

利奈唑胺相关性血液毒性的危险因素分析

蒋淑莹, 张春红, 胡卢丰, 张秀华* (温州医科大学附属第一医院, 浙江 温州 325000)

摘要: 目的 探讨接受利奈唑胺治疗住院患者发生相关性血液毒性的危险因素。方法 采用单中心、观察性、回顾性研究。收集 78 例接受利奈唑胺治疗且监测血药浓度的住院患者的临床资料, 多因素 Logistic 回归分析其相关危险因素。结果 Logistic 回归分析显示利奈唑胺疗程[OR=1.296(1.094~1.53), $P=0.003$], 肾小球滤过率估计值 $<30 \text{ mL}\cdot\text{min}^{-1}\cdot(1.73 \text{ m}^2)^{-1}$ [OR=11.582(1.870~71.729), $P=0.008$]是白细胞减少症的显著危险因素; 利奈唑胺首次谷浓度[OR=1.178(1.052~1.318), $P=0.005$], 基础血清白蛋白值 $<30 \text{ g}\cdot\text{L}^{-1}$ [OR=4.175(1.315~13.254), $P=0.015$]是血小板减少症的显著危险因素。结论 利奈唑胺相关性白细胞减少症呈时间依赖, 相关性血小板减少症呈浓度依赖, 患者在治疗期间应密切监测血常规, 情况许可下建议监测血药浓度, 行个体化治疗。

关键词: 利奈唑胺; 血液毒性; 白细胞减少症; 血小板减少症; 危险因素

中图分类号: R969.4 文献标志码: B 文章编号: 1007-7693(2018)05-0741-05

DOI: 10.13748/j.cnki.issn1007-7693.2018.05.025

引用本文: 蒋淑莹, 张春红, 胡卢丰, 等. 利奈唑胺相关性血液毒性的危险因素分析[J]. 中国现代应用药学, 2018, 35(5): 741-745.

Risk Factors of Linezolid-related Hematologic Toxicity

JIANG Shuying, ZHANG Chunhong, HU Lufeng, ZHANG Xiuhua* (The First Affiliated Hospital of Wenzhou Medical University, Wenzhou 325000, China)

ABSTRACT: OBJECTIVE To investigate the risk factors of linezolid-related hematologic toxicity in hospital patients. **METHODS** In this single center, observational retrospective study, main clinical characteristics of 78 inpatients undergoing therapeutic drug monitoring during linezolid therapy were reviewed. The risk factors of linezolid-related hematologic toxicity were confirmed by multivariate Logistic regression analyses. **RESULTS** In logistic regression analyses, the significant risk factors of linezolid-related leukopenia including duration of linezolid therapy [OR=1.296(1.094–1.53), $P=0.003$], estimated glomerular filtration rate $<30 \text{ mL}\cdot\text{min}^{-1}\cdot(1.73 \text{ m}^2)^{-1}$ [OR=11.582(1.870–71.729), $P=0.008$]; the first trough concentration of linezolid [OR=1.178(1.052–1.318), $P=0.005$], baseline serum albumin $<30 \text{ g}\cdot\text{L}^{-1}$ [OR=4.175(1.315–13.254), $P=0.015$] were found to be significant risk factors for linezolid-related thrombocytopenia. **CONCLUSION** Leukopenia is a time-dependent toxicity with linezolid, thrombocytopenia is a concentration-dependent toxicity. Patients should be closely monitored for blood routine throughout linezolid treatment. Therapeutic drug monitoring and individualized therapy may be recommended, if condition permits.

KEY WORDS: linezolid; hematologic toxicity; leukopenia; thrombocytopenia; risk factor

利奈唑胺(linezolid, LZD)是 FDA 批准上市的第一个噁唑烷酮类抗菌药物, 主要针对 G^+ 菌, 用于治疗耐万古霉素肠球菌感染, 社区、院内获得性肺炎, 复杂性、非复杂性皮肤和皮肤软组织感染^[1-2]。LZD 口服生物利用度高(近 100%), 组织渗透性强, 能透过完整的解剖屏障, 可用于治疗机体深部感染, 基于该药独有的理化特性和药动学特征, 受到临床的广泛青睐^[3-4]。但目前限制其临床使用的一个主要问题是不良反应事件, 近年来血液毒性已有相关报道^[2,5-7], 其中血小板减少症常

