

## · 论 著 ·

## 比较万古霉素持续输注与间断输注引起肾毒性的荟萃分析

郑丽丽, 轩辕欢, 姜倩, 范芳芳, 姚莉, 赵生俊 (新疆医科大学附属中医医院药学部, 新疆乌鲁木齐 830054)

**[摘要]** **目的** 比较万古霉素两种给药方式(持续输注与间断输注)引起的肾毒性。**方法** 计算机检索 Embase、PubMed、The Cochrane Register of Controlled Trials 和 CBM、CNKI、万方数据库。采用 Cochrane 协作网提供的 Revman5.2 软件进行 Meta 分析。**结果** 共纳入 2 篇随机对照试验(RCT)和 8 篇观察性研究,共纳入患者 1 764 例,其中持续输注 1 037 例,间断输注 727 例。持续输注与间断输注引起的肾毒性发生率无显著性差异( $P>0.05$ )。**结论** 万古霉素持续输注较间断输注不能有效降低肾毒性的发生率。

**[关键词]** 万古霉素;持续输注;间断输注;肾毒性;荟萃分析

**[中图分类号]** R969 **[文献标志码]** B **[文章编号]** 1006-0111(2018)02-0136-05

**[DOI]** 10.3969/j.issn.1006-0111.2018.02.009

## Meta-analysis on renal toxicity of vancomycin given by continuous infusion vs intermittent infusion

ZHENG Lili, XUAN Yuanhuan, JIANG Qian, FAN Fangfang, YAO Li, ZHAO Shengjun (Department of Pharmacy, Traditional Chinese Medical Hospital Affiliated to Xinjiang Medical University, Urumqi 830054, China)

**[Abstract]** **Objective** To compare the renal toxicity of vancomycin with continuous infusion vs intermittent infusion. **Methods** The databases of EMBASE, PUBMED, the Cochrane Register of Controlled Trials, CBM, CNKI and WanFang were searched. The Cochrane Revman5.2 software was used for Meta-analysis. **Results** Two RCTs and eight observational studies were included in the systematic literature search with total of 1 764 patients. 1 037 patients received vancomycin with continuous infusion while 727 patients with intermittent infusion. The Meta-analysis indicated that there was no significant difference in renal toxicity between continuous infusion group and intermittent infusion group ( $P>0.05$ ). **Conclusion** Vancomycin continuous infusion cannot effectively reduce the incidence of renal toxicity.

**[Key words]** vancomycin; continuous infusion; intermittent infusion; renal toxicity; Meta-analysis

万古霉素作为第一个问世的糖肽类抗生素<sup>[1]</sup>,广泛用于抗 G<sup>+</sup> 菌感染,且根据指南<sup>[2-4]</sup> 推荐,一直作为抗耐甲氧西林金黄色葡萄球菌(MRSA)的一线治疗药物。美国感染协会 2009 年推荐万古霉素血药浓度由 5~10 mg/L 增加到 15~20 mg/L,以确保有充分的抗菌药物暴露量来达到治疗效果<sup>[5]</sup>。该推荐遭到了质疑,即万古霉素血药浓度>15 mg/L 时大大增加了肾毒性<sup>[6]</sup>。因此,关注的重点就转移到采用何种输注方式可以减轻肾毒性。最近的文献对万古霉素持续输注与间断输注各自引起的肾毒性发生率报道结果不一,因此,笔者汇集这些设计严谨

的随机对照试验(RCT)和观察性研究进行荟萃(Meta)分析,系统评价万古霉素持续输注和间断输注对肾毒性的影响,为临床安全用药提供参考依据。

## 1 资料与方法

## 1.1 资料来源

通过计算机检索中文数据库:中国知网(CNKI)、万方数据库和中国生物医学文摘数据库(CBM)。英文数据库:PubMed、Embase 和 Cochrane 图书馆。采用主题词结合自由词检索,英文检索词包括 vancomycin, infusion, bolus injection, intermittent, continuous infusion, randomized controlled trial;中文检索词包括万古霉素、间断输注、持续输注、延长输注、随机对照试验。检索时间均从建库至 2016 年 10 月,以 PubMed 为例,具体检索策略见表 1。

