

DOI: 10.3969/j.issn.1671-9638.2017.05.001

· 论 著 ·

神经外科术后患者静脉输注去甲万古霉素后血清及脑脊液药物浓度

武元星¹, 康建磊², 王 强³, 李太生⁴

(1 首都医科大学附属北京安贞医院, 北京 100029; 2 郑州大学附属肿瘤医院, 河南 郑州 450008; 3 首都医科大学附属北京天坛医院, 北京 100050; 4 中国医学科学院北京协和医学院 北京协和医院, 北京 100730)

[摘要] **目的** 了解神经外科术后患者静脉输注去甲万古霉素后血清及脑脊液内药物浓度变化特点。**方法** 选择 2014 年某院神经外科手术术后留置术区/脑室引流管的患者, 按给药方式不同分为 2 组, 各 12 例, 常规给药组: 去甲万古霉素 0.8 g, 泵入 60 min, 12 h 重复给药; 持续给药组: 去甲万古霉素 0.8 g, 泵入 60 min, 再 0.4 g 泵入 11 h, 后以 0.4 g 持续泵入 12 h, 于给药后不同时间点采集患者血清和脑脊液标本, 测定去甲万古霉素浓度。**结果** 常规给药组与持续给药组去甲万古霉素血清峰浓度分别为 (55.52 ± 26.04) 、 (59.22 ± 41.88) mg/L, 给药 24 h 血清浓度分别为 (8.21 ± 6.04) 、 (9.11 ± 5.09) mg/L; 脑脊液峰浓度分别为 (16.31 ± 11.15) 、 (8.82 ± 8.91) mg/L, 给药 24 h 脑脊液浓度分别为 (6.12 ± 2.34) 、 (5.71 ± 4.72) mg/L。常规给药组药物脑脊液穿透率以药物浓度曲线下面积比计算 $(AUC_{\text{脑脊液}}/AUC_{\text{血清}})$ 0~12 h 为 63.3%, 12~24 h 为 59.0%; 持续给药组 0~12 h 为 25.4%, 0~24 h 为 47.4%。以目标细菌 MRSA 95% 的最低抑菌浓度 (MIC_{90}) 为 2 mg/L 计算, 常规给药组 AUC_{0-24}/MIC_{90} 为 192, 持续给药组 AUC_{0-24}/MIC_{90} 为 184。**结论** 神经外科术后患者早期使用标准剂量去甲万古霉素, 常规及持续给药脑脊液内药物浓度均可达目标细菌的 MIC_{90} 。

[关键词] 去甲万古霉素; 持续给药; 血清药物浓度; 脑脊液药物浓度; 药物代谢动力学/药效动力学**[中图分类号]** R978.1 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1671-9638(2017)05-0393-06

Drug concentrations in the serum and cerebrospinal fluid of patients with intravenous drip of norvancomycin after neurosurgery procedure

WU Yuan-xing¹, KANG Jian-lei², WANG Qiang³, LI Tai-sheng⁴ (1 Beijing Anzhen Hospital, Capital Medical University, Beijing 100029, China; 2 The Affiliated Tumor Hospital, Zhengzhou University, Zhengzhou 450008, China; 3 Beijing Tiantan Hospital, Capital Medical University, Beijing 100050, China; 4 Peking Union Medical College Hospital, Chinese Academy of Medical Sciences, Beijing 100730, China)

[Abstract] **Objective** To understand the changing characteristics of drug concentration in the serum and cerebrospinal fluid (CSF) after intravenous (IV) drip of norvancomycin in patients after neurosurgery procedure. **Methods** Patients with surgical cavity/ventricular drainages after neurosurgery procedure in a hospital in 2014 were selected, and they were divided into 2 groups according to the administration modes (12 in each group), conventional administration group: 0.8 g norvancomycin IV drip for 60 minutes, repeated every 12 hours; continuous administration group, 0.8 g norvancomycin, IV drip for 60 minutes, followed by 0.4 g of IV drip for 11 hours, then 0.4 g for 12 hours, serum and CSF specimens were collected at different time points after administration, concentration of norvancomycin was determined. **Results** Serum norvancomycin concentration reached a peak of (55.52 ± 26.04) and (59.22 ± 41.88) mg/L in conventional administration group and continuous administration group respectively, 24-hour serum concentration were (8.21 ± 6.04) and (9.11 ± 5.09) mg/L respectively; CSF norvancomycin concen-

