

重症患者利奈唑胺相关低钠血症危险因素的回溯性分析

金靚燕^a, 张思泉^{b*}, 刘华锋^c, 赵曦^b, 姚嫣^b, 周可幸^b(浙江中医药大学附属杭州西溪医院, a.药剂科, b.重症医学科, c.统计室, 杭州 310023)

摘要: 目的 观察利奈唑胺治疗期间低钠血症的发生率,并确定其危险因素。方法 回顾性分析2017年1月—2019年7月浙江中医药大学附属杭州西溪医院重症医学科152例接受利奈唑胺治疗的住院患者。低钠血症定义为利奈唑胺治疗期间血钠含量 $\leq 134 \text{ mmol}\cdot\text{L}^{-1}$ 。通过多元回归分析确定其危险因素。结果 28例(23.3%)患者出现低钠血症,其中2例为严重低钠血症(血钠含量 $\leq 128 \text{ mmol}\cdot\text{L}^{-1}$)。单因素和多因素 Logistic 回归分析表明,应用利奈唑胺前血浆C-反应蛋白(C-reactive protein, CRP)水平($\beta=0.010$, $OR=1.019$, $95\%CI 1.005\sim 1.033$, $P=0.007$)以及合并使用脂肪乳氨基酸(18)注射液($\beta=-1.591$, $OR=0.151$, $95\%CI 0.034\sim 0.673$, $P=0.002$)是低钠血症发生相关的独立变量。利奈唑胺治疗前,低钠血症组CRP水平显著高于非低钠血症组($t=-2.932$, $P=0.004$)。在联合应用脂肪乳氨基酸(18)注射液的患者中,低钠血症发生的频率明显更高($\chi^2=20.444$, $P=0.003$)。结论 使用利奈唑胺治疗的严重炎症患者和联合使用脂肪乳氨基酸(18)注射液的血浆钠水平应该持续监测。

关键词: 利奈唑胺; 低钠血症; 危险因素; 回顾性分析

中图分类号: R969.3

文献标志码: B

文章编号: 1007-7693(2020)18-2241-04

DOI: 10.13748/j.cnki.issn1007-7693.2020.18.013

引用本文: 金靚燕, 张思泉, 刘华锋, 等. 重症患者利奈唑胺相关低钠血症危险因素的回溯性分析[J]. 中国现代应用药学, 2020, 37(18): 2241-2244.

Retrospective Analysis of Risk Factors for Linezolid-associated Hyponatremia in Critical Patients

JIN Liangyan^a, ZHANG Siquan^{b*}, LIU Huafeng^c, ZHAO Xi^b, YAO Yan^b, ZHOU Kexing^b(Hangzhou Xixi Hospital Affiliated to Zhejiang Chinese Medical University, a.Department of Pharmacy, b.Department of ICU, c.Department of Statistics Office, Hangzhou 310023, China)

ABSTRACT: OBJECTIVE To examine the incidence rate of hyponatremia that developed during linezolid therapy and identify its risk factors. **METHODS** In this retrospective analysis study, 152 hospitalized patients treated with linezolid in intensive critical unit of Hangzhou Xixi Hospital Affiliated to Zhejiang Chinese Medical University between January 2017 and July 2019 were analyzed. Hyponatremia was defined as sodium level $\leq 134 \text{ mmol}\cdot\text{L}^{-1}$ for the duration of linezolid therapy. Its risk factors were identified via a Logistic regression analysis. **RESULTS** Hyponatremia occurred in 28(23.3%) patients, and among these it was severe in two cases (sodium level $\leq 128 \text{ mmol}\cdot\text{L}^{-1}$). Univariate and multiple Logistic regression analyses identified the plasma C-reactive protein(CRP) level($\beta=0.010$, $OR=1.019$, $95\%CI 1.005\sim 1.033$, $P=0.007$) before the initial administration of linezolid and the concomitant use of a fat emulsion and amino acids(18) injection($\beta=-1.591$, $OR=0.151$, $95\%CI 0.034\sim 0.673$, $P=0.002$) as the independent variables associated with the development of hyponatremia, respectively. Before linezolid treatment, the CRP levels of the hyponatremia group were significantly higher than those of the no-hyponatremia group($t=-2.932$, $P=0.004$). The frequency of hyponatremia development was significantly higher in the patients who received both the fat emulsion and amino acids(18) injection and linezolid ($\chi^2=20.444$, $P=0.003$). **CONCLUSION** These results suggest that the plasma sodium levels of patients with severe inflammation who are treated with linezolid and those of linezolid-treated patients co-administered a fat emulsion and amino acids(18) injection shall be continuously monitored.

