

住院感染患者血清肌酐值变化与其病理生理因素及合并用药的相关性分析

赵期康*, 沈司京(北京大学首钢医院, 北京 100144)

中图分类号 R962;R978.1;R969.3 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2014)38-3611-03
DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2014.38.19

摘要 目的:了解住院患者病理生理因素及合并用药与其血清肌酐值变化的相关性,以避免患者肾功能损害。方法:回顾性调查96例住院患者的病历资料,以患者进行药物治疗前后的肌酐值变化为因变量,以用药时间、性别、年龄、有关血液学指标(如血红蛋白、红细胞计数)、疾病种类(如肿瘤、糖尿病)以及合并用药情况为自变量,对数据进行多元线性回归分析。结果:呋塞米、年龄与患者肌酐变化值之间存在具有统计学意义的正相关性($P<0.05$);头孢替安有一定正相关性,但无统计学意义;五水头孢唑林与患者肌酐变化值之间存在具有统计学意义的负相关性($P<0.05$);哌拉西林/舒巴坦有一定负相关性,但无统计学意义。结论:对老年感染性疾病患者,呋塞米可损害其肾功能,而五水头孢唑林和哌拉西林/舒巴坦对肾功能可能有保护作用。

关键词 肾功能;肌酐;多元线性回归;依替米星

Analysis of the Relationship of the Changes of Serum Creatinine Value with Pathophysiological Factors and Combined Medication in Infectious Inpatients

ZHAO Qi-kang, SHEN Si-jing (Shougan Hospital, Peking University, Beijing 100144, China)

ABSTRACT **OBJECTIVE:** To investigate the relationship of the changes of serum creatinine value with pathophysiological factors and combined medication in the inpatients in order to prevent renal function injury. **METHODS:** Medical information of 96 inpatients was investigated retrospectively. The changes of serum creatinine values before and after treatment were set as dependent variable; administration time, gender, age, related biochemical indicators such as hemoglobin, red blood cell count, diseases such as cancer, diabetes, and drug combination were set as independent variables. Data were analyzed by multiple linear regression. **RESULTS:** There was positive correlation with statistical significance between furosemide or age and the changes of creatinine value ($P<0.05$). There was positive correlation between cefotiam and the changes of creatinine value without statistical significance. There was negative correlation of statistical significance between cefazolin pentahydrate and the changes of creatinine value ($P<0.05$). There was negative correlation between piperacillin sulbactam and the changes of creatinine value. **CONCLUSIONS:** For elderly patients with infectious disease, furosemide may have damage renal function while cefazolin pentahydrate and piperacillin/sulbactam may protect their renal function.

KEYWORDS Renal function; Creatinine; Multiple linear regression; Etimicin

血肌酐值变化是肾小球滤过功能是否受损的指标之一,具有重要的临床参考价值。据报道,许多病理生理因素如高血糖^[1]、肿瘤^[2]等,以及多种经肾脏排泄并对肾脏有毒性的药物如依替米星等会使患者的肾功能下降,导致血肌酐值升高。为了解肌酐值变化与患者病理生理因素以及合并用药的相关性,以避免患者肾功能的损害,笔者调查分析了96例感染患者资料,现将结果报道如下。

1 资料与方法

1.1 资料来源

以依替米星为线索回顾性调查96例住院患者病历资料,共96份。这些病例均是因泌尿系和肺部感染而使用依替米星,同时联合其他抗感染药治疗,结果均是感染得到完全控制而出院的病例。患者信息统计见表1。

1.2 相关性分析

应用SAS 6.04 & 8.0 统计软件(军事医学科学院胡良平教授提供),对数据进行多元线性回归分析。

2 结果

* 副主任医师。研究方向:普通外科和感染性疾病。E-mail: zqk1964@126.com

表1 患者信息统计

Tab 1 Patients' demographic features

项目	数值
患者例数	96
性别(男/女),例	63/33
年龄,岁	62.32 ± 15.97(19~89)
血红蛋白,g/L	120.56 ± 20.78
红细胞, × 10 ¹² L ⁻¹	3.93 ± 0.77
糖尿病患者例数	23
肿瘤患者例数	32
使用依替米星例数	96
合并使用亚胺培南例数	13
合并使用头孢唑肟钠例数	15
合并使用哌拉西林/舒巴坦(他唑巴坦)例数	11
合并使用呋塞米例数	12
合并使用硝基咪唑类药物例数	14
合并使用头孢美唑例数	13
合并使用拉氧头孢例数	13
合并使用头孢替安例数	12
合并使用左氧氟沙星例数	13
合并使用万古霉素例数	13
合并使用五水头孢唑林钠例数	14
合并使用头孢呋辛例数	16
合并使用氟康唑例数	11

