

· 论著 · 一次研究 ·

基于 MIMIC-IV 数据库的万古霉素治疗药物监测与脓毒症患者短期和长期预后相关性研究



王 源¹, 杨海英¹, 陈 丹², 黄 娜³

1. 仁寿县人民医院呼吸与危重症医学科 (四川眉山 620500)
2. 仁寿县运长医院呼吸内科 (四川眉山 620500)
3. 成都医学院第一附属医院呼吸与危重症医学科 (成都 610500)

【摘要】目的 探讨万古霉素治疗药物监测 (TDM) 与脓毒症患者短期和长期预后之间的关系。**方法** 从 MIMIC-IV 数据库获取在重症监护病房接受治疗的脓毒症患者的临床资料。根据万古霉素 TDM 的情况, 将患者分为 TDM 组和非 TDM 组。采用 1:1 倾向性评分匹配 (PSM)。通过 Kaplan-Meier 生存曲线和多因素 Cox 回归模型分析 PSM 前后万古霉素 TDM 与患者 28 d 和 90 d 死亡风险的关联, 同时探讨万古霉素 TDM 与患者 28 d 和 90 d 内死亡风险之间的关系。**结果** 共纳入 3 525 例患者, 其中 TDM 组 2 474 例, 非 TDM 组 1 051 例。PSM 后, 2 组各纳入 848 例患者。TDM 组 28 d 和 90 d 的死亡率在 PSM 前后均低于非 TDM 组 ($P < 0.005$)。Kaplan-Meier 曲线结果显示, PSM 前后 TDM 组 28 d 和 90 d 的存活率均高于非 TDM 组 ($P < 0.001$)。多因素 COX 回归分析表明, 万古霉素 TDM 是脓毒症患者 28 d [HR=0.74, 95%CI (0.65, 0.84), $P < 0.001$] 和 90 d [HR=0.79, 95%CI (0.70, 0.89), $P < 0.001$] 死亡风险的独立保护因素。**结论** 万古霉素 TDM 降低了脓毒症患者的短期和长期死亡风险, 值得临床推广应用。

【关键词】 万古霉素; 治疗药物监测; 脓毒症; 预后; 倾向性评分匹配; MIMIC-IV 数据库

【中图分类号】 R 978.1 **【文献标识码】** A

Study on the correlation between vancomycin therapeutic drug monitoring and short-term and long-term prognosis in sepsis patients based on the MIMIC-IV database

WANG Yuan¹, YANG Haiying¹, CHEN Dan², HUANG Na³

1. Department of Respiratory and Critical Care Medicine, Renshou County People's Hospital, Meishan 620500, Sichuan Province, China
2. Department of Respiratory, Renshou County Yunchang Hospital, Meishan 620500, Sichuan Province, China
3. Department of Respiratory and Critical Care Medicine, the First Affiliated Hospital of Chengdu Medical College, Chengdu 610500, China

Corresponding author: HUANG Na, Email: 717308813@qq.com

【Abstract】Objective To explore the relationship between vancomycin therapeutic

DOI: 10.12173/j.issn.1005-0698.202501021

基金项目: 四川省医学科研青年创新课题 (Q18041); 成都医学院第一附属医院科研项目 (CYFY2018GLPHX02)

通信作者: 黄娜, 博士, 主任医师, 硕士研究生导师, Email: 717308813@qq.com

drug monitoring(TDM) and short-term and long-term prognosis in patients with sepsis. **Methods** Clinical data of sepsis patients treated in the intensive care unit were obtained from the MIMIC-IV database. Patients were divided into the TDM group and the non-TDM group based on the status of vancomycin TDM. A 1 : 1 propensity score matching (PSM) was employed. The association between vancomycin TDM and the risk of 28 d and 90 d mortality of patients before and after PSM was analyzed using Kaplan-Meier survival curves and multivariate Cox regression models. Meanwhile, the relationship between vancomycin TDM and the risk of mortality within 28 d and 90 d was investigated. **Results** A total of 3,525 patients were included, with 2,474 in the TDM group and 1,051 in the non-TDM group. After PSM, 848 patients were included in each group. The mortality rates at 28 d and 90 d in the TDM group were lower than those in the non-TDM group both before and after PSM ($P < 0.005$). The Kaplan-Meier curve results showed that the survival rates at 28 d and 90 d in the TDM group were higher than those in the non-TDM group both before and after PSM ($P < 0.001$). Multivariate COX regression analysis showed that vancomycin TDM was an independent protective factor against mortality risk at 28 d [HR=0.74, 95%CI (0.65, 0.84), $P < 0.001$] and 90 d [HR=0.79, 95%CI (0.70, 0.89), $P < 0.001$] in sepsis patients. **Conclusion** Vancomycin TDM reduces the short-term and long-term mortality risk in sepsis patients and is worthy of clinical promotion and application.

