

中图分类号: R969.4; R978.1 文献标志码: A 文章编号: 1006-4931(2023)17-0049-04
doi:10.3969/j.issn.1006-4931.2023.17.012



利奈唑胺血药浓度与感染患者肝、肾功能的相关性*

赵艳¹, 盛雪鹤^{1△}, 伍葵²

(1. 皖南医学院第二附属医院, 安徽 芜湖 241000; 2. 安徽省芜湖市第二人民医院, 安徽 芜湖 241000)

摘要:目的 探讨感染患者肝、肾功能对利奈唑胺血药浓度的影响。方法 回顾性分析皖南医学院第二附属医院2016年1月至2021年8月应用利奈唑胺的74例感染患者的临床资料,根据肝、肾功能指标分为正常组(23例)、肝功能不全组(20例)、肾功能不全组(31例),以丙氨酸氨基转移酶(ALT)、天门冬氨酸氨基转移酶(AST)、血肌酐(SCr)、尿素氮(BUN)水平评估肝、肾功能,分析患者治疗后血药谷浓度变化及其对肝、肾功能的影响,并统计不同血药谷浓度患者的痊愈例数。结果 正常组患者治疗后的利奈唑胺血药谷浓度显著低于肝、肾功能不全组($P < 0.05$)。74例患者共监测78例次利奈唑胺血药浓度,其中血药谷浓度 $< 2 \text{ mg/L}$ 2例次(2.56%), $2 \sim 7 \text{ mg/L}$ 51例次(65.38%), $> 7 \text{ mg/L}$ 25例次(32.05%)。血药谷浓度 $> 7 \text{ mg/L}$ 时,患者治疗后的ALT,AST,SCr,BUN水平均较血药谷浓度 $2 \sim 7 \text{ mg/L}$ 时显著升高($P < 0.05$),但各组患者治疗前后的ALT,AST,SCr,BUN水平均无显著差异($P > 0.05$)。血药谷浓度 $< 2 \text{ mg/L}$ 、 $2 \sim 7 \text{ mg/L}$ 、 $> 7 \text{ mg/L}$ 患者分别痊愈0例、46例(62.16%)、23例(31.08%)。结论 肝、肾功能不全患者应用利奈唑胺时应监测血药浓度,避免高血药浓度暴露引起的药品不良反应。

关键词:利奈唑胺;血药谷浓度;肝功能;肾功能;治疗药物监测

Correlation Between Blood Drug Concentration of Linezolid and Liver and Kidney Function in Patients with Infection

ZHAO Yan¹, SHENG Xuehe¹, WU Kui²

(1. The Second Affiliated Hospital of Southern Anhui Medical College, Wuhu, Anhui, China 241000; 2 Wuhu Second People's Hospital, Wuhu, Anhui, China 241000)

Abstract: Objective To investigate the effect of liver and kidney function on the blood drug concentration of linezolid in patients with infection. **Methods** The clinical data of 74 patients with infection who were treated with linezolid in the Second Affiliated Hospital of Southern Anhui Medical College from January 2016 to August 2021 were retrospectively analyzed, and they were divided into the normal group (23 cases), the hepatic insufficiency group (20 cases), and the renal insufficiency group (31 cases) according to their liver and renal function indexes. The liver and kidney functions were evaluated by the levels of alanine aminotransferase (ALT), aspartate aminotransferase (AST), serum creatinine (SCr) and blood urea nitrogen (BUN), the changes in trough blood concentration and its effect on liver and kidney function before and after treatment were analyzed, and the number of recovery cases in patients with different blood drug trough concentrations was counted. **Results** After treatment, the linezolid trough blood concentration in the normal group was significantly lower than that in the hepatic insufficiency group and renal insufficiency group ($P < 0.05$). A total of 74 patients were monitored for 78 times of linezolid blood concentration, of which two cases

