

血清地高辛浓度超警戒值的危险因素分析及风险预测模型构建[△]

邱素君^{1*}, 蔡艺美², 刘金泳³, 王红珊^{1#}(1. 广州市第一人民医院南沙医院药学科, 广州 511457; 2. 广州市第一人民医院南沙医院门诊部, 广州 511457; 3. 广州市第一人民医院南沙医院感染管理科, 广州 511457)

中图分类号 R969.3 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2026)06-0788-06
DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2026.06.16



摘要 目的 分析血清地高辛浓度(SDC)超警戒值发生的危险因素,并构建风险预测模型。方法 回顾性收集2020年9月至2025年3月于广州市第一人民医院及广州市第一人民医院南沙医院规律口服地高辛并完成治疗药物监测的住院患者的临床资料。以SDC>2.0 ng/mL的患者作为超警戒值组,SDC≤2.0 ng/mL的患者作为非超警戒值组,在单因素分析的基础上采用多因素Logistic回归分析筛选SDC超警戒值发生的独立危险因素,据此建立风险预测模型并绘制列线图。通过受试者操作特征(ROC)曲线评价模型的区分度;绘制校准曲线评价模型的校准度;采用Hosmer-Lemeshow检验评价模型的拟合优度;采用决策曲线分析(DCA)评估模型的临床应用价值。**结果** 共纳入254例患者,其中49例(19.29%)患者的SDC超警戒值。单因素分析和多因素Logistic回归分析显示,单位体重日剂量增加、年龄增长、合并冠心病、血肌酐水平升高、合并使用胺碘酮、合并使用去乙酰毛花苷为SDC超警戒值发生的独立危险因素($P<0.05$)。模型ROC曲线下面积为0.869(95%置信区间为0.818~0.920),敏感度为0.796,特异性为0.842;Hosmer-Lemeshow检验的 P 值为0.570,校准曲线与理想曲线贴合紧密,平均绝对误差为0.012;当风险阈值概率为6%~82%时,使用模型的临床净获益较高。**结论** 单位体重日剂量增加、年龄增长、合并冠心病、血肌酐水平升高、合并使用胺碘酮、合并使用去乙酰毛花苷是SDC超警戒值发生的独立危险因素;基于上述因素建立的风险预测模型可用于预测SDC超警戒值的发生风险。

关键词 地高辛;血清药物浓度;超警戒值;危险因素;列线图;预测模型

Analysis of risk factors for serum digoxin concentration exceeding the warning threshold and construction of prediction model

QIU Sujun¹, CAI Yimei², LIU Jinyong³, WANG Hongshan¹(1. Dept. of Pharmacy, Nansha Branch, Guangzhou First People's Hospital, Guangzhou 511457, China; 2. Dept. of Outpatient, Nansha Branch, Guangzhou First People's Hospital, Guangzhou 511457, China; 3. Dept. of Infection Management, Nansha Branch, Guangzhou First People's Hospital, Guangzhou 511457, China)

ABSTRACT **OBJECTIVE** To analyze the risk factors associated with serum digoxin concentration (SDC) exceeding the warning threshold and to construct a risk prediction model. **METHODS** Clinical data were retrospectively collected from hospitalized patients who received regular oral digoxin and completed therapeutic drug monitoring at Guangzhou First People's Hospital and Nansha Branch of Guangzhou First People's Hospital between September 2020 and March 2025. Patients with SDC>2.0 ng/mL were classified as exceeding the warning threshold group, while those with SDC≤2.0 ng/mL were classified as the non-exceeding the warning threshold group. Based on univariate factor analysis, multivariate Logistic regression analysis was used to identify independent risk factors for SDC exceeding the warning threshold. A prediction model was developed and a nomogram was plotted accordingly. The discriminative ability of the model was evaluated by receiver operating characteristic (ROC) curve analysis, and the calibration curve were plotted to assess the calibration of the model. The Hosmer-Lemeshow test was employed to evaluate the goodness of fit of the model, and clinical utility was evaluated by decision curve analysis (DCA). **RESULTS** A total of 254 patients were included, among whom 49 patients (19.29%) had SDC exceeding the warning threshold. Univariate factor analysis and multivariate Logistic regression analysis showed that increased daily dose per kilogram of body weight, advanced age, concomitant coronary heart disease, elevated serum creatinine levels, concomitant use of amiodarone, and concomitant use of deslanoside were independent risk factors for SDC exceeding the warning threshold ($P<0.05$). The area under the ROC curve of the model was 0.869 (95% confidence interval: 0.818-0.920), with a sensitivity of 0.796 and a specificity of 0.842. The Hosmer-Lemeshow test showed good calibration ($P=0.570$). The calibration curve was closely aligned with the ideal curve, with a mean absolute error of 0.012. The model provided a higher net benefit across a threshold probability range of 6% to 82%.

