

利奈唑胺血药浓度与血液毒性相关性的回顾性分析

叶雪梅¹ 陈裕²

(1. 温州医科大学附属第一医院药学部 浙江温州 325035; 2. 广州市胸科医院药剂科)

摘要 目的:基于利奈唑胺浓度检测分析对利奈唑胺血液毒性的敏感指标。**方法:**采用回顾性研究方法,纳入2015年4月~2018年9月在我院使用利奈唑胺抗感染治疗并监测血药浓度的住院患者,收集利奈唑胺浓度检测前后3d的血常规指标进行比较,分析血常规指标的异常发生率,分析关键血常规指标及用药前后的差值与利奈唑胺浓度的相关性。**结果:**共收集107例使用利奈唑胺的患者,利奈唑胺的血药浓度范围6.01~37.38 $\mu\text{g} \cdot \text{ml}^{-1}$;利奈唑胺血药浓度检测前后3d,患者的红细胞计数、血红蛋白、红细胞压积、血小板计数等指标显著下降,低于正常值,且血红蛋白、红细胞计数和红细胞压积等指标的异常发生率分别为91.67%~100%,92.31%~100%,93.75%~100%。相关性分析显示,利奈唑胺血药浓度与红细胞计数和血红蛋白水平存在负相关,相关系数分别为-0.300和-0.240($P<0.05$);利奈唑胺浓度与用药前后红细胞和血红蛋白差值存在正相关,相关系数分别为0.406和0.419($P<0.05$)。**结论:**利奈唑胺治疗中,利奈唑胺血药浓度越高越容易发生红细胞和血红蛋白减少。

关键词 利奈唑胺;血药浓度;血液毒性;血红蛋白;红细胞计数

中图分类号:R978.1 文献标识码:A 文章编号:1005-0698(2020)06-0391-04

Correlation Analysis of Linezolid Concentration and Blood Toxicity

Ye Xuemei¹, Chen Yu²

1. Department of Pharmacy, the First Affiliated Hospital of Wenzhou Medical University, Wenzhou 325035, Zhejiang, China; 2. Department of Pharmacy, Guangzhou Thoracic Hospital

ABSTRACT Objective: To investigate the abnormal indexes of blood routine test in linezolid treated patients who received the detection of linezolid concentration. **Methods:** A retrospective study was conducted on the patients who admitted to the First Affiliated Hospital of Wenzhou Medical University from April 2015 to September 2018. All patients were treated with linezolid and monitored the concentration of linezolid. The blood routine indexes before and after three days of linezolid concentration detection were collected and compared. The abnormal blood routine indexes were analyzed and calculated the incidence. The key abnormal indexes and the difference value before and after medication were selected to analyze the relationship with linezolid concentration. **Results:** A total of 107 patients were enrolled in this study, whose concentration range of linezolid was 6.01-37.38 $\mu\text{g} \cdot \text{ml}^{-1}$. During the treatment of linezolid, three days before and after the detection of linezolid concentration, the blood routine indexes: erythrocyte, hemoglobin, hematocrit, platelet, and so on, were all lower than normal values. The abnormal incidence of hemoglobin, erythrocyte count and haematocrit(HCT) were 91.67%-100%, 92.31%-100%, 93.75%-100%, respectively. The correlation analysis showed that the blood concentration of linezolid was negatively correlated with erythrocyte and hemoglobin, and the correlation coefficients were -0.300 and -0.240, respectively, with statistical differences ($P<0.05$). There was a positive correlation between linezolid concentration and the difference value of red blood cells and hemoglobin before and after administration, with correlation coefficients of 0.406 and 0.419, respectively ($P<0.05$). **Conclusion:** In linezolid therapy, the higher the blood concentration of linezolid, the more likely reduction of erythrocyte and hemoglobin will appear.

KEY WORDS Linezolid; Concentration; Blood toxicity; Hemoglobin; Red blood cell

利奈唑胺是首个应用于临床的新型噁唑烷酮类抗菌药^[1],对革兰阳性菌,特别是金黄色葡萄球菌、屎肠球菌和粪肠球菌(包括耐甲氧西林葡萄球菌和万古霉素耐药肠球菌)引起的感染具有明确的临床疗

效^[2,3]。虽然利奈唑胺抗菌效果显著,但其不良反应同样不容忽视,近年来相关报道逐渐增多,其中以血液系统不良反应最为常见^[4,5]。崔向丽等^[1]报道Ⅲ期临床试验研究中,利奈唑胺,总不良反应发生率为

