

头孢哌酮/舒巴坦致血小板减少列线图预测模型的建立与验证^Δ

白荷荷^{1*}, 彭莉蓉¹, 王园姬², 聂晓静¹, 王金萍¹, 马莉¹, 王冠^{1#}(1. 西安市中心医院药剂科, 西安 710003; 2. 西安市第一医院药剂科, 西安 710002)

中图分类号 R978.1;R969 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2024)08-0980-06

DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2024.08.14



摘要 目的 探讨头孢哌酮/舒巴坦致成人住院患者血小板减少的预测因子,建立列线图预测模型并进行验证。方法 回顾性收集西安市中心医院2021年6月30日至2023年6月30日使用头孢哌酮/舒巴坦治疗的成人住院患者资料,按7:3随机分为训练集和内部验证集。采用单因素/多因素Logistic回归分析筛选头孢哌酮/舒巴坦致血小板减少的独立预测因子,通过R 4.0.3软件“RMS”包绘制列线图;采用受试者工作特征曲线及C-index值评估模型的预测效能;采用Hosmer-Lemeshow拟合优度检验评价模型的校正度。以相同标准,收集西安市第一医院同期使用头孢哌酮/舒巴坦治疗的成人住院患者的临床资料,对列线图预测模型进行外部验证。结果 共纳入西安市中心医院患者1 045例,其中头孢哌酮/舒巴坦致血小板减少患者67例,发生率为6.41%。排除假阳性患者后,最终纳入患者473例,其中训练集331例、内部验证集142例。多因素Logistic回归分析结果显示,患者年龄[OR=1.043, 95%CI(1.017, 1.070)]、估算的肾小球滤过率(eGFR)[OR=0.988, 95%CI(0.977, 0.998)]、基线血小板[OR=0.989, 95%CI(0.982, 0.996)]、营养风险[OR=3.863, 95%CI(1.884, 7.921)]和累计限定日剂量数(DDDs)[OR=1.082, 95%CI(1.020, 1.147)]是头孢哌酮/舒巴坦致血小板减少的独立预测因子($P<0.05$)。训练集和内部验证集的C-index值分别为0.824[95%CI(0.759, 0.890)]和0.828[95%CI(0.749, 0.933)], Hosmer-Lemeshow检验的 χ^2 值分别为0.441、1.804(P 值分别为0.802、0.406)。外部验证集中,C-index值为0.808[95%CI(0.672, 0.945)], Hosmer-Lemeshow检验的 χ^2 值为0.899(P 值为0.638)。结论 患者年龄、基线血小板、eGFR、营养风险和累计DDDs是头孢哌酮/舒巴坦致血小板减少的独立预测因子;所建列线图预测模型具有良好的预测效能和外推性,有助于临床快速、准确地识别头孢哌酮/舒巴坦致血小板减少的潜在风险。

关键词 头孢哌酮/舒巴坦;血小板减少;药物不良反应;列线图预测模型;预测因子

Establishment and validation of nomogram prediction model of cefoperazone/sulbactam-induced thrombocytopenia

BAI Hehe¹, PENG Lirong¹, WANG Yuanji², NIE Xiaojing¹, WANG Jinping¹, MA Li¹, WANG Guan¹(1. Dept. of Pharmacy, Xi'an Central Hospital, Xi'an 710003, China; 2. Dept. of Pharmacy, Xi'an First Hospital, Xi'an 710002, China)

ABSTRACT OBJECTIVE To explore the predictive factors of cefoperazone/sulbactam-induced thrombocytopenia in adult inpatients, and to establish and validate the nomogram prediction model. **METHODS** Data of adult inpatients treated with cefoperazone/sulbactam in Xi'an Central Hospital from Jun. 30th, 2021 to Jun. 30th, 2023 were retrospectively collected. The training set and internal validation set were randomly constructed in a 7:3 ratio. Singler factor and multifactor Logistic regression analysis were used to screen the independent predictors of cefoperazone/sulbactam-induced thrombocytopenia. The nomogram was drawn by using “RMS” of R 4.0.3 software, and the predictive performance of the model was evaluated by the receiver operating characteristic curve and C-index curve. Hosmer-Lemeshow goodness-of-fit test was used to evaluate the calibration degree of the model. Using the same standard, the clinical data of hospitalized patients receiving cefoperazone/sulbactam in Xi'an First Hospital in the same period were collected for external validation of the nomogram prediction model. **RESULTS** A total of 1 045 patients in Xi'an Central Hospital were included in this study, among which 67 patients suffered from cefoperazone/sulbactam-induced

thrombocytopenia, with an incidence of 6.41%. After the false positive patients were excluded, 473 patients were included finally, including 331 in the training set and 142 in the internal validation set. Multifactor Logistic regression analysis showed that age [OR=1.043, 95%CI(1.017, 1.070)], estimated glomerular filtration rate (eGFR) [OR=0.988, 95%CI(0.977, 0.998)], baseline platelet (PLT) [OR=0.989, 95%CI(0.982, 0.996)], nutritional risk [OR=3.863, 95%CI

