

利奈唑胺在重症感染患者中的群体药代动力学研究

林慧容

台州市肿瘤医院中药房, 浙江 温岭

收稿日期: 2025年5月13日; 录用日期: 2025年6月6日; 发布日期: 2025年6月17日

摘要

计算利奈唑胺在重症感染患者中的群体药代动力学参数, 确定药物在机体内药代动力学变异的影响因素, 以期优化重症感染患者利奈唑胺给药剂量提供数据支持和理论参考。方法: 收集2023年~2025年于台州市肿瘤医院和温岭市第一人民医院进行利奈唑胺治疗(利奈唑胺注射液, 标准给药方案为600 mg/q12 h, 静脉滴注30~60 min)的50例重症感染患者, 在患者住院期间收集患者血样, 并对患者人口统计学数据及实验室检测信息进行整理录入, 并使用非线性混合效应模型方法进行利奈唑胺的群体PPK分析。结果: 该最终模型相关重要参数如 θ_v 的群体典型值为39.1 L, θ_{CL} 的群体典型值为5.23 L/h, 并提示APACHE II评分为影响利奈唑胺分布容积的显著协变量。结论: APACHE II评分为影响利奈唑胺分布容积的显著协变量。

关键词

利奈唑胺, 重症感染, 群体药代动力学, APACHE II评分

Population Pharmacokinetics of Linezolid in Patients with Severe Infection

Huirong Lin

Chinese Medicine Pharmacy, Taizhou Cancer Hospital, Wenling Zhejiang

Received: May 13th, 2025; accepted: Jun. 6th, 2025; published: Jun. 17th, 2025

Abstract

Objective: To calculate the population pharmacokinetic parameters of linezolid in patients with severe infection, and to determine the influencing factors of drug pharmacokinetic variation *in vivo*, in order to provide data support and theoretical reference for optimizing the dose of linezolid in patients with severe infection. **Method:** Fifty patients with severe infection who were treated with

linezolid (linezolid injection, standard administration regimen is 600 mg/q12 h, intravenous infusion is 30~60 min) in Taizhou Cancer Hospital and Wenling First People's Hospital from 2023 to 2025 were collected. Blood samples of patients were collected during their hospitalization. The demographic data and laboratory test information of patients were collated and entered, and the population PPK analysis of linezolid was carried out using nonlinear mixed effects model. Results: The population typical values of relevant important parameters such as θ_V and θ_{CL} were 39.1 L and 5.23 L/h, suggesting that the APACHE II score was a significant covariate affecting the distribution volume of linezolid. Conclusion: APACHE II score is a significant covariate affecting the distribution volume of linezolid.

Keywords

Linezolid, Severe Infection, Population Pharmacokinetics, APACHE II Score

Copyright © 2025 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

1. 前言

重症感染和感染性休克是重症监护病房(Intensive Care Unit, ICU)危重患者死亡的主要原因, ICU 患者因严重感染(如败血症或感染性休克)导致的死亡率高达 20~50% [1] [2]。利奈唑胺(Linezolid, LZD)是一种恶唑烷酮类抗生素, 抗革兰氏阳性球菌作用强, 在体外和体内对这些微生物表现出强大的活性, 已成为治疗重症感染患者的重要药物[3] [4]。研究表明, 基于利奈唑胺固有的理化性质和药代动力学(Pharmacokinetics, PK)特征, 多数情况下, 使用推荐的 600 mg/q12 h 的标准给药方案可以达到足够的血清浓度[5] [6]。然而, 由于病理生理学变化引起的治疗药物药代动力学特征的改变在重症感染患者中常见。在 ICU 期间, 用于治疗感染的抗菌药物的暴露量可能会发生改变, 导致临床反应不佳或治疗失败。多项针对重症感染患者的药动力学研究也表明, 利奈唑胺具有较大的个体 PK 变异性, 且治疗窗窄[7] [8]。因此, 如何确定药物在机体内药代动力学变异的影响因素, 对优化给药方案及提高临床治疗效果有重大的意义。在此, 本研究拟通过群体药代动力学(Population Pharmacokinetics, PPK)的方法, 利用 NONMEM 软件建立利奈唑胺在重症感染患者中的群体药动力学模型, 估算利奈唑胺在重症感染患者中的群体 PK 参数, 以期优化重症感染患者利奈唑胺的给药剂量提供数据支持和理论参考。