KEYWORDS: linezolid; hyponatremia; risk factor; retrospective analysis

利奈唑胺具有全新的结构和独特的作用机制,是对包括耐甲氧西林金黄色葡萄球菌(methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*, MRSA)和耐万古霉素的肠球菌(vancomycin resistant

Enterococcus, VRE)等在内的革兰氏阳性菌有强效的噁唑烷酮类抗菌药物,对骨骼、肺部、脑脊液等具有较高的组织渗透性和生物利用度(几乎100%),可静脉或口服给药,已成为治疗革兰氏阳

基金项目: 北京医卫健康公益基金会资助项目(TLG17123)

作者简介: 金靚燕,女,主管药师 Tel: (0571)86481587
Tel: (0571)86481501

E-mail: 2296634463@qq.com

*通信作者: 张思泉,男,硕士,主任医师

E-mail: 307042289@qq.com

性菌特别是耐药革兰氏阳性菌引起的重症感染的首选药物。在日本的Ⅲ期临床试验中,发现应用利奈唑胺的患者低钠血症的发生率为7%^[1]。有在应用利奈唑胺后引起严重低钠血症患者的病例报道^[2-3],也有利奈唑胺相关低钠血症的回顾性分析^[4],但迄今为止,在重症患者中利奈唑胺相关低钠血症危险因素的研究未见报道。本研究旨在探讨应用利奈唑胺的重症患者低钠血症的发生率及其相关的危险因素。

1 对象与方法

1.1 对象

收集2017年1月—2019年7月在浙江中医药大学附属杭州西溪医院重症医学科住院的接受利奈唑胺治疗的患者152例[静脉或口服利奈唑胺(商品名:天礼),q12h,正大天晴药业集团股份有限公司,国药准字H20163338,批号:170407120,180201120,190105116;规格:600 mg]。纳入标准:接受利奈唑胺治疗 ≥ 3 d的患者;排除标准:利奈唑胺治疗前血清钠 ≤ 134 mmol·L⁻¹的患者;剔除标准:利奈唑胺治疗过程中又合用已明确会引起低钠血症的药物或并发已明确会引起低钠血症的疾病;治疗前和治疗过程中监测 ≤ 2 次的患者。最后共120例患者纳入研究。

1.2 观察指标

对入选患者的临床资料进行回顾性分析。收集患者治疗前的一般资料(年龄、性别)和实验室资料[血常规、C反应蛋白(C-reactive protein, CRP)、前降钙素原(procalcitonin, PCT)、血生化、血钠、血氯、血钾]。内生肌酐清除率通过Cockcroft-Gault公式计算。血钠监测持续到利奈唑胺治疗结束。

1.3 低钠血症的诊断标准

先前的回顾性研究^[5-7]把药物治疗后血钠水平 ≤ 134 mmol·L⁻¹和 ≤ 128 mmol·L⁻¹定义为低钠血症和严重低钠血症,本研究采用相同的标准。

1.4 低钠血症相关危险因素分析

患者的一般资料、给药方式、治疗时间、实验室资料、合并用药等作为独立变量,使用单因素分析和Logistic回归分析确定低钠血症相关危险因素。与利奈唑胺联合治疗 ≥ 3 d的药物归类为合并用药,并且这些药物必须在 ≥ 6 个患者中应用。

