

中图分类号: R95; R978.1 文献标志码: A 文章编号: 1006-4931(2026)15-0046-05
doi:10.3969/j.issn.1006-4931.2026.15.008



新生儿肺炎患儿头孢哌酮钠舒巴坦钠血药浓度监测与临床评价*

张倩, 唐莲, 杨祖铭, 蔡燕, 冯宗太, 李家慧, 段露芬[△]

(南京医科大学附属苏州医院·江苏省苏州市立医院, 江苏 苏州 215000)

摘要:目的 探讨头孢哌酮钠舒巴坦钠治疗新生儿肺炎的临床疗效,并评估治疗药物监测(TDM)的临床价值。方法 前瞻性选取医院2022年3月至9月收治的50例使用头孢哌酮钠舒巴坦钠治疗感染性肺炎新生儿的临床资料,按药品说明书推荐剂量给药,测定谷浓度($C_{\min}$),评价临床疗效,并分析 $C_{\min}$ 与出血事件的相关性。结果 患儿头孢哌酮与舒巴坦的 $C_{\min}$ 中位数及其四分位数分别为33.04(24.84, 49.83)mg/L和4.99(1.58, 9.95)mg/L,达标率分别为6.00%和24.00%。临床总有效率为92.00%,28d全因病死率为0。共8例患儿发生出血事件,其中5例可能与头孢哌酮钠舒巴坦钠相关。受试者工作特征(ROC)曲线分析结果显示,当头孢哌酮 $C_{\min}$ >37.98mg/L或舒巴坦 $C_{\min}$ >17.35mg/L时,患儿发生出血事件的风险即开始增加。结论 按药品说明书推荐剂量给药后,新生儿个体 $C_{\min}$ 差异较大,且达标率偏低。尽管总体临床疗效尚可,但 $C_{\min}$ 升高与出血风险增加具有明确相关性。提示临床应重视TDM在优化头孢哌酮钠舒巴坦钠新生儿用药方案中的潜在价值。

关键词: 头孢哌酮钠舒巴坦钠; 治疗药物监测; 新生儿; 谷浓度; 出血事件

Therapeutic Drug Monitoring and Clinical Evaluation of Cefoperazone Sodium and Sulbactam Sodium in Neonatal Pneumonia

Zhang Qian, Tang Lian, Yang Zuming, Cai Yan, Feng Zongtai, Li Jiahui, Duan Lufen[△]

(The Affiliated Suzhou Hospital of Nanjing Medical University · Suzhou Municipal Hospital, Suzhou, Jiangsu 215000, China)

Abstract: Objective To investigate the clinical efficacy of cefoperazone sodium and sulbactam sodium in the treatment of neonatal pneumonia, and to evaluate the clinical value of therapeutic drug monitoring (TDM). **Methods** The clinical data of 50 cases of neonatal infectious pneumonia treated with cefoperazone sodium and sulbactam sodium in the hospital from March to September 2022 were prospectively selected. The drug was administered according to the recommended dose in the drug insert package, the trough concentration ($C_{\min}$) was detected, the clinical efficacy was evaluated, and the correlation between $C_{\min}$ and hemorrhagic events was analyzed. **Results** The median $C_{\min}$ and its quartiles of cefoperazone and sulbactam were 33.04 (24.84, 49.83) mg/L and 4.99 (1.58, 9.95) mg/L, respectively, and the control rates were 6.00% and 24.00%, respectively. The total clinical effective rate was 92.00%, and the 28-day all-cause mortality rate was 0. Eight cases had bleeding events, of which five cases may be related to cefoperazone sodium and sulbactam sodium. The receiver operating characteristic (ROC) curve analysis results showed that when the $C_{\min}$ of cefoperazone > 37.98 mg/L or the $C_{\min}$ of sulbactam > 17.35 mg/L, the risk of hemorrhagic events in

*基金项目: 江苏省苏州市科学技术局科技发展计划(医疗卫生科技创新-应用基础研究[第三批])项目[SKJYD2021171]; 江苏省药学会—恒瑞医院药学基金[H202313]; 江苏省药学会—奥赛康医院药学科研基金[A202429]。

