中图分类号：R969.3；R978.1　　文献标志码：A　　文章编号：1006－4931(2024)13－0059－06
doi:10.3969/j.issn.1006－4931.2024.13.014

利奈唑胺相关血小板减少风险预测模型构建及应用

苟军强[1,2]，王晓锋[2]，李　倩[2]，杨善鹏[2]，尹东锋[2△]

（1. 石河子大学药学院，新疆 石河子　832003；　2. 中国人民解放军新疆军区总医院，新疆 乌鲁木齐　830000）

摘要：目的　建立利奈唑胺相关血小板减少的联合因素风险预测模型，根据联合因素风险阈值预测初次治疗药物监测（TDM）的时间。**方法**　选取新疆某三甲医院 2017 年 1 月至 2022 年 1 月使用利奈唑胺治疗感染性疾病的患者 149 例，根据是否发生血小板减少分为血小板减少组（61 例）和非血小板减少组（88 例），采用 Logistic 回归分析法筛选利奈唑胺相关血小板减少的危险因素，建立联合因素的风险预测模型。根据联合因素风险阈值预测初次 TDM 时间，并进行验证。**结果**　61 例（40.94%）患者发生了血小板减少症，疗程不低于 12 d［*OR* = 6.620，95%*CI*（2.338，18.74），*P* < 0.001］，估算肾小球滤过率不超过 60 mL/（min·1.73 m²）［*OR* = 7.352，95%*CI*（1.723，31.37），*P* = 0.007］，内生肌酐清除率（CCr）不超过 60 mL/min［*OR* = 4.464，95%*CI*（1.349，14.77），*P* = 0.014］为利奈唑胺相关血小板减少的独立危险因素。联合因素（疗程和 CCr）的受试者工作特征（ROC）曲线下面积（*AUC*）为 0.904 2，95%*CI* 为（0.856 6，0.951 9），敏感度为 86.89%，特异度为 80.68%，临界值为 4.871；确定联合因素的风险阈值为 5.0。**结论**　所建立的联合因素风险预测模型具有较好的诊断效能，可用于反向预测初次 TDM 的时间，提高利奈唑胺临床应用的有效性和安全性。

关键词：利奈唑胺；血小板减少；危险因素；治疗药物风险监测；预测模型

Construction and Application of a Risk Prediction Model for Linezolid－Related Thrombocytopenia

GOU Junqiang[1,2], WANG Xiaofeng[2], LI Qian[2], YANG Shanpeng[2], YIN Dongfeng[2]

(1. College of Pharmacy, Shihezi University, Shihezi, Xinjiang, China　832003;　2. General Hospital of Xinjiang Military Command, Urumqi, Xinjiang, China　830000)

Abstract: Objective　To establish a combined factor risk prediction model for linezolid－related thrombocytopenia, and to predict the time of first therapeutic drug monitoring (TDM) according to the combined factor risk threshold. **Methods**　A total of 149 patients with infectious diseases treated with linezolid from January 2017 to January 2022 in a Grade－A hospital in Xinjiang were selected and divided into the thrombocytopenia group (n = 61) and the non－thrombocytopenia group (n = 88) according to whether they had thrombocytopenia or not. The risk factors associated with linezolidin－related thrombocytopenia were screened by the Logistic regression analysis, and a combined factor risk prediction model was established. The time of the first TDM was predicted and validated according to the the combined factor risk threshold. **Results**　A total of 61 patients (40.94%) developed thrombocytopenia, and the course of treatment ≥ 12 d [*OR* = 6.620, 95% *CI* (2.338, 18.74), *P* < 0.001], epidermal growth factor receptor (eGFR) ≤ 60 mL/(min·1.73 m²) [*OR* = 7.352, 95% *CI* (1.723, 31.37), *P* = 0.007], and creatinine clearance rate (CCr) ≤ 60 mL/min [*OR* = 4.464, 95% *CI* (1.349, 14.77), *P* = 0.014] were independent risk factors for linezolidin－related thrombocytopenia. The area under the receiver operating characteristic (ROC) curve (*AUC*) of the combined factors (course of treatment and CCr) was 0.904 2, with a 95% *CI* of 0.856 6－0.9519, a sensitivity of 86.89%, a specificity of 80.68%, and a critical value of 4.871. The risk threshold for determining the combined factors was 5.0. **Conclusion**　The combined factor risk prediction model has good diagnostic efficacy, which can be used to reverse predict the time of the first TDM, and improve the effectiveness and safety of the clinical application of linezolid.

