

利奈唑胺在败血症新生儿中的群体药动学模型构建

冯宗太¹ 唐莲² 杨祖铭¹ 高楚楚¹ 李家慧² 蔡燕¹ 段露芬²

(苏州市立医院/南京医科大学附属苏州医院/南京医科大学姑苏学院

1. 新生儿科; 2. 药剂科, 江苏苏州 215002)

[摘要] **目的** 建立利奈唑胺在新生儿中的药动学模型并优化给药方案。**方法** 前瞻性收集64例使用利奈唑胺抗感染治疗的败血症新生儿为研究对象, 采用液相色谱串联质谱法检测血药浓度, 收集临床资料, 采用非线性混合效应建模法建立群体药动学 (population pharmacokinetic, PPK) 模型, 采用蒙特卡洛模拟和评价不同特征患儿的最佳给药方案。**结果** 利奈唑胺在新生儿体内的药动学特性可用一个具有一级消除的单室模型来描述, 表观分布容积和清除率的群体典型值分别为0.79 L和0.34 L/h。拟合优度、可视化验证及自举法结果表明, 模型稳健, 参数估算及预测结果可靠。蒙特卡洛模拟显示新生儿利奈唑胺最佳给药方案, 胎龄 (gestational age, GA) 28周6 mg/kg, q8h; GA 32周8 mg/kg, q8h; GA 34~37周9 mg/kg, q8h; GA 40周11 mg/kg, q8h。**结论** 该研究建立的PPK模型可为新生儿利奈唑胺的个体化给药提供参考, GA和用药时体重是影响新生儿利奈唑胺清除率的显著性因素。

[中国当代儿科杂志, 2024, 26 (11): 1162-1168]

[关键词] 败血症; 利奈唑胺; 群体药动学; 治疗药物监测; 蒙特卡洛模拟; 新生儿

Establishment of a population pharmacokinetic model for linezolid in neonates with sepsis

FENG Zong-Tai, TANG Lian, YANG Zu-Ming, GAO Chu-Chu, LI Jia-Hui, CAI Yan, DUAN Lu-Fen. Department of Pharmacy, Suzhou Municipal Hospital/Affiliated Suzhou Hospital of Nanjing Medical University/Gusu School of Nanjing Medical University, Suzhou, Jiangsu 215002, China (Duan L-F, Email: duanlufen@126.com)

Abstract: Objective To establish the pharmacokinetic model of linezolid in neonates, and to optimize the administration regimen. **Methods** A prospective study was conducted among 64 neonates with sepsis who received linezolid as anti-infective therapy, and liquid chromatography-tandem mass spectrometry was used to measure the plasma concentration of the drug. Clinical data were collected, and nonlinear mixed effects modeling was used to establish a population pharmacokinetic (PPK) model. Monte Carlo simulation and evaluation was performed for the optimal administration regimen of children with different features. **Results** The pharmacokinetic properties of linezolid in neonates could be described by a single-compartment model with primary elimination, and the population typical values for apparent volume of distribution and clearance rate were 0.79 L and 0.34 L/h, respectively. The results of goodness of fit, visualization verification, and the Bootstrap method showed that the model was robust with reliable results of parameter estimation and prediction. Monte Carlo simulation results showed that the optimal administration regimen for linezolid in neonates was as follows: 6 mg/kg, q8h, at 28 weeks of gestational age (GA); 8 mg/kg, q8h, at 32 weeks of GA; 9 mg/kg, q8h, at 34-37 weeks of GA; 11 mg/kg, q8h, at 40 weeks of GA. **Conclusions** The PPK model established in this study can provide a reference for individual administration of linezolid in neonates. GA and body weight at the time of administration are significant influencing factors for the clearance rate of linezolid in neonates.

[Chinese Journal of Contemporary Pediatrics, 2024, 26(11): 1162-1168]

Key words: Sepsis; Linezolid; Population pharmacokinetics; Therapeutic drug monitoring; Monte Carlo simulation; Neonate

[收稿日期] 2024-06-19; [接受日期] 2024-10-10

[基金项目] 江苏省医学会科研专项资金 [SYH-32034-0080 (20230027)]; 南京医科大学姑苏学院科研项目 (GSKY20230201)。

[作者简介] 冯宗太, 男, 博士, 副主任医师。

[通信作者] 段露芬, 女, 副主任药师。Email: duanlufen@126.com。

败血症是导致新生儿死亡的主要原因之一。新生儿免疫功能低下，败血症一旦发生常引起全身炎症反应综合征、多器官功能障碍甚至死亡。全球每年因败血症死亡的新生儿高达百万^[1]。因此，早期有效抗感染，清除体内病原体是改善新生儿败血症预后的关键。

