

2 例儿童重症感染持续输注万古霉素的病例分析及文献复习

黄莉娟¹ 陈依雨^{2*}

1. 崇左市妇幼保健院药剂科 广西崇左 532200

2. 广西医科大学第一附属医院药学部 广西南宁 530022

摘要:目的: 探讨儿童持续输注万古霉素有效性及安全性。方法: 回顾性分析2例儿童重症感染根据万古霉素治疗药物监测, 优化万古霉素给药方案, 给予持续输注万古霉素的诊疗过程。结果: 优化万古霉素给药方案后, 患儿可快速达到目标浓度, 其中例2患儿目标浓度持续平稳, 2例患儿感染均较前明显控制, 且未见肾毒性等不良反应, 很快转至普通病房继续治疗, 最终顺利出院。结论: 初步观察持续输注万古霉素可以快速达到稳态血药浓度, 有助于控制严重感染。

关键词: 儿童重症感染; 万古霉素; 持续输注; 血药浓度

万古霉素属于糖肽类抗菌药物, 适用于耐药革兰阳性菌所致的严重感染, 特别是耐甲氧西林金黄色葡萄球菌(MRSA)、表皮葡萄球菌和耐药肠球菌及青霉素耐药肺炎链球菌所致感染, 且是治疗MRSA引起重症感染的一线用药^[1,2]。万古霉素是一种时间依赖性抗生素, 其杀菌作用与抗生素后效应及血药浓度高于最低抑菌浓度(MIC)的持续时间有关。万古霉素血药谷浓度过低, 病死率越高, 可能与未达到治疗效果有关; 而血药浓度过低($< 10 \text{ mg/L}$)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^[3,4]。同时万古霉素治疗指数小, 血药浓度过高, 可导致耳毒性和肾毒性。因此, 万古霉素治疗药物监测(TDM)与指导临床用药显得尤为重要。临床采用间歇输注(IV)万古霉素经常出现血药谷浓度不达标的情况, 尤其是危重患者经常表现出改变的药代动力学和药效学(PK/PD)。在脓毒症中, 表观分布容积(Vd)和蛋白质结合的改变会对各种抗菌药物的血清水平产生不可预测的影响。此外, 代谢和排泄途径可能因终末器官衰竭而受到显著影响。这些动态因素可能会增加治疗失败或毒性。面对这些具有挑战性的情况, 产生了各种旨在改善临床疗效而不产生不良后果的治疗策略^[5]。因此, 静脉持续输注(CIV)万古霉素给药方式备受临床关注。目前国内外对于万古霉素CIV的研究也越来越多, 但是, 在危重儿童中, 持续万古霉素治疗的经验负荷和随后的给药方案研究仍然有限, 使万古霉素CIV在儿童中并未广泛使用。本文通过总结2例儿童重症感染万古霉素24h持续输注的药学实践, 为儿童万古

霉素个体化用药提供依据。

1 病例 1

1.1 病历资料

患儿, 男, 13岁8月, 体重: 54kg, 身高174cm, 发热11天, 气促、胸痛8天入院。患儿2023年5月12日外院培养结果: 痰、血、肺泡灌洗液培养: MRSA, 肺泡灌洗液宏基因(NGS): 金黄色葡萄球菌(序列数58143), 予利奈唑胺治疗4天, 万古霉素治疗3天, 剂量不详, 经治疗, 患儿炎症指标较前下降, 仍有发热, 为进一步治疗, 转至我院。5月18日入院, 患儿仍有发热, 最高体温(T_{max}) 38.5°C , 白细胞计数(WBC) $27.29 \times 10^9/\text{L}$, 中性粒细胞百分比(N%) 84.8% , C反应蛋白(CRP) $>192\text{g/L}$, 降钙素原(PCT) 5.34ng/ml , 肌酐(Cr) $64 \mu\text{mol/L}$, 肌酐清除率(Ccr) 72.9ml/min 。结合外院病原学予万古霉素 $0.5, \text{q}6\text{h}$, >1 小时滴注抗感染治疗, 在使用万古霉素第5剂前30min测万古霉素谷浓度为 $5.3\mu\text{g/ml}$ 。5月21日查体T: 39.5°C , P: 135次/分, R: 呼吸机辅助通气, BP: $132/50\text{mmHg}$ 。血、痰NGS检测出: MRSA。床旁DR正位: 两肺炎症较前进展。遂请临床药学会诊。

