

## 万古霉素诱发的肾毒性及其危险因素研究进展

何笑荣, 金鹏飞, 赵紫楠, 姜文清, 胡欣

(北京医院 国家老年医学研究中心 药学部 北京市药物临床风险与个体化应用评价重点实验室, 北京 100730)

**【摘要】** 万古霉素是治疗耐甲氧西林金黄色葡萄球菌感染的一线药物, 但同时具有一定的肾毒性。近年来, 由于万古霉素对耐甲氧西林金黄色葡萄球菌敏感性降低, 国内、外指南均推荐提高万古霉素的谷浓度水平来确保临床疗效, 但高剂量的治疗方案也同时带来肾毒性的风险。本文就有关万古霉素诱导肾毒性的机制、危险因素及肾保护剂等方面的研究内容进行综述, 以期尽量降低万古霉素肾毒性的风险, 为临床安全使用好万古霉素提供参考。

**【关键词】** 万古霉素; 肾毒性; 危险因素; 肾保护剂

**【中图分类号】** R978.1

**【文献标志码】** A

**【文章编号】** 1672-3384(2017)11-0005-05

doi:10.3969/j.issn.1672-3384.2017.11.002

### Advances in study of vancomycin-induced nephrotoxicity and its risk factors

HE Xiao-rong, JIN Peng-fei, ZHAO Zi-nan, JIANG Wen-qing, HU Xin

(Department of Pharmacy, Assessment of Clinical Drugs Risk and Individual Application Key Laboratory, Beijing Hospital, National Center of Gerontology, Beijing 100730, China)

**【Abstract】** Vancomycin is a first-line glycopeptide antibiotic for treating *methicillin-resistant staphylococcus aureus* (MRSA) infections and meanwhile has nephrotoxicity. Due to emergence of MRSA strains with reduced susceptibility to vancomycin, the contemporary consensus guidelines on vancomycin at home and abroad recommend elevating trough concentration level to achieve better therapeutic effect in clinical practice. However, the strategy of a higher vancomycin dose may also bring risks for nephrotoxicity. The purpose of this article is to review the pertinent literatures related to the mechanism and risk factors associated with vancomycin-induced nephrotoxicity and protective measures in order to provide reference for lowering the risk of nephrotoxicity of vancomycin in clinical therapy as much as possible.

**【Key words】** vancomycin; nephrotoxicity; risk factors; renal protective agent

万古霉素是治疗耐甲氧西林金黄色葡萄球菌 (*methicillin-resistant staphylococcus aureus*, MRSA) 感染的一线药物<sup>[1]</sup>。1953年由Lilly公司首次分离, 1958年FDA批准上市, 但由于其毒副作用大, 未被临床广泛使用, 尤其是肾毒性问题一直困扰着医学界。早期的肾毒性主要与杂质相关, 但随着万古霉素制药工艺的不断改进, 其纯度得到很大的提高, 肾毒性的发生率也明显减少。20世纪80年代, 随着MRSA检出率的增高, 万古霉素在临床应用日益增加。但在MRSA的治疗过程中, 早期万古霉素的临床治疗方案明显暴露出剂量不足的问题, 造成细菌选择性压力, 增加了出现耐药性的

风险<sup>[2-3]</sup>。

目前, 国内、外万古霉素的用药指南<sup>[4-6]</sup>均推荐将万古霉素谷浓度从5~10 mg·L<sup>-1</sup>增加到10~15 mg·L<sup>-1</sup>, 严重感染甚至提高至15~20 mg·L<sup>-1</sup>。随着万古霉素剂量的增加, 在临床实践中与剂量相关的肾毒性风险增多。为此, 本文从万古霉素肾毒性发生机制、危险因素及其预防措施等方面进行阐述, 以期临床安全、合理地使用万古霉素提供参考。

### 1 万古霉素诱发肾毒性的机制

美国卫生系统药师协会、美国传染病学会以及美国感染性疾病药师学会推荐定义万古霉素的肾毒

[收稿日期] 2017-09-29

[作者简介] 何笑荣, 女, 主任药师; 研究方向: 医院药学; Tel: (010)85133621; E-mail: hexr163@163.com

性是万古霉素在治疗期间,连续2次监测血清肌酐值较用药前的基线水平增加 $0.5\text{ mg}\cdot\text{L}^{-1}$ 或升高超过基线的50%,或者连续2次计算的肌酐清除率较基线下降超过50%,排除其他致肾毒性的因素,即认为发生了万古霉素相关肾毒性。