1.5 统计学方法

采用SPSS 21.0统计软件进行统计学分析。计量资料表示为 $\bar{x} \pm s$,组间比较采用两独立样本 t

检验,计数资料以例数(%)形式表示,使用 χ^2 检验(Fisher精确概率法),非正态分布数据采用秩和检验。单因素分析中 $P < 0.1$ 的变量均包括在Logistic回归分析中。 $P < 0.05$ 认为差异有统计学意义。

2 结果

研究期间共152例患者接受利奈唑胺治疗,其中32例符合剔除标准被剔除。剔除的患者中30例在应用利奈唑胺之前血钠 < 134 mmol·L⁻¹,2例没有常规检测血钠水平。120例患者的一般资料见表1,其中22例患者监测到MRSA。与利奈唑胺合并应用 ≥ 3 d的药物有亚胺培南西司他丁钠、卡泊芬净、呋塞米、螺内酯、特利加压素、兰索拉唑、脂肪乳氨基酸(18)注射液、白蛋白、甘草酸单胺注射液、甲基强的松龙。

表1 利奈唑胺治疗患者的一般特征

Tab. 1 General characteristics of patients treated with linezolid

参数	值	参数	值
例数/例	120	白细胞/ $\times 10^9 \cdot L^{-1}$	13.07 $\pm$ 7.41
低钠血症/例(%)	28(23.3)	中性粒细胞/ $\times 10^9 \cdot L^{-1}$	11.02 $\pm$ 6.96
男/女/例	98/22	红细胞/ $\times 10^{12} \cdot L^{-1}$	3.36 $\pm$ 0.94
年龄/岁	63.1 $\pm$ 18.3	血红蛋白/g·dL ⁻¹	99.8 $\pm$ 26.7
给药途径/例		血小板/ $10^9 \cdot L^{-1}$	183.3 $\pm$ 119.8
静脉	86	C反应蛋白/mg·dL ⁻¹	109.92 $\pm$ 72.05
静脉序贯口服	34	血清白蛋白/g·L ⁻¹	28.33 $\pm$ 4.91
用药天数/d	7.9 $\pm$ 5.7	谷丙转氨酶/U·L ⁻¹	40.2 $\pm$ 36.2
感染类型/例		总胆红素/ μ mol·L ⁻¹	22.19 $\pm$ 20.27
颅内感染	12	肌酐/ μ mol·L ⁻¹	90.27 $\pm$ 46.14
肺部感染	76	尿素氮/ μ mol·L ⁻¹	12.7 $\pm$ 7.9
腹腔感染	16	血钾/mmol·L ⁻¹	4.35 $\pm$ 3.34
其他部位	16	血氯/mmol·L ⁻¹	105.8 $\pm$ 7.1
		血钠/mmol·L ⁻¹	141.9 $\pm$ 6.0

120例患者中,低钠血症28例(23.3%),其中严重低钠血症2例。低钠血症组患者治疗前平均血钠水平为(142.2 $\pm$ 6.2)mmol·L⁻¹,中位数(范围)为140.2(135.0~155.0)mmol·L⁻¹,治疗过程中最低血钠平均值为(132.2 $\pm$ 2.1)mmol·L⁻¹,中位数(范围)为132.5(126.1~134.0)mmol·L⁻¹,血钠平均下降(10.0 $\pm$ 7.1)mmol·L⁻¹,中位数(范围)为7.5(3.0~26.6)mmol·L⁻¹。从应用利奈唑胺到出现低钠血症的时间没有特殊性(1~20 d)。14例在停用利奈唑胺后低钠血症恢复,8例患者低钠血症通过补充氯化钠纠正,2例自行恢复,4例低钠血症未恢复。

采用单因素分析鉴别低钠血症的危险因素,

其中几项指标具有统计学差异:治疗前 CRP 水平、质子泵抑制剂、脂肪乳氨基酸(18)注射液、白蛋白,结果见表 2。多元回归分析表明,应用利奈唑胺前 CRP 水平、与利奈唑胺合并应用脂肪乳氨基酸(18)注射液可作为低钠血症的独立变量,比值比(odds ratio, OR)和 95%CI 分别为 1.019(95%CI, 1.005~1.033)($P=0.007$)和 0.151(95%CI, 0.034~0.673)($P=0.002$),结果见表 3。

