

肿瘤患者发生利奈唑胺诱导血小板减少的临床预测模型研究[△]

崔 祎^{1,2*}, 廖 茹¹, 赵培西², 董海燕^{1#} (1. 西安交通大学第一附属医院药学部, 西安 710061; 2. 陕西省肿瘤医院药学部, 西安 710061)

中图分类号 R978.1 文献标志码 A 文章编号 1672-2124(2025)01-0014-05

DOI 10.14009/j.issn.1672-2124.2025.01.003



摘要 目的:通过建立Cox比例风险回归模型,探究肿瘤患者发生利奈唑胺诱导血小板减少(LIT)的危险因素,并建立相关血小板减少预测风险评分系统。方法:纳入2020年1月至2024年3月某三级甲等医院使用利奈唑胺抗感染治疗的肿瘤患者,回顾性收集相关资料,包括年龄、性别、体重、基础疾病、联合用药信息和实验室检查指标(包括用药前血液学参数、肝肾功能等),以及用药期间和用药后的血小板计数等。根据是否发生血小板减少,将患者分为血小板减少组与非血小板减少组,通过多因素Cox回归分析明确LIT发生的独立危险因素,建立Cox比例风险回归模型并构建肿瘤患者发生LIT的风险评分系统。结果:共纳入85例患者,其中30例发生LIT,LIT发生率为35.3%。血小板减少组与非血小板减少组患者用药前的红细胞计数、红细胞压积、血红蛋白和碱性磷酸酶水平,血小板基线值分级、是否合并脑血管疾病、是否合并低蛋白血症、肾功能分级等指标的差异均有统计学意义($P<0.05$)。将单因素分析中 $P<0.1$ 的变量纳入多因素Cox回归分析,建立Cox比例风险回归模型并构建风险评分系统,结果表明,血小板基线值 $<50\times 10^9/L$ 和合并脑血管疾病是LIT的独立危险因素。通过进一步构建Kaplan-Meier生存曲线验证了该模型能够有效预测LIT的发生风险。结论:肿瘤患者发生LIT的危险因素为血小板基线值 $<50\times 10^9/L$ 和合并脑血管疾病,基于Cox比例风险回归模型的风险评分系统在预测LIT方面具有较高的有效性,有助于临床优化用药方案。

关键词 肿瘤患者;利奈唑胺;血小板减少;Cox比例风险回归;预测模型

Clinical Prediction Model of Linezolid-Induced Thrombocytopenia in Patients with Tumor[△]

CUI Yi^{1,2}, LIAO Ru¹, ZHAO Peixi², DONG Haiyan¹ (1. Dept. of Pharmacy, the First Affiliated Hospital of Xi'an Jiaotong University, Xi'an 710061, China; 2. Dept. of Pharmacy, Shaanxi Cancer Hospital, Xi'an 710061, China)

ABSTRACT **OBJECTIVE:** To explore the risk factors for linezolid-induced thrombocytopenia (LIT) in patients with tumor by developing the Cox proportional hazards regression model, and to establish the predictive risk scoring system for related thrombocytopenia. **METHODS:** Patients with tumor received linezolid for anti-infectious treatment from Jan. 2020 to Mar. 2024 in a Grade III, Level A hospital were included. Relevant information was collected retrospectively, including age, gender, body mass, underlying diseases, information on drug combination and laboratory test indicators (haematological parameters, liver and kidney functions before medication), as well as platelet counts during and after medication. According to the occurrence of thrombocytopenia, patients were divided into the thrombocytopenia group and non-thrombocytopenia group. Independent risk factors for LIT were identified through multivariate Cox regression analysis. A Cox proportional hazards regression model was established, and a risk scoring system for LIT in patients with tumor was constructed. **RESULTS:** A total of 85 patients were included, of which 30 cases had LIT, with the incidence of 35.3%. There were statistically significant differences in red blood cell count, hematocrit, hemoglobin, alkaline phosphatase, platelet baseline grading, presence of cerebrovascular disease, presence of hypoalbuminemia, renal function grading between the thrombocytopenia group and non-thrombocytopenia group before treatment ($P<0.05$). The variables with $P<0.1$ in the univariate analysis were included in the multivariate Cox regression analysis, the Cox proportional hazards regression model and risk scoring system were established. The results showed that platelet baseline $<50\times 10^9/L$ and complicated with cerebrovascular disease were independent risk factors for LIT. The Kaplan-Meier survival curve was further established to verify that the model could effectively predict the risk of LIT. **CONCLUSIONS:** The risk factors for LIT in patients with tumor are platelet baseline $<50\times 10^9/L$ and complicated with cerebrovascular disease. The risk scoring system based on Cox proportional hazards regression model is highly effective