1.2 万古霉素持续输注给药及治疗效果

患儿万古霉素谷浓度为 $5.3 \mu\text{g/ml}$ ($< 10 \mu\text{g/ml}$), 血药浓度过低, 疗效不佳, 且易导致VISA和hVISA等耐药菌的产生, 遂临床药师建议调整万古霉素给药方式为 $0.5\text{g}, \text{q}6\text{h}$, 持续24h输注, 48h达稳态后测定血药浓度。5月25日万古霉素日剂量 2g 持续输注第三天, 查体: T:

38.3℃, WBC: $22.81 \times 10^9/L$, N %: 81.1%, CRP: 85.15g/L, PCT: 1.17ng/ml, 肾小球滤过率(GFR)136.91, 患儿仍有发热, 呼吸机辅助通气下偶有血氧波动, 间断带管呼吸耐受可, 仍可吸出较多血性痰液, 万古霉素血药浓度: $9.1 \mu\text{g/ml}$ 。浓度不达标可导致临床治疗效果不理想, 结合患儿病情, 医生予调整万古霉素 0.5g, q4h, 持续 24h 输注。5月28日日剂量 3g 持续输注第三天, 万古霉素血药浓度: $21.4 \mu\text{g/ml}$ 。Tmax: 37.6℃, WBC: $21.8 \times 10^9/L$, N %: 88.4%, CRP: 22.01g/L, PCT: 0.473ng/ml, Cr: $31 \mu\text{mol/L}$, Ccr: 76.2ml/min, GFR: 111.24; 患儿热峰、感染指标较前下降, 拔除气管插管撤呼吸机, 复查床旁 DR 正位: 1. 两肺感染性病变多发肺脓肿形成, 较前好转; 2. 右侧气胸较前吸收, 左侧液气胸基本吸收。5月30日查血常规 WBC: $27.34 \times 10^9/L$, N %: 87.5%, CRP10.69g/L, PCT: 0.203ng/ml, Cr: $35 \mu\text{mol/L}$, Ccr: 86ml/min, GFR: 109.58; 复查胸部 CT: 两肺感染灶较前稍减少, 两侧胸腔积液较前减少, 左肺下叶复张; 患者鼻导管给氧下呼吸平顺, 血氧维持可, 无发热、气促予转普通病区继续治疗, 因条件限制, 在普通病房继续万古霉素 IIV 共 21 天, 第 35 天出院。

2. 病例 2

2.1 病历资料

患儿, 男, 5月20天, 体重: 8kg, 身高 67cm, 发热 4 天、呼吸困难 1 天入院。患儿于 2023 年 7 月 11 日下午出现发热、打喷嚏、偶咳、活动减少, 热峰 39.5℃, 7 月 12 日至 14 日在外院住院血培养: 金黄色葡萄球菌(药敏结果未回报)。予万古霉素(剂量不详)抗感染治疗, 因气管插管内吸出血性痰, 病情危重, 转我院进一步治疗, 7 月 15 日入院查体: T: 39.1℃, P: 210 次/分, 呼吸机支持 R: 47 次/分, BP: 89/55mmHg, WBC: $3.46 \times 10^9/L$, N %: 45.3%, CRP < 10g/L, PCT: 0.309ng/ml, Cr: $21 \mu\text{mol/L}$, Ccr: 73.4ml/min, 予万古霉素 15mg/kg, q8h, 静滴抗感染治疗。7 月 16 日万古霉素血药浓度 $11.7 \mu\text{g/ml}$ 。7 月 17 日右手背肿胀较前明显, 有紫黑色瘀斑, 局部有水疱, 血运差, 考虑存在感染, 脑脊液回报: 有核细胞总数升高, 脑压高。7 月 19 日血 NGS 结果: 金黄色葡萄球菌(序列数 2474), 痰 NGS: 金黄色葡萄球菌(序列数 26552), 诊断: 1. 败血症(金黄色葡萄球菌); 2. 脓毒性休克; 3. 重症肺炎; 4. 呼吸衰竭; 5. 心力衰竭; 6. 化脓性脑膜炎; 7. 右手蜂窝织炎等; 感染仍在加重, 遂请临床药学