第一作者: 张倩, 女, 硕士研究生, 副主任医师, 研究方向为新生儿学, (电子信箱)shenlei0514@aliyun.com。

[△]通信作者: 段露芬, 女, 硕士研究生, 副主任药师, 研究方向为临床药学, (电子信箱)duanlufen@126.com。

- 性阻塞性肺疾病中的应用[J]. 中医学报, 2020, 35(11): 2315-2318.
- [32] 黎飞彬. 小青龙汤加减在慢性阻塞性肺疾病急性加重期痰浊阻肺证治疗中的临床应用[J]. 智慧健康, 2022, 8(2): 152-154.
- [33] 陈林林, 谢金根, 樊学程, 等. 麻黄与杏仁配伍后在支气管哮喘模型大鼠体内的药动学研究[J]. 中国药房, 2024, 35(13): 1588-1593.
- [34] 刘城鑫, 朱惠莹, 余润佳, 等. 《圣济总录》含“紫苑-款冬花”药对方治疗肺系疾病的用药规律[J]. 山东中医杂志, 2020, 39(7): 684-687.
- [35] 高祖. 参苓白术散治疗 COPD 机制研究[D]. 济南: 山东中医药大学, 2023: 14.
- [36] 凌小艳, 韩平, 崔晓华. 桃红四物汤合二陈汤加减治疗老年慢性阻塞性肺疾病的临床分析[J]. 时珍国医国药, 2022, 33(7): 1678-1681.
- [37] 李尚瑾, 何庆勇. 苏庆民, 等. 苇茎汤本原考辨与临床应用[J]. 中华中医药杂志, 2023, 38(2): 742-745.
- [38] 王琳君, 呼兴华, 钟珍, 等. 《千金》苇茎汤证治病机和肺系疾病临床应用进展[J]. 河北中医, 2022, 44(5): 870-873.
- [39] 廖小红. 苇茎汤加减防治慢性阻塞性肺疾病及其机制的研究进展[J]. 药品评价, 2022, 19(6): 381-384.
- [40] 孔亚敏, 梁绿圆, 曹佳蕾, 等. 经典名方葶苈大枣泻肺汤关键信息考证与古今应用分析[J]. 中国实验方剂学杂志, 2024, 30(24): 208-214.

(收稿日期: 2025-06-06; 修回日期: 2026-06-03)

neonates began to increase. **Conclusion** After administration of drugs according to the recommended dose in the drug insert package, the difference in $C_{\min}$ among neonates is large, and the control rate is low. Although the overall clinical efficacy was acceptable, there was a clear correlation between the increase in $C_{\min}$ and the increased risk of bleeding. It is suggested that clinical attention should be paid to the potential value of TDM in optimizing the medication regimen of cefoperazone sodium and sulbactam sodium for neonates.

Key words: cefoperazone sodium; sulbactam sodium; therapeutic drug monitoring; neonates; trough concentration; hemorrhagic events

大肠埃希菌是我国新生儿早发型败血症中检出率较高的病原菌。近年来的新生儿早发型败血症数据表明,国内大肠埃希菌等革兰阴性菌对第3代头孢菌素的耐药率达46.7%~69.2%^[1],对含 β -内酰胺酶抑制剂的头孢菌素较敏感。《新生儿败血症诊断与治疗专家共识(2024)》建议,各区域建立本区域病原学及药物敏感性(简称药敏)谱,决定具体抗菌药物种类或是否添加含 β -内酰胺酶抑制剂的复合制剂^[2]。新生儿早发型肺炎的细菌病原体与早发型败血症总体相似。头孢哌酮钠舒巴坦钠是由第3代头孢菌素类抗菌药物头孢哌酮与 β -内酰胺酶抑制剂舒巴坦组成的复合制剂,对肠杆菌属细菌的抗菌活性强,且药品说明书有新生儿给药剂量推荐,可用于新生儿肺炎的抗感染治疗。近年来,头孢哌酮钠舒巴坦钠致凝血功能异常的报道屡见不鲜,但因儿童临床试验开展困难,且该药仅在全球少数国家上市,目前儿童应用该药的药品不良反应(ADR)数据缺乏,尤其是新生儿人群的ADR数据。由于新生儿凝血因子活性降低,血小板功能低下,对抗血栓形成能力较强,其较年长儿更易出血^[3]。本课题组前期回顾性研究结果显示,934例早产儿中有62例(6.6%)使用头孢哌酮钠舒巴坦钠后出现凝血功能异常,其中35例(3.7%)有出血表现^[4]。目前,关于头孢哌酮钠舒巴坦钠的治疗药物监测(TDM)相关文献较少,在接受连续性静脉-静脉血液滤过(CVVH)的危重成人患者中,头孢哌酮钠舒巴坦钠的药代动力学(PK)发生了改变,建议进行TDM,制订个性化给药方案^[5]。尚未见新生儿人群头孢哌酮钠舒巴坦钠的TDM研究,以及揭示头孢哌酮钠舒巴坦钠导致凝血功能异常是否与药物浓度相关的研究。为此,本研究中分析了头孢哌酮钠舒巴坦钠用于新生儿肺炎的临床疗效及出血风险与谷浓度($C_{\min}$)的相关性,评估高血药浓度的风险,筛选致新生儿出血的 $C_{\min}$ 预警折点。现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料

