◇ 临床药理学 ◇

http://www.cjcpt.com
2026 Sep; 31(9): 1221-1230

腹膜透析相关性腹膜炎患者的万古霉素首次血药浓度影响因素分析

姜俞濛[1]，李建中[1]，杭永付[2]，杨友静[3]，陶莎莎[3]，胡　坤[1]，徐德宇[1]，卢国元[1]

[1] 苏州大学附属第一医院肾内科，苏州 215006，江苏；
[2] 苏州大学附属第一医院药剂科，苏州 215006，江苏；
[3] 重庆市急救医疗中心 急诊医学重庆市重点实验室，重庆 400014

摘要　目的：分析腹膜透析相关性腹膜炎（peritoneal dialysis-related peritonitis，PDRP）患者腹腔内注射万古霉素后血药浓度的影响因素及与临床疗效的相关性。**方法：**回顾性收集2021年1月至2024年8月苏州大学附属第一医院37例接受腹腔1 g万古霉素给药并监测血药浓度的PDRP患者临床资料，于第2次给药前0.5 h采血，测定首次血药浓度（谷浓度）。**结果：**17例既往有腹膜炎感染史的PDRP患者首次血药浓度为11.22（9.46，11.93）μg/mL，显著高于20例无感染史的PDRP患者首次血药浓度[8.66（7.84，9.51）μg/mL（P<0.01）]；Logistic回归分析提示腹膜炎感染史及给药间隔时长是首次血药浓度的独立影响因素（P<0.01）；腹膜炎感染史在任何给药间隔下均能提高浓度，而给药间隔时间仅在无感染史患者中起明显作用；万古霉素治疗前、后，腹透液细胞成分及转阴天数在高浓度组与低浓度组差异无统计学意义（P>0.05）；两组治疗后腹透液细胞成分和C反应蛋白（C-reactive protein，CRP）水平均较治疗前下降（P<0.05）；高浓度组患者治疗后CRP水平较低浓度组患者高（P<0.05）。**结论：**既往腹膜炎感染史和给药间隔时长可显著影响万古霉素首次血药浓度，但首次浓度水平对PDRP患者的临床疗效和转阴天数无显著影响。

关键词　腹透相关性腹膜炎；万古霉素；血药浓度；影响因素

中图分类号：R459.5；R978.1
文献标志码：A
文 章 编 号：1009-2501(2026)09-1221-10
doi: 10.12092/j.issn.1009-2501.2026.09.008

持续不卧床腹膜透析（continuous ambulatory peritoneal dialysis，CAPD）是终末期肾脏病（end-stage renal disease，ESRD）替代治疗的重要方法，具有对血流动力学影响小、保护残肾功能和方便患者生活等优势。然而长期透析过程中易发生腹膜透析相关性腹膜炎（peritoneal dialysis-related peritonitis，PDRP），一旦发生腹膜炎，腹膜超滤功能下降、腹膜通透性增高常导致患者转为血液透析，反复发作还可引起腹膜衰竭，严重者甚至导致死亡[1]。确诊PDRP后，应即刻启动经验性抗生素治疗，覆盖革兰阳性菌（G^+）和革兰阴性菌（G^-）；针对G^+，国际腹膜透析协会（International Society for Peritoneal Dialysis，ISPD）建议首选万古霉素或一代头孢菌素；针对G^-，建议使用三代头孢菌素或氨基糖苷类，尤其在耐甲氧西林金黄色葡萄球菌（methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*，MRSA）或假单胞菌属感染时，更宜使用万古霉素[2]。后续治疗应根据患者临床反应和透析液细菌培养结果调整。我国关于PDRP的防治指南建议维持万古霉素谷浓度≥15 μg/mL[3]。既往腹膜炎感染史及腹膜转运特性等均会影响药物清除率，导致个

2025-07-04 收稿　2025-12-15 修回
江苏省自然科学基金面上项目（BK20231199）；苏州市医疗卫生创新项目（SKY2022141）；急诊医学重庆市重点实验室开放课题（2023KFKT07）；重庆市教委科学技术研究项目（KJQN202300104，KJZD-K202300102）
姜俞濛，女，硕士研究生，住院医师，研究方向：血药浓度影响因素。
E-mail: 18151820813@163.com
卢国元，通信作者，男，博士，教授，主任医师，博士生导师，研究方向：血药浓度影响因素。
E-mail: sdfyylgy@163.com

体化治疗效果差异[4]。本研究回顾分析本院腹透中心 37 例 PDRP 患者的临床资料，旨在探讨万古霉素腹腔给药后首次血药浓度的影响因素和与临床疗效的关系，从而为 PDRP 患者万古霉素个体化合理用药提供参考依据。

1 资料和方法

1.1 资料收集 纳入标准：(1)2021 年 1 月至 2024 年 8 月入住本院诊断为 PDRP；(2)年龄 18～75 岁，体质量 40～85 kg；(3)经万古霉素 1 g 腹腔给药治疗，夜间留腹(≥6 h)，监测≥1 次万古霉素血药浓度；(4)入院前 72 h 内未使用过有效抗菌药物，或曾用过抗菌药物无效的住院患者；(5)可疑 G^+菌感染或明确致病菌为 MRSA 的 PDRP 患者。

排除标准：(1)临床资料收集不全者；(2)万古霉素静脉给药或入院前已使用过万古霉素；(3)合并其他感染性疾病；(4)剔除腹膜透析液培养出除 G^+菌或 G^-菌以外的菌群包括真菌、结核等所致腹膜炎者。