△ 基金项目:国家自然科学基金资助项目(No. 82173898)

* 主管药师。研究方向:临床药学。E-mail:tree729@qq.com

通信作者:主任药师。研究方向:临床药学。E-mail:donghy@mail.xjtu.edu.cn

in predicting LIT, which is helpful for clinical optimization of medication regimen.

KEYWORDS Patients with tumor; Linezolid; Thrombocytopenia; Cox proportional hazards regression; Prediction model

利奈唑胺是人工合成的噁唑烷酮类抗菌药物,在临床上主要用于多重耐药革兰阳性菌感染的治疗,包括耐甲氧西林金黄色葡萄球菌、耐万古霉素肠球菌等^[1]。肿瘤患者在治疗过程中,通常易出现免疫功能低下、中性粒细胞减少等情况,容易并发革兰阳性菌(特别是多重耐药菌)感染。美国国家综合癌症网络和美国传染病学会建议,肿瘤患者发生革兰阳性菌感染时,利奈唑胺是一个合适的选择^[2-3]。研究报告,长期使用利奈唑胺可能会发生骨髓抑制,如血小板减少、贫血等^[4]。肿瘤患者因放化疗所致的骨髓抑制常存在血小板减少,在这些血小板减少患者中,利奈唑胺的使用是否会增加出血风险,进而导致抗感染治疗终止需要高度关注。但有关该类患者使用利奈唑胺的安全性研究较少。因此,对于肿瘤患者发生利奈唑胺诱导血小板减少(linezolid-induced thrombocytopenia, LIT)的预测和防治显得尤为重要。

近年来,关于 LIT 危险因素的研究已有多项报道^[5-11]。但由于研究设计、纳入人群以及个体差异,使得研究间差异较大、尚无统一结论。这些研究多采用 Logistic 回归分析,尽管该分析方法能在估计出回归系数后得到协变量对应的相对危险度,但 Logistic 回归模型是一种概率模型,只考虑了事件是否发生,而不考虑事件发生所需要的时间长短,缺乏多因素与结局事件发生时间之间交互作用的深入探讨,而 Cox 比例风险回归模型则可以弥补这一缺陷。因此,本研究拟构建肿瘤患者 LIT 的 Cox 比例风险回归预测模型,以期该类患者的 LIT 发生风险进行预测,为临床决策提供一定参考,以提高肿瘤患者应用利奈唑胺治疗的安全性,降低血小板减少的发生率。

1 资料与方法

1.1 资料来源

本研究属于回顾性研究,纳入 2020 年 1 月至 2024 年 3 月陕西省肿瘤医院收治的接受利奈唑胺进行经验性或目的性抗感染治疗的肿瘤患者。纳入标准:年龄≥18 岁;诊断为恶性肿瘤;使用利奈唑胺抗感染治疗≥3 d。排除标准:肝肾功能和血常规等资料缺失者;无停药后 1 周血小板监测数据者;化疗药与利奈唑胺同期使用者。本研究经医院医学伦理委员会批准[伦理批号:医伦审(2022 科)第 04 号]。

1.2 观察指标

回顾性收集所有患者的年龄、性别、体重、利奈唑胺治疗疗程、实验室检查指标[用药前肾功能指标、用药前血常规以及用药期间至停药后 1 周的血小板计数(PLT)监测结果]、患者的基础疾病以及联合用药等信息。肌酐清除率(CCr)采用 Cockcroft-Gault 公式计算^[12]。

1.3 血小板减少评估标准

若患者基线 PLT 正常,用药后 PLT 降低至<100×10⁹/L 且低于基线值的 75%,则认为该患者发生了 LIT;或若用药前 PLT<100×10⁹/L,用药后降低至低于基线值的 75%,则认为该患者发生了 LIT^[13-14]。