^Δ 基金项目 陕西省自然科学基金基础研究计划项目(No.2020JQ-933);陕西省中医药管理局秦创原中药创新研发项目(No.2022-QCYZH-023);西安市科技计划项目(No.22YXYJ0015);西安市卫生健康委员会科研项目(No.2023ms01)

* 第一作者 主管药师, 硕士。研究方向:医院药物警戒。E-mail: baihehe2010@163.com

通信作者 主管药师。研究方向:医院药学。E-mail: 519925564@qq.com

(1.884, 7.921)] and cumulative defined daily doses (DDDs) [OR=1.082, 95%CI(1.020, 1.147)] were independent predictors for cefoperazone/sulbactam-induced thrombocytopenia ($P<0.05$). The C-index values of the training set and the internal validation set were 0.824 [95%CI (0.759, 0.890)] and 0.828 [95%CI (0.749, 0.933)], respectively. The results of the Hosmer-Lemeshow test showed that χ^2 values were 0.441 ($P=0.802$) and 1.804 ($P=0.406$). In the external validation set, the C-index value was 0.808 [95%CI (0.672, 0.945)], the χ^2 value of the Hosmer-Lemeshow test was 0.899 ($P=0.638$). **CONCLUSIONS** The independent predictors of cefoperazone/sulbactam-induced thrombocytopenia include age, baseline PLT, eGFR, nutritional risk and cumulative DDDs. The model has good predictive efficacy and extrapolation ability, which can help clinic identify the potential risk of cefoperazone/sulbactam-induced thrombocytopenia quickly and accurately.

KEYWORDS cefoperazone/sulbactam; thrombocytopenia; adverse drug reaction; nomogram prediction model; independent predictors

头孢哌酮/舒巴坦是第三代头孢菌素头孢哌酮与 β -内酰胺酶抑制剂舒巴坦按一定比例组成的复方制剂,已被广泛用于革兰氏阳性球菌、革兰氏阴性杆菌和部分厌氧菌所致中度至重度感染的临床治疗。研究指出,舒巴坦可保护头孢哌酮不被 β -内酰胺酶水解,从而扩大头孢哌酮的抗菌谱、增强其抗菌活性^[1-2]。随着头孢哌酮/舒巴坦临床应用的日益广泛,其引发的血小板(platelet, PLT)减少相关安全问题受到越来越多学者的关注。PLT水平常作为患者有无出血倾向或止血能力的判断依据,严重PLT减少可增加患者的出血及死亡风险^[3]。根据头孢哌酮/舒巴坦致PLT减少的定义及研究人群的差异,其发生率为2.73%~18.56%^[4-5],仅次于抗凝剂^[6]。然而实践表明,临床并未在患者接受头孢哌酮/舒巴坦治疗期间常规监测PLT,且即使出现PLT减少,临床可能也会优先考虑与疾病因素有关,使得患者PLT减少快速进展。由此可见,早期识别头孢哌酮/舒巴坦致PLT减少高风险患者,将有利于临床及时采取干预措施,以保障患者用药安全。目前,关于头孢哌酮/舒巴坦致PLT减少的研究多倾向于病例报道及危险因素分析^[4,7],尚缺乏PLT减少发生风险的预测模型。因此,寻找一种简便易行的方法以协助医务人员早期识别并干预头孢哌酮/舒巴坦致PLT减少是十分必要的。临床可通过构建数学预测模型在大量纷杂的电子诊疗数据中寻找相关规律,从而辅助用药决策^[8]。基于此,本研究拟采用多因素Logistic回归分析筛选患者PLT减少的风险预测因子,并构建列线图预测模型,以帮助临床快速、准确识别头孢哌酮/舒巴坦致PLT减少的潜在风险,为临床安全用药提供参考。

1 资料与方法

1.1 资料来源

回顾性收集西安市中心医院2021年6月30日至2023年6月30日使用头孢哌酮/舒巴坦治疗的成人住院患者资料。入组患者以7:3随机分为训练集和内部验证集,前者用于建立头孢哌酮/舒巴坦致PLT减少的列线图预测模型,后者用于交叉验证模型的预测效能。按照相同标准,收集西安市第一医院2021年6月30日至2023年6月30日使用头孢哌酮/舒巴坦治疗的成人住院患者

(112例)资料作为外部验证集,用于评价列线图预测模型的外推性。本研究方案经西安市中心医院伦理委员会批准,批件号为LW-2023-009。

1.2 纳入与排除标准

本研究的纳入标准为:(1)年龄 ≥ 18 岁;(2)静脉注射头孢哌酮/舒巴坦疗程 ≥ 24 h,用法用量不限。

本研究的排除标准为:(1)基线PLT $< 100 \times 10^9 \text{ L}^{-1}$ 者;(2)具有PLT减少相关疾病诊断(如血液系统疾病、自身免疫性疾病等)者;(3)住院期间连续2次使用头孢哌酮/舒巴坦的时间间隔 > 7 d或联用其他抗菌药物者;(4)同时接受肝素、抗PLT、抗凝或抗肿瘤等药物治疗者;(5)临床资料不完整者。

