

新生儿万古霉素血药浓度的影响因素分析

陶兴茹*, 陈海燕#(郑州市儿童医院药学部, 郑州 450018)

中图分类号 R722 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2016)29-4067-03

DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2016.29.10

摘要 目的:分析新生儿万古霉素血药浓度的影响因素,为其临床应用提供参考。方法:采用回顾性调查方法,收集我院2014年7月1日-2015年6月30日新生儿内科进行万古霉素血药浓度监测的新生儿114例,记录其基本信息,采用多因素线性回归分析法考察万古霉素血药浓度的影响因素。结果:114例新生儿万古霉素的血药浓度为2~39 $\mu\text{g/ml}$,平均血药浓度为(13.24 \pm 8.66) $\mu\text{g/ml}$,监测结果在有效血药浓度范围(10~20 $\mu\text{g/ml}$)内的有43例(占37.72%)。新生儿是否早产($r=0.264$)和血肌酐水平($r=0.289$)与血药浓度呈正相关($P<0.05$),其出生时体质量($r=-0.264$)和血药浓度监测当日体质量($r=-0.236$)与血药浓度呈负相关($P<0.05$);早产儿血肌酐水平($r=0.304$)与血药浓度呈正相关($P<0.05$),其胎龄($r=-0.373$)、矫正胎龄($r=-0.431$)和血药浓度监测当日体质量($r=-0.263$)与血药浓度呈负相关($P<0.05$)。结论:新生儿是否早产、体质量、胎龄和血肌酐水平等因素均有可能影响其体内万古霉素的血药浓度。临床应用万古霉素时应综合考虑各影响因素,并结合患儿血药浓度监测结果和临床症状进行治疗方案的调整。

关键词 万古霉素;血药浓度;新生儿;早产儿;影响因素

Analysis of Influential Factors for Blood Concentration of Vancomycin in Neonates

TAO Xingru, CHEN Haiyan (Dept. of Pharmacy, Zhengzhou Children's Hospital, Zhengzhou 450018, China)

ABSTRACT OBJECTIVE: To analyze the influential factors for blood concentration of vancomycin in neonates, and to provide reference for clinical medication. METHODS: In retrospective study, 114 cases of blood concentration monitoring of vancomycin were collected from neonatal department of our hospital during Jul. 1st 2014 to Jun. 30th 2015, and general information were recorded; the influential factors for blood concentration of vancomycin were analyzed by multiple factors linear regression analysis. RESULTS: The blood concentrations of vancomycin in 114 neonates were 2-39 $\mu\text{g/ml}$, and average blood concentration was (13.24 \pm 8.66) $\mu\text{g/ml}$. The blood concentrations of 43 cases were within effective range (10-20 $\mu\text{g/ml}$), accounting for 37.72%. Premature ($r=0.264$) and serum creatinine level ($r=0.289$) of neonates were positively correlated with blood concentration ($P<0.05$), while birth weight ($r=-0.264$) and body weight on monitoring day ($r=-0.236$) were negatively correlated with blood concentration ($P<0.05$). The serum creatinine level ($r=0.304$) of pretermes was positively correlated with blood concentration ($P<0.05$), and gestational age ($r=-0.373$), correct gestational age ($r=-0.431$) and body weight on monitoring day ($r=-0.263$) were negatively correlated with blood concentration ($P<0.05$). CONCLUSIONS: Premature, body weight, gestational age, serum creatinine level and other factors all influence the blood concentration of vancomycin. The influential factors should be considered when using vancomycin. Treatment plan should be adjusted according to the results of blood concentration and clinical symptom.

KEYWORDS Vancomycin; Blood concentration; Neonate; Premature; Influential factor

万古霉素属糖肽类抗菌药物,是目前临床治疗耐甲氧西林金黄色葡萄球菌(MRSA)、表皮葡萄球菌(MRSE)和肠球菌耐菌所致重症感染的首选药物^[1]。新生儿败血症、新生儿肺炎和新生儿细菌性脑膜炎是新生儿时期常见的感染性疾病,葡萄球菌是其主要致病细菌之一^[2]。因此,万古霉素在新生儿抗感染治疗中占有非常重要的地位。万古霉素在新生儿体内的代谢特征与成人不同,且万古霉素血药浓度过低($<10 \mu\text{g/ml}$)易诱导耐药^[3],血药浓度过高($>30 \mu\text{g/ml}$)会导致耳、肾毒性等