1.2 诊断标准 参照 ISPD 制定的 PDRP 标准[2]：腹膜透析患者出现以下至少 2 项时可诊断为腹膜炎：(1)出现腹痛和/或透析液浑浊等腹膜炎症状；(2)透析液白细胞计数>100×10^6 个/L，且多形核细胞(polymorphonuclear leukocyte，PMN)>50%；(3)透析液培养阳性。

1.3 方法

1.3.1 观察指标 收集纳入本研究患者的基本特征、临床资料、血药浓度监测情况、病原菌情况及预后的相关信息，包括性别(sex)、年龄(age)、体表面积(body surface area, BSA)、透析时长(dialysis duration)、肾小球滤过率(estimated glomerular filtration rate, eGFR)、血肌酐(serum creatinine, Scr)、胱抑素 C(cystatin C, CysC)、尿素(urea)、尿酸(uric acid, UA)、谷丙转氨酶(alanine aminotransferase, ALT)、谷草转氨酶(aspartate aminotransferase, AST)、尿量(urine volume)、既往腹膜炎感染史(history of peritonitis)、最近一次腹透评估(尿素清除指数 Kt/V、透析液肌酐值/血液肌酐值 D/P 等)、病原菌菌属(bacterial category)、腹透液有核细胞计数(peritoneal dialysate nucleated cell count)、腹透液中性粒细胞百分比(percentage of neutrophils in dialysate)、血白细胞计数(peripheral blood WBC count)、血中性粒细胞百分比(peripheral blood neutrophil percentage)、C 反应蛋白(C-reactive protein, CRP)和经治疗后达到有效标准的天数(转阴天数)等。

1.3.2 给药方案 所有患者均于首次用药当晚腹腔注射万古霉素(浙江医药股份有限公司新昌制药厂 113241108)1 g，并保留透析液过夜。根据初次给药后间隔时长，本研究分为两组：隔 48 h 给药组(n=14)和隔 72 h 给药组(n=23)，每次剂量均为 1 g，于第 2 剂给药前 0.5 h 采集血样，测定万古霉素谷浓度作为首次血药浓度(分别对应隔 48 h 和隔 72 h 的谷浓度)。在此基础上，依据血药浓度结果动态调整后续给药间隔并继续监测浓度变化。

1.3.3 判定标准 有效：临床症状完全缓解，腹膜透析液中白细胞<100×10^6 个/L，透析液培养阴性[5]；治疗失败：治疗过程中因腹膜炎拔管转血液透析或死亡。

1.4 统计学处理 使用 SPSS 25.0 进行统计分析。正态分布的计量资料用均数±标准差($\bar{x}\pm s$)表示，偏态分布的计量资料用中位数(25 分位，75 分位)表示。正态分布的计量资料比较采用 t 检验，偏态分布的计量资料采用 Wilcoxon 秩和检验；借助 Logistic 回归分析影响因素。P<0.05 表示差异有统计学意义。

2 结果

2.1 基本资料分析 本研究共纳入 37 例接受万古霉素腹腔给药的 PDRP 患者。首次给药后，14 例患者于 48 h 后行第 2 次给药，23 例患者于 72 h 后行第 2 次给药，于第 2 剂给药前 0.5 h 测定首次谷浓度，中位数为 9.39(8.45, 11.46)μg/mL，以 ISPD 指南推荐的 15 μg/mL 为目标值[2]，37 例患者均未达标。为确认两组的可比性，我们比较其基线特征。结果显示，两组在肾功能、最后一次腹透评估的转运特性以及治疗前炎症指标间差异均无统计学意义(P>0.05)，表明两组患者具有良好的可比性(Tab.1)；病原学分布方面，22 例腹透液培养为 G^+菌(包括表皮葡萄球菌、缓症链球菌和金黄色葡萄球菌等)，15 例为 G^-菌(包括大肠埃希菌、杰氏棒状杆菌和产酸克雷伯菌等)。

2.2 万古霉素首次谷浓度影响因素 将 37 例 PDRD 患者按既往 6 个月内是否发生腹膜炎分为无腹膜炎感染组(n=20)和有腹膜炎感染组(n=17)，分析两组之间首次血药浓度发现(Fig.1)，有感染组首次血药浓度 11.22(9.46, 11.93)μg/mL 显著高于无感染组首次血药浓度 8.66(7.84, 9.51)

Tab.1 Comparison of renal function, peritoneal transport characteristics, and inflammatory status between the 48 h and 72 h dosing interval groups

Baseline characteristics	Dosing interval 48 h group	Dosing interval 72 h group	*P*
Dialysis duration (month)	38(19,47)	34(20,98)	0.673
Scr (μmol/L)	1 184.10(628.50,1 382.05)	946.45(783.80,1 134.68)	0.126
CysC (mg/L)	7.12(5.73,8.16)	7.07(5.57,8.17)	0.933
Urea (mmol/L)	24.00(14.85,26.30)	22.40(16.90,29.20)	0.768
UA (μmol/L)	351.00(274.80,464.00)	327.60(279.28,401.13)	0.399
Urine volume (mL/24 h)	0(0,865)	0(0,125)	0.418
Kt/V	1.56(1.44,1.73)	1.68(1.37,1.88)	0.593
D/P	0.68(0.62,0.75)	0.69(0.61,0.75)	0.994
Peritoneal dialysate nucleated cell count (10^9/L)	1.056(0.423,5.366)	1.562(0.396,4.712)	0.978
Percentage of neutrophils in dialysate (%)	86.0(79.4,90.3)	83.7(74.4,90.1)	0.663
Peripheral blood WBC count (10^9/L)	7.20(4.57,9.22)	6.84(5.08,8.72)	0.966
Peripheral blood neutrophil percentage (%)	75.4(68.4,83.8)	78.2(67.0,83.5)	0.536
CRP (mg/L)	12.93(10.06,50.34)	27.38(14.25,49.55)	0.126
History of peritonitis infection (%)			0.699
No	7(50.00)	13(56.52)	
Yes	7(50.00)	10(43.48)	

