

儿童患者使用利奈唑胺致高乳酸血症的风险因素分析

舒玲, 霍本念, 吴秋莹, 陈秋红, 宋林*, 贾运涛* (重庆医科大学附属儿童医院药学部, 国家儿童健康与疾病临床医学研究中心, 儿童发育疾病研究教育部重点实验室, 重庆医科大学附属儿童医院大数据工程中心, 重庆 400014)

摘要: 目的 研究在儿童患者中使用利奈唑胺(linezolid, LZD)致高乳酸血症的风险因素。方法 搜集 2012 年 10 月—2023 年 2 月在重庆医科大学附属儿童医院接受 LZD 治疗的儿童住院患者信息并进行回顾性分析, 采用单因素及多因素 logistic 回归分析其风险因素, 通过限制性立方样条模型进一步分析各风险因素与 LZD 致高乳酸血症之间的剂量-反应关系。结果 共纳入 331 例儿童患者, 其中 145 例患儿(43.8%)发生高乳酸血症, 患儿年龄中位数为 3(0.92, 9)岁, LZD 治疗天数中位数为 13(8, 22)d。患儿接受 LZD 治疗天数较长($OR=1.026$, $P=0.004$), 合用 P-糖蛋白诱导剂($OR=2.023$, $P=0.004$)、乳酸基线值较高($OR=2.408$, $P=0.022$)和低肾小球滤过率($OR=0.997$, $P=0.047$)为 LZD 致高乳酸血症的独立危险因素; 随着 LZD 治疗天数增加, LZD 致高乳酸血症的风险呈非线性增加($P\text{-non-linear}=0.041$); 乳酸基线值 $<0.92\text{ mmol}\cdot\text{L}^{-1}$ 时, LZD 致高乳酸血症风险随乳酸基线值升高而持续增加, 乳酸基线值 $>0.92\text{ mmol}\cdot\text{L}^{-1}$ 时, 随着乳酸基线值的升高, LZD 致高乳酸血症风险缓慢增加($P\text{-non-linear}=0.013$)。结论 患儿接受 LZD 治疗时应关注乳酸基线水平、LZD 使用时间、合用 P-糖蛋白诱导剂和肾功能不全等风险因素, 结合患儿的治疗需求防范高乳酸血症的发生。

关键词: 利奈唑胺; 儿童; 高乳酸血症; 风险因素

中图分类号: R969.3

文献标志码: B

文章编号: 1007-7693(2023)22-3169-08

DOI: 10.13748/j.cnki.issn1007-7693.20232361

引用本文: 舒玲, 霍本念, 吴秋莹, 等. 儿童患者使用利奈唑胺致高乳酸血症的风险因素分析[J]. 中国现代应用药学, 2023, 40(22): 3169-3176.

Risk Factors Analysis of Linezolid-induced Hyperlactatemia in Pediatric Patients

SHU Ling, HUO Bennian, WU Qiuying, CHEN Qiuhong, SONG Lin*, JIA Yuntao* (Department of Pharmacy, Children's Hospital of Chongqing Medical University, National Clinical Research Center for Child Health and Disorders, Ministry of Education Key Laboratory of Child Development and Disorders, Chongqing Key Laboratory of Pediatrics, Big Data Engineering Center, Children's Hospital of Chongqing Medical University, Chongqing 400014, China)

ABSTRACT: OBJECTIVE Linezolid(LZD) is a synthetic oxazolidone antibacterial drug that has activity against most Gram positive bacteria. LZD is widely used in pediatric patients, and its common adverse reactions include gastrointestinal reactions and bone marrow suppression, etc. In recent years, LZD-induced hyperlactatemia has gradually attracted attention. LZD-induced hyperlactatemia can exacerbate the condition of pediatric patients and is associated with high mortality rates in children. However, there is currently a lack of data on the risk factors for LZD-induced hyperlactatemia in pediatric patients. **METHODS** Therefore, this paper collected and retrospectively analyzed the information of hospitalized pediatric patients who received LZD treatment at the Children's Hospital of Chongqing Medical University from October 2012 to February 2023, including demographic characteristics of pediatric patients and clinical treatment related records, etc. According to the inclusion and exclusion criteria, this paper identified whether the included pediatric patients had developed hyperlactatemia and evaluated the causal relationship between LZD and hyperlactatemia using the Naranjo's Scale. The risk factors were analyzed using univariate and multivariate logistic regression, and the dose-response relationship between risk factors and LZD-induced hyperlactatemia was further analyzed using a restricted cubic spline(RCS) model. **RESULTS** A total of 331 pediatric patients were included, of which 145 pediatric patients(43.8%) developed LZD-induced hyperlactatemia, including 122 cases of mild hyperlactatemia and 23 cases of severe hyperlactatemia; the causal relationship score of LZD-induced hyperlactatemia was "possibly related" in 87 cases(60.0%) and "highly likely related" in 58 cases(40.0%). The median age of pediatric patients was 3(0.92, 9) years old, with 55.29% males, 25.38% patients with liver disease, 8.76% pediatric patients with kidney disease, and 36.56% pediatric patients with cardiovascular disease; the median number of treatment days for pediatric patients receiving LZD was 13(8, 22) d, with pediatric patients with hyperlactatemia having a longer median number of LZD treatment days than those without hyperlactatemia[16(10, 28) vs 11(7, 18)]; 41.09% of pediatric patients used P-glycoprotein inducers in combination, with more pediatric patients(57.4%) experiencing hyperlactatemia; 53.47% of pediatric patients used

基金项目: 重庆市科卫联合医学科研项目中青年高端人才项目(2023GDRC014)