Key words: linezolid; thrombocytopenia; risk factors; therapeutic drug monitoring; risk prediction model

利奈唑胺是首个全合成的噁唑烷酮类抗菌药物，于 2007 年在中国上市，通过与细菌核糖体 50S 亚基上的 23S 位点结合，抑制 70S 位点起始复合物的形成，达到抑制细菌蛋白质合成而发挥抗菌作用[1]。利奈唑胺对革兰阳性耐药菌有优异的抗菌活性，对耐甲氧西林金黄色葡萄球菌（MARS）、万古霉素耐药的屎肠球菌（VRE）、广泛耐药结合分枝杆菌等有强大的抗菌活性[2]。据报道，利奈唑胺相关血小板减少的发生率高达 30%～55%[3－5]，高于药品说明书的 0.3%～10.0%。研究表明，肝功能异常[6－7]、肾功能异常[8－10]、基线血小板计数（PLT）低于 200×10^9/L 和用药疗程超过 14 d 是血小板减少症的独立危险因素[3,9]。目前，并未建立有效的风险预测模型及预测初次治疗药物监测（TDM）时间的方法。为此，本研究中探讨了利奈唑胺相关血小板减少的独立危险因素，综合各独立危险因素建立了多因素联合预测模型，以及通过联合因素风险阈值反向预测患者接受利奈唑胺治疗的初次 TDM 时间，旨在为临床及早识别和预防利奈唑胺相关血小板减少的发生

第一作者：苟军强，男，硕士，药师，研究方向为临床药学与药物评价，（电子信箱）gjq1022@163.com。
△通信作者：尹东锋，男，博士，主任药师，研究方向为药物新剂型与临床药学，（电子信箱）ydf1112@163.com。

提供参考。现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料

纳入标准：年龄不低于18岁；使用利奈唑胺抗感染。本研究方案获医院医学伦理委员会批准（审批号为2023RR0219）。

排除标准：基线PLT低于100×10^9/L；使用抗肿瘤药物（氮介类生物烷化剂）、抗凝药物或其他抗菌药物（肝素、替加环素、氯霉素）等影响PLT的药物；未定期监测生化及血常规指标；治疗持续时间短于4 d；利奈唑胺过敏；妊娠期或哺乳期；用药期间进行手术治疗或出现较大出血（每次300 mL或500 mL/d）；用药期间有输血史；合并凝血功能紊乱；有血液疾病（白血病、淋巴瘤、骨髓瘤、弥漫性血管内凝血等）或风湿性疾病（系统性红斑狼疮等）。

病例选择：收集新疆某三甲医院2017年1月至2022年1月使用利奈唑胺治疗感染性疾病患者的病历。

1.2 方法

以利奈唑胺注射液或利奈唑胺片为关键词，在医院合理用药监测系统中筛选出使用利奈唑胺治疗感染性疾病的患者450例，最终纳入149例患者。收集患者的临床资料和基线实验室检查指标（包括肝肾功能指标）。血小板减少定义为用药前基线PLT大于100×10^9/L且用药后PLT较基线下降不低于25%或最终PLT小于100×10^9/L。利奈唑胺片或利奈唑胺葡萄糖注射液均购于辉瑞制药有限公司，规格为每片或每支600 mg，口服或静脉滴注，每日2次（bid），每次0.6 g。基线数据定义为接受利奈唑胺治疗前患者的血液学参数。内生肌酐清除率（CCr）和估算肾小球滤过率（eGFR）根据改良中国人MDRD-eGFR计算简化公式（https://m.medsci.cn/scale/show.do?id=4730108046）获得。