CONCLUSIONS The increased daily dose per kilogram of body weight, advanced age, concomitant coronary heart disease, elevated serum creatinine levels, concomitant use of amiodarone, and concomitant use of deslanoside are

[△] 基金项目 广东省医院药学研究基金(济民可信药学信息化专项基金)项目(No.2019YX07)

* 第一作者 主管药师, 硕士。研究方向: 医院药学。E-mail: qiusujun@163.com

通信作者 主任药师, 硕士。研究方向: 临床药学。E-mail: whscc@126.com

independent risk factors for SDC exceeding the warning threshold. The nomogram prediction model developed based on the aforementioned factors can be used to predict the risk of SDC exceeding the warning threshold.

KEYWORDS digoxin; serum drug concentration; exceeding the warning threshold; risk factors; nomogram; prediction model

地高辛是洋地黄类强心苷药物,主要用于心力衰竭及部分心律失常的临床治疗。该药治疗窗窄,血药浓度与疗效、毒性密切相关^[1]。临床认为,血清地高辛浓度(serum digoxin concentration, SDC)的有效治疗范围为0.5~2.0 ng/mL;当SDC超过2.0 ng/mL时,患者中毒的风险将明显增加^[2]。由于地高辛治疗浓度与中毒浓度高度重叠,且相关毒性表现缺乏特异性,故单纯依赖症状判断难以及时识别潜在中毒风险,严重影响患者治疗的安全性^[3]。地高辛主要经肾脏排泄,其药代动力学参数易受年龄、肾功能、体重及合并用药等多种因素影响,个体差异显著^[4-5]。因此,治疗药物监测(therapeutic drug monitoring, TDM)成为了保障地高辛疗效及安全性的关键措施。通过监测患者SDC,可为剂量调整提供客观依据,并有助于降低中毒风险、增加治疗获益。然而,常规TDM需反复采血、检测,使得医疗资源负担增加,难以在部分基层医疗机构中常规开展。基于常规临床指标构建风险预测模型,作为TDM的补充工具,有助于在缺乏实时血药浓度监测数据的情况下提前识别高风险患者,从而优化地高辛个体化用药方案,但现有研究多集中于地高辛药代动力学及群体药代动力学模型分析^[6-8],而针对临床人群SDC超警戒值(潜在中毒水平)发生风险的系统性预测研究仍相对不足。鉴于此,本研究基于真实世界数据,筛选影响SDC超警戒值的独立危险因素,并据此构建列线图预测模型,旨在为完善地高辛个体化用药和提高治疗安全性提供参考。

1 资料与方法

1.1 研究对象

回顾性收集2020年9月至2025年3月于广州市第一人民医院及广州市第一人民医院南沙医院规律口服地高辛并进行TDM的住院患者的临床资料。本研究方案已获得广州市第一人民医院伦理委员会审核批准,批件号为K-2025-091-01。

1.2 纳入与排除标准

本研究的纳入标准为:(1)口服地高辛片(规格0.25 mg/片)治疗,剂量为每天0.25 mg或0.125 mg,且连续治疗 ≥ 7 d;(2)SDC测定值在检测质量浓度范围内;(3)采血时SDC已达稳态且有TDM结果;(4)实验室相关指标的采血时间与地高辛TDM的采血时间间隔短于24 h,或两者采血时间一致。

本研究的排除标准为:(1)信息缺失(如人口学特征或诊断等记录不完整)者;(2)正在进行血液透析者。

1.3 资料收集

通过医院信息系统收集患者的临床资料,包括人口学特征(年龄、性别、体重等)、地高辛相关指标(SDC、给

药方案)、基础疾病(高血压、糖尿病、冠心病等)、合并用药情况[胺碘酮、硝酸酯类药物、质子泵抑制剂(proton pump inhibitor, PPI)等]及实验室检验指标[估算肌酐清除率(creatinine clearance rate, CrCl)、丙氨酸转氨酶(alanine transaminase, ALT)、天冬氨酸转氨酶(aspartate transaminase, AST)、 γ -谷氨酰转肽酶(gamma glutamyl-transferase, GGT)等]等。本研究中,合并用药定义为地高辛TDM采血前的规定时间窗内使用过以下药物——胺碘酮:使用时间在采血前30 d内;硝酸酯类药物:使用时间在采血前3 d内;其他影响SDC的药物(包括PPI、呋塞米、螺内酯等):使用时间在采血前7 d内。CrCl根据Cockcroft-Gault公式估算^[9]:男性患者的CrCl= $[(140-\text{年龄})\times\text{体重}(\text{kg})]/[0.818\times\text{血清肌酐}(\mu\text{mol/L})]$;女性患者的CrCl= $[(140-\text{年龄})\times\text{体重}(\text{kg})]/[0.818\times\text{血清肌酐}(\mu\text{mol/L})]\times 0.85$ 。