作者简介: 舒玲, 女, 硕士生 E-mail: shuling@stu.cqmu.edu.cn *通信作者: 宋林, 女, 博士, 副主任药师 E-mail: songlin@hospital.cqmu.edu.cn 贾运涛, 男, 硕士, 主任药师 E-mail: jiayuntaomail@hospital.cqmu.edu.cn

P-glycoprotein inhibitors in combination; the median values of lactic acid baseline, creatinine baseline, and baseline estimated glomerular filtration rate(eGFR) were 0.92(0.80, 0.92)mmol·L⁻¹, 26(18.25, 34.90) μmol·L⁻¹, 179.97(137.23, 222.70)mL·min⁻¹·(1.73 m)⁻², respectively. Multivariate logistic regression analysis showed that pediatric patients received longer LZD treatment duration(OR=1.026, *P*=0.004), and the combination of P-glycoprotein inducers(OR=2.023, *P*=0.004), higher lactic acid baseline levels(OR=2.408, *P*=0.022), and lower eGFR(OR=0.997, *P*=0.047) were independent risk factors for LZD-induced hyperlactatemia. The RCS model showed that as the number of days of LZD treatment increases, the risk of LZD-induced hyperlactatemia increased nonlinearly(*P*-non-linear=0.041); when the lactic acid baseline value was <median 0.92 mmol·L⁻¹, the risk of LZD-induced hyperlactatemia dramatically increased as the lactic acid baseline value increased, when it was >0.92 mmol·L⁻¹, the risk of LZD-induced hyperlactatemia slowly increased as the lactic acid baseline value increased(*P*-non-linear=0.013). **CONCLUSION** This study explores for the first time the risk factors of LZD-induced hyperlactatemia in pediatric patients, including the impact of the interaction between LZD and drugs that affect mitochondrial function, P-glycoprotein inducers, and P-glycoprotein inhibitors on hyperlactatemia. RCS models are used to analyze the dose-response relationships between LZD treatment days, lactic acid baseline values, and the occurrence of LZD-induced hyperlactatemia. When LZD is combined with P-glycoprotein inducers(mainly isoniazid, rifampicin, and ethambutol), the risk of LZD-induced hyperlactatemia increases, and its related mechanisms still need further research. In addition, pediatric patients with renal insufficiency may need to adjust the LZD dosage appropriately to avoid the occurrence of hyperlactatemia. In conclusion, when pediatric patients receive LZD treatment, attention should be paid to risk factors such as lactic acid baseline value, duration of LZD use, combined use of P-glycoprotein inducers, and renal dysfunction, in order to prevent the occurrence of LZD-induced hyperlactatemia based on the pediatric patient's treatment needs.

KEYWORDS: linezolid; children; hyperlactatemia; risk factor

利奈唑胺(linezolid, LZD)是一种新型化学全合成的噁唑烷酮类抗菌药物,临床上使用广泛^[1],常用于肺炎和皮肤感染等,包括无伴发骨髓炎的糖尿病足感染以及耐万古霉素的屎肠球菌感染等疾病的治疗^[2-3]。目前国内外学者通常关注 LZD 的血小板减少症、贫血等不良反应,而另一更为严重的不良反应—高乳酸血症逐渐受到临床的重视。高乳酸血症是乳酸的产生增加或消耗减少的结果^[4],其可分为 A、B 或 D 型, A 型继发于全身或局部组织缺氧; B 型与药物和先天性代谢错误有关,药物诱导的高乳酸血症的诊断常常易被排除; D 型乳酸升高是由于胃肠道内细菌过度生长时,选择的细菌产生了 D-乳酸^[5]。有研究显示高乳酸血症是新生儿肠道病毒感染的危险因素之一^[6],此外,高乳酸血症会加重儿童患者的病情,并与儿童的高死亡率相关^[7-8]。因此分析儿童患者使用 LZD 致高乳酸血症的风险因素具有重要的临床意义。

成人患者中高龄和低肌酐清除率是 LZD 致高乳酸血症的风险因素^[9],肾功能不全的患者在使用 LZD 时应关注高乳酸血症的发生,但目前缺乏在儿童患者中的相关风险因素分析的研究。此外, LZD 可阻断线粒体蛋白质的生物合成^[10-11],当其影响线粒体功能的药物联用时更易导致线粒体毒性反应,包括神经病变、乳酸酸中毒等^[12]。P-糖蛋白是三磷酸腺苷(adenosine triphosphate, ATP)外排转运体, LZD 作为 P-糖蛋白底物,合用 P-糖蛋白诱导剂可促进 LZD 的外排,使 LZD 浓度降低,反之,使用 P-糖蛋白抑制剂,则使 LZD 浓度升高^[13-14]。

因此,本研究以 2012 年 10 月—2023 年 2 月期间在重庆医科大学附属儿童医院接受 LZD 治疗的住院患者为研究对象,分析 LZD 致高乳酸血症的相关风险因素,包括联合使用影响线粒体功能的药物、P-糖蛋白诱导剂和抑制剂对高乳酸血症发生的影响,以期临床合理使用 LZD 及相关风险的控制提供参考。

1 方法

1.1 研究设计

回顾性搜集 2012 年 10 月—2023 年 2 月在重庆医科大学附属儿童医院接受 LZD 治疗的住院患者的临床信息。研究对象纳入标准:①年龄<18 周岁;② LZD 连续治疗时间≥3 d。排除标准:①缺失 LZD 用药期间的乳酸记录;②接受 LZD 治疗前乳酸高于正常值(2 mmol·L⁻¹)。本研究经重庆医科大学附属儿童医院临床医学研究伦理委员会批准,并获得了患者及家属知情同意豁免。伦理批件号[(2020)年伦审(研)第(282)号]。