1.4 统计学方法

采用 SPSS 26.0 软件进行数据分析,对连续变量进行正态性检验,正态分布的计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,组间比较采用独立样本 *t* 检验;非正态资料以 $M(Q_1, Q_3)$ 表示,组间比较采用 Mann-Whitney *U* 检验。分类变量资料以率(%)表示,组间比较采用 χ^2 检验^[10]。进行 LIT 危险因素的单因素分析,在单因素分析中表现出 *P*<0.1 的变量被纳入多因素 Cox 回归分析。构建 Cox 比例风险回归模型及风险评分系统,使用 Kaplan-Meier(KM)生存曲线评估 LIT 风险预测模型的效能。*P*<0.05 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 患者基本信息

本研究共纳入 85 例患者,其中发生 LIT 的患者 30 例(占 35.3%),见表 1。

2.2 LIT 影响因素分析及预测模型的构建

2.2.1 单因素分析:根据患者使用利奈唑胺后是否发生血小板减少,将患者分为血小板减少组(*n*=30)和非血小板减少组(*n*=55)。对两组患者的基本特征进行比较,两组患者用药前红细胞计数、红细胞压积、血红蛋白、碱性磷酸酶、PLT、血小板基线值分级、合并脑血管疾病、合并低蛋白血症和肾功能分级等的差异均有统计学意义(*P*<0.05),见表 2。

2.2.2 多因素 Cox 比例风险回归模型构建及评分:将单因素分析中 *P*<0.1 的变量作为 LIT 潜在危险因素纳入多因素 Cox 比例风险回归,结果显示,血小板基线值<50×10⁹/L 和合并脑血管疾病为 LIT 的独立危险因素,见表 3。随后,基于 Cox 比例风险回归模型构建肿瘤患者 LIT 风险评分系统,以风险比(HR)为准,确定各危险因素的分值(表 3),并以各危险因素评分加和值作为综合危险评分。对不同血小板基线值分级患者 LIT 发生情况进行比较,结果显示,血小板基线值分级 4 级患者的 LIT 发生率高达 70.6%,明显高于血小板基线值分级 1 级、2 级患者,差异均有统计学意义(*P*<0.05),见表 4。

2.2.3 生存分析:构建 KM 生存曲线,见图 1—2。在包含发生 LIT 时间基础上,不同级别血小板基线值患者间发生 LIT 概率的差异有统计学意义(*P*<0.001);是否合并脑血管疾病患者间发生 LIT 概率的差异有统计学意义(*P*=0.001)。由图 1 可知,随着 LIT 发生时间的延长,与其他分级患者相比,用药前血小板基线值 4 级患者的生存曲线下降趋势最快,即 LIT 发生率最高。由图 2 可知,LIT 发生时间越长,与未合并脑血管疾病患者相比,合并脑血管疾病患者的生存曲线下降趋势明显,更易发生 LIT。上述分布关系与 Cox 比例风险回归模型中血小板基线值分级和是否合并脑血管疾病作为预测 LIT 危险因素的结果一致。

2.3 发生 LIT 的患者进行升血小板治疗及其康复情况

当患者 PLT 低于正常值,且严重异常时,临床医师通常需要对患者进行升高血小板的治疗,一般采用输注血小板或者重组人血小板生成素注射液(TPO)。本研究中,30 例患者发生 LIT,其中 21 例进行了升血小板治疗,但治疗后 PLT 升高

