

• 诊治分析 •

万古霉素治疗早产儿感染谷浓度的影响因素分析

余跃, 苗彩云, 沈琬慧

【关键词】 早产儿; 万古霉素; 谷浓度; 影响因素

doi:10.3969/j.issn.1671-0800.2025.04.014

【中图分类号】 R722.13 【文献标志码】 A 【文章编号】 1671-0800(2025)04-0383-03

随着围产医学的不断发展和早产儿救治技术的提升,早产儿存活率不断提高。但早产儿各系统发育不完善,机体免疫力低下,住院时间长,治疗过程中又有较多的医疗操作,容易诱发细菌感染,如早产儿败血症、坏死性小肠结肠炎及新生儿化脓性脑膜炎等^[1]。葡萄球菌是上述疾病的主要致病菌之一^[2]。万古霉素在新生儿重症监护病房(neonatal intensive care unit, NICU)中常被用于治疗耐甲氧西林金黄色葡萄球菌和凝固酶阴性葡萄球菌感染^[3]。万古霉素治疗窗窄,血药浓度过低或过高均会影响药效、诱导耐药,也可能增加耳、肾损伤等药品不良反应风险^[4]。但目前万古霉素在早产儿中的最佳剂量和药物监测浓度范围尚无统一标准^[5]。本研究回顾性分析宁波大学附属妇女儿童医院早产儿万古霉素血药谷浓度监测结果,探讨影响早产儿万古霉素血药谷浓度的相关因素,现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取 2020 年 1 月至 2024 年 5 月在本 NICU 接受治疗并使用过万古霉素的早产儿 89 例。纳入标准:(1)开始使用万古霉素治疗时纠正胎龄 < 37 周;(2)住院期间使用万古霉素治疗并进行血药浓度监测。排除标准:(1)患有先天性畸形或遗传代谢性疾病;(2)未按规定送检万古霉素初始稳态血药谷浓度。本研究获得宁波大学附属妇女儿童医

院医学伦理委员会批准,所有研究者均由法定代理人签署书面知情同意书。

1.2 方法 收集患儿出生胎龄、出生体质量、矫正胎龄、性别、是否试管婴儿、是否围生期窒息、临床诊断、是否使用过布洛芬、是否使用过咖啡因、给氧方式、万古霉素日剂量、用药前丙氨酸氨基转移酶、清蛋白、肌酐及尿素氮值。记录首次监测稳态万古霉素谷浓度值,万古霉素目标谷浓度为 10.0 ~ 20.0 mg/L。

1.3 统计方法 采用 SPSS 27.0 软件进行统计学分析。非正态分布的计量资料以 $M(P_{25}, P_{75})$ 表示,多组间比较采用 Kruskal-Wallis 秩和检验。计数资料采用 χ^2 检验或 Fisher 确切概率法。先进行单因素分析,对于 $P < 0.1$ 的因素纳入多重线性回归分析,自变量筛选采用进入法。 $P < 0.05$ 表示差异有统计学意义。

2 结果

2.1 一般资料 共纳入 89 例患儿,其中男 60 例,女 29 例;出生胎龄 24.0 ~ 35.0 周,出生体质量 0.6 ~ 2.1 kg,矫正胎龄 26.0 ~ 36.0 周。万古霉素血药谷浓度 2.8 ~ 31.6 mg/L,13 例达到目标谷浓度,达标率 14.6%。未达标患儿中,有 56 例 < 10.0 mg/L,20 例 > 20.0 mg/L。

2.2 不同谷浓度组临床特征比较 根据万古霉素血药谷浓度分为低于目标浓度组、达标组和高于目标浓度组。3 组出生胎龄、出生体质量、矫正胎龄、万古霉素日剂量、用药前丙氨酸氨基转移酶、用药前清蛋白及用药前肌酐差异均有统计学意义(均 $P < 0.05$),见表 1。

2.3 万古霉素血药谷浓度的影响因素分析 经多重线性回归分析得到万古霉素血药谷浓度(Y)的回归

基金项目: 宁波市医疗卫生高端团队重大攻坚项目(2022020405); 2024 年度宁波市市级临床重点专科建设项目(新生儿科)