1.3 研究方法

利用国家药品不良反应监测中心研发的中国医院药物警戒系统(Chinese Hospital Pharmacovigilance System, CHPS)智能检索并主动监测西安市中心医院使用头孢哌酮/舒巴坦治疗的成人住院患者的电子诊疗数据,在触发监测计划(即发生PLT减少)时弹框提示预警信号,由2位临床药师通过预警信号评价头孢哌酮/舒巴坦与PLT减少的关联性。采用Naranjo概率评估量表进行关联性评价,当评价结果为“肯定”“很可能”“可能”时,认为患者发生了头孢哌酮/舒巴坦致PLT减少;如2位临床药师的关联性评价结果不一致,则由药物警戒评价专家进行最终判定。头孢哌酮/舒巴坦致PLT减少定义为在头孢哌酮/舒巴坦治疗期间,患者PLT $< 100 \times 10^9 \text{ L}^{-1}$ 且较基线PLT减少 $\geq 25\%$ ^[9]。

1.4 观察指标

本研究的结局指标为患者住院期间使用头孢哌酮/舒巴坦后发生PLT减少的不良事件。预测因子包括患者性别、年龄、科室、手术、肿瘤、住院时间,感染部位(呼吸道、消化道、骨关节、泌尿道、皮肤软组织、颅内、盆腔、血流)、合并症(高血压、糖尿病、心血管疾病、慢性肾脏病)、营养风险筛查2002(Nutrition Risk Screening 2002, NRS 2002)评分(评分 ≥ 3 分定义为有营养风险, < 3 分为无营养风险^[8])、实验室检查指标[总胆红素(total bilirubin, TBil)、天冬氨酸转氨酶(aspartate aminotransferase, AST)、丙氨酸转氨酶(alanine aminotransferase,

ALT)、肌酐(serum creatinine, Scr)、血尿素氮(blood urea nitrogen, BUN)、估算的肾小球滤过率(estimated glomerular filtration rate, eGFR)、血清白蛋白(serum albumin, ALB)、基线PLT、血红蛋白(hemoglobin, Hb)、住院期间头孢哌酮/舒巴坦的使用情况[日剂量及累计剂量(以头孢哌酮计)、疗程、限定日剂量(defined daily dose, DDD)、累计限定日剂量数(defined daily doses, DDDs)]。

1.5 统计学方法

采用SPSS 27.0和R 4.0.3软件对数据进行统计分析。不符合正态分布的计量资料以 $M(P_{25}, P_{75})$ 表示;计数资料以例数或率表示。采用单因素Logistic回归分析对预测因子进行筛选,将 $P < 0.20$ 的预测因子纳入多因素Logistic回归分析,再以多因素Logistic回归分析确定的独立预测因子构建列线图预测模型。所得数据以比值比(odds ratio, OR)及其95%置信区间(confidence interval, CI)表示。通过R 4.0.3软件中的“RMS”包绘制列线图;采用受试者工作特征(receiver operating characteristic, ROC)曲线及其C-index值评估模型的预测效能,当C-index值 > 0.75 时,表明模型具有良好的区分度;使用ROC曲线确定模型的cut-off值,以判断发生PLT减少的风险;采用Hosmer-Lemeshow拟合优度检验(Bootstrap重抽样1 000次)评价模型的校正度,绘制校正曲线, $P > 0.05$ 提示模型具有良好的一致性^[6]。检验水准 $\alpha = 0.05$ 。

2 结果

2.1 训练集和内部验证集患者的筛选流程

利用CHPS自动监测到西安市中心医院2021年6月30日至2023年6月30日使用头孢哌酮/舒巴坦治疗的成人住院患者共5 590例,按纳入与排除标准排除患者4 545例,最终纳入患者1 045例。经CHPS监测到预警信号提示639个,经2位临床药师独立审查后,确定其中67例患者(6.41%)为头孢哌酮/舒巴坦致PLT减少;排除假阳性患者后,最终纳入473例患者。具体筛选流程图见图1。

2.2 训练集和内部验证集患者的基本信息

将纳入的473例患者按7:3随机分为训练集($n = 331$)和内部验证集($n = 142$)。训练集与内部验证集中,PLT减少组患者的年龄、消化道感染(训练集除外)比例、NRS 2002评分 ≥ 3 分比例、Scr、BUN、eGFR、基线PLT、疗程、累计DDDs与非PLT减少组比较,差异均有统计学意义($P < 0.05$),而其余因子组间比较差异均无统计学意义($P > 0.05$)。结果见表1。

2.3 独立预测因子的Logistic回归分析结果

单因素Logistic回归分析结果显示,患者年龄、AST、ALT、Scr、BUN、eGFR、基线PLT、疗程、营养风险、累计DDDs为头孢哌酮/舒巴坦致PLT减少的预测因子。进一步的多因素Logistic回归分析结果显示,患者年龄[OR=1.043, 95%CI(1.017, 1.070)]、eGFR[OR=0.988,

