

利奈唑胺注射液致血小板减少的回顾性分析

赵美 孙涛 姜维 杨燕 王美荣 刘琳娜 张琰

(空军军医大学第二附属医院药剂科 西安 710038)

摘要 目的:调查我院住院患者使用利奈唑胺注射液后发生血小板减少的病例,为促进利奈唑胺合理用药提供依据。**方法:**采用回顾性研究方法,调取我院2017年1~6月使用利奈唑胺注射液患者的病例资料,统计患者基本信息、用药情况及用药期间血小板变化,依据相关标准确定利奈唑胺相关血小板减少病例,并对患者的性别、年龄、感染部位、用药时间、合并抗菌药物和用药前后Plt数值变化等因素进行分析。**结果:**研究共纳入167例静脉滴注正常剂量利奈唑胺的患者,其中20例发生血小板减少症,发生率为11.98%。关联性评价结果:很可能2例(10.00%),可能18例(90.00%)。女性血小板减少发生率高于男性;青年和老年患者血小板减少发生率较高,其中青年患者(18~40岁)最高;肝脏部位感染患者血小板减少发生率最高;血小板减少发生率随用药时间的增加而显著提高;合并使用抗菌药物越多,血小板减少发生率越高;以及基线 $\text{Plt} < 200.0 \times 10^9 \cdot \text{L}^{-1}$ 可能是血小板减少的危险因素。**结论:**利奈唑胺相关性血小板减少症是该药较常见不良反应,临床使用时应关注女性、青年和老年、肝脏部位感染、用药周期长、基线 $\text{Plt} < 200.0 \times 10^9 \cdot \text{L}^{-1}$ 的高发人群,尽可能减少联合使用抗菌药物品种数,用药前后密切监测患者血常规,以减少严重不良事件的发生,保障患者用药安全。

关键词 利奈唑胺注射液;血小板减少;回顾性分析;安全用药

中图分类号:R978.1 **文献标识码:**A **文章编号:**1005-0698(2020)05-0319-05

Retrospective Analysis of Thrombocytopenia Induced by Linezolid Injection

Zhao Mei, Sun Tao, Jiang Wei, Yang Yan, Wang Meirong, Liu Linna, Zhang Yan

Department of Pharmacy, the Second Affiliated Hospital of Air Force Medical University, Xi'an 710038, China

ABSTRACT Objective: To investigate the incidence of thrombocytopenia induced by linezolid injection in our hospital, providing evidence for rational use of linezolid. **Methods:** Retrospective study method was used, the patient cases in our hospital using linezolid injection were gathered from January 2017 to June 2017. The basic information, drug use and platelet changes of patients were analyzed. And the related cases of thrombocytopenia after using linezolid injection were identified according to relevant criteria. The gender, age, infection site, medication duration, combined antibacterials, and platelet changes of patients were analyzed. **Results:** 167 patients with intravenous linezolid were included in the study, thrombocytopenia occurred in 20 patients. The incidence rate was 11.98%. The relevance evaluation results of adverse reaction were as follows: adverse reactions were very likely to be related to linezolid in 2 cases (10.00%), adverse reactions might be related to linezolid in 18 cases (90.00%). The incidence of thrombocytopenia was higher in women than in men. The incidence of thrombocytopenia was higher in young and elderly patients, of which young patients (18-40 years old) had the highest incidence. Patients with liver infection had the highest incidence of thrombocytopenia. The incidence of thrombocytopenia significantly increased with the duration of medication and the number of combined antibacterials. And the baseline $\text{Plt} < 200.0 \times 10^9 \cdot \text{L}^{-1}$ might be a risk factor for thrombocytopenia. **Conclusion:** The thrombocytopenia induced by linezolid was common. Therefore, more attention should be paid to the high-risk populations with women, young adults and the elderly, liver infection, long-term use of medication and the baseline $\text{Plt} < 200.0 \times 10^9 \cdot \text{L}^{-1}$ in clinical practice. At the same time, the number of antibacterials should be reduced. The blood routine of patients should be monitored during the using of linezolid for ensuring medication safety, and reducing the occurrence of serious adverse events.