1.4 地高辛超警戒浓度临界值定义及纳入患者分组

根据《中国心力衰竭诊断和治疗指南2024》,SDC应控制在0.5~0.9 ng/mL内,当SDC > 2.0 ng/mL时,患者易发生中毒风险^[10]。因此,本研究以2.0 ng/mL作为地高辛超警戒浓度临界值;同时,将SDC > 2.0 ng/mL的患者作为超警戒组,SDC ≤ 2.0 ng/mL的患者作为非超警戒组。

1.5 统计学分析

采用SPSS 27.0软件和R 4.5.1软件对数据进行统计分析。符合正态分布的连续变量以 $\bar{x}\pm s$ 表示,组间比较采用独立样本 t 检验;非正态分布的连续变量以 $M(P_{25}, P_{75})$ 表示,组间比较采用Mann-Whitney U 检验;分类变量以例数或率表示,组间比较采用 χ^2 检验或Fisher精确概率法。检验水准 $\alpha=0.05$ 。

采用单因素分析初筛潜在变量,设定 $P<0.1$ 为阈值;然后,采用方差膨胀系数(variance inflation factor, VIF)评估各变量的多重共线性,以 $VIF\geq 5$ 表示存在共线性^[11];随后,将无共线性的变量纳入多因素Logistic回归分析;最后采用逐步回归法($P<0.05$)筛选独立影响因素,并以Enter法确定最终回归方程系数。

使用R 4.5.1软件的“rms”程序包构建列线图预测模型,采用受试者操作特征(receiver operating characteristic, ROC)曲线下面积(area under the curve, AUC)评估模型的区分度,并通过Youden指数最大化确定最佳截断值、敏感性和特异性;AUC越接近1,表明模型的预测区分度越高;AUC ≥ 0.8 表示区分度良好,0.7~ < 0.8 表示区分度可接受^[12]。绘制校准曲线(Bootstrap法,抽样1 000次)以评估模型的校准度,校准曲线的平均绝对误差(mean absolute error, MAE)越小,表明模型的校准度

越高^[13]。采用 Hosmer-Lemeshow 检验评价模型的拟合优度, $P > 0.05$ 表示拟合优度良好^[12]。采用决策曲线分析 (decision curve analysis, DCA) 评估模型在不同阈值下的临床净收益^[14]。

2 结果

2.1 患者的临床基线特征

共纳入患者 254 例, 其中男性 135 例 (53.15%), 年龄为 74.00 (62.00, 86.00) 岁。254 例患者中, 49 例患者的

SDC > 2.0 ng/mL, 发生率为 19.29%。临床基线特征的单因素分析中, $P < 0.1$ 的变量有 SDC、年龄、体重、单位体重日剂量、冠心病、总钙、血尿素氮、血肌酐、CrCl、总蛋白、白蛋白、ALT、GGT、硝酸酯类药物、PPI、胺碘酮、血管紧张素 II 受体阻滞剂 (angiotensin II receptor blocker, ARB)、促胃动力药、二氢吡啶类钙通道阻滞剂、去乙酰毛花苷及抗凝药 (不包含华法林)。结果见表 1。