【Keywords】 Vancomycin; Therapeutic drug monitoring; Sepsis; Prognosis; Propensity score matched; MIMIC-IV database

脓毒症是一种由于人体对感染反应失调而引发的综合征，主要特征表现为多脏器功能障碍。其临床表现包括头痛、呼吸困难、低血压、腹痛、尿量减少等多种变化，严重危及患者生命安全^[1]。脓毒症的发病率近年来呈逐年上升趋势^[2]。患者病情往往复杂多变，通常伴有多种合并症，使其在重症监护病房（intensive care unit, ICU）中的病死率较高，给医疗工作带来了巨大挑战^[3]。脓毒症的核心治疗策略是尽早实施有效的抗感染治疗，减少内毒素的释放，抑制炎症因子活性，增加组织灌注，保护重要器官功能^[4]，有助于缩短患者住院时间，降低医疗费用，提高患者生存率。

万古霉素在治疗革兰阳性球菌感染中发挥着关键作用^[5-6]，但其肾毒性和耳毒性不容忽视^[7]。此外，该药物的临床应用受到多重因素制约，包括最低抑菌浓度的波动、狭窄的治疗窗、有限的组织渗透性、显著的代谢差异以及患者耐受性差异等^[8]。经验性使用万古霉素可能诱发细菌耐药性增加，特别是导致耐万古霉素肠球菌（vancomycin-resistant *Enterococcus*, VRE）等耐药菌株的出现^[5,9]。因此，在重症感染、肾功能减退及联合用药等特殊人群中实施治疗药物监测（therapeutic drug monitoring, TDM）就显得尤为重要^[10]。根据患者自身情况合理选择给药剂量和给药间隔，有助于制定个体化的治疗方案，确

保用药安全有效。基于 TDM 的治疗策略有助于提高万古霉素疗效，减少耐药菌株产生，降低不良反应发生率^[11]。然而，目前关于万古霉素 TDM 与脓症患者短期、长期死亡风险之间的关系尚不明确，亟需进一步研究。

本研究基于美国大型重症监护医学信息数据库 IV（Medical Information Mart Intensive Care IV, MIMIC-IV），回顾性分析在 ICU 接受治疗的脓症患者使用万古霉素 TDM 情况，进一步探讨万古霉素 TDM 与脓症患者 28 d、90 d 死亡风险之间的关系，为指导临床合理使用万古霉素治疗脓毒症提供循证医学证据，现报道如下。

1 资料与方法

1.1 研究对象

回顾性收集 MIMIC-IV（V3.0）数据库中所有脓症患者 [国际疾病分类（International Classification of Diseases, ICD）10 编码：A419、99592、R6521、R6520、A4159、A4150]。纳入标准：①符合《脓毒症和脓毒性休克的第 3 个国际共识定义》（Sepsis3.0）的诊断标准^[12]；②患者年龄 18~85 岁。排除标准：①对于因诊断为脓毒症反复入院的患者，只保留第 1 次入院数据；②在 ICU 停留时间 < 24 h 的患者；③未使用万古霉素

的患者；④基线资料不完整的患者。病例筛选流程图见图1。研究者已通过 CITI program 考试，获得该数据库使用权限（证书编号：12450832）。该数据库通过匿名化保护患者隐私，确保数据获取不涉及伦理风险。