μg/mL(*P*<0.01)。随后以首次谷浓度 10 μg/mL 为分界,将患者分为低浓度组(<10 μg/mL)和高浓度组(≥10 μg/mL)进行分析[6-7],统计发现 ALT、腹膜炎感染史和给药间隔时间在两组之间差异有统计学意义(Tab.2),提示上述因素可能影响首次血药浓度水平。Spearman 相关性分析显示 eGFR 与首药浓度之间无明显相关性(*r*=−0.087 2, *P*=0.607 9),且差异无统计学意义(Fig.2)。

为筛选影响万古霉素首次血药浓度的关键因素,首先对所有上述自变量进行单因素 Logistic 回归分析,将其中结果 *P*<0.1 的腹膜炎感染史、给药间隔时间和血清 CRP 因素代入 Logistic 多因素回归模型中,结果提示仅腹膜炎感染史和给药间隔时间是万古霉素首次血药浓度的独立影响因素(Tab.3)。鉴于血药浓度为连续型变量,又采用多元线性回归分析验证上述结论,结果同样得出腹膜炎感染史和给药间隔时间显著影响万古霉素首次血药浓度,进一步支持了多因素 Logistic 回归的分析结果(Tab.4)。

本研究进一步进行了分层分析,以验证腹膜炎感染史和给药间隔时间在控制对方影响后的独立作用(Fig.3)。同为隔 48 h 给药或同为隔 72 h 给药时,有腹膜炎感染史患者的首次血药浓度显著高于无感染史患者(*P*<0.05);同为无腹膜炎感

Tab.2 Comparison of general information and laboratory indicators between the two groups

Variable	Low-serum concentration group	High-serum concentration group	*P*
Sex (%)			0.742
Male	12(57.14)	10(62.50)	
Female	9(42.86)	6(37.50)	
Age (years)	46(37,63)	48(37,65)	0.978
BSA (m^2)	1.80(1.70,1.96)	1.84(1.56,1.94)	0.391
Dialysis duration (month)	38(19,61)	34(22,94)	0.649
eGFR [mL/(min·1.73 m^2)]	5.00(4.05,5.60)	4.40(3.60,6.10)	0.934
Scr (μmol/L)	955.20(829.43,1 170.90)	1 057.10(573.50,1 372.50)	0.772
CysC (mg/L)	7.27(5.37,8.22)	7.12(6.27,7.44)	0.610
Urea (mmol/L)	23.40(18.20,26.10)	20.80(11.80,30.20)	0.363
UA (μmol/L)	373.15(309.15,416.43)	291.70(274.20,394.25)	0.080
ALT (U/L)	12.70(9.43,19.00)	8.50(6.80,15.20)	0.045*
AST (U/L)	12.20(10.30,17.20)	11.50(9.20,20.40)	0.895
Urine volume (mL/24 h)	0(0,200)	0(0,365)	0.678

Continued from Tab. 2

Variable	Low-serum concentration group	High-serum concentration group	*P*
Kt/V	1.62(1.40,1.88)	1.57(1.34,1.73)	0.581
D/P	0.70(0.61,0.76)	0.68(0.60,0.73)	0.349
Peritoneal dialysate nucleated cell count (10^9/L)	0.882(0.313,4.832)	1.182(0.574,5.286)	0.355
Percentage of neutrophils in dialysate (%)	85.0(75.0,92.0)	86.0(76.4,88.4)	0.783
Peripheral blood WBC count (10^9/L)	6.49(5.15,9.22)	7.20(4.46,8.81)	0.501
Peripheral blood neutrophil percentage (%)	79.8(68.2,83.8)	73.1(63.6,82.5)	0.214
CRP (mg/L)	26.16(12.08,85.2)	15.68(12.45,43.80)	0.155
Bacterial species (%)			0.500
G^+	11(52.38)	11(68.75)	
G^-	10(47.62)	5(31.25)	
Dosing interval (h)			0.015*
48	4(19.05)	10(62.50)	
72	17(80.95)	6(37.50)	
History of peritonitis (%)			0.022*
No	15(71.43)	5(31.25)	
Yes	6(28.57)	11(68.75)	

Results are expressed as median (25th percentile, 75th percentile); *P<0.05.

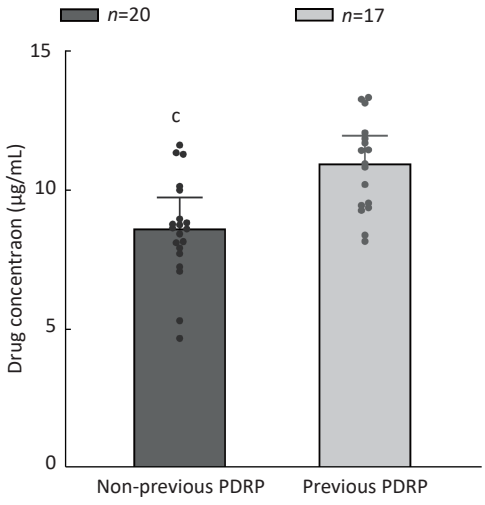


Fig.1　Effect of a history of peritonitis infection on the first serum concentration ($\bar{x}\pm s$)

[c]P<0.01, compared with previous PDRP group.