*基金项目:皖南医学院中青年科研基金项目[WK2018F38]。

第一作者:赵艳,女,大学本科,主管药师,研究方向为药事管理学与临床药学,(电子信箱)42935449@qq.com。

△通信作者:盛雪鹤,男,大学本科,副主任药师,研究方向为临床药学与药事管理学,(电子信箱)20332458@qq.com。

- [15] 吴小杭. 头孢氨苄胶囊制备工艺对其溶出度的影响[J]. 中国药业, 2002, 11(8): 31-32.
- [16] 叶松华, 张文琴, 王进东, 等. 甲硝唑片体外溶出一致性评价[J]. 山西医科大学学报, 2023, 54(4): 382-387.
- [17] 周晓力, 曾月林, 尹利辉, 等. 复方甘草片溶出度方法的建立和溶出曲线相似性评价[J]. 药物分析杂志, 2023, 43(2): 280-288.
- [18] 余博函, 江文敏, 李振, 等. 麦考酚钠肠溶片体外溶出曲线方法研究[J]. 中南药学, 2023, 21(1): 133-137.
- [19] 苏晓静, 颜建华, 潘旻, 等. 溶出条件对富马酸贝达喹啉片溶出行为的影响[J]. 中国医药工业杂志, 2023, 54(1): 124-130.
- [20] 国家药典委员会. 中华人民共和国药典(四部)[M]. 北京: 中国医药科技出版社, 2020: 39-40.
- [21] 国家食品药品监督管理总局. 关于发布普通口服固体剂参比制剂选择和确定等3个技术指导原则的通告(2016年第61号)[A/OL]. (2016-03-18)[2023-07-26]. <https://www.nmpa.gov.cn/xxgk/ggtg/qtggtg/20160318210001725.html>.
- [22] 国家药品监督管理局药品审评中心. 《已上市化学药品药学变更研究技术指导原则(试行)》溶出曲线研究的问答[EB/OL]. (2016-03-18)[2023-07-26]. <https://www.cde.org.cn/zdyy/domesticinfo?page=zdyzIdCODE=40b69dc8a8f3b752fe2fafb0e309a9d9>.

(收稿日期: 2023-05-25; 修回日期: 2023-07-30)

(2.56%) had a trough blood concentration of < 2 mg/L, 51 cases (65.38%) had a trough blood concentration of 2–7 mg/L, and 25 cases (32.05%) had a trough blood concentration > 7 mg/L. The levels of ALT, AST, SCr, and BUN before and after treatment in the patients with trough blood concentration of > 7 mg/L were significantly higher than those in patients with trough blood concentration of 2–7 mg/L ($P < 0.05$), but there were no significant differences in the levels of ALT, AST, SCr, and BUN before and after treatment in each group ($P > 0.05$). In patients with trough blood concentration of < 2 mg/L, 2–7 mg/L, > 7 mg/L, there were 0 case, 46 cases (62.16%), and 23 cases (31.08%) of infection recovery, respectively. **Conclusion** The blood drug concentration of linezolid should be monitored in patients with hepatic and renal insufficiency to avoid adverse drug reactions caused by high blood concentration exposure.

Key words: linezolid; trough blood concentration; liver function; renal function; therapeutic drug monitoring

利奈唑胺为人工合成的噁唑烷酮类抗菌药物,生物利用度好,组织穿透性强,临床主要用于治疗需氧革兰阳性球菌所致感染^[1-3]。血药浓度与血液毒性存在一定相关性,利奈唑胺的血液毒性特别是血小板减少与其高血药浓度有关^[4]。有研究显示,利奈唑胺发生药品不良反应的危险因素包括肝、肾功能损害及利奈唑胺暴露等^[5]。本研究中探讨了感染患者肝、肾功能对利奈唑胺血药浓度的影响,为其临床合理应用提供依据。现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料

纳入标准:使用利奈唑胺治疗,疗程超过3 d;年龄不低于18岁;存在明确或高度可疑的耐药的革兰阳性菌感染。

排除标准:血液透析;未按要求进行采血监测;临床资料不完整。

病例选择与分组:回顾性分析皖南医学院第二附属医院2016年1月至2021年8月应用利奈唑胺的74例感染患者的临床资料,根据肝、肾功能分为肝功能不全组(20例)、肾功能不全组(31例)、正常组(23例)。其中,男48例,女26例;年龄61~84岁,平均(72.49 ± 5.68)岁;收治科室为呼吸内科32例,重症监护室24例,老年医学科5例,肾病泌尿外科、心血管内科各3例,妇科、骨科、血液肿瘤科各2例,泌尿外科1例;感染类型为肺部感染48例,皮肤软组织感染14例,泌尿系统感染5例,血流感染、腹腔感染各3例,其他1例。3组患者一般资料比较,差异均无统计学意义($P > 0.05$),具有可比性。

1.2 方法

治疗方法:所有患者均予利奈唑胺葡萄糖注射液[江苏豪森药业有限公司,国药准字H20150223,规格为每瓶100 mL:利奈唑胺200 mg与葡萄糖4.57 g(按 $C_6H_{12}O_6$ 计),批号分别为160203, 161205, 180504, 190118, 700190934, 700200314, 700200702, 700201101, 700201131, 700210606]静脉滴注,每次0.6 g,每12 h 1次,疗程超过3 d,平均(12.20 ± 1.32)d。