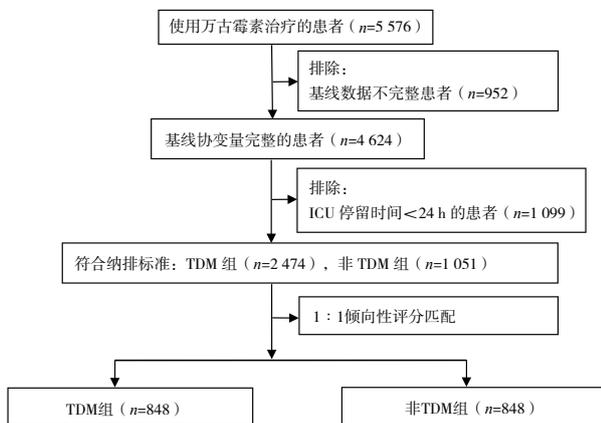


图1 病例筛选流程图

Figure 1. Case screening flow chart

1.2 资料提取、患者分组和终点事件

从 MIMIC-IV 数据库提取的资料包括：住院号、年龄、性别、急性生理学评分 III（Acute Physiology Score III, APS III）、牛津急性疾病严重程度评分（Oxford Acute Severity of Illness Score, OASIS）、序贯器官衰竭评估（Sequential Organ Failure Assessment, SOFA）评分、高血压、2 型糖尿病、心力衰竭、恶性肿瘤、急性肾损伤以及治疗情况（血液净化、机械通气、血管活性药物）。以上选取首次入住 ICU 内 24 h 内数据。万古霉素 TDM 是指在 ICU 住院期间，至少进行一次万古霉素血药浓度检测，如血药浓度低于 $10 \text{ mg} \cdot \text{L}^{-1}$ 或高于 $20 \text{ mg} \cdot \text{L}^{-1}$ ，则进行剂量调整，维持血药浓度在 $10 \sim 20 \text{ mg} \cdot \text{L}^{-1}$ 范围内^[13]。采用回顾性研究方法，根据患者使用万古霉素是否进行 TDM，将纳入患者分为 TDM 组和非 TDM 组。

研究终点包括：① 28 d 死亡，指患者入住 ICU 后 $\leq 28 \text{ d}$ 是否诊断死亡；② 90 d 死亡，指患者入住 ICU 后 $\leq 90 \text{ d}$ 是否诊断死亡。

1.3 倾向性评分匹配

使用 R 语言软件（version 4.4.1）进行倾向性评分匹配（propensity score match, PSM）^[14]，以性别、年龄（是否 ≥ 65 岁）、疾病评分、合并症、治疗情况为匹配因素，匹配容差设为 0.02，进行 1:1 匹配以均衡组间混杂因素的影响。

1.4 统计学分析

应用 SPSS 25.0 软件进行统计分析。使用 Shapiro-Wilk 法对研究变量进行正态性检验，符合正态分布的研究变量以 $\bar{x} \pm s$ 表示，组间比较采用独立样本 t 检验；不符合正态分布的研究变量以 $M(P_{25}, P_{75})$ 表示，组间比较采用 Wilcoxon 秩和检验。计数资料以 $n(\%)$ 表示，组间比较采用 χ^2 检验。采用 Kaplan-Meier 生存曲线分析 2 组患者不同时点的生存率，采用 Log-rank 检验比较 2 组间生存率。采用 Cox 回归模型并逐步调整混杂因素分析万古霉素 TDM 与脓毒症患者 28 d、90 d 死亡风险之间的相关性，研究结果以风险比（hazard ratio, HR）和 95% 置信区间（confidence interval, CI）表示。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 2组患者基线资料比较及PSM结果

共纳入 3 525 例患者，其中 TDM 组 2 474 例，非 TDM 组 1 051 例。PSM 前，2 组患者的 SOFA 评分、APSI 评分、OASIS 评分、合并症比例（高血压、2 型糖尿病、心力衰竭、急性肾损伤）、治疗情况（血液透析、机械通气、血管活性药物）比较，差异有统计学意义（ $P < 0.05$ ），其他基线指标差异无统计学意义（ $P > 0.05$ ）。PSM 后，两组成功匹配 848 对患者，基线资料差异均无统计学意义（ $P > 0.05$ ）。见表 1。

2.2 PSM前后TDM组与非TDM组28 d、90 d死亡率比较

PSM 前后，TDM 组患者 28 d、90 d 死亡率均低于非 TDM 组（ $P < 0.05$ ）。见表 2。

2.3 PSM前后2组患者短期、长期预后的Kaplan-Meier生存曲线分析

应用 Kaplan-Meier 生存曲线研究 PSM 前后 2 组患者生存差异。结果表明，PSM 前，TDM 组患者 28 d（ $\chi^2=34.79$ ， $P < 0.001$ ，图 2-A）、90 d（ $\chi^2=20.01$ ， $P < 0.001$ ，图 2-B）死亡率均低于非 TDM 组。PSM 后，TDM 组患者 28 d（ $\chi^2=15.89$ ， $P < 0.001$ ，图 3-A）、90 d（ $\chi^2=11.67$ ， $P < 0.001$ ，图 3-B）死亡率同样低于非 TDM 组。