2. 研究方法 with 材料

2.1. 研究对象

按以下纳入标准和排除标准收集 2023 年~2025 年于台州市肿瘤医院和温岭市第一人民医院进行利奈唑胺治疗(利奈唑胺注射液, 标准给药方案为 600 mg/q12 h, 静脉滴注 30~60 min)的 50 例重症感染患者, 在患者住院期间收集患者血样, 并对患者人口统计学数据及实验室检测信息进行整理录入。

纳入标准: 患者为葡萄球菌、MRSA 等感染的危重患者, 至少有以下两种症状: (i) 发热(体温 $>38^{\circ}\text{C}$)或低体温(体温 $<36^{\circ}\text{C}$); (ii) 心率 >90 次/min; (iii) 呼吸频率 >20 次/min, $\text{PaCO}_2 < 32$ mmHg 或需要机械通气; (iv) 外周血白细胞(WBC)计数升高 $>10 \times 10^9/\text{L}$, 外周血白细胞计数下降 $<4 \times 10^9/\text{L}$ 或正常外周血白细胞计数, 但未成熟细胞 $>10\%$ 。

排除标准: 年龄 <12 岁; 怀孕或哺乳的妇女; 利奈唑胺过敏史; 医生怀疑不适合用利奈唑胺者。

2.2. 研究方法与材料

2.2.1. 药品

本试验中采用的利奈唑胺为利奈唑胺注射液，标准给药方案为 600 mg/q12 h，静脉滴注 30~60 min。

2.2.2. 数据采集

- (1) 用药相关数据：药物规格、剂量、给药途径、给药频率、是否已达到稳态、给药时间和采样时间、血药浓度等，这些数据对模型建立至关重要，必须有明确的记录和相对准确的执行过程，否则不予采用。
- (2) 人口统计学数据：患者人口学特征相关的信息如性别、年龄、身高、体重；患者对应的编号和病案号。
- (3) 病理生理数据：包括所有的临床检验结果，如血常规、肝功能、肾功能等。
- (4) 生活习惯如饮酒史和吸烟史。

2.3. 重症感染患者体内利奈唑胺的血药浓度检测

本研究纳入的所有患者均按照说明书给予利奈唑胺，标准给药方案为 600 mg/q12 h，静脉滴注 30~60 min。在给药前和给药后采集血清样本，并在给药后 10~12 h 的间隔窗口采集谷浓度样本(每个患者共 2~10 个样本)。利用液相色谱 - 串联质谱(LC-MS/MS)法对血浆样品中的利奈唑胺含量进行测定。检测采用串联质谱技术，使用 Agilent 6410 并在正离子模式下进行电喷雾操作。

2.4. 利奈唑胺群体药代动力学模型建立

本研究使用非线性混合效应模型方法进行利奈唑胺的群体 PPK 分析，具体包括以下内容：(1) 基础模型的建立：以收集的利奈唑胺血液浓度数据为基础，使用非线性混合效应模型软件(NONMEM) (7.5, Icon Development Solutions, USA)进行利奈唑胺群体药代动力学建模，使用具有 η - ϵ 相互作用的一阶条件估算法(FOCE-I)估算利奈唑胺的 PPK 参数及其变异性。根据利奈唑胺的药代动力特征和相关文献报道，分别考察具有一级吸收和线性/非线性消除的一房室模型和二房室模型，通过比较目标函数值(Objective Function Value, OFV)的变化和拟合优度图确定利奈唑胺 PPK 基础模型。(2) 协变量筛选：使用逐步向前纳入和向后剔除法，评估解释协变量和模型参数之间的线性以及非线性关系，研究年龄、性别、体重、丙氨酸氨基转移酶(ALT)、天冬氨酸氨基转移酶(AST)、血肌酐(Scr)等协变量对利奈唑胺清除率和表观分布容积的影响。