表 1 患者的临床基线特征

变量	总计 (n=254)	是否超警戒值		χ^2/nZ	P
		超警戒值组 (n=49)	非超警戒值组 (n=205)		
SDC [M(P ₂₅ , P ₇₅)] (ng/mL)	1.33 (0.97, 1.77)	2.34 (2.11, 2.66)	1.19 (0.91, 1.49)	10.871	<0.001
人口学特征					
男性/例 (%)	135 (53.15)	26 (53.06)	109 (53.17)	0	0.989
年龄 [M(P ₂₅ , P ₇₅)] 岁	74.00 (62.00, 86.00)	85.00 (74.00, 90.00)	72.00 (61.00, 83.00)	4.480	<0.001
体重 [M(P ₂₅ , P ₇₅)] kg	57.48 (50.00, 65.00)	53.30 (46.00, 62.00)	58.00 (50.00, 65.00)	-2.033	0.042
单位体重日剂量 [M(P ₂₅ , P ₇₅)] [μg/(kg·d)]	2.23 (1.96, 2.60)	2.50 (2.19, 3.05)	2.16 (1.92, 2.50)	3.924	<0.001
基础疾病					
高血压/例 (%)	144 (56.69)	32 (65.31)	112 (54.63)	1.835	0.176
糖尿病/例 (%)	91 (35.83)	15 (30.61)	76 (37.07)	0.718	0.397
心脏瓣膜病/例 (%)	124 (48.82)	26 (53.06)	98 (47.80)	0.437	0.508
冠心病/例 (%)	109 (42.91)	29 (59.18)	80 (39.02)	6.561	0.010
心肌梗死/例 (%)	31 (12.20)	8 (16.33)	23 (11.22)	0.963	0.327
COPD 或 AECOPD/例 (%)	20 (7.87)	6 (12.24)	14 (6.83)	1.599	0.206
脑梗死或脑栓塞/例 (%)	65 (25.59)	12 (24.49)	53 (25.85)	0.039	0.844
癌症/例 (%)	14 (5.51)	5 (10.20)	9 (4.39)	2.567	0.109
甲亢/例 (%)	15 (5.91)	1 (2.04)	14 (6.83)	1.632	0.201
实验室检验指标					
钾离子 ($\bar{x} \pm s$) (mmol/L)	4.12 ± 0.53	4.22 ± 0.69	4.09 ± 0.49	1.127	0.207
钠离子 [M(P ₂₅ , P ₇₅)] (mmol/L)	139.00 (136.10, 141.50)	138.70 (136.90, 141.70)	139.00 (136.10, 141.50)	0.100	0.921
氯离子 [M(P ₂₅ , P ₇₅)] (mmol/L)	101.40 (97.80, 104.80)	101.70 (98.20, 107.40)	101.30 (97.80, 104.10)	0.107	0.309
总钙 [M(P ₂₅ , P ₇₅)] (mmol/L)	2.21 (2.12, 2.30)	2.16 (2.10, 2.27)	2.22 (2.13, 2.31)	-1.989	0.047
血尿素氮 [M(P ₂₅ , P ₇₅)] (mmol/L)	7.94 (5.65, 11.05)	8.86 (7.16, 12.03)	7.51 (5.57, 10.99)	2.354	0.019
血肌酐 [M(P ₂₅ , P ₇₅)] (μmol/L)	88.00 (70.00, 122.00)	104.00 (81.00, 136.00)	85.00 (70.00, 119.00)	2.605	0.009
CrCl [M(P ₂₅ , P ₇₅)] (mL/min)	45.75 (32.65, 63.19)	32.07 (23.40, 45.78)	50.08 (36.01, 68.94)	-5.228	<0.001
总蛋白 [M(P ₂₅ , P ₇₅)] (g/L)	64.60 (59.80, 69.10)	63.40 (57.80, 66.60)	65.00 (60.10, 69.50)	-2.079	0.038
球蛋白 ($\bar{x} \pm s$) (g/L)	30.33 ± 5.78	29.89 ± 5.30	30.43 ± 5.90	-0.590	0.556
白蛋白 ($\bar{x} \pm s$) (g/L)	34.07 ± 4.46	32.44 ± 4.14	34.45 ± 4.46	-2.872	0.004
ALT [M(P ₂₅ , P ₇₅)] (U/L)	19.00 (13.00, 32.00)	15.00 (10.00, 23.00)	20.00 (14.00, 34.00)	-2.530	0.011
AST [M(P ₂₅ , P ₇₅)] (U/L)	26.00 (20.00, 39.00)	25.00 (18.00, 39.00)	26.00 (20.00, 39.00)	-0.845	0.398
GGT [M(P ₂₅ , P ₇₅)] (U/L)	44.00 (26.00, 90.00)	32.00 (19.00, 68.00)	46.00 (28.00, 91.00)	-2.265	0.023
间接胆红素 [M(P ₂₅ , P ₇₅)] (μmol/L)	10.35 (7.80, 14.30)	10.60 (7.60, 14.60)	10.30 (7.80, 14.00)	-0.240	0.810
直接胆红素 [M(P ₂₅ , P ₇₅)] (μmol/L)	3.35 (2.30, 5.40)	3.60 (2.00, 5.90)	3.30 (2.40, 5.20)	0.209	0.835
总胆红素 [M(P ₂₅ , P ₇₅)] (μmol/L)	14.15 (10.20, 19.90)	14.50 (9.80, 20.10)	14.10 (10.30, 19.80)	-0.109	0.913
合并用药情况					
他汀类药物/例 (%)	120 (47.24)	28 (57.14)	92 (44.88)	2.387	0.122
硝酸酯类药物/例 (%)	55 (21.65)	15 (30.61)	40 (19.51)	2.872	0.090
螺内酯/例 (%)	165 (64.96)	33 (67.35)	132 (64.39)	0.152	0.697
PPI/例 (%)	187 (73.62)	43 (87.76)	144 (70.24)	6.245	0.012
钾盐制剂/例 (%)	141 (55.51)	26 (53.06)	115 (56.10)	0.148	0.701
袢利尿剂或噻嗪类利尿剂/例 (%)	198 (77.95)	40 (81.63)	158 (77.07)	0.478	0.489
胺碘酮/例 (%)	38 (14.96)	13 (26.53)	25 (12.20)	6.388	0.011
β受体拮抗剂/例 (%)	123 (48.43)	21 (42.86)	102 (49.76)	0.754	0.385
ARB/例 (%)	18 (7.09)	7 (14.29)	11 (5.37)	4.779	0.029
ACEI/例 (%)	12 (4.72)	2 (4.08)	10 (4.88)	0.056	0.813
NSAIDs/例 (%)	42 (16.54)	5 (10.20)	37 (18.05)	1.763	0.184