KEY WORDS Linezolid injection; Thrombocytopenia; Retrospective analysis; Medication safety

利奈唑胺是人工合成的噁唑烷酮类抗菌药物,组织穿透力强,生物利用度接近100%,被广泛应用

于治疗革兰阳性球菌引起的感染,特别对耐甲氧西林金黄色葡萄球菌和耐万古霉素肠球菌具有较高的

抗菌活性。随着临床的广泛应用,因使用利奈唑胺导致患者出现血小板(Plt)减少等血液系统不良反应的情况时有发生,如血小板减少、血红蛋白减少、全血细胞减少^[1-6]。长期临床研究结果显示,利奈唑胺相关性血小板减少症的发生率较高^[7-10]。本文采用回顾性分析方法,调取我院2017年1~6月使用利奈唑胺患者的病例资料,对其用药后相关血小板减少病例进行分析,为利奈唑胺的临床安全使用提供参考。报道如下。

1 资料与方法

1.1 病例来源与筛选标准

通过医院信息系统(HIS)调取2017年1~6月所有使用利奈唑胺注射液的住院病例,共343例。

剔除标准:①接受放射治疗或化学治疗;②合并血液系统疾病;③合并风湿系统疾病(系统性红斑狼疮);④合并重症急性胰腺炎;⑤使用利奈唑胺前Plt异常减少($<100 \times 10^9 \cdot L^{-1}$)与增多($>400 \times 10^9 \cdot L^{-1}$)^[11];⑥年龄 <12 岁;⑦用药疗程 <72 h;⑧用药前后未进行血常规监测。

1.2 数据采集

对纳入病例,统计患者基本信息,包括住院ID号、年龄、性别、感染部位,用药信息,如合并使用抗菌药物情况、利奈唑胺的使用情况,及用药期间Plt值变化。

1.3 利奈唑胺相关性血小板减少判断标准

1.3.1 血小板减少定义 血小板减少定义为Plt下降至 $<75\%$ 基线值,同时 $<100 \times 10^9 \cdot L^{-1}$ ^[12]。

1.3.2 Plt下降分级标准 依据美国国立癌症研究所制定的通用不良反应术语标准3.0版^[13,14]对Plt下降程度进行分级:I级:Plt下降至 $(75.0 \sim <100.0) \times 10^9 \cdot L^{-1}$,II级:Plt降至 $(50.0 \sim <75.0) \times 10^9 \cdot L^{-1}$,III级:Plt降至 $(25.0 \sim <50.0) \times 10^9 \cdot L^{-1}$,IV级:Plt降至 $<25.0 \times 10^9 \cdot L^{-1}$ 。根据WHO化疗急性和亚急性毒副反应表现和分度标准^[15]:I级、II级为轻度,III级为中度,IV级为重度。

1.3.3 药品不良反应关联性评价 参照国家药品不良反应中心关于药品不良反应评价标准,按照肯定、很可能、可能、可能无关、待评价及无法评价的6级评价标准,对发生血小板减少病例与利奈唑胺的关联性进行分析评价。关联性评价结果为肯定、很可能、可能的病例确定为药品不良反应。

1.4 统计分析

应用SPSS 20.0软件进行统计分析,计量资料

以 $\bar{x} \pm s$ 表示,比较采用 t 检验;计数资料比较采用 χ^2 检验。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 患者一般情况

343例按剔除标准剔除176例,共纳入167例。其中男性多于女性;按年龄段划分,由多到少依次为:中年 $>$ 老年 $>$ 青年 $>$ 少年,见表1;按感染部位划分,由多到少依次为:肺部 $>$ 脑部 $>$ 其他 $>$ 血液 $>$ 肝脏=胸部,见表2。

表1 使用利奈唑胺患者的年龄与性别分布(n)