见, 白细胞减少症少见, 在相关危险因素的确定中各研究间存在较大差异, 且国内针对白细胞减少症的研究及报道相对较少。本次回顾性研究, 对住院患者 LZD 治疗期间发生白细胞减少症、血小板减少症的相关危险因素进行评估, 旨在为临床安全用药提供一定参考。

1 资料与方法

1.1 研究对象

本研究为单中心、观察性、回顾性研究, 收集温州医科大学附属第一医院 2012 年 4 月—2016

作者简介: 蒋淑莹, 女, 硕士生 Tel: 18267856518 E-mail: 18267856518@163.com
(0577)55579591 E-mail: wzzhangxiuhua@126.com

*通信作者: 张秀华, 女, 主任药师 Tel:

年 7 月因临床需要接受 LZD 治疗且行治疗药物监测(therapeutic drug monitoring, TDM)的住院患者的临床资料。排除标准如下: 年龄<18 岁; 利奈唑胺疗程<4 d; 恶性肿瘤; 基础血三系值(首日给予 LZD 时)低于正常下限值。

1.2 研究设计

收集住院患者 LZD 治疗期间以下临床数据: 年龄、性别、基础疾病、感染类型、利奈唑胺用药情况、首次血药谷浓度、首日给予 LZD 时的血生化指标等。肾小球滤过率估计值(estimated glomerular filtration rate, eGFR)采用 MDRD 简化公式计算: $eGFR [mL \cdot min^{-1} \cdot (1.73 m^2)^{-1}] = 186 \times (血肌酐)^{-1.154} \times (年龄)^{-0.203}$ (女性, 则公式乘以系数 0.742)。肾功能不全定义为 $eGFR < 80 mL \cdot min^{-1} \cdot (1.73 m^2)^{-1}$ 。肝功能不全定义为丙氨酸氨基转移酶 (ALT)>2 倍正常上限值(ULN)和/或天冬氨酸氨基转移酶(AST)>2 ULN。

稳态条件下, 在下一剂给予之前收集 LZD 使用患者的静脉血样(谷浓度), HPLC 测定血药浓度^[8]。线性范围 0.25~50 $mg \cdot L^{-1}$; 最低检测限 0.05 $mg \cdot L^{-1}$; 日内、日间变异系数均<10%。

本实验经院伦理委员会批准同意。因是回顾性研究分析, 故免除签署知情同意书。

1.3 血液毒性评估

对于血三系基础值正常的患者, 血液毒性定义为血小板(血小板减少症)和/或白细胞(白细胞减少症)计数较基础值下降 $\geq 30\%$ 。对于血三系基础值>ULN 的患者, 血液毒性定义为较 ULN 下降 $\geq 30\%$ 。

1.4 统计分析

应用 SPSS 21.0 版统计软件, 采用 Kolmogorov-Smirnov 法检验数据是否呈正态分布。定量变量用 $\bar{x} \pm s$ 或中位数 M(四分位数间距 IQR)描述。分类变量的假设检验采用 Chi-square 或 Fisher's exact test, 连续性变量的假设检验采用 Student's test 或 Mann-Whitney U test。所有检验均为双侧检验, $P < 0.05$ 认为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 研究对象

按入排标准纳入有效病例 78 例, 其中男性 53 例, 女性 25 例, 平均年龄(66.8 ± 12.9)岁, 肝、肾功能不全患者分别为 17 例、49 例, 临床科室主要分布在内科。LZD 平均疗程 12.0 d(9.0~15.3 d), 首

次谷浓度平均值为 $10.87 mg \cdot L^{-1}$ (3.98~13.52) $mg \cdot L^{-1}$, 其中 77 例经静脉给药, 用药原因主要是皮肤软组织感染, 其次为肺部感染。各项临床特征见表 1。