凝固酶阴性葡萄球菌 (coagulase-negative *Staphylococcus*, CoNS) 是新生儿晚发败血症最常见的病原菌^[2]，利奈唑胺是治疗革兰氏阳性球菌新生儿败血症的有效抗生素^[3]。作为噁唑烷酮类抗菌药，利奈唑胺可用于社区获得性或医院获得性肺炎、皮肤软组织感染、耐万古霉素肠球菌感染及败血症治疗；对多重耐药革兰氏阳性球菌具有优越的敏感性且肾毒性小^[4-5]。然而，目前利奈唑胺在新生儿中药动学 (pharmacokinetics, PK) 数据仍相当匮乏，且研究发现利奈唑胺暴露剂量与不良反应相关^[6]。本研究在利奈唑胺治疗新生儿败血症中进行治疗药物监测 (therapeutic drug monitoring, TDM) 及 PK 分析，以期为利奈唑胺的个体化用药提供依据。

1 资料与方法

1.1 病例资料

前瞻性收集2019年11月—2023年11月于南京医科大学附属苏州医院接受利奈唑胺治疗的败血症新生儿为研究对象。利奈唑胺治疗期间进行血药浓度监测，并收集患儿临床资料，包括：胎龄 (gestational age, GA)、性别、体重、Apgar 评分、利奈唑胺剂量及用药时长、病原体、实验室检查数据等。该研究已获得我院研究伦理委员会批准 (K-2022-GSKY20210236)。

纳入标准：(1) 足月儿用药第1天日龄 ≤ 28 d，早产儿用药第1天矫正月龄 [实际周龄 - (40周 - GA)] ≤ 1 个月 (4周)^[7]；(2) 诊断为新生儿败血症，新生儿败血症诊断标准参考第5版《实用新生儿学》^[8]，如新生儿败血症 (临床诊断) 和新生儿败血症 (确诊)；(3) 经验性或目标性选用利奈唑胺抗感染治疗。排除标准：(1) 关键性数据 (纳入协变量筛选的数据) 缺失者；(2) 利奈唑胺用药时间 < 3 d。

1.2 用药方案

利奈唑胺给药方案参考药品说明书：(1) GA < 34 周且生后日龄 < 7 d 的早产儿，每次 10 mg/kg，

静脉滴注，q12h；(2) 足月儿、GA ≥ 34 周的早产儿、GA < 34 周且生后日龄 ≥ 7 d 的早产儿，每次 10 mg/kg，静脉滴注，q8h。疗程为 10~14 d，视临床疗效、不良反应，可提前结束或适当延长。

1.3 不良反应评价

参照我国《药品不良反应报告和监测管理办法》^[9] 中 5 项判定标准，6 级关联性评价结果中“可能”及以上病例为发生不良反应病例。利奈唑胺诱导血小板减少定义为：若患儿血小板计数基线值 $\geq 150 \times 10^9/L$ ，利奈唑胺用药期间血小板计数低于 $112.5 \times 10^9/L$ ；若患儿血小板计数基线值 75~149 $\times 10^9/L$ ，利奈唑胺用药期间血小板计数较基线值下降 25% 及以上^[10]。

1.4 血药浓度监测

测定利奈唑胺稳态谷浓度 (给药 4 次后，于下一次给药前 30 min 内) 和随机浓度 (给药 4 次后)。从每个婴儿身上采集 1~2 份 0.5~1 mL 血样，置于含凝血剂和分离胶的采血管中，2 h 内分离血清并保存于 -80°C ，3 d 内完成测定。

采用高效液相色谱仪 (Jasper HPLC) 和质谱仪 (TRIPLE QUAD 4500MD，美国 AB SCIEX 公司) 测定利奈唑胺血药浓度，色谱柱：SB-AQ RRHD (50 mm $\times$ 3.0 mm，1.8 μm ，美国安捷伦)。色谱条件：流动相 A 为 0.1% 甲酸水溶液，流动相 B 为 0.1% 甲醇甲酸盐溶液。梯度洗脱：0~0.5 min，10% B；0.5~1.5 min，10%~95% B；1.5~2.0 min，95% B；2.0~2.2 min，95%~10% B；2.2~3.0 min，10% B。流速 0.4 mL/min，注射体积 2 μL ，柱温 45 $^\circ\text{C}$ 。质谱条件：电喷雾离子化元和正离子检测。离子定量分析反应水平：质荷比 338.6 $\rightarrow$ 质荷比 296.2 (利奈唑胺)，锥形电压 60 V，碰撞能量 30 eV；质荷比 362.2 $\rightarrow$ 质荷比 261.1 (内标溶液，左氧氟沙星) 锥形电压 65 V，碰撞能量 35 eV。

