



低蛋白血症对头孢哌酮血药浓度的影响

詹济华, 颜滢

Effect of Hypoproteinemia on Cefoperazone Plasma Concentration

ZHAN Ji-hua, YAN Ying

在线阅读 View online: <http://yxsj.smmu.edu.cn/cn/article/doi/10.12206/j.issn.2097-2024.202309040>

您可能感兴趣的其他文章

Articles you may be interested in

中医辨证联合恩替卡韦治疗慢性乙型肝炎的临床疗效观察

Clinical efficacy of TCM syndrome differentiation combined with entecavir in chronic hepatitis B patients

药学实践与服务. 2020, 38(2): 170-173 DOI: 10.3969/j.issn.1006-0111.201904148

针灸结合选择性5-羟色胺再摄取抑制剂治疗抑郁症的临床疗效分析

Analysis of the clinical efficacy of acupuncture combined with selective serotonin reuptake inhibitors (SSRIs) in the treatment depression

药学实践与服务. 2021, 39(4): 366-368 DOI: 10.12206/j.issn.1006-0111.202006099

复明片联合卵磷脂络合碘片治疗玻璃体混浊的临床疗效

Clinical effect of Fuming tablets combined with lecithin complexed iodine tablets in the treatment of vitreous opacities

药学实践与服务. 2021, 39(5): 476-478 DOI: 10.12206/j.issn.1006-0111.202102018

齐拉西酮对精神分裂症患者血清胆碱酯酶浓度的影响

Effects of ziprasidone on serum cholinesterase concentration in schizophrenia patients

药学实践与服务. 2020, 38(1): 88-90 DOI: 10.3969/j.issn.1006-0111.201906097

银连祛风汤治疗慢性荨麻疹的疗效观察及其对IgE和T细胞亚群水平的影响

Effects of Yinlian Qufeng decoction on chronic urticaria and the level of IgE and T cell subsets

药学实践与服务. 2021, 39(1): 82-85, 93 DOI: 10.12206/j.issn.1006-0111.202003107

人血白蛋白在危重症患者中临床应用的评价

Evaluation on the clinical utilization of human serum albumin in ICU patients

药学实践与服务. 2017, 35(2): 167-170 DOI: 10.3969/j.issn.1006-0111.2017.02.018



关注微信公众号, 获得更多资讯信息

· 药物与临床 ·

低蛋白血症对头孢哌酮血药浓度的影响

詹济华, 颜 滢 (衡阳市中心医院药学部, 衡阳 421001)

[摘要] **目的** 分析低蛋白血症对患者使用头孢哌酮的影响, 为临床合理使用头孢哌酮提供依据。**方法** 采用回顾性分析法, 收集 2021 年 7 月至 2022 年 3 月期间使用头孢哌酮舒巴坦治疗并进行头孢哌酮血药浓度监测的患者, 根据患者白蛋白浓度不同, 将患者分为低蛋白组和白蛋白正常组, 对两组患者性别、年龄、实验室检查、头孢哌酮谷浓度和临床疗效等进行统计分析。**结果** 两组患者年龄、性别、炎症指标及肝功能均无统计学差异 ($P>0.05$)。低蛋白组患者肌酐显著高于白蛋白正常组患者 ($P<0.05$)。低蛋白组头孢哌酮谷浓度为 46.29 ± 36.94 mg/L, 白蛋白正常组头孢哌酮谷浓度为 38.18 ± 33.79 mg/L, 其中低蛋白组使用人血白蛋白的患者头孢哌酮血药浓度显著高于未使用人血白蛋白的患者 ($P<0.05$)。两组临床疗效相比, 低蛋白组患者临床治疗有效率偏低 ($P<0.05$)。**结论** 低蛋白血症患者补充人血白蛋白可以提高头孢哌酮的血药浓度, 通过纠正患者低蛋白血症有助于提高头孢哌酮抗感染的临床疗效。