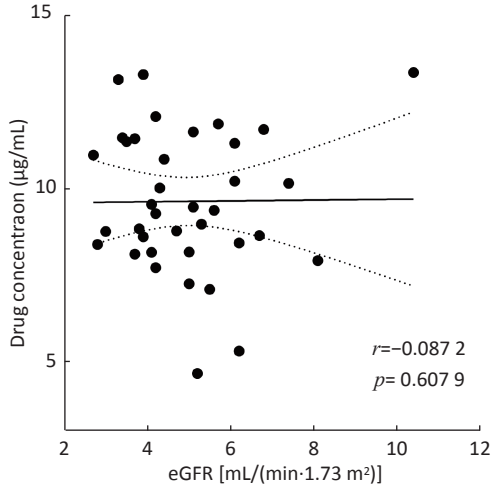


Fig.2　Correlation between eGFR and the first serum concentration of vancomycin

染史的患者中，48 h 给药组的血药浓度显著高于 72 h 给药组（P<0.05）；而同为有腹膜炎感染史的患者中，隔 48 h 给药组的血药浓度虽高于隔 72 h 给药组血药浓度，但两组之间差异无统计学意义（P>0.05）。

该结果表明既往腹膜炎感染史在任何给药间隔下均能独立提高万古霉素首次血药浓度，而不同给药间隔时间仅在无腹膜炎感染史患者中表现出明显作用。

2.3　两组治疗前后临床疗效对比　万古霉素是一种糖肽类抗生素，具有显著的抗 G^+菌作用。我们从 37 例 PDRP 患者中筛选出 22 例 G^+菌感染的患者，开展研究以比较万古霉素腹腔给药后低浓度组和高浓度组在腹透液细胞成分和 CRP 水平方面的差异。15 例培养为 G^-的患者未纳入万古霉素疗效的亚组分析。

2.3.1　*两组治疗前后腹透液细胞成分对比*　经组间比较发现，低浓度组和高浓度组治疗前腹透液细胞成分（有核细胞计数、中性粒细胞百分比）差异无统计学意义（P>0.05）（Tab.5）；两组治疗后腹透液细胞成分差异也无统计学意义（P>0.05）；经组内比较发现，治疗后腹透液细胞成分较治疗前显著减少，且差异有统计学意义（P<0.01）（Tab.5）。

Tab.3　Logistic regression analysis of the influencing factors Vancomycin blood concentration

Variable	Univariate logistic		Multivariate logistic	
	OR(95%CI)	*P*	OR(95%CI)	*P*
Sex (%)				
Male	Reference			
Female	1.006(0.296,3.422)	0.992		
Age (years)	0.999(0.963,1.036)	0.966		
BSA (m^2)	0.290(0.016,5.194)	0.400		
Dialysis duration (month)	1.003(0.992,1.015)	0.597		
Scr (μmol/L)	1.117(0.677,1.842)	0.666		
CysC (mg/L)	0.943(0.658,1.352)	0.749		
Urea (mmol/L)	0.977(0.921,1.036)	0.440		
UA (μmol/L)	0.996(0.990,1.001)	0.114		
ALT (U/L)	0.961(0.907,1.019)	0.183		
AST (U/L)	1.043(0.980,1.110)	0.183		
Urine volume (mL/24 h)	1.146(0.695,1.891)	0.593		
Kt/V	0.869(0.296,2.546)	0.798		
D/P	0.081(0.000,14.740)	0.344		
Peritoneal dialysate nucleated cell count (10^9/L)	0.959(0.834,1.102)	0.552		
Percentage of neutrophils in dialysate (%)	0.989(0.947,1.032)	0.604		
Peripheral blood WBC count (10^9/L)	1.059(0.907,1.237)	0.470		
Peripheral blood neutrophil percentage (%)	0.973(0.927,1.021)	0.266		
CRP (mg/L)	0.986(0.972,1.001)	0.066	0.986(0.969,1.004)	0.138
Bacterial species (%)				
G^+	Reference			
G^-	0.450(0.160,1.267)	0.130		
Dosing interval (h)				
48	Reference			
72	0.158(0.052,0.485)	0.001	0.092(0.021,0.400)	0.001
History of peritonitis (%)				
No	Reference			
Yes	2.719(1.551,4.767)	0.000	3.207(1.568,6.560)	0.001

OR: odds ratio; 95%CI: 95% confidence interval.

Tab.4　Multiple linear regression analysis of factors influencing the first serum concentration of vancomycin

Variable	Unstandardized coefficients		Standardized coefficients	T	*P*	Collinearity diagnostics
	B	Standard error	Beta			VIF
CRP	−0.002	0.001	−0.194	−1.881	0.065	1.039
Dosing interval	−0.408	0.103	−0.400	−3.954	<0.001	1.007
History of peritonitis	0.383	0.103	0.393	3.815	<0.001	1.044
R^2			0.399			
Adjusted R^2			0.369			

B: unstandardized regression coefficient; Beta: standardized regression coefficient; VIF: variance inflation factor.