根据是否发生血小板减少将患者分为血小板减少组（$n=61$）和非血小板减少组（$n=88$），比较两组患者资料的差异，筛选利奈唑胺相关血小板减少的独立危险因素，评价联合因素和各单因素对利奈唑胺相关血小板减少的诊断效能，分析利奈唑胺相关血小板减少的毒性时间，并验证基于风险阈值的初次TDM时间预测方法的可靠性。

1.3 统计学处理

采用SPSS 26.0统计学软件分析。符合正态分布的计量资料以$\bar{X}\pm s$表示，组间比较行独立样本t检验；不符合非正态分布的计量资料以中位数[$M(Q_1,Q_3)$]表示，组间比较行Mann-Whitney U检验；计数资料以率（%）表示，组间比较行χ^2检验。采用Logistic回归分析法分析利奈唑胺相关血小板减少症的危险因素，采用受试者工作特征（ROC）曲线评估模型效能，采用Kaplan-Meier曲线分析法分析利奈唑胺相关血小板减少的毒性时间。$P<0.05$为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 患者基本临床特征

两组患者的年龄、疗程、红细胞计数、丙氨酸氨基转移酶（ALT）、尿素氮（BUN）、胱抑素C（CysC）、血肌酐（SCr）、CCr、eGFR、eGFR/疗程、CCr/疗程比较，差异有统计学差异（$P<0.05$）。详见表1。

表1 两组患者基本临床特征比较

Tab. 1 Comparison of the patients' basic clinical characteristics between the two groups

项目		血小板减少组（$n=61$）	非血小板减少组（$n=88$）	P值
性别[例(%)]	男	50(81.97)	72(81.82)	0.891[a]
	女	11(18.03)	16(18.18)	
年龄[$M(Q_1,Q_3)$,岁]		86.00(75.00,90.00)	71.00(46.25,85.00)	<0.001[b]
体质量($\bar{X}\pm s$,kg)		63.57±1.338	65.91±1.130	0.855[c]
疗程[$M(Q_1,Q_3)$,d]		11.00(9.000,14.00)	9.000(7.000,12.00)	0.003[b]
日剂量[$M(Q_1,Q_3)$,mg/kg]		18.46(16.91,21.43)	18.23(17.14,20.00)	0.258[b]
红细胞计数[$M(Q_1,Q_3)$,$\times10^{12}$/L]		3.530(2.910,4.195)	3.760(3.443,4.125)	0.037[b]
白细胞计数[$M(Q_1,Q_3)$,$\times10^9$/L]		12.20(9.175,16.08)	12.38(8.693,18.57)	0.859[b]
血小板计数[$M(Q_1,Q_3)$,$\times10^9$/L]		237.0(177.5,303.5)	233.5(172.3,320.3)	0.559[b]
血小板计数[例(%)]	≥200×10^9/L	42(68.85)	56(63.64)	0.509[a]
	<200×10^9/L	19(31.15)	32(36.36)	
ALB($\bar{X}\pm s$,g/L)		34.53±0.6668	34.32±0.5821	0.942[c]
ALT[$M(Q_1,Q_3)$,U/L]		19.00(11.00,36.50)	28.00(14.00,58.50)	0.039[b]
AST[$M(Q_1,Q_3)$,U/L]		24.00(17.50,43.50)	29.50(17.00,58.75)	0.328[b]
TBiL[$M(Q_1,Q_3)$,μmol/L]		11.40(8.300,16.45)	11.90(9.275,18.53)	0.251[b]
BUN[$M(Q_1,Q_3)$,mmol/L]		10.71(5.990,16.66)	6.580(4.128,10.33)	<0.001[b]
CysC[$M(Q_1,Q_3)$,mg/L]		1.630(1.120,2.350)	1.160(0.900,1.450)	<0.001[b]
SCr[$M(Q_1,Q_3)$,μmol/L]		110.0(69.50,142.1)	61.00(44.25,83.00)	<0.001[b]
CCr[$M(Q_1,Q_3)$,mL/min]		43.00(33.41,55.18)	87.96(63.76,138.5)	<0.001[b]
eGFR[$M(Q_1,Q_3)$,mL/(min·1.73 m^2)]		54.41(39.44,98.11)	119.6(79.74,173.2)	<0.001[b]
eGFR/疗程[$M(Q_1,Q_3)$,mL/(min·1.73 m^2·d)]		6.280(3.265,9.280)	12.50(7.775,19.40)	<0.001[b]
CCr/疗程[$M(Q_1,Q_3)$,mL/(min·d)]		3.930(2.94,5.675)	9.765(6.385,14.00)	<0.001[b]
PCT[$M(Q_1,Q_3)$,ng/mL]		0.540(0.170,1.475)	0.580(0.230,2.515)	0.423[b]
IL-6[$M(Q_1,Q_3)$,pg/mL]		38.91(16.24,135.5)	45.27(25.51,166.3)	0.172[b]
PT[$M(Q_1,Q_3)$,s]		12.80(12.00,14.50)	13.00(12.23,14.00)	0.624[b]
APTT[$M(Q_1,Q_3)$,s]		30.80(26.75,38.30)	32.80(27.23,39.85)	0.398[b]
D-二聚体[$M(Q_1,Q_3)$,mg/L]		1.710(0.805,3.710)	1.455(0.575,3.748)	0.199[b]