1.5 模型建立及验证

使用 Phoenix NLME 8.3 (Pharsight, Mountain View, CA, USA) 和一阶条件估计-扩展最小二乘法构建利奈唑胺 PK 模型。探索具有一阶消除的一室和双室模型用于浓度-时间数据。使用指数误差模型描述个体间变异。为计算 PK 参数的残差变异性，测试了加和、比例和混合 (加和+比例) 模型。模型选择基于参数估计的精度 (标准误差)、拟合优度和似然比检验 (-2 倍的对数似然值，即 $-2LL$)。使用逐步协变量建模方法测试协变量模型；筛选协变量：性别、GA、生后日龄、矫正胎

龄、出生体重、利奈唑胺给药时体重、Apgar 评分、血红蛋白、血小板计数、谷丙转氨酶、谷草转氨酶、总胆红素、直接胆红素、血清白蛋白、血清肌酐 (serum creatinine, Scr) 和肌酐清除率 (creatinine clearance, Ccr)。

$$Ccr[mL/(min \cdot 1.73m^2)] = \frac{K \times L}{S_{cr}} \quad (1)$$

上式中, K 为矫正因子, 小于 1 岁足月儿为 0.45, 小于 1 岁早产儿为 0.33。L 为身长 (单位 cm)。Scr 为血清肌酐, 单位为 mg/dL^[11]。

新生儿的生理状况变化较大, 故采用生理成熟度的公式 (式 2 和式 3) 考察体重和年龄的影响^[12]。

$$CL_p = CL_A \times \left(\frac{WT}{70}\right)^{0.75} \times MF \quad (2)$$

$$MF = \frac{PCA^s}{PCA^s + PCA_{s0}^s} \quad (3)$$

上式中, CL_p 为新生儿清除率, CL_A 为成人清除率, MF 为生理成熟度, PCA 为孕后年龄, PCA_{s0} 为清除率达到最大值一半的 PCA, s 为希尔系数。

通过与初始模型比较, 前向添加的目标函数值 (objective function value, OFV; $-2LL$) 下降 >3.84 ($P>0.05$) 和后向消除的 OFV 增加 >6.64 ($P>0.01$) 是协变量的纳入标准。使用统计和图形方法进行模型评估。拟合优度图包括群体预测、个体预测与实测值的散点图, 以及条件加权残差与群体预测和给药后时间的图。使用模拟 1 000 例受试者的自举法评估最终模型的稳定性。

蒙特卡洛模拟: 使用 Phoenix NLME 8.3 (Pharsight, Mountain View, CA, USA) 针对不同的给药方案进行蒙特卡洛模拟。使用最终模型预测利奈唑胺谷浓度。在这些模拟中, 考虑了 PK 模型中识别的协变量, 当前体重 (g) 和 GA (周), 这些根据中国 15 个城市不同 GA 新生儿的平均出生体重, 分别在 28~40 周和 1 000~2 500 g 之间变化。每个剂量方案进行了 1 000 例个体的蒙特卡洛模拟。提出了新的给药方案, 以达到谷浓度治疗成功的定义范围 2~8 $\mu\text{g/mL}$ ^[6]。

1.6 统计学分析

采用 IBM SPSS Statistics 23.0 和 GraphPad Prism 9 进行数据分析及作图。正态分布计量资料采用均数 $\pm$ 标准差 ($\bar{x} \pm s$) 描述, 组间比较采用两样本 t 检验; 非正态分布计量资料采用中位数 (四分位数间距) [$M(P_{25}, P_{75})$] 表示, 组间比较采用 Mann-Whitney U 检验。计数资料以频数和百分数

(%) 表示, 组间比较采用卡方检验。 $P<0.05$ 示差异有统计学意义。

2 结果

2.1 一般情况

本研究最终纳入患儿 64 例, 其中男性 39 例 (61%), 女性 25 例 (39%), 平均 GA 为 (33 ± 4) 周, 平均出生体重为 1 600.0 (1 200.0, 2 537.5) g。纳入新生儿的一般情况见表 1。

