

## · 论著 ·

## 本文亮点:

- (1) 证实按照每 12 小时 1 次, 每次 600 mg 的标准给药方案行利奈唑胺治疗, 烧伤患者利奈唑胺血药谷浓度较肺部感染患者明显降低。
- (2) 证实烧伤患者利奈唑胺血药谷浓度与年龄、体重及Ⅲ度烧伤面积相关, 肺部感染患者利奈唑胺血药谷浓度与肌酐清除率、血清肌酐水平相关。
- (3) 证实烧伤患者和肺部感染患者利奈唑胺血药谷浓度与血清白蛋白水平存在明显交互作用。

## Highlights:

- (1) It was confirmed that, under the standard dosing regimen of 600 mg every 12 hours for linezolid treatment, the plasma trough concentration of linezolid in burn patients was significantly lower than that in pulmonary infection patients.
- (2) It was confirmed that the plasma trough concentration of linezolid in burn patients was correlated with the age, body weight, and full-thickness burn area, and the plasma trough concentration of linezolid in pulmonary infection patients was correlated with the creatinine clearance rate and serum creatinine level.
- (3) It was confirmed that there was a significant interaction effect between the linezolid trough concentration in burn patients and pulmonary infection patients and the serum albumin level.



## 利奈唑胺在烧伤患者中的药代动力学研究

房嫣<sup>1</sup> 丁培杰<sup>2</sup> 方洁<sup>1</sup> 贺晓双<sup>1</sup> 卞晓岚<sup>1</sup> 刘琰<sup>3</sup> 魏来来<sup>4</sup> 施燕<sup>3</sup>

<sup>1</sup>上海交通大学医学院附属瑞金医院药剂科, 上海 200025; <sup>2</sup>上海市老年医学中心药剂科, 上海 201104; <sup>3</sup>上海交通大学医学院附属瑞金医院烧伤整形与创面修复科, 上海 200025; <sup>4</sup>徐州市中心医院药剂科, 徐州 221009

通信作者: 施燕, Email: 18516130422@163.com

**【摘要】** 目的 分析烧伤患者与肺部感染患者利奈唑胺的药代动力学差异并探讨其影响因素。 方法 该研究为回顾性队列研究。将 2024 年 8 月 1 日—2025 年 8 月 1 日上海交通大学医学院附属瑞金医院烧伤整形与创面修复科收治的接受利奈唑胺治疗(每 12 小时给药 1 次, 每次给药 600 mg)且完成利奈唑胺血药谷浓度(以下简称血药谷浓度)监测的 74 例(共行 81 次血药谷浓度检测)烧伤患者作为烧伤组, 其中男 22 例、女 52 例, 年龄 16~87 岁。将同期该院重症医学科收治的肺部感染患者中接受相同方案利奈唑胺治疗且完成血药谷浓度监测的 74 例患者(共行 75 次血药谷浓度检测)作为肺部感染组, 其中男 51 例、女 23 例, 年龄 23~90 岁。于第 5 次给药前 30 min, 采用液相色谱-串联质谱法检测血药谷浓度。分析烧伤组患者血药谷浓度与年龄、体重、烧伤总面积、Ⅲ度烧伤面积、伤后入院时间、血清白蛋白水平、血清肌酐水平及肌酐清除率之间的相关性, 分析肺部感染组患者血药谷浓度与年龄、体重、血清白蛋白水平、血清肌酐水平及肌酐清除率之间的相关性。分析 2 组患者血药谷浓度与年龄、体重、血清白蛋白水平、血清肌酐水平的交互作用。 结果 烧伤组患者血药谷浓度为 2.30(0.65, 5.70)mg/L, 明显低于肺部感染组的 4.07(2.01, 7.82)mg/L( $Z=-3.131, P<0.05$ )。烧伤组中血

DOI: 10.3760/cma.j.cn501225-20251028-00447

收稿日期 2025-10-28

引用本文: 房嫣, 丁培杰, 方洁, 等. 利奈唑胺在烧伤患者中的药代动力学研究[J]. 中华烧伤与创面修复杂志, 2026, 42(5): 1-8. DOI: 10.3760/cma.j.cn501225-20251028-00447.

Fang Yan, Ding Peijie, Fang Jie, et al. Research on the pharmacokinetics of linezolid in burn patients[J]. Chin J Burns Wounds, 2026, 42(5): 1-8. DOI: 10.3760/cma.j.cn501225-20251028-00447.



药谷浓度 $<2$  mg/L 的患者比例达 46.91% (38/81), 明显高于肺部感染组的 22.67% (17/75),  $\chi^2=10.030$ ,  $P<0.05$ 。烧伤组患者血药谷浓度与年龄呈明显正相关( $r_s=0.483$ ,  $P<0.05$ ), 与体重及Ⅲ度烧伤面积呈明显负相关( $r_s$ 值分别为 $-0.247$ 、 $-0.231$ ,  $P<0.05$ )。肺部感染组患者血药谷浓度与肌酐清除率呈明显负相关( $r_s=-0.344$ ,  $P<0.05$ ), 与血清肌酐水平呈明显正相关( $r_s=0.255$ ,  $P<0.05$ )。肺部感染组和烧伤组患者血药谷浓度均仅与血清白蛋白水平存在明显交互作用( $\beta$ 值分别为 $0.201$ 、 $-0.145$ , 95%CI 分别为 $-0.085\sim 0.488$ 、 $-0.344\sim 0.055$ ,  $P<0.05$ )。 **结论** 在利奈唑胺标准给药方案下, 烧伤患者血药谷浓度较肺部感染患者显著降低且低血药暴露比例更高。烧伤患者血药谷浓度与年龄、体重及Ⅲ度烧伤面积相关, 烧伤患者和肺部感染患者血药谷浓度均与血清白蛋白水平存在明显交互作用。