万古霉素诱发肾毒性的机理还不明确。目前,动物实验结果显示:万古霉素引起肾损害可能与万古霉素积聚引起近端肾小管细胞坏死有关。也有研究表明<sup>[7]</sup>:肾小管近曲端上皮细胞在万古霉素的作用下会导致耗氧量增加和细胞内线粒体功能的改变,肾脏组织中抗氧化酶如超氧化物歧化酶和过氧化氢酶等活性降低,活性氧产生增强,氧化应激反应被激活,致线粒体损伤,最终导致肾小管细胞凋亡。近期Im等<sup>[8]</sup>报道体内、外试验研究证实万古霉素具有抑制P-糖蛋白(P-gp)功能和P-gp在细胞膜上的表达与万古霉素的肾毒性相关。Belen等<sup>[9]</sup>通过对儿童与成人的活检病例中的调查也证实万古霉素肾毒性与急性肾小管坏死有关。

## 2 万古霉素诱发肾毒性的危险因素

临床上与万古霉素肾损害相关的危险因素与万古霉素的暴露量有关,如每日剂量、治疗持续时间、给药方式、谷浓度和药时曲线下面积水平。患者的其他因素如肥胖、肾脏基础疾病以及合并使用其他具有肾毒性的药物等都与肾毒性相关。

### 2.1 万古霉素的剂量

近年来,由于万古霉素对MRSA敏感性降低,造成万古霉素在临床治疗过程中疗效欠佳。国内、外指南均推荐将万古霉素的谷浓度水平从传统的 $5\sim 10\text{ mg}\cdot\text{L}^{-1}$ 提高至 $10\sim 20\text{ mg}\cdot\text{L}^{-1}$ 来确保其临床疗效,防止万古霉素低浓度水平耐药;但万古霉素治疗指数窄,加大给药剂量可能会导致万古霉素相关肾毒性的发生。Lodise等<sup>[10]</sup>评估了万古霉素治疗高剂量组( $>4\text{ g}\cdot\text{d}^{-1}$ )和低剂量组( $<4\text{ g}\cdot\text{d}^{-1}$ )对患者肾功能的影响,结果显示:万古霉素的高剂量组与低剂量组相比肾功能不良反应的发生率有显著差异,分别是34.6%和10.9%( $P=0.001$ )。

### 2.2 万古霉素给药方式与持续时间

万古霉素不同给药方式所致肾毒性不同。静脉输注为临床最常用的给药方式,可分为间歇性静脉输注(intermittent infusion, II)和持续性静脉输注(continuous infusion, CI)。

II输液的速度相对较快,药物在较短的时间内达到很高的血药浓度水平;CI可控输注速率与血浆内最低抑菌浓度,从而达到临床治疗效果。Hanranhan等<sup>[11]</sup>用多变量Logistic回归分析对1430例输注万古霉素的ICU患者进行回顾性研究发现当患者的疗程为72h,采用II的给药方式肾毒性发生率为CI的8.2倍;且CI的给药方式与II及CI和II混合式的给药方式相比,其肾毒性依次为II>混合式>CI。Hanranhan等<sup>[12]</sup>对万古霉素用CI与II两种输液方式肾毒性的meta分析结果也证实:CI比II能明显降低患者的肾毒性。

万古霉素治疗的持续时间是万古霉素引起肾毒性发生的独立危险因素<sup>[13]</sup>。万古霉素肾毒性的发生时间通常在用药后的第5~7天。万古霉素治疗超过7d时,肾毒性的发生率从6%增加到21%,疗程超过14d时,肾毒性的风险甚至可上升至30%。

