利奈唑胺相关低钠血症危险因素分析及其列线图模型建立Δ

秦　艳*，叶岩荣#，沈　赟，陈　喆，盛慧洁，李晓宇，吕迁洲（复旦大学附属中山医院药剂科，上海　200032）

中图分类号　R978.1；R969.3　　**文献标志码**　A　　**文章编号**　1001-0408（2022）23-2891-05
DOI　10.6039/j.issn.1001-0408.2022.23.14

摘　要　目的　分析利奈唑胺相关低钠血症的危险因素，建立利奈唑胺致低钠血症的列线图模型。**方法**　回顾性收集复旦大学附属中山医院2019年4月至2021年5月接受利奈唑胺治疗的142例患者资料，包括患者的人口统计学特征、实验室检查指标、合并疾病和联合用药等情况。根据是否发生低钠血症分为低钠血症组和非低钠血症组，采用单因素分析比较两组间变量的差异，通过多因素Logistic回归分析研究利奈唑胺相关低钠血症的独立危险因素；在此基础上建立列线图模型用于识别利奈唑胺致低钠血症的发生风险，采用受试者工作特征（ROC）曲线和校准曲线、Hosmer-Lemeshow拟合优度检验评估模型的预测效能。**结果**　142例患者中，有30例患者发生低钠血症，112例患者未发生低钠血症，不良反应发生率为21.1%。单因素分析结果显示，低钠血症组与非低钠血症组患者的利奈唑胺谷浓度、基线血清钠、白细胞计数、总胆红素、白蛋白、丙氨酸转氨酶、天冬氨酸转氨酶、联合使用螺内酯比较，差异有统计学意义（$P<0.05$）。多因素Logistic回归分析结果显示，利奈唑胺谷浓度[OR=1.128，95%CI（1.028，1.239）]、基线血清钠[OR=0.719，95%CI（0.604，0.857）]和总胆红素[OR=1.007，95%CI（1.002，1.011）]是利奈唑胺相关低钠血症的独立危险因素（$P<0.05$）。列线图模型ROC曲线下面积（95%CI）为0.874（0.794，0.995），灵敏度和特异度分别为88.4%和76.7%；校准曲线的平均绝对误差为0.017；Hosmer-Lemeshow拟合优度检验结果显示，风险预测值与实测值比较，差异无统计学意义（$\chi^2=4.941$，$P=0.064$）。**结论**　利奈唑胺谷浓度、基线血清钠和总胆红素是利奈唑胺相关低钠血症的独立危险因素；在此基础上建立的列线图模型对于利奈唑胺相关低钠血症的发生具有较好的预测价值。

关键词　利奈唑胺；低钠血症；危险因素；不良反应；列线图模型

Risk factor analysis of linezolid-induced hyponatremia and the establishment of its nomogram model

QIN Yan，YE Yanrong，SHEN Yun，CHEN Zhe，SHENG Huijie，LI Xiaoyu，LYU Qianzhou（Dept. of Pharmacy，Zhongshan Hospital Affiliated to Fudan University，Shanghai 200032，China）

ABSTRACT　OBJECTIVE To analyze the risk factors of linezolid-induced hyponatremia，and establish nomogram model of linezolid-induced hyponatremia.**METHODS** The clinical information of 142 patients who received linezolid therapy were collected from Zhongshan Hospital Affiliated to Fudan University from April 2019 to May 2021 including demographic characteristics，laboratory index，concomitant disease and drug combination. They were divided into hyponatremia group and non-hyponatremia group according to whether hyponatremia occurred；univariate analysis was used to compare the differences of variables between the two groups；the independent risk factors for linezolid-induced hyponatremia were analyzed by multivariate Logistic regression. The nomogram model was set up to identify the occurrence risk of linezolid-induced hyponatremia，receiver operating characteristic（ROC）curve and calibration curve，Hosmer-Lemeshow goodness-of-fit test were used to evaluate the predictive effectiveness of the model.**RESULTS** Of 142 patients，30 patients suffered from hyponatremia，and 112 patients did not suffer，the incidence of adverse drug reaction was 21.1%. Univariate analysis showed that there was statistical significance in trough concentration of linezolid，baseline serum sodium，white blood cell count，total bilirubin，albumin，alanine aminotransferase，aspartate aminotransferase，combined use of spironolactone between hyponatremia group and non-hyponatremia group（$P<0.05$）. Multivariate Logistic regression analysis showed that trough concentration of linezolid [OR=1.128，95%CI（1.028-1.239）]，baseline serum sodium [OR=0.719，95%CI（0.604-0.857）] and total bilirubin [OR=1.007，95%CI（1.002，1.011）] were independent risk factors for linezolid-induced hyponatremia（$P<0.05$）. The area under the ROC curve（95%CI）of the nomogram model was 0.874（0.794-0.995）；the sensitivity and specificity were 88.4% and 76.7%. The average absolute error of calibration curve was 0.017. The results of Hosmer-Lemeshow goodness-of-fit test showed that there was no statistically significant difference between the predicted risk value and the measured value（$\chi^2=4.941$，$P=0.064$）.**CONCLUSIONS** The trough concentration of linezolid，baseline serum sodium and total bilirubin are independent risk factors for linezolid-induced hyponatremia. The established nomogram model shows well predictive performance to identify linezolid-induced hyponatremia.