1.2 高乳酸血症的定义、分级和判定标准

高乳酸血症定义为患者血乳酸浓度>2 mmol·L⁻¹,其中 2~5 mmol·L⁻¹为轻度高乳酸血症,>5 mmol·L⁻¹为重度高乳酸血症^[15]。本研究采用 Naranjo's 评分量表评估 LZD 与高乳酸血症的因果关系^[16],评分结果为可能、很可能和肯定的判定为 LZD 所致高乳酸血症。

1.3 数据收集及处理

由重庆医科大学附属儿童医院大数据工程中心负责提取 2012 年 10 月—2023 年 2 月接受 LZD

治疗的住院患者信息,包括患者的人口统计学特征和临床治疗相关记录等,然后由2名研究人员手动筛选符合入排标准的患者,并记录患者的排除原因。

1.3.1 数据收集 人口统计学特征:性别、年龄(岁)、身高(cm)、体质量(kg)、身体质量指数(body mass index, BMI)。

基础疾病:患者是否合并肝脏疾病、肾脏疾病、心脑血管疾病。

LZD 用药信息:给药途径、给药剂量($\text{mg}\cdot\text{kg}^{-1}$)、给药频次、治疗天数(d)。

LZD 合并用药:影响线粒体功能药物(阿米卡星、阿糖胞苷、氟胞嘧啶、巯嘌呤、庆大霉素),P-糖蛋白诱导剂(苯妥英钠、左甲状腺素、异烟肼、利福平、乙胺丁醇),P-糖蛋白抑制剂(他克莫司、伊曲康唑、克拉霉素、奥美拉唑、左氧氟沙星、氨氯地平、氯丙嗪、环孢素、硝苯地平)。

实验室数据:LZD 治疗前及治疗期间的血乳酸浓度、LZD 治疗前的血肌酐值。

1.3.2 肾小球滤过率 (estimated glomerular filtration rate, eGFR)的计算 采用 Schwartz 公式进行患者 eGFR 的计算, $\text{eGFR}=k\times\text{身高}(\text{cm})/\text{血肌酐}(\text{mg}\cdot\text{dL}^{-1})$ (≤ 1 岁儿童, $k=0.45$; 2~12 岁儿童及 13~17 岁女孩, $k=0.55$; 13~17 岁男孩, $k=0.70$)。

1.3.3 缺失值处理 儿童患者身高缺失值处理:按照中华人民共和国国家卫生健康委员会 2022 年发布的《7 岁以下儿童生长标准》及 2018 年发布的《7 岁~18 岁儿童青少年身高发育等级评价》中的对应年龄的身高中位数或第 50 百分位数(P50)填充。乳酸基线值(LZD 治疗前血乳酸浓度)缺失值采用均值填充法。

1.4 统计学方法

本研究将性别、年龄、BMI、肝脏疾病(有无)、肾脏疾病(有无)、心脑血管疾病(有无)、给药剂量、用药频次、治疗天数、合用影响线粒体功能药物(是否)、合用 P-糖蛋白诱导剂(是否)、合用 P-糖蛋白抑制剂(是否)、乳酸基线值、eGFR 设为自变量,是否发生 LZD 致高乳酸血症设为因变量。采用 R 4.0.3 统计软件进行统计分析,连续变量使用 Shapiro-Wilk 正态性检验判定样本数据的正态性,对正态分布连续变量采用 $\bar{x}\pm s$ 表示,如果不符合正态分布,采用中位数(25%分位数, 75%分位数)表示,分类变量用频数(百分比)表示。

单因素和多因素分析应用 glm 函数进行二元 logistic 回归分析,单因素 logistic 回归分析中,选取 $P<0.1$ (扩大 P 值范围,防止遗漏有统计学意义的因素)的因素纳入多因素 logistic 回归分析,采用 step AIC 函数的逐步法进行自变量的筛选,当 $P<0.05$ 时,表示差异有统计学意义。应用 RMS 包的 RCS 函数对有统计学意义的连续型变量进行限制性立方样条模型转换,分析连续型变量与因变量之间的非线性剂量-反应关系,当非线性 P 值 ($P\text{-non-linear}$) <0.05 时,表示差异有统计学意义。

2 结果

2.1 患儿一般特征

本研究提取 2012 年 10 月—2023 年 2 月接受 LZD 治疗的患儿共 1 444 例,按照纳入和排除标准,有 331 例患儿纳入本研究,见图 1。患儿的人口统计学特征、用药信息及临床数据见表 1,由于患儿一般特征中的连续变量不符合正态分布,因此采用中位数(25%分位数, 75%分位数)表示。纳入患儿年龄中位数为 3(0.92, 9)岁,男性占 55.29%,肝脏患儿占 25.38%,8.76%的患儿患有肾脏疾病,36.56%的患儿有心血管疾病;患儿接受 LZD 的治疗天数中位数为 13(8, 22)d,其中发生高乳酸血症的患儿 LZD 治疗天数中位数比未发生高乳酸血症患儿的更长[16(10, 28) vs 11(7, 18)];41.09%的患儿合用 P-糖蛋白诱导剂,其中发生高乳酸血症患儿(57.4%)比未发生高乳酸血症的(42.6%)更多;53.47%的患儿合用 P-糖蛋白抑制剂;乳酸基线值、肌酐基线值和 eGFR 中位数分别为 0.92(0.80, 0.92) $\text{mmol}\cdot\text{L}^{-1}$, 26(18.25, 34.90) $\mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$, 179.97(137.23, 222.70) $\text{mL}\cdot\text{min}^{-1}\cdot 1.73\text{ m}^{-2}$ 。