表 2 低钠血症和非低钠血症患者一般及临床资料的单因素分析

Tab. 2 Univariate analysis of general and clinical data of hyponatremia and non-hyponatremia patients

协变量(单因素分析)	低钠血症组 (n=28)	非低钠血症 组(n=92)	统计值	P 值
年龄/岁	58.3±20.1	64.5±17.5	$t=1.585$	0.116
白细胞/ $\times 10^9 \cdot L^{-1}$	13.37±6.84	12.98±7.6	$t=-0.244$	0.808
红细胞/ $\times 10^{12} \cdot L^{-1}$	3.15±0.87	3.42±0.95	$t=1.314$	0.191
血红蛋白/ $g \cdot L^{-1}$	95.6±28.2	101.1±26.2	$t=0.945$	0.347
血小板/ $\times 10^9 \cdot L^{-1}$	178±101	185±125	$t=0.290$	0.773
C 反应蛋白/ $mg \cdot dL^{-1}$	143.7±62.7	99.4±71.8	$t=-2.932$	0.004
降钙素原/ $ng \cdot mL^{-1}$	5.51±3.39	4.50±3.59	$t=-1.314$	0.192
总胆红素/ $\mu mol \cdot L^{-1}$	21.6±18.9	22.4±20.8	$t=0.161$	0.872
血清白蛋白/ $g \cdot L^{-1}$	27.0±4.8	28.7±4.9	$t=1.620$	0.108
谷丙转氨酶/ $U \cdot L^{-1}$	41±36	40±36	$t=-0.127$	0.899
尿素氮/ $\mu mol \cdot L^{-1}$	10.4±5.5	13.3±8.5	$t=2.147$	0.055
肌酐/ $\mu mol \cdot L^{-1}$	76.8±33.5	94.4±48.8	$t=1.782$	0.077
血钾/ $mmol \cdot L^{-1}$	3.73±0.39	4.54±3.79	$t=1.128$	0.262
血氯/ $mmol \cdot L^{-1}$	107.7±7.3	105.2±6.9	$t=-1.649$	0.102
血钠/ $mmol \cdot L^{-1}$	142.2±6.2	141.8±6.0	$t=-0.301$	0.764
呋塞米/例(%)	14(50.0)	60(65.2)	$\chi^2=2.103$	0.147
螺内酯/例(%)	2(7.1)	16(17.4)	$\chi^2=1.768$	0.184
卡泊芬净/例(%)	12(42.9)	26(28.3)	$\chi^2=0.000$	1.000
特利加压素/例(%)	4(14.3)	20(21.7)	$\chi^2=0.745$	0.388
甘草酸单胺注射液/例(%)	10(35.7)	30(32.6)	$\chi^2=0.093$	0.760
兰索拉唑/例(%)	26(92.9)	60(65.2)	$\chi^2=8.076$	0.004
甲基强的松龙/例(%)	14(50.0)	38(41.3)	$\chi^2=0.661$	0.416
脂肪乳氨基酸(18) 注射液/例(%)	18(64.3)	18(19.6)	$\chi^2=20.444$	0.000
白蛋白/例(%)	22(78.6)	46(50.0)	$\chi^2=7.136$	0.008

表 3 低钠血症和非低钠血症患者一般及临床资料的多因素分析

Tab. 3 Multivariate analysis of general and clinical data of hyponatremia and non-hyponatremia patients

协变量 (多因素分析)	偏回归 系数(β)	标准误 (SE)	P 值	比值比/OR	
				估计值	95%可信区间(CI)
CRP/ $mg \cdot dL^{-1}$	0.010	0.004	0.007	1.019	1.005~1.033
脂肪乳氨基酸 (18)注射液	-1.591	0.522	0.002	0.151	0.034~0.673