KEYWORDS　linezolid；hyponatremia；risk factor；adverse drug reaction；nomogram model

利奈唑胺是一种噁唑烷酮类抗菌药物，临床应用广泛，常用于治疗多药耐药的革兰氏阳性菌感染[1]。该药与其他抗菌药物不易发生交叉耐药或不易诱导细菌耐药性的产生[2]，静脉或口服生物利用度均较高。利奈唑

Δ**基金项目**　复旦大学附属中山医院项目（No.2020ZSQN53）

＊**第一作者**　主管药师，硕士。研究方向：医院药学。电话：021-64041990。E-mail：celeryan@163.com

＃**通信作者**　副主任药师。研究方向：医院药学、药事管理。电话：021-64041990。E-mail：ye.yanrong@zs-hospital.sh.cn

胺在治疗耐甲氧西林金黄色葡萄球菌感染方面，疗效与万古霉素相似，且无糖肽类药物的肾毒性[3]。该药的主要不良反应为血液系统毒性，且利奈唑胺相关低钠血症的发生会引起患者体内电解质失衡，严重者可导致治疗中断，加重感染风险，甚至危及患者生命[4-6]。但目前关于利奈唑胺相关低钠血症的危险因素研究较少，且无法预测不良反应的发生风险。列线图是一种图形描述，可呈现回归模型并简化风险评估，反映每例患者发生不良事件的概率，以识别药物相关不良反应的发生风险[7]。为此，本研究分析了影响利奈唑胺相关低钠血症的独立危险因素，并建立列线图模型，以期为临床制定利奈唑胺合理给药方案提供参考。

1 资料与方法

1.1 纳入与排除标准

本研究的纳入标准：(1)微生物检测结果为革兰氏阳性菌感染或需经验性治疗的患者；(2)接受利奈唑胺注射液或片剂治疗；(3)用药时间≥3 d。

本研究的排除标准：(1)治疗前血清钠水平≤134 mmol/L者；(2)治疗前缺少基线血清钠数据者；(3)血清钠水平监测点少于3个者；(4)其他数据缺失者。

1.2 资料来源

回顾性收集2019年4月－2021年5月复旦大学附属中山医院(以下简称“我院”)电子病例系统中住院使用利奈唑胺治疗的142例患者资料，主要包括人口统计学特征、实验室检查指标、合并疾病和联合用药等情况。本研究方案经我院伦理委员会批准，伦理号：B2021-304R。

1.3 用药方案

所有患者的初始治疗方案均为服用利奈唑胺600 mg，q12 h，用药天数为(16.2±9.3)d。

1.4 不良反应的判断标准

治疗后患者血清钠水平≤134 mmol/L被定义为低钠血症[8]，作为低钠血症组，其余患者为非低钠血症组。根据《药品不良反应报告和监测工作手册》对不良反应进行关联性评价，包括“肯定”“很可能”“可能”“可能无关”“待评价”“无法评价”6级判断标准，前3级被视为发生了不良反应[9]。

