

中图分类号: R969.3 文献标志码: A 文章编号: 1006-4931(2023)16-0100-04
doi:10.3969/j.issn.1006-4931.2023.16.024



重症感染患者万古霉素不同给药方式血药浓度影响因素分析*

刘云宁, 李小凤, 汤建华, 姜爱雯, 胡亚丽, 马琴琴

(河北北方学院附属第一医院, 河北 张家口 075000)

摘要:目的 探讨不同给药方式下重症感染患者万古霉素血药浓度的影响因素。方法 回顾性分析医院重症医学科2020年2月至2021年2月收治的96例予万古霉素连续静脉注射(CIV, 45例)或间歇静脉注射(IIV, 51例)治疗的重症感染患者的临床资料, 采用简单线性与多重线性回归分析2种给药方式下重症感染患者万古霉素血药浓度的影响因素。结果 CIV患者的血药浓度达标率为73.33%, 明显高于IIV患者的49.02% ($P < 0.05$)。简单线性回归分析显示, 白蛋白水平、肌酐清除率、首日体质量剂量及年龄、中重度水肿、白蛋白水平、肌酐清除率、首日体质量剂量分别为CIV及IIV患者万古霉素血药浓度的影响因素; 多重线性回归分析结果显示, 肌酐清除率、首日体质量剂量及肌酐清除率、中重度水肿、首日体质量剂量、白蛋白水平分别为CIV及IIV患者万古霉素血药浓度的独立影响因素。结论 对需使用万古霉素的重症感染患者, CIV相较IIV更易达到有效浓度, 独立影响因素(首日体质量剂量、肌酐清除率)更少, 且可通过肾功能支持和调整首日给药剂量优化万古霉素的个体化给药方案。

关键词: 重症感染; 万古霉素; 连续静脉注射; 间歇静脉注射; 血药浓度; 影响因素; 回归分析

Analysis of Influencing Factors of Vancomycin Plasma Concentration in Patients with Severe Infection by Different Administration Methods

LIU Yunning, LI Xiaofeng, TANG Jianhua, JIANG Aiwen, HU Yali, MA Qinqin

(The First Affiliated Hospital of Hebei North University, Zhangjiakou, Hebei, China 075000)

Abstract: Objective To investigate the influencing factors of vancomycin plasma concentration in patients with severe infection by different administration methods. **Methods** The clinical data of 96 patients with severe infection admitted to the Department of Critical Care Medicine in the hospital from February 2020 to February 2021 were retrospectively analyzed. Among them, 45 cases were given the continuous intravenous injection (CIV) of vancomycin, while 51 cases were given the intermittent intravenous injection (IIV) of vancomycin. Simple linear and multiple linear regression analysis were performed to investigate the influencing factors of vancomycin plasma concentration in patients with severe infection by two administration methods. **Results** The standard-reaching rate of plasma concentration in CIV patients was 73.33%, which was significantly higher than 49.02% in IIV patients ($P < 0.05$). The simple linear regression analysis showed that albumin level, creatinine clearance rate (CCR) and first-day dose/body mass were the influencing factors of vancomycin plasma concentration in CIV patients, while age, moderate and severe edema, albumin level, CCR and first-day dose/body mass were the influencing factors in IIV patients. The multiple linear regression analysis showed that CCR and first-day dose/body mass were the independent influencing factors of vancomycin plasma concentration in CIV patients, while CCR, moderate and severe edema, first-day dose/body mass and albumin level were the independent influencing factors in IIV patients. **Conclusion** For patients with severe infection needing to use vancomycin, CIV is easier to reach the effective plasma concentration than IIV, and vancomycin plasma concentration CIV patients had fewer independent influencing factors (first-day dose/body mass and CCR). Moreover, the individualized administration scheme of vancomycin can be optimized by giving renal function support and adjusting first-day dose in CIV patients.