通过比较患者自住院日至达到有效标准的天数发现，两组转阴天数差异无统计学意义（*P*>0.05）（Tab.5）。

2.3.2　两组治疗前后 CRP 水平对比　经组间比较发现，低浓度组和高浓度组治疗前 CRP 水平差异无统计学意义（*P*>0.05）（Tab.6）；而治疗后高浓度组患者的 CRP 水平高于低浓度组患者（*P*<0.05）；经组内比较发现，治疗后 CRP 水平较治疗前显著下降，且差异有统计学意义（*P*<0.01）（Tab.6）。

3　讨论

感染被公认为腹膜透析结局中最重要的决定

Tab.5 Comparison of cell components in peritoneal dialysis fluid before and after treatment in two groups

Group	Peritoneal dialysate nucleated cell count (10^9/L)		*P*	Percentage of neutrophils in dialysate (%)		*P*	Days to negative conversion (d)
	Before treatment	After treatment		Before treatment	After treatment		
Low-serum concentration group (*n*=11)	0.396(0.226,6.238)	0.020(0.007,0.026)	<0.001	80.7(75.0,90.9)	10.0(6.4,22.7)	<0.001	5(2,8)
High-serum concentration group (*n*=11)	1.182(0.574,6.285)	0.011(0.004,0.43)	<0.001	86.4(78.0,87.2)	9.3(0.0,18.0)	<0.001	5(3,7)
P	0.158	0.641		0.821	0.373		0.798

Results are expressed as median (25th percentile, 75th percentile); Reference ranges: peritoneal dialysate nucleated cell count <0.1 × 10^9/L; Percentage of neutrophils in dialysate <50%.

Tab.6 Comparison of CRP before and after treatment in two groups

Group	CRP (mg/L)		*P*
	Before treatment	After treatment	
Low-serum concentration group (*n*=11)	20.41(15.60,44.55)	4.89(3.00,7.70)	0.001
High-serum concentration group (*n*=11)	16.44(12.93,43.80)	6.56(5.59,7.72)	<0.001
P	0.598	0.045	

Results are expressed as median (25th percentile, 75th percentile). Reference ranges: CRP 0-4 mg/L.

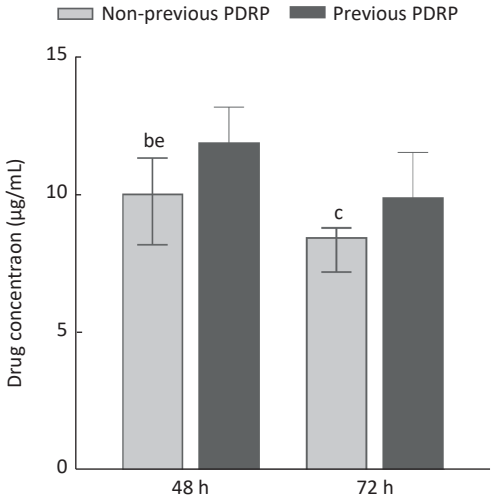


Fig.3 Stratified analysis of the impact of dosing interval and peritonitis history on the first serum concentration of vancomycin ($\bar{x}\pm s$)

[b]*P*<0.05, [c]*P*<0.01, compared with previous PDRP; [e]*P*<0.05, compared with previous 72 h.

因素，其中腹膜炎发生频率最高，构成了腹透患者最常见的并发症[10]。PDRP 患者常伴有腹痛、发热等临床症状，对患者腹透疗效和生活质量存在严重威胁。PDRP 患者的透出液致病菌总体趋势以 G^+菌为主，根据指南推荐，将万古霉素腹腔给药作为首选经验性治疗方案[11]。万古霉素给药后需要动态监测血药浓度，合适的万古霉素浓度对迅速清除病原菌和防止复发至关重要，过高浓度会导致耳毒性、肾毒性等不良反应，过低浓度会导致疗效不佳和增加耐药的风险[12-13]。本研究对本院腹透中心 PDRP 患者进行分析，监测首次给药后的血药浓度以分析既往腹膜炎感染史对血药浓度的影响，同时对 G^+菌感染病例中首次血药浓度与临床疗效之间的关系进行了研究。

在实际临床中，首次给药间隔（隔 48 h 或隔 72 h）主要根据患者的早期症状缓解情况决定：若发热或腹痛在用药 24 h 内未明显缓解，则选择在首次给药后 48 h 再次给药；若症状在 24 h 内明显缓解，则通常选择在首次给药后 72 h 再次给药。在接受两次固定剂量后，若监测到谷浓度持续低于 10 μg/mL，临床上会考虑缩短给药间隔以维持有效水平。然而本研究的核心关注点在于首次血药浓度：其一，分析可能影响首次血药浓度的临床因素；其二，探讨首次血药浓度与临床疗效的关系。因此后续间隔的动态调整虽符合临床实际，但未纳入本研究分析范围。本研究的分组和统计结果仅基于首次血药浓度，与后续给药策略调整无关。

3.1 万古霉素首次血药浓度特点及影响因素

从本研究统计的 37 例首次血药浓度监测情况来看，达到指南推荐的 15 μg/mL 为 0 例，表明在实际临床应用中，由于多种因素的影响，往往难以达到理论上推荐的药物浓度[14]。国内其他相关研究也显示首次血药浓度达标率较低，例如蔡乐等的

研究发现，14 例患者首次血药浓度检测在首剂给药后 3 ~ 4 d，仅 1 例患者血药浓度>15 μg/mL[8]。为进一步保证组间比较的可靠性，本研究对隔 48 h 组与隔 72 h 组的基线情况进行了分析，结果显示在肾功能、尿量及腹膜转运程度方面均无显著差异，提示两组具有良好的可比性。

针对这 37 例 PDRP 患者，本研究系统评估了万古霉素腹腔给药后首次血药浓度的影响因素及其与临床疗效的关联性。考虑到 PDRP 患者体质量常因透析前后液体状态波动较大，无法稳定反映干体质量，本研究参照国际文献采用体表面积 BSA 来减少体质量波动带来的偏移[15-16]。我们发现既往半年内有腹膜炎感染史的患者，其首次血药浓度显著高于无腹膜炎感染史的患者。为验证腹膜炎感染史对首次血药浓度的独立作用，本研究进一步进行了 Logistic 回归和多元线性回归分析。