3. 研究结果。

3.1. 患者人口学特征

按纳入标准和排除标准，共有 50 例本院重症感染患者用于 PPK 模型建立，并收集到 134 个血药浓度，收集到人口学和实验室指标数据如表 1 所示：年龄、性别、体重质量指数(Body Mass Index, BMI)、白细胞计数(WBC)、血小板计数(PLT)、谷丙转氨酶(ALT)、谷草转氨酶(AST)、碱性磷酸酶(ALP)、总胆红素(TB)、血肌酐(Scr)、尿素氮(Scr)、白蛋白(ALB)、凝血酶原时间(PT)、部分凝血酶原时间(APTT)以及急性慢性生理和慢性健康评分(APACHE II)。

Table 1. Demographic characteristics of patients
表 1. 患者人口学特征

人口学和临床指标	均值 ± 标准差(比例)
男(%)	32 (64%)
年龄(岁)	68.81 ± 15.28

续表

BMI	22.25 ± 7.12
ALT (U/L)	20.58 ± 6.28
AST (U/L)	27.15 ± 3.69
TB (mmol/L)	18.24 ± 8.59
ALP (U/L)	78.21 ± 9.21
BUN (mmol/L)	12.05 ± 7.85
Scr (μmol/L)	121.25 ± 75.28
ALB (g/L)	25.01 ± 15.28
APTT (S)	42.85 ± 3.69
PT (S)	17.58 ± 8.19
APACHE II	28.58 ± 48.36
WBC (×10 ⁹ /L)	12.12 ± 6.81
PLT (×10 ⁹ /L)	172.00 ± 120.14
建模人数	50
样本数	134

3.2. 基础模型

最终经过多次拟合后，如表 2 所示，基础模型最终确定为一能良好描述数据特征的房室模型，并且残差变异模型以及个体间变异模型都表现出为指数模型，基础模型参数如清除率群体典型值(θ_{CL} , L/h)为 5.188，表观分布容积的群体典型值(θ_v , L)为 41.025，清除率的个体间变异(ω_{CL} , L/h)为 0.028，表观分布容积的个体间变异(ω_v)为 0.314，残差变异(δ)为 0.076。

Table 2. Basic model

表 2. 基础模型

参数	参数值
θ_{CL}	5.188
θ_v	41.025
ω_{CL}	0.028
ω_v	0.314
δ	0.076

3.3. 最终模型

首先对多个参数进行前行纳入，如表 3 所示，BMI 以及 APACHE II 评分能显著影响利奈唑胺的清除率以及分布容积(p 均<0.05)，因而保留这四个协变量。如表 4 和表 5 所示，我们进一步对这四个协变量采用逆向剔除法进行进一步分析考量，最终发现在最终模型中，只有 APACHE II 评分对分布容积有显著的影响。最终模型公式：(1) $V(L) = (38.2 + 0.26 \times \text{APACHE II})e^{0.053}$ ；(2) $CL(L/h) = 5.18 \times e^{0.137}$ 。

Table 3. Changes of each parameter in the forward inclusion process**表 3.** 前向纳入过程各参数变化