以患者进行药物治疗前后的肌酐值变化为因变量,用药时间、性别、年龄、有关生化指标(如血红蛋白、红细胞计数)、疾病种类(如肿瘤、糖尿病)以及合并用药情况为自变量,对数据进行多元线性回归分析。对定性资料的赋值方法为,男性性别赋值1,女性为0;患肿瘤赋值1,否则为0;患糖尿病为1,否则为0;药物使用3 d的赋值为1,否则为0。采用逐步回归法先后将呋塞米、年龄、头孢替安、五水头孢唑林钠、哌拉西林/舒巴坦和血红蛋白6个自变量引入方程,最后将血红蛋白剔除,此过程共建立6个模型。模型1只引入自变量呋塞米;模型2引入自变量呋塞米、年龄;模型3引入自变量呋塞米、年龄、头孢替安;模型4引入自变量呋塞米、年龄、头孢替安、五水头孢唑林钠;模型5引入自变量呋塞米、年龄、头孢替安、五水头孢唑林钠和血红蛋白;模型6剔除自变量血红蛋白。SAS软件方差分析结果见表2;逐步分析法扼要结果见表3;最终结果保留的影响因子及回归系数见表4。

表2 方差分析结果

Tab 2 Analysis of variance

模型	自由度	离均差平方和	均方	F	P	
1	回归	1	23 328.00	23 328.00	20.54	0.000 1
	误差	95	107 875.00	1 135.53		
	进入	总变异	96	131 203.00		
2	回归	2	28 990.62	14 495.31	13.33	0.000 1
	误差	94	102 212.38	1 087.36		
	进入	总变异	96	131 203.00		
3	回归	3	32 623.20	10 874.40	10.26	0.000 1
	误差	93	98 579.80	1 060.00		
	进入	总变异	96	131 203.00		
4	回归	4	35 855.56	8 963.89	8.65	0.000 1
	误差	92	95 347.44	1 036.38		
	进入	总变异	96	131 203.00		
5	回归	5	39 393.42	7 878.88	7.81	0.000 1
	误差	91	91 808.58	1 008.88		
	进入	总变异	96	131 203.00		
6	回归	6	41 474.92	6 912.49	6.93	0.000 1
	误差	90	89 728.08	996.98		
	进入	总变异	96	131 203.00		
7	回归	5	39 394.42	7 878.88	7.81	0.000 1
	误差	91	91 808.58	1 008.88		
	移出	总变异	96	131 203.00		

表3 逐步回归分析扼要结果

Tab 3 Summary of stepwise regression analysis

步骤	变量				
	进入	移出	模型 R ²	方差	P
1	呋塞米		0.177 8	20.543 8	0.000 1
2	年龄		0.221 0	5.207 7	0.024 7
3	头孢替安		0.248 6	3.427 0	0.067 3
4	无水头孢唑林		0.273 3	3.118 9	0.080 7
5	哌拉西林/舒巴坦		0.300 3	3.507 7	0.064 3
6	血红蛋白		0.316 1	2.086 8	0.152 0
7		血红蛋白	0.300 3	2.086 8	0.152 0

逐步回归分析法对每引入一个自变量时均进行方差分析。结果显示,当引入呋塞米、年龄、头孢替安、五水头孢唑林钠和哌拉西林/舒巴坦5个自变量时,各自变量P值均小于0.1;而引入血红蛋白时,该自变量P大于0.1,被剔除。由表4可知,呋塞米、年龄与患者肌酐变化值之间存在具有统计学意义的正相关性($P < 0.05$);头孢替安有一定正相关性,但无统计学

表4 影响因子及相关系数

Tab 4 Influential factors and correlation coefficient

项目	回归系数	标准误	标准化回归系数	t	P
年龄	0.175	0.059	0.309	2.990	0.003 6
哌拉西林/舒巴坦	-16.072	8.582	0.183	-0.183	0.064 3
呋塞米	94.243	22.926	0.368	0.368	0.000 1
头孢替安	38.145	22.837	0.149	0.149	0.098 3
五水头孢唑林	-32.937	16.482	-0.182	-0.182	0.048 7
R ²	0.300 3				