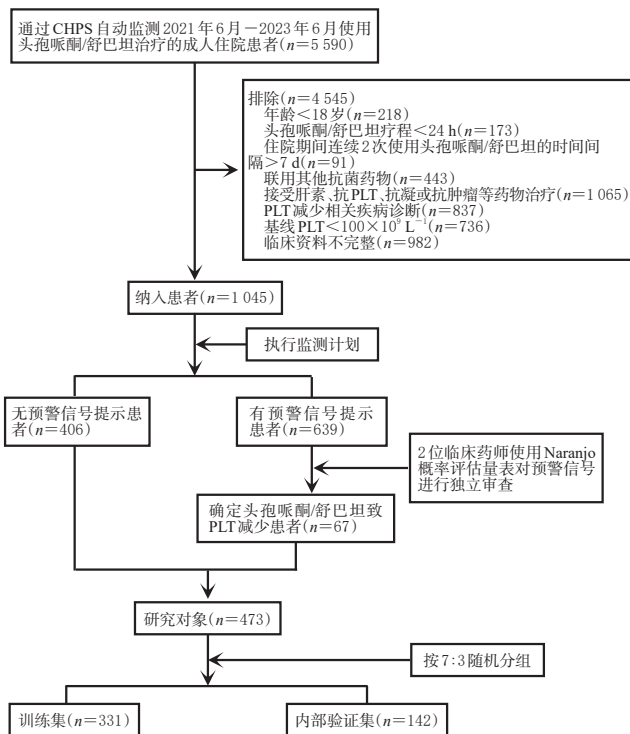


图1 训练集和内部验证集患者的筛选流程

95%CI(0.977, 0.998)]、基线PLT[OR=0.989, 95%CI(0.982, 0.996)]、营养风险[OR=3.863, 95%CI(1.884, 7.921)]和累计DDDs[OR=1.082, 95%CI(1.020, 1.147)]是头孢哌酮/舒巴坦致PLT减少的独立预测因子($P < 0.05$)。结果见表2。

2.4 列线图预测模型的建立与验证

2.4.1 列线图预测模型的建立

以多因素Logistic回归分析确定的独立预测因子为指标构建列线图预测模型,具体见图2。通过回归系数对每个独立预测因子赋予0~100的连续积分(如有营养风险的患者,其对列线图模型预测总分的贡献约为31分),再将各独立预测因子积分求和得到总分,最后将总分转换为头孢哌酮/舒巴坦致PLT减少发生的预测概率。

2.4.2 列线图预测模型的内部验证

列线图预测模型训练集和内部验证集的ROC曲线如图3A、3B所示。训练集和内部验证集ROC曲线的C-index值分别为0.824[95%CI(0.759, 0.890)]和0.828[95%CI(0.749, 0.933)],表明模型具有良好的区分度。列线图预测模型的cut-off值为0.186,训练集预测头孢哌酮/舒巴坦致PLT减少发生的准确度为79.2%,特异度为80.6%,敏感度为70.2%。将列线图预测模型代入内部验证集进行交叉验证,得准确度为78.9%,特异度为78.7%,敏感度为80.0%。训练集和内部验证集的校正曲线显示,Hosmer-Lemeshow检验的 χ^2 值分别为0.441、1.804(P 值分别为0.802、0.406,均大于0.05),表明列线图预测模型对头孢哌酮/舒巴坦致PLT减少的预测概率与实际观测概率之间的一致性较好(图4A、4B)。