[关键词] 头孢哌酮; 低蛋白血症; 临床疗效

[文章编号] 2097-2024(2024)00-0001-05

[DOI] 10.12206/j.issn.2097-2024.202309040

Effect of Hypoproteinemia on Cefoperazone Plasma Concentration

ZHAN Ji-hua, YAN Ying (Department of Pharmacy, Central Hospital of Hengyang, Hengyang 421001, China)

[Abstract] **Objective** To analyze the effect of hypoproteinemia on the use of cefoperazone in patients, and provide references for the rational use of cefoperazone in clinical practice. **Methods** Clinical data of patients with cefoperazone blood concentration monitoring in our hospital from July 2021 to March 2022 were collected, and divided into low albumin group and normal albumin group according to different albumin concentration. Statistical analysis were conducted based on gender, age, laboratory examination, cefoperazone valley concentration and clinical efficacy of the two groups. **Results** Age, gender, inflammation and liver function of two groups had not shown statistical difference ($P>0.05$). Low protein group had significantly higher levels of creatinine than those in group with normal albumin ($P<0.05$). The trough concentration of cefoperazone in the low protein group was 46.29 ± 36.94 mg/L, and that in the normal albumin group was 38.18 ± 33.79 mg/L. Among the low protein patient group, the plasma concentration of cefoperazone in those treated with human albumin was significantly higher than that in the patients without human albumin treatment ($P<0.05$). Comparison of the clinical efficacy of the two groups revealed that the low protein group had a lower clinical response rate ($P<0.05$). **Conclusion** Supplementation of human serum albumin in patients with hypoproteinemia could increase the plasma concentration of cefoperazone, and correcting hypoproteinemia could be helpful for anti-infection treatment.

[Key words] Cefoperazone; Hypoproteinemia; Clinical efficacy

药物与白蛋白(ALB)结合通常是可逆性的, 处于动态平衡状态。当患者出现低蛋白血症时, 血液中游离药物的浓度增加, 有助于提高有效的血药浓度, 但也会导致药物在体内的分布和排除增加, 使药物的清除速度加快, 导致其在血液中的浓度难以维持在有效范围内, 进而影响临床疗效^[1-2]。通常重

症感染患者出现低蛋白血症的概率是 40% ~ 50%, 当患者发生低蛋白血症时, 特殊的病理生理状态会影响药物在体内的代谢, 特别是对亲水性高蛋白结合率的 β -内酰胺类抗菌药物的影响较大^[3-4]。

头孢哌酮舒巴坦是第三代头孢菌素头孢哌酮与酶抑制剂舒巴坦的复合制剂, 舒巴坦能有效抑制 β -内酰胺酶, 减少细菌耐药的产生, 提高头孢哌酮的杀菌效果。头孢哌酮为亲水性高蛋白结合率的 β -内酰胺类抗菌药物, 蛋白结合率高达 90%^[3], 受低蛋白血症病理状态影响较大, 容易产生较大的个体差异, 需要进行个体化用药调整。但是目前临床未重视低蛋白血症患者头孢哌酮给药剂量的调

[基金项目] 湖南省医学会临床药学科科研基因项目(HMA2020 01014)

[作者简介] 詹济华, 男, 主管药师, 研究方向: 个体化用药, Email: zhan.as@foxmail.com

[通信作者] 颜 滢, 女, 主任药师, 研究方向: 临床药学, Email: yanying_919@163.com

整,且头孢哌酮在低蛋白血症患者中药代动力学变化也不清楚。因此,本研究通过分析不同白蛋白水平的患者体内头孢哌酮血药浓度的变化,研究低蛋白血症对患者使用头孢哌酮的影响,从而为个体化治疗提供参考。

1 资料与方法

1.1 资料来源

选取衡阳市中心医院 2021 年 7 月至 2023 年 3 月期间使用头孢哌酮舒巴坦抗感染治疗并进行血药浓度监测的患者。本研究已经通过衡阳市中心医院伦理委员会批准(批准号:20201211)。