NM-model	Parameter-Covariate	OFV	Delta OFV	P value	Sig (Yes or No)
1	Base-model	160.25	-	-	-
2	AGE-CL	160.47	1.25	>0.05	No
3	SEX-CL	153.24	0.49	>0.05	No
4	BMI-CL	158.24	4.75	<0.05	Yes
5	ALT-CL	159.71	0.57	>0.05	No
6	AST-CL	157.42	0.11	>0.05	No
7	ALB-CL	161.21	1.28	>0.05	No
8	TB-CL	162.81	0.49	>0.05	No
9	ALP-CL	159.84	0.27	>0.05	No
10	WT-CL	158.89	0.32	>0.05	No
11	WBC-CL	159.78	0.37	>0.05	No
12	Scr-CL	159.12	0.59	>0.05	No
13	BUN-CL	158.53	1.12	>0.05	No
14	APTT-CL	157.16	2.25	>0.05	No
15	PT-CL	159.36	0.58	>0.05	No
16	APACHE II-CL	155.16	5.79	<0.05	Yes
17	AGE-V	159.12	0.88	>0.05	No
18	SEX-V	158.49	0.47	>0.05	No
19	BMI-V	159.38	4.19	<0.05	Yes
20	ALT-V	159.79	1.28	>0.05	No
21	AST-V	158.49	1.29	>0.05	No
22	ALB-V	160.11	0.99	>0.05	No
23	TB-V	159.92	0.47	>0.05	No
24	ALP-V	159.36	2.39	>0.05	No
25	WT-V	160.19	1.25	>0.05	No
26	WBC-V	159.51	0.17	>0.05	No
27	Scr-V	159.93	2.21	>0.05	No
28	BUN-V	158.53	3.21	>0.05	No
29	APTT-V	159.76	0.25	>0.05	No
30	PT-V	159.75	0.19	>0.05	No
31	APACHE II-V	159.38	6.47	<0.05	Yes

全量回归模型为 BMI-CL & BMI-V & APACHE II-CL & APACHE II-V

Sig, significant; OFV, objective function value; Yes, Reserved covariable; No, Knockout covariable.

Table 4. Changes of each parameter in the reverse elimination process
表 4. 逆向剔除过程各参数变化

NM-model	Parameter- Covariate	OFV	Delta OFV	P value	Sig (Yes or No)
32	BMI-CL	154.25	5.18	>0.01	No
33	BMI-V	155.47	4.25	>0.01	No
34	APACHE II-CL	159.24	5.49	>0.01	No
35	APACHE II-V	151.24	8.76	<0.01	Yes

最终模型为 APACHE II-V

Sig, significant; OFV, objective function value; Yes, Reserved covariable; No, Knockout covariable.

Table 5. Final model parameters
表 5. 最终模型参数

Parameter	Value	Bootstrap		Relative Bias (%)
		Median	95% CI	
θ_{CL}	5.23	5.12	4.92~6.14	3.75
θ_v	39.1	41.25	35.29~46.21	2.42
$\theta_{APACHE II}$	0.41	0.28	0.24~0.46	5.49
ω_{CL}	0.0525	0.0511	0.0501~0.0769	6.97
ω_v	0.128	0.135	0.127~0.161	4.89
σ	0.035	0.032	0.031~0.045	1.01

注：CI，置信区间； σ ，指数型残差变异； ω_v ，表观分布容积的个体间变异； ω_{CL} ，清除率的个体间变异； $\theta_{APACHE II}$ ，APACHE II 评分的群体参数值； θ_v ，表观分布容积的群体典型值； θ_{CL} ，利奈唑胺清除率的群体典型值。

4. 讨论

利奈唑胺(Linezolid)是一种恶唑烷酮类抗生素，主要用于治疗耐甲氧西林金黄色葡萄球菌(MRSA)、耐万古霉素肠球菌(VRE)等革兰阳性菌引起的重症感染[9]。由于其独特的抑菌机制，利奈唑胺在重症感染治疗中具有重要地位。重症患者常伴随病理生理改变(如低蛋白血症、肝肾功能异常、组织灌注不足等)，可能影响药物的药代动力学(PK)特征，进而影响疗效和安全性[7]。多数情况下，使用推荐的 600 mg/q12 h 的标准给药方案可以达到足够的血清浓度[5][6]。然而，最近研究表明，在重症感染患者体内，利奈唑胺的血浆浓度可能存在显著差异[7][10]，此外，尽管分离出的病原体对利奈唑胺敏感，但接受利奈唑胺标准给药方案的危重患者中仍有 10~30%出现治疗失败[11][12]。也有报道称，利奈唑胺在不同患者体内的药代动力学特性，如总清除率(Clearance, CL)和分布体积(Volume of Distribution, VD)有很大差异[13]-[15]。因此，利用群体药代动力学方法(Population Pharmacokinetics, PPK)研究药物在机体内药代动力学变异的影响因素，对优化给药方案及提高临床治疗效果可能具有重大的临床意义。