2.4 PSM前后脓毒症患者短期、长期死亡风险的多因素Cox回归分析

为了进一步探究是否万古霉素 TDM 治疗对脓毒症患者 28 d、90 d 死亡风险的影响，采用单

表1 PSM前后2组患者基线资料比较[M (P₂₅, P₇₅), n (%)]

Table 1. Baseline characteristics between two groups before and after PSM [M (P₂₅, P₇₅), n (%)]

变量	PSM前				PSM后			
	非TDM组 (n=1 051)	TDM组 (n=2 474)	Z/χ ²	P	非TDM组 (n=848)	TDM组 (n=848)	Z/χ ²	P
SOFA 评分	6 (4, 9)	8 (5, 11)	-10.31	<0.001	6 (4, 9)	6 (4, 9)	-1.62	0.105
APS III 评分	56 (45, 72)	63 (49, 80)	-6.72	<0.001	56 (46, 72)	57 (44, 72)	-0.30	0.768
OASIS 评分	35 (29, 41)	38 (31, 44)	-8.23	<0.001	35 (29, 41)	35 (29, 41)	-0.31	0.759
年龄≥65岁	722 (68.70)	1 702 (68.80)	0.01	0.950	583 (68.75)	614 (72.41)	2.73	0.099
男性	589 (56.04)	1 378 (55.70)	0.04	0.851	483 (56.96)	484 (57.08)	0.01	0.961
高血压	309 (29.40)	920 (37.19)	19.69	<0.001	268 (31.60)	286 (33.73)	0.87	0.351
恶性肿瘤	251 (23.88)	569 (23.00)	0.32	0.570	208 (24.53)	215 (25.35)	0.15	0.694
2型糖尿病	373 (35.49)	969 (39.17)	4.23	0.040	318 (37.50)	321 (37.85)	0.02	0.881
心力衰竭	347 (33.02)	1 173 (47.41)	62.34	<0.001	318 (37.50)	338 (39.86)	0.99	0.319
急性肾损伤	281 (26.74)	939 (37.95)	41.02	<0.001	262 (30.90)	282 (33.25)	1.08	0.298
血液透析	128 (12.18)	454 (18.35)	20.38	<0.001	96 (11.32)	75 (8.84)	2.87	0.090
机械通气	857 (81.54)	2 172 (87.79)	23.84	<0.001	701 (82.67)	708 (83.49)	0.21	0.650
血管活性药物	255 (24.26)	1 795 (72.55)	706.91	<0.001	255 (30.07)	253 (29.83)	0.01	0.916

表2 PSM前后TDM组与非TDM组28 d、90 d死亡率比较[n (%)]

Table 2. Comparison of 28 d and 90 d mortality rates between the TDM group and non-TDM group before and after PSM [n (%)]

时点	PSM前				PSM后			
	非TDM组	TDM组	χ ²	P	非TDM组	TDM组	χ ²	P
28 d	631 (60.04)	1 217 (49.19)	34.79	<0.001	519 (61.20)	431 (50.82)	18.08	<0.001
90 d	709 (67.46)	1 471 (59.46)	20.01	<0.001	587 (69.22)	528 (62.26)	8.78	0.003