本研究中发生高乳酸血症的患儿共有 145 例,占比 43.8%,其中轻度高乳酸血症 122 例,重度高乳酸血症 23 例;LZD 致高乳酸血症的因果关系评分结果为“可能相关”的有 87 例(60.0%),“很可能相关”58 例(40.0%)。

2.2 LZD 合并用药情况

患儿在 LZD 治疗期间合并使用影响线粒体功能的药物、P-糖蛋白诱导剂和抑制剂的情况见表 2。患儿使用 P-糖蛋白抑制剂的例数较多,主要包括奥美拉唑和左氧氟沙星;合并使用 P-糖蛋白诱导剂的患儿发生高乳酸血症的比例最高(57.4%);患儿合并使用影响线粒体功能的药物主要为阿米卡星。

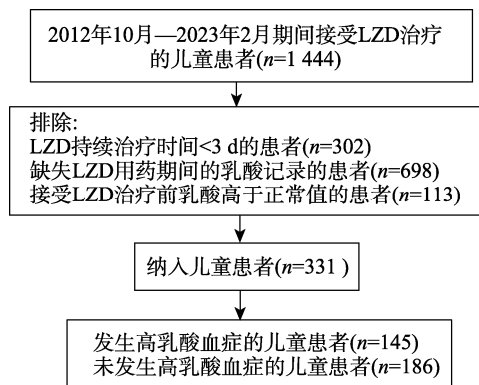


图1 患者纳入流程图

Fig. 1 Flow chart for patients inclusion

2.3 LZD 致高乳酸血症的影响因素

2.3.1 LZD 致高乳酸血症的单因素分析 模型变量的赋值见表3。本研究纳入患儿的14个临床特征进行单因素 logistic 回归分析, 见表4, 结果显示 BMI、治疗天数、合用 P-糖蛋白诱导剂、合用 P-糖蛋白抑制剂、乳酸基线值和 eGFR 等6个因素与高乳酸血症的发生有关($P < 0.1$)。

2.3.2 LZD 致高乳酸血症的多因素分析 对单因素分析中显示与高乳酸血症的发生有关的6个因素纳入多因素 logistic 回归分析, 见表5, 结果显示治疗天数较长($OR=1.026$, $P=0.004$)、合用 P-糖蛋白诱导剂($OR=2.023$, $P=0.004$)、乳酸基线值较高($OR=2.408$, $P=0.022$)和低 eGFR($OR=0.997$, $P=0.047$)是 LZD 所致高乳酸血症的独立危险因素。

2.3.3 LZD 治疗天数、乳酸基线值和 eGFR 与 LZD 致高乳酸血症风险之间的非线性剂量-反应关系 基于限制性立方样条(restricted cubic spline, RCS)模型模拟 LZD 治疗天数、乳酸基线值和 eGFR 与 LZD 致高乳酸血症风险之间的关系, 结果见图2~3, LZD 治疗天数(P -non-linear=0.041)、乳酸基线值(P -non-linear=0.013)与 LZD 致高乳酸血症风险之间存在显著的非线性剂量-反应相关。

随着 LZD 治疗天数增加, LZD 致高乳酸血症的风险呈非线性增加。以治疗天数中位数为 13 d 为参照, 其发生高乳酸血症的风险低于治疗天数为 20 d 时的风险($OR=1.447$, 95%CI: 1.197~1.749), 高于治疗天数为 10 d 时的风险($OR=0.809$, 95%CI: 0.710~0.922)。

当患儿乳酸基线值<中位数 $0.92 \text{ mmol} \cdot \text{L}^{-1}$ 时, 随着乳酸基线值的升高, LZD 致高乳酸血症风险持续增加, 当乳酸基线值 $>0.92 \text{ mmol} \cdot \text{L}^{-1}$ 后, 随着

表1 儿童患者的人口统计学特征、用药信息及临床数据
Tab. 1 Demographic characteristics, medication information, and clinical data of pediatric patients

项目	未发生高乳酸血症(n=186)	发生高乳酸血症(n=145)	总样本(n=331)
性别/n(%)			
女	81(43.55)	67(46.21)	148(44.71)
男	105(56.45)	78(53.79)	183(55.29)
年龄/岁	3(1.1, 9)	3(0.75, 10)	3(0.92, 9)
身高/cm	96.6(77.2, 135.81)	100(70, 138)	97.5(74, 135.81)
体质量/kg	14(9.12, 28.75)	14.5(8.5, 29)	14(9, 29)
BMI	16.01(14.21, 17.98)	15.8(14.07, 17.67)	15.94(14.19, 17.89)
肝脏疾病/n(%)			
无	142(76.34)	105(72.41)	247(74.62)
有	44(23.66)	40(27.59)	84(25.38)
肾脏疾病			
无	168(90.32)	134(92.41)	302(91.24)
有	18(9.68)	11(7.59)	29(8.76)
心脑血管疾病/n(%)			
无	119(63.98)	91(62.76)	210(63.44)
有	67(36.02)	54(37.24)	121(36.56)
给药途径/n(%)			
口服	26(13.98)	18(12.41)	44(13.29)
静滴	160(86.02)	127(87.59)	287(86.71)
剂量/ $\text{mg} \cdot \text{kg}^{-1}$	10(9.72, 10.50)	10(9.52, 10.34)	10(9.63, 10.43)
用药频次/n(%)			
1/d	21(11.29)	13(8.97)	34(10.27)
1/12 h	46(24.73)	53(36.55)	99(29.91)
1/8 h	119(63.98)	79(54.48)	198(59.82)
治疗天数/d	11(7, 18)	16(10, 28)	13(8, 22)
是否合用影响线粒体功能药物/n(%)			
否	166(89.25)	125(86.21)	291(87.92)
是	20(10.75)	20(13.79)	40(12.08)
是否合用 P-糖蛋白诱导剂/n(%)			
否	128(68.82)	67(46.21)	195(58.91)
是	58(31.18)	78(53.79)	136(41.09)
是否合用 P-糖蛋白抑制剂/n(%)			
否	94(50.54)	60(41.38)	154(46.53)
是	92(49.46)	85(58.62)	177(53.47)
乳酸基线值/ $\text{mmol} \cdot \text{L}^{-1}$	0.92(0.70, 0.92)	0.92(0.92, 0.92)	0.92(0.80, 0.92)
肌酐基线值/ $\mu\text{mol} \cdot \text{L}^{-1}$	25(18, 34.2)	27.6(21.1, 35)	26(18.25, 34.90)
eGFR/ $\text{mL} \cdot \text{min}^{-1} \cdot 1.73 \text{ m}^{-2}$	187.19(140.28, 228.27)	170.49(129.65, 220.28)	179.97(137.23, 222.70)

