

· 老年人心肾疾病专栏 ·

利奈唑胺对高龄男性耐甲氧西林金黄色葡萄球菌患者血液生理指标影响及安全性分析

姜莉, 马强, 敖强国*

(解放军总医院南楼临床部肾脏病科, 北京 100853)

【摘要】目的 观察利奈唑胺对耐甲氧西林金黄色葡萄球菌(MRSA)感染的高龄男性患者血液生理指标及安全性的影响。**方法** 选取2012年4月至2013年3月在解放军总医院住院并确诊MRSA感染的46例高龄男性患者(83~95岁),均给予利奈唑胺注射液治疗,0.6g,1次/12h,疗程10~14d。比较治疗前后红细胞(RBC)、血红蛋白(HB)、白细胞(WBC)、血小板(PLT)和网织红细胞(Ret)等血液生理指标变化。观察治疗期间出血不良反应。**结果** 治疗后与治疗前比较,HB[(95.609±14.210) vs (102.478±15.941)g/L]、WBC×10¹²/L[(6.944±2.590) vs (8.728±2.277)]、Ret[(1.124%±0.844%) vs (1.789%±0.831%)]和PLT×10⁹/L[(142.913±62.065) vs (227.304±56.250)]均显著降低,差异均有统计学意义(P<0.01)。治疗期间共有22例患者发生出血倾向,出现2个部位出血患者10例(22%),3个部位出血患者4例(9%),≥4个部位出血患者2例。**结论** 利奈唑胺能降低高龄男性患者HB、PLT、Ret水平,治疗期间需警惕出血并发症。

【关键词】 利奈唑胺; 血红蛋白类; 血小板; 出血; 老年人

【中图分类号】 R592; R442.7

【文献标识码】 A

【DOI】 10.3724/SP.J.1264.2014.00027

Effect of linezolid on routine blood indices and its safety in very old males with meticillin-resistant *Staphylococcus aureus* infection

JIANG Li, MA Qiang, AO Qiang-Guo*

(Department of Geriatric Nephrology, Chinese PLA General Hospital, Beijing 100853, China)

【Abstract】 Objective To determine the effects of linezolid on the routine blood indices and investigate the safety in the very old male patients with meticillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) infection. **Methods** A total of 46 male patients (aged 83-95 years) with confirmed MRSA infection in Chinese PLA General Hospital from April 2012 to March 2013 were enrolled in this study. They were all treated with intravenous injection of 0.6g linezolid, once every 12h, for 10 to 14d. Their routine blood indices such as red blood cell (RBC), hemoglobin (HB), white blood cell (WBC), platelet (PLT) and reticulocyte (Ret) were compared before and after the treatment. The hemorrhage events were recorded during the treatment. **Results** After treatment with linezolid, the level of HB [(95.609±14.210) vs (102.478±15.941)g/L], count of WBC [×10¹²/L, (6.944±2.590) vs (8.728±2.277)], Ret [(1.124%±0.844%) vs (1.789%±0.831%)] and PLT [×10⁹/L, (142.913±62.065) vs (227.304±56.250)] were significantly decreased compared with before treatment (P<0.01). Bleeding events occurred in 22 patients. Among them, 10 patients (22%) had 2 bleeding sites, 4 patients (9%) had 3 bleeding sites, 2 patients had ≥4 bleeding sites. **Conclusion** Linezolid decreases the serum levels of PLT, HB and Ret in very old male patients with MRSA. So a special attention should be paid to bleeding during the treatment.

【Key words】 linezolid; hemoglobins; blood platelets; hemorrhage; aged

Corresponding author: AO Qiang-Guo, E-mail: aoqg301@126.com

耐甲氧西林金黄色葡萄球菌(meticillin resistant *Staphylococcus aureus*, MRSA)是高龄患者院内感染的重要病原菌之一。利奈唑胺(linezolid)作为一种新型唑烷酮类抗生素,对革兰阳性球菌具有很强的抑制作用,目前被广泛应

用于治疗MRSA感染^[1]。既往研究发现,利奈唑胺治疗过程中血小板(platelet, PLT)和红细胞(red blood cell, RBC)受到影响,因此,高龄人群应用利奈唑胺治疗的安全性仍存在争议^[2]。本研究旨在观察高龄患者应用利奈唑胺治疗后血液生理指标

的变化, 评估治疗的安全性。

1 对象与方法

1.1 对象

选取2012年4月至2013年3月在解放军总医院住院治疗高龄肺炎患者46例, 均为男性, 年龄83~95 (88.91 ± 4.85) 岁。入选患者均通过深部痰培养或血培养明确诊断MRSA感染。

1.2 排除标准

治疗前 PLT < 100 × 10⁹/L 或血红蛋白 (hemoglobin, HB) < 70g/L, 或并发血液系统肿瘤、应用抗凝药治疗、近期有出血倾向的患者。