在此，本研究收集 2023 年~2025 年于台州市肿瘤医院进行利奈唑胺治疗(利奈唑胺注射液，标准给药方案为 600 mg/q12 h，静脉滴注 30~60 min)的 50 例重症感染患者的血清样本，整理录入患者的人口学特征相关的信息如性别、年龄、身高、体重以及所有的临床检验结果，如血常规、肝功能、肾功能等，通过建立利奈唑胺群体药代动力学模型，并进行利奈唑胺的群体 PPK 分析，结果显示，该最终模型相关重要参数如 θ_v 的群体典型值为 39.1 L， θ_{CL} 的群体典型值为 5.23 L/h，并提示 APACHE II 评分为影响分布容积的显著协变量。

此次模型共纳入多种协变量进行分析,包括患者的人口学特征如性别、年龄、BMI,考虑到利奈唑胺需经肝肾代谢的特点,同时也分析重症患者的肝肾功能指标(ALT, AST, ALP, TB, Scr, Scr, ALB),另外,利奈唑胺可能存在血液方面的不良反应,也分析重症患者的血凝常规指标(PT, APTT)以及 APACHE II 评分。由前向纳入时的参数提示, BMI 以及 APACHE II 评分能显著影响利奈唑胺的清除率以及分布容积(p 均 <0.05),然而,经逆向剔除时,发现 BMI 没有显著影响。考虑原因可能为重症患者感染时,患者 BMI 的大小可能会或多或少地影响药物的 PK 参数,这与先前的研究结果类似, Blackman [16]等人认为,标准的利奈唑胺可能并不适合所有患者,肥胖患者可能需要更高的给药剂量。但出于重症患者治疗以及个体情况的复杂性,单纯 BMI 的大小并不能反映患者病情的整体情况。而作为综合评估重症患者病情严重程度的有效工具, APACHE II 评分标准则综合考虑反应重症病情严重程度的多种影响因素,评估更为合理和全面。总的来说,本研究提出的 APACHE II~V 模型可能有一定临床价值,对重症感染患者调整和优化利奈唑胺剂量具有积极的意义。

