

复方磺胺甲噁唑及其代谢物血药峰浓度与危重症患者临床疗效及不良反应的相关性研究^Δ

符香香^{1,2*}, 钟莉莉³, 顾江帆¹, 梅蒙玉¹, 李欣欣¹, 邓阳², 王敏^{3#}(1.海南医科大学药学院,海口 571199; 2.长沙市第三医院抗耐药微生物药物湖南省重点实验室,长沙 410015; 3.海南省人民医院/海南医科大学附属海南医院药学部,海口 570311)

中图分类号 R978.2 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2025)14-1775-06
DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2025.14.15



摘要 目的 分析复方磺胺甲噁唑(简称“TMP/SMZ”)及其代谢物N-乙酰磺胺甲噁唑(NSMZ)血药峰浓度(c_{max})与危重症患者临床疗效及不良反应的相关性。**方法** 回顾性收集2023年12月至2025年1月海南省人民医院重症监护室(ICU)使用TMP/SMZ治疗的危重症患者资料,按治疗后是否成功分为成功组和失败组。采用简单线性回归和Spearman相关分析法分析TMP c_{max} 、SMZ c_{max} 及NSMZ c_{max} 与临床疗效及不良反应的相关性;采用受试者工作特征曲线(ROC)预测不良反应发生时的截断值。**结果** 在入住ICU 24 h内急性生理与慢性健康评分II(APACHE-II) ≥ 15 分的危重症患者中,成功组患者的SMZ c_{max} 显著高于失败组($P < 0.05$)。TMP/SMZ每日总剂量与TMP c_{max} 、SMZ c_{max} 呈正相关($P < 0.05$)。TMP c_{max} 与肝毒性和肾毒性、SMZ c_{max} 与肝毒性、NSMZ c_{max} 与肾毒性有相关性($P < 0.05$)。TMP c_{max} 预测肾毒性和肝毒性的截断值分别为7.25、6.63 $\mu\text{g/mL}$, SMZ c_{max} 预测肝毒性的截断值为138.00 $\mu\text{g/mL}$, NSMZ c_{max} 预测肾毒性的截断值为60.76 $\mu\text{g/mL}$ 。**结论** 入住ICU 24 h内APACHE-II ≥ 15 分的危重症患者中,SMZ c_{max} 与治疗成功存在关联。TMP $c_{max} \geq 6.63 \mu\text{g/mL}$ 、SMZ $c_{max} \geq 138.00 \mu\text{g/mL}$ 时,患者的肝毒性发生风险显著增加;TMP $c_{max} \geq 7.25 \mu\text{g/mL}$ 、NSMZ $c_{max} \geq 60.76 \mu\text{g/mL}$ 时,患者的肾毒性发生风险显著增加。

关键词 复方磺胺甲噁唑;N-乙酰磺胺甲噁唑;危重症患者;血药峰浓度;临床疗效;不良反应

Study on the correlation of peak blood concentrations of compound sulfamethoxazole and its metabolites with clinical efficacy and adverse reactions in critically ill patients

FU Xiangxiang^{1,2}, ZHONG Lili³, GU Jiangfan¹, MEI Mengyu¹, LI Xinxin¹, DENG Yang², WANG Min³(1. School of Pharmacy, Hainan Medical University, Haikou 571199, China; 2. Hunan Provincial Key Laboratory of Anti-resistance Microbial Drugs, the Third Hospital of Changsha, Changsha 410015, China; 3. Dept. of Pharmacy, Hainan General Hospital/Hainan Affiliated Hospital of Hainan Medical University, Haikou 570311, China)

ABSTRACT **OBJECTIVE** To analyze the correlation of the peak blood concentration (c_{max}) of compound sulfamethoxazole (TMP/SMZ) and its metabolite N-acetyl sulfamethoxazole (NSMZ) with clinical efficacy and adverse reactions in critically ill patients. **METHODS** The data of critically ill patients treated with TMP/SMZ in various ICU of Hainan General Hospital from December 2023 to January 2025 were retrospectively collected. The patients were divided into success group and failure group based on the treatment outcome. Simple linear regression and Spearman correlation analysis were used to analyze the correlation of TMP c_{max} , SMZ c_{max} , and NSMZ c_{max} with clinical efficacy and adverse reactions. The receiver operating characteristic curve (ROC) was used to determine the cutoff values of c_{max} for predicting the occurrence of adverse reactions. **RESULTS** Among critically ill patients with an acute physiology and chronic health evaluation II (APACHE-II) ≥ 15 points 24 h of check-in at ICU, SMZ c_{max} of success group was significantly higher than failure group ($P < 0.05$). The daily total dose of TMP/SMZ was positively correlated with TMP c_{max} and SMZ c_{max} ($P < 0.05$). TMP c_{max} was significantly correlated with hepatotoxicity and nephrotoxicity, SMZ c_{max} with hepatotoxicity, and NSMZ c_{max} with nephrotoxicity ($P < 0.05$). The cutoff values of TMP c_{max} for predicting nephrotoxicity and hepatotoxicity were 7.25 $\mu\text{g/mL}$ and 6.63 $\mu\text{g/mL}$, respectively. The cutoff value of SMZ c_{max} for predicting hepatotoxicity was 138.00 $\mu\text{g/mL}$, and that of NSMZ c_{max} for predicting nephrotoxicity was 60.76 $\mu\text{g/mL}$. **CONCLUSIONS** Among critically ill patients with an APACHE-II ≥ 15 points 24 h of check-in at

Δ 基金项目 海南省卫生健康科技创新联合项目(No. WSJK2025QN074);国家自然科学基金项目(No.82060749);海南省自然科学基金高层次人才项目(No.821RC678);长沙市第三医院抗耐药微生物药物湖南省重点实验室开放课题(No.2023TP1013-06);海南医学院校级创新科研项目(No.HYYS2022B14)

* 第一作者 硕士研究生。研究方向:临床药学、药代动力学。
E-mail: 2514868927@qq.com

通信作者 主任药师, 硕士。研究方向:临床药学、药代动力学。
E-mail: wangmin2020@muhn.edu.cn

ICU, SMZ c_{\max} is associated with treatment success. Hepatotoxicity risk significantly increases when TMP $c_{\max} \geq 6.63 \mu\text{g/mL}$ or SMZ $c_{\max} \geq 138.00 \mu\text{g/mL}$; nephrotoxicity risk significantly increases when TMP $c_{\max} \geq 7.25 \mu\text{g/mL}$ or NSMZ $c_{\max} \geq 60.76 \mu\text{g/mL}$.