严重不良反应^[4],故临床应用时必须严格控制适应证,及时调整给药剂量,使其血药浓度能在一个相对安全、有效的范围(有效血药浓度10~20 $\mu\text{g/ml}$)内,以确保患儿特别是新生儿的用药安全^[4]。目前,国外已有关于万古霉素在新生儿体内的药理学特征的相关报道^[5],国内也有关于新生儿体内万古霉素血药浓度与不良反应相关性的研究^[6],但少有关于新生儿特别是早产儿体内万古霉素血药浓度影响因素的研究,基于此,本研究对其进行初步探讨与分析,以期为其临床合理应用提供参考。

- 年版.北京:中国医药科技出版社,2015:363-368.
- [13] 田洁,彭菲,张贵宁,等.我院伏立康唑致不良反应30例报告分析[J].中国药房,2015,26(17):2350.
- [14] Smith J, Safdar N, Knasinski V, et al. Voriconazole therapeutic drug monitoring[J]. *Antimicrob Agents Chemother*,

*药师,硕士。研究方向:临床药学。电话:0371-85515795。E-mail:taoxr2010@sina.com.cn

#通信作者:主任药师。研究方向:临床药学、药事管理。电话:0371-85515795。E-mail:hychen006@sina.com.cn

2006,50(4):1570.

- [15] Lutsar I, Hodges MR, Tomaszewski K, et al. Safety of voriconazole and dose individualization[J]. *Clin Infect Dis*, 2003, 36(8):1087.
- [16] 朱慧芳,董亚琳,尤海生,等.伏立康唑的药理学/药效学及其药物监测[J].中国新药与临床杂志,2012,31(7):367.

(收稿日期:2015-11-03 修回日期:2016-02-02)
(编辑:张元媛)

1 资料与方法

1.1 一般资料

采用回顾性调查方法,统计我院2014年7月1日—2015年6月30日新生儿内科出院患儿的病历资料。其中,应用万古霉素的新生儿共247例。本次调查中,我院供应的万古霉素共2个品种,分别为:注射用盐酸万古霉素(商品名:稳可信,日本Eli Lilly Japan K. K.公司,注册证号:H20080356,规格:500 mg/瓶),注射用盐酸万古霉素(商品名:万君雅,丹麦Xellia Pharmaceuticals ApS公司,注册证号:H20110335,规格:0.5 g/支)。

1.2 纳入与排除标准

纳入标准:(1)患儿出院日期介于2014年7月1日—2015年6月30日;(2)住院期间使用万古霉素并进行血药浓度检测;(3)检测万古霉素血药浓度时患儿日龄 ≤ 28 d;(4)应用万古霉素前有检测患儿肝、肾功能;(4)患儿家长均知情同意并签署知情同意书。

排除标准:(1)病历资料不完整者;(2)万古霉素血药浓度超出检测范围(2~50 $\mu\text{g/ml}$)者;(3)用药前无肝、肾功能检测记录者。

1.3 治疗方法

给药方案结合患儿疾病诊断和体征制订,每次给药剂量为10~15 mg/kg,出生7 d内的新生儿每12 h给药1次,出生7~28 d的新生儿每8 h给药一次,均用微量泵静脉给药,每次给药时间均持续1 h以上。

1.4 血药浓度测定方法

所有患儿均在输注第5~7次后,于下次给药前0.5~1 h采血2 ml,血样处理方法按试剂盒说明书方法操作。使用美国雅培公司的AXSYM型荧光偏振免疫仪和相应试剂盒,采用荧光偏振免疫分析法按标准操作规范测定万古霉素的血药浓度。本研究所纳入的血药浓度均为患儿首次检测的血药浓度,剂量调整后再次测定的结果均未纳入。

1.5 数据处理方法

根据自制表格记录新生儿基本信息,包括其住院号、血药浓度监测当日日龄、性别、出生时体质量、监测当日体质量、是否早产、早产儿的胎龄和矫正胎龄、用药前丙氨酸转氨酶(ALT)、白蛋白、尿素氮、肌酐水平和万古霉素的血药浓度等。