年龄段(岁)	男性	女性	合计
少年(12~17)	1	0	1
青年(18~40)	20	6	26
中年(41~65)	85	22	107
老年(≥ 66)	25	8	33
总计	131	36	167

表2 使用利奈唑胺患者的感染部位(n)

性别	感染部位					
	肺部	脑部	血液	肝脏	胸部	其他
男性	60	50	5	4	5	7
女性	15	15	2	2	1	1
合计	75	65	7	6	6	8

2.2 患者给药情况

167例患者分别使用利奈唑胺注射液(Fresenius Kabi Norge AS Norway,规格:300 ml:0.6 g)和利奈唑胺葡萄糖注射液(江苏豪森药业集团有限公司,规格:100 ml:利奈唑胺0.2 g与无水葡萄糖4.6 g)。药品说明书规定的用法用量如下:复杂的皮肤和皮肤软组织感染、社区获得性肺炎及伴发的菌血症、院内感染的肺炎:成人和青少年给药剂量为每12h,600mg,静注或口服,建议疗程为10~14d。万古霉素耐药的尿肠球菌感染及伴发的菌血症:成人和青少年给药剂量为每12h,600mg,静注或口服,建议疗程为14~28d。单纯性的皮肤和皮肤软组织感染:成人给药剂量为每12h口服400mg;青少年给药剂量为每12h口服600mg,建议疗程为10~14d。167例患者的给药剂量均为600mg,ivd,q12h,符合药品说明书规定的用法用量。

2.3 患者血小板减少症发生情况

167例患者中发生血小板减少症20例,总发生率为11.98%。关联性评价结果:很可能2例(10.00%),可能18例(90.00%)。女性血小板减少发生率高于男性,但差异无统计学意义($P > 0.05$);青年和老年患者发生率高于平均水平,其中青年患者(18~40岁)最高,不同年龄段血小板减少发生率

差异无统计学意义 ($P>0.05$)。见表 3。感染部位分布见表 4, 肝脏、血液、肺部感染使用利奈唑胺致血小板减少的发生率较高, 发生率依次为 50.00%, 14.29%, 14.67%, 其中肝脏感染使用利奈唑胺致血小板减少的发生率最高 (50.00%), 不同感染部位血小板减少发生率差异有统计学意义 ($P<0.05$)。治疗时间越长, 患者血小板减少症发生率越高, 对不同用药时间患者的血小板减少发生率进行比较, 差异有统计学意义 ($P<0.05$), 见表 5。合并使用抗菌药物越多, 血小板减少发生率也越高, 差异有统计学意义 ($P<0.05$), 见表 6。

表 3 不同性别与年龄患者使用利奈唑胺致血小板减少症的例数与发生率分布 [n(%)]

年龄段(岁)	男性[发生例数(发生率)]	女性[发生例数(发生率)]	合计[发生例数(发生率)]
少年(12~17)	0(0)	0(0)	0(0)
青年(18~40)	4(20.00)	2(33.33)	6(23.08)
中年(41~65)	6(7.06)	2(9.09)	8(7.48)
老年(≥ 66)	5(20.00)	1(12.50)	6(18.18)
合计	15(11.45)	5(13.89)	20(11.98)

表 4 不同感染部位患者使用利奈唑胺致血小板减少症的例数与发生率分布 [n(%)]

感染部位	男性[发生例数(发生率)]	女性[发生例数(发生率)]	合计[发生例数(发生率)]
肺部	10(16.67)	1(6.67)	11(14.67) ^a
脑部	3(6.00)	2(13.33)	5(7.69)
血液	0(0)	1(50.00)	1(14.29) ^a
肝脏	2(50.00)	1(50.00)	3(50.00) ^a
胸部	0(0)	0(0)	0(0)
其他	0(0)	0(0)	0(0)

注:与脑部感染患者比较,^a $P<0.05$ 。

表 5 使用利奈唑胺患者不同用药时间致血小板减少症病例与发生率分布 [n(%)]