意义;五水头孢唑林与患者肌酐变化值之间存在具有统计学意义的负相关性($P < 0.05$);哌拉西林/舒巴坦有一定负相关性,但无统计学意义。

3 讨论

本文利用多元线性回归方法考察了药物治疗前后的肌酐值变化与用药时间、性别、年龄、有关血液学指标(如血红蛋白和红细胞等)、疾病(如肿瘤和糖尿病)等以及合并用药的相关性。结果显示,年龄、呋塞米与肌酐值有显著正相关性($P < 0.05$),五水头孢唑林与肌酐值呈显著负相关($P < 0.05$)。头孢替安与哌拉西林/舒巴坦对肌酐值的影响虽未达到 $P < 0.05$ 的统计学水平,但在 $P < 0.1$ 的水平上保留了这2个影响因子。依替米星的使用总量与肌酐值变化无关。

3.1 肌酐值与年龄的关系

此次研究结果发现,肌酐值升高与年龄高度相关,这与王琦等^[3]以 Logistic 回归方法得到的结果相同。这可能与随着年龄的增长,老年人肾脏的结构和功能发生以下变化相关:(1)老年期肾脏逐渐萎缩,重量减轻,肾单位减少。同时老年人普遍存在动脉硬化,入球小动脉壁发生退行性变,肾小球透明变性及其基底膜增厚,髓质肾小球硬化,肾小管上皮细胞变性灶状萎缩、管腔扩张。(2)老年人肾血流量及肾小球滤过率逐年降低,肾小管浓缩和稀释功能减退,尿酸化功能障碍。因此,临床应关注老年患者的肾功能变化。

3.2 肌酐值与药物的关系

3.2.1 肌酐值与呋塞米。呋塞米(速尿,利尿磺胺)属于袢利尿药,抑制肾小管对Na⁺、K⁺、Cl⁻等的再吸收,产生强利尿作用,也具有潜在的肾毒性。因临床报道大剂量呋塞米能预防和治疗少尿性或无尿性急性肾功能衰竭,此种情况下呋塞米用量达2~4 g/d,最高剂量用至6 g/d。Testani JM等^[4]研究了过度利尿对急性心力衰竭患者肾功能及生存率的影响,结果提示:过度利尿导致血容量减少引起的血液浓缩与肾功能改变密切相关,该研究显示过度利尿会引起肾功能恶化。但也有研究显示,高强化剂量治疗心力衰竭患者时引起的血肌酐升高为一过性的^[5]。因此,老年感染患者应避免过度使用呋塞米。

3.2.2 肌酐值与头孢替安。头孢替安是临床使用广泛的第二代头孢菌素,对革兰阳性菌和革兰阴性菌均有广谱的抗菌作用,主要以原型自肾排泄。用药后可出现尿素氮、肌酐升高及少尿、蛋白尿、血尿等肾损害。本研究在 $P < 0.1$ 的水平上保留了该影响因子,但尚未达到 $P < 0.05$ 的统计学水平,临床使用此种药物时也应注意患者肾功能变化。

3.2.3 肌酐值与依替米星。依替米星为氨基糖苷类抗菌药物,在革兰阴性杆菌的重症感染时与β-内酰胺类抗菌药物联合使用具有较好的效果,但其肾毒性一直是临床关注的问题。此次研究结果显示,患者肌酐值的变化与依替米星剂量无关,这可能是由于依替米星主要对肾小管上皮细胞有毒性作用而

肿瘤分子靶向药物不良反应文献分析

刘爽*,关尚为,吴东媛,董梅[#](哈尔滨医科大学附属肿瘤医院药学部,哈尔滨 150081)

中图分类号 R969.1;R979.1 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2014)38-3613-04
DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2014.38.20

摘要 目的:了解肿瘤分子靶向药物致不良反应(ADR)发生的特点并分析其规律,为临床合理用药提供参考。方法:检索2003年1—6月中国知网(CNKI)数据库收录的肿瘤分子靶向药物致ADR病例报道,并按患者性别、年龄、原发疾病、给药途径、ADR累及器官或系统及临床表现、分级、转归等方面进行统计、分析。结果:2 771例ADR报告中,新的ADR、严重的ADR分别有20、25例。患者年龄主要集中在41~70岁,最常见的临床表现为皮肤损害(占37.03%)。12种肿瘤分子靶向药物中索拉非尼引起ADR的例数居于首位,占26.84%。结论:医务人员应对肿瘤分子靶向药物引起的ADR给予重视,做到早期预防、密切监测、及时处理,减少肿瘤分子靶向药物对患者的药源性损害。