表 1 患者的基本信息

项目	数值
人口统计学	
年龄/($\bar{x}\pm s$,岁)	60.80 $\pm$ 13.10
性别(男性/女性)/例	46/39
体重/($\bar{x}\pm s$,kg)	60.20 $\pm$ 10.80
基线实验室检查指标($\bar{x}\pm s$)	
红细胞计数/($\times 10^{12}$ /L)	3.21 $\pm$ 0.81
红细胞压积/%	29.41 $\pm$ 7.04
血红蛋白/(g/L)	98.26 $\pm$ 23.32
PLT/($\times 10^9$ /L)	172.10 $\pm$ 123.20
天冬氨酸转氨酶/(U/L)	52.32 $\pm$ 107.46
丙氨酸转氨酶/(U/L)	30.99 $\pm$ 31.47
碱性磷酸酶/(U/L)	133.13 $\pm$ 116.94
总胆红素/(μ mol/L)	18.95 $\pm$ 27.07
白蛋白/(g/L)	33.84 $\pm$ 10.28
肌酐/(μ mol/L)	76.19 $\pm$ 84.05
肌酐清除率/(mL/min)	96.73 $\pm$ 46.92
血小板基线值分级/例(%)	
1级(PLT; $\geq 300\times 10^9$ /L)	14(16.5)
2级(PLT; 100×10^9 /L $\sim$ $<300\times 10^9$ /L)	42(49.4)
3级(PLT; 50×10^9 /L $\sim$ $<100\times 10^9$ /L)	12(14.1)
4级(PLT; $<50\times 10^9$ /L)	17(20.0)
基础疾病/例(%)	
肝脏系统疾病	9(10.6)
心血管疾病	18(21.2)
脑血管疾病	7(8.2)
脓毒症	7(8.2)
低蛋白血症	22(25.9)
急性呼吸窘迫综合征	3(3.5)
贫血	20(23.5)
联合用药/例(%)	
β -内酰胺类抗菌药物	46(54.1)
碳青霉烯类抗菌药物	18(21.2)
氟喹诺酮类抗菌药物	13(15.3)
氟康唑	5(5.9)
伏立康唑	26(30.6)
卡泊芬净	5(5.9)
质子泵抑制剂	14(16.5)
其他类	25(29.4)
用药前肾功能分级/例(%)	
1期(CCr; ≥ 90 mL/min)	43(50.6)
2期(CCr; 60 mL/min $\sim$ <90 mL/min)	26(30.6)
3期(CCr; 30 mL/min $\sim$ <60 mL/min)	11(12.9)
4期(CCr; 15 mL/min $\sim$ <30 mL/min)	3(3.5)
5期(CCr; <15 mL/min)	2(2.4)
利奈唑胺用药时间/($\bar{x}\pm s$,d)	6.68 $\pm$ 3.24

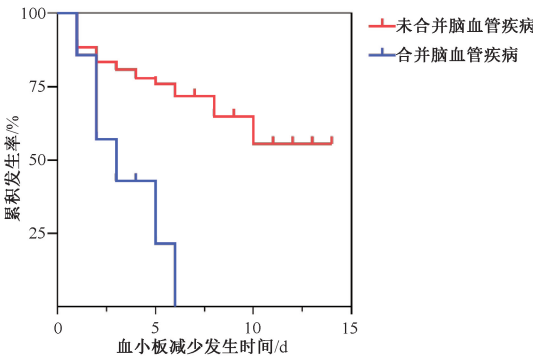


图 2 是否合并脑血管疾病患者接受利奈唑胺抗感染治疗后的 KM 生存曲线图

3 讨论

在肿瘤患者的抗感染治疗中,利奈唑胺常被用于治疗多重耐药革兰阳性菌感染,但广泛应用的同时也常伴随着 LIT 的发生,会增加患者的出血风险,可能影响抗感染疗效,甚至对生命构成威胁^[15]。因此,深入探索 LIT 的危险因素,对于优化肿瘤患者抗感染治疗方案具有重要意义。本研究基于 Cox 比例风险回归模型构建风险评分系统,对肿瘤患者发生 LIT 的危险因素进行了预测分析。结果表明,血小板基线值 $<50\times 10^9$ /L 和合并脑血管疾病是肿瘤患者 LIT 的独立危险因素。