【关键词】 烧伤; 药代动力学; 利奈唑胺; 血药谷浓度; 精准用药

基金项目: 上海市烧伤与创面修复研究中心(2023ZZ02013); 国家自然科学基金面上项目(8247090930, 82272262)

### Research on the pharmacokinetics of linezolid in burn patients

Fang Yan<sup>1</sup>, Ding Peijie<sup>2</sup>, Fang Jie<sup>1</sup>, He Xiaoshuang<sup>1</sup>, Bian Xiaolan<sup>1</sup>, Liu Yan<sup>3</sup>, Wei Lailai<sup>4</sup>, Shi Yan<sup>3</sup>

<sup>1</sup>Department of Pharmacy, Ruijin Hospital, Shanghai Jiao Tong University School of Medicine, Shanghai 200025, China; <sup>2</sup>Department of Pharmacy, Shanghai Geriatric Medical Center, Shanghai 201104, China;

<sup>3</sup>Department of Burn, Ruijin Hospital, Shanghai Jiao Tong University School of Medicine, Shanghai 200025, China; <sup>4</sup>Department of Pharmacy, Xuzhou Central Hospital, Xuzhou 221009, China

Corresponding author: Shi Yan, Email: 18516130422@163.com

【Abstract】 **Objective** To analyze the pharmacokinetic differences of linezolid between burn patients and patients with pulmonary infection, and to explore the influencing factors. **Methods** This study was a retrospective cohort study. From August 1<sup>st</sup>, 2024 to August 1<sup>st</sup>, 2025, 74 burn patients (with 81 plasma trough concentration measurements) admitted to the Department of Burn of Ruijin Hospital of Shanghai Jiao Tong University School of Medicine, who received linezolid treatment of 600 mg every 12 hours and completed monitoring of plasma trough concentration of linezolid (hereinafter referred to as plasma trough concentration) were included as burn group. There were 22 males and 52 females, aged 16–87 years. During the same period, 74 patients with pulmonary infection (with 75 plasma trough concentration measurements) admitted to the Department of Critical Care Medicine of the same hospital who received the same linezolid treatment and completed monitoring of plasma trough concentration were included as pulmonary infection group. There were 51 males and 23 females, aged 23–90 years. The plasma trough concentrations were detected at 30 min before the fifth administration using liquid chromatography-tandem mass spectrometry. In burn group of patients, the correlations between plasma trough concentration and age, body weight, total burn area, full-thickness burn area, admission time after burn, serum albumin level, serum creatinine level, and creatinine clearance rate were analyzed. In pulmonary infection group of patients, the correlations between plasma trough concentration and age, body weight, serum albumin level, serum creatinine level, and creatinine clearance rate were analyzed. The interactions of plasma trough concentration with age, body weight, serum albumin level, and serum creatinine level between the two groups of patients were analyzed. **Results** The plasma trough concentration of linezolid in burn group of patients was 2.30 (0.65, 5.70) mg/L, which was significantly lower than 4.07 (2.01, 7.82) mg/L in pulmonary infection group ( $Z=-3.131$ ,  $P<0.05$ ). The proportion of patients with plasma trough concentration  $<2$  mg/L in burn group of patients was 46.9% (38/81), which was significantly higher than 22.67% (17/75) in pulmonary infection group ( $\chi^2=10.030$ ,  $P<0.05$ ). In burn group of patients, the plasma trough concentration was significantly positively correlated with age ( $r_s=0.483$ ,  $P<0.05$ ), and significantly negatively correlated with body weight and full-thickness burn area (with  $r_s$  of  $-0.247$  and  $-0.231$ , respectively,  $P<0.05$ ). In pulmonary infection group of patients, the plasma trough concentration was significantly negatively correlated with creatinine clearance rate ( $r_s=-0.344$ ,  $P<0.05$ ), and significantly positively correlated with serum creatinine level ( $r_s=0.255$ ,  $P<0.05$ ). Both in pulmonary infection group and burn group of patients, the plasma trough concentration showed a significant interaction with the serum albumin level (with  $\beta$  values of  $0.201$  and  $-0.145$ , respectively, 95%CI of  $-0.085$  to  $0.488$  and  $-0.344$  to  $0.055$ , respectively,  $P<0.05$ ). **Conclusions** Under the standard dosing regimen of linezolid, the plasma trough concentration in burn patients was significantly lower than that in patients with pulmonary infection, and the proportion of low drug exposure was

higher. In burn patients, the plasma trough concentration was correlated with age, body weight, and full-thickness burn area. Both in burn patients and patients with pulmonary infection, the plasma trough concentration showed a significant interaction with serum albumin level.