高效液相色谱法检测血药浓度:分别采集连续给药3 d,第6次给药后0.5~1.0 h及第7次给药前30 min的静脉血各2 mL,置乙二胺四乙酸(EDTA)的抗凝管

中,离心(转速为3 000 r/min)10 min,取上清液,置EP管中。色谱条件^[6]:色谱柱为Agilent HC-C₁₈(2)柱(150 mm × 4.6 mm, 5 μm);流动相为乙腈-水(18:82, V/V);流速为1.0 mL/min;柱温为30℃;检测波长为254 nm;进样量为20 μL。

利奈唑胺血药谷峰切点确定:利奈唑胺血药谷浓度维持在2~7 mg/L范围内时可获得最理想的药物暴露,且能最大限度地避免血液学毒性^[7]。

1.3 评价指标

肝肾功能:抽取患者用药前后空腹静脉血各2 mL,置含抗凝剂的真空采血管中,离心(转速为3 000 r/min)2 min,取上清液,使用7600型全自动生化分析仪(日本Hitachi公司)检测患者血清丙氨酸氨基转移酶(ALT)、天门冬氨酸氨基转移酶(AST)、血肌酐(SCr)和尿素氮(BUN)的水平。

临床有效性:以白细胞计数恢复正常为感染痊愈,统计不同血药谷浓度患者痊愈的例数。

1.4 统计学处理

采用SPSS 21.0统计学软件分析。计量资料以 $\bar{X} \pm s$ 表示,行 t 检验;计数资料以率(%)表示,两组间比较行 χ^2 检验,多组间比较行 F 检验。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 利奈唑胺血药峰浓度与谷浓度

正常组患者的血药峰浓度与谷浓度均显著低于肝、肾功能不全组($P < 0.05$),详见表1。

74例患者共监测78例次血药浓度,平均血药谷浓度为(7.83 ± 2.70)mg/L。其中,血药谷浓度 < 2 mg/L

表1 3组患者利奈唑胺血药峰浓度与谷浓度比较($\bar{X} \pm s$, mg/L)
Tab.1 Comparison of peak and trough blood concentrations of linezolid among the three groups ($\bar{X} \pm s$, mg/L)

组别	血药峰浓度	血药谷浓度
肝功能不全组($n = 20$)	24.99 ± 6.46	7.19 ± 3.17
肾功能不全组($n = 31$)	22.97 ± 5.32	7.23 ± 2.98
正常组($n = 23$)	20.07 ± 3.98	5.50 ± 1.67
F 值	4.936	3.347
P 值	0.010	0.041

表2 利奈唑胺血药谷浓度对患者肝、肾功能的影响($\bar{X} \pm s$)

Tab. 2 Effect of trough blood concentration of linezolid on liver and kidney function of patients ($\bar{X} \pm s$)

血药谷浓度	AST(U/L)		ALT(U/L)		SCr(μ mol/L)		BUN(mmol/L)	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
< 2 mg/L	32.50 \pm 3.54	33.50 \pm 2.12	42.50 \pm 3.57	46.00 \pm 1.41	67.31 \pm 33.77	71.03 \pm 31.56	6.71 \pm 5.04	9.36 \pm 4.71
2~7 mg/L	20.51 \pm 12.46	20.61 \pm 12.41	31.76 \pm 13.67	31.82 \pm 13.57	72.79 \pm 27.28	73.86 \pm 42.47	7.82 \pm 4.32	8.93 \pm 4.38
> 7 mg/L	31.65 \pm 13.68*	31.30 \pm 13.20*	38.39 \pm 15.81*	38.48 \pm 15.58*	94.58 \pm 54.48*	102.40 \pm 61.77*	10.62 \pm 8.08*	10.99 \pm 9.57*
F值	6.378	6.213	2.045	2.446	9.110	6.580	6.150	8.620
P值	0.003	0.003	0.137	0.094	0.000	0.000	0.000	0.000

注:与2~7 mg/L比较,* $P < 0.05$ 。

Note:Compared with those at 2 - 7 mg / L,* $P < 0.05$.