## 1.2 入选标准

**[基金项目]** 国家自然科学基金(81460603)

**[作者简介]** 郑丽丽,硕士,主管药师,研究方向:临床药学及循证药学, Tel:13999267936, Email:595168019@qq.com

**[通讯作者]** 赵生俊,学士,主任药师,研究方向:临床药学, Tel:(0991)5584148, Email:1519531677@qq.com

表1 PubMed检索策略

#1	'vancomycin'/exp
#2	'infusion'/exp
#3	'bolus injection'/exp
#4	'continuous infusion'/exp
#5	#2 or #3 or #4
#6	'randomized controlled trial'/exp
#7	#1 and #5 and #6

比较万古霉素持续输注和间断输注治疗G<sup>+</sup>菌感染效果的RCT和观察性研究。

### 1.3 排除标准

综述、社论、病例报告以及仅研究药动学和药效学的文章。

### 1.4 结局指标

以持续输注和间断输注的肾毒性发生率作为结局指标。肾毒性定义为经过几天的万古霉素治疗后,如果有多次(至少2个或3个连续性)血肌酐(Scr)浓度升高(增加44.2 μmol/L,或者从基线增幅>50%,以较高者为准),在无其他原因可以解释时,应被视为万古霉素导致的肾毒性。

### 1.5 文献质量评价

由2名评价员依据纳入、排除标准及质量评价标准,独立筛选和评价文献,产生的分歧通过与第三方讨论解决<sup>[7]</sup>。

文献质量评价采用Cochrane Handbook 5.2<sup>[8]</sup>的标准,推荐的质量评价标准:①随机方法是否正确;②是否实施分配方案隐藏;③是否采用盲法;④是否存在缺失数据所致偏倚;⑤是否存在选择性报道所致偏倚;⑥是否存在其他类型的偏倚。每条质量评价标准按达到情况划分为“是”、“否”、“不清楚”。

### 1.6 统计分析

采用Review Manager 5.2软件进行统计分析。计数资料采用比值比(OR)为效应量,计量资料采用均数差(MD)为效应量,均给出其95%置信区间(CI)<sup>[9,10]</sup>,各研究间异质性采用χ<sup>2</sup>检验。当各研究间没有统计学异质性(P>0.1, I<sup>2</sup><50%)时,采用固定效应模型;否则采用随机效应模型。当研究间出现异质性,应尽量找出异质性的来源。对于二分类变量,采用相对危险度(RR)及95% CI表示疗效分析统计量;对于连续性资料,采用加权MD及95% CI表示疗效分析统计量。潜在的发表性偏倚采用“倒漏斗”图示,并对纳入文献的发表偏倚进行讨论。

## 2 结果

### 2.1 纳入研究的一般情况及质量评价

初检共获得10 539篇文献,通过阅读文题及摘要,排除明显不相关的文献以及综述、会议报道及重复发表的文献后,共纳入16篇文献。进一步阅读全文进行复筛,排除空白研究、临床观察以及干预方式不符合纳入标准、数据不完整的文献,最终纳入10篇文献,纳入患者1 764例,其中持续输注患者1 037例,间断输注患者727例,有360例患者在使用万古霉素后出现了肾毒性。文献检索流程图见图1。纳入研究的基本特征及Jadad量表评分见表2。经Cochrane协作网推荐的文献质量评价工具检验,纳入的所有文献均达到可纳入Meta分析的质量标准,风险偏倚评价见图2。