### 2.3 万古霉素谷浓度和曲线下面积与肾毒性

指南推荐对于成年人万古霉素谷浓度应提高至 $10\sim 15\text{ mg}\cdot\text{L}^{-1}$ ,复杂的金黄色葡萄球菌感染的谷浓度甚至到 $15\sim 20\text{ mg}\cdot\text{L}^{-1}$ 。随着万古霉素谷浓度水平的提高,其肾毒性的风险呈上升趋势。在万古霉素谷浓度与肾毒性的相关研究中,门鹏等<sup>[14]</sup>采用双变量模型的meta分析评价万古霉素谷浓度与肾毒性发生率的关系,结果显示谷浓度 $10\sim 20\text{ mg}\cdot\text{L}^{-1}$ 时,其肾毒性与浓度呈线性正相关。Van等<sup>[15]</sup>报道了万古霉素高谷浓度与肾毒性关系的荟萃分析结果,研究显示谷浓度 $>15\text{ mg}\cdot\text{L}^{-1}$ 是引起肾毒性发生的独立危险因素。而Han等<sup>[16]</sup>采用广义最小绝对收缩法和广义Lasso法对1269例万古霉素的TDM数据的回归分析结果显示:万古霉素谷浓度超过 $12.1\text{ mg}\cdot\text{L}^{-1}$ 与肾毒性的增加程度相关。Chavada等<sup>[17]</sup>回顾性分析127例MRSA感染患者使用万古霉素至少14d,观察临床发生急性肾功能损伤(acute kidney injury, AKI)为15.7%(20/127),发生与没有发生AKI万古霉素的稳态谷浓度分别为 $17.2\text{ mg}\cdot\text{L}^{-1}$ 和 $13.1\text{ mg}\cdot\text{L}^{-1}$ 。因此,万古霉素在血中的暴露量与其肾毒性呈正相关,万古霉素谷浓度水平能很好地预测肾毒性的发生。

在抗菌药物治疗过程中,低水平药时曲线下面积(area under the concentration-time curve, AUC)容易造成细菌选择性压力,引起抗菌药物耐药菌的产生。对于金黄色葡萄球菌引起的严重感染,万古霉素治疗指南推荐AUC/MIC的比值应 $\geq 400$ ,

细菌的  $MIC \leq 1 \text{ mg} \cdot \text{L}^{-1}$ 。因此,如何权衡万古霉素的细菌耐药性、疗效与肾毒性的关系,是用万古霉素治疗策略的关键。Lodise 等<sup>[18]</sup>对 166 例患者接受万古霉素治疗的肾毒性与  $AUC$  的相关性研究显示:万古霉素高稳态的  $AUC$  与肾毒性相关,患者万古霉素  $AUCs \geq 1\,300 \text{ mg} \cdot \text{h} \cdot \text{L}^{-1}$  与低的万古霉素暴露相比肾毒性的发生率明显增加,分别为 25.9% 和 10.1% ( $P=0.05$ )。另 Neely 等<sup>[19]</sup>用群体药物动力学模型和仿真研究万古霉素的肾毒性,结果显示  $AUCs 700 \text{ mg} \cdot \text{h} \cdot \text{L}^{-1}$  为万古霉素肾毒性的阈值。而 Chavada 等<sup>[17]</sup>用(classification and regression tree, CART)法分析研究 127 例 MRSA 感染患者使用万古霉素发生 AKI 不良事件。所选患者使用万古霉素至少 14 d,发生 AKI 的  $AUC_{0-24}$  阈值  $>563 \text{ mg} \cdot \text{h} \cdot \text{L}^{-1}$ ,且高阈值  $AUC_{0-24}$  与低阈值相比发生 AKI 不良事件有显著性差异,分别为 40% (8/20) 和 11.2% (12/107),  $P=0.002$ ;其多因素分析结果显示: $AUC_{0-24}$  比谷浓度能更好地预测万古霉素的肾毒性( $OR=5.07$ , 95% $CI$ : 1.57~16.29,  $P=0.006$ ),但在临床实践中,医疗机构测定患者的  $AUC$  值需要多次抽血,临床上可操作性不强。因此,通过监测万古霉素谷浓度水平预测可能与万古霉素相关的肾毒性更适用。

## 2.4 患者病理生理状态

病情严重的患者如感染性休克、严重外伤、烧伤等因患者处于应激状态、肾功能波动较大、脏器功能衰竭,更易发生万古霉素相关肾毒性。Fullmer 等<sup>[20]</sup>采用多因素 Logistic 回顾分析 62 例白血病患者使用万古霉素与肾毒性的相关性,结果显示:患者的病理状态是万古霉素出现肾毒性的危险因素之一( $OR=4.38$ ; 95% $CI$ : 1.1~29.4,  $P=0.029$ )。