虽然多个指南建议采用更高浓度的万古霉素谷浓度（≥15 μg/mL）以达到更好的治疗效果，但是 Sarah 等将患者分为谷浓度<15 μg/mL 和≥15 μg/mL 两组后发现，不同谷浓度的腹膜炎治愈率差异无统计学意义[9]；国内有研究也得出类似的结论，无论以谷浓度 15 μg/mL 还是 10 μg/mL 为界，疗效差异均不显著[6,17]。《中国万古霉素治疗药物监测指南（2020 更新版）》指出[7]，普通感染或严重 MRSA 感染成人患者的谷浓度应维持在 10 ~ 15 μg/mL，以降低万古霉素的肾毒性风险。结合杭永付等学者的建议[6]，我们以万古霉素谷浓度 10 μg/mL 为临界值，将 37 例 PDRP 患者分为低浓度组（<10 μg/mL，*n*=21）和高浓度组（≥10 μg/mL，*n*=16），比较两组在基本特征、肝肾功能、腹透相关指标及炎症水平。结果显示，低浓度组 ALT 水平略高于高浓度组（*P*=0.045），但均处于正常参考范围，提示该差异更可能具有统计学意义，而非临床意义。同时万古霉素主要经肾脏和透析清除，与肝功能代谢关系有限，ALT 的轻微波动不足以对血药浓度产生实质性影响。进一步在单因素 Logistic 回归分析中，仅 CRP、给药间隔时间及腹膜炎感染史表现出差异，而 ALT 未显示统计学意义（*P*>0.05），因此最终仅将 CRP、给药间隔时间及腹膜炎感染史纳入多因素回归分析。

结果表明，给药间隔时间和腹膜炎感染史是万古霉素首次血药浓度的独立影响因素。从药物动力学角度看，给药间隔时间对血药浓度的影响是确定且符合常识的：给药间隔越长，药物在体内的清除越充分，血药浓度越低；而半年内曾发生腹膜炎的患者首次血药浓度显著高于无感染者，这可能与腹膜炎导致的腹膜通透性增加和清除功能减弱有关[18–20]。万古霉素作为一种糖肽类抗生素，具有良好的组织穿透能力。既往研究已在急性炎症期或损伤模型中发现，肺组织和脑脊液对万古霉素的渗透能力会增强[21-22]。虽然目前尚无关于腹膜对万古霉素渗透能力的直接研究，但可推测在腹膜炎激发的炎症环境下，炎症介质和基质重塑可能同样提升万古霉素穿透腹膜的效率，并且持续的炎症环境可能削弱腹膜透析对药物的清除能力，导致体内药物蓄积量从而使血药浓度升高。值得注意的是，与腹膜炎感染史的影响相比，残余肾功能并未显示与万古霉素血药浓度显著关联。本研究纳入的患者多数已无尿（*n*=26），整体肾功能严重受损[中位 eGFR 为 4.70（3.90, 6.10）]，万古霉素的肾脏清除途径基本丧失，其清除主要依赖腹膜透析引流。因此个体间残余肾功能的微小差异对血药浓度的影响远不及腹膜炎感染史及给药间隔时间等因素，这可能是肾功能与血药浓度分组未见显著关联的原因。这一发现也与国内相关研究结果一致，该研究以 15 μg/mL 为界划分血药浓度组，同样未发现两组间肾功能存在显著差异[23]。

在分层分析中，我们首先在给药间隔 48 h 和 72 h 的各组内比较了有无腹膜炎感染史患者的血药浓度，结果均显示有感染史者显著高于无感染史者，表明腹膜炎所致的腹膜通透性增强或药物清除能力减弱等机制，均能提高万古霉素在体内的蓄积；接着在无感染亚组中，48 h 给药的谷浓度显著高于 72 h 组，验证了缩短给药间隔能够有效提升血药浓度；而在有感染史亚组中，两种给药间隔下的谷浓度差异无统计学意义，提示在炎症已经增强腹膜通透性的背景下，单纯调整给药频率对浓度的调控作用被部分弱化。王敏等的研究从预后角度证实了腹膜炎反复发生是难治性 PDRP 拔管的独立危险因素[24]。这些发现强调了腹膜炎既往史的重要临床价值，因此我们应高度关注有腹膜炎既往史或多次复发的患者，以优化给药方案，改善患者预后。

3.2　血药浓度水平与临床疗效的相关性　本研究结果显示，万古霉素腹腔给药治疗后，患者腹透液细胞成分和 CRP 水平较治疗前显著降低，提示万古霉素在控制炎症和感染方面具有明确的临床

效果。然而将血药浓度以 10 μg/mL 划分为低浓度组和高浓度组后发现，两组患者治疗前后腹透液细胞成分的变化差异无统计学意义，表明万古霉素首次血药浓度水平的高低对腹透液细胞成分的清除效果并未产生明显影响。

进一步分析发现，治疗后高浓度组患者的 CRP 水平相对于低浓度组维持在较高水平。针对这一现象，我们推测可能与高浓度万古霉素在治疗过程中触发免疫反应有关。万古霉素通过抑制细菌细胞壁合成发挥抗菌作用的同时，可能激活宿主的免疫系统，增强免疫细胞的活性并促进炎症因子的释放，从而导致 CRP 水平相对较高。这一机制还有待在未来的研究中验证。

上述研究发现，低浓度组和高浓度组在临床疗效方面差异无统计学意义。在实际临床应用中，万古霉素的浓度未达到目标范围并未对总体疗效产生显著不良影响，与国内学者杭永付和王牡丹等的研究结果相一致[6,17]。然而这一发现并不意味着可以忽视血药浓度的监测，因为高浓度万古霉素可能增加不良反应的风险，这需要在实际治疗中引起足够的重视。