注: “n” 表示患者数量。

Note: “n” represented the number of patients.

乳酸基线值的升高, LZD 致高乳酸血症风险增加缓慢。以乳酸基线值为 $0.92 \text{ mmol} \cdot \text{L}^{-1}$ 时发生高乳酸血症的风险为参照, 其远高于乳酸基线值为 $0.62 \text{ mmol} \cdot \text{L}^{-1}$ 时的风险($OR=0.468$, 95%CI:

表 2 LZD 合并用药分布情况

Tab. 2 Distribution of LZD combined medication

合并用药	发生高乳酸血症例数	总例数	占比/%
影响线粒体功能药物	20	40	50.0
阿米卡星	19	36	
阿糖胞苷	0	2	
氟胞嘧啶	0	1	
巯嘌呤	0	1	
庆大霉素	0	1	
P-糖蛋白诱导剂	78	136	57.4
苯妥英钠	1	1	
左甲状腺素	3	8	
异烟肼	57	96	
利福平	50	76	
乙胺丁醇	56	97	
P-糖蛋白抑制剂	85	177	48.0
他克莫司	1	2	
伊曲康唑	0	1	
克拉霉素	0	1	
奥美拉唑	49	102	
左氧氟沙星	55	110	
氨氯地平	2	3	
氯丙嗪	0	1	
环孢素	4	5	
硝苯地平	4	11	

表 4 LZD 致高乳酸血症相关因素的单因素分析

Tab. 4 Single factor analysis of factors related to linezolid-induced hyperlactatemia

项目	β 值	SE(标准误)	Wald χ^2	P 值	OR 值[95%CI]
性别(Ref: 女)	-0.107	0.223	0.233	0.629	0.898[0.580, 1.390]
年龄	0.010	0.023	0.190	0.663	1.010[0.965, 1.057]
BMI	-0.050	0.028	3.215	0.073	0.951[0.900, 1.005]
肝脏疾病(Ref: 无)	0.207	0.254	0.664	0.415	1.229[0.748, 2.021]
肾脏疾病(Ref: 无)	-0.266	0.400	0.444	0.505	0.766[0.350, 1.678]
心脑血管疾病(Ref: 无)	0.053	0.230	0.052	0.819	1.054[0.672, 1.654]
给药剂量	-0.008	0.063	0.015	0.903	0.992[0.877, 1.123]
用药频次					
1/d	Ref				
1/12 h	0.621	0.406	2.338	0.126	1.861[0.839, 4.128]
1/8 h	0.057	0.382	0.023	0.881	1.059[0.501, 2.238]
治疗天数	0.031	0.009	12.838	<0.001	1.031[1.014, 1.049]
合用影响线粒体功能药物(Ref: 否)	0.284	0.338	0.706	0.401	1.328[0.685, 2.574]
合用 P-糖蛋白诱导剂(Ref: 否)	0.944	0.230	16.867	<0.001	2.569[1.638, 4.031]
合用 P-糖蛋白抑制剂(Ref: 否)	0.370	0.223	2.739	0.098	1.447[0.934, 2.243]
乳酸基线值	1.146	0.369	9.641	0.002	3.145[1.526, 6.481]
eGFR	-0.003	0.002	3.294	0.070	0.997[0.994, 1.000]

注: “Ref” 表示参照对象。

Note: “Ref” represented the reference object.

表 3 单因素及多因素 logistic 回归分析的变量赋值表

Tab. 3 Variable assignment table for single factor and multivariate logistic regression analysis

变量	赋值
因变量	未发生高乳酸血症=0, 发生高乳酸血症=1
性别	女=0, 男=1
年龄/岁	连续变量
BMI/kg·m ⁻²	连续变量
肝脏疾病	无=0, 有=1
肾脏疾病	无=0, 有=1
心脑血管疾病	无=0, 有=1
给药剂量/mg·kg ⁻¹	连续变量
用药频次	1/d=1, 1/12 h=2, 1/8 h=3
治疗天数/d	连续变量
是否合用影响线粒体功能药物	否=0, 是=1
是否合用 P-糖蛋白诱导剂	否=0, 是=1
是否合用 P-糖蛋白抑制剂	否=0, 是=1
乳酸基线值/mmol·L ⁻¹	连续变量
eGFR/mL·min ⁻¹ ·1.73 m ⁻²	连续变量