[收稿日期] 2016-08-24

[基金项目] 国家科技支撑计划基金资助项目(2012EP001004)

[作者简介] 武元星(1981-),女(汉族),北京市人,主治医师,主要从事术后感染、危重症领域相关课题研究。

[通信作者] 王强 E-mail: tyywq@163.com

tration reached a peak of (16.31 ± 11.15) and (8.82 ± 8.91) mg/L in conventional administration group and continuous administration group respectively, 24-hour CSF concentration were (6.12 ± 2.34) and (5.71 ± 4.72) mg/L respectively; CSF penetration rate of conventional administration group was calculated by ratio of area under curve (AUC_{CSF}/AUC_{serum}), at 0-12 and 12-24 h hour were 63.3% and 59.0% respectively; in continuous administration group were 25.4% and 47.4% respectively. According to 95% of the minimum inhibitory concentration (MIC_{90}) 2 mg/L of target bacteria methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA), AUC_{0-24}/MIC_{90} in conventional administration group and continuous administration group were 192 and 184 respectively. **Conclusion** For patients who receives early use of standard dose of norvancomycin after neurosurgery procedure, CSF drug concentration after convention and continuous administration of norvancomycin can both reach MIC_{90} against target bacteria.

[Key words] norvancomycin; continuous administration; serum drug concentration; cerebrospinal fluid drug concentration; pharmacokinetics/pharmacodynamics(PK/PD)

[Chin J Infect Control, 2017, 16(5): 393-398]

医院感染流行病学调查资料^[1-2]显示,在引起神经外科术后颅内感染的病原体中,革兰阳性菌相对多见,主要是凝固酶阴性葡萄球菌和金黄色葡萄球菌,其中耐甲氧西林金黄色葡萄球菌(MRSA)及耐甲氧西林凝固酶阴性葡萄球菌(MRCNS)的检出率 >70%。因此,对 MRSA 和 MRCNS 有效的万古霉素成为神经外科临床治疗的常用药,但其脑脊液穿透率不高。研究^[3-8]表明,使用万古霉素治疗神外术后颅内感染,需加大剂量或通过持续给药,甚至是脑室内局部给药,以提高脑脊液内药物浓度,提高疗效。去甲万古霉素是中国自主研发的糖肽类药物,其抗菌谱、抗菌活性等均与万古霉素相当^[9],在国内神经外科应用广泛,但相关研究较少。笔者以往研究^[4,10]发现,神经外科手术可破坏血脑屏障,可能使万古霉素及其他抗菌药物在术后患者脑脊液中的浓度增高。为了解神经外科术后患者静脉常规输注及持续输注去甲万古霉素时血清、脑脊液药物浓度的变化特点,以及去甲万古霉素与万古霉素脑脊液穿透率的差别,为去甲万古霉素用于术后颅内感染防治提供临床药理学的初步依据,笔者设计实施了本研究,现将结果报告如下。

1 对象与方法

1.1 研究对象 于 2014 年 6、10 月在北京天坛医院重症监护病房(ICU)开颅术后患者,获得北京天坛医院伦理委员会批准,知情同意来自患者授权代理人。

1.2 纳入与排除标准 纳入标准:18~70 岁患者,开颅术后入住 ICU,治疗需要保留脑室引流管的患者。排除标准:有万古霉素、去甲万古霉素过敏史,入组前 7 d 内使用过抗革兰阳性菌抗菌药物,濒死