本研究结果显示,肿瘤患者使用利奈唑胺抗感染治疗后的 LIT 发生率达 35.3%,因此在临床实践中,应特别关注该类患者使用利奈唑胺治疗的安全性,尤其是可能诱发的血小板减少。对本研究中患者的血小板基线值进行分级,发现血小板基线值较低的患者更易发生 LIT。特别是血小板基线值 4 级($<50\times 10^9$ /L)的患者,其 LIT 发生风险为血小板基线值 1 级($\geq 300\times 10^9$ /L)患者的 7.277 倍;2 级($100\sim 300\times 10^9$ /L)和 3 级($50\sim 100\times 10^9$ /L)患者的 LIT 发生风险与 1 级相比,也分别增加了 1.336 和 3.244 倍。提示在肿瘤患者使用利奈唑胺抗感染治疗时,应密切监测 PLT。尽管已有非肿瘤患者群体相关研究结果指出,基线 PLT 是 LIT 的危险因素^[10,13,16],但这些研究并未对血小板基线值予以深入的分层分析。

在对发生 LIT 的患者升血小板治疗及其康复情况进行分析时发现,利奈唑胺对部分患者的 PLT 有显著影响,即使进行了积极的升血小板治疗,效果也可能有限。血小板基线值较高并不一定代表更高的康复率,血小板基线值的高低与升血小板治疗的康复率之间不存在必然联系。血小板基线值即使低于正常值的患者,在经过治疗后仍然有可能恢复。

本研究结果显示,合并脑血管疾病是肿瘤患者发生 LIT 的独立危险因素,合并脑血管疾病患者的 LIT 发生率为未合并脑血管疾病患者的 5.307 倍。分析原因可能为:(1)脑血管疾病患者常存在血液循环障碍和脑部供血不足,可能导致骨髓内的微环境改变,影响血小板的正常生成和释放。当应用利奈唑胺时,骨髓抑制可能进一步加剧,使患者血小板减少的情况更加严重。(2)肿瘤患者通常需要同时服用多种药物,药物间可能存在相互作用,影响利奈唑胺在体内的代谢和排泄,可能导致利奈唑胺在体内的血药浓度升高,从而增加血小板减少风险。提示在临床用药中,应特别关注合并脑血管疾

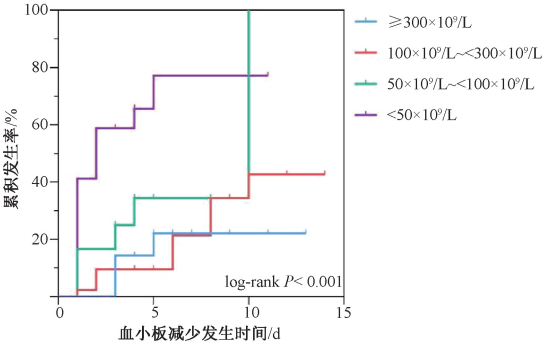


图 1 不同血小板基线值分级患者接受利奈唑胺抗感染治疗后的 KM 生存曲线图

至 $>100\times 10^9$ /L 的仅有 3 例;有 8 例患者同时进行了血小板输注和 TPO 注射治疗,但治疗后 PLT 仍然低于正常水平,见表 5。