作者单位: 315012 宁波,宁波大学附属妇女儿童医院

通信作者: 沈琬慧,Email: nbslh22@163.com

表1 万古霉素不同谷浓度组临床特征比较

指标		低于目标浓度组(<i>n</i> =56)	达标组(<i>n</i> =13)	高于目标浓度组(<i>n</i> =20)	$\chi^2(H)$ 值	<i>P</i> 值
男性[例(%)]		38(67.9)	9(69.2)	13(65.0)	0.08	> 0.05
出生胎龄(周)		30.0(28.0,31.0) ^b	27.0(26.0,31.0)	28.0(26.0,29.8)	(11.02)	< 0.05
出生体质量(kg)		1.3(1.1,1.7)	1.1(0.9,1.4)	1.2(0.9,1.5)	(8.30)	< 0.05
矫正胎龄(周)		34.0(32.0,35.0) ^{ab}	32.0(29.5,33.0)	31.0(30.0,31.0)	(28.75)	< 0.05
试管婴儿[例(%)]		9(16.1)	1(7.7)	5(25.0)	1.59	> 0.05
围生期窒息[例(%)]		19(33.9)	8(61.5)	9(45.0)	3.56	> 0.05
临床诊断[例(%)]	新生儿坏死性小肠结肠炎	27(48.2)	5(38.5)	4(20.0)	10.35	> 0.05
	新生儿败血症	13(23.2)	4(30.8)	6(30.0)		
	新生儿脓毒症	11(19.6)	2(15.4)	5(25.0)		
	新生儿化脓性脑膜炎	3(5.4)	2(15.4)	4(20.0)		
	新生儿肺炎	1(1.8)	0	1(5.0)		
	足软组织感染	1(1.8)	0	0		
使用布洛芬[例(%)]		7(12.5)	5(38.5)	3(15.0)	4.60	> 0.05
使用咖啡因[例(%)]		25(44.6)	9(69.2)	11(55.0)	2.76	> 0.05
给氧方式[例(%)]	使用呼吸机	45(80.4)	10(76.9)	20(100.0)	5.65	> 0.05
	鼻导管吸氧	11(19.6)	3(23.1)	0		
万古霉素日剂量[例(%)]	10 mg·kg ⁻¹ ·d ⁻¹	0	0	1(5.0)	16.87	< 0.05
	15 mg·kg ⁻¹ ·d ⁻¹	0	1(7.7)	0		
	20 mg·kg ⁻¹ ·d ⁻¹	12(21.4)	2(15.4)	7(35.0)		
	30 mg·kg ⁻¹ ·d ⁻¹	40(71.4)	7(53.8)	7(35.0)		
	45 mg·kg ⁻¹ ·d ⁻¹	4(7.1)	3(23.1)	5(25.0)		
用药前丙氨酸氨基转移酶(U/L)		9(6,13) ^b	9(6,12)	5(4,6) ^c	(11.50)	< 0.05
用药前清蛋白(g/L)		28.6(26.6,31.7) ^b	26.1(25.0,29.9)	26.0(22.6,28.2)	(12.99)	< 0.05
用药前肌酐(μmol/L)		51.5(37.3,60.8) ^b	52.0(42.0,69.0)	70.5(50.3,91.0)	(9.69)	< 0.05
用药前尿素氮(mmol/L)		4.4(2.5,6.3)	4.7(2.0,7.5)	5.3(4.1,9.1)	(3.94)	> 0.05

注:低于目标浓度组与达标组比,a P < 0.05;低于目标浓度组与高于目标浓度组比,b P < 0.05;高于目标浓度组与达标组比,c P < 0.05

方程: $Y=40.576-1.855X1+4.370X2+0.030X3$, $X1$ 代表矫正胎龄, $X2$ 代表万古霉素日剂量, $X3$ 代表用药前肌酐。结果显示矫正胎龄($\beta=-0.605,P < 0.05$)对万古霉素血药谷浓度的影响最大,其次是万古霉素日剂量($\beta=0.394,P < 0.05$),影响最小的是用药前肌酐($\beta=0.239,P < 0.05$),见表2。

3 讨论

基于临床实践的可操作性、有效性和安全性,血药谷浓度监测仍被推荐作为万古霉素的治疗药物监测手段^[6]。但最佳治疗目标谷浓度监测范围尚有争议,我国指南推荐新生儿/儿童目标谷浓度 5.0 ~ 15.0 mg/L^[6],英国国家儿童处方集推荐 10.0 ~ 15.0 mg/L^[7]。且不同疾病、感染推荐目标谷浓度也存在差异,对于脑膜炎、心内膜炎等严重感染,目标谷浓度 15.0 ~ 20.0mg/L;对于脓毒症,目标谷浓度为 10.0 ~ 15.0mg/L^[8]。本研究设定万古霉素目标谷浓度 10.0 ~ 20.0 mg/L,结果

表2 万古霉素血药谷浓度的多重线性回归分析结果

指标	<i>B</i> 值	β 值	<i>t</i> 值	<i>P</i> 值
常量	40.576	—	2.63	< 0.05
出生胎龄	0.668	0.209	1.07	> 0.05
出生体质量	-1.170	-0.057	-0.35	> 0.05
矫正胎龄	-1.855	-0.605	-4.12	< 0.05
使用布洛芬	0.584	0.028	0.29	> 0.05
给氧方式	1.296	0.061	0.62	> 0.05
万古霉素日剂量	4.370	0.394	3.76	< 0.05
用药前丙氨酸氨基转移酶	0.014	0.031	0.34	> 0.05
用药前清蛋白	-0.235	-0.122	-1.14	> 0.05
用药前肌酐	0.030	0.239	2.12	< 0.05

发现 89 例早产儿中达标率仅 14.6%。与血药谷浓度达标组患儿相比,低于目标浓度组患儿矫正胎龄更大($P < 0.05$);而与血药谷浓度高于目标浓度组相比,低于目标浓度组出生胎龄、矫正胎龄、清蛋白水平、用药前丙氨酸氨基转移酶更高,肌酐更低(均 $P < 0.05$)。这表明万古霉素血药谷浓度在早产儿个体间差异大,与以往的报道相一致^[9],究其原因可能与早产儿本身的生理病理所表现的药物处置密切