注：ALB为血清白蛋白，AST为天门冬氨酸氨基转移酶，TBiL为总胆红素，PCT为降钙素原，IL-6为白细胞介素6，PT为凝血酶原时间，APTT为活化部分凝血活酶时间。a为行χ^2检验值，b为行Mann-whitney U检验值，c为行独立样本t检验值。

Note: ALB refers to serum albumin; AST refers to aspartate aminotransferase; TBiL refers to total bilirubin; PCT refers to procalcitonin; IL-6 refers to interleukin-6; PT refers to the prothrombin time; APTT refers to the activated-partial thromboplastin time. a indicates that the χ^2-test is adopted, b indicates that the Mann Whitney U test is adopted, and c indicates that the independent sample t-test is adopted.

2.2 单因素 Logistic 回归分析

对表 1 中差异有统计学意义的因素进行单因素 Logistic 回归分析。结果显示，年龄、疗程、BUN、SCr、CCr、eGFR、eGFR / 疗程和 CCr / 疗程均是利奈唑胺相关血小板减少的危险因素（$P < 0.05$）。详见表 2。

表 2 危险因素单因素 Logistic 回归分析结果

Tab. 2 Results of the univariate Logistic regression analysis of risk factors

危险因素	*Wald*	*OR*(95%*CI*)	*P* 值
年龄	16.78	1.045(1.023, 1.067)	< 0.001
疗程	6.767	1.137(1.032, 1.252)	0.009
ALT	1.312	0.996(0.990, 1.003)	0.252
BUN	11.66	1.103(1.043, 1.166)	0.001
CysC	0.182	1.072(0.090, 1.161)	0.670
SCr	23.79	1.026(1.015, 1.036)	< 0.001
CCr	28.54	0.942(0.922, 0.963)	< 0.001
eGFR	27.00	0.974(0.964, 0.984)	< 0.001
红细胞计数	1.97	0.777(0.546, 1.105)	0.161
eGFR / 疗程	23.71	0.809(0.742, 0.880)	< 0.001
CCr / 疗程	27.14	0.688(0.598, 0.792)	< 0.001

2.3 多因素 Logistic 回归分析

根据单因素分析结果，去除非独立因素 eGFR / 疗程、CCr / 疗程、SCr 和年龄后，以是否发生利奈唑胺相关血小板减少为因变量（是 = 1，否 = 0），以疗程（< 12 d = 0，≥ 12 d = 1），CCr（> 60 mL / min = 0，≤ 60 mL / min = 1），BUN（< 10 mmol / L = 0，≥ 10 mmol / L = 1），以及 eGFR［> 60 mL /（min·1.73 m^2）= 0，≤ 60 mL /（min·1.73 m^2）= 1］。为自变量进行多因素 Logistic 回归分析。结果显示，疗程 ≥ 12 d、eGFR ≤ 60 mL /（min·1.73 m^2），以及 CCr ≤ 60 mL / min 均是利奈唑胺相关血小板减少的独立危险因素（$P < 0.05$）。详见表 3。