KEYWORDS compound sulfamethoxazole; *N*-acetyl-sulfamethoxazole; critically ill patients; peak blood concentration; clinical efficacy; adverse reactions

复方磺胺甲噁唑(简称“TMP/SMZ”)由磺胺甲噁唑(sulfamethoxazole, SMZ)和甲氧苄啶(trimethoprim, TMP)按5:1的比例组合而成,其作用机制为SMZ作用于二氢叶酸合成酶, TMP选择性抑制二氢叶酸还原酶;二者合用可使病原菌的叶酸代谢受到双重抑制,干扰菌体蛋白质合成,发挥抗菌活性^[1]。该药临床上用于治疗由耶氏肺孢子菌、奴卡菌或嗜麦芽窄食单胞菌等引起的危重症感染,临床使用剂量主要依据其药品说明书和相关指南,然而该药存在剂量波动范围大且抗菌药物使用强度高问题。同时,危重症患者常伴有血流动力学紊乱、肝肾功能异常或出现耐药菌株,这些因素均会影响抗菌药物浓度,而导致药动学和药效学变异,使剂量优化面临极大挑战^[2-4]。此外,危重症患者使用TMP/SMZ可能出现由于TMP、SMZ及其代谢物*N*-乙酰基磺胺甲噁唑(*N*-acetyl-sulfamethoxazole, NSMZ)累积引起的副作用,包括药物疹伴嗜酸性粒细胞增多和全身症状、急性肾损伤、肝毒性、血液学毒性、高钾血症以及电解质紊乱等^[5-7]。

专家共识和群体药动学模型研究显示,对于使用TMP/SMZ的患者,通常以SMZ血药峰浓度(c_{\max})100~200 $\mu\text{g/mL}$ 作为评判临床疗效的标准,以SMZ $c_{\max} > 200 \mu\text{g/mL}$ 、TMP $c_{\max} > 8 \mu\text{g/mL}$ 、NSMZ $c_{\max} > 75 \mu\text{g/mL}$ 作为评判不良反应的标准^[8-10]。虽然,有研究评估了危重症患者使用TMP/SMZ治疗后的临床疗效及TMP/SMZ血药浓度与不良反应的相关性^[10-11],但这些研究存在纳入患者类型有限、未预测血药浓度截断值等不足。此外,NSMZ作为SMZ的关键代谢物,在药理作用和毒性反应中可能扮演着重要角色。基于此,本研究评估了TMP c_{\max} 、SMZ c_{\max} 、NSMZ c_{\max} 与危重症患者临床疗效及不良反应的相关性,旨在为临床精准用药提供依据。

1 资料与方法

1.1 资料来源

回顾性收集2023年12月至2025年1月海南省人民医院重症监护室(intensive care unit, ICU)使用TMP/SMZ治疗的危重症患者资料。本研究方案经该院伦理委员会审核(伦理批准编号:医伦研[2025]175号)。

1.2 纳入与排除标准

本研究的纳入标准包括:(1)入住ICU使用TMP/SMZ治疗3 d后,血药浓度达稳态者;(2)同时检测了TMP c_{\max} 、SMZ c_{\max} 和NSMZ c_{\max} 者。

本研究的排除标准包括:(1)妊娠期妇女;(2)治疗依从性较差者;(3)用药信息和临床资料不完整者。

1.3 数据收集

收集患者的资料如下:患者的年龄、性别、身高、体重、药物治疗天数、入住ICU天数、TMP/SMZ每日单剂量、TMP/SMZ每日总剂量、入住ICU 24 h内急性生理与慢性健康评分(Acute Physiology and Chronic Health Evaluation, APACHE- II)及序贯器官衰竭评分(Sequential Organ Failure Assessment, SOFA)、TMP c_{\max} 、SMZ c_{\max} 、NSMZ c_{\max} 和不良反应发生情况等。

按治疗后的疗效分为成功组和失败组。其中,临床成功指感染症状完全缓解、体温恢复正常、实验室指标(如白细胞计数、C反应蛋白)恢复正常。临床成功率=临床成功例数/总例数 $\times 100\%$ 。

1.4 不良反应判定标准

采用Naranjo药物不良反应评估量表评估TMP/SMZ与不良反应的相关性^[12]。该量表包括10个条目,总分 ≥ 9 分,为“肯定”;5~8分,为“很可能”;1~4分,为“可能”;0分,为“可疑”。将相关性评价结果为“肯定”“很可能”“可能”的不良事件作为与研究药物存在潜在关联,判断为药物的不良反应,并进行统计。