基金项目

温岭科技项目(2023S00023)。

参考文献

- [1] Quenot, J., Binquet, C., Kara, F., Martinet, O., Ganster, F., Navellou, J., *et al.* (2013) The Epidemiology of Septic Shock in French Intensive Care Units: The Prospective Multicenter Cohort EPISS Study. *Critical Care*, **17**, Article No. R65. <https://doi.org/10.1186/cc12598>
- [2] Martin, C.M., Priestap, F., Fisher, H., Fowler, R.A., Heyland, D.K., Keenan, S.P., *et al.* (2009) A Prospective, Observational Registry of Patients with Severe Sepsis: The Canadian Sepsis Treatment and Response Registry. *Critical Care Medicine*, **37**, 81-88. <https://doi.org/10.1097/ccm.0b013e31819285f0>
- [3] Álvarez-Lerma, F., Palomar Martínez, M., Olaechea Astigarraga, P., *et al.* (2012) [Analysis of Treatments Used in Infections Caused by Gram-Positive Multiresistant Cocci in Critically Ill Patients Admitted to the ICU]. *Revista Española de Quimioterapia*, **25**, 65-73.
- [4] Falagas, M.E., Siempos, I.I. and Vardakas, K.Z. (2008) Linezolid versus Glycopeptide or β -Lactam for Treatment of Gram-Positive Bacterial Infections: Meta-Analysis of Randomised Controlled Trials. *The Lancet Infectious Diseases*, **8**, 53-66. [https://doi.org/10.1016/s1473-3099\(07\)70312-2](https://doi.org/10.1016/s1473-3099(07)70312-2)
- [5] Di Paolo, A., Malacarne, P., Guidotti, E., Danesi, R. and Del Tacca, M. (2010) Pharmacological Issues of Linezolid: An Updated Critical Review. *Clinical Pharmacokinetics*, **49**, 439-447. <https://doi.org/10.2165/11319960-000000000-00000>
- [6] Slatter, J.G., Stalker, D.J., Feenstra, K.L., *et al.* (2001) Pharmacokinetics, Metabolism, and Excretion of Linezolid Following an Oral Dose of [(14)C]Linezolid to Healthy Human Subjects. *Drug Metabolism and Disposition*, **29**, 1136-1145.
- [7] Dong, H., Wang, X., Dong, Y., Lei, J., Li, H., You, H., *et al.* (2011) Clinical Pharmacokinetic/Pharmacodynamic Profile of Linezolid in Severely Ill Intensive Care Unit Patients. *International Journal of Antimicrobial Agents*, **38**, 296-300. <https://doi.org/10.1016/j.ijantimicag.2011.05.007>
- [8] Boak, L.M., Rayner, C.R., Grayson, M.L., Paterson, D.L., Spelman, D., Khumra, S., *et al.* (2014) Clinical Population Pharmacokinetics and Toxicodynamics of Linezolid. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, **58**, 2334-2343. <https://doi.org/10.1128/aac.01885-13>
- [9] Cepeda, J.A. (2004) Linezolid versus Teicoplanin in the Treatment of Gram-Positive Infections in the Critically Ill: A Randomized, Double-Blind, Multicentre Study. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*, **53**, 345-355. <https://doi.org/10.1093/jac/dkh048>
- [10] Lovering, A.M., Le Floch, R., Hovsepian, L., Stephanazzi, J., Bret, P., Birraux, G., *et al.* (2009) Pharmacokinetic Evaluation of Linezolid in Patients with Major Thermal Injuries. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*, **63**, 553-559. <https://doi.org/10.1093/jac/dkn541>
- [11] Rayner, C.R., Forrest, A., Meagher, A.K., Birmingham, M.C. and Schentag, J.J. (2003) Clinical Pharmacodynamics of Linezolid in Seriously Ill Patients Treated in a Compassionate Use Programme. *Clinical Pharmacokinetics*, **42**, 1411-1423. <https://doi.org/10.2165/00003088-200342150-00007>
- [12] Smith, P.F., Birmingham, M.C., Noskin, G.A., Meagher, A.K., Forrest, A., Rayner, C.R., *et al.* (2003) Safety, Efficacy and Pharmacokinetics of Linezolid for Treatment of Resistant Gram-Positive Infections in Cancer Patients with

-
- Neutropenia. *Annals of Oncology*, **14**, 795-801. <https://doi.org/10.1093/annonc/mdg211>
- [13] Abe, S., Chiba, K., Cirincione, B., Grasela, T.H., Ito, K. and Suwa, T. (2009) Population Pharmacokinetic Analysis of Linezolid in Patients with Infectious Disease: Application to Lower Body Weight and Elderly Patients. *The Journal of Clinical Pharmacology*, **49**, 1071-1078. <https://doi.org/10.1177/0091270009337947>
- [14] Tsuji, Y., Yukawa, E., Hiraki, Y., Matsumoto, K., Mizoguchi, A., Morita, K., *et al.* (2013) Population Pharmacokinetic Analysis of Linezolid in Low Body Weight Patients with Renal Dysfunction. *The Journal of Clinical Pharmacology*, **53**, 967-973. <https://doi.org/10.1002/jcph.133>
- [15] Meagher, A.K., Forrest, A., Rayner, C.R., Birmingham, M.C. and Schentag, J.J. (2003) Population Pharmacokinetics of Linezolid in Patients Treated in a Compassionate-Use Program. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, **47**, 548-553. <https://doi.org/10.1128/aac.47.2.548-553.2003>
- [16] Blackman, A.L., Jarugula, P., Nicolau, D.P., Chui, S.H., Joshi, M., Heil, E.L., *et al.* (2021) Evaluation of Linezolid Pharmacokinetics in Critically Ill Obese Patients with Severe Skin and Soft Tissue Infections. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, **65**, e01619-20. <https://doi.org/10.1128/aac.01619-20>