会诊。

2.2 万古霉素持续输注给药及治疗效果

临床药师建议优化万古霉素给药方案, 40mg/kg/d, 持续输注 24h, 监测血药浓度、肾功能。7 月 21 日患儿无发热, 复查炎症指标好转, 痰、血、尿培养均为阴性。7 月 24 日复查胸片及脑脊液常规好转, 炎症指标有波动, 考虑与右手背蜂窝织炎控制欠佳有关, 加强右手护理, 予拔除气管导管改用 CPAP 辅助通气。7 月 30 日患儿无发热, 复查炎症指标持续下降, 原病灶有好转趋势, 鉴于患儿病初感染重, 伴化脓性脑膜炎, 现病情好转, 万古霉素改 40mg/kg/d, q8h 间歇输注, 用足疗程 3-4 周, 动态监测感染指标及肾功能。8 月 3 日患儿一般情况可, 转普通病区继续治疗, 第 27 天出院。

表 1 患儿万古霉素持续输注前后感染指标及血药浓度变化。

日期	Tmax ℃	WBC $10^9/L$	N% %	CRP g/L	PCT ng/ml	万古霉素 用法用量	血药浓度 $\mu\text{g/ml}$
16/7	38.7	1.0	53.9	115.5	3.98	15mg/kg, q8h	11.7
19/7	39.5	3.08	31.7	85.53	0.541		-
20/7	36.8	1.38	38.3	67.15	0.444		19.3
21/7	36.8	3.46	45.3	-	0.309	40 mg/kg/d 持续输注 24h	19.4
24/7	38.4	11.1	68.4	47.84	0.143		18.6
27/7	37.2	6.04	60.1	14.9	-		18.6
30/7	37.2	3.85	55.7	13.13	-	12.5 mg/kg, q8h	-
2/8	36.9	2.66	28.9	< 10	-	(37.5mg/kg/d)	15.7

3 讨论

3.1 万古霉素持续输注优势

万古霉素常见的给药方式包括 IIV 和 CIV, 且输注速度不宜过快, 输注速度过快是发生红人综合征的主要原因, 临床使用时建议每克万古霉素至少需加入 200 mL 溶剂, 滴注时间不少于 1 h, 或最大滴速不高于 $10 \text{ mg/min}^{[6]}$ 。万古霉素的疗效、肾毒性与 AUC 或谷浓度有关。在儿童中, 万古霉素的 PK 在不同年龄组间个体差异很大, 且与成人相比, 儿童的清除率增加, 因此使用时需调整剂量, 个体化给药, CIV 能准确快速地调节万古霉素的 AUC 或浓度至目标范围, 降低肾毒性的发生风险^[7, 8]。2020 年国外指南^[9]万古霉素治疗严重 MRSA 感染的 TDM: 推测儿童的 AUC 靶目标为 $400 \text{ mg} \cdot \text{h/L}$ (若万古霉素 MIC $\leq 1 \text{ mg/L}$, 则可能为 $600 \text{ mg} \cdot \text{h/L}$)。指南建议儿童初始万古霉素剂量在肾功能正常且疑似严重 MRSA 感染(包括肺炎, 化脓性肌炎, 多发性骨髓炎, 复杂菌血症和坏死性筋膜炎)的患者: 对于 3 个月至 12 岁以下的儿童, 60 ~ 80 mg/kg/d, 分 q6h, 或对于 ≥ 12 岁的

儿童，60 ~ 70 mg/kg/d，分 q6 ~ 8h。肾功能正常的儿童每日最大剂量通常为 3600 mg。大多数儿童给药日剂量不应超过 3000 mg，且应根据测得的浓度调整剂量以达到 AUC/MIC 靶目标。当剂量超过 2000 ~ 3000 mg/d 时，建议尽早监测万古霉素血药浓度。此外，对于肾清除率较差或亢进的患者，应仔细监测血药浓度和肾功能，因为在治疗的前 5 天可能会发生肾功能的改变。CIV 的药动学数据表明，负荷剂量和持续输注可使患者快速达到目标浓度，当无法达到 AUC 目标时，CIV 方案可能是常规 IIV 的合理替代方案。在重症患者中，可以考虑负荷剂量为 15 ~ 20mg/kg，然后每日维持剂量为 30 ~ 40 mg/kg（最高 60mg/kg）持续输注，以达到 20 ~ 25mg/L 的目标稳态浓度。当目标浓度为 15 ~ 25mg/L 的稳态浓度或 10 ~ 20mg/L 的谷浓度时，CIV 发生肾毒性的风险与 IIV 相似或更低。一项纳入 34 项研究^[10]报告：与 IIV 相比，CIV 能更快、更高地达到目标浓度，且 CIV 与较低的血清浓度变异性和良好的目标达标率相关；万古霉素 CIV 治疗人群的变异性比 IIV 治疗人群的变异性要低。这些发现是至关重要的，因为万古霉素暴露被认为是患者临床结果的主要预测因子。有研究显示^[11]，CIV 给药组患者肾毒性发生率显著低于 IIV 组。一项纳入 11 项研究的系统综述和 Meta 分析显示^[12]：CIV 与 IIV 相比，肾毒性的发生率较低；而临床疗效相似，两组之间的治疗失败和死亡率均无显著差异。另外一项 Meta 分析发现^[13]：与 IIV 相比，CIV 使急性肾损伤的发生率降低了 53%；CIV 的 PK/PD 达标率是 IIV 的 2.6 倍；两种输注方式对于患者病死率没有影响。一项纳入 14 项研究 1640 例患者的 Meta 分析显示^[14]：CIV 比 IIV 更容易达到目标浓度，且更安全。