COPD: 慢性阻塞性肺疾病; AECOPD: 慢性阻塞性肺疾病急性加重期; ACEI: 血管紧张素转换酶抑制剂; NSAIDs: 非甾体抗炎药; 促胃动力药包括: 多潘立酮、伊托必利、莫沙必利; 抗凝药包括: 肝素类药物、新型口服抗凝药、直接口服抗凝药。

续表 1

变量	总计(n=254)	是否超警戒值			
		超警戒组(n=49)	非超警戒组(n=205)	χ^2/nZ	P
糖皮质激素/例(%)	34(13.39)	5(10.20)	29(14.15)	0.530	0.467
促胃动力药/例(%)	45(17.72)	17(34.69)	28(13.66)	12.004	<0.001
二氢吡啶类钙通道阻滞剂/例(%)	51(20.08)	14(28.57)	37(18.05)	2.729	0.099
去乙酰毛花苷/例(%)	32(12.60)	11(22.45)	21(10.24)	5.350	0.021
抗生素/例(%)	159(62.60)	34(69.39)	125(60.98)	1.195	0.274
钙盐制剂/例(%)	25(9.84)	7(14.29)	18(8.78)	1.351	0.245
镁盐制剂/例(%)	53(20.87)	13(26.53)	40(19.51)	1.180	0.277
华法林/例(%)	32(12.60)	4(8.16)	28(13.66)	1.085	0.298
抗凝药(不包含华法林)/例(%)	125(49.21)	30(61.22)	95(46.34)	3.505	0.061
抗血小板药物/例(%)	95(37.40)	18(36.73)	77(37.56)	0.012	0.914

2.2 多因素 Logistic 回归分析

对临床基线特征中 $P < 0.1$ 的 20 个自变量进行多重共线性诊断,结果显示,CrCl(VIF=5.186)存在共线性,体重(VIF=3.035)与单位体重日剂量高度相关,故剔除 CrCl 和体重;其余 18 个变量的 VIF 均小于 5,提示无多重共线性。因此,以这 18 个变量为自变量,SDC 是否超警戒值为因变量,进行多因素 Logistic 回归分析,结果显示,单位体重日剂量增加、年龄增长、合并冠心病、血肌酐水平升高、合并使用胺碘酮、合并使用去乙酰毛花苷为患者 SDC 超警戒值发生的独立危险因素($P < 0.05$)。结果见表 2。

表 2 SDC 超警戒值影响因素的多因素 Logistic 回归分析结果

变量	回归系数	标准误	Wald χ^2	P	比值比	95% 置信区间
单位体重日剂量	1.922	0.358	28.818	<0.001	6.838	3.389~13.796
年龄	0.084	0.019	19.593	<0.001	1.087	1.048~1.129
合并冠心病	1.197	0.435	7.577	0.006	3.309	1.411~7.757
总钙	-2.929	1.533	3.652	0.056	0.053	0.003~1.078
血肌酐	0.014	0.005	9.015	0.003	1.014	1.005~1.023
合并使用胺碘酮	1.608	0.552	8.474	0.004	4.993	1.691~14.744
合并使用去乙酰毛花苷	1.343	0.560	5.758	0.016	3.830	1.279~11.470
常量	-8.870	3.878	5.230	0.022	<0.001	

2.3 SDC 超警戒值预测模型的构建

采用 Enter 法,基于上述多因素 Logistic 回归分析结果构建 SDC 超警戒值发生概率的预测模型,其回归方程为: $\text{Logit}P = -15.226 + 1.896 \times \text{单位体重日剂量} + 0.086 \times \text{年龄} + 1.150 \times \text{合并冠心病} + 0.013 \times \text{血肌酐} + 1.637 \times \text{合并使用胺碘酮} + 1.181 \times \text{合并使用去乙酰毛花苷}$ [式中, P 表示 SDC 超警戒值发生的概率;单位体重日剂量、年龄、血肌酐为连续变量,按原值录入;合并冠心病、合并使用胺碘酮、合并使用去乙酰毛花苷为二分类变量(是,赋值 1;否,赋值 0)]。SDC 超警戒值独立危险因素的多因素 Logistic 回归预测模型参数见表 3。

同时,基于上述独立危险因素绘制列线图:通过多因素 Logistic 回归系数对每个独立危险因素赋予 0~100 的连续分值,再对各独立危险因素分值求和得总分值,最后再将总分值转化为 SDC 超警戒值发生概率,具体见图 1。