表 1 患者的临床特征

Tab. 1 Clinical characteristics of patients

指 标	数值
病例数/例	78
年龄/岁	66.8±12.9
男性/女性/例	53/25
基础血白蛋白/ $g \cdot L^{-1}$	29.8(26.9~33.8)
基础血小板/ $\times 10^9 \cdot L^{-1}$	222.0(161.3~274.5)
基础血白细胞/ $\times 10^9 \cdot L^{-1}$	8.98(6.16~13.98)
肝功能不全/例	17
肾功能不全/例	49
科室	
内科/例	45
外科/例	10
重症监护室/例	23
使用 LZD 原因	
肺部感染/例(%)	32(41.0)
皮肤软组织感染/例(%)	37(47.4)
心内膜炎/例(%)	6(7.7)
结核/例(%)	1(1.3)
骨关节感染/例(%)	1(1.3)
中枢神经系统感染/例(%)	1(1.3)
LZD 用药情况	
首次谷浓度/ $mg \cdot L^{-1}$	10.87(3.98~13.52)
疗程/d	12.0(9.0~15.3)
给药方式(口服/静脉)/例	1/77
基础疾病	
高血压/例	54
糖尿病/例	51

2.2 白细胞减少症的评估

78 例住院患者中, 有 22 例(28.2%)被评估为发生 LZD 相关性白细胞减少症。研究显示, 除了 LZD 疗程 [15.0(12.8~19.3) : 11.0(9.0~14.8); $P < 0.001$] 这一因素外, 未见白细胞减少症发生与否在其余因素下存在统计学差异(表 2)。然而, 发生白细胞减少症患者组具有较高的 LZD 首次谷浓度, $eGFR < 30 mL \cdot min^{-1} \cdot (1.73 m^2)^{-1}$ 的患者组发生白细胞减少症的概率更高, 虽然差异无统计学意义。多因素 Logistic 回归分析显示 LZD 疗程 [OR=1.296(1.094~1.53), $P=0.003$; $eGFR < 30 mL \cdot min^{-1} \cdot (1.73 m^2)^{-1}$; (OR=11.582(0.870~1.729), $P=0.008$) 是白细胞减少症的独立危险因素, 基础血白细胞 [OR=0.740(0.595~0.919), $P=0.006$] 是独立保护因素, 结果见表 3。

表 2 发生 LZD 相关性血液毒性与未发生患者组间临床指标的比较

Tab. 2 Clinical characteristics of patients who did or did not develop Linezolid-related hematological toxicity

临床指标	血小板减少症			白细胞减少症		
	否(n=35)	是(n=43)	P 值	否(n=56)	是(n=22)	P 值
男性/例(%)	25(71.4)	28(65.1)	0.552 ¹⁾	38(67.9)	15(68.2)	0.978 ¹⁾
年龄/岁	64.0(58.0~74.0)	72.0(64.0~77.0)	0.057 ²⁾	70.0(63.0~74.0)	65.5(51.8~77.3)	0.398 ²⁾
基础血白蛋白/g·L ⁻¹	32.1(28.0~36.9)	28.2(25.5~32.4)	0.032 ²⁾	30.4(25.9~34.6)	29.2(26.9~33.0)	0.769 ²⁾
基础血小板/×10 ⁹ ·L ⁻¹	241.0(163.0~293.0)	209.0(153.0~252.0)	0.193 ²⁾	234.0(155.3~275.5)	211.5(168.0~273.0)	0.916 ²⁾
基础白细胞/×10 ⁹ ·L ⁻¹	8.94(6.62~12.65)	9.22(5.83~14.46)	0.892 ²⁾	9.83(5.94~18.59)	8.12(6.18~9.43)	0.135 ²⁾
首次谷浓度/mg·L ⁻¹	5.11(2.59~9.58)	11.51(6.78~15.89)	<0.001 ²⁾	7.99(3.76~12.61)	9.94(5.63~15.19)	0.226 ²⁾
疗程/d	11.0(7.0~14.0)	13.0(10.0~16.0)	0.074 ²⁾	11.0(9.0~14.8)	15.0(12.8~19.3)	<0.001 ²⁾
肝功能不全/例(%)	9(25.7)	8(18.6)	0.449 ¹⁾	14(25.0)	3(13.6)	0.368 ³⁾
肾功能不全/例(%)	16(45.7)	33(76.7)	0.005 ¹⁾	35(62.5)	14(0.0)	0.926 ¹⁾
eGFR<30 mL·min ⁻¹ ·(1.73 m ²) ⁻¹ /例(%)	4(11.4)	18(41.9)	0.005 ¹⁾	13(23.2)	9(40.9)	0.118 ¹⁾
高血压/例(%)	24(68.6)	30(69.8)	0.909 ¹⁾	39(69.6)	15(68.2)	0.900 ¹⁾
糖尿病/例(%)	26(74.3)	25(58.1)	0.136 ¹⁾	36(64.3)	15(68.2)	0.745 ¹⁾

注: ¹⁾Pearson Chi-square test; ²⁾Mann-Whitney test; ³⁾Fisher exact test.