表 1 64 例新生儿的人口学和临床特征情况

项目	结果
基本信息	
胎龄 ($\bar{x} \pm s$, 周)	33 ± 4
矫正胎龄 ($\bar{x} \pm s$, 周)	35 ± 4
生后日龄 [$M(P_{25}, P_{75})$, d]	12.00(7.00, 16.75)
出生体重 [$M(P_{25}, P_{75})$, g]	1 600.0(1 200.0, 2 537.5)
用药时体重 [$M(P_{25}, P_{75})$, g]	1 710.0(1 307.5, 2 690.0)
男性 [例(%)]	39(61)
1 min Apgar 评分 [$M(P_{25}, P_{75})$, 分]	9(8, 10)
5 min Apgar 评分 [$M(P_{25}, P_{75})$, 分]	9(8, 10)
并发症 [例(%)]	
呼吸衰竭	38(59)
呼吸窘迫综合征	16(25)
窒息	15(23)
感染性休克	2(3)
病原菌 [例(%)]	
凝固酶阴性葡萄球菌*	34(85)
肠球菌*	4(10)
金黄色葡萄球菌*	2(5)
利奈唑胺 MIC 值 [例(%)]	
1 mg/L*	21(52)
2 mg/L*	19(48)
实验室检查基线值	
血红蛋白 ($\bar{x} \pm s$, g/L)	134 ± 25
血小板计数 ($\bar{x} \pm s$, $10^9/L$)	220 ± 117
总胆红素 [$M(P_{25}, P_{75})$, $\mu\text{mol/L}$]	84.39(40.78, 157.80)
白蛋白 [$M(P_{25}, P_{75})$, g/L]	31.80(27.20, 34.30)
谷丙转氨酶 [$M(P_{25}, P_{75})$, U/L]	10.50(6.25, 18.75)
肌酐 [$M(P_{25}, P_{75})$, $\mu\text{mol/L}$]	37.50(28.50, 45.75)
Ccr [$M(P_{25}, P_{75})$, mL/(min $\cdot$ 1.73m ²)]	32.96(26.62, 50.56)
利奈唑胺用药时间 [$M(P_{25}, P_{75})$, d]	10(9, 11)

注: [MIC] 最低抑菌浓度; [Ccr] 肌酐清除率。*分母为 40。

2.2 不良反应评价

新生儿患者利奈唑胺用药期间共 13 例 (20%) 出现可疑药物不良反应, 关联性评价均为“可

能”。10 例（77%）血小板减少；2 例（15%）腹泻，其中 1 例患儿合并血小板减少及腹泻；1 例（8%）谷丙转氨酶、谷草转氨酶升高；1 例（8%）血乳酸升高。13 例发生不良反应的患儿停药后均恢复正常。

2.3 群体药动模型构建

研究期间共收集血样 84 份，纳入患儿的利奈唑胺浓度-时间曲线见图 1。利奈唑胺的 PK 特性可以很好地用一个具有一级消除的单室模型来描述。个体间变异性通过指数随机效应模型来描述，残差变异性则用比例残差误差模型来拟合。在协变量选择过程中，当前体重和 GA 是利奈唑胺清除率（clearance, CL）的显著有效协变量，而当前体重是分布容积的显著有效协变量。其他协变量也进行了系统分析，但并未发现是 PK 参数的统计显著预测因子。当前体重是影响分布容积的主要协变量，当前体重（g）和 GA（周）是影响 CL 的主要协变量（ $\Delta\text{OFV}=42.71$, $P<0.001$ ）。

最终的群体药动学（population pharmacokinetic, PPK）模型如下：

$$\text{CL}(\text{L/h}) = 0.34 \times (\text{当前体重}/1\,710.00)^{0.79} \times (\text{GA}/32.36)^{1.74} \times \exp(\eta_{\text{CL}}) \quad (4)$$

$$\text{分布容积}(\text{L}) = 0.79 \times (\text{当前体重}/1\,710.00)^{1.12} \quad (5)$$

上式中， η 为个体间变异。

最终模型估计的分布容积和 CL 的群体参数分别为 0.79 L 和 0.34 L/h。具体模型参数见表 2。

2.4 模型验证

从基础和最终的 PPK 模型获得的拟合优度诊断图如图 2 和图 3 所示。群体预测（图 2D）和个体

预测（图 2B）与实测值的图显示没有视觉偏差方面的结构性偏离，并且最终模型的拟合度相比基础模型有所改善。在条件加权残差与群体预测和时间的图中，大多数浓度数据在 0 附近随机分布，且在 $-2 \sim +2$ 之间，这表明模型拟合没有显著的系统性偏离。最终模型（图 3B、D）的拟合度比基础模型（图 3A、C）有所提高。