状态,深昏迷,无自主呼吸,存在严重的心、肺、肝、肾等器官功能不全,围产期孕产妇,用药期间必须合用可能增加药物毒性反应的药物,如氨基苷类、水杨酸类及调脂类药物等。

1.3 药品、试剂与仪器 去甲万古霉素(norvancomycin,规格:每瓶 400 mg;批号:FBLF140501,华北制药厂生产),万古霉素标准品(中国药品生物制品检定所,批号:0360-200301,相当于 1 007 U/mg),去甲万古霉素标准品(中国药品生物制品检定所,批号:130338-200303,相当于 914 U/mg,含量 83.4%),乙腈(美国 Fisher 公司,色谱纯),磷酸二氢钾(KH_2PO_4)、磷酸、高氯酸、二氯甲烷均为分析纯,以及高效液相色谱仪(美国 Waters 公司产品)。

1.4 给药方法 符合入组标准的患者分为常规给药组与持续给药组。常规给药组:12 例,0.8 g 去甲万古霉素精确泵入 60 min,12 h 后重复给药一次;持续给药组:12 例,去甲万古霉素 0.8 g 精确泵入 60 min,0.4 g 精确泵入 11 h,后以 0.4 g 持续泵入 12 h。

1.5 标本采集 两组分别于给药后相应时间点采集患者静脉血和脑脊液标本,采样时间:常规给药组于去甲万古霉素泵入开始后 1(结束时)、2、3、4、6、12、13、14、24 h 抽脑脊液 1.0~1.5 mL,血样本 2.0~2.5 mL;持续给药组于给药后 1(结束时)、2、3、4、6、12、24 h 留取标本(同常规给药组)。所得标本迅速以 3 500 r/min 离心 3 min 后,取上清液置于 -20℃ 冰箱保存,并尽快转运至医院药理实验室,置 -70℃ 冰箱保存,最终转运至首都医科大学中心实验室进行药物浓度检测。

1.6 血药浓度测定方法

1.6.1 色谱条件 色谱柱:美国 Sapax 公司 C18 色谱柱(250 mm × 4.6 mm, 5 μm);流动相:乙腈

0.05 mol/L, KH_2PO_4 缓冲液(pH = 3.3), 比例为 10 : 90; 测定波长: 230 nm, 流速 1.0 mL/min, 柱温 30°C; 进样量 10 μL 。

1.6.2 对照溶液的制备 精密称量 0.0164 g 去甲万古霉素标准品于 25 mL 容量瓶中, 用纯化水溶解并定容, 获得 657.3 mg/L 对照溶液, 倍比稀释后配制浓度分别为 328.00、164.00、80.00、40.00、20.00、10.00 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 的系列储备液。以万古霉素作为内标, 精密称量万古霉素 0.0184 g 于 25 mL 容量瓶中, 用纯化水溶解并定容, 获得浓度为 736.00 mg/mL 的内标储备液。

1.6.3 血浆/脑脊液标本处理 取 0.5 mL 的血浆/脑脊液于试管中, 再于每支试管中加入蒸馏水 60 μL , 内标储备液 30 μL , 加入 170 μL 10% 高氯酸, 涡旋振荡 40 s, 于 4 000 r/min 离心 10 min, 取上清液加 800 μL 二氯甲烷, 涡旋振荡 1 min, 再 4 000 r/min 离心 10 min, 取上清液进样。

1.6.4 标准曲线的制备 精密吸取 0.5 mL 的血浆/脑脊液于试管中, 分别加入备好的去甲万古霉素系列储备液, 使去甲万古霉素质量浓度为 131.46、65.73、32.87、16.43、8.22、4.11、2.05 $\mu\text{g}/\text{mL}$, 每支试管按前述血浆/脑脊液标本处理方法进行处理后, 按预定色谱条件进行测定, 记录去甲万古霉素和内标峰面积, 以去甲万古霉素与万古霉素峰面积比(X)为横坐标, 去甲万古霉素质量浓度(Y)为纵坐标, 用加权最小二乘法进行回归运算, 获得血浆回归方程 $Y_1 = 22.896X_1 + 1.559$, $r_1 = 0.9994$, 去甲万古霉素在血浆样品中的线性范围为 2.05 ~ 131.46 $\mu\text{g}/\text{mL}$, 定量下限为 2.05 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 。脑脊液回归方程 $Y_2 = 51.192X_2 - 6.533$, $r_2 = 0.996$, 去甲万古霉素在脑脊液样品中的线性范围为 2.05 ~

