postneurosurgical patients[J]. Scand J Infect Dis, 2001, 33(7): 533-537.
- [33] TANCCONELLI E, CATALDO MA, ALBANESE A, *et al.* Vancomycin versus cefazolin prophylaxis for cerebrospinal shunt placement in a hospital with a high prevalence of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*[J]. J Hosp Infect, 2008, 69(4): 337-344.
- [34] 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[J]. Clin Infect Dis, 2011, 52(4): 427-431.
- [35] STEVENS DL, BISNO AL, CHAMBERS HF, *et al.* Practice guidelines for the diagnosis and management of skin and soft-tissue infections[J]. Clin Infect Dis, 2005, 41(10): 1373-1406.
- [36] 陆 权. 儿童耐甲氧西林金黄色葡萄球菌感染的治疗对策[J]. 中国实用儿科杂志, 2010, 25(1): 10-13.
- [37] Center for Disease Control and Prevention. Four pediatric deaths from community-acquired methicillin-resistant *staphylococcus aureus*—Minnesota and North Dakota, 1997-1999[J]. MMWR Morb Mortal Wkly Rep, 1999, 48(32): 707-710.
- [38] 中华人民共和国卫生部, 国家中医药管理局, 中国人民解放军总后勤部卫生部. 抗菌药物临床应用指导原则 [EB/OL]. (2004-08-19)[2011-08-19]. <http://www.sda.gov.cn/WS01/CL0056/10752.html>.

**编后按** 由本刊发起, 由本刊副主编我国著名抗感染专家翁心华教授和临床药理学家黄仲义教授联合牵头, 汇聚我国药理学、药理学、微生物学、感染、重症、呼吸、血液、神经外科、儿科等学科的著名专家学者, 历时一年的策划、组织, 经3次专家集体讨论, 最终形成此文。抗生素的合理使用是当前值得关注的问题, 很多抗生素在使用很短时间内就产生耐药, 实在可惜。而万古霉素这样一个历经半个世纪的老药, 全球仅发现9株耐万古霉素金黄色葡萄球菌, 这是一个值得思考的问题。万古霉素被誉为“抗生素的最后一道防线”, 临床规范合理使用, 使之对临床抗菌治疗的贡献更加持久、长远, 这是本刊发起共识的初衷。本共识制定过程中, 我们鼓励专家以国内外最新研究证据为参照, 结合个人经验, 注重合理性和临床实用性, 并且着力释疑临床中常见问题, 以期清晰明了, 便于广大临床一线医药工作者参考。错漏之处, 欢迎读者提出宝贵建议, 以便在下一版共识中予以修正。