1.5 统计学方法

采用SPSS 25.0软件对数据进行统计分析,使用GraphPad Prism 9.5软件绘图。符合正态分布的计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,采用独立样本 t 检验;非正态分布的计量资料以 $M(P_{25}, P_{75})$ 表示,采用Mann-Whitney U 检验。计数资料以频数和百分比(%)表示,采用 χ^2 检验或Fisher's精确检验。采用简单线性回归分析评估TMP c_{\max} 、SMZ c_{\max} 、NSMZ c_{\max} 与TMP/SMZ每日总剂量的相关性;通过Spearman相关分析评估TMP c_{\max} 、SMZ c_{\max} 、NSMZ c_{\max} 与肝肾功能的相关性。按入住ICU 24 h内的APACHE- II进行成功组和失败组患者血药浓度的亚组分析。分析不同TMP c_{\max} 、SMZ c_{\max} 、NSMZ c_{\max} 患者的不良反应发生情况及相关性。采用受试者工作特征曲线(receiver operating characteristic curve, ROC)预测发生不良反应时TMP、SMZ、NSMZ的 c_{\max} 阈值。检验水准 $\alpha = 0.05$ 。

2 结果

2.1 患者的基本资料

共纳入30例患者,其中男性19例,女性11例。有18例为治疗成功,临床成功率为60.0%。失败组患者的中位TMP/SMZ每日总剂量、SMZ c_{\max} 均显著低于成功组,入住ICU 24 h内的APACHE- II和SOFA均显著高于成功组($P < 0.05$)。两组患者的年龄、性别等其他基本资料比较,差异均无统计学意义($P > 0.05$)。结果见表1。

表1 患者的基本资料

临床特征	总例数(n=30)	两组比较		t/χ^2	P
		成功组(n=18)	失败组(n=12)		
年龄[M(P ₂₅ ,P ₇₅)]/岁	62.5(50.5,75.3)	60.5(46.0,68.0)	73.0(55.8,79.8)	70.5	0.113
男性/例(%)	19(63.3)	11(61.1)	8(66.7)	-	1.000
身高($\bar{x}\pm s$)/cm	165.4±8.4	165.1±7.8	166.6±9.5	0.3	0.768
体重($\bar{x}\pm s$)/kg	57.6±12.5	56.7±9.7	59.0±16.2	0.4	0.667
药物治疗天数[M(P ₂₅ ,P ₇₅)]/d	13(9.8,18.5)	12(9.8,15.3)	14.5(9.3,25.8)	84.5	0.325
入住ICU天数[M(P ₂₅ ,P ₇₅)]/d	24.5(17.5,42.5)	20.0(11.0,36.8)	25.0(19.3,51.5)	68.5	0.095
联合抗生素用药/例(%)	29(96.7)	17(94.4)	12(100)	-	1.000
TMP/SMZ每日单剂量[M(P ₂₅ ,P ₇₅)]/mg	960(960,1080)	960(960,1440)	960(960,960)	86.5	0.368
TMP/SMZ每日总剂量[M(P ₂₅ ,P ₇₅)]/mg	2880(1920,3960)	3940(2640,4320)	2400(1920,2880)	60.5	0.043
入住ICU 24 h内的APACHE-II($\bar{x}\pm s$)/分	20.1±8.5	14.8±4.8	28.0±6.5	6.4	<0.001
SOFA[M(P ₂₅ ,P ₇₅)]/分	8.0(5.0,12.0)	5.0(4.0,8.0)	11.5(10.0,12.8)	26.5	<0.001
TMP c _{max} ($\bar{x}\pm s$)/(μg/mL)	6.6±3.5	7.0±3.1	6.0±4.0	-0.8	0.419
TMP c _{max} <5 μg/mL/例(%)	12(40.0)	6(33.3)	6(50.0)	-	0.626
TMP c _{max} 5-8 μg/mL/例(%)	10(33.3)	7(38.9)	3(25.0)	0.9	0.626
TMP c _{max} >8 μg/mL/例(%)	8(26.7)	5(27.8)	3(25.0)	-	0.008
SMZ c _{max} ($\bar{x}\pm s$)/(μg/mL)	119.8±69.4	146.2±65.8	80.0±56.0	-2.9	0.008
SMZ c _{max} <100 μg/mL/例(%)	13(43.3)	5(27.8)	8(66.7)	-	0.084
SMZ c _{max} 100-200 μg/mL/例(%)	15(50.0)	11(61.1)	4(33.3)	5.0	0.084
SMZ c _{max} >200 μg/mL/例(%)	2(6.7)	2(11.1)	0(0)	-	0.755
NSMZ c _{max} [M(P ₂₅ ,P ₇₅)]/(μg/mL)	36.1(20.4,51.7)	34.3(20.4,54.2)	45.1(20.9,54.0)	100.0	0.755
NSMZ c _{max} ≤75 μg/mL/例(%)	26(86.7)	15(83.3)	11(91.7)	0.4	0.511
NSMZ c _{max} >75 μg/mL/例(%)	4(13.3)	3(16.7)	1(8.3)	-	0.152
28 d全因死亡/例(%)	2(6.7)	0(0)	2(16.7)	-	0.152
支持治疗/例(%)					
CRRT	3(10.0)	0(0)	3(25.0)	-	0.054
机械通气	19(63.3)	10(55.6)	9(75.0)	-	0.442
培养标本类型/例(%)					
血液	6(20.0)	5(27.8)	1(8.3)	-	0.592
痰液	9(30.0)	5(27.8)	4(33.3)	-	0.592
肺泡灌洗液	9(30.0)	4(22.2)	5(41.7)	-	0.592
尿液	2(6.7)	1(5.6)	1(8.3)	-	0.592
无标本培养	4(13.3)	3(16.7)	1(8.3)	-	0.592
病原菌类型/例(%)					
耶氏肺孢子菌	10(33.3)	7(38.9)	3(25.0)	-	0.279
奴卡菌	2(6.7)	2(11.1)	0(0)	-	0.279
一般病原菌	14(46.7)	6(33.3)	8(66.7)	-	0.279
无病原菌感染	4(13.3)	3(16.7)	1(8.3)	-	0.279
合并疾病/例(%)					
糖尿病	1(3.3)	0(0)	1(8.3)	-	0.400
高血压	8(26.7)	4(22.2)	4(33.3)	-	0.678
肾脏疾病	11(36.7)	5(27.8)	6(50.0)	-	0.266
肿瘤	4(13.3)	3(16.7)	1(8.3)	-	0.632
呼吸系统疾病	19(63.3)	10(55.6)	9(75.0)	-	0.442
心血管疾病	5(16.7)	2(11.1)	3(25.0)	-	0.364
免疫抑制状态	2(6.7)	1(5.6)	1(8.3)	-	1.000
不良反应/例(%)					
过敏反应	1(3.3)	0(0)	1(8.3)	-	0.400
肾毒性	6(20.0)	4(22.2)	2(16.7)	-	1.000
肝毒性	9(30.0)	6(33.3)	3(25.0)	-	0.704
血液毒性	3(10.0)	2(11.1)	1(8.3)	-	1.000
电解质紊乱	12(40.0)	8(44.4)	4(33.3)	-	0.709
高钾血症	5(16.7)	2(11.1)	3(25.0)	-	0.364