55.6%,其中血小板减少发生率为7.4%,贫血为4.1%,且不良反应发生与疗程相关。穆玉等^[6]对65例患者临床资料的回顾性分析显示,利奈唑胺治疗过程中血小板减少症的发生率为13.8%。毛小红等^[7]对197例利奈唑胺治疗临床资料的分析发现,利奈唑胺能引起血红蛋白减少,发生率为31.98%。

利奈唑胺的血液毒性已经引起临床广泛关注,但是其触发机制尚不明确,尤其缺少与体内暴露水平的相关研究。本文回顾性分析接受利奈唑胺血药浓度监测的住院患者血液系统的各项指标,以期发现利奈唑胺血药浓度与血液不良反应早期指标的关联性,以便临床进行有效干预。报道如下。

1 资料与方法

1.1 资料来源

收集2015年4月~2018年9月在温州医科大学附属第一医院住院治疗的,使用利奈唑胺抗感染治疗并进行血药浓度监测的患者资料。

1.2 纳入排除标准

1.2.1 纳入标准 使用利奈唑胺片剂或注射剂治疗6 d以上的患者,期间检测利奈唑胺血药浓度1次及以上;同一时间检测血常规多次则取其平均值;病例资料完整。

1.2.2 排除标准 未按稳态谷浓度进行血药浓度监测;患者利奈唑胺浓度小于 $6\mu\text{g}\cdot\text{ml}^{-1}$;检测血药浓度前后3 d未进行血常规检查;治疗中患者死亡;既往有血液系统疾病史;患者病情复杂,合并严重的肝肾功能不全,治疗时间超过1个月。

1.3 数据收集

收集患者的性别、年龄,病原学检查,利奈唑胺血药浓度等资料;以利奈唑胺血药浓度检测时间为中轴,分别收集血药浓度检测前后3 d的血常规指标检查值,包括白细胞计数、淋巴细胞绝对值、红细胞计数、血红蛋白、红细胞压积、血小板计数、平均血小板体积、平均血红蛋白浓度、血小板压积等。

1.4 血药浓度检测方法

利奈唑胺血药浓度在连续给药3 d后于下一次给药前30 min采集静脉血2 ml,离心后取上清液0.2 ml,加入10%高氯酸甲醇溶液100 μl ,涡流振荡0.5 min,18 327 $\times g$ 离心5 min,吸取上清液10 μl 。采用高效液相色谱法检测,色谱条件:色谱柱:Symmetry C₁₈(4.6 mm \times 150 mm,5 μm),流动相:乙腈-水(28:72),流速:1.0 ml \cdot min⁻¹,柱温:30 $^{\circ}\text{C}$,检测波长:254 nm^[8]。

1.5 数据分析

应用SPSS 17.0软件对所有数据进行处理,统计患者利奈唑胺血药浓度检测前后3 d的各项血常规指标检查值低于正常值的患者例数,计算指标下降患者的比例;应用spearman法分析利奈唑胺浓度与血常规指标相关性,多组数据比较采用重复测量数据的方差分析,组间两两比较采用LSD-*t*检验,两组比较采用独立样本*t*检验。

2 结果

2.1 病例基本情况

共收集253例使用利奈唑胺抗感染治疗并监测血药浓度的患者资料,其中146例因存在疗程过短、给药剂量不足、未进行稳态谷浓度监测、数据不全等原因无法进行评价,予以剔除;其余107例患者纳入研究。107例中男59例(55.14%),女48例(44.86%),平均年龄(66.77 \pm 11.79)岁,平均疗程(11.5 \pm 6.3)d;患者均行血液、痰液或尿液等病原学检查,分别检出金黄色葡萄球菌、大肠埃希菌、鲍曼不动杆菌等;利奈唑胺采用600 mg q12h给药,疗程>3 d,且在连续给药3 d后于下一次给药前30 min采集静脉血样进行浓度监测。

2.2 患者利奈唑胺血药浓度与血常规检测结果

107例患者的利奈唑胺血药浓度检测结果显示,利奈唑胺血药浓度范围为6.01~37.38 $\mu\text{g}\cdot\text{ml}^{-1}$,见图1。