1.5 统计学方法

采用SPSS 25.0统计学软件进行分析。符合正态分布的计量资料以$\bar{x}\pm s$表示，组间比较采用两独立样本t检验；不符合正态分布的计量资料以$M(P_{25},P_{75})$表示，组间比较采用非参数秩和检验。计数资料以率(%)表示，采用χ^2检验或Fisher确切概率法。采用Pearson相关分析进行连续变量间的相关性研究；采用单因素分析进行低钠血症组与非低钠血症组患者的人口统计学特征、实验室检查指标、联合用药等情况研究；采用多因素Logistic回归分析进行影响利奈唑胺相关低钠血症的独立危险因素研究。采用R4.2.1软件包绘制列线图，采用Bootstrap内部验证法重复抽样1 000次进行内部验证，采用rms程序包计算一致性指数；采用pROC程序包绘制受试者工作特征(receiver operating characteristic，ROC)曲线以评估列线图模型的区分度，采用rms程序包绘制校准曲线以评估其校准度；采用Hosmer-Lemeshow拟合优度检验评价预测准确度。检验水准$\alpha=0.05$。

2 结果

2.1 患者基本特征分析

142例患者中，男性100例(70.4%)、女性42例(29.6%)；平均年龄(54.7±15.8)岁；平均体质量(62.8±12.4) kg。有30例患者发生低钠血症(低钠血症组)，112例患者未发生低钠血症(非低钠血症组)，不良反应发生率为21.1%。根据不良反应的关联性评价结果，9例患者关联性为“很可能”，21例为“可能”。

2.2 感染部位及用药原因

142例患者使用利奈唑胺治疗的主要原因为肺部感染(63例)、腹腔感染(40例)、血流感染(14例)及其他部位感染(48例)。实验室细菌培养结果显示，耐甲氧西林金黄色葡萄球菌感染13例，表皮葡萄球菌感染3例，粪肠球菌感染9例，耐氨苄西林屎肠球菌感染19例。109例患者经其他抗菌药物治疗无效，或高度怀疑为革兰氏阳性菌感染需经验治疗。

2.3 利奈唑胺相关低钠血症单因素分析结果

单因素分析结果显示，利奈唑胺谷浓度、基线血清钠、白细胞计数、总胆红素、白蛋白、丙氨酸转氨酶(alanine aminotransferase，ALT)、天冬氨酸转氨酶(aspartate aminotransferase，AST)、联合使用螺内酯在低钠血症组与非低钠血症组患者间比较，差异有统计学意义($P<0.05$)。结果见表1。

表1 利奈唑胺相关低钠血症单因素分析结果

因素	低钠血症组($n=30$)	非低钠血症($n=112$)	统计值	P
利奈唑胺谷浓度[$M(P_{25},P_{75})$]/(mg/L)	9.63(5.30,15.66)	3.94(1.68,7.16)	−4.480	<0.001
基线血清钠[$M(P_{25},P_{75})$]/(mmol/L)	137.1(135.9,138.8)	141.6(140.0,143.8)	−5.261	<0.001
基线血清钾($\bar{x}\pm s$)/(mmol/L)	3.9±0.5	3.8±0.5	−0.209	0.835
基线血清氯[$M(P_{25},P_{75})$]/(mmol/L)	103(101,106)	103(101,107)	−0.812	0.417
白细胞计数[$M(P_{25},P_{75})$]/($\times10^9$/L)	8.41(6.34,11.73)	6.44(4.62,7.92)	−3.411	0.001
总胆红素[$M(P_{25},P_{75})$]/(μmol/L)	36.7(12.9,327.0)	9.0(6.2,27.3)	−4.393	<0.001
白蛋白($\bar{x}\pm s$)/(g/L)	34.6±5.2	38.0±6.2	−2.799	0.006
ALT[$M(P_{25},P_{75})$](U/L)	45(23,115)	25(15,49)	−2.937	0.003
AST[$M(P_{25},P_{75})$](U/L)	46(26,95)	23(16,37)	−3.465	0.001
肌酐[$M(P_{25},P_{75})$]/(μmol/L)	72(55,135)	73(60,117)	−0.060	0.952
估算的肾小球滤过率[$M(P_{25},P_{75})$]/[mL/(min·1.73 m^2)]	89(50,111)	100(54,112)	−0.772	0.440
合并疾病/例				
高血压	10	33	0.168	0.683
糖尿病	10	20	3.401	0.065
恶性肿瘤	9	30	0.123	0.726
合并用药/例				
碳青霉烯类	13	34	1.799	0.180
联合使用3种及以上抗菌药物	17	70	0.339	0.560
白蛋白制剂	5	19	0.001	0.969
卡泊芬净	8	14	2.626	0.105
螺内酯	9	11	6.382	0.012
脂肪乳注射液	8	15	2.171	0.141
糖皮质激素	7	28	0.035	0.851