万古霉素主要以原形从肾小球滤过,经近端肾小球重吸收和分泌消除,肾功能不全一般会直接减少万古霉素的排泄,引起万古霉素在体内蓄积。因此,老年患者,特别是伴有高血压、糖尿病、慢性肾功能不全等基础疾病的高龄患者,是发生万古霉素肾毒性的高危人群。

## 2.5 肥胖患者

肥胖与脂肪和肌肉的增加相关,然而所增加的脂肪和肌肉对亲脂性和亲水性抗生素的表观分布体积的影响不同,它改变大多数抗生素的药代动力学参数<sup>[21]</sup>。万古霉素是亲水性抗生素,若肥胖

主要是脂肪的增加,如果肥胖患者按实际体重增加总的药物暴露量,则将可能相应增加肾毒性发生的风险。Choi 等<sup>[22]</sup>采用回顾性多因素回归分析,对 62 例发生肾毒性不良事件的患者按正常体重( $BMI < 25 \text{ kg} \cdot \text{m}^{-2}$ )、超重( $BMI: 30\sim39.9 \text{ kg} \cdot \text{m}^{-2}$ )及肥胖( $BMI \geq 40 \text{ kg} \cdot \text{m}^{-2}$ )3 组,结果肾毒性的发生率分别为 13 (8.7%)、23 (14.3%) 和 26 (26.3%),肥胖患者肾毒性的发生率是正常体重的 3 倍。因此,肥胖是肾毒性发生的危险因素之一。

## 2.6 合并使用其他肾毒性药物

尽管单用万古霉素肾毒性发生率较低,但在治疗期间合并使用其他肾毒性药物时,肾毒性发生率会显著增高,严重甚至导致肾功能衰竭。近年来文献相继报道万古霉素合用哌拉西林/他唑巴坦的肾毒性研究。Hammond 等<sup>[23]</sup>在 PROSPERO 平台注册的 meta 分析研究数据来自 14 项的观察研究的 3 549 例患者,研究结果显示:万古霉素联用哌拉西林/他唑巴坦与发生 AKI 的风险密切相关( $OR=3.12$ ; 95% $CI$ : 2.04~4.78),儿童发生 AKI 的风险高于成年人。Mellen 等<sup>[24]</sup>用万古霉素与哌拉西林/他唑巴坦合用与头孢吡肟增加肾毒性风险的 meta 分析研究也得出同样的结果, $OR$  为 2.26 ( $P=0.000\,7$ )。Navalkele 等<sup>[25]</sup>的多因素 cox 风险比例回归模型及 Burgess 等<sup>[26]</sup>多因素模型的分析研究,也证实了万古霉素与哌拉西林/他唑巴坦合用发生 AKI 的比例明显高于未联用哌拉西林/他唑巴坦的对照组。对万古霉素联用无环鸟苷和两性霉素 B 的肾毒性的风险研究,Fullmer 等<sup>[20]</sup>报道白血病患者万古霉素与无环鸟苷或两性霉素 B 合用后明显增加肾毒性的风险, $OR$  分别为 3.83 ( $P=0.002\,2$ ) 和 4.26 ( $P=0.000\,4$ )。与氨基糖苷类抗菌药合用  $OR$  为 18.896 ( $P=0.002$ )<sup>[11]</sup>。因肾毒性是剂量限制因子,其他可能发生肾毒性的药物如袢利尿剂(呋塞米、托拉塞米)、血管造影剂、抗肿瘤药、环孢霉素、非甾体抗炎药、肾素血管紧张素转换酶抑制剂及肾素血管转换酶受体抑制剂等与万古霉素合用时,均可能引起患者血清肌酐清除率增加,有潜在肾毒性的风险。