为了更全面地评估本研究结论的稳健性，我们对国内外已有关于 PDRP 患者万古霉素血药浓度的研究进行了系统性梳理，并将其样本量、给药方案及主要结论予以汇总（Tab.7）。综合既往文献结果可以看出，多数研究均提示首次或谷浓度普遍低于 15 μg/mL，且万古霉素血药浓度水平与临床治愈率之间差异不显著，这与本研究的发现高度一致。相比之下，本研究进一步发现既往腹膜炎感染史是影响首次血药浓度的独立因素，这在以往研究中少有报道。

综上，本研究系统性评估了既往腹膜炎感染

Tab.7　Overview of domestic and international studies on vancomycin serum concentrations in peritoneal dialysis–related peritonitis

Author (Year)	Country	Case number	Dosage regimen	Serum concentration target	Main conclusions
Xie Jing et al.(2024)[5]	China	40	0.5 g vancomycin, administered qd, qod and q2d; Adjusting dosing regimens based on the serum concentration.	15 μg/mL (ISPD guideline)	First serum concentration is difficult to achieve target; Clinical efficacy correlates with concentrations ⩾10 μg/mL but not with 15 μg/mL.
Cai Le et al.(2021)[8]	China	24	1 g vancomycin, administered qd, qod and q2d.	15 μg/mL (ISPD guideline)	First serum concentration is difficult to achieve target.
Hang Yong Fu et al.(2019)[6]	China	41	1 g vancomycin, administered q3d, q4d and q5d.	15 μg/mL (ISPD guideline)	First serum concentration is difficult to achieve target. No correlation between serum concentration and clinical efficacy at 10 or 15 μg/mL.
Ma Ying et al.(2023)[4]	China	56	15 mg/kg vancomycin, administered on Day1, re-dose 0.5 g on Day3 if serum concentration <15 μg/mL; Adjusting dosing regimens based on the serum concentration on Day5.	15 μg/mL (ISPD guideline)	No correlation between serum concentration and clinical efficacy.
Sarah Stevenson et al.(2015)[9]	Australia	34	30 mg/kg vancomycin (max 2.0 g), check serum concentration every 2-3 days and re-dose 30 mg/kg vancomycin (max 2.0 g) if <15 μg/mL.	15 μg/mL (ISPD guideline)	No correlation between serum concentration and clinical efficacy.

史对 PDRP 患者万古霉素腹腔给药后首次血药浓度的影响，结果表明腹膜炎感染史与给药间隔时间均为独立影响因素。此外，本研究从首次血药浓度和临床疗效的关系方面进行了探讨，结果表明万古霉素治疗 PDRP 具有显著的临床效果，但首次血药浓度的高低对腹透液细胞成分清除及转阴天数并未产生显著影响。尽管低浓度组与高浓度组在疗效上的差异不明显，仍需警惕高浓度可能引发的不良反应。本研究为优化万古霉素的用药方案提供了参考，但由于样本量有限，相关结论需进一步验证。未来的研究应扩大样本规模，结合腹膜转运分型及残余肾功能等指标，进一步实现万古霉素剂量和给药间隔的精准优化，提升疗效并最大限度降低毒性风险。

参考文献

[1] Yu J, Zhu L, Ni J, et al. Technique failure in peritoneal dialysis-related peritonitis: risk factors and patient survival [J]. Ren Fail, 2023, 45(1): 2205536.

[2] Li PKT, Chow KM, Cho Y, et al. ISPD peritonitis guideline recommendations: 2022 update on prevention and treatment [J]. Perit Dial Int, 2022, 42(2): 110-153.

[3] 中国腹膜透析相关感染防治专家组. 腹膜透析相关感染的防治指南 [J]. 中华肾脏病杂志, 2018, 34(2): 139-148.

[4] Ma Y, Geng Y, Jin L, et al. Serum vancomycin levels predict the short-term adverse outcomes of peritoneal dialysis–associated peritonitis [J]. Perit Dial Int, 2023, 43(1): 37-44.

[5] 谢静, 张莹, 沈正泽. 万古霉素腹腔给药治疗腹膜透析相关性腹膜炎的血药浓度监测结果分析 [J]. 中国医院用药评价与分析, 2024, 24(7): 789-792.

[6] 杭永付, 徐德宇, 薛领, 等. 腹透相关性腹膜炎腹腔给予万古霉素血药浓度的特点及与疗效的关系 [J]. 中国药学杂志, 2019, 54(12): 1031-1034.

[7] 何娜, 苏珊, 翟所迪, 等.《中国万古霉素治疗药物监测指南 (2020 更新版)》解读 [J]. 临床药物治疗杂志, 2021, 19(1): 12-16.

[8] 蔡乐, 张庆涛, 谢大洋, 等. 腹膜透析相关腹膜炎患者万古霉素血药浓度监测结果分析 [J]. 中国药物应用与监测, 2021, 18(1): 13-17.

[9] Stevenson S, Tang W, Cho Y, et al. The role of monitoring vancomycin levels in patients with peritoneal dialysis-associated peritonitis [J]. Perit Dial Int, 2015, 35(2): 222-228.

[10] 辛洋洋, 阳晓. 腹膜透析标准化临床结局的研究进展 [J]. 中华肾脏病杂志, 2023, 39(8): 630-634.

[11] 董雪, 任天舒, 孙飞龙, 等. 腹膜透析相关性腹膜炎初始经验抗菌治疗方案研究 [J]. 临床军医杂志, 2017, 45(3): 300-303.