从 1 000 次运行的 Bootstrap 集合分析中获得的参数估计的中位数和 95%CI 见表 2。原始数据的参数估计位于非参数 Bootstrap 方法得出的 95%CI 之内，且 95%CI 不包括零。最终模型估计与 Bootstrap 得到的中位数参数估计之间的偏差对所有参数均小于 10%，表明最终模型具有良好的稳定性和可靠性。

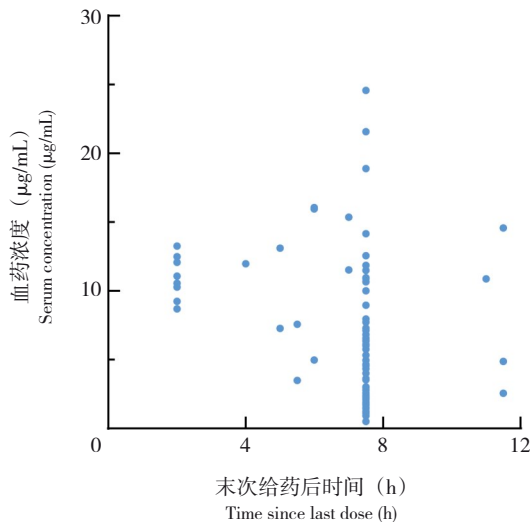


图 1 利奈唑胺血药浓度-时间散点图 横坐标为距离末次给药后时间，纵坐标为利奈唑胺血药浓度。

表 2 最终模型参数估测值与 Bootstrap 验证结果

参数	最终模型			Bootstrap 参数	
	估测值	SE (%)	95%CI	中位数	95%CI
结构模型参数					
TV _{分布容积} (L) ¹	0.79	0.16	0.47~1.12	0.80	0.37~1.22
TV _{CL} (L/h) ¹	0.34	0.091	0.21~0.49	0.33	0.16~0.56
dVd 当前体重	1.12	0.26	0.61~1.63	1.13	0.52~1.72
dCLd 当前体重	0.79	0.13	0.52~1.05	0.78	0.35~1.00
dCLd 胎龄	1.74	0.12	1.50~1.99	1.73	0.97~2.45
个体间变异 (收缩%)					
ω^2 CL	0.15(15.73)			0.14	
残差变异					
标准偏差	1.73	0.28	1.17~2.30	1.72	1.05~2.30