CRRT:连续性肾脏替代治疗;a:同一患者合并有多种合并疾病或多种不良反应,故合计值大于总例数;-:采用Fisher's精确检验。

2.2 患者的不良反应发生情况与转归

30例患者中,21例患者发生了不良反应,不良反应发生率为70.0%。按患者是否发生不良反应分为未发生不良反应组(9例)和发生不良反应组(21例)。发生不良反应组患者的药物治疗天数显著多于未发生不良反应组($P<0.05$),两组患者的年龄、性别等其他基本资料比较,差异均无统计学意义($P>0.05$)。结果见表2。

表2 未发生与发生不良反应患者的基本资料

临床特征	未发生不良反应组(n=9)	发生不良反应组(n=21)	t/χ^2	P
年龄[M(P ₂₅ ,P ₇₅)]/岁	71(56.0,77.5)	62(43.0,75.0)	83.5	0.687
男性/例(%)	5(55.6)	14(66.7)	-	1.000
身高($\bar{x}\pm s$)/cm	166.3±9.0	165.1±8.3	0.4	0.707
体重($\bar{x}\pm s$)/kg	60.3±11.8	56.5±12.8	0.8	0.447
药物治疗天数[M(P ₂₅ ,P ₇₅)]/d	20(4,13)	25(12,22)	37.0	0.008
入住ICU天数[M(P ₂₅ ,P ₇₅)]/d	9(13.0,42.5)	14(17.5,47.5)	79.5	0.504
TMP/SMZ每日单剂量[M(P ₂₅ ,P ₇₅)]/mg	960(960,960)	960(960,1440)	82.0	0.594
TMP/SMZ每日总剂量[M(P ₂₅ ,P ₇₅)]/mg	1920(1920,3360)	2880(2400,4320)	104.0	0.114
入住ICU 24 h内的APACHE-II($\bar{x}\pm s$)/分	22.3±10.9	19.1±7.4	1.0	0.350
SOFA[M(P ₂₅ ,P ₇₅)]/分	12.0(5.0,15.0)	8.0(4.5,10.1)	57.5	0.094
支持治疗/例(%)				
CRRT	1(11.1)	2(9.5)	-	1.000
机械通气	7(77.8)	12(57.1)	-	0.419
培养标本类型/例(%)				
血液	3(33.3)	3(14.3)	-	-
痰液	3(33.3)	6(28.6)	-	-
肺泡灌洗液	2(22.2)	7(33.3)	-	0.471
尿液	1(11.1)	1(4.8)	-	-
无标本培养	0(0)	4(19.0)	-	-
病原菌类型/例(%)				
耶氏肺孢子菌	2(22.2)	8(38.1)	-	-
奴卡菌	0(0)	2(9.5)	-	-
一般病原菌	7(77.8)	7(33.3)	-	0.126
无病原菌感染	0(0)	4(19.0)	-	-
合并疾病/例(%)				
糖尿病	0(0)	1(4.8)	-	1.000
高血压	2(22.2)	6(28.6)	-	1.000
肾脏疾病	3(33.3)	8(38.1)	-	1.000
肿瘤	1(11.1)	3(14.3)	-	1.000
呼吸系统疾病	7(77.8)	12(57.1)	-	0.419
心血管疾病	1(11.1)	4(19.0)	-	1.000
免疫抑制状态	0(0)	2(9.5)	-	1.000

CRRT:连续性肾脏替代治疗;a:同一患者合并有多种合并疾病,故合计值大于总例数;-:采用Fisher's精确检验。

患者住院期间的不良反应转归情况如下:1例患者出现过敏反应,后好转;6例患者发生肾毒性,好转4例,未好转2例;9例患者出现肝毒性,好转6例,未好转2例,1例患者无法追踪不良反应的转归情况;3例患者出现血液毒性,未好转2例,1例患者无法追踪不良反应的转归情况;12例患者出现电解质紊乱,好转6例,未好转4例,2例患者无法追踪不良反应的转归情况;5例患者出现高钾血症,好转3例,2例患者无法追踪不良反应的转归情况。

