附件3

编号：

2024年江苏省自然科学百篇优秀学术成果

论文申报书

题 目 Indocyanine green clearance test as a predictor of linezolid overexposure in septic patients （吲哚青绿清除试验可预测脓毒症患者利奈唑胺过度暴露 ）

申 报 人 曲晨

联系电话 13813076355

工作单位 南京医科大学第二附属医院

推荐（初评）单位 江苏省抗衰老学会

填表时间： 2024年 3月 25日

江苏自然科学百篇优秀学术成果论文推选委员会

|  |  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| 论 文 名 称 | | Indocyanine green clearance test as a predictor of linezolid overexposure in septic patients  （吲哚青绿清除试验可预测脓毒症患者利奈唑胺过度暴露 ） | | | | | |
| 期刊名称 | | International Journal of Antimicrobial Agents | | ISSN |  | | |
| 发表卷期 | | 62 | | 论文类别 | 研究性 ☑  综述性 □ | | |
| 所属学科分类名称/中图分类号 | | / | | 所属学  科领域 | 医学 | | |
| 论文刊发期刊被收录情况 | | CSCD□ 北大核心□ SCI☑ EI□ 其他 | | | | | |
| 作者（依论文署名排序） | 姓 名 | 工作单位（发表时） | | 职务、职称 | 年龄 | | 性别 |
| Ying Xu | The Affiliated Hospital of Nanjing University Medical School | |  |  | |  |
| Chen Qu | The Second Affiliated Hospital of Nanjing Medical University | |  |  | |  |
| Ming Yan | The Affiliated Hospital of Nanjing University Medical School | |  |  | |  |
| Qin Gu | The Affiliated Hospital of Nanjing University Medical School | |  |  | |  |
| Ning Liu | The Affiliated Hospital of Nanjing University Medical School | |  |  | |  |
|  |  | |  |  | |  |
| 论文计量学指标 | | 中文论文 | 数据库 | （选填1种） | 被引次数 |  | |
| 下载次数 |  | |
| 英文论文 | WoS被引次数 | |  | | |
| WoS使用次数 | |  | | |
| 论文何时受过何等奖励 | |  | | | | | |
| 论文摘要（外文论文同时提供原文和中文，中文不超过500字）  原文  Objectives：Hepatic impairment increases the risk of drug overexposure in septic patients. However, there is a lack of effective indicators to predict overexposure risk. The indocyanine green (ICG) clearance test is a helpful method for dynamically assessing hepatic function and perfusion. This study aimed to investigate whether the ICG test could serve as a potential predictor of linezolid trough concentration (Cmin) and to compare its efficacy with that of conventional liver function markers.  Methods：A total of 35 consecutive septic patients treated with linezolid were grouped into either linezolid Cmin of ≤7 µg/mL or >7 µg/mL. Correlations between linezolid Cmin and ICG-PDR (plasma disappearance rate), ICG-R15 (retention ratio after 15 min) and other traditional indicators were analysed by Spearman's rank test. A multivariable regression model was employed to discern factors contributing independently to overexposure.  Results：Statistical differences were observed between groups for APACHE II score (P = 0.031), SOFA score (P = 0.018), creatinine clearance (CLCr) (P = 0.003), thrombocytes (P = 0.039), lactate (P = 0.003), ICG-PDR (P < 0.001) and ICG-R15 (P < 0.001). Moreover, linezolid Cmin was correlated with ICG-PDR (ρ = –0.628, P < 0.001), ICG-R15 (ρ = 0.676, P < 0.001) and CLCr (ρ = –0.503, P = 0.002). ICG-PDR was identified as an independent predictor of linezolid overexposure, with an optimal cut-off value of 17.70%/min (93.3% sensitivity, 85.0% specificity; P < 0.001).  