表 3 危险因素多因素 Logistic 回归分析结果

Tab. 3 Results of the multivariate Logistic regression analysis of risk factors

危险因素	*β*	*Wald*	*OR*(95%*CI*)	*P* 值
疗程	1.890	12.67	6.620(2.338, 18.74)	< 0.001
CCr	1.496	6.004	4.464(1.349, 14.77)	0.014
eGFR	1.995	7.264	7.352(1.723, 31.37)	0.007
BUN	− 0.416	0.620	0.659(0.234, 21.859)	0.431

2.4 风险预测模型建立

采用 ROC 对单因素 CCr 和 eGFR 的诊断效能进行评价，结果 CCr 的诊断效能明显高于 eGFR，ROC 下面积（*AUC*）分别为 0.867 0 和 0.808 6。故本研究中将 CCr 作为联合预测因子的变量之一。根据独立危险因素的 *β* 系数建立 Logistic 回归方程，Logistic（*Y*）= 1.496 X_{CCr} ÷ 1.890 X_D（式中，D 表示疗程）。即联合因素风险值的计算公式为 $Y = 0.792\ X_{(CCr/D)}$（式中，*X* 表示 CCr / D）。H − L 检验结果显示，该模型的拟合优度较好（$\chi^2 = 5.749$，$P = 0.675$）。采用 ROC 评价该模型的诊断效能，结果显示，联合因素的 *AUC* 为 0.904 2，95%*CI* 为 0.856 6 ~ 0.951 9。当 Youden 指数最大时，联合因素的临界值为 4.871，灵敏度为 86.89%，特异度为 80.68%，提示联合因素预测模型具有较好的诊断效能。详见图 1 和表 4。

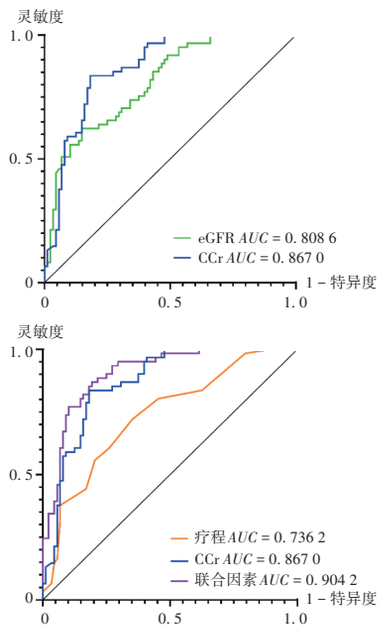


图 1 利奈唑胺相关血小板减少风险预测模型的 ROC 曲线

Fig. 1 ROC curve of the risk prediction model for linezolid − related thrombocytopenia

表 4 预测因素对利奈唑胺相关血小板减少风险的预测价值

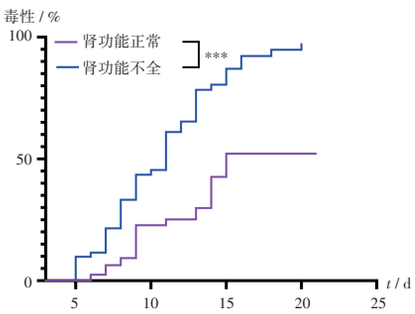
Tab. 4 Predictive value of predictive factors on the risk of linezolid − related thrombocytopenia

危险因素	灵敏度(%)	特异度(%)	临界值	*AUC*(95%*CI*)	*P* 值
疗程	72.13	64.77	9.500	0.736 2(0.655 3, 0.817 1)	< 0.001
eGFR	62.30	85.23	69.950	0.808 6(0.740 4, 0.876 8)	< 0.001
CCr	83.60	92.95	57.420	0.867 0(0.809 9, 0.924 1)	< 0.001
联合因素	86.89	80.68	4.871	0.904 2(0.856 6, 0.951 9)	< 0.001