表1 纳入患者的基本信息

预测因子	训练集(n=331)				内部验证集(n=142)			
	PLT减少组(n=47)	非PLT减少组(n=284)	Z χ^2	P	PLT减少组(n=20)	非PLT减少组(n=122)	Z χ^2	P
男性[例(%)]	31(66.0)	162(57.0)	1.318	0.286	9(45.0)	74(60.7)	1.734	0.224
年龄[M(P ₂₅ ,P ₇₅)]岁	58(43,68)	48(34,56)	-3.546	<0.001	56.5(43,62)	47(33,51)	-4.372	0.005
内科[例(%)]	33(70.2)	175(61.6)	1.275	0.328	11(55.0)	73(59.8)	0.166	0.807
手术[例(%)]	13(27.7)	106(37.3)	1.636	0.251	8(40.0)	46(37.7)	0.038	1.000
肿瘤[例(%)]	11(23.4)	70(24.6)	0.034	1.000	6(30.0)	29(23.8)	0.359	0.579
住院时间[M(P ₂₅ ,P ₇₅)]d	18(13,20)	16(11,20)	-0.788	0.431	16.5(12.3,21.5)	16.0(11.8,21.0)	-0.570	0.569
感染部位 ^a								
呼吸道[例(%)]	33(70.2)	175(61.6)	1.275	0.328	10(50.0)	87(71.3)	3.605	0.071
消化道[例(%)]	9(19.1)	51(18.0)	0.039	0.839	8(40.0)	21(17.2)	5.490	0.032
骨关节[例(%)]	1(2.1)	16(5.6)	1.017	0.484	1(5.0)	7(5.7)	0.018	1.000
泌尿道[例(%)]	6(12.8)	33(11.6)	0.051	0.808	2(10.0)	5(4.1)	1.277	0.256
皮肤软组织[例(%)]	1(2.1)	8(2.8)	0.072	1.000	0(0)	5(4.1)	0.850	1.000
颅内[例(%)]	0(0)	9(3.2)	1.531	0.369	0(0)	2(1.6)	0.333	1.000
盆腔[例(%)]	1(2.1)	11(3.9)	0.352	1.000	0(0)	9(7.4)	1.575	0.360
血流[例(%)]	0(0)	9(3.2)	1.531	0.369	1(5.0)	2(1.6)	0.938	0.368
合并症 ^a								
高血压[例(%)]	9(19.1)	53(18.7)	0.006	1.000	5(25.0)	22(18.0)	0.542	0.538
糖尿病[例(%)]	10(21)	67(23.6)	0.121	0.853	4(20.0)	31(25.4)	0.271	0.782
心血管疾病[例(%)]	9(19.1)	50(17.6)	0.066	0.837	5(25.0)	13(10.7)	3.194	0.137
慢性肾脏病[例(%)]	2(4.3)	18(6.3)	0.308	0.751	2(10.0)	10(8.2)	0.072	0.677
NRS 2002评分 ≥ 3 分[例(%)]	29(61.7)	82(28.9)	19.499	<0.001	12(60.0)	27(22.1)	12.369	<0.001
实验室检查指标								
TBil[M(P ₂₅ ,P ₇₅)]($\mu\text{mol/L}$)	15.9(11.9,22.4)	15.1(10.1,120.7)	-0.732	0.464	18.4(9.5,22.5)	14.6(11.0,23.5)	-0.290	0.772
AST[M(P ₂₅ ,P ₇₅)](U/L)	25(19,42)	22(16,38)	-1.867	0.062	30.0(20.3,63.5)	21.5(17.0,32.2)	-1.808	0.071
ALT[M(P ₂₅ ,P ₇₅)](μL)	20(11,36)	16(9,28)	-1.649	0.099	21(10,45)	16(9,26)	-0.916	0.360
Scr[M(P ₂₅ ,P ₇₅)]($\mu\text{mol/L}$)	84(65,156)	66(53,87)	-3.515	<0.001	87.5(64.3,275.8)	70.5(53.0,86.3)	-2.645	0.008
BUN[M(P ₂₅ ,P ₇₅)](mmol/L)	7.9(5.3,12.4)	6.1(4.5,8.3)	-3.107	0.002	7.3(5.2,14.5)	5.7(4.2,7.7)	-2.446	0.014
eGFR[M(P ₂₅ ,P ₇₅)](mL/(min \cdot 1.73 m ²))	80.7(43.5,99.2)	103(80.7,117.8)	-4.561	<0.001	60.6(19.2,105.0)	106.8(82.0,120.4)	-3.454	<0.001
ALB[M(P ₂₅ ,P ₇₅)](g/L)	34(31,38)	34(30,38)	-0.123	0.902	32.8(28.4,35.7)	34.4(30.9,37.6)	-1.053	0.292
基线PLT[M(P ₂₅ ,P ₇₅)]($\times 10^9$)L ⁻¹	146(125,198)	180(143,239)	-3.099	0.002	173.5(149.3,201.5)	209.5(159,251.3)	-2.208	0.027
Hb[M(P ₂₅ ,P ₇₅)](g/L)	107(82,130)	112(91,124)	-0.919	0.358	106(86,135)	109(94,121)	-0.191	0.849
药物使用情况								
疗程[M(P ₂₅ ,P ₇₅)]d	12(8,15)	9.5(6.3,15)	-2.002	0.045	12(9,15)	9(6,13)	-1.990	0.047
累计DDDs[M(P ₂₅ ,P ₇₅)]	13(9,16)	9(6,13)	-4.077	<0.001	14.0(11.3,18.6)	8.6(6.0,13.0)	-3.340	<0.001

a: 同一患者可能存在多种感染或合并症,故该项合计值可能大于患者总数。

表2 头孢哌酮/舒巴坦致PLT减少预测因子的单因素和多因素Logistic回归分析结果

预测因子	单因素Logistic回归分析		多因素Logistic回归分析	
	OR(95%CI)	P	OR(95%CI)	P
年龄	1.048(1.023,1.072)	<0.001	1.043(1.017,1.070)	0.001
AST	1.003(1.000,1.006)	0.043		
ALT	1.002(1.000,1.004)	0.024		
Scr	1.002(1.000,1.004)	0.057		
BUN	1.077(1.024,1.132)	0.004		
eGFR	0.981(0.972,0.989)	<0.001	0.988(0.977,0.998)	0.018
基线PLT	0.990(0.984,0.996)	0.002	0.989(0.982,0.996)	0.001
疗程	1.039(0.984,1.098)	0.169		
营养风险	3.969(2.089,7.539)	<0.001	3.863(1.884,7.921)	<0.001
累计DDDs	1.075(1.023,1.130)	0.004	1.082(1.020,1.147)	0.008