纳入标准:(1)患者年龄 ≥ 18 岁;(2)患者接受头孢哌酮舒巴坦治疗 2 d 及以上;(3)无 β -内酰胺类药物过敏史;(4)确诊或疑似革兰氏阴性菌 G⁻感染(包括合并其它 G⁺、真菌感染者)。排除标准:(1)严重的肾功能不全患者,用药期间进行过透析或连续肾脏代替疗法等血液净化;(2)因出现严重不良反应停药者;(3)妊娠期患者。

1.2 分组及数据收集

根据白蛋白浓度,将患者分为低蛋白组(白蛋白浓度 < 35 g/L)和白蛋白正常组(白蛋白浓度 ≥ 35 g/L)。通过医院信息系统,收集患者主要信息内容如下:(1)患者人口统计学特征,包括姓名、性别、年龄、诊断、基础疾病;(2)患者主要的实验室检查指标:ALB、炎症指标和肝肾功能指标,其中炎症指标包括“C-反应蛋白(CRP)、降钙素原(PCT)”,肝肾功能指标包括“谷草转氨酶(AST)、谷丙转氨酶(ALT)、直接胆红素(DBIL)、总胆红素(TBIL)、血肌酐(Cre)”;(3)微生物培养及药敏结果;(4)头孢哌酮舒巴坦的用药情况;(5)患者病情转归情况。

1.3 血药浓度测定

本研究参照文献方法采用二维液相色谱法测定人血清中头孢哌酮的谷浓度^[5]。大部分抗菌药物临床疗效取决于药物的谷浓度,因此本研究通过监测药物谷浓度来判断血药浓度是否达到预期治疗的目标值。患者使用头孢哌酮舒巴坦钠 48 h 后,于下次给药前 5 min 抽血来测定头孢哌酮谷浓度(C_{\min})。

1.4 疗效评定方法

参考《抗菌药物临床试验技术指导原则(2015版)》^[6],将微生物学疗效、临床疗效和综合疗效等作为评价药物疗效的主要依据。抗菌药物临床疗效按“治愈、改善、进步、无效”4级评定,有效

率=(治愈率+改善率)/总例数 $\times 100\%$ 。

1.5 统计分析

用 Microsoft Excel 2019 软件整理归纳收集到的患者信息,并用 SPSS 27.0 软件对收集到的患者信息进行统计学分析。两组变量符合正态分布,用 $X\pm S$ 表示。用独立样本 t 检验对两组变量进行比较, $P < 0.05$ 认为两组变量有明显差异,有统计学意义。

2 结果

2.1 患者基本信息及实验室检查结果

本研究一共收集了 79 例患者,符合纳入标准的共 73 例。其中 51 名为低蛋白组患者,22 名为白蛋白正常组患者。73 例患者中男性为 44 名,女性为 29 名;73 例患者中最低年龄为 19 岁,最高年龄为 91 岁,平均年龄为(70.68 \pm 13.30)岁,60 岁及以上患者占 80.8%,具体见表 1。两组患者年龄、性别、炎症指标及肝功能无明显差异($P > 0.05$),低蛋白组患者肌酐显著大于白蛋白正常组患者($P < 0.05$),具体结果见表 2。

表 1 73 例患者年龄分布情况

年龄	低蛋白组	白蛋白正常组	合计	占比
≤ 50	1	1	2	2.74%
50 ~ 60	7	6	13	17.81%
61 ~ 70	14	4	18	24.65%
71 ~ 80	15	8	23	31.51%
> 80	14	3	17	23.29%
合计	51	22	73	100.00%

