

120例利奈唑胺致血小板减少的危险因素分析及风险预测模型构建[△]

自雪梅^{1*}, 张峻², 冯朴琼², 何瑾^{2#} (1. 楚雄彝族自治州人民医院药剂科, 云南楚雄 675000; 2. 昆明医科大学第一附属医院临床药学科, 昆明 650032)

中图分类号 R978.1 文献标志码 A 文章编号 1672-2124(2024)01-0051-05
DOI 10.14009/j.issn.1672-2124.2024.01.012



摘要 目的: 采用 Logistic 模型和受试者工作特征曲线(ROC), 探讨接受利奈唑胺治疗的患者发生血小板减少的危险因素, 并预测该不良反应发生风险。方法: 回顾性收集并分析 2017 年 6 月至 2022 年 5 月昆明医科大学第一附属医院符合标准的接受利奈唑胺治疗的 120 例患者的临床资料。使用多因素 Logistic 回归法分析利奈唑胺致血小板减少的危险因素, 建立 Logistic 模型, 联合 ROC 曲线预测血小板减少发生风险。结果: 120 例患者使用利奈唑胺治疗期间, 29 例(占 24.17%) 发生血小板减少。多因素 Logistic 回归分析结果表明, 血小板减少的独立危险因素有利奈唑胺谷浓度、基础血小板计数、白蛋白水平、肌酐清除率和用药时间, 利用独立危险因素建立 Logistic 回归方程, 方程变换后得到联合预测因子计算公式, 联合预测因子 = $0.172 \times$ 利奈唑胺谷浓度 - $0.019 \times$ 基础血小板计数 - $0.184 \times$ 白蛋白水平 - $0.023 \times$ 肌酐清除率 + $0.222 \times$ 用药时间, 联合预测因子 ROC 曲线下面积(0.928, 95% CI = 0.972~0.984, $P < 0.001$) 优于其他指标, 具有一定预测价值, Youden 指数最大时(0.766)的切点为 ROC 曲线上的最佳界值(-2.63)。结论: 利奈唑胺谷浓度、基础血小板计数、白蛋白水平、肌酐清除率和用药时间是血小板减少的独立危险因素。临床使用利奈唑胺时, 可用独立危险因素计算联合预测因子, 预测血小板减少的发生风险, 便于及时调整治疗方案。

关键词 利奈唑胺; 血小板减少; 危险因素; 预测模型

Analysis of Risk Factors and Construction of Risk Prediction Model in 120 Cases of Thrombopenia Induced by Linezolid[△]

ZI Xuemei¹, ZHANG Jun², FENG Puqiong², HE Jin² (1. Dept. of Pharmacy, Chuxiong Yi Autonomous Prefecture People's Hospital, Yunnan Chuxiong 675000, China; 2. Dept. of Clinical Pharmacy, the First Affiliated Hospital of Kunming Medical University, Kunming 650032, China)

ABSTRACT **OBJECTIVE:** To probe into the risk factors of thrombocytopenia in patients receiving linezolid treatment by Logistic model and receiver operator characteristics (ROC) curve, and to predict the risk of adverse drug reactions. **METHODS:** Clinical data of 120 patients who met the criteria and received linezolid treatment in the First Affiliated Hospital of Kunming Medical University from Jun. 2017 to May 2022 were retrospectively collected and analyzed. Multivariate Logistic regression method was used to analyze the risk factors for thrombocytopenia induced by linezolid. A Logistic model was established and combined with ROC curves to predict the incidence of thrombocytopenia. **RESULTS:** Thrombocytopenia occurred in 29 cases (24.17%) of 120 patients during treatment with linezolid. Multivariate Logistic regression analysis showed that valley concentration, basal platelets, albumin, creatinine clearance and medication duration were independent risk factors for thrombocytopenia. A Logistic regression equation was established by using independent risk factors, and a joint prediction factor calculation formula was obtained after transformation. Joint predictor = $0.172 \times$ valley concentration - $0.019 \times$ basic platelet - $0.184 \times$ albumin - $0.023 \times$ creatinine clearance rate + $0.222 \times$ medication duration. The area under ROC curve of the joint predictor (0.928, 95% CI = 0.972-0.984, $P < 0.001$) was better than other indicators, and had certain predictive value. The cut-off point at the maximum of Youden index (0.766) was the optimal cut-off value on ROC curve (-2.63). **CONCLUSIONS:** Valley concentration, albumin, creatinine clearance, and medication duration were

[△] 基金项目: 云南省高层次卫生计生技术人才培养专项经费资助项目(No. D-2018042); 云南省基础研究计划(昆明医科大学联合专项)项目(No. 202101AY070001-091)

* 药师, 硕士。研究方向: 临床药学。E-mail: 1282819672@qq.com

通信作者: 副教授, 硕士。研究方向: 药理学、临床药学。E-mail: 821079378@qq.com

independent risk factors for thrombocytopenia. During clinical medication, the above factors could be incorporated into the calculation formula of joint predictive factors to predict the risk of thrombocytopenia, so as to timely adjust the medication regimen.