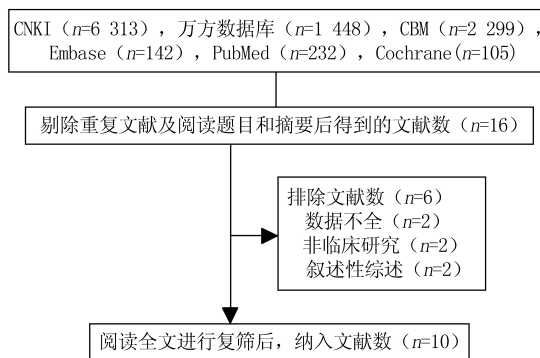


图1 文献检索流程图

### 2.2 Meta分析结果

10项研究<sup>[11-20]</sup>均报道了持续输注与间断输注的肾毒性发生率。纳入研究结果无统计学异质性(P=0.06, I<sup>2</sup>=45%),故采用固定效应模型进行Meta分析。结果显示:2种输注方式在引起肾毒性的发生率上差异无统计学意义[WMD=1.09, 95% CI(0.87, 1.38), P=0.45],见图3。

### 2.3 发表性偏倚

以万古霉素对肾毒性的发生率进行倒漏斗图分析,结果呈不对称分布,提示所纳入试验存在一定的发表性偏倚。万古霉素对肾毒性发生率的发表性偏倚见图4。

## 3 讨论

最近的研究<sup>[21]</sup>结果表明,使用万古霉素持续输注较间断输注能减少肾毒性的发生风险,被认为是万古霉素更恰当的输注方式。目前,美国和日本的治疗指南中均未推荐持续输注作为治疗MRSA感染患者的推荐方案。Hanrahan等<sup>[11]</sup>的研究表明,在单因素分析中,持续输注组较间断输注组显示出较大的肾毒性发生风险,而在多因素分析中,间断输

表2 纳入 Meta 分析研究的主要特征

文献	样本量		治疗方案		万古霉素剂量		研究类型	肾毒性定义	Jadad 评分
	男	女	持续输注	间断输注	持续输注	间断输注			
Wysocki 1995 <sup>[11]</sup>	20	6	13	13	30 mg/(kg·d)	15 mg/kg	观察性研究	Scr $\geq$ 442 mol/L 或在最初 Scr 265.2 mol/L 的基础上增加 88.4 mol/L	3
Wysocki 2001 <sup>[12]</sup>	80	39	61	58	30 mg/(kg·d)	15 mg/kg	RCT	Scr 在原有基础上增加 50%	2
Vuagnat 2004 <sup>[13]</sup>	NA	NA	23	21	40 mg/(kg·d)	20 mg/kg	观察性研究	Scr 在原有基础上增加 50%	2
Hutschala 2009 <sup>[14]</sup>	93	56	119	30	0.025 mg/(kg·min)	根据肾功能调整	观察性研究	Scr 增加 $\geq$ 26.5 mol/L 或在原有基础上增加 50%	4
Ingram 2009 <sup>[15]</sup>	49	31	40	40	—	—	观察性研究	Scr 在原有基础上增加 50%	3
Schmelzer 2013 <sup>[16]</sup>	65	8	37	36	0.9~2.4 g/(kg·h)	15 mg/kg	RCT	Scr 在原有基础上增加 50%	5
Harrahan 2014 <sup>[17]</sup>	677	366	653	390	—	—	观察性研究	Scr 在原有基础上增加 50% 或肾小球滤过率(eGFR)降低 $\geq$ 25%	3
Di Filippo 1998 <sup>[18]</sup>	NA	NA	56	52	30 mg/(kg·d)	15 mg/kg	观察性研究	Scr 在原有基础上增加 50% 或 eGFR 降低 $\geq$ 25%	2
Akers 2012 <sup>[19]</sup>	91	80	90	81	(2.5 $\pm$ 0.72) g/d	(2.29 $\pm$ 0.23) g/d	观察性研究	Scr 在原有基础上增加 50%	3
Saugel 2013 <sup>[20]</sup>	NA	NA	37	16	15 mg/kg q12 h	15 mg/kg q12 h	观察性研究	Scr 在原有基础上增加 50%	4