表 3 SDC 超警戒值独立危险因素的多因素 Logistic 回归预测模型参数

变量	回归系数	标准误差	Wald χ^2	P	比值比	95% 置信区间
单位体重日剂量	1.896	0.357	28.262	<0.001	6.658	3.31~13.393
年龄	0.086	0.019	21.259	<0.001	1.090	1.051~1.130
合并冠心病	1.150	0.424	7.348	0.007	3.158	1.375~7.253
血肌酐	0.013	0.004	8.112	0.004	1.013	1.004~1.022
合并使用胺碘酮	1.637	0.545	9.015	0.003	5.140	1.765~14.966
合并使用去乙酰毛花苷	1.181	0.543	4.736	0.030	3.257	1.124~9.433
常量	-15.226	2.325	42.879	<0.001	<0.001	

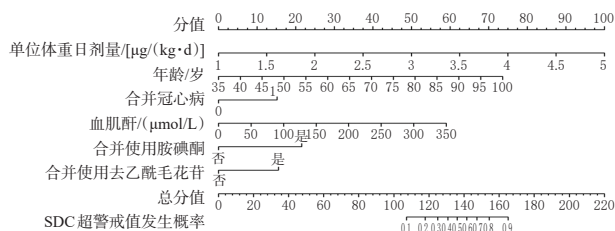


图 1 SDC 超警戒值发生风险的列线图

2.4 列线图预测模型的区分度及校准度评估

ROC 曲线分析结果(图 2)显示,该列线图预测模型 ROC 曲线的 AUC 为 0.869,95% 置信区间为 0.818~0.920; Youden 指数最大值下的最佳截断值为 0.235,敏感度为 0.796,特异性为 0.842,提示模型具有良好的区分度。

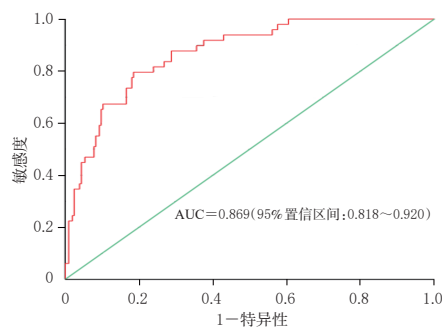


图 2 列线图预测模型的 ROC 曲线

Hosmer-Lemeshow 检验结果显示,预测概率与实际概率比较的差异无统计学意义($\chi^2 = 6.695, P = 0.570$);基于 Bootstrap 法的校准曲线分析结果(图 3)显示,预测值与实测值高度一致,校准曲线与理想曲线贴合紧密,MAE 为 0.012,表明模型的准确度和拟合优度良好。

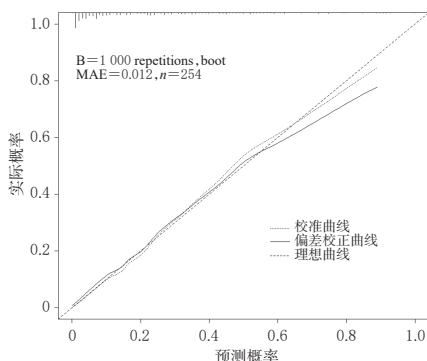


图3 列线图预测模型的校准曲线

2.5 临床实用价值评估

DCA 结果(图4)显示,当风险阈值概率为6%~82%时,应用列线图预测 SDC 超警戒值发生风险所获得的临床净收益均高于“全干预”或“无干预”策略,提示模型具有较好的临床实用性。

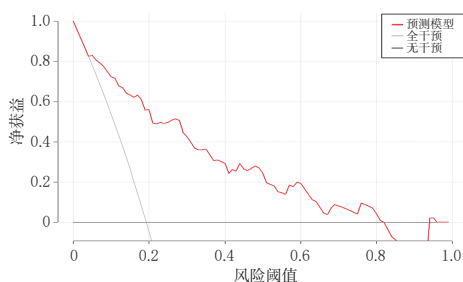


图4 列线图预测模型的DCA曲线

3 讨论

3.1 SDC 超警戒值的影响因素分析

鉴于临床实践中地高辛初始及维持剂量可根据体重或经验剂量调整,故本研究采用单位体重日剂量来统一不同给药策略下的剂量暴露水平,以降低给药差异对模型稳定性的影响。本研究结果显示,单位体重日剂量是 SDC 超警戒值发生的独立危险因素,即随着给药剂量/体重比值的增加,SDC 呈递增趋势。由于地高辛的分布容积与体重密切相关,若临床未根据实际体重调整给药剂量,极易造成患者血药浓度过高,从而增加其中毒风险^[15]。