注：[TV] 典型值；[SE] 标准误差；[d*d*] 校正系数；[CL] 清除率； ω^2 个体间变异的方差。¹典型人群：1.71 kg 新生儿。

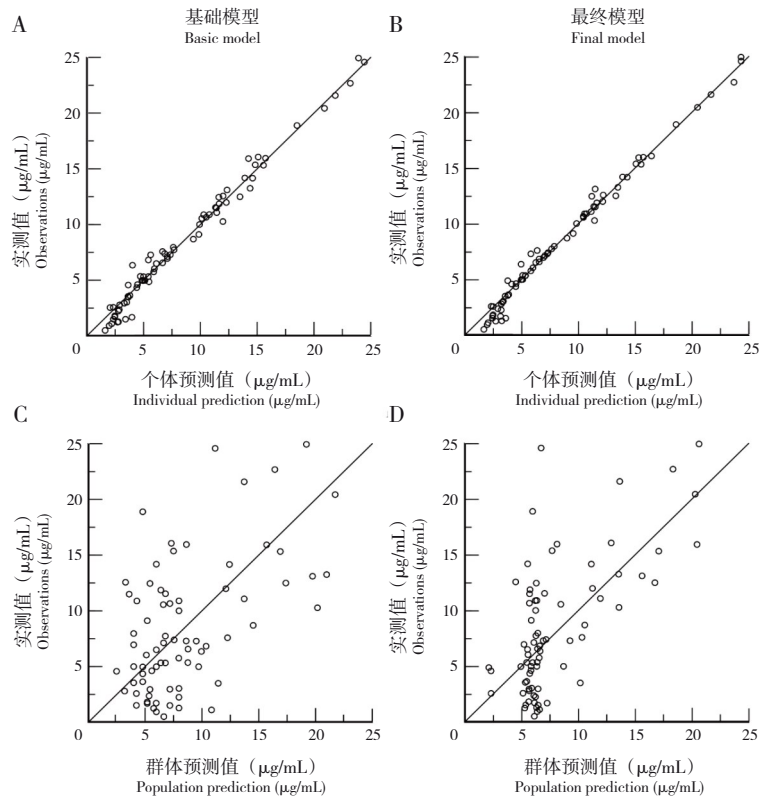


图2 基础模型 (A和C) 和最终模型 (B和D) 拟合优度图 A为基础模型实测值-个体预测值的散点图; B为最终模型实测值-个体预测值的散点图; C为基础模型实测值-群体预测值的散点图; D为最终模型实测值-群体预测值的散点图。

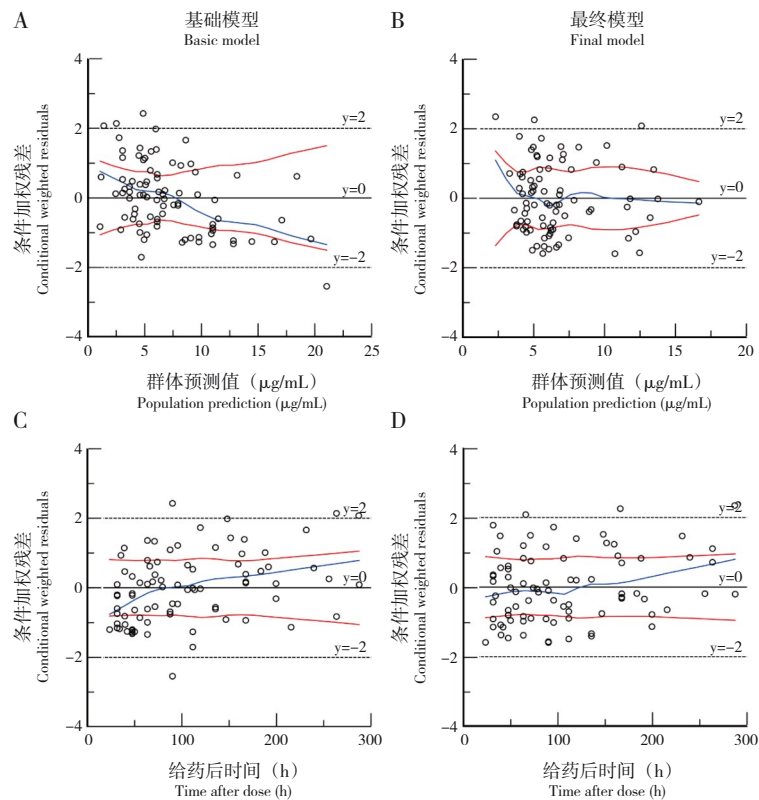


图3 基础模型 (A和C) 和最终模型 (B和D) 权重残差散点图 A为基础模型条件加权残差-群体预测值的散点图; B为最终模型条件加权残差-群体预测值的散点图; C为基础模型条件加权残差-给药后时间的散点图; D为最终模型条件加权残差-给药后时间的散点图。上下两条红色曲线分别为条件权重残差上下半区趋势线, 中间蓝色曲线为整体趋势线。

基于模型的模拟和剂量优化。根据 GA，模拟了单次给药剂量范围为 5~12 mg/kg，给药时间间隔为 8~12 h 的给药方案，在给药 2 d 后能够获得目标谷浓度（2~8 $\mu\text{g/mL}$ ）最高百分比的给药方案见表 3。

表 3 达到目标谷浓度的最佳给药方案

胎龄 (周)	单次给药 剂量 (mg/kg)	给药 频次	稳态谷浓度分布 (%)		
			<2 $\mu\text{g/mL}$	2~8 $\mu\text{g/mL}$	>8 $\mu\text{g/mL}$
28	6	q8h	12.9	81.2	5.9
32	8	q8h	12.5	78.9	8.6
34	9	q8h	14.6	77.0	8.4
37	9	q8h	14.9	78.0	7.1
40	11	q8h	18.1	74.2	7.7

注：稳态谷浓度分布 (%) 为蒙特卡洛模拟的 48 h 谷浓度结果分别在 3 个区间（<2 $\mu\text{g/mL}$ ，2~8 $\mu\text{g/mL}$ ，>8 $\mu\text{g/mL}$ ）的百分比例数/1 000 例）。