**[ Key words ]** Burns; Pharmacokinetics; Linezolid; Plasma trough concentration; Precision medicine

**Fund program:** Shanghai Municipal Research Center for Burn and Wound Repair (2023ZZ02013); General Program of National Natural Science Foundation of China (8247090930, 82272262)

烧伤是全球重要的公共卫生问题,每年致死约 18 万人,绝大多数发生在中低收入国家,对患者及其家庭以及医疗卫生体系造成沉重的疾病与经济负担<sup>[1-2]</sup>。烧伤患者往往会出现多种病理生理变化:毛细血管通透性显著增加,大量循环液体丧失,组织外渗与体液重分布,出现低有效循环血量或组织低灌注,过度交感兴奋-炎症驱动的高代谢状态,并伴器官灌注重分布及肾功能亢进(augmented renal clearance, ARC)<sup>[3-4]</sup>。这些病理生理变化会同时影响药物的表观分布容积与清除率,导致烧伤患者与非烧伤患者的药代动力学特征存在明显差异<sup>[5]</sup>,现有针对烧伤患者的药代动力学研究,主要集中于 $\beta$ -内酰胺类(如头孢他啶)、喹诺酮类(如环丙沙星)等抗菌药物<sup>[6-9]</sup>,而关于噁唑烷酮类抗菌药物的相关报道则较为有限。

利奈唑胺作为新型噁唑烷酮类抗菌药,通过与细菌核糖体 50S 亚基的位点结合,阻断 70S 起始复合物的形成,抑制蛋白质合成,从而发挥抗菌作用<sup>[10]</sup>。该药对多种耐药革兰阳性菌(包括耐甲氧西林金黄色葡萄球菌、耐万古霉素肠球菌、耐青霉素肺炎链球菌)具有良好抗菌活性,因而在多种感染性疾病,如复杂性皮肤软组织感染、医院获得性肺炎、社区获得性肺炎的治疗中具有重要临床价值<sup>[11]</sup>。随着真实世界与药代动力学-药效学(pharmacokinetics/pharmacodynamics, PK/PD)研究的深入,人们逐步认识到利奈唑胺的治疗窗较窄,且血药暴露与疗效或不良反应密切相关:暴露不足可能降低疗效,而过度暴露则与血小板减少等风险增加相关<sup>[12-13]</sup>。近年的专家共识与系统研究据此建议实施治疗药物监测(therapeutic drug monitoring, TDM),并将利奈唑胺血药谷浓度(以下简称为血药谷浓度)控制在 2~8 mg/L,作为兼顾疗效与安全性的目标浓度<sup>[14]</sup>。

本研究比较在利奈唑胺标准给药方案下(每 12 小时给药 1 次,每次 600 mg),利奈唑胺在烧伤患者与肺部感染患者中的药代动力学差异,并进一步探讨烧伤严重程度、血浆白蛋白水平、肾功能等因

素对烧伤患者利奈唑胺药代动力学变化的影响,旨在为烧伤患者的精准用药提供依据。

## 1 对象与方法

本回顾性队列研究经上海交通大学医学院附属瑞金医院(以下简称本院)临床研究伦理委员会批准(批号:2023280),符合《赫尔辛基宣言》的基本原则,仅对患者病历资料进行分析,不泄露患者的隐私。

### 1.1 入选标准

纳入标准:(1)烧伤组患者符合烧伤的诊断标准;(2)肺部感染组患者符合肺部感染的诊断标准;(3)行利奈唑胺治疗并进行血药谷浓度监测者;(4)年龄 $\geq 18$ 岁者。

排除标准:(1)接受血液透析或者腹膜透析的患者;(2)孕妇、哺乳期患者;(3)合并用药影响代谢者;(4)糖尿病患者;(5)烧伤组中用药时间距离烧伤 $< 48$  h 者。

### 1.2 临床资料与分组

将 2024 年 8 月 1 日—2025 年 8 月 1 日本院烧伤整形与创面修复科收治的 74 例接受利奈唑胺治疗且完成血药谷浓度监测的烧伤患者作为烧伤组,其中男 22 例、女 52 例,年龄 16~87 岁,体重 37.0~115.0 kg,伤后入院时间 4~413 [15.00 (8.00, 29.50)] d。烧伤总面积为 1~97 [30 (10, 70)] % TBSA,其中 $< 10\%$ TBSA 者 17 例,10%~30%TBSA 者 20 例,31%~50%TBSA 者 8 例, $> 50\%$ TBSA 者 29 例;Ⅲ度烧伤面积 0~95 [20 (1, 40)] % TBSA。

将同期本院重症医学科收治的肺部感染患者中接受利奈唑胺治疗且完成血药谷浓度监测的 74 例患者作为肺部感染组,其中男 51 例、女 23 例,年龄 23~90 岁,体重 32.0~150.0 kg。

### 1.3 利奈唑胺的给药方案和血药谷浓度监测方法

烧伤组和肺部感染组患者利奈唑胺的给药方案均为每 12 小时 1 次,每次 600 mg,给药方式为口服或静脉滴注。

采用液相色谱-串联质谱法检测人血浆中利奈

唑胺浓度<sup>[15]</sup>。根据医嘱以及利奈唑胺药代动力学特点,所有患者于利奈唑胺第 5 次给药前 30 min 检测利奈唑胺浓度,该浓度即为血药谷浓度<sup>[16]</sup>。对 2 组患者中病情变化快、用药疗程长、需动态调整抗感染方案的患者,进行多次血药谷浓度监测,其中烧伤组患者中血药谷浓度监测次数为 1 次者 68 例、2 次者 5 例、3 次者 1 例,共监测 81 次;肺部感染组患者中血药谷浓度监测次数为 1 次者 73 例、2 次者 1 例,共监测 75 次。

#### 1.4 统计指标

统计 2 组患者的年龄、体重等人口学资料,检测血药谷浓度的同时检测血清肌酐、白蛋白水平,并通过 Cockcroft-Gault 公式计算肌酐清除率<sup>[17]</sup>。记录 2 组患者血药谷浓度。