年龄是 SDC 超警戒值发生的独立危险因素。老年患者常伴有肝肾功能减退、血浆蛋白水平下降,且多病共存可导致多重用药现象,上述因素均可导致药物清除率降低、血药浓度增加^[16]。此外,衰老相关的药物转运蛋白(如 P-糖蛋白)功能减弱,也会增加患者体内药物蓄积^[17]。研究指出,约 50% 的地高辛可在体内与骨骼肌结合,而老年患者肌肉量减少,故结合量有所下降,进而导致血药浓度升高,最终影响治疗安全性^[18]。因此,临床应将年龄作为地高辛剂量个体化调整的重要考量因素。

血肌酐升高是 SDC 超警戒值发生的独立危险因素。地高辛主要经肾脏排泄,约 60%~80% 以原形经肾小球滤过和肾小管分泌清除^[19],因此血肌酐水平可反映机体

对药物的清除能力。当患者肾功能减退或血肌酐升高时,地高辛清除率将显著下降,从而导致血药浓度升高^[20]。既往研究亦表明,血肌酐升高及 CrCl 下降均与地高辛血药浓度异常密切相关^[21]。

合并使用胺碘酮及合并使用去乙酰毛花苷是 SDC 超警戒值发生的独立危险因素。胺碘酮可抑制 P-糖蛋白活性,显著减少地高辛的肾排泄,从而使其血药浓度升高超过 50%^[22]。去乙酰毛花苷与地高辛同属强心苷类药物,二者联用可能产生叠加作用,从而增加毒性风险^[23]。这提示临床在联合使用上述两种药物时应谨慎评估用药风险,必要时减少用药剂量,并密切监测患者 SDC,以确保用药安全。

合并冠心病是 SDC 超警戒值发生的独立危险因素,其潜在机制可能并非通过直接影响地高辛代谢或排泄,而是经间接途径实现:一方面,冠心病患者常伴有心功能减退或处于慢性低灌注状态,即使常规肾功能指标未出现明显异常,但其肾脏有效灌注及清除能力仍可能下降,从而影响地高辛的清除过程^[24]。近年来研究显示,在冠心病合并房颤或心力衰竭患者中,地高辛与其全因死亡、住院风险增加相关,且该关联经多变量校正后仍然存在^[25]。另一方面,冠心病患者常联用多种心血管药物,在多药联合治疗的背景下,药物相互作用亦可能导致地高辛血药浓度升高^[3]。综上,冠心病可作为反映心功能储备下降、肾脏有效灌注不足及复杂用药背景的综合风险标志,但其独立因果关系仍需前瞻性研究进一步验证。

3.2 SDC 超警戒值风险预测模型的预测性能分析

本研究结果显示,列线图预测模型 ROC 曲线的 AUC 为 0.869, Youden 指数最大值下的最佳截断值为 0.235,提示模型的区分度良好。校准曲线分析及 Hosmer-Lemeshow 检验结果表明,模型的预测概率与实际概率拟合良好。DCA 进一步显示,当风险阈值概率为 6%~82% 时,该模型可获得高于“全干预”或“无干预”策略的临床净获益,支持其在临床决策中的潜在应用价值。

3.3 研究局限性

本研究存在一定局限性:(1)本研究为单中心回顾性研究,样本量有限,可能存在一定的选择偏倚;(2)本研究仅进行了内部验证,尚缺乏多中心外部验证以评估模型的稳定性及普适性;(3)本研究未纳入地高辛相关遗传因素(如药物基因组学),可能降低模型的解释性及泛化能力,限制其在个体化剂量优化及精准风险预测方面的应用价值。

综上所述,单位体重日剂量增加、年龄增长、合并冠心病、血肌酐水平升高、合并使用胺碘酮、合并使用去乙酰毛花苷是 SDC 超警戒值发生的独立危险因素;基于上述因素建立的风险预测模型可用于预测 SDC 超警戒值的发生风险。