2.3 TMP c_{max}、SMZ c_{max}、NSMZ c_{max}与TMP/SMZ每日总剂量的相关性分析

TMP c_{max}和SMZ c_{max}均与TMP/SMZ每日总剂量呈正相关($P<0.05$)。NSMZ c_{max}与TMP/SMZ每日总剂量

无显著相关性($P=0.996$)。结果见图1。

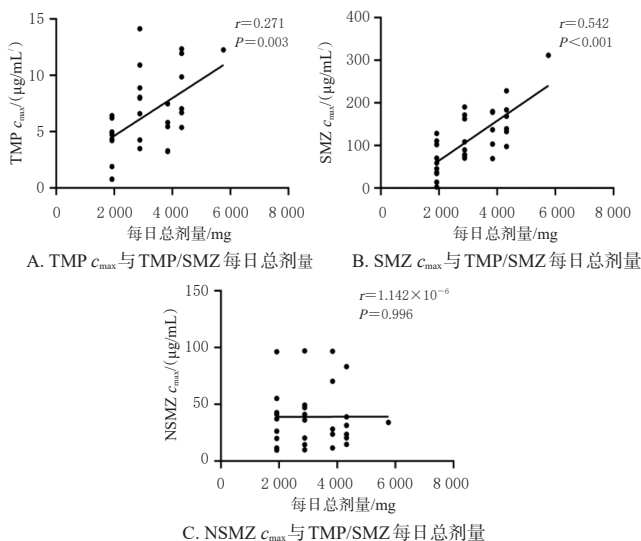


图1 TMP c_{max} 、SMZ c_{max} 、NSMZ c_{max} 与TMP/SMZ每日总剂量的相关性分析结果

2.4 TMP c_{max} 、SMZ c_{max} 、NSMZ c_{max} 与肝肾功能的的相关性分析

TMP c_{max} 、SMZ c_{max} 均与ALB呈正相关($P<0.05$)，NSMZ c_{max} 与SCr呈正相关($P<0.001$)，NSMZ c_{max} 与eGFR呈负相关($P<0.001$)。结果见表3。

表3 TMP c_{max} 、SMZ c_{max} 、NSMZ c_{max} 与肝肾功能的的相关性分析结果

变量对	r	P	变量对	r	P
TMP c_{max} 与ALT	0.300	0.108	SMZ c_{max} 与SCr	-0.103	0.587
TMP c_{max} 与AST	0.270	0.149	SMZ c_{max} 与eGFR	0.068	0.720
TMP c_{max} 与ALB	0.503	0.005	NSMZ c_{max} 与ALT	-0.110	0.562
TMP c_{max} 与SCr	0.250	0.182	NSMZ c_{max} 与AST	0.257	0.171
TMP c_{max} 与eGFR	-0.229	0.223	NSMZ c_{max} 与ALB	0.308	0.105
SMZ c_{max} 与ALT	0.157	0.408	NSMZ c_{max} 与SCr	0.679	<0.001
SMZ c_{max} 与AST	-0.068	0.721	NSMZ c_{max} 与eGFR	-0.632	<0.001
SMZ c_{max} 与ALB	0.451	0.014			

ALT:丙氨酸氨基转移酶;AST:天冬氨酸氨基转移酶;ALB:白蛋白;SCr:血清肌酐;eGFR:估算肾小球滤过率。

2.5 入住ICU 24 h内APACHE- II的亚组分析结果

由于失败组患者入住ICU 24 h内的APACHE- II显著高于成功组(表1),故无法判断危重严重程度对TMP/SMZ临床疗效的影响,因此以入住ICU 24 h内的APACHE- II ≥ 15 分为指标^[13-14]对患者进行亚组分析。结果显示,入住ICU 24 h内APACHE- II ≥ 15 分的患者中,成功组患者的SMZ c_{max} 显著高于失败组($P=0.034$),两组患者的TMP c_{max} 、NSMZ c_{max} 比较,差异均无统计学意义($P>0.05$)。结果见表4。

2.6 不同TMP c_{max} 、SMZ c_{max} 、NSMZ c_{max} 患者的不良反应发生情况及相关性分析

2.6.1 不同TMP c_{max} 患者的不良反应发生情况

随着TMP c_{max} 血药浓度的升高,患者的肝毒性发生率显著增加($P=0.008$)。结果见表5。

表4 入住ICU 24 h内APACHE- II的亚组分析结果
[$\bar{x} \pm s$ 或 $M(P_{25}, P_{75})$]

c_{max} /($\mu\text{g/mL}$)	入住ICU 24 h内APACHE- II <15分		入住ICU 24 h内APACHE- II ≥ 15 分		P
	成功组($n=8$)	失败组($n=0$)	成功组($n=10$)	失败组($n=12$)	
TMP	7.5 \pm 3.0	-	6.7 \pm 3.3	6.0 \pm 4.0	0.656
SMZ	149.9 \pm 57.6	-	143.3 \pm 74.7	80.0 \pm 56.0	0.034
NSMZ	34.4(25.9, 48.1)	-	32.1(18.8, 73.8)	45.1(20.9, 54.0)	0.821

表5 不同TMP c_{max} 患者的不良反应发生情况[例(%)]

不良反应	TMP c_{max} <5 $\mu\text{g/mL}$ ($n=12$)	TMP c_{max} 5~8 $\mu\text{g/mL}$ ($n=10$)	TMP c_{max} >8 $\mu\text{g/mL}$ ($n=8$)	P
过敏反应	1(8.3)	0(0)	0(0)	0.460
肾毒性	0(0)	3(30.0)	3(37.5)	0.076
肝毒性	0(0)	4(40.0)	5(62.5)	0.008
血液毒性	0(0)	1(10.0)	2(25.0)	0.189
电解质紊乱	2(16.7)	5(50.0)	5(62.5)	0.090
高钾血症	1(8.3)	2(20.0)	2(25.0)	0.583

2.6.2 不同SMZ c_{max} 患者的不良反应发生情况

随着SMZ c_{max} 血药浓度的升高,患者的过敏反应、肾毒性、肝毒性等发生率比较,差异均无统计学意义($P>0.05$)。结果见表6。

表6 不同SMZ c_{max} 患者的不良反应发生情况[例(%)]

不良反应	SMZ c_{max} <100 $\mu\text{g/mL}$ ($n=13$)	SMZ c_{max} 100~200 $\mu\text{g/mL}$ ($n=15$)	SMZ c_{max} >200 $\mu\text{g/mL}$ ($n=2$)	P
过敏反应	1(7.7)	0(0)	0(0)	0.508
肾毒性	1(7.7)	5(33.3)	0(0)	0.183
肝毒性	2(15.4)	6(40.0)	1(50.0)	0.299
血液毒性	1(7.7)	1(6.7)	1(50.0)	0.148
电解质紊乱	3(23.1)	8(53.3)	1(50.0)	0.253
高钾血症	4(30.8)	1(6.7)	0(0)	0.188