[12] Dogan CZ, Kara E, Pinar A, et al. Therapeutic drug monitoring in patients treated with vancomycin: a single center, prospective, observational, real-world study [J]. Eur J Clin Microbiol Infect Dis, 2025, 44(9): 2159-2165.

[13] Deacon E, Canney M, McCormick B, et al. The association between serum vancomycin level and clinical outcome in patients with peritoneal dialysis associated peritonitis [J]. Kidney Int Rep, 2023, 8(12): 2646-2653.

[14] 袁世轩, 吕子彦, 杨勇, 等. 模型引导下的万古霉素血药浓度监测临床研究 [J]. 中国临床药理学与治疗学, 2024, 29(12): 1344-1352.

[15] Blowey DL, Warady BA, Abdel–Rahman S, et al. Vancomycin disposition following intraperitoneal administration in children receiving peritoneal dialysis [J]. Perit Dial Int J Int Soc Perit Dial, 2007, 27(1): 79-85.

[16] Liu W, Qiao Z, Xu Y, et al. Adjusting dialysis dose (Kt) scaled to body surface area (BSA) could be a more logical approach [J]. PLoS One, 2024, 19(10): e0311175.

[17] 王牡丹, 黄丽娃, 陈连国, 等. 腹透相关性腹膜炎患者血清万古霉素谷浓度与临床疗效的关系 [J]. 中国现代医生, 2017, 55(12): 9-12.

[18] Terri M, Trionfetti F, Montaldo C, et al. Mechanisms of peritoneal fibrosis: focus on immune cells–peritoneal stroma interactions [J]. Front Immunol, 2021, 12: 607204.

[19] Farkas A, Oikonomou K, Ghanbar M, et al. Population pharmacokinetics of intraperitoneal gentamicin and the impact of varying dwell times on pharmacodynamic target attainment in patients with acute peritonitis undergoing peritoneal dialysis [J]. Antimicrob Agents Chemother, 2022, 66(2): e01679-21.

[20] Bonomini M, Masola V, Monaco MP, et al. Coupling osmotic efficacy with biocompatibility in peritoneal dialysis: a stiff challenge [J]. Int J Mol Sci, 2024, 25(6): 3532.

[21] Geilen J, Kainz M, Zapletal B, et al. Effects of lung inflammation and injury on pulmonary tissue penetration of meropenem and vancomycin in a model of unilateral lung injury [J]. Int J Antimicrob Agents, 2024, 64(1): 107180.

[22] Chen Z, Taubert M, Chen C, et al. Plasma and cerebrospinal fluid population pharmacokinetics of vancomycin in patients with external ventricular drain [J]. Antimicrob Agents Chemother, 2023, 67(6): e00241-23.

[23] 叶寅寅, 周茹, 宋霞, 等. 万古霉素血药浓度测定在腹膜透析相关性腹膜炎患者治疗中的作用 [J]. 重庆医

科大学学报, 2021, 46(3): 350-354.
[24] 王敏, 邢玲玲, 张春霞, 等. 难治性腹膜透析相关性腹膜炎发生的影响因素及拔管风险预测 [J]. 实用医学杂志, 2023, 39(9): 1143-1147.

Influencing factors of the first serum concentration of vancomycin in patients with peritoneal dialysis-related peritonitis

JIANG Yumeng[1], LI Jianzhong[1], HANG Yongfu[2], YANG Youjing[3], TAO Shasha[3], HU Kun[1], XU Deyu[1], LU Guoyuan[1]

[1] Department of Nephrology, The First Affiliated Hospital of Soochow University, Suzhou 215006, Jiangsu, China; [2] Department of Pharmacy, The First Affiliated Hospital of Soochow University, Suzhou 215006, Jiangsu, China; [3] Chongqing Emergency Medical Center Chongqing Key Laboratory of Emergency Medicine, Chongqing 400014, China

ABSTRACT **AIM**: To investigate the factors influencing the first serum concentration of vancomycin and its relationship to clinical efficacy in patients with peritoneal dialysis-related peritonitis (PDRP) receiving intraperitoneal administration. **METHODS**: We collected clinical data from 37 PDRP patients treated at The First Affiliated Hospital Of Soochow University between January 2021 and August 2024. All patients received 1 g intraperitoneal vancomycin and underwent serum concentration monitoring. Blood samples were drawn 0.5 h before the second dose to determine the first serum concentration.**RESULTS**: Seventeen patients with a prior history of peritonitis had a significantly higher first serum concentration [11.22(9.46,11.93) μg/mL] than 20 patients without such history [8.66(7.84,9.51) μg/mL; P<0.01]. Logistic regression identified that both prior peritonitis history and dosing interval duration were independent factors affecting the first serum concentration (P<0.01). A history of peritonitis elevates the first serum concentration at any dosing interval, whereas dosing interval significantly impacts concentrations only in patients without such a history. Before and after vancomycin treatment, there was no significant difference between the high-concentration group and the low-concentration group in the cell components of peritoneal fluid or time to negative culture conversion (P>0.05). Both groups showed significant reductions in the cell components of peritoneal fluid and C-reactive protein (CRP) levels post-treatment compared to baseline (P<0.05). Post-treatment CRP levels were significantly lower in the low-concentration group than in the high-concentration group (P<0.05). **CONCLUSION**: A history of prior peritonitis and the length of the dosing interval significantly affect the first serum concentration of intraperitoneal vancomycin in PDRP patients; However, the absolute first serum concentration level does not appear to influence clinical efficacy or time to culture negativity.

KEYWORDS peritoneal dialysis-related peritonitis; vancomycin; serum concentration; influential factor