KEYWORDS Linazolidamide; Thrombocytopenia; Risk factors; Prediction model

利奈唑胺通过与细菌 50 S 亚基上核糖体 RNA 的 23 S 位点结合,抑制蛋白质合成,从而抑制细菌和毒素的产生^[1]。其不良反应主要为骨髓抑制,血小板减少为其表现之一^[2-5]。发生血小板减少会严重影响患者预后,而且与病死率关系密切,短期内也很有可能终止治疗^[6]。目前,针对我国人群的利奈唑胺危险因素预测研究主要集中于特殊人群,如老年患者^[7]、肾功能不全患者^[8-9]和肝损伤患者^[10]。国内外研究关于利奈唑胺致血小板减少危险因素的讨论尚无统一结论,绝大多数为定性研究,治疗期间利奈唑胺的血药浓度数据更是极少报道。因此,本研究在相关文献研究的基础上,监测利奈唑胺血药浓度,建立 Logistic 模型联合受试者工作特征曲线(ROC)的预测模型,对血小板减少的发生情况进行预测分析,以提高应用利奈唑胺治疗的安全性。

1 资料与方法

1.1 资料来源

利用医院信息系统(HIS)进行病历查阅,采用回顾性研究方法,统计 2017 年 6 月至 2022 年 5 月昆明医科大学第一附属医院接受利奈唑胺治疗并进行药物监测的患者。纳入标准:年龄 ≥ 18 岁。排除标准:血药浓度未达稳态者;相关数据不全者;合并急性肾损伤、急性肝损伤、脓毒血症或血流动力学不稳定者;治疗前合并血液系统疾病、急性胰腺炎、出血现象或弥散性血管内凝血者;接受放疗的恶性肿瘤患者。共纳入有效病例 120 例,其中男性 83 例,女性 37 例;平均年龄(58.58 \pm 19.45)岁;体重 60.00(54.00,71.75)kg。根据血小板减少与否分为减少组和未减少组。

1.2 方法

患者均使用利奈唑胺葡萄糖注射液(规格:300 mL:利奈唑胺 0.6 g 与葡萄糖 15.0 g)600 mg,静脉滴注,每 12 h 给药 1 次。

1.3 观察指标

(1)收集患者利奈唑胺治疗期间的临床数据:年龄、性别、利奈唑胺谷浓度和利奈唑胺用药前后血常规监测指标等。(2)血小板减少:①用药前血小板计数 $> 100 \times 10^9/L$,用药后血小板计数 $< 100 \times 10^9/L$;②用药前血小板计数 $< 100 \times 10^9/L$,用药后血小板计数 $<$ 基线值的 75%。比较减少组与未减少组患者的临床指标,采用 Logistic 回归模型分析患者发生血小板减少的独立危险因素,计算比值比(OR)及其 95%CI,采用 ROC 曲线分析独立危险因素对血小板减少发生的预测价值,计算联合因子临界值。

1.4 统计学方法

采用 SPSS 22.0 软件进行数据分析,计量资料符合正态分布的用 $\bar{x} \pm s$ 表示,使用 Student's *t* 检验进行组间比较;不符合

正态分布的资料使用 $M(Q_{25}, Q_{75})$ 表示,使用 Mann-Whitney *U* 检验进行组间比较。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 患者基本情况

共纳入有效病例 120 例,包括男性 83 例,女性 37 例。患者的基本特征见表 1。

表 1 患者的基本特征($n = 120$)