131.46 $\mu\text{g}/\text{mL}$, 定量下限为 2.05 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 。

1.7 数据处理 计量资料以均数 \pm 标准差($\bar{x} \pm \text{SD}$)表示, 两组间比较采用 t 检验; 计量资料以构成比表示, 两组间比较采用 χ^2 检验。以时间为横坐标, 去甲万古霉素浓度为纵坐标绘制药物时间-浓度曲线, 并计算血清浓度的曲线下面积(AUC)与 90% 最小抑菌浓度(MIC_{90})的比值, 比较各时间点血清及脑脊液中去甲万古霉素浓度与相应细菌 MIC_{90} 之间的关系, 以脑脊液和血清药物峰浓度比与 AUC 的比值描述去甲万古霉素的脑脊液穿透率。

2 结果

2.1 一般资料 研究共纳入患者 24 例, 其中常规给药组 12 例, 持续给药组 12 例, 两组患者资料具有可比性, 见表 1。两组患者手术信息、入组前抗菌药物使用情况见表 2。

2.2 药代动力学结果 去甲万古霉素泵入后 1 h, 常规给药组患者血清达峰浓度(55.52 ± 26.04) mg/L, 12、24 h 血清浓度分别为(10.62 ± 10.33)、(8.21 ± 6.04) mg/L; 去甲万古霉素给药后 3 h, 常规给药组脑脊液浓度达峰值(16.31 ± 11.15) mg/L, 给药 12、24 h 脑脊液浓度分别为(8.46 ± 5.38)、(6.12 ± 2.34) mg/L。给药后 1 h, 持续给药组血清达峰浓度(59.22 ± 41.88) mg/L, 给药 12、24 h 后分别为(8.27 ± 5.75)、(9.11 ± 5.09) mg/L; 去甲万古霉素给药后 4 h, 持续给药组脑脊液浓度达峰值(8.82 ± 8.91) mg/L, 给药 12、24 h 脑脊液浓度分别为(3.28 ± 1.64)、(5.71 ± 4.72) mg/L, 见表 3。两组患者血清和脑脊液药物浓度-时间曲线见图 1~2。

表 1 两组患者一般情况比较

Table 1 Characteristics of two groups of patients

组别	年龄(岁)	男性(%)	体重(Kg)	血清肌酐($\mu\text{g}/\text{mL}$)	术后日数(d)*
常规给药组($n=12$)	37 ± 15	66.7(8/12)	74.1 ± 8.58	52.1 ± 11.8	1.3 ± 0.6
持续给药组($n=12$)	46 ± 13	75.0(9/12)	73.4 ± 5.8	53.9 ± 17.8	1.5 ± 1.2
t/χ^2	-0.697	0.202	0.517	-0.314	-0.218
P	0.678	1.000	0.610	0.753	0.623

* : 1 天代表手术当天

表 2 常规给药组和持续给药组患者诊断、引流及抗菌药物使用情况

Table 2 Diagnosis, drainage and antimicrobial use in patients of conventional administration group and continuous administration group