0.291~0.752), 而与乳酸基线值为 1.22 mmol·L⁻¹ 时的风险(OR=1.088, 95% CI: 0.655~1.809)相当。

本研究结果显示 eGFR 与 LZD 致高乳酸血症风险之间没有显著的非线性关系(P -non-linear=0.65), 见图 4。

表 5 LZD 致高乳酸血症相关因素的多因素分析

Tab. 5 Multivariate factor analysis of factors related to linezolid-induced hyperlactatemia

变量	β 值	SE	Wald χ^2	P 值	OR 值[95%CI]
治疗天数	0.026	0.009	8.111	0.004	1.026[1.008, 1.045]
合用 P-糖蛋白 诱导剂	0.705	0.243	8.404	0.004	2.023[1.256, 3.258]
乳酸基线值	0.879	0.384	5.226	0.022	2.408[1.133, 5.115]
eGFR	-0.003	0.002	3.932	0.047	0.997[0.994, 1.000]
常量	-0.513	0.778	0.436	0.509	

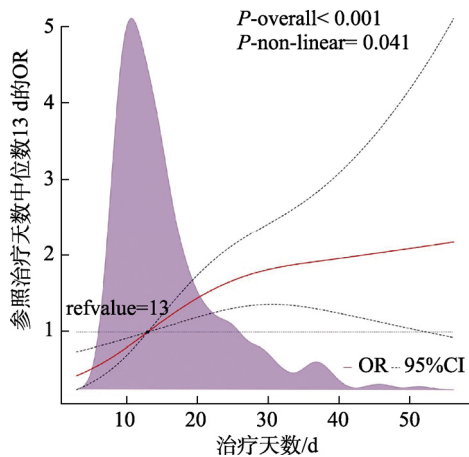


图 2 LZD 治疗天数与发生 LZD 致高乳酸血症风险的剂量-反应关系图

CI-置信区间; OR-比值比; 以 LZD 治疗天数中位数 13 d 时发生 LZD 致高乳酸血症的风险为参照, 节点=3; 阴影部分表示纳入患儿的 LZD 治疗天数的分布状况。

Fig. 2 Dose-response relationship between LZD treatment days and the risk of developing linezolid-induced hyperlactatemia

CI-confidence interval; OR-odds ratio; taking the risk of developing linezolid-induced hyperlactatemia when median number of treatment days with LZD was 13 d as a reference, Knot=3; the shaded area represented the distribution of LZD treatment days among included pediatric patients.

3 讨论

本研究首先采用单因素分析从 14 个患儿临床特征中初步筛选出与 LZD 致高乳酸血症有关的 6 个因素, 进一步通过多因素分析校正混杂因素影响^[17], 结果显示 LZD 治疗天数较长、合用 P-糖蛋白诱导剂、乳酸基线值较高和低 eGFR 是在儿童患者中使用 LZD 致高乳酸血症的风险因素。

由于人和细菌核糖体之间的相似性, LZD 通过类似机制抑制人线粒体核糖体^[18], 而一些复合 IV 蛋白是由线粒体核糖体合成的, 其受到抑制而受损的电子运输链功能, 这将导致三磷酸循环的反馈抑制减少 ATP 的量, 当电子运输链被完全抑制时, 身体必须通过底物水平的磷酸化来产生 ATP, 其过程将消耗大量葡萄糖并产生大量丙酮酸, 丙酮酸会被乳酸脱氢酶转化为乳酸, 从而使乳酸升

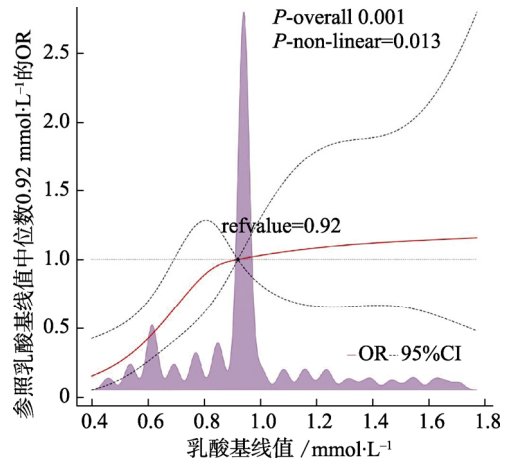


图 3 乳酸基线值与发生 LZD 致高乳酸血症风险的剂量-反应关系图

CI-置信区间; OR-比值比; 以乳酸基线值中位数 0.92 mmol·L⁻¹ 时发生 LZD 致高乳酸血症的风险为参照, 节点=5; 阴影部分表示纳入患儿的乳酸基线值的分布状况。

Fig. 3 Dose-response relationship between lactic acid baseline value and the risk of developing linezolid-induced hyperlactatemia

CI-confidence interval; OR-odds ratio; taking the risk of developing linezolid-induced hyperlactatemia when median number of lactic acid baseline value was 0.92 mmol·L⁻¹ as a reference, Knot=5; the shaded area represented the distribution of lactic acid baseline value among included pediatric patients.