Key words: severe infection; vancomycin; continuous intravenous injection; intermittent intravenous injection; plasma concentration; influencing factor; regression analysis

万古霉素是从链霉菌发酵液中分离出来的糖肽类抗生素, 杀菌作用强大, 可用于治疗革兰阳性(G⁺)菌[包括耐甲氧西林金黄色葡萄球菌(MRSA)]感染^[1-2]。重症感染患者在重症监护室(ICU)中的病死率仍高达25.8%, 万古霉素是治疗重症感染的重要药物之一^[3]。其治疗窗狭窄, 且个体间药物代谢动力学差异大, 血药

浓度过低易导致病菌产生耐药, 过高又会导致耳毒性及肾毒性, 故需常规监测血药浓度, 以提高药物疗效, 减少肾、耳毒性的发生风险和耐药菌产生风险^[4]。美国和中国推荐对该药使用间歇静脉注射(IIV), 而在欧洲大部分地区选择连续静脉注射(CIV)^[5]。目前的研究集中于2种输注方式的安全性评价, 鉴于万古霉素给药后

*基金项目: 河北省医学科学研究课题计划[20211198]。

第一作者: 刘云宁, 男, 硕士, 主管药师, 研究方向为临床药学, (电子信箱)niuniji877779786@163.com。

的血药浓度存在个体差异,临床给药方案也需个体化,因此分析2种不同静脉注射方式下万古霉素血药浓度的影响因素,可为临床使用该药提供参考,指导临床优化给药方案,但相关研究较少。鉴于此,本研究中回顾性分析了万古霉素CIV与IIV患者血药浓度的影响因素。现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料

纳入标准:确诊或怀疑诊断为G⁺菌感染;在ICU接受(且为首次接受)万古霉素治疗;万古霉素给药方式为CIV或IIV,且监测血药浓度;相关临床资料完整。本研究经医院医学伦理委员会批准(批件号201912-23号),患者及其家属签署知情同意书。

排除标准:对糖肽类抗菌药物过敏;用药时间过短;治疗过程中合用氨基苷类、两性霉素B、阿司匹林等与万古霉素存在相互作用的药物;未成年;妊娠期或哺乳期。

病例选择与分组:选取医院重症医学科2020年2月至2021年2月收治并给予万古霉素治疗的重症感染患者96例,按静脉给药方案的不同分为连续组(45例)和间歇组(51例)。两组患者一般资料比较,差异无统计学意义($P > 0.05$),具有可比性,详见表1。其中,BMI为体质指数,APACHE II为急性生理与慢性健康状况评分。

表1 两组患者一般资料比较

Tab. 1 Comparison of the patients' general data between the two groups

因素	连续组($n=45$)	间歇组($n=51$)	t/χ^2 值	P 值
年龄($\bar{X} \pm s$,岁)	49.40 $\pm$ 15.61	51.06 $\pm$ 12.91	0.574	0.567
性别[例(%)]			0.104	0.747
男	29(64.44)	30(58.82)		
女	16(35.56)	21(41.18)		
BMI($\bar{X} \pm s$,kg/m ²)	24.07 $\pm$ 2.21	23.36 $\pm$ 3.63	1.139	0.528
APACHE II($\bar{X} \pm s$,分)	20.96 $\pm$ 6.48	19.49 $\pm$ 5.96	1.158	0.250
白蛋白水平($\bar{X} \pm s$, μ g/mL)	36.50 $\pm$ 8.58	38.12 $\pm$ 7.68	0.976	0.332
肌酐清除率($\bar{X} \pm s$,mL/min)	84.50 $\pm$ 41.50	89.63 $\pm$ 42.69	0.595	0.553
糖尿病			2.766	0.096
有	9(20.00)	18(35.29)		
[例(%)]				
无	36(80.00)	33(64.71)	0.400	0.527
高血压				
有	14(31.11)	19(37.25)		
[例(%)]				
无	31(68.89)	32(62.75)	0.216	0.642
中重度水肿				
有	8(17.78)	11(21.57)		
[例(%)]				
无	37(82.22)	40(78.43)	1.199	0.233
用药前住院时间($\bar{X} \pm s$,d)	23.51 $\pm$ 9.08	21.35 $\pm$ 8.56		