## 3 肾损害保护剂

万古霉素诱导的肾毒性与万古霉素在肾脏近端肾小球细胞蓄积和氧化损伤相关,因此,抑制



氧化或降低肾脏蓄积均可以对肾脏起一定的保护作用。西司他丁 (cilastatin) [8] 是脱氢肽酶 I 抑制剂, 它具有增加 P-gp 的功能和表达, 降低万古霉素抑制 P-gp 作用, 减少万古霉素在肾脏和近端肾小管细胞的蓄积, 对肾功能具有一定的保护作用。Humanes 等 [27] 用猪肾近曲小管上皮细胞研究也证实 Cilastatin 能改善万古霉素诱导的肾小管细胞凋亡和毒性, 具有增强细胞活力, 减少细胞的扩增效应和形态变化, 降低万古霉素诱导的肾毒性。天然的抗氧化剂具有抑制氧化作用, 碧萝芷 (cilastatin) 和螺旋藻 (spirulina) [28] 对万古霉素诱导的肾皮质氧化应激、细胞凋亡有一定的保护作用。但抗氧化剂对万古霉素所致的人肾脏损伤尚未得到证实。其他抗氧化剂姜黄素、维生素 E 等对万古霉素引起的肾损害具有一定的保护作用。

#### 4 结语

万古霉素仍然是治疗 MRSA 感染的一线药物, 多种因素与万古霉素的肾毒性相关, 尽管存在相关肾毒性一般认为是可逆的, 在临床使用过程中 CI 给药方式比 II 明显降低万古霉素的肾毒性, 但也有文献报道 [29] 当万古霉素治疗的靶浓度  $>40 \text{ mg} \cdot \text{L}^{-1}$  时是发生 AKI 的独立危险因素。因此, 在当今精准医疗的模式下, 开展万古霉素的血药浓度监测, 运用数学模型开展万古霉素的精准个体化治疗, 将有助于我们更安全合理的用好万古霉素, 同时一些抗氧化剂也有助于保护肾功能。

#### 【参考文献】

- [1] Levine D P. Vancomycin: a history [J]. Clin Infect Dis, 2006, 42 (suppl.): S5-S12.
- [2] Hawser S P, Bouchillon S K, Hoban D J, et al. Rising incidence of staphylococcus aureus with reduced susceptibility to vancomycin and susceptibility to antibiotics: a global analysis 2004-2009 [J]. Int J Antimicrob Agents, 2011, 37 (3): 219-224.
- [3] Hiramatsu K, Hanaki H, Ino T, et al. Methicillin-resistant staphylococcus aureus clinical strain with reduced vancomycin susceptibility [J]. J Antimicrob Chemother, 1997, 40 (1): 135-136.
- [4] Rybak M, Lomaestro B, Rotzschafer J C, et al. Vancomycin therapeutic guidelines: a summary of consensus recommendations from the infectious diseases Society of America, the American Society of Health-System Pharmacists and the Society of Infectious Diseases Pharmacists [J]. Clin Infect Dis, 2009, 49 (3): 325-327.
- [5] 陈伯义, 管向东, 何礼贤, 等. 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.
- [6] Matsumoto K, Takesue Y, Ohmagari N, et al. Practice guidelines for therapeutic drug monitoring of vancomycin: a consensus review of the Japanese Society of Chemotherapy and the Japanese Society of Therapeutic Drug Monitoring [J]. J Infect Chemother, 2013, 19 (3): 365-380.
- [7] Sakamoto Y, Yano T, Hanada Y, et al. Vancomycin induces reactive oxygen species-dependent apoptosis via mitochondrial cardiolipin peroxidation in renal tubular epithelial cells [J]. Eur J Pharmacol, 2017, 800: 48-56.
- [8] Im D S, Shin H J, Yang K J, et al. Cilastatin attenuates vancomycin-induced nephrotoxicity via P-glycoprotein [J]. Toxicol Lett, 2017, 277: 9-17.
- [9] Belen C, Budhiraja P, Bracamonte E, et al. Biopsy-proven acute tubular necrosis associated with vancomycin in an adult patient [J]. Ren Fail, 2012, 34 (4): 502-505.
- [10] Lodise T P, Lomaestro B, Graves J, et al. Large 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.
- [11] Hanrahan T P, 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.
- [12] Hanrahan T, Whitehouse T, Lipman J, et al. Vancomycin associated nephrotoxicity: A meta-analysis of administration by continuous versus intermittent infusion [J]. Int J Antimicrob Agents, 2015, 46 (3): 249-253.
- [13] Elyasi S, Khalili H, Dashti-Khavidaki S, et al. Vancomycin-induced nephrotoxicity: mechanism, incidence, risk factors and special populations, A literature review [J]. Eur J Clin Pharmacol, 2012, 68(9): 1243-1255.
- [14] 门鹏, 李慧博, 翟所迪. 万古霉素血药谷浓度与肾毒性相关性的验证: 基于双变量模型的 Meta 分析 [J]. 中国临床药理学杂志, 2015, 20 (31): 2058-2061.
- [15] Van Hal S J, Paterson D L, Lodise T P. 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.
- [16] Han H, An H, Shin K H, et al. Trough concentration over 12.1 mg/L is a major risk factor of vancomycin-related nephrotoxicity in Patients with therapeutic drug monitoring [J]. Ther Drug Monit, 2014, 36 (5): 606-611.
- [17] Chavada R, Ghosh N, Sandaradura I, et al. Establishment of an  $AUC_{0-24}$  threshold for nephrotoxicity is a step towards individualized vancomycin dosing for methicillin-resistant staphylococcus aureus bacteremia [J]. Antimicrob Agents and Chemotherapy, 2017, 61(5): e02535-16.