#### 1.5 统计学处理

采用 SPSS 21.0 统计软件进行数据处理。计量资料数据均不符合正态分布,以  $M(Q_1, Q_3)$  表示,组间比较行 Mann-Whitney  $U$  检验。计数资料以频数(百分比)表示,组间比较采用  $\chi^2$  检验。所有检验均为双侧检验,  $P < 0.05$  为差异有统计学意义。结合利奈唑胺的药代动力学特点及参考相关文献<sup>[18-20]</sup>,确定血药谷浓度的相关影响因素。采用 Spearman 相关分析评估 2 组患者血药谷浓度与年龄、体重、血清白蛋白水平、血清肌酐水平、肌酐清除率之间的相关性,另分析烧伤组患者血药谷浓度与烧伤总面积、Ⅲ度烧伤面积、伤后入院时间之间的相关性。采用多元线性回归分析评估 2 组患者血药谷浓度与年龄、体重、血清白蛋白水平、血清肌酐水平的交互作用。

## 2 结果

### 2.1 一般资料

烧伤组患者肌酐清除率为 16.58~379.88 mL/min,血清肌酐水平为 18.08~267.32  $\mu\text{mol/L}$ ,血清白蛋白水平为 23~59 g/L。肺部感染组患者肌酐清除

率为 9.51~224.79 mL/min,血清肌酐水平为 24.00~518.00  $\mu\text{mol/L}$ ,血清白蛋白水平为 20~55 g/L。

与肺部感染组比较,烧伤组患者年龄明显更低,体重明显增加,血清肌酐水平和白蛋白水平明显升高( $P$  值均  $< 0.05$ );肌酐清除率明显降低,但差异无统计学意义( $P > 0.05$ )。见表 1。

### 2.2 血药谷浓度

烧伤组患者血药谷浓度为 0.05~21.60[2.30(0.65, 5.70)] mg/L,肺部感染组患者血药谷浓度为 0.50~29.10[4.07(2.01, 7.82)] mg/L。烧伤组患者血药谷浓度明显低于肺部感染组( $Z = -3.131, P = 0.002$ )。烧伤组中血药谷浓度  $< 2$  mg/L 的患者比例明显高于肺部感染组( $\chi^2 = 10.030, P = 0.002$ )。见表 2。

### 2.3 烧伤组患者血药谷浓度与其影响因素之间的相关性

烧伤组患者血药谷浓度与年龄呈明显正相关( $P < 0.05$ ),与体重、Ⅲ度烧伤面积均呈明显负相关( $P < 0.05$ ),与烧伤总面积、伤后入院时间、血清白蛋白水平、血清肌酐水平均无明显相关性( $P > 0.05$ )。见表 3。

### 2.4 肺部感染组患者血药谷浓度与其影响因素之间的相关性

肺部感染组患者血药谷浓度与肌酐清除率呈明显负相关( $P < 0.05$ ),与血清肌酐水平呈明显正相关( $P < 0.05$ ),与年龄、体重、血清白蛋白水平均无明显相关性( $P > 0.05$ )。见表 4。

### 2.5 2 组患者血药谷浓度与其影响因素的交互作用

2 组患者血药谷浓度与年龄、体重、血清肌酐水平等均不存在明显交互作用( $P > 0.05$ ),而与血清白蛋白水平存在明显交互作用( $P < 0.05$ )。肺部感染组患者血药谷浓度与血清白蛋白水平呈正相关趋势,而烧伤组患者血药谷浓度与血清白蛋白水平呈负相关趋势。见图 1。

表 1 2 组行利奈唑胺治疗的患者的一般资料比较 [ $M(Q_1, Q_3)$ ]

Table 1 Comparison of general data of patients treated with linezolid in the two groups

组别	例数	年龄(岁)	体重(kg)	肌酐清除率(mL/min)	血清肌酐水平( $\mu\text{mol/L}$ )	血清白蛋白水平(g/L)
烧伤组	74	45.5(34.0, 60.0)	66.0(59.3, 75.8)	64.00(51.50, 95.42)	102.00(67.39, 140.28)	33.00(30.00, 37.50)
肺部感染组	74	72.0(63.8, 81.0)	61.0(50.0, 70.0)	79.42(39.90, 105.52)	71.00(50.00, 98.00)	31.00(28.00, 33.00)
Z 值		-6.805	-2.872	-0.625	-3.340	-4.011
P 值		<0.001	0.004	0.532	<0.001	<0.001

注:于利奈唑胺第 5 次给药前 30 min 检测血清肌酐、白蛋白水平并计算肌酐清除率;烧伤组患者共进行 81 次检测,肺部感染者患者共进行 75 次检测

表 2 2 组患者利奈唑胺血药谷浓度分布

Table 2 Distribution of the plasma linezolid trough concentrations in patients in the two groups

组别	例次	<2 mg/L	2~8 mg/L	>8 mg/L
烧伤组	81	38(46.91%)	28(34.57%)	15(18.52%)
肺部感染组	75	17(22.67%)	43(57.33%)	15(20.00%)

表 3 烧伤组患者利奈唑胺血药谷浓度与其影响因素之间的相关性

Table 3 The correlation between the plasma linezolid trough concentrations and the influencing factors in burn group of patients

影响因素	rs 值	P 值
年龄(岁)	0.483	<0.001
体重(kg)	-0.247	0.026
烧伤总面积(TBSA%)	-0.177	0.114
Ⅲ度烧伤面积(TBSA%)	-0.231	0.038
伤后入院时间(d)	0.100	0.374
血清白蛋白水平(g/L)	-0.151	0.178
血清肌酐水平( $\mu\text{mol/L}$ )	-0.139	0.217
肌酐清除率( $\text{mL/min}$ )	-0.151	0.179