参考文献

- [1] LARSSON A, HAMBERG A K, CEDERNAES J, et al. New monitoring recommendations for digoxin during the last decade are associated with decreased serum digoxin concentrations in patient samples[J]. *Basic Clin Pharmacol Toxicol*, 2025, 137(2):e70083.
- [2] 徐莉, 杨晔, 尹登科. 地高辛口服吸收及药动学的研究进展[J]. *中国药师*, 2020, 23(11):2248-2252.
- [3] ANDREWS P, ANSEEUW K, KOTECHA D, et al. Diagnosis and practical management of digoxin toxicity: a narrative review and consensus[J]. *Eur J Emerg Med*, 2023, 30(6):395-401.
- [4] 马丙锁, 杨坤, 晏子俊, 等. 127例地高辛血药浓度监测结果及影响因素分析[J]. *中南药学*, 2023, 21(8):2195-2200.
- [5] 卜一珊, 徐彦贵. 口服地高辛的药代动力学影响因素的研究进展[J]. *药品评价*, 2012, 9(20):34-37.
- [6] TRIVEDI A, SOHN W, HSU C P, et al. Pharmacokinetic drug-drug interaction study of omecamtiv mecarbil with amiodarone and digoxin in healthy subjects[J]. *Clin Pharmacol Drug Dev*, 2022, 11(3):388-396.
- [7] ABDEL JALIL M, ABDULLAH N, ALSOUS M, et al. Population pharmacokinetic studies of digoxin in adult patients: a systematic review[J]. *Eur J Drug Metab Pharmacokinet*, 2021, 46(3):325-342.
- [8] KVITNE K E, HOVD M, JOHNSON L K, et al. Digoxin pharmacokinetics in patients with obesity before and after a gastric bypass or a strict diet compared with normal weight individuals[J]. *Clin Pharmacokinet*, 2024, 63(1):109-120.
- [9] SAKAI M, HIRAI T, SHITARA S, et al. Comparison of creatinine-based equations for estimating renal function for digoxin dose adjustment in patients with atrial fibrillation and heart failure[J]. *Pharmacol Res Perspect*, 2023, 11(1):e01050.
- [10] 中华医学会心血管病学分会, 中国医师协会心血管内科医师分会, 中国医师协会心力衰竭专业委员会, 等. 中国心力衰竭诊断和治疗指南 2024[J]. *中华心血管病杂志*, 2024, 52(3):235-275.
- [11] KUTNER M H, NACHTSHEIM C J, NETER J, et al. *Applied linear statistical models*[M]. 5th ed. New York: McGraw-Hill Irwin, 2005:214-254.
- [12] HOO Z H, CANDLISH J, TEARE D. What is an ROC curve? [J]. *Emerg Med J*, 2017, 34(6):357-359.
- [13] SADATSAFAVI M, SAHA-CHAUDHURI P, PETKAU J. Model-based ROC curve: examining the effect of case mix and model calibration on the ROC plot[J]. *Med Decis Making*, 2022, 42(4):487-499.
- [14] ZHAO L Q, LENG Y S, HU Y B, et al. Understanding decision curve analysis in clinical prediction model research [J]. *Postgrad Med J*, 2024, 100(1185):512-515.
- [15] CLARK J L, JACOBS J A, WATANABE A H, et al. Evaluation of safety and efficacy of intravenous digoxin loading doses based on ideal body weight[J]. *Ann Pharmacother*, 2023, 57(10):1154-1161.
- [16] ZAZZARA M B, PALMER K, VETRANO D L, et al. Adverse drug reactions in older adults: a narrative review of the literature[J]. *Eur Geriatr Med*, 2021, 12(3):463-473.
- [17] GONA S R, ROSENBERG J, FYFFE-FREIL R C, et al. Review: failure of current digoxin monitoring for toxicity: new monitoring recommendations to maintain therapeutic levels for efficacy[J]. *Front Cardiovasc Med*, 2023, 10:1179892.
- [18] SOSTARIC S, PETERSEN A C, GOODMAN C A, et al. Oral digoxin effects on exercise performance, K⁺ regulation and skeletal muscle Na⁺, K⁺-ATPase in healthy humans[J]. *J Physiol*, 2022, 600(16):3749-3774.
- [19] PATOCKA J, NEPOVIMOVA E, WU W D, et al. Digoxin: pharmacology and toxicology: a review[J]. *Environ Toxicol Pharmacol*, 2020, 79:103400.
- [20] HIRAI T, KASAI H, NAGANUMA M, et al. Population pharmacokinetic analysis and dosage recommendations for digoxin in Japanese patients with atrial fibrillation and heart failure using real-world data[J]. *BMC Pharmacol Toxicol*, 2022, 23(1):14.
- [21] 龚培, 李一石, 许莹, 等. 血清地高辛浓度与地高辛中毒关系的探讨[J]. *中国医院药学杂志*, 2000, 20(3):137-139.
- [22] ŞORODOC V, INDREI L, DOBROGHII C, et al. Amiodarone therapy: updated practical insights[J]. *J Clin Med*, 2024, 13(20):6094.
- [23] 中华医学会心血管病学分会, 中华心血管病杂志编辑委员会. 洋地黄类药物临床应用中国专家共识[J]. *中华心血管病杂志*, 2019, 47(11):857-864.
- [24] NAAFS M A, VAN DER HOEK C, VAN DUIN S, et al. Decreased renal clearance of digoxin in chronic congestive heart failure[J]. *Eur J Clin Pharmacol*, 1985, 28(3):249-252.
- [25] ERKKILÄ O, HERNESNIEMI J, TYNKKYNEN J. The association between digoxin use and long-term mortality after acute coronary syndrome[J]. *Am J Cardiol*, 2023, 204:377-382.

(收稿日期:2025-11-14 修回日期:2026-03-13)

(编辑:陈宏)