用药时间(d)	病例(n)	血小板减少症病例(n)	发生率(%)
1~7	84	8	9.52 ^a
8~14	70	7	10.00 ^a
15~28	13	5	38.46

注:与用药时间 15~28 d 比较,^a $P<0.05$ 。

表 6 使用利奈唑胺患者联用其他抗菌药物致血小板减少症病例与发生率分布 [n(%)]

合并使用抗菌药物情况	病例(n)	血小板减少症病例(n)	发生率(%)
单用	23	2	8.70 ^a
联用 1 种	96	7	7.29 ^a
联用 2 种以上	48	11	22.92

注:与联用 2 种以上抗菌药物比较,^a $P<0.05$ 。

2.4 血小板减少分级情况

20 例利奈唑胺相关性血小板减少症患者大多为轻度减少 (I 级和 II 级), 占 85.00%; 1 例患者血

小板减少为 IV 级。见表 7。

表 7 使用利奈唑胺致血小板减少分级情况 [n(%)]

分级	病例(n)	构成比(%)
I 级	11	55.00
II 级	6	30.00
III 级	2	10.00
IV 级	1	5.00

2.5 血小板减少症患者 Plt 变化情况

20 例血小板减少症患者, 静滴利奈唑胺前 Plt 平均值为 $(133.85 \pm 27.93) \times 10^9 \cdot L^{-1}$, 均为正常水平; 正常给药剂量持续注射利奈唑胺 (10.75 ± 7.19) d, 在用药 (6.35 ± 6.29) d 发生血小板减少, Plt 平均值为 $(82.20 \pm 11.62) \times 10^9 \cdot L^{-1}$, 较治疗前显著减少 ($P<0.01$)。147 例未发生血小板减少症患者, 静滴利奈唑胺前 Plt 平均值为 $(223.97 \pm 80.55) \times 10^9 \cdot L^{-1}$, 均为正常水平; 正常给药剂量持续注射利奈唑胺 (7.94 ± 4.13) d, 用药后 Plt 平均值为 $(206.68 \pm 71.91) \times 10^9 \cdot L^{-1}$, 也较治疗前显著减少 ($P<0.01$)。对发生与未发生血小板减少患者用药前 Plt 值进行比较, 差异有统计学意义 ($P<0.01$)。提示基线 Plt $< 200.0 \times 10^9 \cdot L^{-1}$ 可能是血小板减少的危险因素。见表 8。

表 8 发生和未发生血小板减少症患者用药时间、用药前和用药后 Plt 值的比较

分组	病例(n)	用药前 Plt 值 ($\times 10^9 \cdot L^{-1}$)	用药后 Plt 值 ($\times 10^9 \cdot L^{-1}$)	用药时间(d)
发生血小板减少症	20	133.85±27.93	82.20±11.62 ^a	10.75±7.19
未发生血小板减少症	147	223.97±80.55 ^b	206.68±71.91 ^a	7.94±4.13

注:与本组用药前比较,^a $P<0.01$;与发生血小板减少症组同期比较,^b $P<0.01$ 。

3 讨论

利奈唑胺严重的不良反应主要为血小板减少症, 国内外报道利奈唑胺相关性血小板减少症发生率为 2.4%~64.7%^[16-20]。利奈唑胺注射液说明书中记载, 成人出现明显血小板减少 (低于正常值或基础值 75%) 发生率为 2.4% (发生率范围 0.3%~10.0%), 利奈唑胺相关血小板减少与疗程相关 (通常疗程均超过 2 周)。Hanai 等^[21]报道血小板减少 (正常值或基础值下降 $>30\%$) 发生率为 48.4% ($n=221$); Natsumoto 等^[22]报道血小板减少 (低于正常值或基础值的 50%) 发生率为 42% ($n=101$), 平均使用时间为 14 d。本文结果, 利奈唑胺相关血小板减少症发生率为 11.98% ($n=167$), 其中 1 例为重度