注:74 例患者共进行 81 次血药谷浓度检测;于利奈唑胺第 5 次给药前 30 min 检测血药谷浓度及血清肌酐、白蛋白水平并计算肌酐清除率;TBSA 为体表总面积

表 4 肺部感染组患者利奈唑胺血药谷浓度与其影响因素之间的相关性

Table 4 The correlation between the plasma linezolid trough concentrations and the influencing factors in pulmonary infection group of patients

影响因素	rs 值	P 值
年龄(岁)	0.225	0.052
体重(kg)	-0.130	0.267
血清白蛋白水平(g/L)	0.164	0.159
血清肌酐水平( $\mu\text{mol/L}$ )	0.255	0.027
肌酐清除率( $\text{mL/min}$ )	-0.344	0.002

注:74 例患者共进行 75 次血药谷浓度检测,于利奈唑胺第 5 次给药前 30 min 检测血药谷浓度及血清肌酐、白蛋白水平并计算肌酐清除率

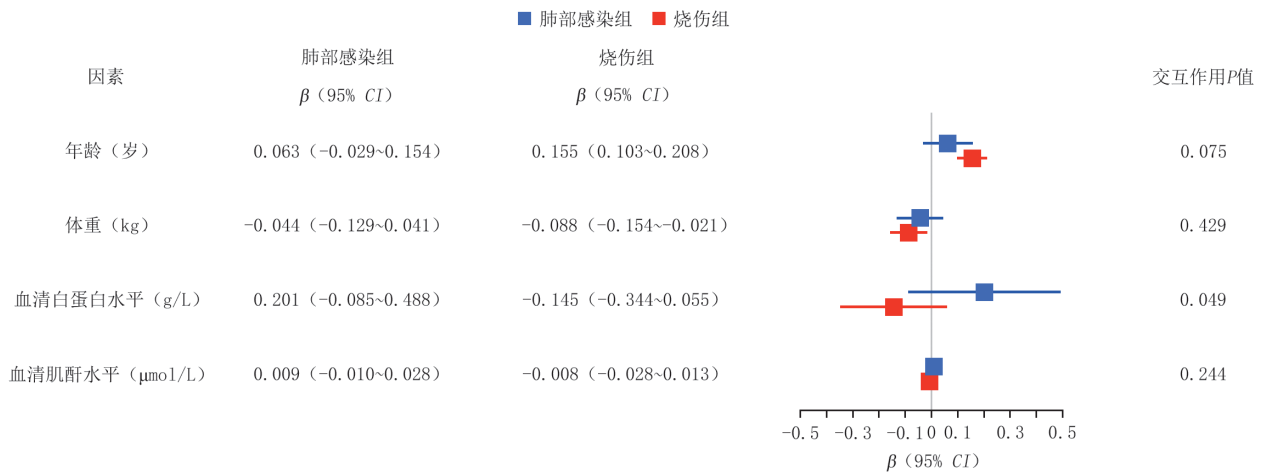
### 3 讨论

本研究比较了按照相同给药方案行利奈唑胺治疗的烧伤患者与肺部感染患者的基本资料,结果显示,与肺部感染组相比,烧伤组患者年龄明显更低,体重明显增加,而 ARC 好发于年轻人群<sup>[21-22]</sup>,说明烧伤组患者 ARC 发生风险更高。此外,因为严重烧伤后高血流动力学状态、肌肉分解代谢增强等病理生理改变<sup>[23]</sup>,可影响肌酐的生成与排泄平衡。本

研究结果显示,烧伤组患者血清肌酐水平较肺部感染组明显升高。

利奈唑胺说明书及相关指南均推荐成年患者标准给药方案为每 12 小时 1 次,每次 600 mg,但真实世界研究证实利奈唑胺血药浓度暴露变异极大,部分患者存在明显的暴露不足或过度暴露<sup>[24-26]</sup>。本研究对 2 组患者在利奈唑胺给标准药方案下的血药谷浓度进行比较,结果显示,烧伤组患者利奈唑胺血药谷浓度明显低于肺部感染组,且烧伤组患者中 38 例次血药谷浓度<2 mg/L,即血药谷浓度低值占比(46.91%)远高于肺部感染组(22.67%),提示在标准给药方案下,烧伤患者更易发生血药暴露不足。本研究结果与既往针对危重症(含烧伤)患者的研究结果<sup>[27]</sup>一致,提示按标准给药方案行利奈唑胺治疗难以适配烧伤复杂、动态的病理生理改变<sup>[28-29]</sup>。烧伤相关的液体复苏、毛细血管渗漏与 ARC 可使抗菌药物的清除率升高、血药浓度暴露下降。针对 ARC 人群,PK/PD 研究均提示缩短给药间隔(如每 8 小时 1 次)有助于使利奈唑胺血药浓度达到正常水平<sup>[30-32]</sup>。