2.4 利奈唑胺相关低钠血症多因素Logistic回归分析结果

Pearson相关分析结果显示，ALT和AST存在显著的线性相关（$P<0.001$），因此选择其中一个指标纳入多因素Logistic回归分析中即可。最终，本研究以是否发生低钠血症为因变量，以利奈唑胺谷浓度、基线血清钠、白细胞计数、白蛋白、总胆红素、ALT及联合使用螺内酯为自变量，使用前向纳入法把以上自变量纳入多因素Logistic回归分析。结果显示，利奈唑胺谷浓度、基线血清钠和总胆红素是发生低钠血症的独立危险因素（$P<0.05$），见表2。

表2 利奈唑胺相关低钠血症多因素Logistic回归分析结果

因素	β	SE	Wald	P	OR	95%CI
利奈唑胺谷浓度	0.121	0.048	6.429	0.011	1.128	1.028～1.239
基线血清钠	−0.329	0.089	13.569	<0.001	0.719	0.604～0.857
总胆红素	0.007	0.002	9.011	0.003	1.007	1.002～1.011

2.5 利奈唑胺致低钠血症的列线图模型建立

在多因素Logistic回归分析结果的基础上，构建利奈唑胺致低钠血症的列线图模型（图1）。ROC曲线结果显示，ROC曲线下面积（95%CI）为0.874（0.794，0.955），灵敏度和特异度分别为88.4%和76.7%，提示列线图模型具有较好的区分能力（图2），利奈唑胺谷浓度的临界值为7.1 mg/L。采用Bootstrap内部验证法结果显示，一致性指数为0.859，绘制校准曲线，校准曲线的平均绝对误差为0.017，提示列线图模型具有较好的校准度（图3）。同时Hosmer-Lemeshow拟合优度检验结果显示，风险预测值与实测值比较，差异无统计学意义（$\chi^2=4.941$，$P=0.064$），提示该模型预测与实际发生风险具有良好的一致性，说明模型具有较好的预测准确度。

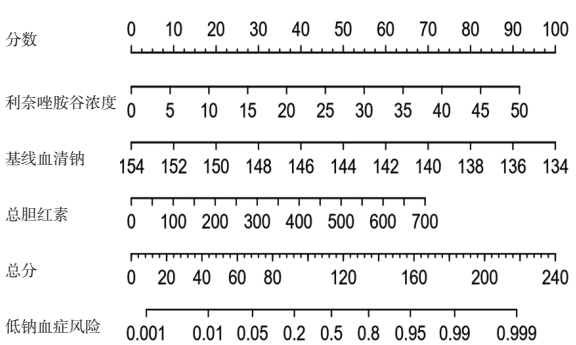


图1 利奈唑胺相关低钠血症风险的列线图模型

2.6 患者的转归情况

30例发生低钠血症的患者中，17例患者在停止或减量使用利奈唑胺后血清钠水平恢复至正常范围，7例患者仅通过补充氯化钠纠正低钠血症恢复至正常范围，4例患者在停药或减量使用利奈唑胺并补充氯化钠后血清钠水平恢复至正常范围，另有2例患者的血清钠水平未恢复即自动出院。