项目	数值
基础血红蛋白水平/ $[M(Q_{25}, Q_{75}), g/L]$	31.85 (26.30, 36.15)
利奈唑胺谷浓度/ $[M(Q_{25}, Q_{75}), mg/L]$	7.17 (3.34, 11.04)
用药时间/ $[M(Q_{25}, Q_{75}), d]$	9.50 (7.00, 13.75)
肌酐清除率/ $[M(Q_{25}, Q_{75}), mL/min]$	80.40 (47.85, 110.38)
丙氨酸转氨酶(ALT)/ $[M(Q_{25}, Q_{75}), IU/L]$	27.25 (11.63, 61.00)
天冬氨酸转氨酶(AST)/ $[M(Q_{25}, Q_{75}), U/L]$	28.95 (17.00, 55.30)
基础血小板计数/ $(\bar{x} \pm s, \times 10^9/L)$	260.58 \pm 123.04
基础血红蛋白/ $[M(Q_{25}, Q_{75}), g/L]$	105.00 (91.00, 127.75)

2.2 单因素分析

120 例患者中,有 29 例(占 24.17%)发生血小板减少,即为减少组,其余患者为未减少组。两组患者感染部位分布的差异无统计学意义($P > 0.05$),其余情况见表 2。

2.3 多因素 Logistic 回归分析

把单因素分析中差异有统计学意义的变量以及文献报道中可能影响血小板减少的变量纳入多因素 Logistic 回归,见表 3(仅列出差异有统计学意义的因素)。

2.4 Logistic 模型及 ROC 曲线预测分析

因变量为患者是否发生血小板减少,自变量包括利奈唑胺谷浓度、基础血小板计数、白蛋白水平、肌酐清除率和用药时间,建立 Logistic 模型方程,Logit(P) = 6.855 + 0.172 \times 利奈唑胺谷浓度 - 0.019 \times 基础血小板计数 - 0.184 \times 白蛋白水平 - 0.023 \times 肌酐清除率 + 0.222 \times 用药时间;将 Logistic 模型方程进行变换,得出联合预测因子计算公式,联合预测因子 = 0.172 \times 利奈唑胺谷浓度 - 0.019 \times 基础血小板计数 - 0.184 \times 白蛋白水平 - 0.023 \times 肌酐清除率 + 0.222 \times 用药时间,以此构建 ROC 曲线(图 1)。联合预测因子的 AUC 高于其他指标,预测价值优于其他指标,见表 4。

3 讨论

临床上,发生血小板减少的原因很多,其中药物是个不可忽略的因素^[11]。利奈唑胺是引起药源性血小板减少最常见的药物^[12]。年龄和体重是影响利奈唑胺血药浓度的生理因素^[13]。老年患者可能因基础疾病多且病情复杂,肝肾功能退化造成药物在体内蓄积,引起血药浓度过高,而更容易发生血小板减少^[14]。体重过低会由于药物清除率低而导致利奈唑胺血药浓度升高。与本研究单因素分析结果相符,即年龄和体

表2 单因素分析

项目	减少组(n=29)	未减少组(n=91)	P
年龄($\bar{x}\pm s$,岁)	66.76±17.26	55.34±19.07	0.001 ^a
体重/[M(Q ₂₅ ,Q ₇₅),kg]	55.00(50.00,65.50)	60.00(55.00,74.00)	0.012 ^b
白蛋白水平/[M(Q ₂₅ ,Q ₇₅),g/L]	29.4(24.15,33.45)	32.3(27.6,36.6)	0.023 ^b
利奈唑胺谷浓度/[M(Q ₂₅ ,Q ₇₅),mg/L]	12.21(8.01,19.25)	5.44(2.95,8.76)	<0.001 ^b
用药时间/[M(Q ₂₅ ,Q ₇₅),d]	11.00(8.00,15.00)	9.00(7.00,13.00)	0.092 ^b
肌酐清除率/[M(Q ₂₅ ,Q ₇₅),mL/min]	35.80(18.00,64.70)	88.90(56.50,125.80)	<0.001 ^b
ALT/[M(Q ₂₅ ,Q ₇₅),IU/L]	27.40(13.00,62.00)	25.00(7.40,48.65)	0.142 ^b
AST/[M(Q ₂₅ ,Q ₇₅),U/L]	27.00(16.40,47.00)	39.00(18.30,72.15)	0.226 ^b
基础血小板计数($\bar{x}\pm s$, $\times 10^9/L$)	148.24±74.78	296.37±113.65	<0.001 ^a
基础血红蛋白/[M(Q ₂₅ ,Q ₇₅),g/L]	98.00(82.00,116.50)	109.00(93.00,132.00)	0.074 ^b
联合用药/例(%)			
碳青霉烯类	15(51.7)	40(44.0)	0.465
头孢菌素类	9(31.0)	19(20.9)	0.260
喹诺酮类	3(10.3)	5(5.5)	0.362
头孢菌素/青霉素+ β -内酰胺酶抑制剂	9(31.0)	33(36.3)	0.607
氨基糖苷类	2(6.9)	5(5.5)	0.779