3 讨论

尽管利奈唑胺的临床应用逐年增加，但关于新生儿中利奈唑胺的 PK 研究仍然很少，且这些研究有一定的局限性。Sicard 等^[13]对 16 例早产儿患者 24 次利奈唑胺血药浓度的 PK 进行了回顾性研究。该研究存在一些局限性，如样本量小，利奈唑胺有两种给药方式（静脉注射和口服），未进行蒙特卡洛模拟。Thibault 等^[14]回顾性研究了 26 例婴儿的数据，收集了 78 个利奈唑胺的血浆浓度，并建立了利奈唑胺的单室模型，最终模型包括生后日龄和体重。然而，该研究也存在一些局限性，如样本量小，纳入的婴儿并非全部为新生儿，未进行蒙特卡洛模拟。

本研究是一项前瞻性研究，旨在分析并报告利奈唑胺的新生儿 PPK 模型，并优化新生儿中静脉注射利奈唑胺的剂量。该 PPK 模型的建立和验证旨在确定新生儿利奈唑胺的 PK 参数，并识别人口统计学和临床因素对利奈唑胺 PK 的影响。最终，基于最终模型，通过蒙特卡洛模拟对新生儿的剂量进行了优化。最终 PPK 模型适合采用一室模型和一阶消除，以用药时体重和 GA 作为显著协变量。最终模型中，新生儿利奈唑胺 CL 的中位数为 0.20 L/ (h·kg) [范围：0.12~0.29 L/ (h·kg)]，这比先前对早产儿的研究结果 [0.13 L/ (h·kg)]^[13]和儿童人群数据 [中位数：0.119 L/ (h·kg)，范围：0.067 6~0.12 L/ (h·kg)]^[15]显著更高，可能原因

有：（1）本研究包含了早产新生儿和足月新生儿，胎儿的肾小球滤过率随着 GA 增加而稳步增加^[8]；（2）本研究纳入的患儿用药第 1 天的生后日龄中位数为 12 d，新生儿肾小球滤过率在生后最初几周迅速增加^[8]；（3）本研究的人群为中国人。

目前，利奈唑胺说明书中针对新生儿群体的建议使用剂量较为笼统：出生未满 7 d 的早产儿（GA<34 周），初始剂量应为 10 mg/kg，q12h，当临床效果不佳时，应考虑按剂量 10 mg/kg，q8h。所有出生 7 d 或以上的新生儿应按 10 mg/kg，q8h 的剂量给药。本课题组前期研究新生儿患儿按说明书推荐给药剂量，利奈唑胺初始血药浓度监测结果显示个体差异较大，初始达标率亦不高，仅 32.26%，血小板减少的发生率达 19.35%，纳入的患儿大部分为极早产儿（28 周≤GA≤31⁺6 周）和超早产儿（GA<28 周）^[16]。因此，本研究针对不同 GA 的患儿进行了最优给药方案推荐，指导新生儿患儿个体化用药，提高血药浓度达标率，提高新生儿患者利奈唑胺抗感染治疗的有效性和安全性，降低不良反应的发生率。

本研究的局限性在于纳入的样本量有限，暂无法将早产儿与足月儿分别建立 PPK 模型。后续我们拟开展多中心研究，进一步扩大样本量以对本研究的模型进行优化，将早产儿与足月儿人群分别建立 PK 模型，从而更全面地探讨利奈唑胺在新生儿体内的 PK 特点，为利奈唑胺在新生儿群体的合理使用提供更加完善的参考依据。

综上所述，本研究建立了利奈唑胺在新生儿的 PPK 模型，GA 和用药时体重是影响新生儿利奈唑胺清除率的显著因素。该模型的总体拟合度较好，估算值稳定可靠，根据模型制定了不同 GA 新生儿败血症利奈唑胺优化给药方案，为新生儿利奈唑胺的个体化用药奠定了基础。

作者贡献声明：冯宗太、高楚楚负责论文撰写及修改；杨祖铭、蔡燕负责临床指导及样本收集；唐莲、李家慧负责样本检测与药学模型构建；段露芬负责研究设计及论文修改。

利益冲突声明：所有作者均声明不存在利益冲突。

[参 考 文 献]