组别	诊断	引流管位置	给药前抗菌药物使用情况
常规给药组	病例 1	左侧脑室中枢神经细胞瘤	术中头孢曲松 2 g
	病例 2	右侧额胶母细胞瘤	术中头孢曲松 2 g
	病例 3	右侧额胶质瘤	术中头孢曲松 2 g
	病例 4	左岩尖脑膜瘤	硬膜下引流
	病例 5	左脑动静脉畸形	血肿腔引流
	病例 6	小脑胶质瘤出血, 脑室穿刺引流术	脑室引流
	病例 7	右侧透明细胞瘤	术中头孢曲松 2 g
	病例 8	右侧额胶质瘤	术中头孢曲松 1.5 g
	病例 9	左岩斜脑膜瘤	术中头孢曲松 2 g
	病例 10	斜坡脊索瘤	术中头孢曲松 1.5 g, Q6h
	病例 11	中枢神经细胞瘤	-
	病例 12	丘脑、中脑星形细胞瘤	术中头孢曲松 2 g, Q8h
持续给药组	病例 1	胼胝体胶质瘤	术中头孢曲松 3 g
	病例 2	鞍旁脑膜瘤	术中头孢曲松 1 g
	病例 3	胼胝体松果体瘤	术中头孢曲松 2 g
	病例 4	右侧脑室中枢神经细胞瘤	术中头孢曲松 1 g
	病例 5	颅咽管瘤	术中头孢曲松 1.5 g
	病例 6	左岩尖神经鞘瘤	术中头孢曲松 5 g, Q8h
	病例 7	左额胶质瘤	术中头孢曲松 2 g, Q8h
	病例 8	左 CPA 神经鞘瘤	-
	病例 9	颅咽管瘤	术中头孢曲松 1.5 g
	病例 10	右额星形细胞瘤	硬膜下引流
	病例 11	右丘脑胶质瘤	脑室引流
	病例 12	颅咽管瘤	-

- : 表示未用药

表 3 不同时间点常规及持续给药组患者血清、脑脊液去甲万古霉素药物浓度 (mg/L)

Table 3 Concentration of norvancomycin in serum and CSF in patients of conventional administration group and continuous administration group at different time points (mg/L)

采样时间	血清浓度		P	脑脊液浓度		P
	常规给药组	持续给药组		常规给药组	持续给药组	
给药前	0	0	-	0	0	-
给药 1 h	55.52 ± 26.04	59.22 ± 41.88	0.573	15.78 ± 8.63	7.49 ± 3.62	0.091
给药 2 h	33.33 ± 23.52	42.13 ± 30.11	0.766	16.14 ± 9.57	8.62 ± 3.71	0.067
给药 3 h	22.35 ± 20.37	30.11 ± 18.75	0.190	16.31 ± 11.15	7.17 ± 2.91	0.071
给药 4 h	15.68 ± 14.77	26.45 ± 17.10	0.206	15.18 ± 16.88	8.82 ± 8.91	0.282
给药 6 h	12.07 ± 7.50	17.18 ± 10.08	0.364	10.00 ± 7.88	5.19 ± 3.26	0.539
给药 12 h	10.62 ± 10.33	8.27 ± 5.75	0.674	8.46 ± 5.38	3.28 ± 1.64	0.006
给药 13 h	48.60 ± 40.68	-	-	7.62 ± 3.78	-	-
给药 14 h	17.22 ± 6.52	-	-	8.32 ± 6.34	-	-
给药 24 h	8.21 ± 6.04	9.11 ± 5.09	1.000	6.12 ± 2.34	5.71 ± 4.72	0.556

- : 表示未检测

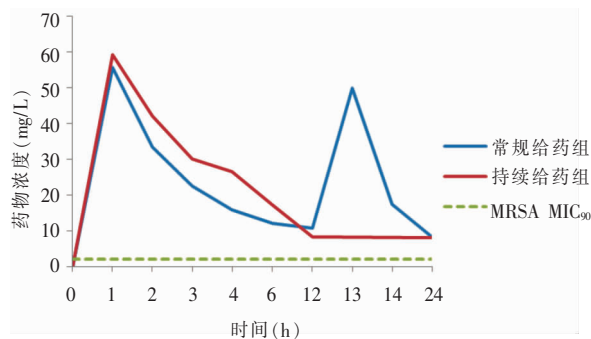


图 1 常规给药组和持续给药组血清药物—时间曲线

Figure 1 Serum concentration-time curve of norvancomycin in conventional administration group and continuous administration group