1.2 方法

对于两组肾功能正常患者,连续组予注射用盐酸万古霉素(丽珠集团丽珠制药厂,国药准字H20193378,规格为每支0.5 g)负荷剂量15 mg/kg、维持剂量每24 h 2 g持续泵入,使用24~48 h后监测万古霉素稳态血清

浓度;间歇组予负荷剂量15 mg/kg,每12 h 1 g静脉滴注(滴注时间>1 h),在第4剂给药前30 min监测血药谷浓度。特殊人群根据共识个体化调整用药^[6]。取患者外周静脉血,离心后以全自动生化分析仪,采用荧光偏振免疫分析法监测血药浓度。

1.3 统计学处理

采用SPSS 21.0统计学软件分析。符合正态分布的计量资料以 $\bar{X} \pm s$ 表示,行 t 检验;计数资料以率(%)表示,行 χ^2 检验;采用简单线性回归分析血药浓度的线性相关因素;采用多重线性回归分析血药浓度的独立影响因素。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。因素量化赋值见表2(其中肌酐清除率采用Cockcroft-Gault公式计算)。

表2 各因素赋值表

Tab. 2 Specific quantitative value of each factor

因素	赋值	因素	赋值
年龄	实际值	APACHE II	既往评估值
性别	男,1;女,2	糖尿病	有,1;无,0
BMI	计算值	高血压	有,1;无,0
白蛋白水平	实测值	肌酐清除率	计算值
中重度水肿	有,1;无,0	用药前住院时间	实际值
血药浓度	实测值	首日体质量剂量	计算值

2 结果

2.1 简单线性回归分析

以万古霉素血清浓度为因变量,其余一般资料为自变量行简单线性回归分析。结果显示,连续组血药浓度与白蛋白水平、首日体质量剂量呈正相关($P < 0.05$),与肌酐清除率呈负相关($P < 0.05$),详见表3。间歇组血药浓度与年龄、白蛋白水平、首日体质量剂量呈正相关($P < 0.05$),与中重度水肿、肌酐清除率呈负相关($P < 0.05$),详见表4。

表3 连续组血药浓度影响因素简单线性回归分析

Tab. 3 Results of simple linear regression analysis of influencing factors of plasma concentration in CIV patients

因素	β	SE	F 值	P 值	95%CI
年龄	-0.067	0.044	2.306	0.136	(-0.155,0.022)
性别	-0.008	1.454	0.000	0.996	(-2.939,2.924)
BMI	-0.243	0.316	0.592	0.446	(-0.879,0.394)
APACHE II评分	0.142	0.106	1.782	0.189	(-0.073,0.356)
白蛋白水平	0.500	0.030	275.864	0.000	(0.439,0.561)
肌酐清除率	-0.106	0.005	440.805	0.000	(-0.116,-0.092)
中重度水肿	-2.124	1.791	1.406	0.242	(-5.488,1.736)
糖尿病	-2.264	1.705	1.764	0.191	(-5.703,1.174)
高血压	-1.350	1.489	0.822	0.370	(-4.353,1.653)
用药前住院时间	-0.051	0.077	0.432	0.514	(-0.206,0.105)
首日体质量剂量	5.571	0.248	505.967	0.000	(5.072,6.071)

表4 间歇组血药浓度的影响因素简单线性回归分析

Tab. 4 Results of simple linear regression analysis of influencing factors of plasma concentration in IIV patients

因素	β	SE	F值	P值	95%CI
年龄	0.366	0.018	422.047	0.000	(0.330, 0.401)
性别	-0.795	1.428	0.310	0.580	(-3.665, 2.075)
BMI	-0.293	0.192	2.338	0.133	(-0.679, 0.092)
APACHE II 评分	0.059	0.120	0.238	0.628	(-0.183, 0.301)
白蛋白水平	0.627	0.024	703.907	0.000	(0.580, 0.675)
肌酐清除率	-0.114	0.003	1139.067	0.000	(-0.121, -0.108)
中重度水肿	-6.461	1.445	20.006	0.000	(-9.365, -3.558)
糖尿病	1.818	1.452	1.567	0.217	(-1.100, 4.737)
高血压	0.204	1.458	0.020	0.889	(-2.726, 3.134)
用药前住院时间	-0.065	0.083	0.608	0.439	(-0.232, 0.102)
首日体质量剂量	5.922	0.274	468.316	0.000	(5.372, 6.472)