相关性分析结果显示,烧伤组患者血药谷浓度与年龄呈明显正相关,与体重呈明显负相关,提示年龄增长可能伴随利奈唑胺药物清除率下降、体内药物暴露水平上升,而肥胖或高体重患者易出现组织与血浆药物浓度降低,这与既往利奈唑胺群体药代动力学研究结果<sup>[33-34]</sup>一致。同时,烧伤组患者血药谷浓度与Ⅲ度烧伤面积呈明显负相关,但与烧伤总面积无明显相关性,提示Ⅲ度烧伤可引起更明显的毛细血管通透性升高与组织外渗,导致药物分布容积增大,并在复苏与高代谢阶段伴随灌注与利奈唑胺药物清除率的下降,共同导致血药浓度的下降及“达标困难”,该现象在病原体最低抑菌浓度(minimum inhibitory concentration, MIC)≥2 mg/L 时尤为显著<sup>[4, 35]</sup>。烧伤总面积还包括Ⅰ度和Ⅱ度烧伤面积,这 2 类浅表烧伤对药物代谢影响微弱,故血药谷浓度与烧伤总面积未呈现明显相关性。值得注意的是,在烧伤组患者中未见血药谷浓度与肌酐清除率有显著相关性,这并不意味着肾功能对烧伤患者药物暴露没有影响,而更可能是因为在烧伤患者中,基于血清肌酐水平计算的肌酐清除率的可解释性受限:烧伤早期常出现大量的体液移位与稀释效应及肾灌注流量快速波动,使得基于单次血清肌酐水平估算的肌酐清除率存在较大误差。此外,烧伤



注:肺部感染组 74 例患者共进行 75 次血药谷浓度检测,烧伤组 74 例患者共进行 81 次血药谷浓度检测;于利奈唑胺第 5 次给药前 30 min 检测血药谷浓度及血清肌酐、白蛋白水平

图 1 2 组患者利奈唑胺血药谷浓度与其影响因素的交互作用森林图

Figure 1 Forest plot of interaction effects between the plasma linezolid trough concentrations and the influencing factors in two groups of patients

后常伴随高代谢状态及肌肉蛋白分解,导致肌酐生成异常,叠加营养状况波动,更易使肌酐水平出现异常波动,从而掩盖肌酐水平与其真实清除率或血药浓度之间的相关性<sup>[36-38]</sup>。本研究结果显示,烧伤组患者血药谷浓度与伤后入院时间无明显相关性,可能由于烧伤病程的动态演变与阶段性差异,烧伤患者在药代动力学上表现出广泛的个体间和个体内差异<sup>[3]</sup>,难以捕捉烧伤发生时间与血药谷浓度之间的关联。

本研究结果显示,肺部感染组患者血药谷浓度与血清肌酐水平呈明显正相关,与肌酐清除率呈明显负相关,该结果与多项研究中肌酐清除率越高,利奈唑胺清除率越高,血药谷浓度越低的结果<sup>[14, 39]</sup>一致。这一结果支持在非烧伤重症患者中同样基于肾功能及 TDM 进行个体化给药。

2 组患者血药谷浓度与其影响因素的交互作用结果显示,2 组患者血药谷浓度与血清白蛋白水平存在明显交互作用。这可能源于 2 组患者低蛋白血症的病理生理机制不同:肺部感染组患者低蛋白血症主要由炎症介导的白蛋白合成抑制所致,因此,血药谷浓度与血清白蛋白水平呈正相关趋势;烧伤组患者低蛋白血症主要由烧伤后毛细血管通透性增加、白蛋白渗漏所致,伴随分布容积升高,因此,血药谷浓度与血清白蛋白水平呈负相关趋势。尽管 2 组患者血药谷浓度与白蛋白水平的相关性均未达到统计学显著性水平( $P>0.05$ ),但 2 组相关性方向相反,最终表现为 2 组患者血药谷浓度与血清白蛋白水平的交互作用具有统计学意义。

结合本研究结果与文献证据<sup>[40]</sup>,建议对烧伤,尤其有广泛 III 度烧伤患者,可考虑缩短利奈唑胺给药间隔(如每 8 小时 1 次),并以 TDM 为核心进行个体化动态校正;当目标病原体 MIC=2 mg/L 时,每 8 小时给药 1 次更有利于达到目标 PK/PD 疗效标准;临床可将血药谷浓度 2~8 mg/L 作为目标,结合病原体 MIC、感染部位与疗程长度个体化调整给药方案;若血药谷浓度 $\geq 8$  mg/L 且疗程延长,应警惕血液毒性,及时减量或延长给药间隔;同时,应密切监测血清白蛋白水平、体液情况、肾功能波动与联用药物情况,必要时增加血药浓度的监测频率。

本研究的局限性在于,作为单中心回顾性队列研究,样本量有限;未纳入临床结局指标;血药谷浓度无法完全反映全暴露;此外,未校正部分混杂因素(如病程阶段、肝肾功能波动)的时间依赖性倚倚。未来仍需联合其他具有烧伤特色的医院来开展多中心研究,同时开展带有利奈唑胺疗效与安全性终点的前瞻性研究,并采用混合效应模型等多因素统计学方法,进一步控制混杂因素的影响,来验证本结论的可行性。

综上,在每 12 小时 1 次,每次 600 mg 的标准给药方案下,烧伤患者较肺部感染患者更易出现利奈唑胺血药暴露不足,且烧伤患者血药谷浓度与年龄呈明显正相关,与体重、III 度烧伤面积呈明显负相关。建议以血药谷浓度 2~8 mg/L 为目标开展 TDM,针对烧伤,尤其是 III 度烧伤患者考虑缩短给药间隔并随访相关不良反应,从而提高利奈唑胺的疗效并降低毒性风险。

**利益冲突** 所有作者声明不存在利益冲突

**作者贡献声明** 房嫣:设计研究,实施研究,采集、分析、解释数据,撰写文章;丁培杰、方洁:实施研究,采集、分析、解释数据,撰写文章;贺晓双:分析、解释数据,研究指导;卞晓岚、刘琰、魏来来:实施研究,采集、分析、解释数据,对文章内容进行审阅;施燕:设计研究,实施研究,分析、解释数据,撰写文章,对文章内容进行审阅