2.4.3 列线图预测模型的外部验证

外部验证集(n=112)中,共11例患者发生头孢哌酮/舒巴坦致PLT减少,ROC曲线的C-index值为0.808 [95%CI(0.672,0.945)],表明列线图预测模型对其他医疗机构患者使用头孢哌酮/舒巴坦致PLT减少的预测能力同样稳健(图3C);外部验证集的校正曲线显示,列线

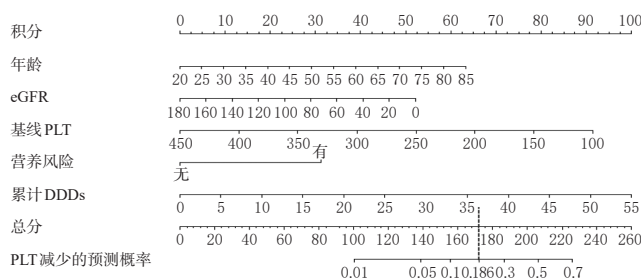


图2 头孢哌酮/舒巴坦致PLT减少的列线图预测模型

图预测模型的预测概率与实际观测概率之间亦具有较好的一致性(Hosmer-Lemeshow检验的 χ^2 值为0.899,P值为0.638),提示列线图预测模型具有良好的外推性(图4C)。

2.5 列线图预测模型的实证案例分析

临床收治1例双肺炎患者,女性,45岁,以发热、咳嗽、咳痰为主要症状,发热持续1周,NRS 2002评分 ≥ 3 分,eGFR为62 mL/(min \cdot 1.73 m²),基线PLT为150 $\times 10^9$ L⁻¹,入院时予头孢哌酮/舒巴坦3 g,q12 h,用药10 d,

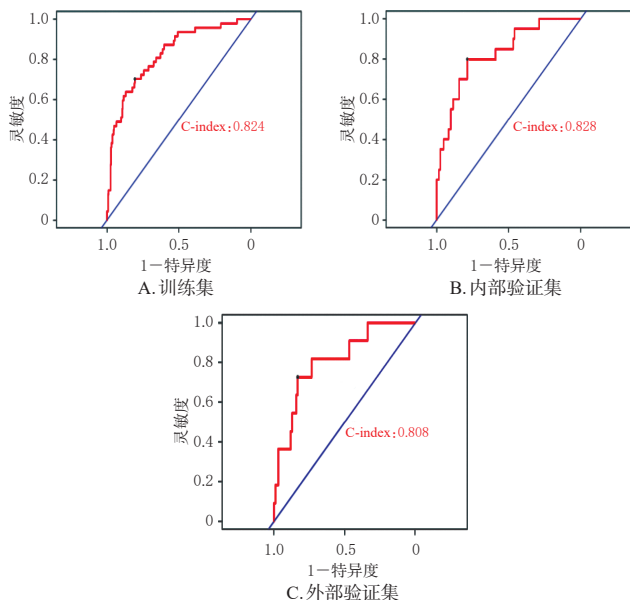


图3 列线图预测模型的ROC曲线

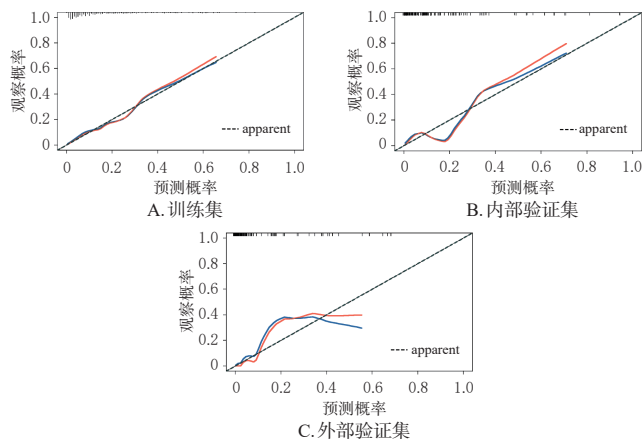
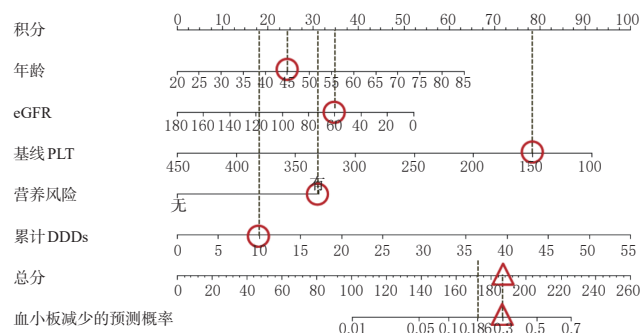


图4 列线图预测模型的校正曲线

累计DDD_s为10。为进一步评估该患者是否存在头孢哌酮/舒巴坦致PLT减少的发生风险,参照列线图预测模型(图5)得出各指标对应积分,将各积分求和并在总分上定位,与之对应的数值即为该患者发生头孢哌酮/舒巴坦致PLT减少的预测概率。结果显示,该患者PLT减少的预测概率为0.3(>0.186),提示该患者存在头孢哌酮/舒巴坦致PLT减少风险。