2.2 多重线性回归分析

以万古霉素血药浓度为因变量,以简单线性回归中具有显著线性相关的因素为自变量,纳入对应的多重线性回归模型,并对变量赋值。结果,两组回归模型均有统计学意义($P < 0.05$)。首日体质量剂量和肌酐清除率是连续组患者万古霉素血药浓度的独立影响因素,且影响强度为首日体质量剂量 > 肌酐清除率;血药浓度分别与首日体质量剂量、肌酐清除率具有正向、负向线性关系(见表5)。白蛋白水平、首日体质量剂量、中重度水肿和肌酐清除率是间歇组患者万古霉素血药浓度的独立影响因素,且影响强度为中重度水肿 > 首日体质量剂量 > 白蛋白水平 > 肌酐清除率;血药浓度与白蛋白水平、首日体质量剂量及中重度水肿、肌酐清除率分别具有正向、负向线性关系(见表6)。

表5 连续组血药浓度影响因素多重线性回归分析

Tab. 5 Results of multiple linear regression analysis of influencing factors of plasma concentration in CIV patients

因素	β	SE	t值	P值	95%CI	共线性统计量	
						容差	VIF
常量	7.304	6.794	1.075	0.289	(-6.407, 21.014)		
白蛋白水平	-0.033	0.105	-0.318	0.752	(-0.245, 0.178)	0.039	25.695
肌酐清除率	-0.055	0.026	-2.086	0.043	(-0.109, -0.002)	0.026	38.349
首日体质量剂量	3.159	0.734	4.304	0.000	(1.677, 4.641)	0.23	8.801

注:回归模型 $F = 211.518, P = 0.000 < 0.05$ 。

Note: In the regression model, $F = 211.518, P = 0.000 < 0.05$ 。

2.3 不同给药方式患者血药浓度

以稳态血药浓度为 $10 \sim 20 \mu\text{g/mL}$ 为达标,连续组万古霉素平均血药浓度及达标率均明显优于间歇组($P < 0.05$)。详见表7。

3 讨论

万古霉素为时间依赖性抗生素,具有长抗生素后

表6 间歇组血药浓度影响因素多重线性回归分析

Tab. 6 Results of multiple linear regression analysis of influencing factors of plasma concentration in IIV patients

因素	β	SE	t值	P值	95%CI	共线性统计量	
						容差	VIF
常量	5.872	5.967	0.984	0.330	(-6.146, 17.890)		
白蛋白水平	0.188	0.087	2.173	0.035	(0.014, 0.363)	0.025	39.675
肌酐清除率	-0.057	0.016	-3.512	0.001	(-0.090, -0.024)	0.033	30.521
中重度水肿	-1.852	0.336	5.511	0.000	(-2.529, -1.175)	0.574	1.743
年龄	0.018	0.047	0.386	0.701	(-0.077, 0.113)	0.042	23.534
首日体质量剂量	1.133	0.425	2.664	0.011	(0.276, 1.990)	0.219	2.795

注:回归模型 $F = 308.084, P = 0.000 < 0.05$ 。

Note: In the regression model, $F = 308.084, P = 0.000 < 0.05$ 。

表7 不同给药方式患者的平均稳态血药浓度及其分布

Tab. 7 Mean steady-state plasma concentration and its distribution in patients with different administration methods