表 2 血小板减少组与非血小板减少组患者的基本信息比较

项目	血小板减少组 (n=30)	非血小板减少组 (n=55)	P
人口统计学			
性别/例 (%)			0.915
男性	16 (53.3)	30 (54.5)	
女性	14 (46.7)	25 (45.5)	
年龄/[M(Q ₁ ,Q ₃),岁]	62 (50.25,71.25)	63 (54.00,70.00)	0.772
体重/[M(Q ₁ ,Q ₃),kg]	57 (52.75,66.25)	56 (55.00,65.00)	0.993
用药前实验室检查指标			
红细胞计数/($\bar{x}\pm s$,×10 ¹² /L)	2.86±0.80	3.40±0.75	0.002 **
红细胞压积/($\bar{x}\pm s$,%)	26.51±7.33	31.0±6.40	0.004 **
血红蛋白/($\bar{x}\pm s$,g/L)	88.93±24.22	103.35±21.37	0.006 **
PLT/[M(Q ₁ ,Q ₃),×10 ⁹ /L]	82.50 (30.50,210.50)	186 (108.00,277.00)	0.005 **
天冬氨酸转氨酶/[M(Q ₁ ,Q ₃),U/L]	28 (19.75,66.00)	23 (18.00,38.00)	0.207
丙氨酸转氨酶/[M(Q ₁ ,Q ₃),U/L]	22 (15.75,44.00)	18 (13.00,29.00)	0.277
碱性磷酸酶/[M(Q ₁ ,Q ₃),U/L]	79.50 (60.25,120.25)	101 (76.00,145.00)	0.036 *
总胆红素/[M(Q ₁ ,Q ₃),μmol/L]	15.09 (8.63,22.69)	11.11 (7.60,15.90)	0.159
白蛋白/[M(Q ₁ ,Q ₃),g/L]	33.40 (26.45,39.58)	32.60 (29.80,36.10)	0.901
血小板基线值分级/例 (%)			0.004 **
1级 (PLT:≥300×10 ⁹ /L)	3 (10.0)	11 (20.0)	
2级 (PLT:100×10 ⁹ /L~<300×10 ⁹ /L)	10 (33.3)	32 (58.2)	
3级 (PLT:50×10 ⁹ /L~<100×10 ⁹ /L)	5 (16.7)	7 (12.7)	
4级 (PLT:<50×10 ⁹ /L)	12 (40.0)	5 (9.1)	
基础疾病/例 (%)			
肝脏系统疾病	4 (13.3)	5 (9.1)	0.544
心血管疾病	6 (20.0)	12 (21.8)	0.845
脑血管疾病	6 (20.0)	1 (1.8)	0.004 **
脓毒症	3 (10.0)	4 (7.3)	0.662
低蛋白血症	12 (40.0)	10 (18.2)	0.028 *
急性呼吸窘迫综合征	0 (0)	3 (5.5)	0.193
贫血	10 (33.3)	10 (18.2)	0.116
联合用药/例 (%)			
β-内酰胺类抗菌药物	13 (43.3)	33 (60.0)	0.141
碳青霉烯类抗菌药物	4 (13.3)	14 (25.5)	0.191
氟喹诺酮抗菌药物	3 (10.0)	10 (18.2)	0.317
氟康唑	1 (3.3)	4 (7.3)	0.461
伏立康唑	11 (36.7)	15 (27.3)	0.369
卡泊芬净	3 (10.0)	2 (3.6)	0.233
质子泵抑制剂	5 (16.7)	9 (16.4)	0.971
其他类	11 (36.7)	14 (25.5)	0.278
用药前肾功能分级/例 (%)			0.048 *
1期 (CCr:≥90 mL/min)	18 (60.0)	25 (45.5)	
2期 (CCr:60 mL/min~<90 mL/min)	6 (20.0)	20 (36.4)	
3期 (CCr:30 mL/min~<60 mL/min)	2 (6.7)	9 (16.4)	
4期 (CCr:15 mL/min~<30 mL/min)	3 (10.0)	0 (0)	
5期 (CCr:<15 mL/min)	1 (3.3)	1 (1.8)	
利奈唑胺用药时间/[M(Q ₁ ,Q ₃),d]	5.50 (4.00,10.25)	6 (4.00,9.00)	0.687

注: * P<0.05, ** P<0.01。

表 3 多因素 Cox 比例风险回归模型结果及评分

危险因素	β 回归系数	HR (95%CI)	P	评分/分
血小板基线值分级				
1级				0
2级	0.290	1.336 (0.366~4.883)	0.661	1
3级	1.177	3.244 (0.760~13.852)	0.112	3
4级	1.985	7.277 (2.003~26.435)	0.003 *	7
是否合并脑血管疾病				
是	1.669	5.307 (2.066~13.636)	<0.001 **	5
否				0

注: * P<0.01, ** P<0.001。

病的肿瘤患者,以预防利奈唑胺治疗后的血小板减少风险。

有研究发现,长期使用利奈唑胺会增加患者发生血小板减少的风险。白浩等^[17]通过收集 LIT 危险因素的临床研究进行 Meta 分析发现,连续用药时间长是 LIT 的危险因素。蔡妙甜

表 4 不同血小板基线值分级患者 LIT 发生情况比较

血小板基线值分级	病例数	发生 LIT/例	LIT 发生率/%
1级	14	3	21.4 *
2级	42	10	23.8 *
3级	12	5	41.7
4级	17	12	70.6
合计	85	30	35.3