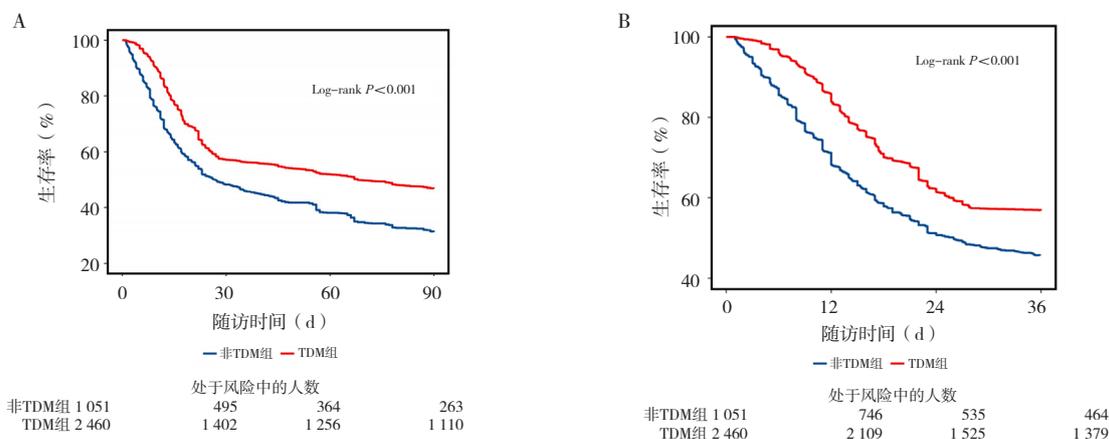


图2 PSM前2组患者28 d、90 d的Kaplan-Meier生存曲线

Figure 2. Kaplan-Meier curves of 28 d and 90 d for the two groups of patients before PSM

注：A. 28 d生存率；B. 90 d生存率。

因素 Cox 回归进行分析。为校正混杂因素的影响，采用多因素 Cox 回归分析（将表 1 所有基线特征纳入分析）。

PSM 前，单因素 Cox 回归结果表明，万古霉素 TDM 是脓毒症患者 28 d [HR=0.68, 95%CI (0.61, 0.74), P < 0.001] 和 90 d [HR=0.71, 95%CI (0.65, 0.77), P < 0.001] 死亡风险的影响因素。多因素 Cox 回归结果表明，万古霉素 TDM 是脓毒症

患者 28 d [HR=0.75, 95%CI (0.67, 0.84), P < 0.001] 和 90 d [HR=0.82, 95%CI (0.74, 0.91), P < 0.001] 死亡风险的独立保护因素。

PSM 后，单因素 Cox 回归结果表明，万古霉素 TDM 是脓毒症患者 28 d [HR=0.69, 95%CI (0.61, 0.79), P < 0.001] 和 90 d [HR=0.73, 95%CI (0.65, 0.83), P < 0.001] 死亡风险的影响因素。多因素 Cox 回归结果表明，万古霉素

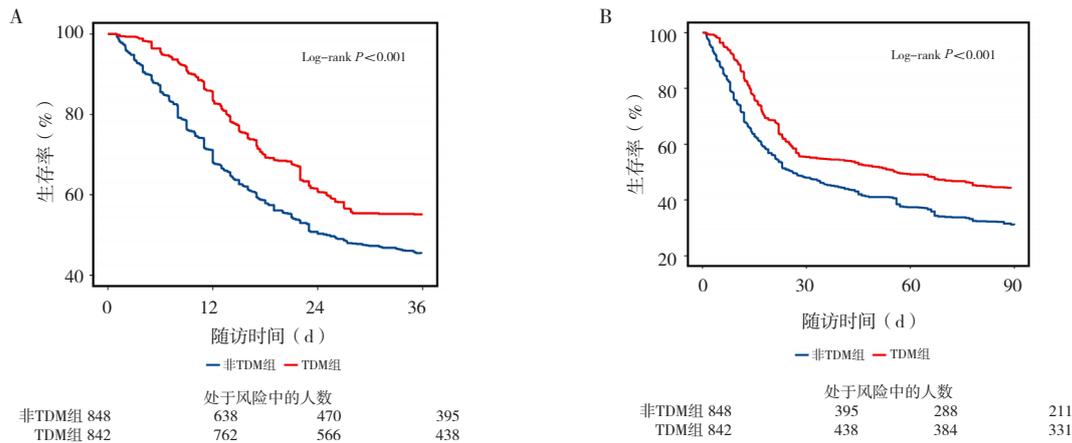


图3 倾向PSM后两组患者28 d、90 d的Kaplan–Meier生存曲线

Figure 3. Kaplan–Meier curves of 28 d and 90 d for the two groups of patients after PSM

注：A. 28 d生存率；B. 90 d生存率。

TDM是脓毒症患者28 d [HR=0.74, 95%CI (0.65, 0.84), $P < 0.001$] 和90 d [HR=0.79, 95%CI (0.70, 0.89), $P < 0.001$] 死亡风险的独立保护因素。

3 讨论

目前国内外对万古霉素治疗脓毒症TDM的研究报道较多，多集中探讨治疗效果及不良反应发生率。但关于万古霉素TDM与脓毒症患者预后的研究较少且多为小样本研究^[15-17]。研究^[18-21]表明，SOFA评分高、使用机械通气治疗，以及基础疾病如糖尿病、心力衰竭是脓毒症患者死亡的独立危险因素。为解决可能存在的混杂因素，本研究采用PSM方法，能够有效提升研究结果的准确性，从而为制定更科学的治疗方案提供依据。