纳入标准:符合《实用新生儿学(第5版)》中感染性肺炎相关诊断标准^[3];新生儿(从断脐到出生后28 d)。本研究方案经我院医学伦理委员会审批(伦理审查号:K-2021-081-H01),患儿监护人签署知情同意书。

排除标准:存在血液系统疾病;有产伤;头孢哌酮钠舒巴坦钠用药时间<3 d。

病例选择:选取我院2022年3月至9月收治的50例使用头孢哌酮钠舒巴坦钠治疗感染性肺炎患儿的临床资料。

1.2 方法

所有患儿均予头孢哌酮钠舒巴坦钠(头孢哌酮:舒巴坦质量比为2:1),根据感染严重程度,每日给药剂量在110~240 mg/kg波动;给药频次按药品说明书推荐,出生时间 ≤ 7 d的每12 h 1次,出生时间 > 7 d的每12 h 1次或每8 h 1次;疗程根据感染严重程度决定,如治疗期间感染加重、无明显好转、出现明显ADR或其他原因,更换抗感染药物治疗方案。

1.3 观察指标与疗效判定标准

观察指标:1)临床资料。记录患儿的性别、出生胎龄、首次用药日龄、体质量、给药方案、疗程、日剂量等临床资料。2) $C_{\min}$ 。于第5次给药前30 min内,收集患儿全血1 mL,置含促凝剂和分离胶的黄色离心管中,2 h内送至医学检验科离心,取上清液0.5 mL,置 -80°C 冰箱中保存,采用高效液相色谱-质谱法测定头孢哌酮与舒巴坦的血药浓度, $C_{\min}$ 目标分别为 ≥ 88.89 mg/L、 ≥ 12.90 mg/L^[6]。3)安全性^[3-5]。记录患儿用药期间出血事件[弥散性血管内凝血(DIC)、新生儿出血症、新生儿消化道出血、新生儿颅内出血、新生儿肺出血],凝血功能异常[凝血酶原时间(PT) > 22 s,部分凝血活酶时间(APTT) > 55 s,纤维蛋白原(Fib) < 1.50 g/L或 > 3.00 g/L,符合其中1项则为凝血功能异常],血小板减少症[血小板计数(PLT) $< 150 \times 10^9$ /L],以及临床出血(呕吐或胃潴留血性液体、血便、皮肤瘀点瘀斑、脐残端渗血、针刺部位出血压迫 > 4 min)发生情况。4)关联性评价。由新生儿科医师和临床药师,参照《药品不良反应报告和监测管理办法》五项判定标准,六级关联性评价结果中“可能”及以上为发生ADR,分析头孢哌酮钠舒巴坦钠 $C_{\min}$ 与ADR的关联性。

疗效判定^[7]:治疗结束后访视时,患儿临床症状、体征均已消失或完全恢复正常,且影像学、实验室检查等非微生物学指标均已恢复正常,为痊愈;治疗结束后访视时,患儿临床症状、体征持续或不完全消失或恶化,