3.2 儿童万古霉素持续输注安全性及有效性

婴儿持续与间歇万古霉素输注：一项纳入 104 名年龄为 0-90 天的婴儿多中心随机对照试验结果显示，在第一个稳态水平达到目标浓度中，CIV 组（85%）高于 IIV 组（41%）；达到目标浓度所需的总体平均日剂量：IIV 组为 60.6mg/kg/天 > CIV 组为 40.6mg/kg/天（ $P = 0.01$ ），CIV 需要较低的日总剂量就能达到目标浓度；且药物相关不良反应的发生率没有差异^[15]。另一项 49 名婴儿接受了 CIV 万古霉素的研究，显示 CIV 比 IIV 更能有效达到所需的治疗浓度^[16]。在一项儿童万古霉素持续输注的有效性安全性系统综述^[17]研究显示，在 CIV 治疗 24 小时时，6 小时早期贝叶斯剂量调整

显著且安全地提高了儿童的药理学目标，这可以改善儿童 MRSA 感染的临床和细菌学结局。某大型儿科医院持续输注万古霉素剂量的经验^[18]：回顾性评估了 2013 年 1 月至 2016 年 12 月期间从 IIV 万古霉素过渡到 CIV 的患儿。收集人口统计学数据（31 天至 2 岁，2 至 8 岁和 8 至 18 岁等三组）、万古霉素数据（适应症、剂量、万古霉素浓度（SVC）：稳态 SVC 和达到目标 SVC 的时间）和不良反应数据（输注反应和血清肌酐水平）。结果显示：在纳入的 240 例患者中，76 例的目标 SVC 为 10 ~ 15 ug/mL，164 例的目标 SVC 为 15 ~ 20 ug/mL。在 31 天至 2 岁年龄组中，达到 10 ~ 15 ug/mL SVC 所需的 CIV 剂量为 48.4 mg/kg/d，而在 2 至 8 岁和 8 至 18 岁两组为 45.6 和 39.4 mg/kg/d（ $P < 0.005$ ）。目标 SVC 为 15 ~ 20 ug/mL，2 组较年轻的患者，需要 CIV 剂量分别为 50.2 及 50.6 mg/kg/d，而 > 8 岁患者需要 44.7 mg/kg/d（ $P = 0.008$ ）。1 例发生肾损伤，1 例发生肾功能衰竭。艾玛·威索基等^[19]药理学博士的一项纳入 14 名患儿的回顾性研究，比较了万古霉素 CIV 和 IIV 给药方案中达到目标血清 SVC 所需的万古霉素每日总剂量（TDD）。发现与 CIV 相比，IIV 实现目标 SVC 所需的中位 TDD 更高（82.4mg/kg/d vs 50.5mg/kg/d； $p = 0.02$ ）。尽管 IIV 的 TDD 更高，但 IIV 的中位 SVC 与 CIV 的 SVC 相似（16.6 mg/L vs 17.6 mg/L； $p = 2.00$ ）。且两种给药方式未发现安全问题或治疗失败。结论：CIV 是儿科患者获得治疗性 SVC 的有效方法，为 IIV 增加治疗剂量仍无法达到目标 SVC 的患者提供了一种替代方法。且 CIV 很少有肾毒性，这使其成为儿童安全且有吸引力的给药方法。