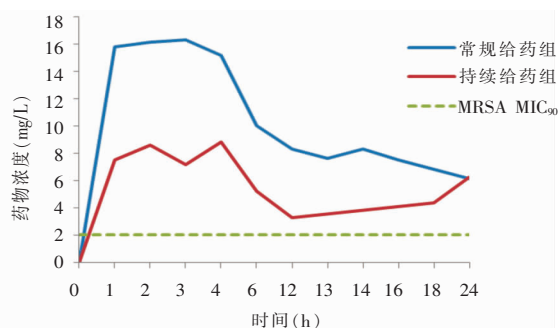


图 2 常规给药组和持续给药组脑脊液药物—时间曲线

Figure 2 CSF concentration-time curve of norvancomycin in conventional administration group and continuous administration group

2.3 脑脊液穿透率 常规给药组药物脑脊液穿透率以 1~12 h 区间药物峰浓度比计算为 29.4%，以药物浓度 AUC 比计算 ($AUC_{\text{脑脊液}}/AUC_{\text{血清}}$) 0—12 h 为 63.3%，12—24 h 为 59.0%；持续给药组脑脊液穿透率以 1~12 h 区间药物峰浓度比计算为 14.9%，以药物浓度 AUC 比计算 ($AUC_{\text{脑脊液}}/AUC_{\text{血清}}$) 0—12 h 为 25.4%，0—24 h 为 47.4%。以目标细菌，如 MRSA 的 MIC_{90} 为 2 mg/L 计算，常规给药组血清药物浓度—时间 AUC AUC_{0-24}/MIC_{90} 为 192，持续给药组 AUC_{0-24}/MIC_{90} 为 184。

3 讨论

神经外科术后患者颅内感染 MRSA 和 MRCNS 多见。虽然万古霉素透过血脑屏障的能力并不强，但仍是颅内 MRSA 和 MRCNS 感染的标准治疗方案。去甲万古霉素是中国自主研发的糖肽类药物，国内学者一般认为其抗菌谱、抗菌活性等与万古霉

素相当^[9]，在中国去甲万古霉素常被用于治疗神经外科术后颅内感染。但是有关去甲万古霉素透过血脑屏障能力尚缺乏报道，本研究旨在初步探讨此问题，为去甲万古霉素在神经外科的使用提供理论依据。

作者在既往的研究中发现神经外科手术破坏血脑屏障，在术后早期可以使患者脑脊液万古霉素药物浓度提高，常规剂量 1g 静脉泵入 1 h，脑脊液峰浓度可达 (6.24 ± 3.46) mg/L，谷浓度为 (2.55 ± 1.13) mg/L，可以达到并超过目标细菌 MRSA 的 MIC_{90} 2 mg/L^[4]。在本研究中，同样患者群体，同样是术后早期，使用去甲万古霉素的常规剂量每日 1.6 g。无论是常规给药组还是持续给药组，脑脊液峰浓度和谷浓度，均超过上述万古霉素的脑脊液浓度。当然，是否说明去甲万古霉素血脑屏障穿透率比万古霉素更高，仍需要更多的数据支持。

研究^[11-13]表明，去甲万古霉素针对 MRSA 的 MIC_{90} 为 0.5~2 mg/L，针对表皮葡萄球菌最高达 MIC_{90} 4 mg/L。本研究数据显示，无论是常规给药还是持续给药，使用常规剂量的去甲万古霉素，在神经外科术后患者早期脑脊液中均可以达到针对上述目标细菌的有效浓度。但是随着术后时间延长，药物的脑脊液浓度有下降趋势，可能血脑屏障的逐渐修复使药物的穿透率下降。关于手术对血脑屏障的破坏将持续多久，去甲万古霉素在脑脊液中较高的浓度能维持多久，将有待于进一步的研究证实。

本研究中未能观察到持续给药方式的明显优势，也有待于进一步的研究探讨。本研究采用了去甲万古霉素的常规剂量 (1.6 g/d)，结果显示在神外术后早期患者脑脊液中可以达到有效的药物浓度，但是考虑到血脑屏障的逐渐修复，加之耐药形势不断恶化，出现“MIC 漂移”^[14]，万古霉素治疗颅内感染的推荐剂量不断增加^[15]，去甲万古霉素治疗术后颅内感染的剂量可能也需要加大，而加大剂量的安全性也需要进一步研究。