2.5 基于 CCr 的利奈唑胺相关血小板减少毒性分析

肾功能不全为利奈唑胺相关血小板减少的危险因素。本研究中发现肾功能指标 eGFR 和 CCr 为利奈唑胺相关血小板减少的独立危险因素，肾功能不全患者在较短疗程内发生血小板减少，考虑为肾功能损伤导致利奈唑胺排泄异常，血浆利奈唑胺浓度升高引起血液系统毒性增加所致。本研究中发现肾功能评价指标 CCr 对血小板减少的敏感性较 eGFR 强。故选择 CCr 考察肾功能正常和异常患者的血小板减少毒性。结果显示，肾功能不全者较肾功能正常者在相同治疗时间内表现出更高的血液学毒性，肾功能不全患者的中位毒性时间为 12 d，而肾功能正常患者明显大于 15 d，且随疗程的

延长毒性不再增加，组间有显著差异（$P < 0.001$）。详见图2。



注：$^{***}P < 0.001$。

图2 利奈唑胺相关血小板减少的毒性时间分析

Note: $^{***}P < 0.001$.

Fig. 2 Toxic time analysis of linezolid - related thrombocytopenia

2.6 基于风险阈值的初次 TDM 时间预测

联合预测因素 ROC 曲线分析显示，当联合预测因子的临界值为 4.871 时，所建立模型具有最佳的诊断效能。Logistic 单因素回归分析结果显示，当联合因素不超过 5.0 时，患者发生血小板减少的风险是联合因素大于 5.0 时的 15.41 倍[$OR = 15.41$, 95%CI(6.592, 36.012)]。因此，本研究中将联合预测因子的风险阈值确定为 5.0。当风险值为 5.0（Cut - off 值）时，模型具有较好的诊断效能，可较准确地预测患者初次发生血小板减少的时间。因此，将 $Y = 5.0$ 定为风险阈值，对公式进行逆向应用，即 $D = 0.792\ CCr / 5$，将疗程定义为初次 TDM 时间，即及时 TDM 结果。

本研究中利用预测模式验算 49 例使用利奈唑胺后发生血小板减少的患者资料，对预测得到的初次 TDM 时间和患者发生血小板减少的实际时间进行分析。结果显示，预测初次 TDM 时间普遍小于患者实际发生血小板减少的时间，为患者提前进行 TDM 提供了合适的时间点，详见图3。此外，根据 Mann - Whitney U 检验对 10 例患者的预测初次 TDM 时间和血小板减少实际时间进行统计分析，结果两组间无显著差异（$P = 0.321$）。详见表5。

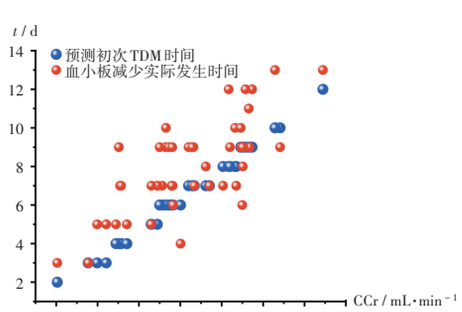


图3 49例患者血小板减少实际发生时间与预测初次TDM时间

Fig. 3 The actual occurrence time of the thrombocytopenia and the predicted time of the first TDM in 49 patients

表5 10例患者血小板减少实际发生时间与预测初次TDM时间

Tab. 5 The actual occurrence time of thrombocytopenia and the predicted time of the first TDM in 10 patients

患者	CCr(mL/min)	预测初次TDM时间(d)	血小板减少实际发生时间(d)	患者	CCr(mL/min)	预测初次TDM时间(d)	血小板减少实际发生时间(d)
1	43.16	7	9	6	33.44	5	7
2	27.07	4	5	7	38.00	6	7
3	35.61	6	7	8	10.26	2	3
4	55.28	9	9	9	56.53	9	11
5	22.09	3	5	10	74.44	12	13

3 讨论

近年来，奈唑胺相关血液系统不良反应的报道增加，其中报道最多和发生率最高的为血小板减少症。研究显示，肾功能不全患者更易发生血小板减少症[10-13]。LIN 等[10]研究显示，肾功能不全患者较肾功能正常者有更高的血小板减少发生率（64.7% 比 22.2%，$P = 0.002$），且利奈唑胺相关血小板减少的发生率随肾功能水平的降低而不断上升。而较高的发生率与患者血浆中利奈唑胺及其2种主要代谢物的蓄积相关。SOUZA 等[11]研究发现，肾功能不全患者血浆中利奈唑胺及其2种主要代谢物（PNU - 142300 和 PNU - 142586）的蓄积浓度分别是肾功能正常患者的 1.6 倍、3.3 倍、2.8 倍，且较高的代谢物浓度与利奈唑胺浓度间无相关性（PNU - 142300，$r^2 = 0.26$；PNU - 142586，$r^2 = 0.06$）。