[1] Shane AL, Sánchez PJ, Stoll BJ. Neonatal sepsis[J]. Lancet,

- 2017, 390(10104): 1770-1780. PMID: 28434651.
DOI: 10.1016/S0140-6736(17)31002-4.
- [2] 中华医学会儿科学分会新生儿学组, 中国医师协会新生儿科医师分会感染专业委员会. 新生儿败血症诊断及治疗专家共识 (2019 年版) [J]. 中华儿科杂志, 2019, 57(4): 252-257. PMID: 30934196. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0578-1310.2019.04.005.
- [3] Nelson JD, Bradley JS, Kimberlin DW, et al. 2021 Nelsons Pediatric Antimicrobial Therapy[M]. 27th ed. Itasca: American Academy of Pediatrics, 2021.
- [4] Liu P, Capitano B, Stein A, et al. Clinical outcomes of linezolid and vancomycin in patients with nosocomial pneumonia caused by methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* stratified by baseline renal function: a retrospective, cohort analysis[J]. BMC Nephrol, 2017, 18(1): 168. PMID: 28532398. PMCID: PMC5440938. DOI: 10.1186/s12882-017-0581-y.
- [5] Kocher S, Müller W, Resch B. Linezolid treatment of nosocomial bacterial infection with multiresistant Gram-positive pathogens in preterm infants: a systematic review[J]. Int J Antimicrob Agents, 2010, 36(2): 106-110. PMID: 20605418. DOI: 10.1016/j.ijantimicag.2010.03.030.
- [6] Lin B, Hu Y, Xu P, et al. Expert consensus statement on therapeutic drug monitoring and individualization of linezolid[J]. Front Public Health, 2022, 10: 967311. PMID: 36033811. PMCID: PMC9399604. DOI: 10.3389/fpubh.2022.967311.
- [7] 《中华儿科杂志》编辑委员会, 中华医学会儿科学分会儿童保健学组, 中华医学会儿科学分会新生儿学组. 早产、低出生体重儿出院后喂养建议[J]. 中华儿科杂志, 2016, 54(1): 6-12. PMID: 27470474.
DOI: 10.3760/cma.j.issn.0578-1310.2016.01.003.
- [8] 邵肖梅, 叶鸿瑁, 丘小汕. 实用新生儿学[M]. 5 版. 北京: 人民卫生出版社, 2019.
- [9] 市场监管总局. 药品不良反应报告和监测管理办法[EB/OL]. (2011-05-04) [2024-08-06]. https://www.gov.cn/zhengce/2021-06/29/content_5723552.htm.
- [10] Cojutti PG, Merelli M, Bassetti M, et al. Proactive therapeutic drug monitoring (TDM) may be helpful in managing long-term treatment with linezolid safely: findings from a monocentric, prospective, open-label, interventional study[J]. J Antimicrob Chemother, 2019, 74(12): 3588-3595. PMID: 31504570. DOI: 10.1093/jac/dkz374.
- [11] Schwartz GJ, Brion LP, Spitzer A. The use of plasma creatinine concentration for estimating glomerular filtration rate in infants, children, and adolescents[J]. Pediatr Clin North Am, 1987, 34(3): 571-590. PMID: 3588043. DOI: 10.1016/s0031-3955(16)36251-4.
- [12] Tod M, Jullien V, Pons G. Facilitation of drug evaluation in children by population methods and modelling[J]. Clin Pharmacokinet, 2008, 47(4): 231-243. PMID: 18336053. DOI: 10.2165/00003088-200847040-00002.
- [13] Sicard M, Launay E, Caillon J, et al. Pharmacokinetics of linezolid treatment using intravenous and oral administrations in extremely premature infants[J]. Eur J Clin Pharmacol, 2015, 71(5): 611-615. PMID: 25740677. DOI: 10.1007/s00228-015-1813-3.
- [14] Thibault C, Kassir N, Goyer I, et al. Population pharmacokinetics of intravenous linezolid in premature infants[J]. Pediatr Infect Dis J, 2019, 38(1): 82-88. PMID: 29634620. DOI: 10.1097/INF.0000000000002067.
- [15] Bandín-Vilar E, García-Quintanilla L, Castro-Balado A, et al. A review of population pharmacokinetic analyses of linezolid[J]. Clin Pharmacokinet, 2022, 61(6): 789-817. PMID: 35699914. PMCID: PMC9192929. DOI: 10.1007/s40262-022-01125-2.
- [16] 段露芬, 杨祖铭, 蔡燕, 等. 新生儿与老年重症肺炎患者利奈唑胺血药浓度监测与临床评价[J]. 中华临床感染病杂志, 2020, 13(6): 428-433. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1674-2397.2020.06.006.

(本文编辑: 王颖)

(版权所有©2024 中国当代儿科杂志)