Note: ¹⁾Pearson Chi-square test; ²⁾Mann-Whitney test; ³⁾Fisher exact test.

2.3 血小板减少症的评估

78 例住院患者中, 有 43 例(55.1%)被评估为发生 LZD 相关性血小板减少症。其中, 分别有 16 例(37.2%)、21 例(48.8%)发生在 LZD 治疗头 7 d、8~14 d。如表 2 所示, 发生血小板减少症和未发生患者 2 组间比较, 结果显示基础血白蛋白 [28.2(25.5~32.4): 32.1(28.0~36.9), $P=0.032$]、LZD 首次谷浓度 [11.51(6.78~15.89): 5.11(2.59~9.58), $P<0.001$]、肾功能不全 [33(76.7%): 16(45.7%), $P=0.005$]、eGFR<30 mL·min⁻¹·(1.73 m²)⁻¹ [18(41.9%): 4(11.4%), $P=0.005$] 4 项指标的差异具有统计学意义; 此外, 发生血小板减少症患者组的年龄较大, 基础 PLT 较低, 虽然差异无统计学意义。多因素 Logistic 回归分析显示基础血白蛋白 <30 g·L⁻¹ [OR=4.175(1.315~13.254), $P=0.015$]、LZD 首次谷浓度 [OR=1.178(1.052~1.318), $P=0.005$] 是血小板减少症的独立危险因素, 结果见表 3。

表 3 LZD 相关性血液毒性的多因素 logistic 回归分析

Tab. 3 Multivariate logistic regression analyses of the risk factors for Linezolid-related hematological toxicity

指标	OR 值	95% CI	P 值
血小板减少症			
首次谷浓度	1.178	1.052~1.318	0.005
基础血白蛋白<30 g·L ⁻¹	4.175	1.315~13.254	0.015
白细胞减少症			
疗程	1.296	1.094~1.535	0.003
基础血白细胞	0.740	0.595~0.919	0.006
eGFR<30 mL·min ⁻¹ ·(1.73 m ²) ⁻¹	11.582	1.870~71.729	0.008

图 1 为基础血白蛋白 <30 g·L⁻¹ 与 ≥30 g·L⁻¹ 患者组的血小板减少症发生率 Kaplan-Meier 法估计结果, 2 组血小板减少症的中位发生时间分别为 11 d 和 15 d。log-rank 检验 $\chi^2=10.801$, $P=0.001$, 2 组曲线差别有统计学意义, 基础血白蛋白 <30 g·L⁻¹ 组患者血小板减少症发生率显著高于 ≥30 g·L⁻¹ 组患者, 且出现血小板减少症的时间更早。

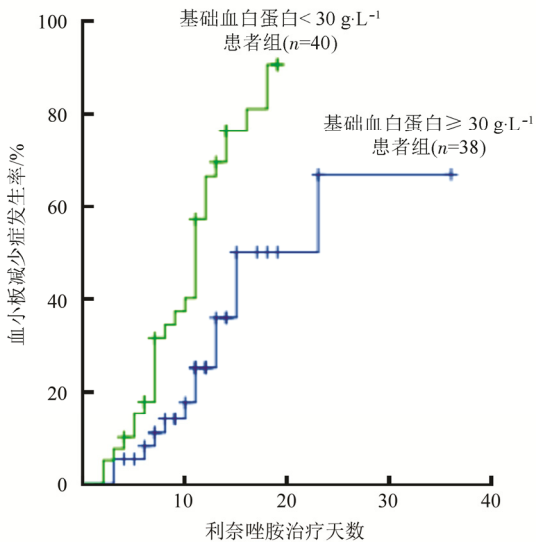


图 1 基础血白蛋白 <30 g·L⁻¹ 与 ≥30 g·L⁻¹ 患者组的血小板减少症发生时间的 Kaplan-Meier 曲线

Fig. 1 Kaplan-Meier curves of the time from initiation of linezolid therapy to development of thrombocytopenia for two groups with or without baseline ALB <30 g·L⁻¹