注：“NA”表示文中未提及

Wysocki 2001 <sup>[12]</sup>	Wysocki 1995 <sup>[11]</sup>	Vuagnat 2004 <sup>[13]</sup>	Schmelzer 2013 <sup>[16]</sup>	Saugel 2013 <sup>[20]</sup>	Ingram 2009 <sup>[15]</sup>	Hutschala 2009 <sup>[14]</sup>	Harrahan 2014 <sup>[17]</sup>	Di Filippo 1998 <sup>[18]</sup>	Akers 2012 <sup>[19]</sup>	
+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	随机方法 (选择偏倚)
+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	分配隐藏 (选择偏倚)
+	+	+	+	+	+	+	+	+	?	研究对象与实施者是否盲法 (实施偏倚)
?	?	?	?	?	?	?	?	?	?	结果测量者是否盲法 (测量偏倚)
?	?	?	?	+	?	?	?	+	+	结果数据的完整性 (失访偏倚)
+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	选择性报告研究结果 (报告偏倚)
+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	其他偏倚来源

图2 纳入研究风险偏倚评价结果

注：“+”表示文中提及此项内容；“?”表示文中未提及

注则引起更大的肾毒性发生风险。目前对两组输注方式的报道结果不一致,笔者全面检索了国内外关于使用万古霉素治疗 G<sup>+</sup> 菌引起肾毒性的相关临床试验,结果表明,在使用万古霉素治疗 G<sup>+</sup> 菌感染的患者中,持续输注与间断输注引起肾毒性的发生率无显著差异。

本研究存在的局限性:①纳入文献的基础用药不尽相同,使用的频率和剂量也有所不同。②纳入

的研究并非全部采用随机、双盲、平行对照试验方法,多数仅说明采用随机分组,而未给出足够的信息证实是否做到了真正的随机,因此可能存在选择性偏倚、实施偏倚和测量性偏倚的可能。③受原始研究样本量的限制及研究设计的局限,对研究结果的真实性和全面性产生一定影响。④纳入文献存在不同程度的方法学质量问题,在一定程度上影响了本研究的可靠性和全面性。⑤纳入文献均为英文文献,存在文