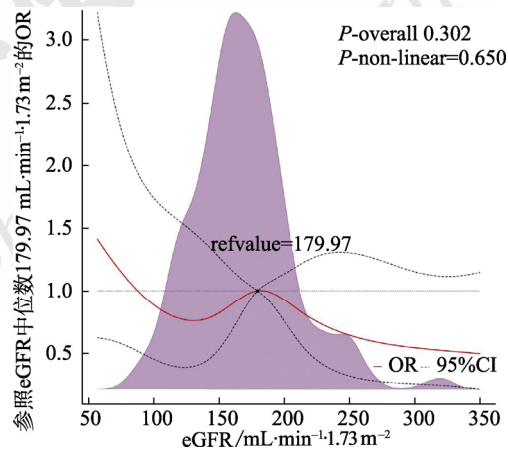


图 4 eGFR 与发生 LZD 致高乳酸血症风险的剂量-反应关系图

CI-置信区间; OR-比值比; 以 eGFR 中位数 179.97 mL·min⁻¹·1.73 m⁻² 时发生 LZD 致高乳酸血症的风险为参照, 节点=5; 阴影部分表示纳入患儿的 eGFR 的分布状况。

Fig. 4 Dose-response relationship between eGFR and the risk of developing linezolid-induced hyperlactatemia

CI-confidence interval; OR-odds ratio; taking the risk of developing linezolid-induced hyperlactatemia when median number of eGFR is 179.97 mL·min⁻¹·1.73 m⁻² as a reference, Knot=5; the shaded area represented the distribution of eGFR among included pediatric patients.

高^[19]。另有研究发现成人患者在长期接受 LZD 治疗诱导高乳酸血症期间线粒体异常, 停药后乳酸恢复正常^[20], LZD 治疗时间越长, 其线粒体毒性增加, 高乳酸血症更易发生。本研究显示在儿童患者中,

随着 LZD 治疗天数的增加,高乳酸血症发生的风险也不断升高,临床上对长期接受 LZD 治疗的儿童患者应注意监测乳酸水平。本研究中 LZD 合用影响线粒体功能的药物主要是阿米卡星,且只有 LZD 与阿米卡星联用时发生了高乳酸血症,临床上应密切关注两者合用时的线粒体毒性反应。

本研究中患儿合并使用的 P-糖蛋白诱导剂主要包括抗结核药物异烟肼、利福平和乙胺丁醇,临床上常与 LZD 合用治疗耐药结核病^[21],但目前它们联用时的不良反应较少受到关注。抗结核药物大多具有肝毒性^[22-23],肝毒性会导致乳酸清除率的下降,导致乳酸堆积^[24]。目前尚未有研究显示异烟肼、利福平和乙胺丁醇单独使用会导致高乳酸血症,本研究显示当 LZD 与它们联用时高乳酸血症的风险升高,其相关机制仍有待进一步研究。本研究中合用 P-糖蛋白抑制剂显示并非为高乳酸血症的风险因素,可能是由于 LZD 升高的浓度并未达到发生高乳酸血症的阈值,此外本研究中 P-糖蛋白抑制剂主要为奥美拉唑和左氧氟沙星 2 种,后续建议进一步关注 P-糖蛋白抑制剂可能的影响。

具有较高的乳酸基线值是儿童患者发生 LZD 致高乳酸血症的风险之一,建议临床上使用 LZD 进行治疗的患者应在用药前监测患者的血乳酸浓度,以预防 LZD 致高乳酸血症的风险。本研究排除了在接受 LZD 治疗前乳酸基线值异常的患者,以防止对统计分析结果的影响,此外 LZD 与其用药期间发生高乳酸血症存在合理的时间关系,因此纳入了乳酸基线值缺失的患者。

LZD 在人体内通过肾脏和非肾脏机制清除。在肾功能正常的个体中,约 65%通过非肾脏清除,约 30%通过肾脏清除^[25]。多项研究表明低 eGFR 患者的 LZD 清除率降低,可导致 LZD 体内过度暴露^[26-27],从而导致高乳酸血症的风险升高。本研究 RCS 模型显示儿童患者低 eGFR 与发生高乳酸血症风险的非线性 $P>0.05$,但也并不能证明两者之间一定存在线性关系,需要进一步研究并通过其他模型检验。总之,肾功能不全的儿童患者可能需要适当调整 LZD 剂量以避免发生高乳酸血症。

本研究首次探讨了在儿童患者中使用 LZD 致高乳酸血症的风险因素,包括影响线粒体功能药物、P-糖蛋白诱导剂及抑制剂间相互作用对高乳酸血症的影响,并采用 RCS 模型分析了 LZD 治疗天数、乳酸基线值与发生 LZD 致高乳酸血症间的剂

量-反应关系。研究的局限性:本研究是单中心、回顾性研究,因此存在部分患者的特征数据缺失的情况;LZD 的合并用药种类和逻辑回归分析中纳入的患儿特征较少,后续将进一步搜集临床数据加大样本量做进一步分析。

综上儿童患者在接受 LZD 治疗时,需要关注患儿的乳酸基线水平、LZD 使用时间、合用 P-糖蛋白诱导剂和肾功能不全等风险因素,并结合患者的治疗需求防范高乳酸血症的发生。