1.3 方法

所有患者给予静脉注射利奈唑胺注射液 (斯沃, Fresenius Kabi Norge AS, 进口药品注册证号: H20110312) 治疗, 0.6g, 1次/12h, 疗程10~14d。治疗终止条件: PLT ≤ 30 × 10⁹/L, HB ≤ 50 × 10¹²/L 或出现严重出血倾向。治疗前1天及治疗终止日取卧位, 采取肘静脉血检测血常规, 包括 PLT (100~300) × 10⁹/L, RBC (4.3~5.9) × 10¹²/L, 白细胞 (white blood cell, WBC) (3.5~10.0) × 10¹²/L, HB 137~179g/L, 网织红细胞 (reticulocyte, Ret) 0.4%~2.1%。比较治疗前后各项血液生理指标变化, 同时观察治疗期间出血并发症。

1.4 统计学处理

应用SPSS15.5软件进行统计学分析。计量资料以均数 ± 标准差表示, 采用 *t* 检验。计数资料以百分率表示, 采用 χ^2 检验。相关因素分析采用Pearson相关分析。 *P* < 0.05 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 治疗前后血液生理指标比较

治疗后与治疗前比较, PLT, WBC, HB和Ret均显著降低, 差异有统计学意义 (*P* < 0.05; 表1)。

表1 血液生理指标治疗前后比较
Table 1 Comparison of blood physiological indices before and after treatment ($\bar{x} \pm s$)

Index	Before treatment	After treatment
PLT (× 10 ⁹ /L)	227.304 ± 56.250	142.913 ± 62.065**
RBC (× 10 ¹² /L)	3.419 ± 0.502	3.242 ± 0.453
WBC (× 10 ¹² /L)	8.728 ± 2.277	6.944 ± 2.590**
HB (g/L)	102.478 ± 15.941	95.609 ± 14.210*
Ret (%)	1.789 ± 0.831	1.124 ± 0.844**

PLT: platelet; RBC: red blood cell; WBC: white blood cell; HB: hemoglobin; Ret: reticulocyte. Compared with before treatment, **P* < 0.05, ***P* < 0.01

2.2 出血不良反应

治疗期间共有22例 (48%) 患者发生出血。其中, 皮肤黏膜出血20例 (43%), 消化道出血10例 (22%), 泌尿系出血6例 (13%), 呼吸道出血5例 (11%)。同时出现2个部位出血患者10例 (22%), 3个部位出血患者4例 (9%), ≥4个部位出血患者2例 (4%)。14例患者因出血并发症提前终止治疗, 1例患者因大出血死亡。

2.3 出血相关因素分析

为明确影响出血的相关因素, 进行Pearson相关分析发现, 治疗前PLT、用药天数、年龄与出血呈正相关; 其他指标与出血无明显相关性 (表2)。以出血为因变量, 治疗前PLT、年龄、用药天数等为自变量, 行多元线性回归分析发现, 治疗前PLT、用药天数和年龄是出血的独立危险因素 (表3)。

表2 出血发生的相关因素
Table 2 Spearman correlation analysis for hemorrhage

Factor	<i>r</i>	<i>P</i>
PLT before treatment	-0.450	0.002
RBC before treatment	0.046	0.762
HB before treatment	0.141	0.350
Ret before treatment	-0.180	0.230
Duration of treatment	0.405	0.005
Age	0.453	0.002
Aspirin	0.262	0.078
Clopidogrel	-0.033	0.826

PLT: platelet; RBC: red blood cell; HB: hemoglobin

表3 出血相关因素的回归分析
Table 3 Regression analysis of risk factors relative to hemorrhage

Factor	B	S.E.	<i>t</i>	<i>P</i>
PLT before treatment	-0.273	0.112	4.965	0.030
Duration of treatment	0.381	0.170	5.034	0.025
Age	0.212	0.100	4.520	0.034
Constant	-15.167	8.374	3.280	0.070

PLT: platelet

3 讨论

本研究观察了高龄男性MRSA患者使用利奈唑胺注射液后RBC, PLT, Ret等血液生理指标变化以及治疗过程中出血并发症的发生情况。结果显示, 利奈唑胺能显著降低PLT, HB和Ret水平。在治疗过程中, 48%的高龄患者存在出血倾向, 出血并发症的发生与治疗前PLT、用药天数、年龄有非常显著的正相关关系。出血应成为高龄MRSA患者应用利奈唑胺治疗最应关注的并发症之一。

利奈唑胺作为一种新型 噁唑烷酮类抗生素, 主要通过 与细菌50S亚基上核糖体RNA的23S位点结合, 阻

止70S起始复合物的形成,从而抑制细菌蛋白质的合成,发挥抑菌作用^[3]。由于利奈唑胺独特的作用位点和方式,不易与其他抑制蛋白合成的抗菌药物发生交叉耐药性,目前被广泛应用于治疗MRSA感染。在治疗普通人群MRSA感染时,利奈唑胺相对安全,但仍有较多不良反应,除了恶心、腹泻、头痛外,骨髓抑制是最严重的不良反应。尤其在高龄患者,由于骨髓造血系统以及各类血细胞功能生理性减退,更易受到药物的影响。曾有报道,高龄患者由于利奈唑胺对PLT的抑制作用引起严重出血并发症^[4]。因此,利奈唑胺在高龄患者中的安全性亟需进一步评估。