或出现新的症状或体征和 / 或使用了其他针对该病的抗菌治疗措施,为无效。

1.4 统计学处理

采用 IBM SPSS Statistics 23.0 统计学软件分析。计量资料符合正态分布时以 $\bar{X} \pm s$ 表示,行独立样本 t 检验;不符合正态分布时以中位数及其四分位数 [$M(P_{25}, P_{75})$] 表示,行独立样本秩和检验。计数资料以率 (%) 表示,行 χ^2 检验。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。采用 GraphPad Prism 10.0 软件绘制头孢哌酮钠舒巴坦钠 C_{min} 与出血事件相关性的受试者工作特征(ROC)曲线。

2 结果

2.1 临床资料

50 例患儿中,男女性别比为 2.12:1;早产儿 26 例;体质量为 (2.68 ± 0.73) kg;首次用药日龄为 2 d,疗程为 6.50 d,日剂量为 122.00 mg/kg,有 2 例患儿联用了可能引起出血的其他药物(均为布洛芬)。详见表 1。

2.2 C_{min} 分析

50 例患儿的头孢哌酮与舒巴坦的 C_{min} 中位数及其四分位数分别为 33.04 (24.84, 49.83) mg/L 和 4.99 (1.58, 9.95) mg/L,达标率分别为 6.00% (3/50) 和 24.00% (12/50)。详见图 1。

2.3 疗效评价

50 例患儿经头孢哌酮钠舒巴坦钠抗感染治疗后,有 46 例 (92.00%) 痊愈,4 例 (8.00%) 疗效不佳。其中,1 例于治疗 4 d 后出现皮肤出血点,改用美罗培南;2 例分别于治疗 4, 6 d 后改用哌拉西林钠他唑巴坦钠;另 1 例于治疗 10 d 后确诊为化脓性脑膜炎,改用美罗培南联合万古霉素。所有患儿最终均治愈或好转出院,入组后 28 d 全因病死率为 0。为进一步评估药物暴露与疗效的相关性,将患儿分为有效组 (46 例) 和无效组 (4 例),比较两组患儿头孢哌酮与舒巴坦的 C_{min} 。结果两组患儿头孢哌酮与舒巴坦的 C_{min} 均相当 ($P > 0.05$),表明药物暴露与疗效的相关性低。详见表 2。

2.4 C_{min} 与出血事件的相关性

用药期间,50 例患儿中共 8 例 (16.00%) 发生出血事件,包括颅内出血 2 例、肺出血合并凝血功能异常 1 例、血小板减少症 3 例、皮下出血 1 例、皮下出血合并凝血功能异常 1 例,经停药后出血症状均好转。8 例患儿出血事件与头孢哌酮钠舒巴坦钠 ADR 的关联性评价结果见表 3。

剔除 1 例关联性“无法评价”的患儿后,将其余 49 例患儿按是否发生出血事件分为发生组 (5 例) 与未发生组 (44 例),比较两组患儿头孢哌酮与舒巴坦的 C_{min} 。结果发生组患儿头孢哌酮与舒巴坦的 C_{min} 中位数及其四分位数分别为 62.00 (38.88, 93.88) mg/L 和 21.42

表 1 50 例患儿的临床资料 ($n = 50$)

项目		数量
性别(例)	男 / 女	34 / 16
体质量($\bar{X} \pm s$, kg)		2.68 $\pm$ 0.73
出生胎龄 [$M(P_{25}, P_{75})$, 周]		36.71 (34.25, 39.32)
是否为早产儿(例)	是 / 否	26 / 24
首次用药日龄 [$M(P_{25}, P_{75})$, d]		2.00 (1.00, 4.00)
用药情况	疗程(d)	6.50 (6.00, 7.00)
	日剂量(mg/kg)	122.00 (117.90, 129.27)
是否联用可能引起出血的	是 / 否	2 / 48
其他药物(例)		