REFERENCES

- [1] 白艳,王羽凝,李其,等.利奈唑胺不良反应的文献计量分析[C]//中国药学会药物临床评价研究专业委员会 2015 年学术年会会刊.杭州,2015:240-251.
- [2] RAO G G, KONICKI R, CATTANEO D, et al. Therapeutic drug monitoring can improve linezolid dosing regimens in current clinical practice: A review of linezolid pharmacokinetics and pharmacodynamics[J]. *Ther Drug Monit*, 2020, 42(1): 83-92.
- [3] CAIRNS K A, UDY A A, PEEL T N, et al. Therapeutics for vancomycin-resistant enterococcal bloodstream infections[J]. *Clin Microbiol Rev*, 2023, 36(2): e0005922.
- [4] HAAS S A, LANGE T, SAUGEL B, et al. Severe hyperlactatemia, lactate clearance and mortality in unselected critically ill patients[J]. *Intensive Care Med*, 2016, 42(2): 202-210.
- [5] SMITH Z R, HORNG M, RECH M A. Medication-induced hyperlactatemia and lactic acidosis: A systematic review of the literature[J]. *Pharmacotherapy*, 2019, 39(9): 946-963.
- [6] 林雨,费强,袁天明.406 例新生儿肠道病毒感染的临床分析[J].*中国妇幼保健*, 2023, 38(16): 3082-3085.
- [7] BAI Z J, ZHU X P, LI M X, et al. Effectiveness of predicting in-hospital mortality in critically ill children by assessing blood lactate levels at admission[J]. *BMC Pediatr*, 2014(14): 83.
- [8] FERNÁNDEZ-SARMIENTO J, WILCHES-CUADROS M A, HERNÁNDEZ-SARMIENTO R, et al. Association between serum lactate and unsatisfactory outcomes in critically ill children in the immediate post-operative period of liver transplantation[J]. *Front Pediatr*, 2021, 9: 796504.
- [9] 郝杰,李玉旺.利奈唑胺所致高乳酸血症的相关因素分析[J].*中国药物与临床*, 2017, 17(4): 514-516.
- [10] OEHADIAN A, SANTOSO P, MENZIES D, et al. Concise clinical review of hematologic toxicity of linezolid in multidrug-resistant and extensively drug-resistant tuberculosis: Role of mitochondria[J]. *Tuberc Respir Dis*, 2022, 85(2): 111-121.
- [11] SHARMA K, KERI V C, KUMAR T P, et al. Mitochondrial toxicity induced by linezolid causing lactic acidosis[J]. *Trop Doct*, 2023, 53(2): 315-316.
- [12] DE VRIESE A S, COSTER R V, SMET J, et al. Linezolid-induced inhibition of mitochondrial protein synthesis[J]. *Clin Infect Dis*, 2006, 42(8): 1111-1117.
- [13] MORATA L, DE LA CALLE C, GÓMEZ-CERQUERA J M, et al. Risk factors associated with high linezolid trough plasma

- concentrations[J]. *Expert Opin Pharmacother*, 2016, 17(9): 1183-1187.
- [14] XU Q, SANG Y L, MA K F, et al. Case-control study of excessive linezolid plasma concentration combined with P glycoprotein inhibitors[J]. *Chin J Mod Appl Pharm(中国现代应用药理学)*, 2023, 40(3): 373-377.
- [15] GAO H M, LIU J, QIAN S Y. Approach to diagnosis and treatment of hyperlactatemia[J]. *Chin J Pediatr(中华儿科杂志)*, 2021, 59(4): 345-347.
- [16] NARANJO C A, BUSTO U, SELLERS E M, et al. A method for estimating the probability of adverse drug reactions[J]. *Clin Pharmacol Ther*, 1981, 30(2): 239-245.
- [17] XU R F. Selection for independent variables and regression method in logistic regression: An example analysis[J]. *Chin J Evid Based Med(中国循证医学杂志)*, 2016, 16(11): 1360-1364.
- [18] SANTINI A, RONCHI D, GARBELLINI M, et al. Linezolid-induced lactic acidosis: The thin line between bacterial and mitochondrial ribosomes[J]. *Expert Opin Drug Saf*, 2017, 16(7): 833-843.
- [19] YE X M, HUANG A F, WANG X Q, et al. Linezolid inhibited synthesis of ATP in mitochondria: Based on GC-MS metabolomics and HPLC method[J]. *Biomed Res Int*, 2018(2018): 3128270.
- [20] GARRABOU G, SORIANO A, LÓPEZ S, et al. Reversible inhibition of mitochondrial protein synthesis during linezolid-related hyperlactatemia[J]. *Antimicrob Agents Chemother*, 2007, 51(3): 962-967.
- [21] PELOQUIN C, DAVIES G. The treatment of tuberculosis[J]. *Clin Pharmacol Ther*, 2021, 110(6): 1455-1466.
- [22] WANG Y, XIANG X, HUANG W W, et al. Association of PXR and CAR polymorphisms and antituberculosis drug-induced hepatotoxicity[J]. *Sci Rep*, 2019, 9(1): 2217.
- [23] METUSHI I, UETRECHT J, PHILLIPS E. Mechanism of isoniazid-induced hepatotoxicity: Then and now[J]. *Br J Clin Pharmacol*, 2016, 81(6): 1030-1036.
- [24] SOETERS P B, SHENKIN A, SOBOTKA L, et al. The anabolic role of the Warburg, Cori-cycle and Crabtree effects in health and disease[J]. *Clin Nutr*, 2021, 40(5): 2988-2998.
- [25] SHI C C, XIA J B, YE J, et al. Effect of renal function on the risk of thrombocytopenia in patients receiving linezolid therapy: A systematic review and meta-analysis[J]. *Br J Clin Pharmacol*, 2022, 88(2): 464-475.
- [26] GALAR A, VALERIO M, MUÑOZ P, et al. Systematic therapeutic drug monitoring for linezolid: Variability and clinical impact[J]. *Antimicrob Agents Chemother*, 2017, 61(10): e00687-e00617.
- [27] SOUZA E, CRASS R L, FELTON J, et al. Accumulation of major linezolid metabolites in patients with renal impairment[J]. *Antimicrob Agents Chemother*, 2020, 64(5): e00027-e00020.

收稿日期: 2023-08-16
(本文责编: 陈怡心)