血小板减少。本文结果低于文献报道水平,但显著高于利奈唑胺Ⅲ期阳性药物对照的临床研究结果^[23][利奈唑胺组出现明显血小板减少(低于正常值或基础值的75%)的患者为2.4%],应引起临床关注。

文献报道,利奈唑胺致血小板减少的危险因素包括:女性、高龄、治疗周期长、联合使用抗菌药物、肾功能不全等^[8,9,24,25]。本研究对住院患者使用利奈唑胺注射液致血小板减少的危险因素进行分析。结果发现,利奈唑胺致血小板减少发生率女性略高于男性(差异无统计学意义);青年和老年患者利奈唑胺相关血小板减少发生率较高,青年患者(18~40岁)最高;肝脏、血液、肺部感染使用利奈唑胺致血小板减少的发生率较高,尤其肝脏感染的发生率最高(50.00%);血小板减少发生率随用药时间的增加而显著提高;合并使用抗菌药物越多,患者血小板减少发生率越高(联用2种及以上抗菌药物,血小板减少发生率显著提高至22.92%);以及基线 $Plt < 200.0 \times 10^9 \cdot L^{-1}$ 可能是血小板减少的危险因素。分析发现,本文结果与文献报道的利奈唑胺致血小板减少危险因素有所差异,可能源于样本量过少,存在统计偏倚。

在临床工作中,基于利奈唑胺相关性血小板减少症的危害及复杂的危险因素,应做好相关预防及处理措施:①为减少耐药细菌的产生,并确保利奈唑胺的疗效,其仅应用于治疗或预防确诊或高度怀疑敏感菌所致感染。对老年及青年严重感染患者使用利奈唑胺应特别关注。②尽可能减少联合使用抗菌药物种类。③在用药前和用药过程中均需对血常规进行监测,以减少严重不良事件的发生。④当考虑为利奈唑胺相关性血小板减少时,应立即停药,血小板一般在7~14 d即可恢复至正常/基础水平。当血小板显著降低时可考虑输注血小板、皮下注射重组人血小板生成素等治疗。

本文的分析结果对于临床安全用药有一定的提示作用。研究结果显示,使用利奈唑胺的患者多集中于男性,但血小板减少发生率女性居高;41岁以上群体使用利奈唑胺人数最多,但血小板减少的发生率却以青年患者(18~40岁)最高;肺部感染患者出现血小板减少人数最多,但肝脏感染的患者血小板减少的发生率最高。以上提示,在临床中应多关注女性、青年、肝脏部位感染的患者在使用利奈唑胺后可能引起血小板减少这一不良反应。

本研究回顾性分析了我院半年内使用利奈唑胺

注射液患者的年龄、性别、感染部位、用药情况及用药期间血小板变化,对用药后致相关性血小板减少的病例进行分析,探讨血小板减少与利奈唑胺注射液的关系。研究已严格排除混杂因素,但存在纳入的病历数较少,同时未统计患者合并症情况及入院时肝肾功能是否正常,所纳入的观察指标并不能覆盖所有影响因素,发现的相关性血小板减少表现较为单一等局限性,需要在今后深入的临床研究中进一步扩大样本量并尽可能覆盖所有影响因素以克服上述局限性。在临床研究中,利奈唑胺注射液致血小板减少的不良反应较常见,应加强利奈唑胺使用前及使用过程中血常规的监测,关注可能引起血小板减少的危险因素,保障患者用药安全。