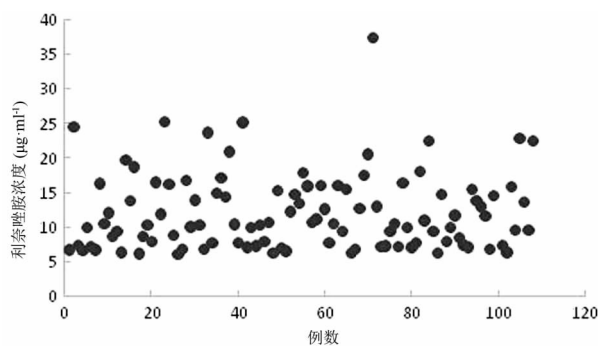


图1 107例患者利奈唑胺浓度分布图

107例患者中,在检测利奈唑胺血药浓度当天进行血常规检查的有49例,在检测前1 d进行血常规检查的有48例,前2 d检查的有55例,前3 d检查的有48例;血药浓度监测后1 d、2 d、3 d则分别有78例、45例、35例进行血常规检查。患者血常规指标检查结果见表1。血药浓度监测后3 d,患者的红细胞计数、血红蛋白、血小板计数等指标与检测血药浓度前相比,呈现下降趋势($P<0.05$)。

2.3 血常规异常指标的分析

表 1 显示,在测定利奈唑胺血药浓度的前后 3 d,血常规各项指标均呈现下降趋势,其中红细胞计数、血红蛋白水平低于正常值。统计不同时间血常规指标低于正常值的患者例数,计算指标异常发生率,结果见表 2。红细胞计数、血红蛋白、红细胞压积等指标异常发生率最高,分别为 91.67%~100%, 92.31%~100%, 93.75%~100%。

2.4 利奈唑胺浓度与红细胞和血红蛋白的相关性分析

利奈唑胺血药浓度监测后 1 d,有 78 例患者接受血常规检查,进一步行 spearman 相关分析显示,利奈唑胺血药浓度仅与红细胞计数和血红蛋白水平呈负相关,相关系数分别为-0.300,-0.240,有统计学意义

($P<0.05$),而与其他指标的相关性无统计学意义。以利奈唑胺血药浓度检测前 3d 的红细胞计数和血红蛋白水平为基线,计算基线值与血药浓度检测后 1d 检测结果的差值,将差值与利奈唑胺血药浓度进行相关性分析,其相关系数分别为 0.406,0.419,见表 3。结果表明,利奈唑胺血药浓度与红细胞计数和血红蛋白水平的差值呈正相关,利奈唑胺血药浓度上升,会引起红细胞计数和血红蛋白水平的下降,浓度越高,差值越大。独立样本 t 检验结果显示,纳入相关分析的 78 例患者利奈唑胺的平均血药浓度为 $(11.96 \pm 4.21) \mu\text{g} \cdot \text{ml}^{-1}$,与未纳入分析患者的平均血药浓度 $(12.22 \pm 8.22) \mu\text{g} \cdot \text{ml}^{-1}$ 比较,差异无统计学意义 ($P>0.05$),表明未纳入分析的患者不影响利奈唑胺与红细胞和血红蛋白的相关分析。

表 1 监测利奈唑胺血药浓度前后 3d 患者血常规指标变化 ($\bar{x} \pm s$)

血常规指标 (单位)	正常值	前 1d (n=48)	前 2d (n=55)	前 3d (n=48)	当天 (n=49)	后 1d (n=78)	后 2d (n=45)	后 3d (n=35)
白细胞计数 ($\times 10^9 \cdot \text{L}^{-1}$)	3.5~9.5	11.17 \pm 5.30	10.29 \pm 5.60	10.71 \pm 6.50	12.55 \pm 8.02	8.63 \pm 5.37	10.56 \pm 6.10	9.20 \pm 5.76
淋巴细胞绝对值 ($\times 10^9 \cdot \text{L}^{-1}$)	1.1~3.2	0.99 \pm 0.50	1.07 \pm 0.57	1.03 \pm 0.58	1.02 \pm 0.46	1.28 \pm 0.66	1.04 \pm 0.65	0.89 \pm 0.53
红细胞计数 ($\times 10^{12} \cdot \text{L}^{-1}$)	4.3~5.8	3.03 \pm 0.55	3.10 \pm 0.60	3.16 \pm 0.58	2.84 \pm 0.48	3.14 \pm 0.67	2.8 \pm 0.59 ^a	2.81 \pm 0.44 ^a
红细胞压积 (%)	0.4~0.5	0.27 \pm 0.04	0.27 \pm 0.05	0.28 \pm 0.05	0.25 \pm 0.04	0.28 \pm 0.06	0.25 \pm 0.04	0.25 \pm 0.04
平均红细胞体积 (fL)	82~100	89.31 \pm 6.18	89.19 \pm 5.80	89.96 \pm 6.45	89.28 \pm 6.15	88.85 \pm 6.33	88.47 \pm 5.59	87.54 \pm 4.72
平均血小板体积 (fL)	8.9~11.5	10.56 \pm 1.52	10.51 \pm 1.43	10.43 \pm 1.43	10.52 \pm 1.56	10.58 \pm 1.41	10.00 \pm 1.90	10.27 \pm 1.56
平均血红蛋白 浓度($\text{g} \cdot \text{L}^{-1}$)	316~354	329.55 \pm 12.57	329.60 \pm 13.26	330.37 \pm 13.13	328.13 \pm 13.93	330.06 \pm 13.97	328.87 \pm 10.81	329.22 \pm 13.10
血红蛋白 ($\text{g} \cdot \text{L}^{-1}$)	130~175	88.72 \pm 14.46	90.71 \pm 17.59	93.65 \pm 17.20	82.88 \pm 13.37	92.29 \pm 19.53	81.00 \pm 14.27 ^a	80.98 \pm 12.25 ^a
血小板计数 ($\times 10^9 \cdot \text{L}^{-1}$)	125~350	192.07 \pm 116.77	206.18 \pm 132.82	204.91 \pm 127.55	189.13 \pm 145.82	194.05 \pm 116.82	186.90 \pm 132.45	168.94 \pm 117.05
血小板压积 (%)	0.11~0.27	0.20 \pm 0.10	0.22 \pm 0.13	0.21 \pm 0.12	0.19 \pm 0.13	0.20 \pm 0.11	0.19 \pm 0.12	0.16 \pm 0.10 ^a