2.6.3 不同NSMZ c_{max} 患者的不良反应发生情况

NSMZ c_{max} >75 $\mu\text{g/mL}$ 患者的肾毒性发生率显著高于NSMZ c_{max} ≤ 75 $\mu\text{g/mL}$ 者($P<0.001$)。结果见表7。

表7 不同NSMZ c_{max} 患者的不良反应发生情况[例(%)]

不良反应	NSMZ c_{max} ≤ 75 $\mu\text{g/mL}$ ($n=26$)	NSMZ c_{max} >75 $\mu\text{g/mL}$ ($n=4$)	P
过敏反应	1(3.8)	0(0)	1.000
肾毒性	2(7.7)	4(100)	<0.001
肝毒性	8(30.8)	1(25.0)	1.000
血液毒性	3(11.5)	0(0)	1.000
电解质紊乱	10(38.5)	2(50.0)	1.000
高钾血症	4(15.4)	1(25.0)	0.538

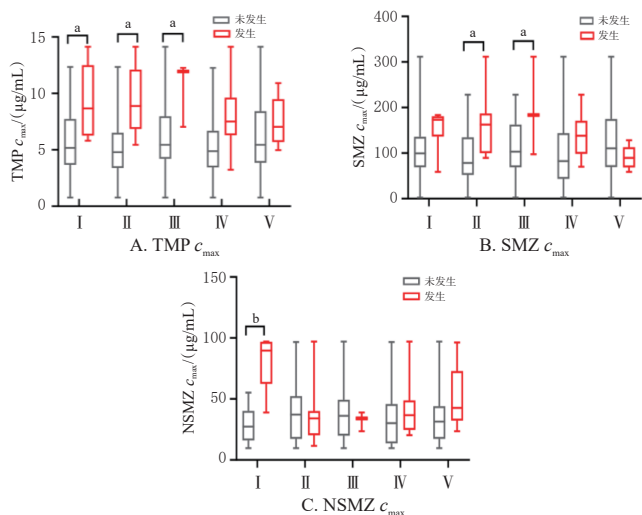
2.6.4 TMP c_{max} 、SMZ c_{max} 和NSMZ c_{max} 与不良反应的相关性

肾毒性、肝毒性和血液毒性发生患者的TMP c_{max} 均显著高于未发生者[肾毒性:(9.3 \pm 3.3) $\mu\text{g/mL}$ vs. (5.9 \pm 3.2) $\mu\text{g/mL}$, $P=0.032$;肝毒性:(9.5 \pm 3.0) $\mu\text{g/mL}$ vs. (5.4 \pm 2.9) $\mu\text{g/mL}$, $P=0.002$;血液毒性:(10.4 \pm 2.9) $\mu\text{g/mL}$ vs. (6.2 \pm 3.3) $\mu\text{g/mL}$, $P=0.042$],而电解质紊乱和高钾血症发生患者的TMP c_{max} 比较差异无统计学意义($P>0.05$)。

肝毒性、血液毒性发生患者的SMZ c_{max} 均显著高于未发生者[肝毒性:(160.9 \pm 68.1) $\mu\text{g/mL}$ vs. (102.1 \pm 63.6) $\mu\text{g/mL}$, $P=0.031$;血液毒性:(197.4 \pm 107.7) $\mu\text{g/mL}$ vs. (111.1 \pm 60.9) $\mu\text{g/mL}$, $P=0.039$],而肾毒性、电解质紊

乱和高钾血症发生患者的SMZ c_{max} 比较差异无统计学意义($P>0.05$)。

肾毒性发生患者的NSMZ c_{max} 显著高于未发生者 [$(83.9 \pm 26.5) \mu\text{g/mL}$ vs. $(31.7 \pm 13.5) \mu\text{g/mL}$, $P<0.001$], 而肝毒性、血液毒性、电解质紊乱和高钾血症发生患者的NSMZ c_{max} 比较差异无统计学意义($P>0.05$)。结果见图2(由于只有1例患者发生过过敏反应,故未对过敏反应进行分析)。



I: 肾毒性; II: 肝毒性; III: 血液毒性; IV: 电解质紊乱; V: 高钾血症; a: $P<0.05$; b: $P<0.001$ 。

图2 发生与未发生不良反应患者的TMP c_{max} 、SMZ c_{max} 和NSMZ c_{max} 分布差异图

2.6.5 发生不良反应时TMP c_{max} 、SMZ c_{max} 和NSMZ c_{max} 的截断值预测

ROC曲线预测结果(图3)显示,发生肾毒性和肝毒性时患者的TMP c_{max} 的截断值分别为7.25、6.63 $\mu\text{g/mL}$, 曲线下面积为0.764[95%CI(0.576, 0.952), $P=0.049$]、0.841[95%CI(0.701, 0.982), $P=0.004$], 敏感性分别为66.7%、88.9%, 特异性分别为70.8%、71.4%。这提示, TMP $c_{max} \geq 7.25 \mu\text{g/mL}$ 时患者的肾毒性发生风险显著增加, TMP $c_{max} \geq 6.63 \mu\text{g/mL}$ 时患者的肝毒性发生风险显著增加。

发生肝毒性时患者的SMZ c_{max} 的截断值为138.00 $\mu\text{g/mL}$, 曲线下面积为0.735[95%CI(0.554, 0.917), $P=0.044$], 敏感性为66.7%, 特异性为76.2%。这提示, SMZ $c_{max} \geq 138.00 \mu\text{g/mL}$ 时患者的肝毒性发生风险显著增加。