组别	血药浓度 ($\bar{X} \pm s, \mu\text{g/mL}$)	血药浓度分布[例(%)]		
		< $10 \mu\text{g/mL}$	$10 \sim 20 \mu\text{g/mL}$	> $20 \mu\text{g/mL}$
连续组($n = 45$)	16.33 ± 3.61	4(8.89)	33(73.33)	8(17.78)
间歇组($n = 51$)	12.41 ± 4.93	22(43.14)	25(49.02)	4(7.84)
t/χ^2 值	7.737		5.909	
P值	0.000		0.015	

效应,其常与病菌胞壁肽聚糖上的丙氨酰丙氨酸结合形成复合物,干扰甘氨酸五肽的连接,从而抑制细胞壁合成,杀灭细菌^[7-8]。目前,临床治疗指南建议评估万古霉素有效性的指标及标准为药-时曲线下面积与最低抑菌浓度比值(AUC/MIC) ≥ 400 ^[4],但由于该值难以计算,临床常通过监测稳态谷浓度评估万古霉素治疗的有效性。ICU 建议重症感染患者万古霉素稳态血药浓度为 $10 \sim 20 \mu\text{g/mL}$ ^[9]。万古霉素主要经静脉注射给药,许多研究报道了其不同给药方式肾毒性的差异,但对不同静脉注射方式导致其血药浓度变化及影响因素的研究较少^[10]。为此,本研究中分析了影响两组重症患者万古霉素血药浓度的因素,以为临床个体化调整万古霉素的给药方案提供参考。

对于万古霉素血药浓度的(主要)影响因素,申庆荣等^[11]认为是年龄和肌酐清除率,梁培等^[12]认为是血浆白蛋白、肌酐清除率和给药剂量,葛星^[13]认为是中重度外周水肿。本研究结果与上述研究结果部分相符。万古霉素为亲水性药物,90%以原形经肾脏消除,血药浓度主要取决于人体表观分布容积(V_d)及肾脏滤过功能,因此,体液、肾脏功能等相关因素均可能影响血药浓度的改变^[14]。本研究结果显示,年龄并非万古霉素血药浓度的独立影响因素,原因可能是年龄不仅与体液含量有关,还与肌酐清除率密切相关。重症感

染患者肌酐清除率与年龄具有较强的共线性,年龄越大,肌酐清除率越低,药物排泄能力受到影响,肌酐清除率对万古霉素血药浓度影响更大。有研究报道,水肿显著影响万古霉素在人体内的分布,因脓毒性休克、严重创伤均可导致不同程度的水肿,水肿患者组织间隙液增加, V_d 增大,血药浓度降低^[15]。而白蛋白减少时,与蛋白结合的药物分子减少,血液中游离的药物增多^[16]。

IIV是国内常用的给药方式,输液时间较短,患者依从性好,血药浓度能迅速达到较高水平,无须特殊输注设备,操作简便;而CIV可控制输注速率,方便调整剂量,能使血药浓度更稳定地达到治疗窗范围^[17]。本研究中,CIV血药浓度独立影响因素较IIV更少,血药浓度在达标范围内相对更高,且达标率更高,与周冉等^[18]的研究相似。在其研究中,CIV在相同剂量情况下的药物浓度相较IIV能达到更高、更稳定,且能避免血药浓度波动过大引起的不良反应。范亚新等^[19]的研究显示,对于需调整剂量的患者,CIV能准确快速地调节万古霉素的血药浓度至治疗窗内,以提高有效率和降低不良反应发生风险。原因可能是白蛋白和中重度水肿均会对 V_d 产生较大改变,IIV多次输注也会造成 V_d 的波动,而CIV长时间的缓慢输注,不会明显改变 V_d ,可稳定血药浓度,且延长了万古霉素发挥作用的时间。

本研究不足之处在于,重症感染患者病情复杂,大量输液、利尿、强心等治疗均可能大幅影响患者的 V_d ,还需前瞻性研究进一步探讨。且本研究中排除了联合用药因素,而临床常有万古霉素联合美罗培南治疗重症感染的情况,亦需进一步研究。