利奈唑胺的临床前研究发现,当药物剂量 > 1000mg/(kg·d)时,利奈唑胺显示出时间、剂量依赖性可逆骨髓抑制作用。低剂量[10~40mg/(kg·d)]时的血液学作用主要为对RBC和Ret的作用,对WBC和PLT的影响较轻。Ⅲ期临床试验中对其不良反应进行了研究,利奈唑胺组与对照组比较:HB降低者占5.4%和4.8%($P=0.450$),PLT降低者占2.4%和1.5%($P=0.066$),均无显著性差异。但是,Falagas等^[5]对利奈唑胺与β-内酰胺类和糖肽类治疗革兰阳性菌感染的疗效和不良反应进行荟萃分析结果表明,利奈唑胺PLT减少的发生率远高于对照组(OR=11.72,95%CI 3.66~37.57)。本研究发现在高龄男性患者中,PLT,RBC和Ret受抑制程度更为明显,考虑与高龄患者骨髓活性降低有关。Senneville等^[6]回顾性地分析了45例长期接受利奈唑胺治疗患者的临床资料,结果显示高龄是利奈唑胺致血液系统毒性反应的独立危险因素。已有大量文献证实利奈唑胺相关性贫血为铁粒幼细胞性贫血。然而,利奈唑胺引起PLT抑制的机制还不清楚,推测该不良反应的病理过程由免疫介导,这种免疫相关性PLT减少是由于药物或其代谢产物地结合于PLT膜上糖蛋白Ib/IX或IIb/IIIa,形成的免疫原性复合物与抗体Fab段结合,抗体Fc段与巨噬细胞结合,被网状内皮系统所清除,最终导致PLT减少^[7]。

利奈唑胺引起的PLT减少症多见,当PLT明显降低,同时合并其他疾病,或凝血功能障碍时,可能发生出血不良反应。本研究发现,出血不良反应发生率高达48%,涉及皮肤黏膜、消化道、泌尿系统和呼吸道等多个系统。并且,有1例患者因大出血死亡。为明确出血相关因素,通过Pearson相关分析发现,治疗前PLT、用药天数、年龄与出血呈正相关;多元线性回归分析提示,治疗前PLT、用药天数和年龄是出血的独立危险因素。既往研究也显示,高龄患者接受利奈唑胺治疗后PLT减少的发生率显著

增加^[8]。这可能与老年患者组织器官退化,药物代谢速率减慢导致毒性易蓄积有关。Takahashi等^[9]研究发现用药时间是利奈唑胺致PLT减少的高危因素;本研究结论与之基本一致,验证了利奈唑胺时间、剂量依赖性的骨髓抑制作用。

综上所述,利奈唑胺应用于治疗高龄患者MRSA感染时,需警惕血液系统毒性反应以及出血并发症。对于高龄患者,治疗前建议评估PLT基线水平,限制疗程,防止出血不良反应发生。

【参考文献】

- [1] Jiang H, Tang RN, Wang J. Linezolid versus vancomycin or teicoplanin for nosocomial pneumonia: meta-analysis of randomised controlled trials[J]. Eur J Clin Microbiol Infect Dis, 2013, 32(9): 1121-1128.
- [2] Bi LQ, Zhou J, Huang M, et al. Efficacy of linezolid on gram-positive bacterial infection in elderly patients and the risk factors associated with thrombocytopenia[J]. Pak J Med Sci, 2013, 29(3): 837-842.
- [3] Zhu DM, Zhang YY, Zhou L, et al. In vitro activities of linezolid against clinical isolates[J]. Chin J Infect Chemother, 2008, 8(2): 81-88. [朱德妹, 张婴元, 周乐, 等. 利奈唑胺的体外抗菌作用研究[J]. 中国感染与化疗杂志, 2008, 8(2): 81-88.]
- [4] Lam S. Linezolid-associated thrombocytopenia[J]. Consult Pharm, 2012, 27(7): 504-508.
- [5] Falagas ME, Siempos II, Vardakas KZ. Linezolid versus glycopeptide or beta-lactam for treatment of Gram-positive bacterial infections: meta-analysis of randomised controlled trials[J]. Lancet Infect Dis, 2008, 8(1): 53-66.
- [6] Senneville E, Legout L, Valette M, et al. 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.
- [7] George JN, Aster RH. Drug-induced thrombocytopenia: pathogenesis, evaluation, and management[J]. Hematology Am Soc Hematol Educ Program, 2009: 153-158.
- [8] Liu Y, Yu SY. The efficacy and effects on platelet of linezolid in the treatment of oldest old patients with severe infection[J]. Chin J Health Care Med, 2010, 12(3): 198-201. [刘岩, 俞森洋. 高龄严重感染患者应用利奈唑胺的疗效及其对血小板的影响[J]. 中华保健医学杂志, 2010, 12(3): 198-201.]
- [9] Takahashi Y, Takesue Y, Nakajima K, et al. Risk factors associated with the development of thrombocytopenia in patients who received linezolid therapy[J]. J Infect Chemother, 2011, 17(3): 382-387.

(编辑:王雪萍)