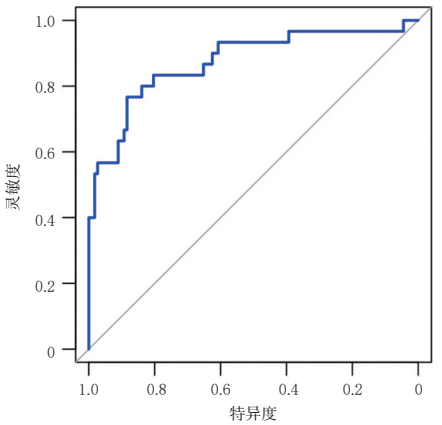


图2 列线图模型的ROC曲线

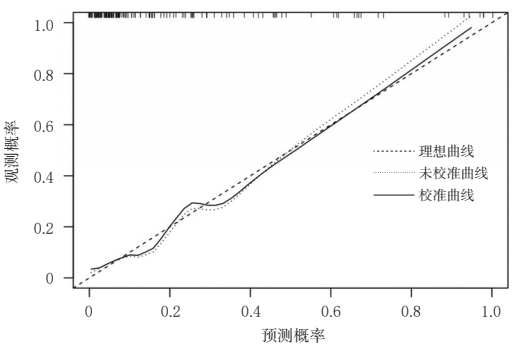


图3 列线图模型的校准曲线

3 讨论

3.1 低钠血症的发生率及发生机制

国内外研究表明，利奈唑胺相关低钠血症的发生率为17.5%～23.6%[10−11]，与本研究结果21.2%相似，但均高于利奈唑胺药品说明书中提及的临床Ⅲ期试验的发生率（7%），原因可能是本研究纳入患者的感染程度多为重症感染。

有研究认为，利奈唑胺相关低钠血症的发生主要是由于用药后发生抗利尿激素分泌不当综合征而引起的[12−13]，原因可能是内源性抗利尿激素在某些药物作用下释放增多或作用增强[14]。另有研究报道，患者在接受利奈唑胺治疗后第8天发生低钠血症，但由于尿量充足且体质量减轻，排除抗利尿激素分泌不当综合征，并根据钠摄入量和肾脏排出量，诊断为肾性盐耗综合征，停药补钠后恢复至正常范围[15]。因此，利奈唑胺致低钠血症的不良反应发生机制尚不明确，有待进一步研究。

3.2 低钠血症的危险因素分析

单因素分析结果显示，利奈唑胺谷浓度、基线血清钠、白细胞计数、总胆红素、白蛋白、ALT、AST、联合使用螺内酯是利奈唑胺相关低钠血症的影响因素。进一步进行多因素Logistics回归分析，结果显示，利奈唑胺谷浓度、基线血清钠、总胆红素是利奈唑胺相关低钠血症的独立危险因素。

本研究对利奈唑胺进行治疗药物监测，发现患者的利奈唑胺谷浓度在0.05～46.89 mg/L之间，表明患者体内利奈唑胺的个体差异较大。Nishi等[11]研究发现，利奈

唑胺的体内暴露量和低钠血症的发生密切相关，0～12 h药时曲线下面积与血清钠离子水平呈一定的线性相关，低钠血症组与非低钠血症组患者的0～12 h药时曲线下面积存在显著性差异，表明利奈唑胺的体内暴露量是利奈唑胺相关低钠血症的重要影响因素。本研究通过多因素Logistics回归分析发现，利奈唑胺谷浓度是导致低钠血症发生的独立危险因素，且通过ROC曲线分析利奈唑胺谷浓度的临界值为7.1 mg/L，即当利奈唑胺谷浓度高于临界值时，患者发生低钠血症的风险显著增加，提示临床应加强血清钠水平监测，必要时调整给药方案。

本研究结果显示，基线血清钠是影响利奈唑胺相关低钠血症的独立危险因素。低钠血症是以血清钠水平的绝对值来评估的，而非钠离子变化的比例，对于基线血清钠水平低的患者在使用利奈唑胺期间易发生低钠血症。有研究显示，低钠血症患者的基线钠水平显著低于未发生低钠血症患者[11]，与本研究结果一致。因此，在利奈唑胺开始使用前，应监测患者的血清钠水平，对于不良反应发生风险较高的患者，治疗期间应给予密切关注。

本研究结果还显示，总胆红素是影响利奈唑胺相关低钠血症的独立危险因素。总胆红素是肝功能的重要指标之一，约35%的利奈唑胺经肾脏代谢，其余以非肾途径代谢[16－17]。肝功能状态会影响利奈唑胺的体内消除，且利奈唑胺的群体药动学研究也证实，肝功能状态会显著影响利奈唑胺的清除率，肝功能不全患者的利奈唑胺血药浓度显著高于健康人群[18－20]。Tanaka等[10]研究显示，白蛋白是利奈唑胺相关低钠血症的独立危险因素之一，而白蛋白是肝功能的重要指标之一[21]，表明白蛋白水平可在一定程度上反映患者的肝功能状态。因此，在临床实践中，对于肝功能不全患者，尤其是总胆红素升高的患者，在用药期间应定期监测白蛋白水平。