○:患者各独立预测因子在列线图中对应的位置;△:各独立预测因子积分求和所得总分及对应的预测概率。

图5 头孢哌酮/舒巴坦致PLT减少列线图预测模型的应用实例

3 讨论

本研究基于患者年龄、基线PLT、eGFR、营养风险和累计DDD_s构建了成人住院患者头孢哌酮/舒巴坦致PLT减少的列线图预测模型,内部验证证实列线图预测模型能很好地区分是否发生头孢哌酮/舒巴坦致PLT减少,且不会高估或低估其发生风险;外部验证证实列线图预测模型具有良好的外推性。本研究结果显示,纳入患者头孢哌酮/舒巴坦致PLT减少的发生率为6.41%,在文献报道的2.73%~18.56%范围内^[4-5]。对患者住院期间的PLT减少风险进行评估,对临床管理具有重要指导意义。早期评估头孢哌酮/舒巴坦致PLT减少的潜在风险,可协助临床个体化调整患者的PLT监测频率,提高对存在营养风险、肾功能不全及使用大剂量头孢哌酮/舒巴坦患者治疗安全风险的警惕。

既往研究发现,头孢哌酮/舒巴坦致PLT减少的独立危险因素主要包括患者年龄、体重指数、序贯器官衰竭评分、Scr清除率、基线PLT、营养不良及头孢哌酮/舒巴坦使用时间^[4-5,10]。本研究结果显示,患者年龄、基线PLT、eGFR、营养风险和累计DDD_s是成人住院患者头孢哌酮/舒巴坦致PLT减少的独立预测因子。随着年龄的增长,患者各组织器官功能呈退行性改变,造血干细胞的储备能力减弱^[11],从而导致PLT生成减少。郭晓明等^[9]发现,年龄>70岁是头孢哌酮/舒巴坦致PLT减少的风险因素,且年龄越大,发生风险越高。尽管已有研究人员观察到头孢哌酮/舒巴坦对PLT功能的影响^[12],但鲜有研究探讨基线PLT与头孢哌酮/舒巴坦致PLT减少的关系。本研究发现,基线PLT是头孢哌酮/舒巴坦致PLT减少的独立预测因子,基线PLT越低,患者发生头孢哌酮/舒巴坦致PLT减少的风险越高。然而,其具体机制尚不明确,可能与基线PLT功能障碍导致PLT表面凝血酶原活性降低有关^[13]。多因素Logistic回归分析结果显示,eGFR与头孢哌酮/舒巴坦致PLT减少发生风险呈负相关。头孢哌酮主要经肝肾双通道排泄,血浆和胆汁中的药物浓度受肾功能的影响较小,但肾功能衰竭可使更多的头孢哌酮到达胃肠道N-甲基硫代四唑(N-methylthiotetrazole, NMTT)侧链的裂解部位,从而增加NMTT的浓度;而累积的NMTT可诱导维生素K缺乏,抑制维生素K依赖性凝血因子II、VI、IX和X的合成,最终导致凝血功能障碍及出血风险增加^[14]。由此笔者推测,PLT减少可能与肾功能减退时NMTT在体内的蓄积有关。

本研究结果还发现,营养风险对列线图预测模型预测总分的贡献约为31分。营养状况不佳的患者体内维生素K储量较低,有加剧含NMTT侧链头孢菌素诱发PLT减少的风险^[15]。Strom等^[16]研究发现,头孢哌酮与出血风险之间存在明显的剂量-反应关系,头孢哌酮剂量超过4.5 g/d即可显著增加出血风险。一项巢式病例对

照研究显示,头孢哌酮累计DDD_s>5的患者的出血风险显著高于累计DDD_s<3的患者^[13]。考虑到头孢哌酮/舒巴坦治疗的每日剂量和疗程对PLT减少的影响,本研究使用累计剂量和DDD来计算头孢哌酮的累计DDD_s,推测接受头孢哌酮每日剂量>4 g且疗程>13 d的患者更有可能发生PLT减少,且风险随累计DDD_s的增加而增加,提示临床在使用头孢哌酮/舒巴坦时应综合评估累计DDD_s对患者PLT减少的影响。

本研究也存在一些局限性:(1)本研究为回顾性队列研究,数据获取存在一定偏倚;(2)制定纳入与排除标准时,只排除了肝素、抗PLT药物、抗凝药物、抗肿瘤药物及其他抗菌药物对PLT的影响,可能忽略了其他药物的干扰;(3)未对PLT减少的严重程度进行分级讨论,无法进一步评价不同严重程度PLT减少患者之间危险因素的差异;(4)研究对象以西北地区人群为主,所建预测模型需要在其他地区人群中进一步验证。