目前，已有多数研究报道了利奈唑胺相关血小板减少的危险因素，且结果存在偏倚，但多数研究认为低基数 PLT、利奈唑胺持续治疗时间长、较低的 eGFR 或 CCr 为利奈唑胺相关血小板减少的独立危险因素[12-13]。KAYA 等[14]研究指出，基数 PLT 不超过 200×10^9 / L 是利奈唑胺相关血小板减少的高危因素，当 PLT 不超过 200×10^9 / L 时患者发生血小板减少的风险是 PLT 大于 200×10^9 / L 的 2.81 倍[$OR = 2.81$, 95%CI(2.747, 8.778), $P < 0.001$]。QIN 等[15]研究发现，eGFR 不超过 60 mL /（min·1.73 m^2）是利奈唑胺相关血小板减少的独立危险因素，且 eGFR 不超过 60 mL /（min·1.73 m^2）的患者所发生血小板减少的风险是 eGFR 大于 60 mL /（min·1.73 m^2）患者的 2.553 倍[$OR = 2.553$, 95%CI(1.391, 4.686), $P = 0.002$]。本研究中未观察到较低的基线 PLT 与血小板减少间存在相关性，但确证了肾功能指标 eGFR 不超过 60 mL /（min·1.73 m^2）或 CCr 不超过 60 mL / min 为利奈唑胺的独立危险因素，提示临床应用时应加强对使用利奈唑胺肾功能异常患者 PLT 的监测。

本研究中选取 CCr / 疗程作为利奈唑胺相关血小板减少的联合因素变量。单因素和联合因素的 ROC 评

估结果显示，联合因素的 *AUC* 值最大（为 0.904 2），灵敏度为 86.89%，特异度为 80.68%。*AUC* 越接近 1，模型的诊断效能越好。因此，所建立的联合因素具有较好的诊断效能。利奈唑胺相关血小板减少的发生与患者接受利奈唑胺持续治疗时间相关，利奈唑胺相关血小板减少最早出现于用药后的 5～7 d[16]，发生利奈唑胺相关血小板减少的时间与患者病情危重程度和肝肾功能相关[17]。由图 2 可知，肾功能正常患者（高 Ccr 值）在接受利奈唑胺长时间治疗时才会发生血小板减少，而肾功能不全患者（低 CCr 值）在接受利奈唑胺短时间治疗时就会发生血小板减少，由于以上两类情况具有相同或相近的 CCr / 疗程比值。由表 4 可知，疗程不低于 12 d 为利奈唑胺相关血小板减少的独立危险因素，与 QIN 等[18]的研究结果相似。不同点在于，本研究中发现肾功能不全患者较肾功能正常患者有更短的利奈唑胺相关血小板减少的时间，可能与利奈唑胺及其主要代谢物在患者血浆中高暴露量相关。此外，本研究中对基于联合因素风险阈值的利奈唑胺相关血小板减少毒性进行了分析。结果显示，当联合因素风险值不超过 5.0 时患者发生血小板减少的风险是联合因素风险值大于 5.0 时的 15.41 倍。提示联合因素风险阈值为 5.0 时，模型可较好地预测出血小板减少的发生；在中位毒性水平时，肾功能不全患者发生血小板减少的时间明显短于肾功能正常患者，肾功能不全患者更易发生血小板减少，组间差异显著（$P < 0.001$）。