## 参考文献

- [1] Shao JL, Zhu YQ, Xie MS, et al. Assessing the global burns burden in the context of the WHO prevention and care strategy: insights from the Global Burden of Disease study 2021[J]. *Nurs Health Sci*, 2026, 28(2): e70329. DOI: 10.1111/nhs.70329.
- [2] Mustehsan MA, Bodla MA, Shehzad MM, et al. Health-related quality of life in burn survivors from low-and middle-income countries: a systematic review and targeted comparative analysis of rehabilitation interventions[J]. *Burns*, 2026, 52(4): 107962. DOI: 10.1016/j.burns.2026.107962.
- [3] ŻwierzeŃ W, Piorun K, Skórka-Majewicz M, et al. Burns: classification, pathophysiology, and treatment: a review[J]. *Int J Mol Sci*, 2023, 24(4): 3749. DOI: 10.3390/ijms24043749.
- [4] Mueller SW, Gibson C, Wiktor AJ. 510 antibiotic serum concentrations in burn patients with augmented renal clearance and adjusted regimens[J]. *J Burn Care Res*, 2024, 45(Supplement\_1): S118. DOI: 10.1093/jbcr/irae036.145.
- [5] Udy AA, Roberts JA, Lipman J, et al. The effects of major burn related pathophysiological changes on the pharmacokinetics and pharmacodynamics of drug use: an appraisal utilizing antibiotics[J]. *Adv Drug Deliv Rev*, 2018, 123: 65-74. DOI: 10.1016/j.addr.2017.09.019.
- [6] Matsuno VK, Campos EV, Silva Junior EMD, et al. Changes in fluconazole pharmacokinetics can impact on antifungal effectiveness in critically ill burn patients: a pharmacokinetic-pharmacodynamic (PK/PD) approach[J]. *Clinics (Sao Paulo)*, 2024, 79: 100491. DOI: 10.1016/j.clinsp.2024.100491.
- [7] Alharthi AF, Al Sulaiman K, Alotaibi S, et al. Managing infections in burn patients: strategies and considerations for antimicrobial dosing[J]. *Eur Burn J*, 2025, 6(4): 53. DOI: 10.3390/ebj6040053.
- [8] Hall RG, Hooper L, Dissanaik S, et al. Pharmacokinetics of ceftolozane/tazobactam in patients with partial- and full-thickness skin burns[J]. *Pharmacotherapy*, 2025, 45(11): 774-779. DOI: 10.1002/phar.70076.
- [9] Yang J, Liu F, Zhao Y, et al. Population pharmacokinetics and dosing optimisation of polymyxin B in patients with severe burns[J]. *Burns*, 2025, 51(9): 107696. DOI: 10.1016/j.burns.2025.107696.
- [10] Azzouz A, Preuss CV. Linezolid[M/OL]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing, 2024[2025-10-28]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30969615/>.
- [11] Hashemian SMR, Farhadi T, Ganjparvar M. Linezolid: a review of its properties, function, and use in critical care[J]. *Drug Des Devel Ther*, 2018, 12: 1759-1767. DOI: 10.2147/DDDT.S164515.
- [12] 苟军强, 李倩, 尹东锋, 等. 利奈唑胺相关血液及代谢系统不良反应研究进展[J]. *解放军医学杂志*, 2024, 49(8): 965-972. DOI: 10.11855/j.issn.0577-7402.1083.2024.0124.
- [13] Laarhuis SRE, Kerskes CHM, Nijziel MR, et al. Linezolid-induced thrombocytopenia in patients with renal impairment: a case series, review and dose advice[J]. *Drugs R D*, 2024, 24(1): 109-115. DOI: 10.1007/s40268-024-00458-6.
- [14] Günther S, Reimer A, Vogl H, et al. Therapeutic drug monitoring of linezolid: HPLC-based assays for routine quantification of linezolid in human serum and cerebrospinal fluid[J]. *Eur J Hosp Pharm*, 2023, 30(6): 353-358. DOI: 10.1136/ejhp-2021-003036.
- [15] Liu L, Zhang L, Zheng X, et al. LC-MS/MS-based multiplex antibacterial platform for therapeutic drug monitoring in intensive care unit patients[J]. *Front Pharmacol*, 2023, 14: 1116071. DOI: 10.3389/fphar.2023.1116071.
- [16] 刘瑾瑶, 李文艳, 董婧. 生物样本中利奈唑胺浓度测定方法及在治疗药物监测中应用的研究进展[J]. *中国临床药学杂志*, 2025, 34(2): 154-160. DOI: 10.19577/j.1007-4406.2025.02.016.
- [17] 张献朝, 王雪剑, 张明伟. 临床应用 Cockcroft-Gault 公式计算肌酐清除率判断肾功能状态的可行性研究[J]. *中原医刊*, 2004, 36(6): 1-2. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1674-4756.2004.06.001.
- [18] Wulkersdorfer B, Bergmann F, Amann L, et al. Effect of albumin substitution on pharmacokinetics of piperacillin/tazobactam in patients with severe burn injury admitted to the ICU[J]. *J Antimicrob Chemother*, 2024, 79(2): 262-270. DOI: 10.1093/jac/dkad368.
- [19] Blanchet B, Jullien V, Vinsonneau C, et al. Influence of burns on pharmacokinetics and pharmacodynamics of drugs used in the care of burn patients[J]. *Clin Pharmacokinet*, 2008, 47(10): 635-654. DOI: 10.2165/00003088-200847100-00002.
- [20] Tedesco DJ, Hutter MF, Khalaf F, et al. Sex- and age-related differences in post-burn pathophysiology[J]. *Crit Care Med*, 2025, 53(10): e1941-e1951. DOI: 10.1097/CCM.0000000000006789.
- [21] 毕昱, 洪曦菲, 汪健蕾, 等. 重症患者发生肾功能亢进的危险因素分析[J]. *转化医学杂志*, 2025, 14(1): 88-93. DOI: 10.3639/i.issn.2095-3097.2025.01.019.
- [22] 席宇菁, 隋龙, 陆徽, 等. 重症感染及严重创伤患者肾功能亢进危险因素分析[J]. *中国药业*, 2024, 33(18): 90-93. DOI: 10.3969/j.issn.1006-4931.2024.18.021.
- [23] 史景泉, 陈意生. 我国烧伤病理学研究的回顾与展望[J]. *中华烧伤杂志*, 2008, 24(5): 323-324.
- [24] Liu J, Pang Y, Li W, et al. Impact of hepatic impairment and renal failure on the pharmacokinetics of linezolid and its metabolites: contribution of hepatic metabolism and renal excretion[J]. *Antimicrob Agents Chemother*, 2025, 69(5): e0189224. DOI: 10.1128/aac.01892-24.
- [25] 邱红玉, 荣礼, 谢梦圆, 等. 基于群体药动学的利奈唑胺个体化给药研究进展[J]. *中国药房*, 2023, 34(5): 636-640. DOI: 10.6039/j.issn.1001-0408.2023.05.23.
- [26] Heidari S, Khalili H. Linezolid pharmacokinetics: a systematic review for the best clinical practice[J]. *Eur J Clin Pharmacol*, 2023, 79(2): 195-206. DOI: 10.1007/s00228-022-03446-4.
- [27] Agliardi S, Brunoni B, Gazzaniga G, et al. Linezolid serum concentration variability among critically ill patients based on renal function and continuous renal replacement therapy administration[J]. *Antibiotics (Basel)*, 2025, 14(12): 1188. DOI: 10.3390/antibiotics14121188.
- [28] Hui LA, Bodolea C, Vlase L, et al. Linezolid administration to critically ill patients: intermittent or continuous infusion? A systematic literature search and review[J]. *Antibiotics (Basel)*, 2022, 11(4): 436. DOI: 10.3390/antibiotics11040436.
- [29] Zoller M, Maier B, Hornuss C, et al. Variability of linezolid concentrations after standard dosing in critically ill