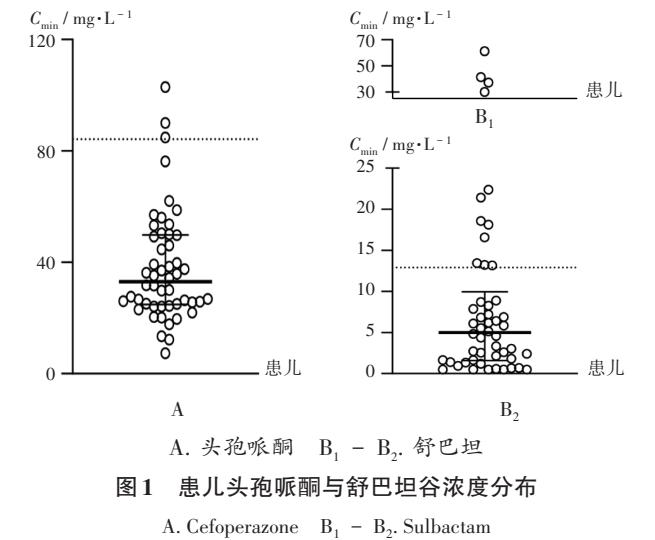


图 1 患儿头孢哌酮与舒巴坦谷浓度分布

表 2 两组患儿头孢哌酮与舒巴坦的谷浓度比较 [$M(P_{25}, P_{75})$, mg/L]

组别	头孢哌酮	舒巴坦
有效组 ($n = 46$)	31.70 (24.84, 49.83)	4.48 (1.39, 8.76)
无效组 ($n = 4$)	37.38 (26.33, 56.11)	13.00 (5.82, 20.60)
Z 值	-0.501	-1.682
P 值	0.617	0.093

(12.27, 31.95) mg/L, 未发生组患儿头孢哌酮与舒巴坦的 C_{min} 分别为 30.85 (24.24, 49.48) mg/L、4.48 (1.46, 8.16) mg/L, 两组患儿头孢哌酮与舒巴坦的 C_{min} 差异显著 ($P < 0.01$)。详见图 2。

进一步采用 ROC 曲线分析头孢哌酮与舒巴坦的 C_{min} 对出血事件的预测价值。结果显示, 头孢哌酮 C_{min} 的 ROC 曲线下面积为 0.859, 95%CI 为 (0.713, 1.005), 约登指数界值为 0.682, 对应 C_{min} 为 37.98 mg/L, 敏感度为 1.000, 特异度为 0.682; 舒巴坦 C_{min} 的 ROC 曲线下

表3 8例患儿出血事件与头孢哌酮钠舒巴坦钠ADR关联性评价结果

Tab. 3 Evaluation results of correlation between hemorrhagic events and ADR of cefoperazone sodium and sulbactam sodium in eight neonates

序号	出血事件	ADR发生过程简述	关联性评价
1	颅内出血	用药前,未行颅脑彩色B型超声(简称B超)等检查明确是否存在颅内出血;用药第3天,颅脑彩色B超示,左侧室管膜下出血(I级)	无法评价
2	颅内出血	用药前,颅脑彩色B超示,颅内未见明显异常;用药第4天,头颅超声示,颅内出血(I级),疗程为8 d;停药第2天,颅脑彩色B超示,双侧室管膜下陈旧性出血(I级)	可能有关
3	皮下出血合并凝血功能异常	用药第3天,全身可见少许出血点,伴少许红疹,弥散性血管内凝血(DIC)筛查示,凝血酶原时间(PT)15.5 s,国际标准化比值(INR)1.35,纤维蛋白原(Fib)1.99 g/L,活化部分凝血活酶时间(APTT)68.6 s,APTT比值2.43,抗凝血酶Ⅲ(AT-Ⅲ)29.4%,D-二聚体(D-D)1.58 mg/L;停药后出血点逐渐消退,未再复查凝血功能	可能有关
4	皮下出血	用药前,无皮下出血点及瘀斑;用药第1天,腹股沟处少许出血点,未查凝血功能,未停用,疗程为8 d;之后无新发出血点,腹股沟处少许出血点逐渐变为陈旧性并消退	可能无关
5	肺出血合并凝血功能异常	用药第3天,机械通气下气管插管内出血,诊断“新生儿肺出血”,DIC筛查示,Fib降解产物(FDP)34.4 mg/L,PT 13.2 s,INR 1.15,Fib 0.99 g/L,凝血酶时间(TT)21.2 s,TT比值1.21,APTT 45.9 s,APTT比值1.63,AT-Ⅲ 43.8%,D-D 14.22 mg/L,立即予白眉蛇毒凝血酶、酚磺乙胺、血浆、Fib等对症处理;用药第4天,气管中仍吸出少许新鲜血液,停用头孢哌酮钠舒巴坦钠,气管内未再有新鲜血液吸出;停药4 d后,PT 13.1 s,INR 1.13,Fib 0.89 g/L,TT 29.3 s,TT比值1.67,APTT 61.7 s,APTT比值2.19,AT-Ⅲ 50.8%	可能有关
6	血小板减少症	用药前,血常规示,血小板计数(PLT) $207 \times 10^9 / L$;用药第4天,PLT $103 \times 10^9 / L$;停药3 d后,PLT $242 \times 10^9 / L$	可能有关
7	血小板减少症	用药前,血常规示,PLT $226 \times 10^9 / L$;用药第6天,PLT $97 \times 10^9 / L$;停药5 d后,PLT $369 \times 10^9 / L$	可能有关
8	血小板减少症	用药前,血常规示,PLT $385 \times 10^9 / L$;用药第2天,PLT $96 \times 10^9 / L$,未予处理;用药第6天,PLT $309 \times 10^9 / L$	可能无关