前瞻性和回顾性研究均指出，对使用利奈唑胺治疗感染性疾病的患者进行 TDM 是必要的[19－21]，尽管这与利奈唑胺药品说明书中的描述不符。《利奈唑胺治疗药物监测和个体化专家共识声明》建议，在接受利奈唑胺治疗的患者中，对危重症患者、儿童、肾功能不全或肝硬化患者、老年人、肥胖者和服用已知与利奈唑胺相互作用的联合药物的患者进行 TDM，患者临床获益最大。文献[20－21]指出，将 TDM 指导的利奈唑胺谷浓度（C_{min}）维持在 2～8 mg / L 时可能有利于减少不良反应的发生和由于药物暴露不足而出现治疗失败的风险。现有研究中均强调了对利奈唑胺治疗患者进行 TDM 的必要性，但会加重患者的治疗负担，造成医疗资源的浪费，而滞后的 TDM 可能引起患者血药浓度高暴露或暴露不足的风险。因此，以所建模型的截断值作为风险阈值，该阈值下所建模型具有较好的诊断效果。该预测模型涉及肾功能评价指标 CCr 和疗程，反向应用于模型可较准确地预测患者发生血小板减少的时间，并将该时间定义为初次 TDM 时间。在对模型反向应用的验证结果表明，根据患者肾功能评价指标 CCr 预测的初次 TDM 时间普遍短于患者血小板减少实际发生时间，可为患者发生血小板减少选择合适的时间进行 TDM 提供参考，提升利奈唑胺临床应用的有效性和安全性。

综上所述，本研究中共有 61 例（40.94%）患者发生了血小板减少症。疗程不低于 12 d、eGFR 不超过 60 mL /（min·1.73 m^2）和 CCr 不超过 60 mL / min 为利奈唑胺相关血小板减少的独立危险因素。所建立的利奈唑胺相关血小板减少的有效预测模型及基于联合因素风险阈值的初次 TDM 时间预测方法有助于临床医师及早识别利奈唑胺相关血小板减少风险，避免利奈唑胺相关不良反应的发生。但本研究为单中心回顾性研究，缺乏药物浓度监测数据，未深入研究患者肝肾功能、药物暴露量和不良反应间的关系；仅纳入 149 例患者进行研究，样本量较少。

参考文献

[1] 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.
[2] KOMATSU T，NAKAMURA M，UCHIYAMA K，et al. Initial trough concentration may be beneficial in preventing linezolid－induced thrombocytopenia[J]. J Chemother，2022，34(6)：375－380.
[3] DAI Y，JIANG S，CHEN X，et al. Analysis of the risk factors of linezolid－related haematological toxicity in Chinese patients[J]. J Clin Pharm Ther，2021，46(3)：807－813.
[4] 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.
[5] CAZAVET J，BOUNES FV，RUIZ S，et al. Risk factor analysis for linezolid－associated thrombocytopenia in critically ill patients[J]. Eur J Clin Microbiol Infect Dis，2020，39(3)：527－538.
[6] IKUTA S，TANIMURA K，YASUI C，et al. Chronic liver disease increases the risk of linezolid－related thrombocytopenia in methicillin－resistant Staphylococcus aureus－infected patients after digestive surgery[J]. J Infect Chemother，2011，17(3)：388－391.
[7] ZHANG YM，YU W，ZHOU N，et al. High frequency of thrombocytopenia in patients with acute－on－chronic liver failure treated with linezolid[J]. Hepatobiliary Pancreat Dis Int，2015，14(3)：287－292.
[8] MATSUMOTO K，TAKEDA Y，TAKESHITA A，et al. Renal function as a predictor of linezolid－induced thrombocytopenia[J]. Int J Antimicrob Agents，2009，33(1)：98－99.
[9] CRASS RL，COJUTTI PG，PAI MP，et al. Reappraisal of Linezolid Dosing in Renal Impairment To Improve Safety[J]. Antimicrob Agents Chemother，2019，63(8)：e00605－19.
[10] LIN YH，WU VC，TSAI IJ，et al. High frequency of linezolid－associated thrombocytopenia among patients with renal insufficiency[J]. Int J Antimicrob Agents，2006，28(4)：345－351.
[11] SOUZA E，CRASS RL，FELTON J，et al. Accumulation of Major Linezolid Metabolites in Patients with Renal Impairment[J]. Antimicrob Agents Chemother，2020，64(5)：e00027－20.
[12] HANAI Y，MATSUO K，OGAWA M，et al. A retrospective