- patients: a prospective observational study[J]. Crit Care, 2014,18(4):R148.DOI:10.1186/cc13984.
- [30] Hill DM, Yang B, Laizure SC, et al. Pharmacokinetic analysis of intravenous push cefepime in burn patients with augmented renal clearance[J]. J Burn Care Res, 2024, 45(1): 151-157. DOI:10.1093/jbcr/irad134.
- [31] 周冉, 张圣雨, 沈爱宗. 肾功能亢进在危重症患者中的研究进展 [J]. 中国医院药学杂志, 2019, 39(19): 2009-2013. DOI: 10.13286/j.cnki.chinhosp pharmacy.2019.19.20.
- [32] Silva CM, Baptista JP, Santos I, et al. Recommended antibiotic dosage regimens in critically ill patients with augmented renal clearance: a systematic review[J]. Int J Antimicrob Agents, 2022, 59(5): 106569. DOI:10.1016/j.ijantimicag.2022.106569.
- [33] Qin Y, Zhang LL, Ye YR, et al. Parametric population pharmacokinetics of linezolid: a systematic review[J]. Br J Clin Pharmacol, 2022, 88(9): 4043-4066. DOI: 10.1111/bcp.15368.
- [34] Monogue ML, Sanders JM, Mercurio NJ, et al. Antimicrobial pharmacokinetic and pharmacodynamic considerations in special populations: a call to action[J]. Open Forum Infect Dis, 2026, 13(3): ofag093. DOI:10.1093/ofid/ofag093.
- [35] Steele AN, Grimsrud KN, Sen S, et al. Gap analysis of pharmacokinetics and pharmacodynamics in burn patients: a review[J]. J Burn Care Res, 2015, 36(3): e194-211. DOI: 10.1097/BCR.000000000000120.
- [36] Knuth CM, Auger C, Jeschke MG. Burn-induced hypermetabolism and skeletal muscle dysfunction[J]. Am J Physiol Cell Physiol, 2021, 321(1): C58-C71. DOI: 10.1152/ajpcell.00106.2021.
- [37] Nunez JH, Clark AT. Burn patient metabolism and nutrition[J]. Phys Med Rehabil Clin N Am, 2023, 34(4): 717-731. DOI: 10.1016/j.pmr.2023.06.001.
- [38] Rousseau AF, Pantet O, Heyland DK. Nutrition after severe burn injury[J]. Curr Opin Clin Nutr Metab Care, 2023, 26(2): 99-104. DOI:10.1097/MCO.0000000000000904.
- [39] Bhandari RK, Rohilla R, Shafiq N, et al. Clinical pharmacokinetics of antimicrobials in critical care: a narrative review[J]. Expert Rev Anti Infect Ther, 2024, 22(11): 951-964. DOI:10.1080/14787210.2024.2406466.
- [40] Mokline A, Gharsallah L, Rahmani I, et al. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of linezolid in burn patients[J]. Ann Burns Fire Disasters, 2018, 31(2): 118-121.