案例中患儿万古霉素浓度不达标，可能导致因剂量不足所致的侵袭 MRSA 感染（如血流感染或重症感染）而使治疗失败。血药浓度 < 10 mg/L，可容易产生 VISA 和 hVISA。若增加每日总剂量，肾毒性等不良反应也将随之增加，如何在不增加日剂量的前提下，最大程度的提高血药浓度成为治疗团队面临的一大难题。根据目前的数据，负荷剂量为 15 ~ 20mg/kg，然后持续输注每日维持剂量为 30 ~ 40 mg/kg（最高 60mg/kg），以达到 20 ~ 25mg/L 的目标稳态浓度。尽管有证据^[20]显示：给予负荷剂量没有显著提高感染治疗有效率和目标浓度达标率，但从药代动力学理论来看，首剂给予负荷剂量可以快速达到稳态血药浓度，可以有助于控制严重感染。回顾的数据表明，CIV 在儿科患

者中耐受性良好, 并可能快速达到目标浓度, 特别是在治疗早期^[21]。以万古霉素为例, 已有研究^[22]表明, 在 AUC/MIC ≥ 400 时, 可以确保达到标准疗效。基于药效学决定因素, 长时间或连续输注时间依赖型抗菌药可能是通过确保最高稳态浓度来管理严重感染/败血症的最佳给药形式。研究^[23]发现: 在 $\leq 5d$ 达到万古霉素目标浓度与临床预后改善相关。因此临床药师建议在不增加日剂量的前提下, 给予一个负荷剂量, 再以 24h 持续输注的给药方式, 不仅可以更快、达到更高、更稳定的血药浓度, 而且能避免浓度波动过大而引起的不良反应。与 IIV 相比, 延长输注 (EIV) 和 CIV 万古霉素似乎更能实现目标浓度, 并且具有良好的临床效果、耐受性和安全性。CIV 也具有成本效益的优势, 可以迅速控制病情, 减少患儿住院时间。然而, 为了更好地探索这种给药策略在儿童患者中的可行性、可接受性, 还需要进一步的研究。因为 CIV 可能有一些局限性, 例如某些药物的分子稳定性有限, 临床设备条件的限制, 住院患者需要额外的静脉通道, 以及与不可避免的患者活动受限有关。

4 结论

有效的抗菌药物治疗对于肺炎/败血症等重症患者至关重要。儿童患者又是一类具有挑战性的人群, 在不同的年龄表现出药代动力学的变化。万古霉素虽然使用广泛, 但是其剂量优化给药一直是治疗策略的重点, 包括 EIV 或 CIV。现有数据^[10-19]表明, CIV 给药万古霉素可以快速达到稳态血药浓度, 降低肾毒性及不会增加治疗失败的风险。尽管很多研究数据表明给予负荷剂量和持续输注有效性及安全性良好, 但关于儿童患者的研究数据较少, CIV 广泛实施仍受限。临床药师作为治疗团队中的一员, 充分发挥药学优势, 实施药学监护, 结合患儿实时 TDM、感染部位和 PK / PD 参数优化万古霉素给药方式, 协助临床医师制定个体化治疗方案, 有效控制重症感染, 为患者提供高质量、全新的药学服务模式, 促进临床用药安全、有效、经济。

参考文献:

[1] 汪复, 张婴元. 实用抗感染治疗学第 2 版 [M]. 人民卫生出版社. 2017.365-368

[2] 范洪伟, 王焕玲, 等. 桑德福抗微生物治疗指南 (新译第 50 版) [M]. 中国协和医科大学出版社. 2022.75

[3] ZELENIISKY S, RUBINSTEIN E, ARIANOR, et

al. Vancomycin pharmacodynamics and survival in patients with methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*-associated septic shock [J]. *Int J Antimicrob Agents*, 2013, 41 (3): 255-260.

[4] BROWN J, BROWN K, FORREST A. Vancomycin AUC24/MIC ratio in patients with complicated bacteremia and infective endocarditis due to methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* and its association with attributable mortality during hospitalization [J]. *Antimicrob Agents Chemother*, 2012, 56(2): 634-638.

[5] Bryan D Lizza, Nick Raush, Scott T. Micek. Antibiotic Optimization in the Intensive Care Unit. *Semin Respir Crit Care Med*. 2022, 43(1): 125-130.

[6] 郑小娟, 程燕燕, 吴梅花, 等. 万古霉素致红人综合征的文献分析 [J]. *临床合理用药杂志*, 2019, 12(3A): 130-131.

[7] NEELY MN, KATO L, YOUNG G, et al. Prospective trial on the use of trough concentration versus area under the curve to determine therapeutic vancomycin dosing [J]. *Antimicrob Agents Chemother*, 2017. DOI: 10.1128/AAC.02042-17.