(下转 19 页)

(上接 8 页)

- [18] Lodise T P, Patel N, Lomaestro B M, et al. Relationship between initial vancomycin concentration-time profile and nephrotoxicity among hospitalized patients[J]. Clin Infect Dis, 2009,49(4):507-514.
- [19] Neely M N, Youn G, Jones B, et al. Are vancomycin trough concentration adequate for optimal dosing?[J]. Antimicrob Agents Chemother, 2014, 58(1):309-316.
- [20] Fullmer A, McCue D, Feng C. Retrospective review of vancomycin-induced nephrotoxicity in patients with leukemia [J]. J Oncol Pharm Practice, 2014, 20(6): 403-408.
- [21] Alobaid A S, Hites M, Lipman J, et al. Effect of obesity on the pharmacokinetics of antimicrobials in critically ill patients: a structured review [J]. Int J Antimicrob Agents, 2016, 47(4): 259-268.
- [22] Choi Y C, Saw S, Soliman D, et al. Intravenous vancomycin is associated with the development of nephrotoxicity in patients with class III obesity[J]. Ann Pharmacother, 2017, 51(11): 937-944.
- [23] Hammond D A, Smith M N, Li C H, et al. Systematic review and meta analysis of acute kidney injury associated with concomitant vancomycin and piperacillin/tazobactam [J]. Clin Infect Dis, 2017, 64(5): 666-674.
- [24] Mellen C K, Ryba J E, Rindone J P. Does piperacillin-tazobactam increase the risk of nephrotoxicity when used with vancomycin: a meta-analysis of observational trials[J]. Current Drug Safety, 2017, 12 (1):62-66.
- [25] Navalkele B, Pogue J M, Karino S, et al. Risk of acute kidney injury in patients on concomitant vancomycin and piperacillin-tazobactam compared to those on vancomycin and cefepime [J]. Clin Infect Dis, 2017, 64(2): 116-123.
- [26] Burgess L D, Drew R H. Comparison of the incidence of vancomycin-induced nephrotoxicity in hospitalized patients with and without concomitant piperacillin-tazobactam [J]. Pharmacother, 2014, 34(7):670-676.
- [27] Humanes B, Jado J C, Camaño S, et al. Protective effects of cilastatin against vancomycin-induced nephrotoxicity [J]. Biomed Res Int, 2015, 2015(9):1-12.
- [28] Bayomy N A, Abdelaziz E Z, Said M A, et al. Effect of pycnogenol and spirulina on vancomycin-induced renal cortical oxidative stress, apoptosis, and autophagy in adult male albino rat [J]. Can J Physiol Pharmacol, 2016, 94(8): 838-848.
- [29] Lacave G, Caille V, Bruneel F, et al. Incidence and risk factors of acute kidney injury associated with continuous intravenous high-dose vancomycin in critically ill patients: a retrospective cohort study[J]. Medicine, 2017, 96 (7): e6023.