注:采用 Cockcroft-Gault 公式计算肌酐清除率,肌酐清除率=[(140-年龄)×体重(kg)]/[0.818×血肌酐($\mu\text{mol/L}$)],女性的计算结果×0.85;“^a”表示采用 Student's *t* 检验;“^b”表示采用 Mann-Whitney *U* 检验;“^c”表示采用 χ^2 检验。

表3 Logistic 回归分析

不良反应	危险因素	回归系数	标准误	统计量	OR	95%CI	P
血小板减少	利奈唑胺谷浓度/(mg/L)	0.172	0.074	5.368	1.187	1.027~1.373	0.021
	基础血小板计数($\times 10^9/L$)	-0.019	0.005	13.051	0.981	0.971~0.991	<0.001
	白蛋白水平/(g/L)	-0.184	0.078	5.516	0.832	0.714~0.970	0.019
	肌酐清除率/(mL/min)	-0.023	0.012	3.987	0.977	0.955~1.000	0.046
	用药时间/d	0.222	0.084	6.962	1.248	1.059~1.472	0.008

表4 各危险因素对利奈唑胺致血小板减少发生风险的预测价值

危险因素	临界值	灵敏度	特异度	Youden 指数	AUC(95%CI)	P
利奈唑胺谷浓度/(mg/L)	6.96	0.966	0.626	0.592	0.846(0.776~0.916)	<0.001
基础血小板计数($\times 10^9/L$)	220	0.931	0.769	0.700	0.879(0.806~0.952)	<0.001
白蛋白水平/(g/L)	31.25	0.655	0.582	0.238	0.640(0.524~0.756)	0.024
肌酐清除率/(mL/min)	52.75	0.724	0.813	0.537	0.794(0.697~0.891)	<0.001
用药时间/d	7.5	0.828	0.385	0.212	0.604(0.493~0.715)	0.093
联合预测因子	-2.63	0.931	0.835	0.766	0.928(0.972~0.984)	<0.001

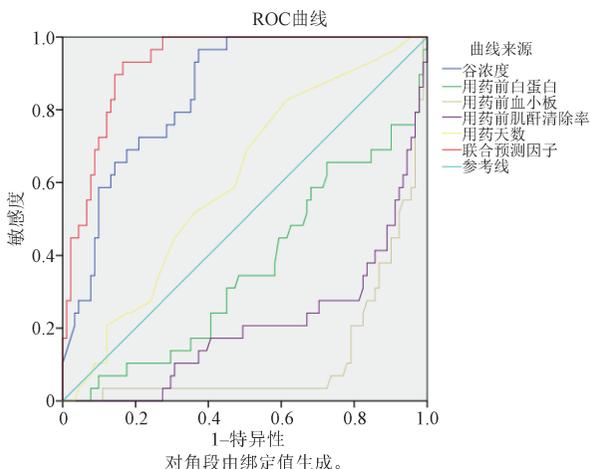


图1 利奈唑胺致血小板减少的 ROC 曲线

重是引起血小板减少的危险因素。

本研究结果表明,利奈唑胺谷浓度、基础血小板计数、白蛋白水平、肌酐清除率和用药时间均是利奈唑胺致血小板减少的独立危险因素。有回顾性研究结果显示,基础血小板计数、血肌酐水平和利奈唑胺谷浓度是发生血小板减少的独立危险因素,但未提及利奈唑胺给药剂量,且纳入、排除标准与本研究存在差异,对血小板减少的定义也不相同(血小板计数 $<100\times 10^9/L$