采用SPSS 17.0统计软件对数据进行统计、分析。计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示。以多因素线性回归分析法考察万古霉素血药浓度的影响因素,将性别、血药浓度监测当日日龄、是否早产、出生体质量、监测当日体质量、ALT、白蛋白、尿素氮、血肌酐、早产儿胎龄和矫正胎龄定义为自变量(x),对自变量性别(男=1,女=0)、是否早产(是=1,否=0)分别具体赋值;将万古霉素血药浓度定义为应变量(y),与各自变量进行相关性分析,求出相关系数(r)。 r 值为正,表示两者为正相关; r 值为负,表示两者为负相关。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

本研究共纳入符合标准的新生儿114例,其中男性72例,女性42例;早产儿63例(男、女性分别为41、22例)。114例新生儿的血药浓度为2~39 $\mu\text{g/ml}$,平均血药浓度为(13.24 \pm 8.66) $\mu\text{g/ml}$;血药浓度 < 10 $\mu\text{g/ml}$ 的有48例(占42.11%), > 20 $\mu\text{g/ml}$ 有23例(占20.18%),介于有效血药浓度范围(10~20 $\mu\text{g/ml}$)内的有43例(占37.72%)。114例新生儿万古霉素血药浓度的分布情况见表1。

采用多因素线性回归分析法对万古霉素血药浓度和各因素(性别、监测当日日龄、是否早产、出生时体质量、监测当日

表1 114例新生儿万古霉素血药浓度的分布情况($\bar{x} \pm s$)

Tab 1 Distribution of blood concentration for vancomycin of 114 neonates($\bar{x} \pm s$)

日龄,d	n	平均血药浓度, $\mu\text{g/ml}$	< 10 $\mu\text{g/ml}$		10~20 $\mu\text{g/ml}$		> 20 $\mu\text{g/ml}$	
			例数	比例,%	例数	比例,%	例数	比例,%
< 7	1	14.20	0	0	1	2.33	0	0
7~14	22	12.49 \pm 6.41	9	18.75	10	23.26	3	13.04
15~28	91	13.46 \pm 9.20	39	81.25	32	74.42	20	86.96
合计均值	114	13.24 \pm 8.66	48	42.11	43	37.72	23	20.18

体质量、ALT、白蛋白、尿素氮、血肌酐以及早产儿的胎龄和矫正胎龄等)进行相关性分析。结果显示,新生儿是否早产($r = 0.264$)和血肌酐水平($r = 0.289$)与血药浓度呈正相关($P < 0.05$);其出生时体质量($r = -0.264$)和血药浓度监测当日体质量($r = -0.236$)与血药浓度呈负相关($P < 0.05$);其性别、血药浓度监测当日日龄、ALT、白蛋白和尿素氮水平与血药浓度无相关性($P > 0.05$)。早产儿血肌酐水平($r = 0.304$)与血药浓度呈正相关($P < 0.05$);其胎龄($r = -0.373$)、矫正胎龄($r = -0.431$)和血药浓度监测当日体质量($r = -0.263$)与血药浓度呈负相关($P < 0.05$);其性别、血药浓度监测当日日龄、出生时体质量、ALT、白蛋白和尿素氮水平与血药浓度无相关性($P > 0.05$)。新生儿和早产儿万古霉素血药浓度与各因素的相关性分析分别见表2、表3。

表2 新生儿万古霉素血药浓度与各因素的相关性分析($\bar{x} \pm s, n = 114$)

Tab 2 Correlation analysis between the blood concentration of vancomycin and various factors of neonates($\bar{x} \pm s, n = 114$)

自变量	统计数据	r	P
性别	男=1,女=0	0.072	0.449
是否早产	是=1,否=0	0.264	0.028
血药浓度监测当日日龄,d	18.12 \pm 6.56	-0.072	0.447
出生时体质量,kg	2.26 \pm 0.91	-0.264	0.005
血药浓度监测当日体质量,kg	2.32 \pm 0.97	-0.236	0.012
ALT,U/L	24.34 \pm 23.43	0.007	0.941
白蛋白,g	29.62 \pm 6.19	0.070	0.461
尿素氮,mmol/L	4.17 \pm 2.46	0.086	0.363
血肌酐, $\mu\text{mol/L}$	39.97 \pm 26.67	0.289	0.002

表3 早产儿万古霉素血药浓度与各因素的相关性分析($\bar{x} \pm s, n = 63$)