低钠血症组患者中与脂肪乳氨基酸(18)注射液合用的比例是 64.3%(18/28),没有与脂肪乳氨基酸(18)注射液合用的比例是 35.7%(10/28)。Fisher 精确概率法统计显示低钠血症组与脂肪乳氨基酸(18)注射液合用的比例显著高($\chi^2=20.444$, $P=0.003$)。

3 讨论

低钠血症是住院患者最常见的电解质紊乱,有症状的低钠血症会延长患者的住院时间和增加病死率,引起低钠血症的原因很多。一些特殊药物如利尿剂、口服降血糖药、三环抗抑郁药物、抗癫痫药物、吗啡、巴比妥、胆碱类药物、抗肿瘤药、降脂药、异丙肾上腺素、阿司匹林及吡哆美辛等都可以引起有症状或无症状的低钠血症^[8],其原理是药物导致内源性抗利尿激素(antidiuretic hormone, ADH)释放增多或增强 ADH 的作用。

Baik 等^[9]报道利奈唑胺也可以引起抗利尿激素分泌不当综合征(syndrome of inappropriate antidiuretic hormone, SIADH),发现在应用利奈唑胺 3 周后会由 SIADH 引起的低钠血症,并且停用利奈唑胺后低钠血症可以恢复。本研究从应用利奈唑胺到出现低钠血症的时间没有特殊性,半数患者在停用利奈唑胺后低钠血症自行恢复,部分是通过补充氯化钠后恢复。本研究中利奈唑胺相关低钠血症的发生率为 23.3%,显著高于 Tanaka 等^[4]报道的利奈唑胺相关低钠血症 18%和日本在利奈唑胺的 III 期临床试验中低钠血症 7%的发生率^[1],可能原因是病例选择不同,本研究选择的全部是 ICU 的重症患者,影响低钠血症的因素较多。

低钠血症一般认为是严重炎症性疾病的并发症,无论炎症是否由感染引起^[10]。CRP 水平升高代表炎症反应明显,此时内毒素会引起大量的炎性细胞因子包括肿瘤坏死因子- α (tumor necrosis factor, TNF- α)、白介素-1 β (interleukin-1 β , IL-1 β)、白介素-6(interleukin-6, IL-6)等释放入循环系统^[11]。也有研究证明,这些炎性细胞因子,尤其是 IL-6,会刺激 ADH 分泌^[12]。无论是由细胞外液不足还是由 SIADH 引起的肾脏排水功能降低,都会引起低钠血症。在炎症反应过程中,由 IL-6 引起的 SIADH,也会参与接受利奈唑胺治疗患者低钠血症的发展过程。与 Baik 等^[9]报道相似,笔者也观察到在应用利奈唑胺之前血清高 CRP 水平与低钠血症显著相关。

然而,最近体内^[13-14]及体外^[15-16]研究都表明,利奈唑胺除了有抗菌作用外,还有抗炎作用,能够降低由脂多糖刺激外周血细胞导致的细胞因子产生,发现利奈唑胺能够显著改善由卡拉胶引起的手足水肿,并且呈剂量依赖性。经利奈唑胺有效治疗 CRP 下降后才出现低钠血症,因此,利奈唑胺相关的低钠血症就不可能完全是由炎性细胞因子导致的 SIADH 引起。经过多元回归分析表明,CRP 水平的 OR 值并不大(1.019),推测利奈唑胺相关的低钠血症患者高 CRP 水平可能是由于基础疾病或严重感染引起,而药物本身亦可引起低钠血症。

Suzuki 等^[2]报道了 1 例急性白血病患者接受利奈唑胺治疗后引起低钠血症的病例,此例患者低钠血症是由于肾性盐耗综合征(renal salt-wasting syndrome, RSWS),RSWS 是基于肾脏钠的排出量和摄取量的累计结果。该作者推测,利奈唑胺能够加剧化疗后导致的微小肾小管功能紊乱。因此,通过影响远端肾小管,RSWS 也许是利奈唑胺相关低钠血症的另一个可能原因。由于 ICU 患者 AKI 的发生率在 22%~67%,利奈唑胺是否通过加剧 AKI 患者的微小肾小管功能紊乱增加低钠血症的发生还需进一步研究。由于是回顾性分析,本研究没有测量患者的尿钠水平,因此就没有做出是否合并 RSWS 的诊断。