表 2 73 例患者基本信息及实验室检查结果

类别	低蛋白组 (n=51)	白蛋白正常组 (n=22)	P值
性别			
男[n(%)]	32 (43.83%)	12 (16.44%)	
女[n(%)]	19 (26.03%)	10 (13.70%)	
年龄(岁)	72.25 \pm 12.83	67.05 \pm 14.23	0.064
ALB (g/L)	29.73 \pm 3.82	38.34 \pm 2.49	< 0.01
炎症指标			
CRP (mg/L)	91.30 \pm 73.17	99.44 \pm 77.51	0.342
PCT (μ g/L)	4.65 \pm 9.69	2.39 \pm 5.87	0.192
肝肾功能			
ALT(U/L)	43.58 \pm 49.40	53.00 \pm 66.74	0.252
AST(U/L)	44.20 \pm 36.50	40.73 \pm 36.06	0.342
TBIL(μ mol/L)	17.82 \pm 33.18	20.46 \pm 27.74	0.372
DBIL(μ mol/L)	10.79 \pm 28.19	17.92 \pm 37.52	0.438
Cre(μ mol/L)	98.49 \pm 73.14	73.44 \pm 28.32	0.039

2.2 患者病原学检查

73例患者全部进行了病原学检查,病原学送检率达100%,其中43名(58.90%)患者检出细菌,30名(41.10%)患者未检出细菌。送检标本来源:痰标本45例次,血标本8例次,尿标本4例次,其

他标本(脑脊液、腹水)6例次。低蛋白组检出细菌47株,白蛋白正常组检出细菌16株,检测出的菌群排名前三依次为:鲍曼不动杆菌20株、铜绿假单胞菌10株、肺炎克雷伯菌7株和大肠埃希菌7株。具体结果见表3。

表3 送检阳性标本的分布及构成比

病原微生物类型	标本类型						总计	比例
	低蛋白组	白蛋白正常组	痰	血	尿	腹水和脑脊液		
鲍曼不动杆菌	15	5	20				20	31.75%
铜绿假单胞菌	7	3	9			1	10	15.87%
肺炎克雷伯菌	4	3	6		1		7	11.11%
大肠埃希菌	6	1		5		2	7	11.11%
阴沟肠杆菌	1	1	2				2	3.17%
嗜麦芽窄食单胞菌	4		3	1			4	6.35%
产气肠杆菌	4	2	5			1	6	9.52%
屎肠球菌	3	1			3	1	4	6.35%
表皮葡萄球菌	2			2			2	3.17%
金黄色葡萄球菌	1					1	1	1.59%
总计	47	16	45	8	4	6	63	100%

2.3 血药浓度监测情况

73例患者头孢哌酮谷浓度的范围为0.63~176.49 μg/ml,个体间差异较大。如表4所示,低蛋白组头孢哌酮谷浓度平均值46.29±36.94 μg/ml,白蛋白正常组平均值38.18±33.79 μg/ml,两组患者无明显差异($P>0.05$),该结果表明两组患者头孢哌酮谷浓度与白蛋白水平无明显相关性。按照头孢哌酮舒巴坦不同每日给药剂量(以头孢哌酮计算)进行分组,结果显示低蛋白组和白蛋白正常组头孢哌酮谷浓度之间无明显差异($P>0.05$),该结果表明每日头孢哌酮舒巴坦给药剂量相同的患者的头孢哌酮谷浓度与白蛋白水平无明显相关性。

表4 白蛋白水平对头孢哌酮谷浓度影响

类别	例数	血药浓度		P值
		低蛋白组	白蛋白正常组	
每日给药剂量 (以头孢哌酮计算)	73	46.29±36.94 (n=51)	38.18±33.79 (n=22)	0.190
3 g	20	31.18±27.65 (n=13)	33.65±35.27 (n=7)	0.216
4 g	17	47.89±36.72 (n=14)	64.28±49.17 (n=3)	0.129
4.5 g	13	66.15±59.26 (n=6)	30.34±12.33 (n=7)	0.101
6 g	23	49.33±32.92 (n=18)	39.85±45.09 (n=5)	0.151