3 讨论

纳入研究的 78 例住院患者在 LZD 治疗期间被评估为发生白细胞减少症、血小板减少症的分别占 28.2%、55.1%，发生率远高于药品说明书。其中，血小板减少症治疗早期发生率高，超过三分之一发生在治疗 1 周内，与文献报道相似^[9]。提示临床 LZD 治疗过程中的血常规监测在治疗早期也应引起关注。目前，LZD 相关性血液毒性的发生机制未完全阐明，可能与可逆的骨髓抑制有关^[10-11]，另 Bernstein 等^[12]则支持免疫介导的血小板破坏所致血小板减少症的发生机制。关于本研究的血液毒性发生率与药品说明书存在差异，可能原因：①对该不良反应定义不同；②研究方案、研究对象严重程度及是否联合、多剂量给药设计有关。

该药药品说明书提示^[2]，肾功能不全患者 LZD 体内药动力学参数不会发生显著改变，无须根据肾功能调整给药剂量。但已有研究结果发现^[6-7,9,13]，肾功能不全患者接受 LZD 治疗发生血液毒性的风险明显增加。本研究结果同样显示，LZD 相关性白细胞减少症、血小板减少症在肾功能受损的患者中发生更频繁。其原因可能与肾损伤患者血药浓度增高^[9,13-15]，使之处于高暴露剂量有关，也可能与 LZD 的 2 种主要代谢产物体内蓄积有关^[9]。

有研究表明 LZD 血药浓度与血液毒性存在相关性^[5,9]，其中，多项回归模型分析进一步显示 LZD 相关性血小板减少症可能呈浓度依赖^[16-19]。本研究在证实之前文献研究的观点的同时，还发现发生血液毒性的患者在首次 TDM 评估时已具有较高的 LZD 谷值，提示早期监测血药谷浓度或许可预测血液毒性不良反应的发生趋势。因此，建议条件许可的情况下，住院患者(尤其是肾功能不全患者)在 LZD 治疗早期即可行 TDM 且加强血常规监测频率，基于 TDM 浓度监测结果同时结合患者临床实际情况调整给药剂量，变被动监测为主动预测，以期能降低不良反应的发生率。

此外，本研究发现 LZD 相关性白细胞减少症与用药疗程显著相关，疗程每增加 1 个单位，白细胞减少症的风险增加 1.296 倍，而基础血白细胞是其保护因素。提示疗程较长、基础血白细胞较低的患者更应提高对该不良反应的关注。同时，

结果显示低蛋白血症患者使用 LZD 发生血小板减少症的风险显著增加，且发生时间更早。

此次研究，选择 LZD 疗程 ≥ 4 d 的病例，主要是确保所测得的谷浓度为稳态状态下的数值，同时更有利于有充足时间观察住院患者在该药治疗期间血常规的动态变化趋势，便于开展研究。

综上所述，LZD 在临床实际应用中，发生血小板减少症不良反应较常见；与此同时，白细胞减少症发生率也较高，值得重视。研究结果提示白细胞减少症呈时间依赖性，血小板减少症呈浓度依赖性。建议，临床上接受 LZD 治疗患者应加强血常规监测的同时，可通过 TDM 监测优化个体化治疗，确保疗效的同时减少不良事件发生、改善患者耐受情况，尤其是长疗程、肾功能不全、基础血三系偏低、低蛋白血症的患者群体。

但本研究存在以下局限性：①因未能获取每位患者的体重、身高，故影响因素研究未纳入体重、体质指数(BMI)及采用 C-G 公式评估肾功能的 eGFR；②尚未对 LZD 相关性贫血及三者合并发生的危险因素进行分析，这也是本研究组下一步的研究方向。后续将开展多中心大样本的前瞻性随机试验研究。