本研究结果表明TDM组脓毒症患者28 d、90 d死亡率均低于非TDM组，同时发现TDM组患者合并症比例更高，SOFA评分、APS III评分、OASIS评分更高，合并肾衰竭、血糖代谢紊乱、心力衰竭比例明显高于非TDM组，这也与既往研究类似。Hall等^[22]研究发现脓毒症TDM组患者降钙素原及中性粒细胞比例明显高于非TDM组。Han等^[23]研究表明脓毒症TDM组患者肌酐值明显高于非TDM组。上述结果表明TDM组患者病情更危重，更需要早期有效的抗感染治疗。通过PSM使2组患者基线特征均衡后，TDM组患者的28 d、90 d死亡率均显著低于非TDM组 ($P < 0.05$)，表明TDM在改善患者预后方面的潜在优势。对于危重的脓毒症患者，通过TDM实施个体化的给药调整，根据监测结果及时适当

调整用药方案，能够有效降低不良反应发生的风险，同时也能显著提高治疗效果，提高患者生存率，改善患者预后。结合既往文献分析，万古霉素TDM影响脓毒症患者预后其可能机制：①万古霉素TDM可使药物快速达到有效浓度，并始终保持高于病原菌最低抑菌浓度的水平，有助于提升抗菌效果，减少耐药菌产生^[24]；②万古霉素TDM不会导致急性肾损伤或慢性肾功能不全急性加重^[25]；③万古霉素TDM可使炎症因子（如超敏C反应蛋白、白细胞介素-6、白细胞介素-8）水平明显下降，保护重要脏器脏器的功能^[26]。生存曲线Log-rank检验结果表明，PSM前后，TDM组患者28 d和90 d生存率均显著高于非TDM组。同样，多因素Cox回归分析结果表明，万古霉素TDM降低了脓毒症患者28 d和90 d的死亡风险。以上结果表明，万古霉素TDM可改善脓毒症患者的短期及长期预后。本研究首次探索了万古霉素TDM与脓毒症患者短期及长期预后的关系，为脓毒症患者万古霉素TDM治疗提供了参考。

本研究存在一定的局限性：①本研究是一项基于MIMIC-IV数据库的回顾性研究，可能存在未纳入的潜在混杂因素，从而影响结论的可靠性；②脓毒症的诊断依据ICD10编码，但在实际操作中，编码可能存在误诊或漏诊的情况；③作为回顾性观察研究，感染病原体、原发感染部位和药敏结果等相关信息不完整，未纳入PSM分析，可能影响结果的准确性；④万古霉素的使用主要根据患者的药物使用记录进行判断，缺乏万古霉素疗程的信息，这要求在真实世界中进行更严格、

标准化的前瞻性研究以验证以上结论；⑤本研究的主要对象是欧洲人群，因此，结论是否适用于亚洲人群尚需进一步探讨和验证。

综上所述，在脓毒症治疗中，万古霉素的 TDM 可能在降低患者短期和长期死亡风险方面发挥重要作用，通过对万古霉素 TDM，能够更有效地调整药物剂量，从而提高药物的临床效果，提高患者生存率。这一点为脓毒症患者的治疗方案提供了新的思路，提示万古霉素 TDM 在这一领域中可能带来的潜在优势。因此，针对万古霉素在脓毒症治疗中的应用，未来的研究应当采取前瞻性、多中心的设计，并涵盖大样本量，以便更全面地评估其临床效果。这将有助于深入了解万古霉素 TDM 的作用机制，同时为临床实践提供更坚实的科学依据。