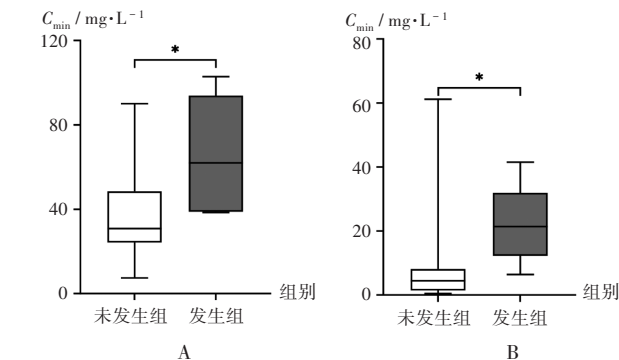


图2 发生出血事件与未发生出血事件患儿头孢哌酮与舒巴坦谷浓度比较

Note: * refers to $P < 0.01$.
A. Cefoperazone B. Sulbactam

Fig. 2 Comparison of trough concentrations of cefoperazone and sulbactam in neonates with or without hemorrhagic events

积为0.882,95%CI为(0.759,1.005),约登指数界值为0.709,对应 C_{min} 为17.35 mg/L,敏感度为0.800,特异度为0.909。详见图3。

3 讨论

目前,关于头孢哌酮钠舒巴坦钠血药浓度TDM的相关研究较少,新生儿及儿童人群的相关报道尤为匮乏。头孢哌酮钠舒巴坦钠药品说明书指出,儿童与成人的PK参数无明显差异,但该结论所依据的儿童人群年龄范围未明确,能否直接外推至新生儿群体存疑。曹毅等^[8]虽对老年患者进行了头孢哌酮钠舒巴坦钠TDM分

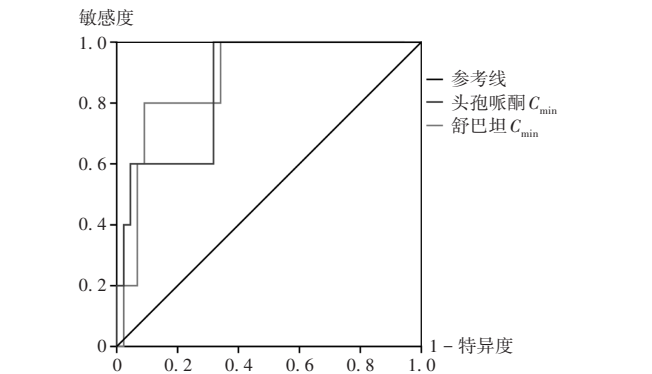


图3 头孢哌酮与舒巴坦谷浓度预测新生儿肺炎患儿出血事件风险的ROC曲线

Fig. 3 ROC curves of trough concentrations of cefoperazone and sulbactam in predicting the risk of hemorrhagic events in neonates with pneumonia