2例次(2.56%),2~7 mg/L 51例次(65.38%),>7 mg/L 25例次(32.05%);血药谷浓度分别为(1.10 \pm 0.10)mg/L、(5.63 \pm 1.36)mg/L、(10.23 \pm 1.34)mg/L。

2.2 利奈唑胺不同血药谷浓度对患者的影响

肝肾功能:血药谷浓度>7 mg/L患者治疗后的ALT,AST,SCr,BUN水平均较血药谷浓度2~7 mg/L时显著升高($P < 0.05$);但各组患者治疗前后的上述指标均无显著差异($P > 0.05$)。详见表2。

临床有效性:血药谷浓度<2 mg/L患者痊愈0例,血药谷浓度2~7 mg/L患者痊愈46例(62.16%),血药谷浓度>7 mg/L患者痊愈23例(31.08%)。

3 讨论

利奈唑胺大部分经肝脏但不经细胞色素P450系统代谢。2019年3月18日修改的药品说明书指出,轻、中度肝功能不全患者无需调整剂量,但仅基于7例患者的数据。目前,利奈唑胺在肝功能不全患者中的药代动力学/药效动力学及安全性研究较少。国外研究显示,利奈唑胺暴露水平与肝功能无关^[8]。但此后研究发现,在肝脏手术及慢性肝病中,利奈唑胺的血液毒性反应与较高的血药浓度暴露有关^[9],且在重度肝硬化患者体内的清除率较健康志愿者约降低50%^[10]。本研究结果显示,在常规给药情况下,正常组患者利奈唑胺的血药峰浓度与谷浓度水平均显著低于肝功能不全组与肾功能不全组,表明肝、肾功能不全会直接影响利奈唑胺在人体中的血药浓度。有文献报道肾功能对利奈唑胺的药代动力学/药效动力学过程的影响^[11-12],肾功能降低,体内药物清除减慢,导致药物体内蓄积,从而影响药物的血药浓度^[2,13]。故肝、肾功能不全患者应实行个体化给药方案,监测血药浓度,避免药品不良反应发生。

2~7 mg/L是利奈唑胺的有效目标浓度^[14],体质量、性别、肝肾功能等会影响利奈唑胺的体内代谢,其中肝、肾功能均会影响利奈唑胺的血药浓度暴露^[15-16],故需考虑肝、肾功能不全患者是否需要调整利奈唑胺的剂量。本研究中,65.38%的患者血药谷浓度能维持在2~7 mg/L,2.56%的患者血药谷浓度<2 mg/L。进一

步分析利奈唑胺血药谷浓度与肝、肾功能之间的关系发现,当血药谷浓度>7 mg/L时,治疗后的ALT,AST,SCr,BUN水平均较血药谷浓度2~7 mg/L时显著升高($P < 0.05$);<2 mg/L的血药谷浓度与其他两组间未发现显著差异,可能与病例数过少有关。可见,当利奈唑胺血药谷浓度超过7 mg/L时,肝功能不全者的AST和ALT的水平升高,肾功能不全者的SCr和BUN的水平也升高。既往研究报道利奈唑胺所致肝功能损害较少,且多由既往有肝功能损害史及合并使用肝功能损害药物引起^[17]。另对于肾功能不全患者利奈唑胺无需调整剂量,但本研究发现偏高的血药浓度暴露对血清SCr和BUN水平有影响。利奈唑胺作为非肝药酶代谢的药物,白蛋白水平可能影响利奈唑胺的分布,导致血药浓度差异较大,既往肾功能的异常亦会影响利奈唑胺的血药浓度^[18]。且使用利奈唑胺患者一般为重症患者,其特殊的病理生理特点及合并用药情况亦会导致肝、肾功能异常。血药谷浓度<2 mg/L、2~7 mg/L、>7 mg/L患者分别痊愈0例、46例、23例,表明利奈唑胺标准剂量治疗方法可能在特殊患者中难以达到理想疗效,且仅根据血药浓度进行个体化调整不合理,应在考虑体质量、年龄及肝、肾功能等因素的情况下,结合利奈唑胺的最低抑菌浓度和血药浓度-时间曲线下面积给予更优化的给药方案。

综上所述,本研究中多数患者利奈唑胺的血药浓度能维持目标值。但部分患者该值会出现较大差异,特别是肝、肾功能不全患者的用药,应监测利奈唑胺的血药浓度,避免高血药浓度暴露带来的药品不良反应。

参考文献

- [1] 徐佳,黄琪,杨志玲. 我院区2016年利奈唑胺临床应用合理性评价[J]. 中国临床药理学与治疗学,2018,23(1):110-115.
- [2] 肖莹,张弋,李淑娟,等. 利奈唑胺在重症感染患者中的药理学[J]. 中国医院药学杂志,2016,36(7):535-539.
- [3] 李春杏,付强,朱珠. 利奈唑胺组织穿透性及在感染组织中的药理学[J]. 中国临床药理学与治疗学,2015,20(3):349-355.
- [4] 叶雪梅,陈裕. 利奈唑胺血药浓度与血液毒性相关性的回顾性分析[J]. 药物流行病学杂志,2020,29(6):391-394.
- [5] 李佳,罗慧敏,范玉华,等. 老年患者使用利奈唑胺的临