综上所述,患者年龄、基线PLT、eGFR、营养风险和累计DDD_s是头孢哌酮/舒巴坦致PLT减少的独立预测因子;所建列线图预测模型具有良好的预测效能和外推性,有助于临床快速、准确识别头孢哌酮/舒巴坦致PLT减少的潜在风险。

参考文献

- [1] KU Y H, YU W L. Cefoperazone/sulbactam: new composites against multiresistant Gram-negative bacteria?[J]. Infect Genet Evol, 2021, 88: 104707.
- [2] SADER H S, CARVALHAES C G, STREIT J M, et al. Antimicrobial activity of cefoperazone-sulbactam tested against Gram-negative organisms from Europe, Asia-Pacific, and Latin America[J]. Int J Infect Dis, 2020, 91: 32-37.
- [3] OVSIANKIN A V, MUKONIN A A. Clinical and bacteriological substantiation of the use of cefoperazone/sulbactam in complex therapy of patients with pyo-destructive forms of lower respiratory tract infection (LRTI)[J]. Antibiot Chemotherapy Sic, 2004, 49(6): 25-29.
- [4] 栗啸阳, 郭代红, 刘思源, 等. 注射用头孢哌酮钠舒巴坦钠相关血小板减少的自动监测研究[J]. 中国药物警戒, 2020, 17(12): 890-893, 903.
LI X Y, GUO D H, LIU S Y, et al. Automatic surveillance of cases of cefoperazone sodium and sulbactam sodium-related thrombocytopenia[J]. Chin J Pharmacovigil, 2020, 17(12): 890-893, 903.
- [5] 郭晓明, 王莹, 刘娜, 等. 头孢哌酮钠舒巴坦钠致血小板减少症的危险因素分析[J]. 中国医院用药评价与分析, 2021, 21(10): 1273-1276, 1280.
GUO X M, WANG Y, LIU N, et al. Analysis of risk factors for thrombocytopenia induced by cefoperazone sodium and sulbactam sodium[J]. Eval Anal Drug Use Hosp China, 2021, 21(10): 1273-1276, 1280.
- [6] 武东, 汪晓娟, 汪小五, 等. 104例住院患者药源性血小板减少症不良反应报告分析[J]. 中国医院药学杂志, 2019, 39(17): 1766-1771.
WU D, WANG X J, WANG X W, et al. Analysis of 104 cases of adverse reaction of drug-induced thrombocytopenia in hospitalized patients[J]. Chin J Hosp Pharm, 2019, 39(17): 1766-1771.
- [7] 米文娟, 唐中权. 头孢菌素致药源性血小板减少症35例的文献分析[J]. 国外医药(抗生素分册), 2021, 42(2): 77-81.
MI W J, TANG Z Q. Comprehensive analysis on drug-induced thrombocytopenia of 35 cases with cephalosporin[J]. World Notes Antibiot, 2021, 42(2): 77-81.
- [8] BAI H H, LI H, NIE X J, et al. Development and validation of a nomogram for predicting cefoperazone/sulbactam-induced hypoprothrombinaemia in hospitalized adult patients[J]. PLoS One, 2023, 18(9): e0291658.
- [9] 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.
- [10] 王钰莹, 于建海, 段京莉. 头孢哌酮舒巴坦引起凝血功能异常的影响因素分析研究[J]. 中国全科医学, 2020, 23(增刊1): 138-140.
WANG Y Y, YU J H, DUAN J L. Analysis of influencing factors of coagulation dysfunction caused by cefoperazone and sulbactam[J]. Chin Gen Pract, 2020, 23(Suppl. 1): 138-140.
- [11] 李静, 王卓亚. 血小板与衰老相关疾病的研究进展[J]. 临床医学进展, 2022, 12(10): 9132-9139.
LI J, WANG Z Y. Research progress on platelet and aging-related diseases[J]. Advan Clin Med, 2022, 12(10): 9132-9139.
- [12] WANG W, LIU Y M, YU C, et al. Cefoperazone-sulbactam and risk of coagulation disorders or bleeding: a retrospective cohort study[J]. Expert Opin Drug Saf, 2020, 19(3): 339-347.
- [13] PAGE M J, PRETORIUS E. A champion of host defense: a generic large-scale cause for platelet dysfunction and depletion in infection[J]. Semin Thromb Hemost, 2020, 46(3): 302-319.
- [14] SCHENTAG J J, WELAGE L S, GRASELA T H, et al. Determinants of antibiotic-associated hypoprothrombinemia[J]. Pharmacotherapy, 1987, 7(3): 80-86.
- [15] WONG R S, CHENG G, CHAN N P, et al. Use of cefoperazone still needs a caution for bleeding from induced vitamin K deficiency[J]. Am J Hematol, 2006, 81(1): 76.
- [16] STROM B L, SCHINNAR R, GIBSON G A, et al. Risk of bleeding and hypoprothrombinaemia associated with NMTT side chain antibiotics: using cefoperazone as a test case[J]. Pharmacoepidemiol Drug Saf, 1999, 8(2): 81-94.
(收稿日期: 2023-12-01 修回日期: 2024-03-15)
(编辑: 陈宏)