利益冲突声明：作者声明本研究不存在任何经济或非经济利益冲突。

参考文献

- 1 Evans L, Rhodes A, Alhazzani W, et al. Surviving sepsis campaign: international guidelines for management of sepsis and septic shock 2021[J]. *Intensive Care Med*, 2021, 47(11): 1181–1247. DOI: [10.1007/s00134-021-06506-y](https://doi.org/10.1007/s00134-021-06506-y).
- 2 Iba T, Helms J, Levy JH. Sepsis-induced coagulopathy(SIC)in the management of sepsis[J]. *Ann Intensive Care*, 2024, 14(1): 148. DOI: [10.1186/s13613-024-01380-5](https://doi.org/10.1186/s13613-024-01380-5).
- 3 Garvey M. Hospital acquired sepsis, disease prevalence, and recent advances in sepsis mitigation[J]. *Pathogens*, 2024, 13(6): 461. DOI: [10.3390/pathogens13060461](https://doi.org/10.3390/pathogens13060461).
- 4 Liu D, Huang SY, Sun JH, et al. Sepsis-induced immunosuppression: mechanisms, diagnosis and current treatment options[J]. *Mil Med Res*, 2022, 9(1): 56. DOI: [10.1186/s40779-022-00422-y](https://doi.org/10.1186/s40779-022-00422-y).
- 5 Cairns KA, Udy AA, Peel TN, et al. Therapeutics for vancomycin-resistant Enterococcal bloodstream infections[J]. *Clin Microbiol Rev*, 2023, 36(2): e0005922. DOI: [10.1128/cmr.00059-22](https://doi.org/10.1128/cmr.00059-22).
- 6 Qian ET, Casey JD, Wright A, et al. Cefepime vs piperacillin-tazobactam in adults hospitalized with acute infection: the ACORN randomized clinical trial[J]. *JAMA*, 2023, 330(16): 1557–1567. DOI: [10.1001/jama.2023.20583](https://doi.org/10.1001/jama.2023.20583).
- 7 林小青, 尹文俊, 周凌云, 等. 万古霉素联用哌拉西林他唑巴坦致急性肾损伤的研究进展 [J]. *药物流行病学杂志*, 2023, 32(9): 975–984. [Lin XQ, Yin WJ, Zhou LY, et al. Research progress of vancomycin combined with piperacillin/tazobactam induced acute kidney injury[J]. *Chinese Journal of Pharmacoepidemiology*, 2023, 32(9): 975–984.] DOI: [10.19960/j.issn.1005-0698.202309003](https://doi.org/10.19960/j.issn.1005-0698.202309003).
- 8 Santa C, Park S, Gejt A, et al. Real-time monitoring of vancomycin using a split-aptamer surface plasmon resonance biosensor[J]. *Analyst*, 2024, 150(1): 131–141. DOI: [10.1039/d4an01226g](https://doi.org/10.1039/d4an01226g).
- 9 唐冰颖, 伊茂礼, 高婷, 等. 利奈唑胺与万古霉素治疗肠球菌血流感染疗效和安全性的真实世界研究 [J]. *药物流行病学杂志*, 2024, 33(7): 770–777. [Tang BY, Yi ML, Gao T, et al. A real-world study of the efficacy and safety of linezolid versus vancomycin in the treatment of Enterococcal bloodstream infections[J]. *Chinese Journal of Pharmacoepidemiology*, 2024, 33(7): 770–777.] DOI: [10.12173/j.issn.1005-0698.202403062](https://doi.org/10.12173/j.issn.1005-0698.202403062).
- 10 Rybak MJ, Le J, Lodise TP, et al. 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[J]. *Am J Health Syst Pharm*, 2020, 77(11): 835–864. DOI: [10.1093/ajhp/zxaa036](https://doi.org/10.1093/ajhp/zxaa036).
- 11 Tsutsuura M, Moriyama H, Kojima N, et al. The monitoring of vancomycin: a systematic review and Meta-analyses of area under the concentration-time curve-guided dosing and trough-guided dosing[J]. *BMC Infect Dis*, 2021, 21(1): 153. DOI: [10.1186/s12879-021-05858-6](https://doi.org/10.1186/s12879-021-05858-6).
- 12 Singer M, Deutschman CS, Seymour CW, et al. The third international consensus definitions for sepsis and septic shock (sepsis-3)[J]. *JAMA*, 2016, 315(8): 801–810. DOI: [10.1001/jama.2016.0287](https://doi.org/10.1001/jama.2016.0287).
- 13 Peng H, Ou Y, Zhang R, et al. Monitoring vancomycin blood concentrations reduces mortality risk in critically ill patients: a retrospective cohort study using the MIMIC-IV database[J]. *Front Pharmacol*, 2024, 15: 1458600. DOI: [10.3389/fphar.2024.1458600](https://doi.org/10.3389/fphar.2024.1458600).
- 14 Kane LT, Fang T, Galetta MS, et al. Propensity score matching: a statistical method[J]. *Clin Spine Surg*, 2020, 33(3): 120–122. DOI: [10.1097/BSD.0000000000000932](https://doi.org/10.1097/BSD.0000000000000932).
- 15 Edwina AE, Dreesen E, Gijzen M, et al. Decreased kidney function explains higher vancomycin exposure in older adults[J]. *Drugs Aging*, 2024, 41(9): 753–762. DOI: [10.1007/s40266-024-01140-x](https://doi.org/10.1007/s40266-024-01140-x).
- 16 Jorgensen SCJ, McIntyre M, Curran J, et al. Vancomycin therapeutic drug monitoring: a cross-sectional survey of Canadian hospitals[J]. *Can J Hosp Pharm*, 2023, 76(3): 203–208. DOI: [10.4212/cjhp.3337](https://doi.org/10.4212/cjhp.3337).
- 17 Lim AS, Foo SHW, Benjamin Seng JJ, et al. Area-under-curve-guided versus trough-guided monitoring of vancomycin and its impact on nephrotoxicity: a systematic review and Meta-analysis[J]. *Ther Drug Monit*, 2023, 45(4): 519–532. DOI: [10.1097/FTD.0000000000001075](https://doi.org/10.1097/FTD.0000000000001075).
- 18 Gai X, Wang Y, Gao D, et al. Risk factors for the prognosis of patients with sepsis in intensive care units[J]. *PLoS One*, 2022, 17(9): e0273377. DOI: [10.1371/journal.pone.0273377](https://doi.org/10.1371/journal.pone.0273377).
- 19 do Valle GT, Ricci ST, Silva AO, et al. Ethanol consumption