注:与检测血药浓度前的指标比较,^a $P<0.05$ 。

表 2 监测利奈唑胺血药浓度前后 3d 血常规指标异常发生率 [$n(\%)$]

血常规指标	前 1d(n=48)	前 2d(n=55)	前 3d(n=48)	当天(n=49)	后 1d(n=78)	后 2d(n=45)	后 3d(n=35)
白细胞计数	1(2.08)	2(3.64)	3(6.25)	0(0)	5(6.41)	0(0)	4(11.43)
淋巴绝对值	32(66.67)	30(54.55)	27(56.25)	29(58.82)	37(47.44)	27(60.00)	28(80.00)
红细胞计数	48(100.00)	53(96.36)	44(91.67)	49(100.00)	73(93.59)	44(97.78)	35(100.00)
红细胞压积	48(100.00)	55(100.00)	45(93.75)	49(100.00)	76(97.44)	45(100.00)	35(100.00)
平均红细胞体积	4(8.33)	5(9.09)	5(10.42)	0(0)	6(7.69)	5(11.11)	4(11.43)
平均血小板体积	6(12.50)	5(9.09)	8(16.67)	7(13.73)	9(11.54)	11(24.44)	5(14.29)
平均血红蛋白浓度	8(16.67)	7(12.73)	7(14.58)	11(21.57)	12(15.38)	5(11.11)	7(20.00)
血红蛋白	48(100.00)	54(98.18)	45(93.75)	49(100.00)	72(92.31)	45(100.00)	35(100.00)
血小板计数	16(33.33)	19(34.55)	16(33.33)	20(41.18)	25(32.05)	19(42.22)	14(40.00)
血小板压积	7(14.58)	(14.55)	8(16.67)	12(23.53)	15(19.23)	13(28.89)	12(34.29)

表3 患者红细胞计数和血红蛋白水平 Δ 值与利奈唑胺血药浓度的相关分析

血常规指标	Δ 值	r_s	P
红细胞计数($\times 10^{12} \cdot L^{-1}$)	0.27 \pm 0.38	0.406	0.032
血红蛋白($g \cdot L^{-1}$)	9.09 \pm 11.27	0.419	0.026

注: Δ 值:利奈唑胺血药浓度检测前3d与后1d血常规检查结果的差值。

3 讨论

血液系统不良反应是利奈唑胺最为常见和严重的不良反应之一,而探索其发生机制并进行有效的防治是目前亟待解决的问题。Senneville^[9]报道利奈唑胺用药2周以上患者主要不良反应为贫血和血小板减少。Minson等^[10]报道利奈唑胺导致血红蛋白减少的发生率为18.8%。Wu等^[11]报道非终末期肾病患者使用利奈唑胺,贫血发生率高达71.4%。以上研究表明,高龄、肌酐清除率、用药时间过长等因素与血液不良反应的发生相关。高龄患者往往存在肾功能不全,肌酐清除率下降,这会使得药物排泄变慢,容易发生蓄积;而用药时间过长也会导致药物在体内蓄积。这些因素都会影响到利奈唑胺在体内的暴露水平,因此推测利奈唑胺的血药浓度与其引起的血液学毒性存在一定的相关性。