发生肾毒性时患者的NSMZ c_{max} 的截断值为60.76 $\mu\text{g/mL}$, 曲线下面积为0.944[95%CI(0.836, 1.000), $P=0.001$], 敏感性为83.3%, 特异性为95.8%。这提示, NSMZ $c_{max} \geq 60.76 \mu\text{g/mL}$ 时, 患者的肾毒性发生风险显著增加(因发生血液毒性的患者例数较少, 故未进行ROC分析)。

3 讨论

临床研究显示, 入住ICU患者的死亡率可随年龄增加而升高, 年龄是导致患者死亡的独立危险因素^[15]。但

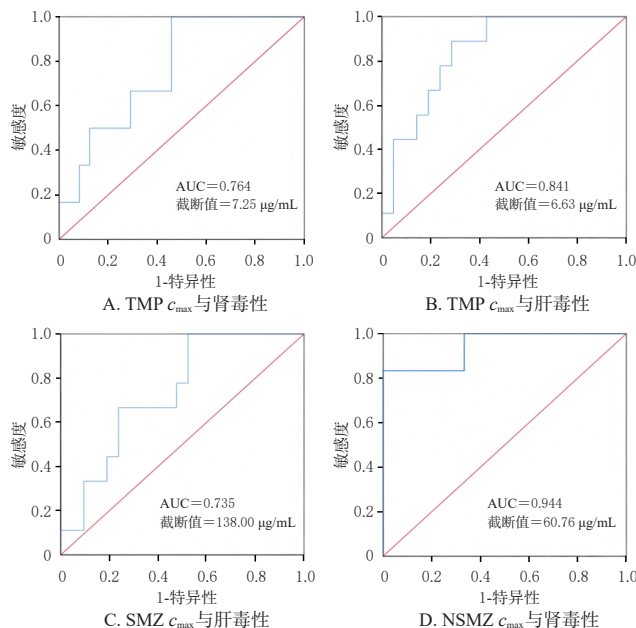


图3 TMP、SMZ、NSMZ的 c_{max} 的ROC曲线

本研究结果显示, 失败组与成功组患者的年龄比较, 差异无统计学意义。Kasapoğlu等^[16]认为, SOFA和APACHE-II较高的患者死亡率更高。而本研究中, 失败组患者入住ICU 24 h内的APACHE-II和SOFA显著高于成功组。这表明, 病情严重程度与临床治疗失败密切相关。本研究中, 两组患者的中位TMP/SMZ每日单剂量均为960 mg, 但失败组患者的中位TMP/SMZ每日总剂量显著低于成功组。这表明, TMP/SMZ每日总剂量与临床治疗失败显著相关, 提示剂量不足可能影响疗效。

TMP的达标浓度为5~8 $\mu\text{g/mL}$ ^[10]。本研究中, 肾毒性、肝毒性发生患者的TMP c_{max} 显著高于未发生患者, 均超过达标浓度。有研究认为, TMP/SMZ可能会增加急性肾损伤的发生风险^[17-18]。本研究结果显示, TMP c_{max} 对肾毒性和肝毒性的预测截断值分别为7.25、6.63 $\mu\text{g/mL}$ 。这提示, TMP c_{max} 升高可能会增加肝肾损伤的发生风险。既往研究提示, TMP c_{max} 与血液毒性及高钾血症存在关联^[10]。本研究未发现TMP c_{max} 与高钾血症的关联性。这可能与研究的人群特征不同以及患者存在不同的疾病情况有关。

既往研究以SMZ 100~200 $\mu\text{g/mL}$ 作为达标浓度^[10]。本研究中, 成功组患者的平均SMZ c_{max} 显著高于失败组, SMZ c_{max} 达标患者的临床成功率更高, 而SMZ $c_{max} < 100 \mu\text{g/mL}$ 患者治疗失败的可能性更大。在入住ICU 24 h内APACHE-II ≥ 15 分的危重症患者中, 成功组患者的SMZ c_{max} 显著高于失败组。这提示, 较低的SMZ血药浓度可能与治疗失败相关; 对于危重症患者, 需监测SMZ血药浓度, 确保达到达标浓度。在入住ICU 24 h内APACHE-II < 15 分的患者中, 临床失败率为0, 其原因可能为低危患者(APACHE-II < 15 分)的生理状态较为稳定, 没有严重的器官功能障碍或慢性健康

问题,后续将扩大样本量进一步验证。既往研究报道,SMZ 血药浓度与肝毒性发生显著相关^[9]。本研究结果显示,SMZ c_{\max} 对肝毒性的预测截断值为138.00 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 。这提示,SMZ $c_{\max} \geq 138.00 \mu\text{g}/\text{mL}$ 时,需警惕肝损伤的发生,及时调整剂量或停药,并加强肝功能的监测。

SMZ 可通过 *N*-乙酰基转移酶代谢为NSMZ,该代谢物主要通过尿液排泄,可溶性比SMZ低,可引起结晶尿,而导致尿路梗阻和肾损伤^[20]。有研究认为,NSMZ浓度 $>75 \mu\text{g}/\text{mL}$ 时易发生不良反应^[9]。本研究中,肾毒性发生患者的NSMZ c_{\max} 显著高于未发生患者,NSMZ c_{\max} 与SCr升高和eGFR降低显著相关。NSMZ c_{\max} 对肾毒性的预测截断值为60.76 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 。这提示,NSMZ $c_{\max} \geq 60.76 \mu\text{g}/\text{mL}$ 时,需警惕肾损伤的发生。另外,肾功能不全患者可能因清除能力下降而导致NSMZ蓄积,临床应注意监测肾功能,根据肾功能调整剂量,以避免肾毒性的发生。