对低蛋白血症组患者补充人血白蛋白,监测这类患者的头孢哌酮谷浓度,结果如表5所示。使用

人血白蛋白患者的头孢哌酮谷浓度平均值为(59.38±42.58) μg/ml,未使用人血白蛋白患者的头孢哌酮谷浓度平均值为(31.56±22.13) μg/ml,两组患者有显著性差异($P<0.05$)。该结果表明,在低蛋白血症患者中头孢哌酮谷浓度与其使用人血白蛋白有明显相关性,使用人血白蛋白组的患者头孢哌酮谷浓度明显高于未使用人血白蛋白组。

表5 低蛋白血症患者使用白蛋白对头孢哌酮谷浓度影响

类别	低蛋白组		P值
	使用人血白蛋白	未使用人血白蛋白	
血药浓度($c/\mu\text{g}\cdot\text{ml}^{-1}$)	59.38±42.58 (n=27)	31.56±22.13 (n=24)	<0.05

2.4 临床疗效

本研究73例患者的临床疗效结果如表6所示。低蛋白组共51例患者,其中治愈28例、改善1例,临床有效率为56.9%;白蛋白正常组共22例患者,其中治愈18例、改善1例,临床有效率为86.3%。两组相比有显著性差异($P<0.05$),该结果表明白蛋白正常组患者临床疗效优于低蛋白组。

3 讨论

正常成人的血清白蛋白为35.0~50.0 g/L,低蛋白血症(血清白蛋白<35 g/L)是临床较为常见的并发症,多见于重症患者,主要原因为白蛋白合成

表6 两组临床疗效对比

疗效	低蛋白组	白蛋白正常组	P值
治愈	28	18	
改善	1	1	
进步	12	2	
无效	4	1	
临床有效率%	56.9(29/51)	86.3(19/22)	<0.05

减少、消耗增加。低蛋白血症可使药物的血浆蛋白结合率降低,使得游离型药物浓度升高,尤其在亲水性高蛋白结合率的 β -内酰胺类抗菌药物中变化更为明显,药动学和药效学相关参数也会发生相应的改变,导致 $\%fT>MIC$ (给药间隔内游离药物浓度保持在 MIC 以上时间)降低,从而影响临床抗感染疗效^[7]。目前,国内外指南推荐对低蛋白血症患者使用高蛋白结合率 β -内酰胺类抗菌药物进行血药浓度监测,同时监测患者白蛋白水平,根据结果调整用药方案,可以选择给予负荷剂量或增加使用频次、延长滴注时间提高 $\%fT>MIC$ 增加临床疗效^[8-9]。

头孢哌酮是亲水性高蛋白结合率 β -内酰胺类抗菌药物,血浆蛋白结合率高达90%,其受低蛋白血症病理状态影响较大,个体间及个体内易产生较大的差异,临床需重点关注头孢哌酮给药剂量的调整。本研究中73例患者的头孢哌酮谷浓度为0.63~176.49 $\mu\text{g/ml}$,头孢哌酮血药浓度个体间差异较大。低蛋白组和白蛋白正常组头孢哌酮谷浓度与白蛋白水平无明显相关性,分析可能的原因如下:(1)本研究为单一中心的回顾性研究,纳入样本量有限,分布在各组例数较少;(2)老年患者较多,平均年龄为(70.68 \pm 13.30)岁,60岁及以上占比80.8%,老年患者同时合并多种基础疾病,使用头孢哌酮舒巴坦治疗时,由于肝肾功能退化影响患者的血药浓度;(3)头孢哌酮静脉注射后可以通过肝脏和肾脏进行双向排泄,其中25%通过肾脏排泄^[10],肾功能减退会影响药物的代谢,低蛋白组患者血肌酐显著大于白蛋白正常组患者,可能会影响头孢哌酮的代谢,导致低蛋白组患者头孢哌酮谷浓度偏高;(4)头孢哌酮血浆蛋白结合率高达90%,发挥药理活性的是游离性药物,但是目前临床治疗药物监测多为血清总浓度,本研究测定的也是头孢哌酮血清总浓度,对于蛋白结合率高的药物,在低蛋白血症下,游离型药物浓度影响更大,同时游离型药物浓度比总药物浓度更有预测疗效意义,后期需要进一步研究探讨头孢哌酮游离药物浓度与白蛋白水平之间的差异。