Tab 3 Correlation analysis between the blood concentration of vancomycin and various factors of prematures($\bar{x} \pm s, n = 63$)

项目	统计数据	r	P
性别	男=1,女=0	0.145	0.255
血药浓度监测当日日龄,d	20.34 \pm 5.72	-0.109	0.394
胎龄,周	31.66 \pm 2.78	-0.373	0.003
矫正胎龄,周	35.20 \pm 2.78	-0.431	< 0.001
出生时体质量,kg	1.62 \pm 0.55	-0.214	0.092
血药浓度监测当日体质量,kg	1.66 \pm 0.59	-0.263	0.037
ALT,U/L	22.83 \pm 27.66	0.103	0.422
白蛋白,g/L	28.58 \pm 3.56	0.145	0.258
尿素氮,mmol/L	4.06 \pm 2.28	0.049	0.706
血肌酐, $\mu\text{mol/L}$	41.71 \pm 20.29	0.304	0.015

3 讨论

新生儿感染性疾病的发病率较高且严重影响其预后。相关研究结果显示,金黄色葡萄球菌、凝固酶阴性葡萄球菌和革

兰氏阴性杆菌是新生儿感染的主要菌群^[7-9]。万古霉素作为第一个问世的糖肽类抗菌药物,治疗革兰氏阳性菌引起的新生儿感染疗效确切,但经验性用药后其血药谷浓度达标率较低(28.17%)^[9]。有研究报道,万古霉素在新生儿体内的半衰期为4~10 h^[10-11],新生儿常规给药频次为每8或12 h给药1次,在滴注5~7次后,即可经过5个半衰期,血药浓度基本可达稳态,可在此时采血以测定万古霉素的稳态谷浓度。

《万古霉素临床应用中国专家共识(2011版)》推荐万古霉素血药浓度应控制在10~20 μg/ml范围内,至少应保持在10 μg/ml以上,以避免发生耐药^[4]。对于复杂性感染,如MRSA引起的心内膜炎、骨髓炎、脑膜炎和医院获得性肺炎等,万古霉素的血药浓度应达15~20 μg/ml,以提高临床有效率^[3]。本研究测得万古霉素血药浓度<10 μg/ml的新生儿有48例,>20 μg/ml的有23例,介于有效血药浓度范围(10~20 μg/ml)内的只有43例,占检测血药浓度患儿总例数的37.72%,提示万古霉素血药浓度在新生儿不同个体间存在较大差异,按经验性给药达到有效血药浓度的比例不高。

万古霉素血药浓度未达有效血药浓度,不仅影响临床疗效,还可能导致耐药万古霉素菌株的产生;而血药浓度过高则可增加万古霉素致新生儿特别是早产儿耳、肾毒性等不良反应发生的风险。因此,研究新生儿体内万古霉素血药浓度的影响因素很有必要。新生儿由于各器官发育尚未完全,细胞外液容量大,加之肾脏清除功能尚未发育完全,导致其体内万古霉素的药动学特征与成人不同,且个体差异较成人更大。影响新生儿体内万古霉素药动学的因素较多,故本研究在已有文献^[10,12]的基础上,分析了新生儿性别、血药浓度监测当日日龄、是否早产、出生时体质量、监测当日体质量、ALT、白蛋白、尿素氮、血肌酐水平以及早产儿胎龄和矫正胎龄等因素与万古霉素血药浓度的相关性。万古霉素主要通过肾小球以原型排出体外,成人用药24 h后,约80%~90%的药物随尿液排出体外,新生儿大多也以原型排出^[12]。因此,万古霉素的血药浓度还与患者的肾小球滤过率(GFR)有关。但考虑到新生儿GFR的计算比较复杂,临床上也不易获得该数据,故本研究采用血肌酐水平作为GFR的间接指标来分析其与万古霉素血药浓度的相关性。

相关性分析结果表明,新生儿体内万古霉素血药浓度的影响因素主要为是否早产、出生时体质量、监测当日体质量和体内血肌酐水平,其中新生儿是否早产和体内血肌酐水平与万古霉素血药浓度呈正相关,即早产和血肌酐水平高的新生儿,体内万古霉素的血药浓度相对较高,这可能与早产儿肾脏发育不完全、肾脏对药物的清除能力较弱有关;而血肌酐越高,其肾小球滤过的能力就越弱,从而导致万古霉素血药浓度较高。出生时体质量和监测当日体质量与万古霉素的血药浓度呈负相关。