REFERENCES

- [1] VINH D C, RUBINSTEIN E. Linezolid: a review of safety and tolerability [J]. J Infect, 2009, 59(Suppl 1): S59-74.
- [2] US Food and Drug Administration. linezolid product labeling [DB/OL]. USA, 2015 [2016-06-07]. http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2015/206473s000lbl.pdf.
- [3] STEIN G E, WELLS E M. The importance of tissue penetration in achieving successful antimicrobial treatment of nosocomial pneumonia and complicated skin and soft-tissue infections caused by methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*: vancomycin and linezolid [J]. Curr Med Res Opin, 2010, 26(3): 571-588.
- [4] PEPPARD W J, JOHNSTON C J, URMANSKI A M. Pharmacologic options for CNS infections caused by resistant Gram-positive organisms [J]. Expert Rev Anti Infect Ther, 2008, 6(1): 83-99.
- [5] PEA F, VIALE P, COJUTTI P, et al. Therapeutic drug monitoring may improve safety outcomes of long-term treatment with linezolid in adult patients [J]. J. Antimicrob. Chemother, 2012, 67(8): 2034-2042.
- [6] CATTANEO D, ORLANDO G, COZZI V, et al. Linezolid plasma concentrations and occurrence of drug-related haematological toxicity in patients with gram-positive infections [J]. Int J Antimicrob Agents, 2013, 41(6): 586-589.
- [7] HANAI Y, MATSUO K, OGAWA M, et al. A retrospective

- study of the risk factors for linezolid-induced thrombocytopenia and anemia [J]. *J Infect Chemother*, 2016, 22(8): 536-542.
- [8] ZANG X H, HU L F, WANG Z Q. Determination of Linezolid in Human Plasma by HPLC [J]. *Chin Pharm J(中国药学杂志)*. 2010, 58(18): 1417-20.
- [9] NUKUI Y, HATAKEYAMA S, OKAMOTO K, et al. High plasma linezolid concentration and impaired renal function affect development of linezolid-induced thrombocytopenia [J]. *J Antimicrob Chemother*, 2013, 68(9): 2128-2133.
- [10] FLANAGAN S, MCKEE E E, DAS D, et al. Nonclinical and pharmacokinetic assessments to evaluate the potential of tedizolid and linezolid to affect mitochondrial function [J]. *Antimicrob Agents Chemother*, 2015, 59(1): 178-185.
- [11] WASSERMAN S, MEINTJES G AND MAARTENS G. Linezolid in the treatment of drug-resistant tuberculosis: the challenge of its narrow therapeutic index [J]. *Expert Rev Anti Infect Ther*, 2016, 14(10): 901-915.
- [12] BERNSTEIN W B, TROTTA R F, RECTOR J T, et al. Mechanisms for linezolid-induced anemia and thrombocytopenia [J]. *Ann Pharmacother*, 2003, 37(4): 517-520.
- [13] TSUJI Y, HIRAKI Y, MATSUMOTO K, et al. Thrombocytopenia and anemia caused by a persistent high linezolid concentration in patients with renal dysfunction [J]. *J. Infect. Chemother*, 2011, 17(1): 70-75.
- [14] PEA F, COJUTTI P G, BARALDO M. A 10-year experience of therapeutic drug monitoring (TDM) of Linezolid in a Hospital-wide population of patients receiving conventional dosing: is there enough evidence for suggesting TDM in the majority of patients [J]. *Basic Clin Pharmacol Toxicol*, 2017, 121(4): 303-308.
- [15] MORATA L, DE LA C C, GOMEZ-CERQUERA J M, et al. Risk factors associated with high linezolid trough plasma concentrations [J]. *Expert Opin Pharmacother*, 2016, 17(9): 1183-1187.
- [16] DONG H Y, XIE J, CHEN L H, et al. Therapeutic drug monitoring and receiver operating characteristic curve prediction may reduce the development of linezolid-associated thrombocytopenia in critically ill patients [J]. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*, 2014, 33(6): 1029-1035.
- [17] HIRAKI Y, TSUJI Y, HIRAIKE M, et al. Correlation between serum linezolid concentration and the development of thrombocytopenia [J]. *Scand J Infect Dis*, 2012, 44(1): 60-64.
- [18] BOAK L M, RAYNER C R, GRAYSON M L, et al. Clinical Population Pharmacokinetics and Toxicodynamics of Linezolid [J]. *Antimicrob Agents Chemother*, 2014, 58(4): 2334-2343.
- [19] SONG T, LEE M, JEON H S, et al. Linezolid Trough Concentrations Correlate with Mitochondrial Toxicity-Related Adverse Events in the Treatment of Chronic Extensively Drug-Resistant Tuberculosis [J]. *EBioMedicine*, 2015, 2(11): 1627-1633.

收稿日期: 2017-11-28

(本文责编: 蔡珊珊)