参 考 文 献

- 1 郭代红,王丽,陈超,等. 410例住院患者的利奈唑胺用药评估及影响因素分析[J]. 中国药物应用与监测, 2011, 8(2): 69-74
- 2 马劲夫,刘勇谋,张江涛,等. 老年患者使用利奈唑胺致相关性血小板减少症回顾性分析[J]. 中国医院用药评价与分析, 2014, 14(1): 40-43
- 3 李佳,罗慧敏,范玉华,等. 某综合教学医院利奈唑胺的临床应用适应性、有效性及安全性分析[J]. 中国医院药学杂志, 2017, 37(3): 300-304
- 4 李佳,罗慧敏,范玉华,等. 我院老年患者使用利奈唑胺的不良反应分析[J]. 中国药房, 2017, 28(8): 1055-1058
- 5 赵娟,杨远荣. 抗菌药物致血小板减少文献分析[J]. 现代药物与临床, 2017, 32(10): 2025-2030
- 6 吉别克·努尔孜汗,马佳萍. 利奈唑胺引发血液反应不良的特点以及安全用药分析[J]. 中国当代医药, 2017, 24(18): 78-80
- 7 陈超,郭代红,王东晓,等. 利奈唑胺相关性血小板减少的主动监测研究[J]. 中国药物应用与监测, 2014, 11(1): 22-25
- 8 朱熙,刘丽萍,胡伟,等. 利奈唑胺致血液系统不良反应的回顾性研究[J]. 医药导报, 2017, 36(5): 579-583
- 9 郭代红,陈超,李馨,等. 6所医院414例利奈唑胺相关性血小板减少集中监测研究[J]. 药物流行病学杂志, 2013, 22(3): 109-113
- 10 胡小玲,严毅. 不可忽视利奈唑胺引起的血小板减少[J]. 药品评价, 2016, 13(8): 60-62
- 11 陈超,郭代红,曹秀堂,等. 住院患者使用利奈唑胺致相关性血小板减少症的危险因素分析[J]. 中国药物警戒, 2012, 9(2): 71-76
- 12 Niwa T, Suzuki A, Sakakibara S, et al. Retrospective cohort chart review study of factors associated with the development of thrombocytopenia in adult Japanese patients who received intravenous linezolid therapy [J]. Clin Ther, 2009, 31(10): 2126-2133
- 13 Trotti A, Colevas AD, Setser A, et al. CTCAE v3.0: devel-

- opment of a comprehensive grading system for the adverse effects of cancer treatment[J]. *Semin Radiat Oncol*, 2003, 13(3): 176-181
- 14 National Cancer Institute. Common terminology criteria for adverse events v3.0(CTCAE)[S]. Version 3.0. 2003
 - 15 Miller AB, Hoogstraten B, Staquet M, et al. Reporting results of cancer treatment[J]. *Cancer*, 1981, 47(1): 207-214
 - 16 Bishop E, Melvani S, Howden BP, et al. Good clinical outcomes but high rates of adverse reactions during linezolid therapy for serious infections: a proposed protocol for monitoring therapy in complex patients[J]. *Antimicrob Agents Chemother*, 2006, 50(4): 1599-1602
 - 17 Rao N, Hamilton CW. Efficacy and safety of linezolid for Gram-positive orthopedic infections: A prospective case series[J]. *Diagn Microbiol Infect Dis*, 2007, 59(2): 173-179
 - 18 Dong HY, Xie J, Chen LT, 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
 - 19 Hirano R, Sakamoto Y, Tachibana N, et al. Retrospective analysis of the risk factors for linezolid-induced thrombocytopenia in adult Japanese patients[J]. *Int J Clin Pharm*, 2014, 36(4): 795-799
 - 20 董海燕, 邹雅敏, 董亚琳, 等. Logistic 模型和 ROC 曲线对利奈唑胺致血小板减少症的预测分析[J]. *中国医院药学杂志*, 2013, 33(22): 1827-1831
 - 21 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
 - 22 Natsumoto B, Yokota K, Omata F, et al. Risk factors for linezolid-associated thrombocytopenia in adult patients[J]. *Infection*, 2014, 42(6): 1007-1012
 - 23 Meagher AK, Forrest A, Rayner CR, et al. Population pharmacokinetics of linezolid in patients treated in a compassionate-use program[J]. *Antimicrob Agents Chemother*, 2003, 47(2): 548-553
 - 24 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
 - 25 郑文灿, 黄梅芬, 法艳梅. 利奈唑胺致血小板减少研究进展[J]. *山西医药杂志*, 2018, 47(6): 665-668
- (2019-10-08 收稿 2020-03-24 修回)