综上所述,对于入住ICU 24 h内APACHE-II ≥ 15 分的危重症患者,建议监测SMZ血药浓度,且SMZ c_{\max} 应控制在100~200 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 。TMP c_{\max} 与肝肾毒性显著相关,SMZ c_{\max} 与肝毒性显著相关,NSMZ c_{\max} 与肾毒性显著相关。TMP $c_{\max} \geq 6.63 \mu\text{g}/\text{mL}$ 、SMZ $c_{\max} \geq 138.00 \mu\text{g}/\text{mL}$ 时,患者的肝毒性发生风险显著增加;TMP $c_{\max} \geq 7.25 \mu\text{g}/\text{mL}$ 、NSMZ $c_{\max} \geq 60.76 \mu\text{g}/\text{mL}$ 时,患者的肾毒性发生风险显著增加。鉴于本研究为单中心研究,纳入的样本量较少,故所得结论尚需更多大样本、多中心研究进一步验证。

参考文献

[1] BURCHALL J J. Mechanism of action of trimethoprim-sulfamethoxazole: II [J]. *J Infect Dis*, 1973, 128:437-441.

[2] MCKINDLEY D S, HANES S, BOUCHER B A. Hepatic drug metabolism in critical illness[J]. *Pharmacotherapy*, 1998, 18(4):759-778.

[3] SMITH B S, YOGARATNAM D, LEVASSEUR-FRANKLIN K E, et al. Introduction to drug pharmacokinetics in the critically ill patient[J]. *Chest*, 2012, 141(5):1327-1336.

[4] BOUCHER B A, CHRISTOPHER WOOD G, SWANSON J M. Pharmacokinetic changes in critical illness[J]. *Crit Care Clin*, 2006, 22(2):255-271.

[5] HIRAI T, YAMAGA R, ISHIKAWA Y, et al. Effect of high-dose sulfamethoxazole/trimethoprim and glucocorticoid use on hyperkalemic event: a retrospective observational study[J]. *J Infect Chemother*, 2021, 27(11):1607-1613.

[6] GOLDMAN J L, VAN HAANDEL L. Trimethoprim: the overlooked component of trimethoprim-sulfamethoxazole idiosyncratic adverse drug reactions[J]. *Pharmacoevidemiol Drug Saf*, 2018, 27(8):949-951.

[7] NAKAMURA H, UETRECHT J, CRIBB A E, et al. *In vitro* formation, disposition and toxicity of N-acetoxy-

sulfamethoxazole, a potential mediator of sulfamethoxazole toxicity[J]. *J Pharmacol Exp Ther*, 1995, 274(3):1099-1104.

- [8] 《复方磺胺甲噁唑治疗药物监测临床应用专家共识》编写组. 复方磺胺甲噁唑治疗药物监测临床应用专家共识[J]. *中国感染与化疗杂志*, 2024, 24(5):497-506.
- [9] LEEGWATER E, BAIDJOE L, WILMS E B, et al. Population pharmacokinetics of trimethoprim/sulfamethoxazole: dosage optimization for patients with renal insufficiency or receiving continuous renal replacement therapy[J]. *Clin Pharmacol Ther*, 2025, 117(1):184-192.
- [10] 卢张阳, 梁培, 祁慧, 等. 重症患者复方磺胺甲噁唑血药峰浓度与不良反应的相关性研究[J]. *中国医院药学杂志*, 2023, 43(2):207-210.
- [11] 潘欢妍, 祁慧, 梁培, 等. 重症耶氏肺孢子菌肺炎患者复方磺胺甲噁唑血药浓度监测的临床研究[J]. *中南药学*, 2023, 21(6):1653-1658.
- [12] NARANJO C A, BUSTO U, SELLERS E M, et al. A method for estimating the probability of adverse drug reactions[J]. *Clin Pharmacol Ther*, 1981, 30(2):239-245.
- [13] KNAUS W A, DRAPER E A, WAGNER D P, et al. APACHE II: a severity of disease classification system [J]. *Crit Care Med*, 1985, 13(10):818-829.
- [14] KETT D H, SHORR A F, REBOLI A C, et al. Anidulafungin compared with fluconazole in severely ill patients with candidemia and other forms of invasive candidiasis: support for the 2009 IDSA treatment guidelines for candidiasis[J]. *Crit Care*, 2011, 15(5):R253.
- [15] GIANNASI S E, VENUTI M S, MIDLEY A D, et al. Mortality risk factors in elderly patients in intensive care without limitation of therapeutic effort[J]. *Med Intensiva (Engl Ed)*, 2018, 42(8):482-489.
- [16] KASAPÖĞLU U S, KAÇMAZ O, GÖK A, et al. Prognostic factors for 30-days mortality in eighty years aged and older critically ill patients: a single center retrospective cohort study[J]. *Turk J Med Sci*, 2021, 51(6):2968-2977.
- [17] GRIEBLING T L. Re: trimethoprim use for urinary tract infection and risk of adverse outcomes in older patients: cohort study[J]. *J Urol*, 2019, 201(1):9-10.
- [18] SHIMIZU Y, HIRAI T, OGAWA Y, et al. Characteristics of risk factors for acute kidney injury among inpatients administered sulfamethoxazole/trimethoprim: a retrospective observational study[J]. *J Pharm Health Care Sci*, 2022, 8(1):20.
- [19] KLINKER H, LANGMANN P, ZILLY M, et al. Drug monitoring during the treatment of AIDS-associated *Pneumocystis carinii* pneumonia with trimethoprim-sulfamethoxazole[J]. *J Clin Pharm Ther*, 1998, 23(2):149-154.
- [20] ALBALA D M, PRIEN E L JR, GALAL H A. Urolithiasis as a hazard of sulfonamide therapy[J]. *J Endourol*, 1994, 8(6):401-403.

(收稿日期:2025-03-11 修回日期:2025-06-06)

(编辑:陈宏)