3.3 列线图模型对利奈唑胺相关低钠血症风险的预测效果

本研究以利奈唑胺相关低钠血症的独立危险因素（利奈唑胺谷浓度、基线血清钠及总胆红素）为变量，建立了预测利奈唑胺相关低钠血症风险的列线图模型。使用Bootstrap内部验证法对该列线图模型进行验证，结果显示，该模型预测利奈唑胺相关低钠血症的预测值和实测值基本一致；通过ROC曲线得到该列线图模型的曲线下面积为0.874，表明该列线图模型具有较好的区分能力，有助于临床筛查出利奈唑胺相关低钠血症不良反应发生的高风险人群。

综上所述，利奈唑胺谷浓度、基线血清钠和总胆红素是利奈唑胺相关低钠血症的独立危险因素；在此基础上建立的列线图模型对于利奈唑胺相关低钠血症的发生具有较好的预测价值。由于本研究为单中心研究，样本量较小，故后续尚需扩大样本量以验证模型的预测准确率。

参考文献

[1] LIVERMORE D M. Linezolid *in vitro*: mechanism and antibacterial spectrum[J]. J Antimicrob Chemother, 2003, 51(Suppl 2): ii9-ii16.

[2] 李娟，吕晓菊. 利奈唑胺及其耐药机制研究进展[J]. 西部医学，2009，21(4)：667-668.

[3] FALAGAS M E, SIEMPOS I I, VARDAKAS K Z. Linezolid versus glycopeptide or beta-lactam for treatment of Gram-positive bacterial infections: meta-analysis of randomised controlled trials[J]. Lancet Infect Dis, 2008, 8(1)：53-66.

[4] 周玥，杨明，赵曜，等. 利奈唑胺不良反应研究进展[J]. 中国药房，2010，21(2)：179-181.

[5] LAWYER M C, LAWYER E Z. Linezolid and reversible myelosuppression[J]. JAMA，2001，286(16)：1974.

[6] 刘岩，俞森洋. 高龄严重感染患者应用利奈唑胺的疗效及其对血小板的影响[J]. 中华保健医学杂志，2010，12(3)：198-201.

[7] 何鑫，詹亚，张红，等. 列线图模型对3 906名血液透析患者透析中低血压发生风险的预测及评估[J]. 中国血液净化，2022，21(5)：350-355.

[8] KIM Y S, KIM D W, JUNG K H, et al. Frequency of and risk factors for oxcarbazepine-induced severe and symptomatic hyponatremia[J]. Seizure，2014，23(3)：208-212.

[9] 国家食品药品监督管理局药品安全监管司，国家药品不良反应监测中心. 药品不良反应报告和监测工作手册[EB/OL]. [2022-01-15]. https://max. book118. com/html/2021/0822/5122024000003340.shtm.

[10] TANAKA R, SUZUKI Y, MORINAGA Y, et al. A retrospective test for a possible relationship between linezolid-induced thrombocytopenia and hyponatraemia[J]. J Clin Pharm Ther，2021，46(2)：343-351.

[11] NISHI Y, OGAMI C, TSUJI Y, et al. Evaluation of the relationship between linezolid exposure and hyponatremia [J]. J Infect Chemother，2021，27(2)：165-171.

[12] IOANNOU P, STAVROULAKI M, MAVRIKAKI V, et al. A case of severe hyponatremia due to linezolid-induced SIADH[J]. J Clin Pharm Ther，2018，43(3)：434-436.

[13] BAIK S H, CHOI Y K, KIM H S, et al. A probable case of syndrome of inappropriate antidiuretic hormone secretion associated with linezolid[J]. Am J Health Syst Pharm，2015，72(21)：1865-1869.

[14] LIAMIS G, MILIONIS H, ELISAF M. A review of drug-induced hyponatremia[J]. Am J Kidney Dis，2008，52(1)：144-153.

[15] SUZUKI K, OHISHI K, INO K, et al. Marked hyponatremia with consciousness disturbance probably caused by linezolid in a patient with acute myeloid leukemia[J]. Kansenshogaku Zasshi，2008，82(1)：38-42.

[16] SLATTER J G, STALKER D J, FEENSTRA K L, et al. Pharmacokinetics, metabolism, and excretion of linezolid following an oral dose of [(14)C]linezolid to healthy human subjects[J]. Drug Metab Dispos，2001，29(8)：1136-1145.

（下转第2907页）