[8] 范亚新, 张菁. 万古霉素药理学/药效学及个体化给药 [J]. *中国感染与化疗杂志*, 2019, 19(3): 323-330.

[9] Michael J. Rybak, Jennifer Le. Therapeutic Monitoring of Vancomycin for Serious Methicillin-Resistant *Staphylococcus Aureus* Infections: A Revised Consensus Guideline and Review by the American Society of Health-System Pharmacists, the Infectious Diseases Society of America, the Pediatric Infectious Diseases Society, and the Society of Infectious Diseases Pharmacists. *Revised Vancomycin Consensus Guideline* · *CID*, 2020, 71(15): 1361-1364.

[10] Van Maarseveen E.M., Gijpman S.G.H., Van Zanten A.R.H. Exposure Variability and Target Attainment of Vancomycin: A Systematic Review Comparing Intermittent and Continuous Infusion. *Ther Drug Monit*. 2020, 42(3): 381-391.

[11] 刘露, 吴知桂, 等. 万古霉素持续输注与间歇输注有效性与安全性比较的 Meta 分析 [J]. *中国药房*, 2020, 31(22): 2774-2780.

[12] Jing-Jing Hao, Han Chen, Jian-Xin Zhou. Continuous versus intermittent infusion of vancomycin in adult patients: A

systematic review and meta-analysis. *International Journal of Antimicrobial Agents*. 2016, 47(1):28–35.

[13] Flannery AH, Bissell BD, Bastin MT, et al. Continuous Versus Intermittent Infusion of Vancomycin and the Risk of Acute Kidney Injury in Critically Ill Adults: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Crit Care Med*. 2020, 48(6):912–918.

[14] Yang Chu, YiFan Luo, et al. Intermittent vs. continuous vancomycin infusion for gram-positive infections: A systematic review and meta-analysis. *J Infect Public Health*. 2020, 13(4):591–597.

[15] Amanda Gwee, Noel Cranswick. Continuous Versus Intermittent Vancomycin Infusions in Infants: A Randomized Controlled Trial. *Pediatrics* 2019. 143(2)

[16] Louise Whitticase, Gemma Holder, Matt Cawsey, Alison Bedford-Russell. AN AUDIT OF VANCOMYCIN PLASMA CONCENTRATIONS WHEN VANCOMYCIN IS ADMINISTERED BY CONTINUOUS INTRAVENOUS INFUSION IN NEONATES. *Arch Dis Child*. 2016, 101(9):A1 – A37

[17] Marta Alonso-Moreno, Marta Mejías-Trueba, Laura Herrera-Hidalgo. Efficacy and Safety of Continuous Infusion of Vancomycin in Children: A Systematic Review. *Antibiotics* 2021, 10, 912.

[18] Amanda L. Hurst, Christine Baumgartner, Christine

E. Experience with Continuous Infusion Vancomycin Dosing in a Large Pediatric Hospital. *Journal of the Pediatric Infectious Diseases Society*. 2019, 8(2):174–179.

[19] Emma Wysocki, PharmD, Jessica Tansmore, PharmD. When There Is No Trough: Use and Outcomes of Continuous-Infusion Vancomycin at a Free-Standing Children's Hospital. *J Pediatr Pharmacol Ther*. 2022, 27(5):452–456

[20] 翟所迪, 贺蓓, 等. 中国万古霉素治疗药物监测指南. *中国临床药理学杂志*. 2016. 32(17).

[21] Heather L. Girand, PharmD. Continuous Infusion Vancomycin in Pediatric Patients: A Critical Review of the Evidence. *J Pediatr Pharmacol Ther* 2020; 25(3):198 – 214.

[22] Paola Costenaro, Chiara Minotti, Optimizing Antibiotic Treatment Strategies for Neonates and Children: Does Implementing Extended or Prolonged Infusion Provide any Advantage? *Antibiotics* 2020, 9, 329.

[23] Cardile, A.P., Tan, C., Lustik, M.B. et al. Optimization of time to initial vancomycin target trough improves clinical outcomes. *SpringerPlus* 4, 364 (2015).

作者简介:

黄莉娟 (1990—), 女, 壮族, 广西壮族自治区崇左市大新县, 学历: 药学本科 (临床药学方向), 工作情况: 科室: 崇左市妇幼保健院药剂科, 职称: 主管药师, 研究方向: 儿科临床药师, 主要研究儿童药物合理使用。