相关。

万古霉素的药代动力学(pharmacokinetics, PK)在早产儿群体中表现为分布容积增大,清除率降低,出生胎龄越小表现则越明显,这与早产儿体液和细胞外液容量大,肾脏清除能力尚未发育成熟有关。文献报道影响早产儿万古霉素 PK 的因素包括胎龄、围生期窒息、宫内生长受限、清蛋白水平、使用环氧化酶抑制剂及通气等^[10-13]。另外还有报道早产儿使用咖啡因能降低急性肾损伤的发生,对肾脏起到保护作用,也可能潜在影响万古霉素的代谢^[14-15]。改变给药方案,增加万古霉素日剂量和给药频次,也能显著增加万古霉素谷浓度值和改善达标率^[9]。本研究结果表明矫正胎龄、万古霉素日剂量及用药前肌酐是影响万古霉素血药谷浓度的危险因素(均 $P < 0.05$)。矫正胎龄越小,万古霉素血药谷浓度越高,相反万古霉素日剂量增大,用药前肌酐水平越高,肾脏清除功能越弱,万古霉素血药谷浓度越高。

综上所述,尽早达到万古霉素治疗浓度对改善早产儿预后尤为重要,建议临床医生制定早产儿个体化抗感染给药策略时应充分考虑患儿的生理病理状况,尤其关注患儿矫正胎龄、用药前肌酐水平,综合考虑后拟定给药剂量和频次,并且药物达稳态后,进行治疗药物浓度监测,根据目标谷浓度达标情况,优化给药方案,提高临床治疗有效性,避免细菌耐药和药物毒性的发生。

利益冲突 所有作者声明无利益冲突

参 考 文 献

- [1] 杜欣欣,张金铃,杨萌婷,等. 1132 例早产儿感染病原菌的分布特征及耐药性分析[J]. 贵州医科大学学报, 2022, 47(8): 910-915.
- [2] YU Y Y, HUANG Q K, LIU A C. Analysis of pathogens, drug resistance, sensitive antibiotic treatment and risk factors of early-onset sepsis in very low birth weight infants[J]. Am J Transl Res, 2021, 13(11): 12939-12948.
- [3] DONG Y, GLASER K, SPEER C P. New threats from an old foe: Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* infections in neonates[J]. Neonatology, 2018, 114(2): 127-134.
- [4] UDA K, SUWA J, ITO K, et al. Ototoxicity and nephrotoxicity with elevated serum concentrations following vancomycin overdose: A retrospective case series[J]. J Pediatr Pharmacol Ther, 2019, 24(5): 450-455.
- [5] PONTHER L, ENSUQUE P, DESTERE A, et al. Optimization of vancomycin initial dose in term and preterm neonates by machine learning[J]. Pharm Res, 2022, 39(10): 2497-2506.
- [6] 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.
- [7] PETRIE K, O'BRIEN C, BHUSHAN S, et al. Neonatal vancomycin trough level audit using British National Formulary for Children dosing[J]. Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed, 2015, 100(3): F278-F279.
- [8] ALRAHAHLEH D, XU S, LUIG M, et al. Dosing of vancomycin and target attainment in neonates: A systematic review[J]. Int J Antimicrob Agents, 2022, 59(2): 106515.
- [9] MADIGAN T, TENG C B, KOSHAISH J, et al. Optimization of vancomycin dosing in very low-birth-weight preterm neonates[J]. Am J Perinatol, 2015, 32(1): 83-86.
- [10] 张献,冯欣. 万古霉素在早产儿抗感染中的应用进展[J]. 世界临床药物, 2022, 43(12): 1534-1540.
- [11] CRISTEA S, ALLEGAERT K, FALCAO A C, et al. Larger dose reductions of vancomycin required in neonates with patent ductus arteriosus receiving indomethacin versus ibuprofen[J]. Antimicrob Agents Chemother, 2019, 63(8): e00853-19.
- [12] VAN DER VEER M A A, DE HAAN T R, FRANKEN L G W, et al. Population pharmacokinetics of vancomycin in term neonates with perinatal asphyxia treated with therapeutic hypothermia[J]. Br J Clin Pharmacol, 2024, 90(6): 1418-1427.
- [13] SMITS A, PAUWELS S, OYAERT M, et al. Factors impacting unbound vancomycin concentrations in neonates and young infants[J]. Eur J Clin Microbiol Infect Dis, 2018, 37(8): 1503-1510.
- [14] ALGADEEB K, QARAQEI M, ALGADEEB R, et al. Prediction of risk factors and outcomes of neonatal acute kidney injury[J]. J Nephrol, 2021, 34(5): 1659-1668.
- [15] HARER M W, ASKENAZI D J, BOOHAKER L J, et al. Association between early caffeine citrate administration and risk of acute kidney injury in preterm neonates: Results from the AWAKEN study[J]. JAMA Pediatr, 2018, 172(6): e180322.

收稿日期: 2024-12-10

(本文编辑: 吴迪汉)