析,但其检测指标为峰浓度(C_{max}),无法与本研究中的 C_{min} 直接比较。本研究结果显示,患儿头孢哌酮的 C_{min} 为33.04(24.84,49.83)mg/L,低于重症成人患者的153.2(68.3,220.1)mg/L^[9]及肝硬化成人患者的(89.27±44.38)mg/L^[5]。分析原因,成人严重感染时的推荐剂量按药品说明书为每日8 g,成人体质量70 kg,折算约为114.29 mg/kg^[10];肝硬化患者头孢哌酮钠舒巴坦钠的平均每日给药剂量为132.91 mg/kg^[5]。可见,本研究中患儿的给药剂量相对偏低。新生儿在生长发育和疾病方面具有明显的特殊性^[11],虽药品说明书提示儿科患者与成人的PK参数无明显改变,但该结论缺乏新生儿亚组的直接证据。此外,头孢哌酮钠在水中易

溶^[12],新生儿因体液比例较高,水溶性药物的表观分布容积较成人增大,药物更多分布于细胞外间隙^[3],可能导致血药浓度相对偏低。

按药品说明书推荐给药,新生儿头孢哌酮钠舒巴坦钠的 C_{min} 达标率较低(头孢哌酮6.00%,舒巴坦24.00%),且明显低于成人肝硬化患者(头孢哌酮47.1%,舒巴坦28.6%)^[6],但头孢哌酮钠舒巴坦钠用于新生儿肺炎的临床有效率达92.00%,这可能与头孢哌酮钠舒巴坦钠目标 C_{min} 的计算方法有关。目标 C_{min} 基于给药期间游离药物浓度超过最低抑菌浓度(MIC)的时间百分比($100\%T > MIC$)的PK/药效动力学(PD)目标值计算^[6],其中头孢哌酮的目标 C_{min} (88.89 mg/L)系采用大肠埃希菌折点MIC(16 mg/L)结合成人平均蛋白结合率(82%)计算得出 $[16 \div (1 - 0.82)]$;舒巴坦的目标 C_{min} (12.90 mg/L)系采用鲍曼不动杆菌折点MIC(8 mg/L)结合舒巴坦平均蛋白结合率(38%)计算得出 $[8 \div (1 - 0.38)]$ ^[6]。但新生儿血浆蛋白浓度较低,白蛋白结合能力较弱,游离药物浓度比例更高^[3],按成人蛋白结合率计算的目标 C_{min} 对新生儿可能偏大。同时,目前大肠埃希菌对头孢哌酮钠舒巴坦钠的耐药率仅为5.5%^[13],绝大多数菌株的MIC值低于16 mg/L,这可能是 C_{min} 达标率虽低但临床疗效仍较理想的重要原因。此外,ROC曲线分析结果显示,新生儿头孢哌酮的 C_{min} 超过37.98 mg/L或舒巴坦的 C_{min} 超过17.35 mg/L时,出血事件的发生风险即开始增加。该阈值明显低于前述基于成人蛋白结合率计算的目标 C_{min} ,进一步提示成人的 C_{min} 目标值不适用于新生儿人群。

本研究结果显示,有效组和无效组患儿的头孢哌酮与舒巴坦的 C_{min} 均无显著差异($P > 0.05$)。头孢哌酮属时间依赖性抗菌药物,其抗菌效应主要取决于药物与细菌的接触时间而非峰值浓度^[14];同时,本研究的样本量有限(无效组仅4例),检验效能不足。在安全性方面,本研究中观察到5例疑似ADR。头孢哌酮钠舒巴坦钠致凝血功能障碍的主要机制可能为阻断维生素K循环及减少参与维生素K合成的肠道菌群^[15]。本研究中所有新生儿均在出生后预防性使用维生素K₁,且多数患儿同时使用益生菌制剂,可能在一定程度上降低了出血风险。此外,部分患儿用药前基线检查不完善(如颅脑B型超声),导致1例ADR的因果关联无法评价,加之总体样本量较小,均可能对安全性结果的判断产生影响。