本研究还表明,利奈唑胺与脂肪乳氨基酸(18)注射液合用是导致低钠血症的独立变量,并且使低钠血症的发生率显著提高。由于电解质紊乱本身为肠外营养的常见并发症,是否与应用利奈唑胺相互影响,增加低钠血症的发生率还没有更好的解释。推测可能与营养液为高渗,通过静脉通路直接进入机体,对血管造成严重刺激,增加应激反应,不利于机体体液平衡有关,另外,与大量营养输液导致的电解质紊乱有关。

总之,尽管利奈唑胺相关低钠血症的机制没有阐明,严重的炎症反应和与肠外营养合用也许是危险因素,具有危险因素的患者在接受利奈唑胺治疗时有必要持续监测血钠水平;有必要开展相关前瞻性的研究对利奈唑胺相关低钠血症的危险因素进一步探索。

REFERENCES

- [1] Linezolid Japanese package insert [K]. [2020-1-19].
- [2] 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.
- [3] 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.
- [4] TANAKA R, SUZUKI Y, TAKUMI Y, et al. A retrospective analysis of risk factors for linezolid-associated hyponatremia in Japanese patients [J]. *Biol Pharm Bull*, 2016, 39(12): 1968-1973.
- [5] DONG X, LEPIK I E, WHITE J, et al. Hyponatremia from oxcarbazepine and carbamazepine [J]. *Neurology*, 2005, 65(12): 1976-1978.
- [6] LIN C H, LU C H, WANG F J, et al. Risk factors of oxcarbazepine-induced hyponatremia in patients with epilepsy [J]. *Clin Neuropharmacol*, 2010, 33(6): 293-296.
- [7] 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.
- [8] LIAMIS G, MILIONIS H, ELISAF M. A review of drug-induced hyponatremia [J]. *Am J Kidney Dis*, 2008, 52(1): 144-153.
- [9] 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.
- [10] HOORN E J, LINDEMANS J, ZIETSE R. Development of severe hyponatraemia in hospitalized patients: Treatment-related risk factors and inadequate management [J]. *Nephrol Dial Transplant*, 2006, 21(1): 70-76.
- [11] GABAY C, KUSHNER I. Acute-phase proteins and other systemic responses to inflammation [J]. *N Engl J Med*, 1999, 340(6): 448-454.
- [12] SWART R M, HOORN E J, BETJES M G, et al. Hyponatremia and inflammation: The emerging role of interleukin-6 in osmoregulation [J]. *Nephron Physiol*, 2011, 118(2): 45-51.
- [13] GARCIA-ROCA P, MANCILLA-RAMIREZ J, SANTOS-SEGURA A, et al. Linezolid diminishes inflammatory cytokine production from human peripheral blood mononuclear cells [J]. *Arch Med Res*, 2006, 37(1): 31-35.
- [14] TAKAHASHI G, SATO N, YAEGASHI Y, et al. Effect of linezolid on cytokine production capacity and plasma endotoxin levels in response to lipopolysaccharide stimulation of whole blood [J]. *J Infect Chemother*, 2010, 16(2): 94-99.
- [15] MATSUUMOTO K, OBARA S, KURODA Y, et al. Anti-inflammatory effects of linezolid on carrageenan-induced paw edema in rats [J]. *J Infect Chemother*, 2015, 21(1): 889-891.
- [16] WU X S, CHEN X. Advances in the application of linezolid in post-neurosurgical intracranial infection [J]. *Pharm Today(今日药学)*, 2019, 29(3): 212-216.

收稿日期: 2020-01-19

(本文责编: 李艳芳)