注:与 4 级比较, * P<0.05。

表 5 发生 LIT 患者输注 TPO/血小板的治疗情况及康复情况

项目	输注 TPO/例	输注血小板/例	输注 TPO+血小板/例	合计/例
康复	1	2	0	3
未康复	0	10	8	18
合计	1	12	8	21

等^[18]发现,用药疗程≥7 d 是 LIT 的危险因素。沈赞等^[19]通过多因素 Logistic 回归分析发现,用药时间>10 d 为肝移植患

者发生 LIT 的独立危险因素。王立刚等^[20]通过回顾性病例研究发现,高龄、联合用药、基础血小板值低是引发血小板减少的危险因素,血小板基础值、用药时间、胆红素、肌酐水平与血小板减少的发生密切相关。车仙花等^[21]也指出,高龄、长时间用药及肾功能不全是 LIT 的主要危险因素。但本研究结果显示,年龄、利奈唑胺连续用药时间这 2 个影响因素在血小板减少组与非血小板减少组间的差异无统计学意义。考虑可能与以下因素有关:(1)纳入人群年龄分层不明显;(2)用药时间普遍短,>7 d 的患者仅占 37.6%,>10 d 的患者仅占 24.7%;(3)本研究与上述研究纳入的人群也存在差异。

在探讨利奈唑胺的代谢途径时,研究者发现尽管利奈唑胺主要通过非肾脏途径(占 65%)进行清除,但肾脏途径(占 35%)同样扮演着重要角色,对于肾功能不全的患者,由于肾脏排泄功能减弱,可能导致利奈唑胺在体内的血药浓度显著升高,这种药物蓄积可能增加患者发生血小板减少的风险^[22]。李佳等^[23]发现,用药前肌酐清除率<50 mL/min 为成人危重症患者发生 LIT 的高危影响因素。Choi 等^[24]报道,用药前肌酐清除率<30 mL/min 的患者是非血液肿瘤疾病患者中发生 LIT 的高风险人群。与之相似,一项 Meta 分析结果显示,用药前肌酐清除率<30 mL/min 是 LIT 的危险因素^[25]。然而,本研究虽对肌酐清除率进行了分级处理,但在 Cox 比例风险回归模型建立后的结果显示,肾功能分级并不是肿瘤患者发生 LIT 的危险因素,这可能是由于本研究与文献研究的对象不同、危险因素筛选方法不同。

综上所述,本研究依据用药前红细胞计数、红细胞压积、血红蛋白、碱性磷酸酶、血小板基线值分级、是否合并脑血管疾病、是否合并低蛋白血症以及肾功能分级等潜在危险因素,结合 LIT 发生的时间,建立了 Cox 比例风险回归模型。该模型明确了血小板基线值<50×10⁹/L 与合并脑血管疾病是肿瘤患者发生 LIT 的独立危险因素。通过进一步构建 KM 生存曲线,验证了该模型能够有效预测 LIT 的发生风险。在临床实践中,可通过本研究构建的风险评分系统对需要使用利奈唑胺抗感染治疗的肿瘤患者进行危险因素预测,尤其是对于血小板基线值较低、合并脑血管疾病的患者,用药过程中和停药后都应密切监测 PLT,以辅助临床优化用药方案。未来将进一步拓展并不断优化所建立的预测模型,以期对肿瘤患者群体开发出更加个性化、精准的利奈唑胺治疗策略,也为该类患者其他抗菌药物安全用药预测模型的建立提供参考。

参考文献

[1] 李国妍. 基于美国 FDA 不良事件报告系统数据库的利奈唑胺风险信号挖掘[J]. 中国药物滥用防治杂志, 2024, 30(1): 34-40.

[2] BADEN L R, SWAMINATHAN S, ANGARONE M, et al. Prevention and treatment of cancer-related infections, version 2. 2016, NCCN clinical practice guidelines in oncology[J]. J Natl Compr Canc Netw, 2016, 14(7): 882-913.

[3] FREIFELD A G, BOW E J, SEPKOWITZ K A, et al. Clinical practice guideline for the use of antimicrobial agents in neutropenic patients with cancer: 2010 update by the Infectious Diseases Society of America[J]. Clin Infect Dis, 2011, 52(4): 427-431.