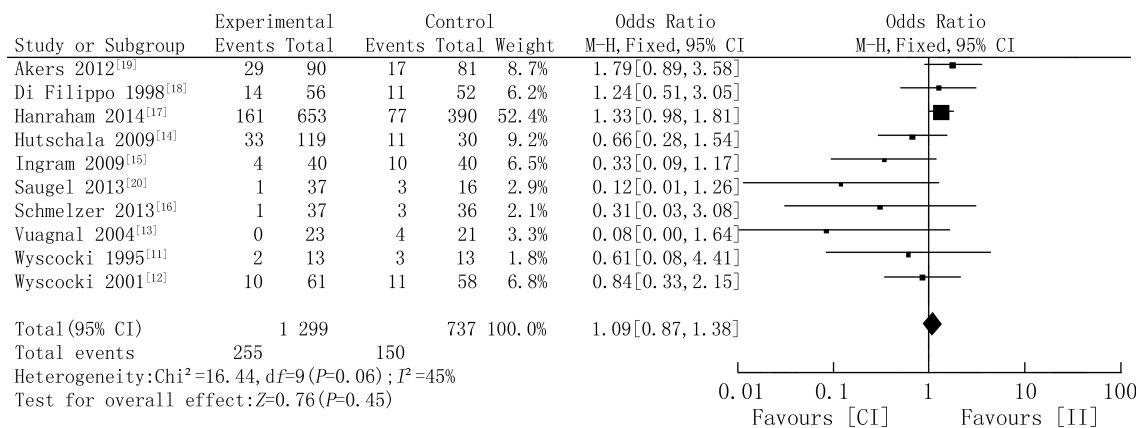


图 3 万古霉素引起肾毒性发生率的 Meta 分析

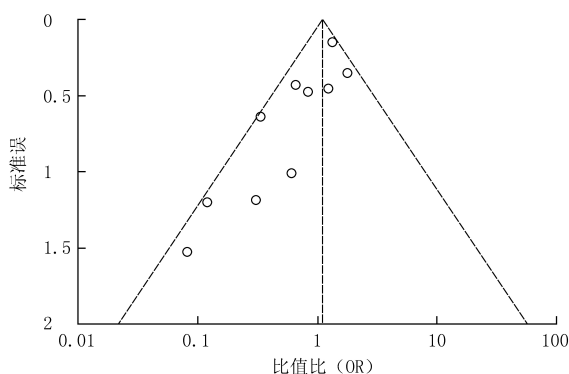


图 4 万古霉素引起肾毒性发生率的发表性偏倚

献选择偏倚的可能。

由于纳入分析的研究多存在样本量小的局限，仍需要更大规模的设计严谨的前瞻性随机对照双盲试验及观察性研究以进一步证实万古霉素持续输注和间断输注对肾毒性发生率的影响有无差异。

### 【参考文献】

[1] 万古霉素临床应用剂量专家组. 万古霉素临床应用剂量中国专家共识[J]. 中华传染病杂志, 2012, 30(11):641-646.  
[2] 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 in infections in adults and children: executive summary [J]. Clin Infect Dis, 2011, 52(3):285-292.  
[3] 耐甲氧西林金黄色葡萄球菌感染防治专家委员会. 耐甲氧西林金黄色葡萄球菌感染防治专家共识[J]. 中华实验和临床感染病杂志(电子版), 2010, 4(2):215-223.  
[4] 陈春辉, 李光辉. 美国感染病学治疗成人及儿童甲氧西林耐药金黄色葡萄球菌感染临床实践指南[J]. 中国感染与化疗杂志, 2011, 11(6):428-435.  
[5] 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, 2008, 66(1):82-98.

[6] van Hal SJ, Paterson DL, Lodise TP. Systematic review and meta-analysis of vancomycin-induced nephrotoxicity associated with dosing schedules that maintain troughs between 15 and 20 milligrams per liter [J]. Antimicrob Agents Chemother, 2013, 57(2):734-744.  
[7] 黄榜江, 肖政, 汪成琼, 等. 我国慢性阻塞性肺病院内真菌感染特征及高危药物因素的 Meta 分析 [J]. 实用医学杂志, 2015, 31(1):110-115.  
[8] Higgins Jpt GS. Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions Version 5.1.0 [J]. Cochrane Database of Systematic Reviews, 2011, 2011(2):S38.  
[9] 吴泰相, 商洪才, 卞兆祥. 随机对照实况试验的概念, 设计和实施 [J]. 中国循证医学杂志, 2009, 9(12):1277-1280.  
[10] 陈耀龙, 李晓, 梅又文, 等. 循证医学术语介绍 V [J]. 中国循证医学杂志, 2009, 9(7):734-739.  
[11] Wysoccki M, Thomas F, Wolff MA, et al. Comparison of continuous with discontinuous intravenous infusion of vancomycin in severe MRSA infections [J]. J Antimicrob Chemother, 1995, 35(2):352-354.  
[12] Wysoccki M, Delatour F, Faurisson F, et al. Continuous versus intermittent infusion of vancomycin in severe staphylococcal infections: prospective multicenter randomized study [J]. Antimicrob Agents Chemother, 2001, 45(9):2460-2467.  
[13] Vuagnat A, Stern R, Lotthe A, et al. High dose vancomycin for osteomyelitis: continuous vs. intermittent infusion [J]. J Clin Pharm Ther, 2004, 29(4):351-357.  
[14] Hutschala D, Kinstner C, Skhirdladze K, et al. Influence of vancomycin on renal function in critically ill patients after cardiac surgery: continuous versus intermittent infusion [J]. Anesthesiology, 2009, 111(2):356-365.  
[15] Ingram PR, Lye DC, Fisher DA, et al. Nephrotoxicity of continuous versus intermittent infusion of vancomycin in out-patient parenteral antimicrobial therapy [J]. Int J Antimicrob Agents, 2009, 34(6):570-574.