- increases renal dysfunction and mortality in a mice model of sub-lethal sepsis[J]. *Can J Physiol Pharmacol*, 2021, 99(7): 699–707. DOI: [10.1139/cjpp-2020-0564](https://doi.org/10.1139/cjpp-2020-0564).
- 20 Menon K, Schlapbach LJ, Akech S, et al. Criteria for pediatric sepsis—a systematic review and Meta-analysis by the pediatric sepsis definition taskforce[J]. *Crit Care Med*, 2022, 50(1): 21–36. DOI: [10.1097/CCM.0000000000005294](https://doi.org/10.1097/CCM.0000000000005294).
- 21 Arfaras-Melainis A, Polyzogopoulou E, Triposkiadis F, et al. Heart failure and sepsis: practical recommendations for the optimal management[J]. *Heart Fail Rev*, 2020, 25(2): 183–194. DOI: [10.1007/s10741-019-09816-y](https://doi.org/10.1007/s10741-019-09816-y).
- 22 Hall NM, Brown ML, Edwards WS, et al. Model-informed precision dosing improves outcomes in patients receiving vancomycin for gram-positive infections[J]. *Open Forum Infect Dis*, 2024, 11(1): ofae002. DOI: [10.1093/ofid/ofae002](https://doi.org/10.1093/ofid/ofae002).
- 23 Han YJ, Jang W, Kim JS, et al. Development of a model to predict vancomycin serum concentration during continuous infusion of vancomycin in critically ill pediatric patients[J]. *Korean J Physiol Pharmacol*, 2024, 28(2): 121–127. DOI: [10.4196/kjpp.2024.28.2.121](https://doi.org/10.4196/kjpp.2024.28.2.121).
- 24 Talaie H, Mousavizadeh A, Emami H, et al. High sensitivity versus low level of vancomycin needs to be concern for another alternative anti-Staphylococcus aureus as the first-line antibiotic[J]. *Acta Biomed*, 2019, 90(4): 498–503. DOI: [10.23750/abm.v90i4.7646](https://doi.org/10.23750/abm.v90i4.7646).
- 25 Tyler Pitcock C, Schadler A, Burgess DS, et al. Association of vancomycin-induced acute kidney injury with trough versus AUC monitoring in patients receiving extended durations of therapy[J]. *Antimicrob Steward Healthc Epidemiol*, 2023, 3(1): e225. DOI: [10.1017/ash.2023.490](https://doi.org/10.1017/ash.2023.490).
- 26 Zamoner W, Eid KZC, de Almeida LMB, et al. The serum concentration of vancomycin as a diagnostic predictor of nephrotoxic acute kidney injury in critically ill patients[J]. *Antibiotics (Basel)*, 2022, 11(1): 112. DOI: [10.3390/antibiotics11010112](https://doi.org/10.3390/antibiotics11010112).

收稿日期: 2025年01月08日 修回日期: 2025年04月21日
本文编辑: 洗静怡 周璐敏