综上所述,按药品说明书剂量给药时,新生儿头孢哌酮与舒巴坦的 C_{min} 普遍偏低、个体差异较大,且成人来源的 C_{min} 目标值对该人群的适用性有限。当新生儿患儿头孢哌酮的 C_{min} 超过37.98 mg/L或舒巴坦的 C_{min} 超过17.35 mg/L时,出血风险即开始增加。因此,有必要

在新生儿患儿中开展头孢哌酮钠舒巴坦钠的TDM,以指导个体化用药。本研究中存在样本量小(出血组仅5例),无病原学培养阳性病例,ROC曲线分析可能存在过拟合风险等局限性,故上述结论有待大样本、前瞻性研究进一步验证。

参考文献

- [1] Zhang J S, Folgari L, Hsia Y F, et al. Pattern of Antimicrobial Resistance in Bloodstream Isolates from Chinese Neonates [J]. *Pediatr Infect Dis J*, 2019, 38(6): 600 - 604.
- [2] 中华医学会儿科学分会新生儿学组, 中华儿科杂志编辑委员会. 新生儿败血症诊断与治疗专家共识(2024) [J]. *中华儿科杂志*, 2024, 62(10): 931 - 940.
- [3] 邵肖梅, 叶鸿瑁, 丘小汕. 实用新生儿学(第5版) [M]. 北京: 人民卫生出版社, 2019: 65 - 792.
- [4] 张倩, 段露芬, 冯宗太, 等. 头孢哌酮钠舒巴坦钠致早产新生儿凝血障碍和出血的危险因素分析 [J]. *中国医院药学杂志*, 2022, 42(16): 1716 - 1719.
- [5] Gao C L, Tong J, Yu K J, et al. Pharmacokinetics of cefoperazone / sulbactam in critically ill patients receiving continuous venovenous hemofiltration [J]. *Eur J Clin Pharmacol*, 2016, 72(7): 823 - 830.
- [6] Dong Y Z, Li Y, Zhang Y, et al. Cefoperazone / sulbactam therapeutic drug monitoring in patients with liver cirrhosis: Potential factors affecting the pharmacokinetic / pharmacodynamic target attainment [J]. *Basic Clin Pharmacol Toxicol*, 2019, 125(4): 353 - 359.
- [7] 《抗菌药物临床试验技术指导原则》写作组. 抗菌药物临床试验技术指导原则 [J]. *中国临床药理学杂志*, 2014, 30(9): 844 - 856.
- [8] 曹毅, 彭国荏, 王时云. 老年患者应用头孢哌酮舒巴坦血药浓度监测分析 [J]. *临床合理用药杂志*, 2020, 13(25): 4 - 7.
- [9] Liu L, Zhang L, Zheng X Y, et al. LC - MS / MS - based multiplex antibacterial platform for therapeutic drug monitoring in intensive care unit patients [J]. *Front Pharmacol*, 2023, 14: 1116071.
- [10] 王天有, 申昆玲, 沈颖. 诸福棠实用儿科学(第9版) [M]. 北京: 人民卫生出版社, 2022: 343.
- [11] 黄国英, 孙锟, 罗小平. 儿科学(第10版) [M]. 北京: 人民卫生出版社, 2024: 80.
- [12] 陈新谦, 金有豫, 汤光. 陈新谦新编药理学(第18版) [M]. 北京: 人民卫生出版社, 2018: 59.
- [13] 全国细菌耐药监测网. 80 609 株大肠埃希菌对抗菌药物的耐药率 [EB / OL]. (2024 - 03 - 05) [2024 - 08 - 14]. <https://www.chinets.com/Data/AntibioticDrugFast>.
- [14] 中国医药教育协会感染疾病专业委员会. 抗菌药物药代动力学 / 药效学理论临床应用专家共识 [J]. *中华结核和呼吸杂志*, 2018, 41(6): 409 - 446.
- [15] 李燕, 孙冲, 吕萌, 等. 头孢哌酮钠舒巴坦钠的儿童药品不良反应分析 [J]. *中国药物警戒*, 2022, 19(5): 537 - 540.

(收稿日期: 2024 - 12 - 20; 二次修回日期: 2026 - 06 - 02)