(下转第 146 页)

- compounds in Chinese herbal medicine by HPLC and GC[J]. *Curr Pharm Anal*, 2011, 7 (2):133-140.
- [8] 董红丽.甘草的现代炮制研究[J]. *新中医*, 2011, 43(9):127-128.
- [9] 丁楠,高晓黎.18 $\alpha$ -甘草酸和18 $\beta$ -甘草酸差向异构体的比较研究概况[J]. *中国现代应用药学*, 2011, 28(S1):1312-1315.
- [10] 赵燕燕,石敏健,刘丽艳,等.4代甘草酸制剂主成分异构体及有关物质含量差异分析与变化趋势[J]. *药物分析杂志*, 2014, 34(2):247-254.
- [11] 李杨.不同炮制和提取条件对甘草药材中主成分异构体含量及比例的影响[D].保定:河北大学,2015.
- [12] 韩静,邵瑞.甘草化学成分植物雌激素活性研究进展[J]. *天津中医药*, 2017, 34(3):212-216.
- [13] 刘鑫,刘洪君.应用甘草的临床体会[J]. *临床医药文献电子杂志*, 2016, 3(59):4.
- [14] 王小春.甘草炮制前后药效学比较[J]. *临床心身疾病杂志研讨会综合刊*, 2015, 3(6):11.
- [15] 张彦焘,詹爱萍.甘草的炮制经验[J]. *海峡药学*, 2014(4):47-48.
- [16] 赵燕燕,李杨,刘丽艳,等.甘草炮制条件对18 $\alpha$ -Gly和18 $\beta$ -Gly含量及比例的影响[J]. *河北大学学报(自然科学版)*, 2015, 35(2):138-146.
- [17] 沈洁.甘草等药材炮制前后成品性状对比[J]. *中国现代药物应用*, 2014(14):238-238.
- [18] 宋梦哈,吴鹏,张学兰,等.HPLC法比较远志3种炮制品中8种有机酸[J]. *中成药*, 2016, 38(7):1565-1569.
- [19] 周明霞,彭雄颖,彭新华,等.红外光谱法快速鉴别甘草及炙甘草配方颗粒[J]. *亚太传统医药*, 2017, 13(2):16-20.
- [收稿日期] 2017-06-06 [修回日期] 2017-12-22  
[本文编辑] 陈盛新

(上接第139页)

- [16] Schmelzer TM, Christmas AB, Norton HJ, *et al*. Vancomycin intermittent dosing versus continuous infusion for treatment of ventilator-associated pneumonia in trauma patients[J]. *Am Surg*, 2013, 79(11):1185-1190.
- [17] Hanrahan TP, Harlow G, Hutchinson J, *et al*. vancomycin-associated nephrotoxicity in the critically ill: a retrospective multivariate regression analysis[J]. *Crit Care Med*, 2014, 42(12):2527-2536.
- [18] Di Filippo A, De Gaudio AR, Novelli A, *et al*. Continuous infusion of vancomycin in methicillin-resistant staphylococcus infection[J]. *Chemotherapy*, 1998, 44(1):63-68.
- [19] Akers KS, Cota JM, Chung KK, *et al*. Serum vancomycin levels resulting from continuous or intermittent infusion in critically ill burn patients with or without continuous renal replacement therapy[J]. *J Burn Care Res*, 2012, 33(6):e254-e262.
- [20] Saugel B, Nowack MC, Hapfelmeier A, *et al*. Continuous intravenous administration of vancomycin in medical intensive care unit patients[J]. *J Crit Care*, 2013, 28(1):9-13.
- [21] 薛敬一,徐晓涵,陈昱,等.万古霉素持续输注与间断输注的系统评价与Meta分析[J]. *中国临床药理学杂志*, 2015, 31(13):1348-1352.
- [收稿日期] 2017-06-30 [修回日期] 2017-09-28  
[本文编辑] 李睿旻