或基线血小板计数降低 $>30\%$ ^[15])。有研究发现,肝肾功能不全患者接受利奈唑胺治疗发生血液系统不良反应的风险明显增加^[16-17],其原因可能与患者体内药物代谢减弱,使药物浓度升高有关^[18],也可能是利奈唑胺的主要代谢产物在体内发生蓄积导致^[19]。研究表明,肾功能不全患者血小板减少发生率为肾功能正常患者的3.375倍,利奈唑胺相关血小板减少呈浓度依赖^[20]。利奈唑胺谷浓度与肌酐清除率呈负相关,肌酐清除率越低,利奈唑胺谷浓度越高,血液系统不良反应发生的风险越高^[8]。白蛋白含量与肝功能密切相关,肝功能变化影响药物代谢。肝功能状态下降时,肝细胞中药物酶减少,减慢生物转化,增加血中游离型药物,影响药物的疗效,毒性增加。Chen等^[21]认为,治疗前血小板计数低、肾功能不全、血清白蛋白浓度低和长期用药是血小板减少的危险因素,该研究以血小板计数 $<100\times 10^9/L$ 为血小板减少,排除血小板计数 $<100\times 10^9/L$ 的患者,与本研究的纳入、排除标准存在差异。张香云等^[22]认为,用药前已经发生血小板减少的患者,血小板计数降低风险并没有因为使用利奈唑胺而增加,这可能与纳入患者人群为重症感染患者有关。夏天一等^[23]认为,基础血小板计数较高的患者,在用药7d内更容易发生血小板计数的大幅度、快速降低事件,该研究的血小板减少评估标准与本研究不同,可能会造成结果存在差异。

本研究表明,利奈唑胺谷浓度 $>6.96\text{ mg/L}$ 、基础血小板计数 $<220\times 10^9/\text{L}$ 、白蛋白水平 $<31.25\text{ g/L}$ 、用药时间 $>7.5\text{ d}$ 以及肌酐清除率 $<52.75\text{ mL/min}$ 的患者发生血小板减少的风险更高。刘彦鑫等^[24]认为,利奈唑胺用药时间 $>7\text{ d}$ 、血小板计数 $<200\times 10^9/\text{L}$ 和肌酐清除率 $<50\text{ mL/min}$ 是利奈唑胺相关血小板减少的三大独立危险因素,与本研究结果类似。Choi等^[25]认为,血小板减少的重要预测因素为利奈唑胺治疗持续时间 $\geq 7\text{ d}$ 、基线血小板计数 $<150\times 10^9/\text{L}$ 、肌酐清除率 $<30\text{ mL/min}$,与本研究纳入的危险因素不同的原因可能是研究对象的纳入、排除标准不同。刘晓慧等^[26]的研究表明,用药时间 $>10\text{ d}$ 、用药前白蛋白水平 $<30\text{ g/L}$ 、用药前血小板计数为 $100\times 10^9/\text{L}\sim 200\times 10^9/\text{L}$ 的患者更易发生血小板减少。目前研究中利奈唑胺谷浓度临界值从 8.2 mg/L ^[27]、 13.5 mg/L ^[28]到 15.4 mg/L ^[14]不等,对血小板减少定义的不同且各研究的纳入、排除标准不同可能是造成利奈唑胺谷浓度临界值存在差异的原因,还可能与给药方案不一致有关。

Logistic 联合 ROC 预测模型的准确性常采用 AUC 评价,AUC 为 0.7~0.9 时有较好的准确性,AUC >0.9 时准确性更高。本研究将联合预测因子作为诊断变量,其 AUC 为 0.928,具有较高的准确性。董海燕等^[29]将年龄、体重及基础血小板计数联合起来,建立 Logistic 模型预测利奈唑胺致血小板减少的发生,ROC 曲线的 AUC 为 0.847。沈赟等^[7]以利奈唑胺用药时间、基础血小板计数和肾小球滤过率估计值为联合预测因子,建立 Logistic 回归模型,绘制联合预测因子 ROC 曲线,AUC 为 0.821。1 项进行利奈唑胺血药浓度监测的研究中,以利奈唑胺谷浓度、年龄、血小板基线值、肌酐水平及联合预测因子为诊断变量绘制 ROC 曲线,AUC 为 0.849,能较好地预测血小板减少发生的风险^[16]。

目前,对于利奈唑胺引起血小板减少的危险因素研究已经取得了一定的进展,但仍存在局限性:探讨了独立危险因素,未计算联合预测因子对血小板减少的影响;未明确利奈唑胺具体的给药方案、给药途径;未统一生产企业;未进行血药浓度监测或血药浓度结果未达稳态;存在较多干扰因素等。本研究统一了利奈唑胺的给药方案、途径及生产企业,同时监测了患者的血药浓度,在多因素分析中发现,患者的利奈唑胺谷浓度、用药时间、白蛋白水平、肌酐清除率和基础血小板计数均与血小板减少的发生密切相关,综合上述各危险因素计算联合因子并构建预测模型,联合预测因子的预测效能最好。本研究分别采用内部和外部验证预测模型的准确率,方法为随机抽取 20 例患者,根据预测模型方程计算临界值, >-2.63 时认为会发生血小板减少。内部验证中发现 1 例预测错误,模型准确率为 95%;外部验证中发现 3 例预测错误,模型准确率为 85%;且内外部验证准确率的差异无统计学意义($\chi^2=1.111,P=0.292$)。