关键词 肿瘤分子靶向药物;不良反应;分析

Literature Analysis of Adverse Drug Reactions Induced by Tumor Molecular-targeted Drugs

LIU Shuang, GUAN Shang-wei, WU Dong-yuan, DONG Mei (Dept. of Pharmacy, The Affiliated Tumor Hospital of Harbin Medical University, Harbin 150081, China)

ABSTRACT OBJECTIVE: To investigate the characteristics and regularity of adverse drug reactions (ADR) induced by tumor molecular-targeted drugs, and to provide reference for rational drug use in the clinic. METHODS: ADR cases induced by tumor molecular-targeted drugs included in CNKI from Jan. to Jun. 2013 were analyzed statistically in respect of patient's age and sex, primary diseases, route of administration, organs and systems involved in ADR and clinical manifestations, grading and outcome, etc. RESULTS: Among 2 771 ADR cases, there were 20 new ADR cases and 25 severe ADR cases. The age of patients ranged from 41 to 70 years old, and lesion of skin were the most common clinical manifestation (accounting for 37.03%). Among 12 kinds of targeted drugs, the incidence of ADR induced by sorafenib was the highest, accounting for 26.84%. CONCLUSIONS: Medical staff should pay attention to ADR induced by targeted drugs, early prevention, close monitoring and timely management so as to reduce the incidence of drug-induced ADR.

KEYWORDS Tumor molecular-targeted drugs; Adverse drug reactions; Analysis

对肾小球无毒性作用。有研究显示,老年患者急性肾功损伤大部分是继发的,以感染为主要诱因^[6],因此,依替米星对感染的控制可能间接保护了肾功能。

3.2.4 肌酐值与五水头孢唑林钠。五水头孢唑林钠在体内不代谢,大部分以原型通过肾小球滤过,部分通过肾小管分泌经尿液排出,因此可出现肌酐、尿素氮的升高。但本次研究显示,五水头孢唑林钠与肌酐值呈负相关,提示五水头孢唑林可能阻断肾毒性药物对肾功能的损害。

值得注意的是,感染本身尤其是重症感染也可导致成年患者发生急性肾功能衰竭。本研究是在所有患者均有感染的背景上考察了药物及有关病理生理因素对肌酐值的影响,因此,不应忽视感染对肾功能的损害。对老年感染患者,尽量避免具有肾毒性的药物联合使用,避免使用呋塞米过度利尿。另外,万古霉素也具有肾毒性,但本次研究未发现其与血肌酐值升高相关,尽管如此,临床还应注意其对肾功能的不良影响,尤其与依替米星等肾毒性药物联合使用时。哌拉西林/舒巴坦与肌酐值升高呈负相关,虽无统计学意义,但仍提示其对

肾功能可能有保护作用。

总之,住院患者的肌酐值是患者肾功能的重要指标之一,受患者自身病理生理因素及住院期间使用多种药物的影响。临床上应密切注意老年感染患者的肾功能变化,提高合理用药水平,减少不必要的药物联用,降低药物对肾功能的不良影响。

参考文献

- [1] 池晓华,李贵平,刘峰,等. GFR、血肌酐及24 h尿蛋白定量在评价糖尿病患者肾功能中的应用[J].核技术,2013,36(6):1.
- [2] 杜红卫,马大庆.恶性肿瘤患者并发肾功能不全35例报告[J].浙江临床医学,2008,10(5):679.
- [3] 王琦,全霖,刘立.老年住院患者的肾功能状况调查与分析[J].河北医学,2010,16(1):47.
- [4] Testani JM, Chen J, McCauley BD, et al. Potential effects of aggressive decongestion during the treatment of decompensated heart failure on renal function and survival [J]. *Circulation*, 2010,122(3):256.
- [5] 郝玉明,韩永燕.利尿药在心衰患者中的合理应用[J].临床药物治疗杂志,2011,9(5):31.
- [6] 李斌.老年急性肾衰竭患者63例临床分析[J].白求恩医学院学报,2008,6(3):140.

(收稿日期:2014-01-28 修回日期:2014-03-26)

* 主管药师,硕士。研究方向:临床药学。电话:0451-86298563。
E-mail:19810720luxixi@sina.com.cn

[#] 通信作者:主任药师,博士。研究方向:医院药学。电话:0451-86298880。E-mail:mdhappy2006@hotmail.com