Conclusions：This pilot clinical trial represents the first investigation of potential of the ICG test to predict linezolid overexposure in septic patients.  中文  目标：肝功能损害会增加脓毒症患者药物过度暴露的风险。然而，缺乏有效的指标来预测过度暴露风险。吲哚菁绿（ICG）清除试验是动态评估肝功能和灌注的有用方法。本研究旨在探讨 ICG 测试是否可以作为利奈唑胺谷浓度 ( C min ) 的潜在预测指标，并将其与传统肝功能标志物的疗效进行比较。  方法：总共 35 名连续接受利奈唑胺治疗的脓毒症患者被分为利奈唑胺C min ≤7 µg/mL 或 >7 µg/mL 组。采用Spearman等级检验分析利奈唑胺C min与ICG-PDR（血浆消失率）、ICG-R15（15 min后保留率）等传统指标的相关性。采用多变量回归模型来辨别导致过度暴露的独立因素。  结果：组间APACHE II评分（P =0.031）、SOFA评分（P =0.018）、肌酐清除率（CL Cr）（P =0.003）、血小板（P =0.039）、乳酸（P =0.003）、 ICG-PDR（P <0.001）和ICG-R15（P <0.001）。此外，利奈唑胺C min与 ICG-PDR (ρ = –0.628， P < 0.001)、ICG-R15 (ρ = 0.676，P < 0.001) 和 CL Cr (ρ = –0.503，P = 0.002)相关 。 ICG-PDR 被确定为利奈唑胺过度暴露的独立预测因子，最佳截止值为 17.70%/min（敏感性 93.3%，特异性 85.0%；P < 0.001）。  结论：这项临床试验是对 ICG 测试预测脓毒症患者利奈唑胺过度暴露潜力的首次研究。 | | | | | | | |
| 研究背景（简要介绍国内外相近领域研究进展情况，学术研究、产业转化等方面的需求及重要性，500字以内）  重症监护病房（ICU）患者的脓毒症通常是由细菌感染引起的[1]，常常导致严重的器官功能障碍。细菌性败血症和感染性休克危重患者的抗生素剂量选择具有挑战性[2]。对于通过肾脏消除的药物，剂量建议通常取决于肌酐清除率(CL Cr ) [3]。同样，还应考虑肝功能障碍，特别是在使用肝代谢药物和抗生素的情况下[4] 。肝脏的血流量和灌注与药物清除有关。然而，缺乏评估肝脏灌注的可靠方法，这限制了抗生素剂量选择和调整的选择。已经提出了各种技术来评估肝灌注和功能，但是它们的常规临床使用因其方法学要求和昂贵设备的需要而受到阻碍[5]。  利奈唑胺是一种合成恶唑烷酮类抗生素，用于治疗耐药革兰氏阳性菌引起的感染，特别是多重耐药菌，如金黄色葡萄球菌、粪肠球菌等。约65%的利奈唑胺经过非肾脏消除，其中高达30%药物以原形通过肾途径排泄[6] 。近年来，多项研究表明，肝和/或肾功能不全的危重患者的药代动力学变异性增加，导致接受标准剂量时利奈唑胺血清谷浓度（Cmin ）存在显着的个体差异[ 7 , 8 ]。因此，评估肝脏灌注和功能的可靠方法可能有助于澄清和预测利奈唑胺Cmin。吲哚菁绿(ICG) 清除试验取决于肝脏灌注和肝细胞代谢。静脉注射后，ICG 与血清蛋白结合并被肝细胞有效吸收。然后它以游离形式分泌到胆汁中，不经过肠肝循环。在体内，ICG呈指数衰减。连续测量可用于描绘浓度-时间曲线。曲线拟合为CICG( t ) = C0 × e−k × t (e = 2.718)，其中t代表时间 (min)，CICG( t )t处的 ICG 浓度。曲线线性段的负斜率表示随时间变化的百分比，称为ICG血浆消失率（ICG-PDR），也称为k值。 15分钟后ICG保留率（ICG-R15）可计算为（CICG(15)/CICG(0) ) × 100。作为动态肝功能测试，ICG清除测试不仅在以下情况下建立：肝切除和移植术前和术后，也 适用于病情危重的患者，例如脓毒症患者[9]、 [10]、 [11]、 [12]。然而，尚未用于预测脓毒症患者利奈唑胺过度暴露。本研究旨在预测利奈唑胺Cmin在一组脓毒症患者中使用 ICG 清除测试和其他传统指标。 | | | | | | | |
| 取得成果（简要介绍论文开展的主要工作和研究发现，500字以内）  脓毒症会引起许多生理变化，影响药物的处置和代谢。脓毒症患者的肾脏和肝脏损伤给临床医生做出适当的抗菌药物剂量决策带来了严峻的挑战。与可用于检测肾消除药物效果的各种肾功能标志物相比，肝脏缺乏同等可靠的指标。由于许多药物通过不同的代谢途径被肝脏消除，因此肝功能被认为是药物反应的重要因素。肝脏最大容量（LiMAx）测试是在各种临床环境中评估肝功能的可靠方法。此外，它已被证明可以解释利奈唑胺清除率的变异性。然而，必须指出的是，LiMAx 测试基于肝细胞特异性CYP1A2系统，该系统可能会受到同时服用的通过相同途径代谢的药物的影响，例如环丙沙星和普罗帕酮 [16]。在本研究中，我们选择稳态利奈唑胺治疗下的ICG清除率试验来评价药物清除率。选择这一点是因为 ICG 清除测试预计受共病条件的影响较小。我们证明 ICG 对利奈唑胺过度暴露具有预测价值。 | | | | | | | |
| 创新亮点（简要阐述论文的创新性、科学性及应用价值，500字以内）   1. 肝功能损害会增加脓毒症患者药物过度暴露的风险。 2. 迄今为止，尚缺乏有效的指标来预测利奈唑胺过度暴露风险。 3. ICG-PDR 是利奈唑胺过度暴露的独立预测因子。 4. ICG测试的首次试点应用证明了其预测脓毒症患者利奈唑胺过度暴露的潜力。 | | | | | | | |
| 承诺书  本人郑重承诺：本次申报论文所填写数据均真实、有效、合法，不涉及保密内容，不存在学术伦理及学术不端问题。如有不实之处，愿负相应责任，并承担由此产生的一切后果。  （申报作者签字） | | | | | | | |
| 申报作者所在单意见：  （作者所在单位盖章） | | | | | | | |
| 其他：（申报论文如有其他重要成就或影响，或曾作为某项科技成果、奖励的代表作，请在此栏填写并附支撑材料） | | | | | | | |