[4] 钟玲, 邵华, 陈燕, 等. 利奈唑胺诱导血小板减少症的研究进展[J]. 中国临床药理学与治疗学, 2018, 23(10): 1196-1200.

[5] BERNSTEIN W B, TROTTA R F, RECTOR J T, et al. Mechanisms for linezolid-induced anemia and thrombocytopenia

[J]. Ann Pharmacother, 2003, 37(4): 517-520.

[6] 黄燕, 杨春兰, 苏涌, 等. 心脏外科手术后应用利奈唑胺致血小板减少的特征及因素分析[J]. 中国新药与临床杂志, 2023, 42(8): 532-536.

[7] 自雪梅, 张峻, 冯朴琼, 等. 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[J]. 中国医院用药评价与分析, 2024, 24(1): 51-54, 61.

[8] HAN X N, WANG J P, ZAN X, et al. Risk factors for linezolid-induced thrombocytopenia in adult inpatients[J]. Int J Clin Pharm, 2022, 44(2): 330-338.

[9] 王亚杰, 王晓玲, 钱素云, 等. 利奈唑胺致重症感染患儿血小板减少回顾性分析[J]. 中国药物警戒, 2022, 19(8): 904-907.

[10] 刘彦鑫, 刘婷婷, 魏歌, 等. 利奈唑胺相关血小板减少症的危险因素分析及其风险预测模型的建立[J]. 解放军医学杂志, 2021, 46(8): 777-782.

[11] 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.

[12] COCKCROFT D W, GAULT M H. Prediction of creatinine clearance from serum creatinine[J]. Nephron, 1976, 16(1): 31-41.

[13] 闪雪纯, 李旭, 杜红丽, 等. 肝胆外科肿瘤患者应用利奈唑胺致血小板减少危险因素分析[J]. 药学实践与服务, 2023, 41(11): 694-699.

[14] 赵美, 孙涛, 姜维, 等. 利奈唑胺注射液致血小板减少的回顾性分析[J]. 药物流行病学杂志, 2020, 29(5): 319-323.

[15] KIM H S, LEE E, CHO Y J, et al. Linezolid-induced thrombocytopenia increases mortality risk in intensive care unit patients, a 10 year retrospective study[J]. J Clin Pharm Ther, 2019, 44(1): 84-90.

[16] DONG H Y, XIE J, CHEN L H, et al. Therapeutic drug monitoring and receiver operating characteristic curve prediction may reduce the development of linezolid-associated thrombocytopenia in critically ill patients[J]. Eur J Clin Microbiol Infect Dis, 2014, 33(6): 1029-1035.

[17] 白浩, 孙朴, 陈开杰. 利奈唑胺致血小板减少危险因素 Meta 分析[J]. 中国药房, 2019, 30(7): 980-984.

[18] 蔡妙甜, 李侗曾, 段忠辉, 等. 肝硬化患者利奈唑胺相关血小板减少症的危险因素分析[J]. 中国感染与化疗杂志, 2018, 18(2): 156-162.

[19] 沈赞, 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.

[20] 王立刚, 刘智勇, 杜晓明. 利奈唑胺致血小板减少症的相关影响因素分析[J]. 中国药物评价, 2018, 35(6): 450-454.

[21] 车仙花, 王晓雪, 姜哲, 等. 利奈唑胺致血小板减少症的相关性研究进展[J]. 中国医院用药评价与分析, 2018, 18(11): 1450-1452.

[22] 窦林杰, 韩欣妍, 董海燕. 利奈唑胺致血小板减少症研究进展[J]. 中国感染与化疗杂志, 2019, 19(1): 96-100.

[23] 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.

[24] CHOI G W, LEE J Y, CHANG M J, et al. Risk factors for linezolid-induced thrombocytopenia in patients without haematological diseases[J]. Basic Clin Pharmacol Toxicol, 2019, 124(2): 228-234.

[25] 戈梦佳, 陈恳, 马青变, 等. 利奈唑胺相关血小板减少危险因素 Meta 分析[J]. 药物不良反应杂志, 2016, 18(6): 405-411.

(收稿日期:2024-07-06 修回日期:2024-08-20)