早产儿万古霉素血药浓度的影响因素主要为胎龄、矫正胎龄、血药浓度监测当日体质量和血肌酐水平,其中早产儿血肌酐水平与万古霉素血药浓度呈正相关,监测当日体质量、胎龄和矫正胎龄与万古霉素血药浓度呈负相关,提示早产儿的胎龄和矫正胎龄越大,越接近足月儿,各器官发育不完全的可能性就越小,对药物的代谢能力有所增强,使万古霉素在体内的消除也相对较快,血药浓度降低。

有报道指出,早产儿胎龄、监测当日日龄和矫正胎龄均有可能影响早产儿体内万古霉素的血药浓度^[12]。而本研究结果显示,早产儿血药浓度监测当日日龄与万古霉素血药浓度无关,这可能与本研究纳入的样本数量有限有关;早产儿胎龄和矫正胎龄与万古霉素血药浓度相关,与文献[11-12]的结果相

符。有研究显示,新生儿血药浓度监测当日日龄和血肌酐水平是影响万古霉素半衰期的主要因素,而体质量和尿素氮水平对万古霉素半衰期无明显影响^[10]。而本研究结果则提示,新生儿监测当日日龄与万古霉素血药浓度无关,监测当日体质量和血肌酐水平则是影响万古霉素血药浓度的相关因素。

新生儿特别是早产儿万古霉素的药动学研究结果对指导其临床合理用药有着重要意义,血药浓度监测、药动学参数的估算等均有助于临床制订个体化给药方案,减少或避免药品不良反应。临床应用过程中,影响新生儿体内万古霉素血药浓度的因素较多,本研究纳入的新生儿数量有限,纳入的影响因素也不够全面,如新生儿常见的高胆红素血症、联合用药(联用非甾体抗炎药)、感染性疾病的种类等因素尚未考虑在内。因此,在后续研究中将进一步扩大样本量,考察新生儿常见疾病、联合用药等其他多种因素对万古霉素血药浓度的影响。

参考文献

- [1] 李家泰.临床药理学[M].3版.北京:人民卫生出版社,2008:1 024-1 027.
- [2] Liu C, Bayer A, Cosgrove SE, et al. Clinical practice guidelines by the infectious diseases society of America for the treatment of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* infections in adults and children: executive summary[J]. *Clin Infect Dis*, 2011, 52(3):285.
- [3] 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.
- [4] 佚名.万古霉素临床应用中国专家共识:2011版[J].中国新药与临床杂志,2011,30(8):561.
- [5] Anderson BJ, Allegaert K, Van den Anker JN, et al. Vancomycin pharmacokinetics in preterm neonates and the prediction of adult clearance[J]. *Br J Clin Pharmacol*, 2007, 63(1):75.
- [6] 张海霞,彭翠英,杨智,等.新生儿213例万古霉素血药浓度与不良反应分析[J].中华实用儿科临床杂志,2014,29(10):786.
- [7] Acquah SE, Quaye L, Sagoe K, et al. Susceptibility of bacterial etiological agents to commonly-used antimicrobial agents in children with sepsis at the Tamale Teaching Hospital[J]. *BMC Infect Dis*, 2013, doi: 10.1186/1471-2334-13-89.
- [8] 赵静,马晓博,冯锐,等.我院新生儿败血症患者病原菌分布及抗菌药物应用分析[J].中国药房,2015,26(2):201.
- [9] 李静静,唐莲,王三南,等.新生儿万古霉素群体药动学模型建立的必要性评价[J].中国医院药学杂志,2015,35(22):2 034.
- [10] 林杰,宋新文,黄晓亮,等.万古霉素在新生儿体内消除半衰期的影响因素[J].儿科药学杂志,2015,21(6):41.
- [11] Frattarelli DA, Ergun H, Lulic-Botica M, et al. Vancomycin elimination in human infants with intrauterine growth retardation[J]. *Pediatr Infect Dis J*, 2005, 24(11):979.
- [12] 殷荣,陈超.新生儿万古霉素的药动学研究进展[J].世界临床药物,2009,30(9):513.

(收稿日期:2015-12-24 修回日期:2016-01-27)

(编辑:张元媛)