低蛋白组中使用人血白蛋白的头孢哌酮谷浓度明显大于未使用人血白蛋白组($P<0.05$),说明低蛋白患者可以通过补充白蛋白提高头孢哌酮血药浓度。在临床疗效方面,白蛋白正常组患者疗效优于低蛋白组,这是由于低蛋白组患者体内的头孢哌酮的蛋白结合率降低以及清除率增加均会影响治疗效果。既往研究表明当重症患者合并低蛋白血症,死亡率会明显增加,白蛋白水平的提高有助于增加重症感染患者的治疗成功率^[11]。因此,纠正患者低蛋白血症对抗感染治疗是非常重要的。此外,由于抗菌药物的临床疗效还受到患者感染部位、感染程度、肝肾功能及生理病理状态等影响,后续将进一步深入研究探讨。

综上所述,本研究发现低蛋白血症患者通过补充人血白蛋白可以提高头孢哌酮的血药浓度,但低蛋白组和白蛋白正常组头孢哌酮谷浓度之间无明显差异,需进一步研究低蛋白血症对头孢哌酮游离型药物浓度的影响,为低蛋白血症患者抗感染治疗方案的优化提供参考。

【参考文献】

- [1] 王银辉,范菁,林彬.低蛋白血症对重症患者抗菌药物剂量调整的研究进展[J].抗感染药学,2022,19(6):773-777.
- [2] ROBERTS J A, PEA F, LIPMAN J. The clinical relevance of plasma protein binding changes[J]. *Clin Pharmacokinet*, 2013, 52(1): 1-8.
- [3] ULLDEMOLINS M, ROBERTS J A, RELLO J, et al. The effects of hypoalbuminaemia on optimizing antibacterial dosing in critically ill patients[J]. *Clin Pharmacokinet*, 2011, 50(2): 99-110.
- [4] 马志超,孙弋,赵志刚.低蛋白血症对重症患者抗菌药物药代动力学和药效学影响的研究进展[J].中南药学,2019,17(6):903-907.
- [5] 彭国荏,曹毅,王峰,等.基于二维高效液相色谱的头孢哌酮血药浓度测定[J].中南药学,2019,17(1):105-108.
- [6] 《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.
- [7] HAYASHI Y, LIPMAN J, UDY A A, et al. β -Lactam therapeutic drug monitoring in the critically ill: optimising drug exposure in patients with fluctuating renal function and hypoalbuminaemia[J]. *Int J Antimicrob Agents*, 2013, 41(2): 162-166.
- [8] 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.
- [9] GUILHAUMOU R, BENABOUD S, BENNIS Y, et al. Optimization of the treatment with beta-lactam antibiotics in critically ill patients-guidelines from the French Society of Pharmacology and Therapeutics (Société Française de Pharmacologie et

- Thérapeutique-SFPT) and the French Society of Anaesthesia and Intensive Care Medicine (Société Française d'Anesthésie et Réanimation-SFAR)[J]. *Crit Care*, 2019, 23(1): 104.
- [10] 段文琪, 陈明辉, 宋钦, 等. 头孢哌酮钠舒巴坦钠致凝血功能障碍危险因素 meta 分析 [J]. *临床药物治疗杂志*, 2023, 21(9): 67-74.
- [11] YU Y T, LIU J, HU B, et al. Expert consensus on the use of human serum albumin in critically ill patients[J]. *Chin Med J*, 2021, 134(14): 1639-1654.
- [收稿日期] 2023-09-18 [修回日期] 2024-01-29
[本文编辑] 蔺森