综上所述,对于需使用万古霉素的重症感染患者,选择CIV方案更易达到有效浓度,独立影响因素更少。该方案下影响重症感染患者万古霉素血药浓度的独立因素为首日体质量剂量及肌酐清除率,可通过肾功能支持和调整首日给药剂量,优化万古霉素的个体化给药方案。如需使用IIV方案,还需根据患者血浆白蛋白水平和水肿情况调整用药。

参考文献

- [1] MÜHLBERG E, UMSTÄTTER F, KLEIST C, et al. Uhl P. Renaissance of vancomycin: approaches for breaking antibiotic resistance in multidrug - resistant bacteria [J]. Can J Microbiol, 2020, 66(1): 11 - 16.
- [2] YARLAGADDA V, SARKAR P, SAMADDAR S, et al. A Vancomycin Derivative with a Pyrophosphate - Binding Group: A Strategy to Combat Vancomycin - Resistant Bacteria [J]. Angew Chem Int Ed Engl, 2016, 55(27): 7836 - 7840.
- [3] NAPOLITANO LM. Sepsis 2018: definitions and guideline

changes [J]. Surg Infect (Larchmt), 2018, 19(2): 117 - 125.

- [4] 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.
- [5] CHU Y, LUO Y, QUAN X, et al. Intermittent vs. continuous vancomycin infusion for gram - positive infections: A systematic review and meta - analysis [J]. J Infect Public Health, 2020, 13(4): 591 - 597.
- [6] 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.
- [7] 王宁, 陈聪琴, 黄洁, 等. 基于群体药代动力学软件优化重症感染患者万古霉素给药方案分析[J]. 中国药业, 2020, 29(16): 47 - 50.
- [8] 张亚平, 刘志文. 万古霉素不同用药方式联合美罗培南治疗颅脑术后颅内感染的效果比较[J]. 河南医学研究, 2021, 30(33): 6259 - 6261.
- [9] ALVAREZ R, LOPEZ CORTES LE, MOLINA J, et al. Optimizing the clinical use of vancomycin [J]. Antimicrob Agents Chemother, 2016, 60(5): 2601 - 2609.
- [10] 薛敬一, 徐晓涵, 陈恩, 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.
- [11] 申庆荣, 李刚, 卢秋玉, 等. 万古霉素血药浓度的影响因素分析[J]. 中国抗生素杂志, 2017, 42(5): 429 - 434.
- [12] 梁培, 郭晓芳. 高肌酐清除率重症患者万古霉素血药浓度监测分析[J]. 药学与临床研究, 2017, 25(6): 493 - 496.
- [13] 葛星. 影响万古霉素血药浓度的因素及临床药师干预对此药血药浓度的影响[J]. 当代医药论丛, 2021, 19(20): 38 - 40.
- [14] HALE CM, SEABURY RW, STEELE JM, et al. Are vancomycin trough concentrations of 15 to 20 mg / L associated with increased attainment of an AUC / MIC₄₀₀ in patients with presumed MRSA infection? [J]. J Pharm Pract, 2017, 30(3): 329 - 335.
- [15] 杨洁, 黄英姿. 重症感染患者病情严重程度对抗菌药物表观分布容积的影响[J]. 中华重症医学电子杂志, 2019, 5(3): 282 - 285.
- [16] MARTA U, JASON AR, JORDI R, et al. The effects of hypoalbuminaemia on optimizing antibacterial dosing in critically ill patients [J]. Clin Pharmacokinet, 2011, 50(2): 99 - 110.
- [17] 王秋雁, 何瑾, 王晶晶, 等. 万古霉素不同给药方式所致肾毒性[J]. 中国医院药学杂志, 2017, 37(11): 1108 - 1111.
- [18] 周冉, 陈燕, 郭澄. 临床药师优化危重症患者万古霉素给药方案的药学实践[J]. 中国医院药学杂志, 2018, 38(6): 662 - 664.
- [19] 范亚新, 张菁. 万古霉素药动学 / 药效学及个体化给药[J]. 中国感染与化疗杂志, 2019, 19(3): 323 - 330.

(收稿日期: 2022 - 09 - 02; 修回日期: 2023 - 02 - 11)