根据已有的药动学/药效学(PK/PD)研究^[12,13],本文选取利奈唑胺浓度大于 $6 \mu g \cdot ml^{-1}$ 患者的血常规数据进行统计分析。结果显示,患者利奈唑胺血药浓度监测前后3d中,多项血常规指标均出现异常,主要有红细胞计数、血红蛋白、红细胞压积等,异常发生率分别为91.67%~100.00%,92.31%~100.00%,93.75%~100.00%。结果表明,相对于其他指标,红细胞计数、血红蛋白、红细胞压积等指标对利奈唑胺更敏感。血小板减少发生率低于红细胞计数和血红蛋白的异常发生率。血药浓度监测后1d,78例患者的血常规检查结果与血药浓度的相关性分析显示,利奈唑胺血药浓度与红细胞计数和血红蛋白水平存在负相关;而其他血常规指标如白细胞计数、血小板计数等的相关性,并无统计学意义。以测定利奈唑胺浓度前3d的红细胞计数和血红蛋白水平为基线值,血药浓度监测后1d,大部分患者的红细胞计数和血红蛋白值较基线值下降,其差值与利奈唑胺血药浓度呈现正相关,进一步表明利奈唑胺会降低红细胞和血红蛋白水平。即利奈唑胺浓度越高,红细胞计数与血红蛋白水平下降则更明显,这表明利奈唑胺浓度水平是引起红细胞计数和血红蛋白水平下降的原因之一。但利奈唑胺血药浓度与红细胞计数、血红蛋白水平的

下降差值的相关系数为0.406,0.419,相关度并不高,表明体内还存在其他因素,如疾病因素、饮食因素或者合并用药等,均有可能导致红细胞和血红蛋白下降。这些因素可能与利奈唑胺浓度产生协同作用。但由于本研究为回顾性分析,这些诸多混杂因素难以查证,尚有待进一步研究。

综合本研究的结果和文献报道,表明利奈唑胺治疗中,红细胞、血红蛋白减少的发生更常见,且利奈唑胺血药浓度越高越容易发生,临床使用利奈唑胺治疗时需要密切关注其血药浓度,必要时在药物浓度监测下调整给药方案。

参 考 文 献

- 1 崔向丽,赵志刚. 新型噁唑烷酮类抗生素利奈唑胺[J]. 中国新药杂志, 2008, 17(6):530-533
- 2 Leach KL, Brickner SJ, Noe MC, et al. Linezolid, the first oxazolidinone antibacterial agent[J]. Ann N Y Acad Sci, 2011, 1222: 49-54
- 3 刘晓,梁雁,李静姿,等. 利奈唑胺相关血小板减少症及其影响因素分析[J]. 中国新药杂志, 2013, 22(10): 1222-1227
- 4 谢法红,黄智,张浩榆,等. 抗菌药物致血液系统不良反应分析[J]. 药学实践杂志, 2017, 35(4): 298-300
- 5 赵文艳,张健. 利奈唑胺的血液系统毒性反应及其防治[J]. 药物不良反应杂志, 2012, 14(5): 294-298
- 6 穆玉,范春芳,朱铁梁,等. 重症患者利奈唑胺所致血小板减少危险因素分析[J]. 中国感染与化疗杂志, 2012, 12(1): 10-14
- 7 方洁,毛小红,陈尔真. 利奈唑胺所致中国人群血液系统不良反应的回顾性研究-青年论坛[C]. 中华医学会: 2014 全国微生物学与免疫学学术年会, 2014: 127
- 8 张秀华,胡卢丰,王志强. 高效液相色谱法测定人血浆中利奈唑胺的血药浓度[J]. 中国药学杂志, 2010, 45(118): 1417-1420
- 9 Senneville E. Risk factors for anaemia in patients on prolonged linezolid therapy for chronic osteomyelitis: a case-control study[J]. J Antimicrob Chemother, 2004, 54(4): 798-802
- 10 Minson Q, Gentry CA. Analysis of linezolid-associated hematologic toxicities in a large veterans affairs medical center[J]. Pharmacotherapy the Journal of Human Pharmacology & Drug Therapy, 2012, 30(9): 895-903
- 11 Wu VC, Wang YT, Wang CY, et al. High frequency of linezolid associated thrombocytopenia and anemia among patients with End Stage Renal disease[J]. Clin Infect Dis, 2006, 42(1): 66-72
- 12 张永煌,张善堂,张蕾,等. 重症感染患者血清中利奈唑胺的浓度测定与临床应用评价[J]. 中华医院感染学杂志, 2016, 26(3): 564-567
- 13 董海燕,董亚琳,王雪,等. 危重症感染患者血清中利奈唑胺浓度监测[J]. 中国药学杂志, 2010, 45(16): 1255-1258

(2019-10-14 收稿 2020-03-19 修回)