本研究中药物浓度所得数据的标准差偏大，可能与采样时间误差、标本转运储存及检测误差，以及样本量较小有关，但更重要的可能是不同患者手术破坏血脑屏障的程度不同，加之药物剂量未能按公斤体重给药。

综合而言，本研究初步探讨了去甲万古霉素不同给药方法时血清药物浓度以及脑脊液的穿透率，为评价其用于术后颅内感染治疗提供了临床药理学的初步数据。在神经外科术后早期使用标准剂量去

甲万古霉素,常规及持续给药组的血、脑脊液内药物浓度均可达到并超过目标细菌,如 MRSA 的 MIC_{90} ,但考虑耐药的发展及血脑屏障修复等因素,使用去甲万古霉素治疗神经外科术后严重颅内感染,有可能需要提高剂量。

[参 考 文 献]

- [1] 赵立红,王强,徐明,等. 神经外科重症监护病房的细菌耐药性监测[J]. 中华医院感染学杂志,2009,19(16): 2192-2194.
- [2] 李倩,武元星,唐明忠,等. 神经外科患者脑脊液病原菌分布及耐药性变迁[J]. 中国感染控制杂志,2015,14(3):159-165.
- [3] Wang Q, Shi Z, Wang J, et al. Postoperatively administered vancomycin reaches therapeutic concentration in the cerebral spinal fluid of neurosurgical patients[J]. Surg Neurol, 2008, 69(2): 126-129.
- [4] 武元星,陈光强,王强,等. 神经外科术后患者静脉持续输注万古霉素时血清和脑脊液药物浓度变化[J]. 中华神经外科杂志, 2011,27(1):73-76.
- [5] 陈光强,武元星,王强,等. 神经外科术后患者静脉持续输注较大剂量万古霉素时血清药物浓度的研究[J]. 北京医学,2014, 36(5):367-370.
- [6] 陈光强,武元星,王强,等. 神经外科术后患者静脉持续输注较大剂量万古霉素时脑脊液药物浓度的研究[J]. 北京医学, 2014,36(7):540-543.
- [7] 武元星,王强. 脑室内(鞘内)应用万古霉素治疗中枢神经系统感染[J]. 中华神经外科杂志,2011,27(7):746-749.
- [8] Chen K, Wu YX, Wang Q, et al. The methodology and pharmacokinetics study of intraventricular administration of vancomycin in patients with intracranial infections after craniotomy [J]. J Crit Care, 2015, 30(1): 218. e1-5.
- [9] 戴自英,刘裕昆,汪复. 实用抗菌药理学[M]. 2 版. 上海:上海科学技术出版社,1998:222-223.
- [10] Wang Q, Wu YX, Chen BY, et al. Drug concentrations in the serum and cerebrospinal fluid of patients treated with cefoperazone/sulbactam after craniotomy[J]. BMC Anesthesiol, 2015, 15: 33.
- [11] Zhang H, Xiao M, Yang QW, et al. High ceftaroline non-susceptibility in *Staphylococcus aureus* isolated from acute skin infections in 15 tertiary hospitals in China[J]. J Med Microbiol, 2013, 62(pt3): 496-497.
- [12] 梁蓓蓓,王睿. 利奈唑胺、去甲万古霉素等抗菌药物对耐甲氧西林金黄色葡萄球菌的抗菌活性[J]. 中国临床药理学与治疗学, 2008,13(9):1044-1047.
- [13] 李家泰,齐慧敏,李耘,代表中国细菌耐药监测研究组. 2002—2003 年中国医院和社区获得性感染革兰阳性细菌耐药监测研究[J]. 中华检验医学杂志,2005,28(3):254-265.
- [14] 陈栋江,周铁丽,吴庆,等. 耐甲氧西林金黄色葡萄球菌对万古霉素、替考拉宁、利奈唑胺的 MIC 值的 5 年监测[J]. 浙江检验医学,2009,7(1): 32-34.
- [15] 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.

(本文编辑:周鹏程)