综上所述,利奈唑胺谷浓度是其引起血小板减少的危险因素之一,结合血药浓度监测将利奈唑胺谷浓度控制在临界值以下可以提升用药的安全性。此外,临床用药期间,可将危险因素带入联合预测因子的计算公式,预测发生血小板减少的风

险,当预测值超过临界值时,应对患者血小板变化情况进行密切监测,及时调整给药方案,避免血小板减少的发生。

参考文献

- [1] MARAY I, RODRÍGUEZ-FERRERAS A, ÁLVAREZ-ASTEINZA C, et al. Linezolid induced thrombocytopenia in critically ill patients: risk factors and development of a machine learning-based prediction model[J]. J Infect Chemother, 2022, 28(9): 1249-1254.
- [2] 梁军. 利奈唑胺致血小板减少症危险因素分析[J]. 解放军医药杂志, 2015, 27(6): 73-75.
- [3] BI L Q, ZHOU J, HUANG M, et al. Efficacy of linezolid on gram-positive bacterial infection in elderly patients and the risk factors associated with thrombocytopenia[J]. Pak J Med Sci, 2013, 29(3): 837-842.
- [4] 刘晓, 梁雁, 李静姿, 等. 利奈唑胺相关血小板减少症及其影响因素分析[J]. 中国新药杂志, 2013, 22(10): 1222-1227.
- [5] 李佳, 范玉华, 廖丽雯, 等. 成人危重症患者利奈唑胺相关性血小板减少症的危险因素分析[J]. 中国医院药学杂志, 2016, 36(9): 743-747.
- [6] PEA F, VIALE P, COJUTTI P, et al. Therapeutic drug monitoring may improve safety outcomes of long-term treatment with linezolid in adult patients[J]. J Antimicrob Chemother, 2012, 67(8): 2034-2042.
- [7] 沈赟, 秦艳, 陈喆, 等. Logistic 模型联合 ROC 曲线对利奈唑胺致老年患者血小板减少的预测分析[J]. 中国医院药学杂志, 2020, 40(24): 2544-2548.
- [8] 续广娟, 徐金慧, 石璐, 等. 肾功能不全对利奈唑胺代谢物浓度及血小板减少的影响分析[J]. 中国医院药学杂志, 2022, 42(24): 2655-2659.
- [9] 王斌霞, 段露芬, 陆件, 等. 肾功能不全对利奈唑胺血药浓度及其所致血小板减少影响分析[J]. 药物流行病学杂志, 2022, 31(9): 598-603.
- [10] 沈赟, 秦艳, 陈喆, 等. 肝移植患者应用利奈唑胺发生相关血小板减少的危险因素分析[J]. 中南药学, 2020, 18(8): 1381-1386.
- [11] 杨九一, 顾健. 药源性血小板减少症机制研究进展[J]. 中国医院药学杂志, 2013, 33(22): 1874-1877.
- [12] 赵晖, 张千, 颜明明, 等. 基于上海市临床药事质量控制中心数据库的药物致血小板减少回顾性分析[J]. 药物流行病学杂志, 2022, 31(7): 454-462.
- [13] 白雪梅, 张峻, 何瑾. 利奈唑胺血药浓度影响因素的研究进展[J]. 中国合理用药探索, 2023, 20(2): 66-70.
- [14] 王斌霞, 段露芬, 陆件, 等. 利奈唑胺诱导血小板减少症的危险因素及其预警价值分析[J]. 药物不良反应杂志, 2022, 24(4): 185-191.
- [15] 张永煌, 李宇, 张蕾, 等. TDM 联合 Logistic 模型对利奈唑胺致血小板减少症危险因素的研究[J]. 中国医院药学杂志, 2019, 39(14): 1485-1488.
- [16] 孟丹丹, 陈利红, 董亚琳, 等. 肝损伤患者利奈唑胺的治疗药物监测[J]. 中国感染与化疗杂志, 2021, 21(3): 275-281.

(下转第 61 页)